

老龄患者膝/髌关节置换术后凝血指标的变化及抗凝治疗

牟明威¹, 王泽茂², 何鹏宇², 王小刚^{3*}

(1. 北京中医药大学附属护国寺中医医院 骨伤科, 北京 100035; 2. 北京中医药大学东直门医院 骨伤科, 北京 100700; 3. 北京市丰台中西医结合医院 骨伤科, 北京 100072)

【摘要】目的: 观察髌/膝关节置换术对老年患者体内凝血酶生成 (thrombin generation, TG)、凝血酶原片段 1+2 (prothrombin fragment 1+2, F 1+2)、凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT) 及 D-二聚体 (D-dimer, DD) 的影响, 比较达肝素钠和利伐沙班对患者术后 24 h TG 的抗凝效应。**方法:** 选取 2017 年 5 月至 2018 年 12 月在北京中医药大学东直门医院行髌/膝关节置换术老年患者 166 例, 按照随机数字表法分为 2 组, 即达肝素钠组 ($n=83$) 与利伐沙班组 ($n=83$)。在术后 6~8 h, 2 组患者分别预防性应用达肝素钠和利伐沙班, 每日 1 次。在术前、术中以及术后 24 h 采集血浆样本, 评估不同时期凝血指标的变化。**结果:** 术中 2 组患者 TG 延迟时间 [达肝素钠组: (5.48 ± 2.12) min vs. (6.32 ± 2.43) min, $P < 0.05$; 利伐沙班组: (5.39 ± 2.20) min vs. (6.37 ± 2.29) min, $P < 0.05$] 较术前明显降低, F 1+2 [达肝素钠组: (1.20 ± 0.51) pmol \cdot L⁻¹ vs. (0.77 ± 0.29) pmol \cdot L⁻¹, $P < 0.05$; 利伐沙班组: (1.18 ± 0.35) pmol \cdot L⁻¹ vs. (0.81 ± 0.33) pmol \cdot L⁻¹, $P < 0.05$]、TAT [达肝素钠组: (16.58 ± 7.06) μ g \cdot L⁻¹ vs. (4.71 ± 2.53) μ g \cdot L⁻¹, $P < 0.05$; 利伐沙班组: (16.71 ± 7.59) μ g \cdot L⁻¹ vs. (4.68 ± 2.47) μ g \cdot L⁻¹, $P < 0.05$] 和 DD [达肝素钠组: (334.39 ± 89.19) mg \cdot L⁻¹ vs. (268.82 ± 60.57) mg \cdot L⁻¹, $P < 0.05$; 利伐沙班组: (327.61 ± 73.68) mg \cdot L⁻¹ vs. (261.07 ± 68.25) mg \cdot L⁻¹, $P < 0.05$] 较术前明显升高, 具有统计学意义。达肝素钠组在术后 24 h TG 应答情况存在差异, 个体差异较大, 利伐沙班组对于 TG 应答无个体差异。利伐沙班水平与 TG 延迟时间 ($r=0.463$, $P=0.012$)、TG 达到峰值的时间 ($r=0.530$, $P=0.005$) 及 TG 凝血酶峰值 ($r=-0.598$, $P=0.001$) 显著相关。术后 24 h 利伐沙班组 TG 延迟时间 [(7.29 ± 3.0) min vs. (6.81 ± 2.97) min, $P < 0.05$] 显著高于达肝素钠组, F 1+2 [(1.06 ± 0.40) pmol \cdot L⁻¹ vs. (1.32 ± 0.62) pmol \cdot L⁻¹, $P < 0.05$] 以及 TAT [(9.82 ± 4.09) μ g \cdot L⁻¹ vs. (15.25 ± 6.03) μ g \cdot L⁻¹, $P < 0.05$] 水平显著低于达肝素钠组, 但术后 24 h 2 组患者 DD 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 髌/膝关节置换术中 TG 会升高, 在术后 24 h 利伐沙班较达肝素钠更有效地抑制 TG。

