

利伐沙班对老年下肢骨折患者术后深静脉血栓形成发生率的影响

周煜虎, 冯阳阳, 宋建华, 刘向栋(延安大学附属医院骨科, 陕西延安 716000)

【摘要】 目的 探讨利伐沙班对老年下肢骨折患者术后深静脉血栓形成(DVT)发生率的影响。**方法** 回顾性分析该院 2013 年 9 月至 2014 年 9 月收治的 135 例行手术治疗的老年下肢骨折患者的临床资料,按照治疗方案分为对照组(67 例)和观察组(68 例),分别给予常规低分子肝素钠治疗和利伐沙班治疗。观察 2 组的 DVT 发生率以及术中出血量和不良反应发生率,并进行比较。**结果** 观察组和对照组的 DVT 发生率分别为 2.9%和 14.9%,经比较观察组显著低于对照组, $P < 0.05$;术后第 1 天、第 2 天观察组的引流量分别为 (210.3 ± 42.5) 、 (130.2 ± 30.1) mL,显著低于对照组的 (245.8 ± 45.6) 、 (115.6 ± 32.8) mL,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 对老年下肢骨折患者术后给予利伐沙班治疗可以更好地降低 DVT 发生率。

【关键词】 利伐沙班; 老年患者; 下肢骨折; 深静脉血栓形成

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)17-2543-02

Influence of rivaroxaban on occurrence rate of postoperative DVT in elderly patients with lower limb fracture ZHOU Yu-hu, FENG Yang-yang, SONG Jian-hua, LIU Xiang-dong (Affiliated Orthopaedic Hospital, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

【Abstract】 Objective To explore the influence of rivaroxaban on deep vein thrombosis(DVT) occurrence rate in elderly patients with lower limb fracture. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 135 cases of elderly lower limb fracture treated by operation in our hospital from September 2013 to September 2014. The patients were divided into control group(67 cases) and observation group(68 cases) according to the treatment schemes. The two groups were given the routine low molecular heparin sodium therapy and the rivaroxaban therapy respectively. The occurrence rate of DVT, intraoperative bleeding volume and occurrence rate of adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results** The occurrence rates of DVT in the observation group and the control group were 2.9% and 14.9% respectively, the observation group was significantly lower than the control group with statistical difference ($P < 0.05$); the drainage volumes on postoperative 1, 2 d in the observation group were (210.3 ± 42.5) mL and (130.2 ± 30.1) mL respectively, which were significantly less than (245.8 ± 45.6) , (115.6 ± 32.8) mL in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). No statistically significant difference between the two groups was found in the occurrence rate of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** For elderly patients with lower limb fracture, giving rivaroxaban can better reduce the occurrence rate of DVT.

【Key words】 rivaroxaban; elderly patients; lower limb fracture; deep venous thrombosis

深静脉血栓形成(DVT)是指血液非正常地在深静脉内凝结、阻塞管腔,导致静脉回流障碍,临床表现为疼痛、下肢肿胀、浅表静脉曲张和一些全身反应,如体温升高等^[1]。血栓形成大多发生于制动状态,对老年下肢骨折患者而言,血流缓慢,在接受手术后,还需要局部或者全身保持固定或者限制活动,因此更容易导致血栓的发生。一旦出现血栓,极易发生扩散,导致肢体深静脉主干出现血栓,引发各种血栓形成后遗症,甚至导致残疾等,严重影响到患者的正常工作和生活^[2]。为此,积极地采取有效措施以降低深静脉血栓形成的发生率至关重要。本研究中,笔者回顾性分析 135 例行手术治疗的老年下肢骨折患者的临床资料,探讨利伐沙班对老年下肢骨折患者术后 DVT 发生率的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2014 年 9 月本院骨科收治的 135 例行手术治疗的老年下肢骨折患者的临床资料,其中

男 80 例,女 49 例;年龄 61~88 岁,平均 (69.7 ± 1.3) 岁。按照治疗方案将所有研究对象分为对照组(67 例)和观察组(68 例),比较 2 组一般资料,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案获医院伦理委员会批准。

