

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0031-04

## 关节置换术后深静脉血栓形成的预防与治疗

【作者】 田华

北京大学第三医院骨科 (北京 100091)

【中图分类号】 R543.6

【文献标识码】 B

深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 是人工关节置换术后最常见的并发症。关节置换术后 DVT 发生率之所以很高, 主要是因为具备了形成血栓的必要条件即符合了 Virchow 定律<sup>[1]</sup>: 血流缓慢 (术前由于关节疼痛而活动量少, 术后制动等)、血液高凝状态 (手术创伤、高龄、制动等) 以及血管内皮的损伤 (术中关节脱位、截骨时直接损伤、血管扭曲等)。国外文献报道, 在未采取任何预防措施的情况下, 膝关节置换术后下肢深静脉血栓的发生率为 40% ~ 84%; 髋关节置换术后发生率为 45% ~ 57%, 其中约 2/3 发生于小腿的肌间静脉丛<sup>[2]</sup>。绝大部分深静脉血栓为隐匿起病, 没有任何临床表现。我国及其他亚洲国家的研究发现, 关节置换术后 DVT 发生率也很高。在一项亚洲 7 个国家 19 个骨科中心的 407 例全髋、全膝关节置换及髋关节骨折手术 AIDA 研究表明<sup>[3]</sup>, 在完成静脉造影的 278 例患者中, 发生 DVT 120 例, 占 43.2%。邱贵兴等<sup>[4]</sup>报告, 关节置换术后 DVT 的发生率增高, 未预防组为 30% (16/52), 预防组为 1.8% (8/68)。余楠生等<sup>[5]</sup>报告, 2001 至 2005 年间髋关节置换术后 DVT 发生率为 20% (83/402), 膝关节置换术后为 58.2% (109/187)。吕厚山等<sup>[6]</sup>报告, 1997 至 1998 年间髋关节和膝关节置换术后 DVT 发生率为 47.1%。

髋、膝关节置换是导致 DVT 发生的高危因素。并且有研究表明 DVT 的形成与肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 之间存在明显的相关性<sup>[7]</sup>。因此, 采取合理的预防措施、降低关节置

换术后 DVT 的发生率成为目前骨科医生的共识。其最终目的是降低致死性肺栓塞的发生率, 同时, 能够减轻患者的痛苦, 有利于患者的康复。目前, 文献报道致死性肺栓塞的发生率为 0.1% ~ 0.5%, 是关节置换术后最常见的死亡原因, 因此预防 DVT 和 PE 的发生具有重要的意义<sup>[8]</sup>。

预防 DVT 形成的措施主要包括机械预防和药物预防两方面。机械性预防包括术后早期活动、充气式下肢血运仪、足踝泵以及梯度压力弹力袜等。预防的药物包括华法林、普通肝素、低分子肝素及 Xa 抑制剂等。关于选用何种抗凝药物进行 DVT 的预防目前存在一些争议。有研究发现积极的抗凝治疗虽能降低致死性肺栓塞的发生率, 但同时增加出血并发症的发生, 其最终死亡率与采用单纯性机械性预防无明显差别<sup>[9]</sup>。因此, 作为临床医生, 应权衡抗凝获益与出血风险, 合理用药。另外有研究表明, 椎管内麻醉也能够降低关节置换术后 DVT 的发生率<sup>[10]</sup>。

### 麻醉方式对 DVT 发生的影响

研究表明, 椎管内麻醉 (硬膜外麻醉或腰麻) 与全麻相比, 能够降低关节置换术后 DVT 的发生率。这是由于椎管内麻醉时抑制了交感神经, 从而导致下肢血管扩张、血流量增加。如果椎管内麻醉配合控制性低血压, 会减少术中出血, 保持血容量, 从而进一步增加下肢的血流量, 降低 DVT 的发生机会。

### 药物预防

#### 2.1 华法林

华法林通过阻断维生素 K 在肝脏内的转换,

从而抑制了维生素 K 依赖性的凝血因子 II, VII, IX 以及 X 的产生, 达到抗凝目的。研究表明, 与不采取任何预防措施相比, 华法林能使 DVT 的发生率降低达 80%, 使近端 DVT 发生率降低 70%<sup>[11]</sup>。华法林的起始剂量国外一般建议为 5 ~ 10mg。服用华法林期间应监测凝血酶原时间 (PT), PT 应维持在正常范围的 1.3 ~ 1.5 倍。由于不同单位之间 PT 存在差异, 因此, 目前建议以凝血酶原国际标准化比率 (INR) 作为监测指标, INR 应控制在 1.8 ~ 2.5 之间。

华法林的优势在于口服给药, 患者依从性好。缺点是用药期间需要监测 INR, 起效慢 (具有滞后效应), 容易与其他药物发生相互作用, 同时有导致出血并发症的风险。研究表明, 低剂量华法林预防用药能够降低无症状早期血栓脱落的风险, 从而降低 PE 的发生<sup>[12]</sup>。