【关键词】 关节置换; 利伐沙班; 肝素

【中图分类号】 R274.9; R973.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0070-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.016

Changes of coagulation indicators and anticoagulant therapy in aged patients after total hip/knee replacement

MU Ming-wei¹, WANG Ze-mao², HE Peng-yu², WANG Xiao-gang^{3*}

(1. Department of Orthopaedics, Huguosi Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100035, China; 2. Department of Orthopaedics, Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Department of Orthopaedics, Beijing Fengtai Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Beijing 100072, China)

【Abstract】 Objective: To observe effect of thrombin generation (TG), prothrombin fragment 1+2 (F 1+2), thrombin-antithrombin com-

[收稿日期] 2019-03-08

[作者简介] 牟明威, 男, 博士, 副主任医师; 研究方向: 中西医结合骨伤; Tel: (010)83876520; E-mail: mumingweibj@163.com

[通信作者] *王小刚, 男, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 中西医结合骨伤; Tel: (010)83283204; E-mail: ftwxg@sina.com

plex (TAT) and D-dimer (DD) in elderly patients undergoing hip/knee arthroplasty, and compare the anticoagulant effect of dalteparin sodium and rivaroxaban on TG at 24 h after surgery. **Methods:** Elderly patients who underwent joint replacement from May 2017 to December 2018 were enrolled. The patients were divided into two groups according to the random number table, namely, the dalteparin sodium group ($n=83$) and the rivaroxaban group ($n=83$), dalteparin sodium was used prophylactically for the treatment of the dalteparin sodium group 6 to 8 hours after surgery, and the rivaroxaban group was treated with rivaroxaban, once a day. Plasma samples were collected preoperatively, intraoperatively, and 24 hours after surgery to assess changes in coagulation indicators at different times. **Results:** The TG lag-time of the two groups was significantly lower than that of the preoperation [dalteparin sodium group: (5.48 ± 2.12) min vs. (6.32 ± 2.43) min, $P < 0.05$; rivaroxaban group: (5.39 ± 2.20) min vs. (6.37 ± 2.29) min, $P < 0.05$]. F 1 + 2 [dalteparin sodium group: (1.20 ± 0.51) pmol \cdot L $^{-1}$ vs. (0.77 ± 0.29) pmol \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$; rivaroxaban group: (1.18 ± 0.35) pmol \cdot L $^{-1}$ vs. (0.81 ± 0.33) pmol \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$], TAT [dalteparin sodium group: (16.58 ± 7.06) μ g \cdot L $^{-1}$ vs. (4.71 ± 2.53) μ g \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$; rivaroxaban group: (16.71 ± 7.59) μ g \cdot L $^{-1}$ vs. (4.68 ± 2.47) μ g \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$] and DD [dalteparin sodium group: (334.39 ± 89.19) mg \cdot L $^{-1}$ vs. (268.82 ± 60.57) mg \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$; rivaroxaban group: (327.61 ± 73.68) mg \cdot L $^{-1}$ vs. (261.07 ± 68.25) mg \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$] were significantly higher than that of the preoperation, which was statistically significant. There was a difference in TG response at 24 h after surgery in the dalteparin sodium group, with individual differences, and there was no individual difference in TG response in the rivaroxaban group. The level of rivaroxaban was significantly correlated with TG lag-time ($r=0.463$, $P=0.012$), time to peak of TG ($r=0.530$, $P=0.005$) and TG thrombin peak ($r=-0.598$, $P=0.001$). The TG lag-time in the rivaroxaban group was significantly higher than that in the dalteparin sodium group at 24 h after surgery [(7.29 ± 3.0) min vs. (6.81 ± 2.97) min, $P < 0.05$]. The F 1 + 2 [(1.06 ± 0.40) pmol \cdot L $^{-1}$ vs. (1.32 ± 0.62) pmol \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$] and TAT [(9.82 ± 4.09) μ g \cdot L $^{-1}$ vs. (15.25 ± 6.03) μ g \cdot L $^{-1}$, $P < 0.05$] levels were significantly lower than those in the dalteparin group. However, there was no significant difference in DD between the two groups at 24 h after surgery ($P > 0.05$). **Conclusion:** TG will increase in hip/knee joint replacement. Rivaroxaban inhibited TG more effectively than dalteparin sodium at 24 h after surgery.