1.2 方法 对照组:给予常规低分子肝素钠治疗,给予患者皮下注射低分子肝素钠注射液(商品名:希弗全,进口药品:意大利 ALFA WASSERMANN S. p. A.;注册证号:H20090246)40 mg,1 次/天;观察组:给予利伐沙班治疗,给予患者口服利伐沙班片(商品名:拜瑞妥,进口药品:德国 Bayer Schering Pharma AG,注册证号:H20100465)10 mg,1 次/天。2 组均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标 治疗结束后,对 2 组患者进行下肢静脉彩色多普勒超声检查,了解 2 组患者的 DVT 发生率,并对 2 组患者的术后引流情况因不良反应(严重出血和肺动脉栓塞事件等)发生情况进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行处理及统计学分析,DVT 发生率和不良反应率采用 χ^2 检验,术后的引流量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 DVT 发生率比较 观察组和对照组的 DVT 发生率比较,差异有统计学意义,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 DVT 发生率比较

组别	<i>n</i>	DVT(<i>n</i>)	DVT 发生率(%)
观察组	68	2	2.90
对照组	67	10	14.90

注: $\chi^2=6.48;P<0.05$ 。

2.2 2 组术后第 1 天、第 2 天引流情况比较 术后第 1 天、第 2 天观察组的引流量均显著小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者术后第 1 天、第 2 天引流情况比较($\bar{x} \pm s$, mL)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 2 天
观察组	68	210.3 $\pm$ 42.5	130.2 $\pm$ 30.1
对照组	67	245.8 $\pm$ 45.6	115.6 $\pm$ 32.8
<i>t</i>	—	5.14	6.27
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05

注:—表示无数据。

2.3 2 组不良反应发生情况分析 治疗过程中,观察组未出现严重不良反应,对照组有 1 例患者出现肺动脉栓塞事件,经积极治疗后明显好转。2 组的不良反应发生率比较差异无统计学意义, $P>0.05$ 。见表 3。

表 3 2 组患者不良反应发生情况分析

组别	<i>n</i>	严重出血(<i>n</i>)	肺动脉栓塞事件(<i>n</i>)	不良反应发生率(%)
观察组	68	0	0	0.00
对照组	67	0	1	1.50

注: $\chi^2=0.21;P>0.05$ 。

3 讨 论

老年下肢骨折患者在接受手术之后,手术操作和穿刺以及感染等会对其血管内膜造成不同程度的损伤,一旦受损,便会导致大量血小板附着和聚集的出现,引发血栓的出现^[3]。

老年患者血液流动缓慢,在接受手术后,大多需要长时间卧床。静卧状态下,患者的下肢静脉血液循环速度明显下降^[4-5]。而且,老年患者年龄较大,大多身体各项机能均明显下降,并合并有多种疾病,一些患者还存在血栓形成史等,因此,极易导致机体高凝,引发血栓的出现^[6]。而血栓出现之后,会对血管产生堵塞,造成远端血液回流障碍,血液淤积,可出现下肢肿胀、疼痛,甚至青紫、坏死,而一旦血栓松动脱落,血块会沿着血流由下而上,堵塞肺动脉,引起肺栓塞,导致急性胸痛、咯血、呼吸困难等,危及生命^[7]。因此,下肢深静脉血栓形成是一种潜在的高危疾病。如果早期治疗不彻底,正常血管瓣膜受到破坏,远期表现为严重静脉曲张、顽固性肿胀、经久不愈的溃疡,甚至继发感染引起肢体坏死。

目前,临床大多采用皮下注射低分子肝素来预防深静脉血栓,低分子肝素对凝血因子发挥作用,抗凝血因子的活性与肝素分子的高低有关,相对分子质量越低其活性越强。但低分子肝素为皮下注射,用药后患者多因产生疼痛而终止治疗。利伐