## 2.2 普通肝素

普通肝素是一种分子量介于 12 000 ~ 15 000D 之间的糖氨基多糖 (GAG) 混合物。肝素的主要抗凝效应是通过与抗凝血酶 III (AT III) 的相互作用而实现的。这种相互作用提高了 AT III 抑制凝血因子 II a、X a 及 IX a 的能力。肝素能够比 X a 因子更快的与凝血酶结合, 并通过形成四价的肝素复合物等使凝血酶失活, 从而达到抗凝的目的。

固定剂量的普通肝素不能明显降低关节置换术后近端 DVT 的发生率。个体化调整剂量后能在一定程度上减低 DVT 的发生, 但需要监测活化部分凝血活酶时间 (APTT), 使 APTT 在正常对照的 1.5 ~ 2.5 倍 (50 ~ 70 秒)。

## 2.3 低分子肝素

低分子肝素是普通肝素通过酶解等方式而形成的分子量介于 1000 ~ 10 000D 之间的低分子量肝素混合物。它保留了肝素独有的能与抗凝血酶 III 相结合的戊糖基。由于肝素对凝血酶 II a 的灭活作用存在分子量依赖现象, 因此, 低分子肝素对 X a 因子的拮抗作用比对 II a 因子的拮抗作用更

明显。与普通肝素相比, 低分子肝素对血小板的抑制作用以及对血管通透性增加的影响更小, 因此, 导致出血并发症的发生概率也更小<sup>[13]</sup>。

大部分研究发现, 低分子肝素与低剂量华法林相比, 在降低关节置换术后 DVT 发生率方面无明显差别。低分子肝素导致的出血性并发症尽管较普通肝素为低, 但比低剂量华法林高 2 ~ 4 倍<sup>[14]</sup>。因此, 在美国市场, 华法林仍作为第一位抗凝药物用于关节置换术后 DVT 的预防。低分子肝素预防关节置换术后 DVT 疗效肯定, 并且起效快, 不需要监测。可以术前 12h 开始用药, 但由于关节置换多采用椎管内麻醉, 为了避免椎管内出血性并发症, 目前建议手术 4 ~ 6h 后给以半量抗凝药物, 或者术后 12 ~ 24h 后给以全量抗凝。但普通肝素及低分子肝素只能静脉及皮下给药, 不能口服, 患者出院后的依从性差。另外, 应用肝素 (尤其是普通肝素) 还可能诱发肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced-thrombocytopenia, HIT)<sup>[15]</sup>。术后应用肝素是 HIT 发生的危险因素, 在 1 周内应注意监测血小板的数量, 如果有明显的下降 (>50%), 则应改用非肝素类抗凝药物。

## 2.4 其他抗凝药物

2.4.1 阿司匹林 美国 ACCP 指南以及中国《预防骨科大手术深静脉血栓形成指南 (草案)》都指出阿司匹林不能单独用于关节置换术后 DVT 的预防<sup>[8,16]</sup>, 但关于阿司匹林对 DVT 预防作用的研究越来越多。虽然有些非随机临床研究报道阿司匹林能够降低症状性 PE 的发生率, 但也有研究发现, 服用阿司匹林并不能降低关节置换术后 DVT 的发生率, 因此, 是否将阿司匹林作为预防用药仍存有争议<sup>[17]</sup>。北京大学第三医院进行的回顾性研究发现, 髌膝关节置换术后口服阿司匹林联合机械性预防与低分子肝素联合机械性预防相比, 无论总 DVT 发生率、近端 DVT 发生率还是 PE 发生率均无明显区别, 但在减少出血性并发症和心

脑血管并发症方面具有潜在的优势<sup>[18]</sup>。

**2.4.2 磺达肝癸钠** 磺达肝癸钠是 Xa 因子抑制剂,通过直接抑制凝血 Xa 因子而达到抗凝作用,研究证实出血性并发症明显减少。

### 机械性预防

在过去的 10 年中,越来越多的骨科医师采用机械性预防手段预防关节置换术后深静脉血栓形成,这是由于机械性预防不增加出血的风险并且不需要监测。常用的机械性预防的方式包括充气式下肢血运仪、充气式足踝泵以及梯度压力弹力袜等。有研究表明充气式足踝泵或下肢血运仪单独使用时,能够降低下肢远端 DVT 的发生率,但同时增加了近端 DVT 的形成;但与阿司匹林同时使用时能够降低近端和远端 DVT 的发生率<sup>[19]</sup>。因此,一般建议机械性预防与药物预防同时使用。尽管梯度压力弹力袜在临床上常用的机械性预防方式,但有研究发现,单独使用时并没有减低 DVT 的发生率。我国的 DVT 预防草案中建议以下情况禁用物理预防措施:①充血性心力衰竭,肺水肿或下肢严重水肿;②下肢深静脉血栓症、血栓性静脉炎或肺栓塞;③间歇充气加压装置和梯度压力弹力袜不适用于下肢局部情况异常(如皮炎、坏疽、近期接受皮肤移植手术)、下肢血管严重的动脉硬化或其他缺血性血管病、腿部严重畸形等。