【Key words】 joint replacement; rivaroxaban; heparin

关节置换术后下肢深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 发生率较高, 老年患者由于活动较少、血管硬化、肥胖以及凝血指标升高等原因, 如果不进行抗栓治疗, 手术后静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的发生率为 40% ~ 60%^[1]。临床上低分子量肝素 (low molecular weight heparins, LMWH)、普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 以及戊糖磺达肝素均为骨科手术后 VTE 的常用预防药物。利伐沙班是近期应用的一种口服、高选择性、高效的活性因子 X (activated factor X, FXa) 抑制剂^[2], 该药物不仅能够抑制游离 FXa, 而且对与凝血酶原及血凝块结合的 FXa 也有抑制作用。在健康年轻人中, 其终末半衰期约为 5 ~ 9 h, 而在健康老年人中约为 13 h。约 60% 的药物通过肾脏排泄, 其余的通过粪便-胆道排出^[3]。利伐沙班可以剂量依赖的方式抑制凝血酶生成 (thrombin generation, TG), 延长凝血酶原激活时间 (prothrombin time, PT) 以及活化促凝血酶原激酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT), 剂量效应关系的可预测性无需实验室监测。目前所使用的抗凝药物均直接或间接抑制

TG, 通过体外检测患者凝血酶生成量随时间的变化比目前临床上的凝血功能试验更灵敏, 但评价老年关节置换围手术期中 TG 变化的研究较少^[4]。为进一步了解手术过程对患者凝血指标的影响, 开展有效的术后抗凝治疗, 减少术后血栓的发生, 本研究观察老年患者术中及术后的 TG、凝血酶原片段 1 + 2 (prothrombin fragment 1 + 2, F 1 + 2)、凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT) 和 D-二聚体 (D-dimer, DD) 的变化并对预防性应用达肝素钠和利伐沙班的疗效进行评价。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2017 年 5 月至 2018 年 12 月在北京中医药大学东直门医院骨科进行全髋关节置换术 (total hip replacement, THR) 或全膝关节置换术 (total knee replacement, TKR) 的患者。纳入标准: ①患者年龄 ≥ 60 岁; ②首次进行关节置换手术。排除标准: ①有获得性/遗传性出血性疾病; ②有 VTE 复发病史, 严重脏器功能不全; ③血小板数量 $< 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;

④有恶性肿瘤病史。本研究已通过本院伦理委员会批准，并所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 纳入观察期间内符合条件的所有患者，根据随机数字表法分为达肝素钠组和利伐沙班组。

1.2.2 治疗方法 所有患者分别在术前7 d和5 d停用阿司匹林和（或）华法林。在术后常规使用与大腿等长度的梯度压力袜进行VTE机械性预防。术后6~8 h，达肝素钠组患者皮下注射达肝素钠（生产厂家：常州千红生化制药股份有限公司；批准文号：国药准字H20153300），每日1次，利伐沙班组患者口服利伐沙班（生产厂家：德国Bayer AG；批准文号：注册证号H20181084）进行预防性抗凝治疗，每日1次。达肝素钠组10例患者由于体重<50 kg，用药剂量为2500 u，其余为5000 u，利伐沙班组所有患者用药剂量均为10 mg。所有手术均由3名资深外科医生采用相似手术技术和方法进行。