沙班作为一种有效的口服抗凝药,在是否增加出血率、伤口延迟愈合和潜在的关节腔感染风险方面受到广泛关注。近年来,利伐沙班开始被积极地应用于对手术后下肢 DVT 的治疗和预防之中。利伐沙班具有口服方便、剂量固定、起效快速、生物利用度高、治疗窗宽、无需监测、与食物药物相互作用小等优点,不会受到患者性别和年龄等因素的影响,因此,十分适合应用于对各种老年患者的治疗^[8-9]。利用利伐沙班来治疗各种血栓栓塞性疾病,可以发挥出稳定的抗凝血和抗血栓作用,获得良好的临床效果^[10]。国外有学者通过研究报道,利伐沙班在减少有症状的下肢 DVT 发生率方面效果显著^[11]。国内也有学者通过研究发现,对行髋关节置换术后的患者采用利伐沙班抗凝治疗,患者的 DVT、非致死性肺栓塞的发生例数显著小于采用低分子肝素钙抗凝治疗的患者,且血红蛋白和血小板计数变化情况显著优于采用低分子肝素钙抗凝治疗的患者,提示利伐沙班在预防 DVT 方面有显著的临床疗效^[12]。本次研究结果显示,给予利伐沙班治疗的观察组的 DVT 发生率为 2.9%,显著低于给予常规低分子肝素钙抗凝治疗对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后第 1 天、第 2 天观察组的引流量均显著小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。该结果表明对老年下肢骨折患者术后给予利伐沙班治疗可以更好地减少 DVT 的出现。本次研究结果还显示,2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明接受利伐沙班治疗的老年下肢骨折患者具有一定的安全性,不会导致严重并发症的出现。李佩佳等^[13]报道,与低分子肝素治疗相比,给予膝关节置换术后患者利伐沙班治疗可以更好地减少下肢深静脉血栓形成,且严重出血事件很少,是一种安全有效的治疗方案,与本研究结果基本一致。但是,受到研究时间以及样本容量等因素的限制,最终的研究结果和结论可能存在一定的不准确和片面性。另外,关于利伐沙班的长期用药效果以及不良反应等相关问题,还有待在今后不断扩大样本容量,延长观察时间,予以进一步分析。因此,本研究还存在一些缺陷和不足,还需要在今后的研究中予以不断完善。

综上所述,对接受手术治疗的老年下肢骨折患者术后予以利伐沙班治疗可以更好地减少深静脉血栓形成的出现,是一种安全有效的治疗措施,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 雷胜梅,张玉梅.利伐沙班预防人工膝关节表面置换术、人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓的疗效观察[J].第三军医大学学报,2011,33(24):2635-2636.
- [2] 林金矿,李毅中,俞海明,等.利伐沙班预防老年人髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成的研究[J].中华创伤骨科杂志,2011,13(9):885-887.
- [3] 张辉良,梁俊生,张洪斌,等.不同药物对预防骨折围手术期下肢深静脉血栓形成的对比[J].实用医学杂志,2012,28(2):293-294.
- [4] 陈德强,贾世孔,王泓,等.利伐沙班预防骨科大手术术后深静脉血栓形成的有效性及安全性评价[J].天津医药,2014,42(2):176-178.
- [5] 翟志海,张昆,高月彩,等.利伐沙班对合并糖尿病的老年股骨粗隆间骨折术后下肢深静脉血栓形成的预防[J].创伤外科杂志,2011,13(6):564-566.
- [6] 权冬,朱锦宇,王华溢,等.利伐沙班与低相对分子质量肝素预防人工髋膝关节置换术后静脉血(下转第 2547 页)

典型在本质上定性划分,但在出生时没有高雄激素血症表现的男性中鉴别 SV 和 NC 是很困难的,必须借助于基因型检测,对于其他难以判断的病例也要依靠基因诊断。基因检测分析,不仅可以对疾病进行早期诊断,并且可以对患者的基因类型进行鉴别,是一种基于病因检测的确证手段,对临床具有重要的诊断价值。

目前用于检测 21-OHD 的方法有直接测序法,多重连接依赖性探针扩增技术和位点特异性 PCR-限制性酶切分析等,这些方法不同程度的存在低通量、技术操作复杂,标本易污染和成本高的缺点,不易推广到临床大规模应用。荧光偏振检测技术是一种荧光标记检测技术,利用荧光标记的探针与目的片段的扩增产物进行杂交,用荧光偏振仪检测 FP 值,阳性对照发生扩增反应,荧光标记探针与扩增产物中待测靶基因单链分子同源互补杂交,FP 值会随荧光标记分子的相对分子质量增加而增加,反之阴性对照品与荧光探针分子未发生同源杂交,荧光标记分子的相对分子质量保持不变,FP 值较阳性对照低^[4]。FP 法不需分离游离和结合的示踪物,而且所有测定均在溶液中进行,结果判断只需数字比较,不需高精度的实时荧光强度检测设备与图像分析,FP 值的大小与荧光强度无关,易实现标准化和自动化,因而具有快速、简单和准确灵敏等特点^[5]。本方法已广泛用于包括单核苷酸多态性(SNPs)和单倍型在内的基因变异研究^[6]。