1.2.3 血样采集和凝血指标测定^[5] 采集静脉血样对凝血标志物进行检测，时间分别为：术前麻醉室采集和植入关节时，进行预防性抗凝治疗后平均16.4 h内。采集术后血样，制备乏血小板血浆（platelet poor plasma, PPP），分装后于-80℃冻存。检测前将样品融化。使用KX-21细胞分析仪进行全血细胞计数检测，采用免疫比浊技术检测DD，利用酶联免疫吸附试验检测F1+2和TAT，分别使用Berichrom Antithrom试剂盒和Berichrom Heparin试剂盒进行抗凝血酶试验和达肝素钠/利伐沙班-抗FXa活性检测。

1.2.4 凝血酶生成检测^[6] 使用Calibrated Automated Thrombogram系统，通过PPP-Low试剂检测TG。使用KX-21全血细胞计数分析仪检测FBC，分别采用促凝血酶原激酶和肌动蛋白FS试剂检测患者PT和APTT。检测TG曲线的参数包括TG延迟时间、达到峰值时间（time to peak, TTP）、凝血酶峰值、曲线下区域面积[即内源性凝血酶活性（endogenous thrombin potential, ETP）]。良好TG应答是指：①ETP和凝血酶峰值降低；②TG延迟时间和TTP（与术前值进行比较）延长。不良TG应答是指：①ETP和凝血酶峰值提高；②TG延迟时间和TTP缩短。

1.3 统计分析

使用SPSS 22.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均值±标准差表示，采用 t 检验进行比较。非正态分布的计量资料以中位数（第25和75四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，采用非配对Mann-Whitney检验进行比较。计数资料以例数与百分率表示，采用 χ^2 检验进行比较。采用Spearman秩相关检验分析变量之间的相关性。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

共纳入166例患者，每组各83例。2组患者年龄、性别、体质指数（body mass index, BMI）、既往病史、THR与TKR患者比例及肌酐、肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）等基线指标比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。见表1。

表1 2组患者基线资料比较

项目	达肝素钠组 ($n=83$)	利伐沙班组 ($n=83$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	66.9±5.3	67.0±6.9	0.045	0.964
性别(女/男)	56/27	59/24	0.255	0.614
正常/超重/肥胖	20/32/31	20/23/40	2.614	0.271
既往病史[$n(\%)$]				
关节炎	76(91.6)	79(95.2)	0.876	0.349
类风湿性关节炎	3(3.6)	6(7.2)	0.470	0.493
既往THR或TKR	10(12.0)	4(12.0)	2.808	0.094
吸烟	11(13.3)	16(19.3)	1.106	0.293
THR/TKR	37/46	41/42	0.387	0.534
肌酐($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	67.59±22.72	64.55±20.31	0.909	0.365
GFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	87.19±31.25	90.92±36.74	0.705	0.482

2.2 2组患者不同时间TG参数比较

手术时未有患者由于术中失血而需要输红细胞或血小板。每组各有2例患者从抗凝预防用药开始到最后一次采集血样之间需要输血超过2 U红细胞。2组患者术中TG延迟时间与TTP均较术前显著降低，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。而ETP与凝血酶峰值均较术前显著提高，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。这一结果提示，所有患者术中凝血能力增强，见表2。

达肝素钠组患者中,有 23 例 (27.7%) 表现为良好 TG 应答,有 3 例 (3.6%) 表现为不良 TG 应答,其余患者并未表现出明确的 TG 应答模式,无法进行准确分组。与术中比较,达肝素钠组患者术后 TG 延迟时间显著提高,ETP 值显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与术前比较,达肝素钠组患者术后 TG 延迟时间、TTP 时间、ETP 与凝血酶峰值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

利伐沙班组患者中,有 73 例 (88.0%) 患者表现为良好 TG 应答,未见患者表现不良 TG 应答。与术中比较,利伐沙班组术后患者 TG 延迟时间、TTP 时间显著提高,ETP、凝血酶峰值显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与术前比较,利伐沙班组患者术后 TG 延迟时间、TTP 时间、ETP 与凝血酶峰值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

与达肝素钠组比较,利伐沙班组患者术后 TG 延迟时间、TTP 时间、ETP 与凝血酶峰值等指标的

术中较术前变化值、术后较术中变化值显著提高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

Spearman 秩相关检验分析表明,术后 24 h 应用利伐沙班与 TG 延迟时间 ($r = 0.463$, $P = 0.012$)、TTP ($r = 0.530$, $P = 0.005$) 及凝血酶峰值 ($r = -0.598$, $P = 0.001$) 显著相关。

2.3 2 组患者不同时间其他凝血标志物值比较

所有患者术前 FBC, PT 和 APTT 均正常。2 组患者术中和术后 PT (10.0 ~ 12.0s) 和 APTT (21.0 ~ 31.5s) 均在正常参考范围内。

2 组患者术中 TAT、F 1 + 2 水平较术前显著提高,利伐沙班组患者术后 TAT、F 1 + 2 水平较术中显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患者术中 DD 水平较术前显著提高,术后较术中显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。利伐沙班组患者术后 TAT、F 1 + 2 水平较达肝素钠组显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),但 DD 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组患者不同时间凝血酶生成参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	例数	术前	术中	术后	F 值	P 值
TG 延迟时间 (min)						
达肝素钠组	83	6.32 ± 2.43	5.48 ± 2.12 [*]	6.81 ± 2.97 [#]	5.863	<0.001
利伐沙班组	83	6.37 ± 2.29	5.39 ± 2.20 [*]	7.29 ± 3.08 [#]	30.637	<0.001
TTP 时间 (min)						
达肝素钠组	83	10.47 ± 4.10	8.82 ± 3.75 [*]	9.29 ± 3.93	3.882	0.022
利伐沙班组	83	10.31 ± 4.74	8.91 ± 3.66 [*]	12.95 ± 5.08 [#]	16.995	<0.001
ETP (nmol · L ⁻¹)						
达肝素钠组	83	1276.91 ± 439.17	1452.30 ± 467.26 [*]	1289.69 ± 417.63 [#]	4.074	0.018
利伐沙班组	83	1285.72 ± 447.12	1426.57 ± 489.71 [*]	1101.56 ± 406.79 [#]	10.930	<0.001
凝血酶峰值 (nmol · L ⁻¹)						
达肝素钠组	83	152.18 ± 36.85	194.83 ± 49.51 [*]	172.95 ± 31.86	6.539	0.002
利伐沙班组	83	159.77 ± 76.27	189.52 ± 74.22 [*]	85.61 ± 33.50 [#]	57.280	<0.001

注: * $P < 0.05$ 表示与术前比较; [#] $P < 0.05$ 表示与术中比较

表 3 2 组患者凝血酶生成参数变化值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

参数	达肝素钠组 ($n = 83$)	利伐沙班组 ($n = 83$)	Z 值	P 值
术中至术前				
TG 延迟时间 (min)	0.58 (0.21, 0.95)	3.26 (2.14, 4.38)	20.700	<0.001
TTP 时间 (min)	-0.63 (-1.02, -0.24)	2.72 (1.45, 3.99)	22.973	<0.001
凝血酶峰值 (nmol · L ⁻¹)	31.26 (11.63, 50.89)	-65.80 (-104.00, -27.6)	20.589	<0.001
ETP (nmol · L ⁻¹)	15.36 (5.13, 25.59)	-17.52 (-28.31, -6.73)	12.258	<0.001

续表3 2组患者凝血酶生成参数变化值比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

参数	达肝素钠组($n=83$)	利伐沙班组($n=83$)	Z 值	P 值
术后至术中				
TG 延迟时间(min)	1.43(0.58, 2.28)	3.07(1.41, 4.73)	8.012	<0.001
TTP 时间(min)	1.60(1.09, 2.11)	4.31(2.08, 6.54)	10.793	<0.001
凝血酶峰值($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	-21.92(-35.18, -8.66)	-113.35(-116.08, -60.62)	15.320	<0.001
ETP($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	-116.50(-168.16, -64.84)	-163.53(-235.86, -91.20)	4.852	<0.001

表4 2组患者不同时间其他凝血标志物值比较($\bar{x} \pm s$)