本研究共收集到 2 例患者,通过本体系检测,男性患儿基因突变类型为 G56R/ 920-921insT 杂合突变,女性患儿基因突变分析提示为 I172N/Q318X 杂合突变。上述 4 种基因突变中,920-921insT 和 Q318X 为酶活性完全丧失的突变。G56R 是一种罕见的突变,保有正常酶活性的 0.7%~1.4%,表现为单纯男性化型^[7]。I172N 为中等程度的突变,保有正常酶活性 2%,为单纯男性化型中最常见的类型。21-OHD 中,95%是由于基因间重组所致,仅有 5%为自发突变^[8]。本研究中该女性患儿 I172N 为自发突变,其父母均未检测到携带此致病突变。

本研究中建立了一种基于荧光偏振的检测体系,同时联合直接测序法,对于中国人群常见的 10 种 21-OHD 进行检测,荧光偏振检测技术与直接测序法相比,两者没有明显差别,符合率高达 100%。荧光偏振检测技术是一种简单、敏感和特异的检测方法,其高通量及低廉的价格给试验带来诸多方便。先天性肾上腺皮质增生症的临床表现缺乏特异性,在新生儿时期易

与幽门狭窄,食道闭锁等疾病混淆,婴幼儿时期易与性早熟,引起两性畸形的其他疾病相混淆,经典型 CAH 严重者可出现肾上腺危象、休克等严重危害生命的并发症,为防止并发症的产生,降低病死率,早期诊断及合理治疗至关重要。基因诊断对于 21-OHD 患者的遗传咨询和产前诊断是唯一可靠的方法,本研究旨在建立一种简便、价廉、准确,可广泛应用于临床的 21-OHD 检测手段,荧光偏振检测联合直接测序法为 21-OHD 的诊断提供了新思路。

参考文献

- [1] Ma D, Chen Y, Sun Y, et al. Molecular analysis of the CYP21A2 gene in Chinese patients with steroid 21-hydroxylase deficiency[J]. Clin Biochem, 2014, 47(6): 455-463.
- [2] 郁婷婷,王剑,余永国,等. 先天性肾上腺皮质增生症基因突变位点诊断方法的建立[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(7):1236-1237.
- [3] White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(9):490-498.
- [4] 姜英浩,张澍,俞青苗,等. 宫颈癌中 EGFR 启动子甲基化荧光偏振技术检测方法研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 18(11):2162-2165.
- [5] 李丁,张菊,颜真,等. 荧光偏振技术分析全血 XPD 基因单核苷酸多态性的研究[J]. 分析化学, 2010, 9(4): 585-588.
- [6] Kwok PY, Chen X. Detection of single nucleotide polymorphisms[J]. Curr Issues Mol Biol, 2003, 5(2):43-60.
- [7] Soardi FC, Barbaro M, Lau IF, et al. Inhibition of CYP21A2 enzyme activity caused by novel missense mutations identified in Brazilian and Scandinavian patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6):2416-2420.
- [8] Massimi A, Malaponti M, Federici L, et al. Functional and structural analysis of four novel mutations of CYP21A2 gene in Italian patients with 21-hydroxylase deficiency[J]. Horm Metab Re, 2014, 46(7):515-520.

(收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-05-15)

(上接第 2544 页)

- 栓栓塞症的前瞻性随机对照研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12):1130-1134.
- [7] 张开放,郭忠卫,宋焕瑾,等. 利伐沙班和低相对分子质量肝素钙在人工关节置换术后预防深静脉血栓形成的效果比较[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(12):1148-1151.
- [8] 程文俊,王俊文,任义军,等. 利伐沙班与低分子量肝素在初次全髋关节置换术后深静脉血栓形成防治中的比较研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2012, 14(6):480-483.
- [9] 王倩,王臻,郭征,等. 切/刮除膝关节周围原发骨肿瘤置入假体或钢板后抗凝:利伐沙班的效果[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(22):3456-3462.
- [10] 王昌耀,王英振,周东生,等. 口服利伐沙班预防老年患者全膝关节置换术后深静脉血栓形成的随机对照研究[J]. 中华关节外科杂志, 2013, 7(3):336-340.

- [11] Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, et al. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(6): 652-660.
- [12] 张建宇,金云珠. 利伐沙班与低分子肝素钙预防髋关节置换术后深静脉血栓形成的疗效分析[J]. 医学综述, 2014, 20(16):3028-3030.
- [13] 李佩佳,高玉镭,王东辰,等. 利伐沙班与低分子肝素在预防人工全膝关节置换术后深静脉血栓形成的分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(11):998-1000.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-05-25)