参数	例数	术前	术中	术后	F 值	P 值
TAT($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)						
达肝素钠组	83	4.71 \pm 2.53	16.58 \pm 7.06 [*]	15.25 \pm 6.03	113.723	<0.001
利伐沙班组	83	4.68 \pm 2.47	16.71 \pm 7.59 [*]	9.82 \pm 4.09 ^{#△}	112.790	<0.001
F 1+2($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)						
达肝素钠组	83	0.77 \pm 0.29	1.20 \pm 0.51 [*]	1.32 \pm 0.62	28.591	<0.001
利伐沙班组	83	0.81 \pm 0.33	1.18 \pm 0.35 [*]	1.06 \pm 0.40 ^{#△}	22.671	<0.001
DD($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)						
达肝素钠组	83	268.82 \pm 60.57	334.39 \pm 89.19 [*]	282.67 \pm 99.23 [#]	37.860	<0.001
利伐沙班组	83	261.07 \pm 68.25	327.61 \pm 73.68 [*]	271.39 \pm 68.07 [#]	36.982	<0.001

注: * $P < 0.05$ 表示与术前比较; [#] $P < 0.05$ 表示与术中比较; [△] $P < 0.05$ 表示与达肝素钠组比较

3 讨论

关节置换是目前常用于老年患者的骨科手术之一, 由于体质特殊, 老年患者术后抗凝对于减少术后血栓性并发症的发作有重要意义。因此只有了解术中和术后患者的凝血指标变化, 才能对不同环节进行针对性地药物预防, 以达到最佳效果。在 THR 手术中, 由静脉淤滞/缺氧合并局部血管和骨创伤会引起组织因子(tissue factor, TF)释放, 激活凝血系统, 产生大量凝血酶。虽然有研究指出凝血系统从手术起开始激活, 但其起始的机制尚不清楚^[7]。凝血酶的含量不能直接定量检测, 因此体内只能采用替代标志物(即 F 1+2、TAT 及 DD)进行 TG 检测, F 1+2、TAT 及 DD 与 TG 成比例生成。但这些标志物的半寿期很短, 仅有几分钟, 只能部分代表 TG 的生成量。因此本研究通过体外检测血浆中凝血酶随时间的生成量, 可以获得患者 TG 激活、增值和延迟期的更多信息, 从而对整个围手术期凝血过程有更全面的认识。

本研究共对 166 例接受选择性髋/膝关节置换术的老年患者进行了检测, 术中血样在新的髋/膝

关节植入时(手术创伤最大的时刻)采集。与其他研究结果一致^[8], 本研究发现术中 F 1+2、TAT 和 DD 增加, 术中 TG 也会提高, 且 THR 和 TKR 提高的程度相近, 提示患者在手术过程中微血栓可能已开始形成。术前分别有 50%、27% 和 60% 的患者 DD、TAT 和 F 1+2 超出正常范围, 说明高龄以及慢性炎症均为造成患者高凝状态的因素。因此本研究认为在骨科手术前预防性抗凝治疗可能对于预防或降低术中凝血指标变化更为有效。

本研究比较了达肝素钠和利伐沙班对术后 24 h TG 的效应。在达肝素钠组, 从术中到术后, 患者 TG 变化出现较大的个体差异, 有 27.7% 的患者 TG 降低(即良好 TG 应答), 3 例(3.6%)表现为不良 TG 应答, 其余患者虽然应用了达肝素钠, 但在术后 24h 未检测出抗凝效果。通过体外试验使用健康个体的富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)和 CAT 系统证明在相同抗 FXa 活性浓度下, LMWH(那屈肝素, 依诺肝素和达肝素钠)对于 TG 的抑制效应不同。抗 FXa 活性大于 $0.4 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的达肝素钠能够显著降低 TG, 但低于此浓度则无显著

变化。在达肝素钠组,患者抗 FXa 效应无法检出,有 27.7% 的患者 TG 受到抑制,即使 LMWH 的抗凝机制并不完全清楚,但其在骨科手术后 VTE 的预防效应已得到大型临床试验的证实^[9],达肝素钠在凝血通路不同时期发挥抑制效应,因此其抗凝效应非常复杂且存在较大的个体差异。相反,利伐沙班术后 24 h TAT、F 1+2 及体外 TG 的效应均比达肝素钠组更为显著,这是由于利伐沙班对 FXa 具有高度特异性、直接抑制以及在血浆中半寿期更长,在老年患者中这一特点尤其突出,利伐沙班不仅可以抑制游离 FXa 还可以抑制与血凝块结合的 FXa。本研究认为利伐沙班对 TG (体内和体外) 激活和增值期均有高效抑制作用, Turpie 等^[10] 的试验结果也证实了这一点。TG 参数变化对于研究不同抗凝剂的作用机制具有重要意义,仅根据 ETP 不能对不同抗凝剂的效应进行比较, TG 检测可以作为描述不同抗凝剂药代动力学特征的工具^[11],但应用于临床实践前还需进一步对检测和试剂进行标准化修订。利伐沙班以剂量依赖的方式延长 PT, 本研究中利伐沙班用药后 15~18 h PT 值在正常范围内,这可能是由于利伐沙班血浆水平 (中位数 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 以及使用的促凝血酶原激酶浓度低。最近的体外试验发现使 PT 加倍所需的利伐沙班浓度为 $0.7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其浓度高于其他促凝血酶原激酶,说明 Innovin 是灵敏度较低的 PT 试剂^[12]。

综上所述, 本研究发现老年患者在全髋/膝关节置换术中 TG 明显提高。达肝素钠对于骨科手术后 24 h TG 的效应具有高度的个体变异。利伐沙班对 TG 的效应具有更好的个体一致性, 同时其在抑制术后体内和体外 TG 方面均较达肝素钠更有效。

【参考文献】

[1] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿

瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南 (2015 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42 (20): 979-991.

[2] Ramacciotti E, Fareed J. Rivaroxaban for post-discharge thromboprophylaxis; the MARINER trial [J]. Int Angiol, 2018, 37 (6): 427-430.

[3] 蔡俊, 顾晓民. 全膝关节置换术后不同时机抗凝药物使用疗效和安全性的评价 [J]. 浙江医学, 2016, 38 (6): 433-434.

[4] Helin T A, Virtanen L, Manninen M, et al. Effects of thromboprophylactic doses of apixaban and rivaroxaban on coagulation and thrombin generation in association with total hip replacement [J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43 (4): 562-569.

[5] Gionis M N, Ioannou C V, Kontopodis N, et al. Heparin resistance and coagulation activation rebound effect after anticoagulant withdrawal; beneficiary effect of adjuvant antiplatelet therapy [J]. Int Angiol, 2016, 35 (2): 170-177.

[6] 龚小伟, 刘介, 李琪, 等. 凝血酶生成试验与常规凝血功能检测对血浆样本测试结果的相关性分析 [J]. 中国输血杂志, 2018, 31 (7): 741-744.

[7] 杨域, 张卫, 程飏. 不同激活剂对人富血小板血浆形成凝胶及释放活性物质影响的实验研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33 (1): 12-17.

[8] Virtanen L, Salmela B, Leinonen J, et al. Laboratory-monitored fondaparinux and coagulation activity in association with total hip replacement [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25 (6): 597-603.

[9] Herrmann R, Thom J, Wood A, et al. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban [J]. Thromb Haemost, 2014, 111 (5): 989-995.

[10] Turpie A G, Lassen M R, Davidson B L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial [J]. Lancet, 2009, 373 (9676): 1673-1680.

[11] 黄永苇, 张强. 创伤性凝血功能障碍发生机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58 (20): 110-112.

[12] 郭书英. 利伐沙班预防关节置换术后深静脉血栓形成的研究现状 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (15): 1405-1407.

(本文编辑: 任洁)