### DVT 的诊断和治疗

DVT 的诊断需要结合患者的临床表现(如下肢肿胀、小腿压疼、Homan 征阳性等)和辅助检查。诊断 DVT 最敏感的方法是血管造影,可以发现无症状的早期 DVT。目前临床常用的筛查手段是下肢血管彩色超声检查。但敏感性与准确性与医生的技术以及仪器本身的性能有很大关系,具有一定的假阳性和假阴性。

一旦确诊下肢 DVT,应该积极治疗。最主要目的是防止致死性肺栓塞的发生,其次是降低

DVT 的复发,并最大限度的减少血栓后静脉炎综合征的发生率。

对于已经确诊的下肢近端 DVT,应该进行快速的静脉内肝素化治疗。目的是通过对内源性凝血系统快速发生作用而防止血栓的扩大或脱落而导致肺栓塞。肝素化治疗的参考指标是将 APTT 延长至正常的 2 倍。但是,如果关节置换术后 5d 内给以快速的肝素化治疗,会导致 1/3 左右患者出血性并发症增高,因此需密切观察。有研究发现,皮下注射低分子肝素对于近端 DVT 和 PE 同样具有很好的治疗效果。

对于下肢近端的 DVT 和 PE 而言,肝素治疗的时间一般为 1 周,在静脉应用肝素的第一天开始口服华法林,建议应用 3~6 个月。监测 INR 使其保持在 2.0~3.0。长期应用华法林的禁忌证包括妊娠、肝功能不全、严重的酒精依赖、难以控制的高血压以及活动性出血等。近期的研究发现,延长口服抗凝时间能够降低血栓栓塞性疾患的发生率以及晚期的复发率。如口服华法林半年与 6 周相比,前者能使晚期 DVT 的发生率降低 50%。因此,一旦发生近端 DVT 或 PE,则建议华法林抗凝半年。

对于下肢远端 DVT 的治疗意见存在争议。但近期的研究发现,如果不给以任何治疗,远端 DVT 患者有可能逐渐发生近端 DVT<sup>[20]</sup>。因此,对于下肢远端 DVT 患者应采用口服华法林治疗。

如果患者存在全身抗凝的绝对禁忌证,或者患者在肝素治疗(APTT 达到治疗要求)期间出现复发性肺栓塞,则建议行下腔静脉滤网植入。滤网植入后能阻止 98% 以上脱落后栓子进入肺动脉及其分支,从而大大降低肺栓塞的发生。但也有学者报道,植入滤网与否与患者的总体死亡率没有关系<sup>[21]</sup>。因此,临床不应将滤网植入作为预防肺栓塞的常规方法。

总之,深静脉血栓形成是关节置换术后最常见的并发症,应该采取积极的预防措施,最大限

度的防止致死性肺栓塞的发生。目前,一般建议采取多模式的综合预防方式。包括术前及术后停用促凝药物、尽量选择椎管内麻醉,术中避免粗暴操作,减少血管内皮损伤,术后注意补充血容量,选用合适的抗凝药物和鼓励患者尽早活动,并配合充气性足踝泵等机械性预防。一旦术后发现DVT,尤其是下肢近端DVT,则应积极进行抗凝治疗,必要时可以考虑下腔静脉滤网植入手术,防止肺栓塞的发生。

### 【参考文献】

- [1] Dickson, B. C. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. University of Toronto Medical Journal, 2004, 81: 166-171
- [2] Geers WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism: Six American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, 2001, 119: 1325-1755
- [3] Pivella F, Wang CJ, Lu H, et al. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia: an epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. J Thromb Haemost, 2005, 3: 2664-2670
- [4] 邱贵兴, 杨庆铭, 余楠生, 等. 低分子肝素预防髋、膝关节术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究. 中华骨科杂志, 2006, 819-822
- [5] 余楠生, 陈东峰. 关节置换术后静脉血栓栓塞症的若干问题探讨. 中国骨科, 2005, 1: 44-48
- [6] 吕厚山, 徐斌. 人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成. 中华骨科杂志, 1999, 19: 155-156
- [7] Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. Circulation, 2003, 107 (23 Suppl.): S122-S130
- [8] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004, 126 (3 Suppl): S338-S400
- [9] Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82-A (7): 929-938
- [10] Hollmann MW, Wiecek KS, Smart M, et al. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. Reg Anesth Pain Med, 2001, 26 (3): 215-222
- [11] Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82-A (7): 929-938
- [12] Fitzgerald RH Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83-A (6): 900-906
- [13] Miric A, Lombardi P, Sculco TP. Deep vein thrombosis prophylaxis: a comprehensive approach for total hip and total knee arthroplasty patient populations. Am J Orthop, 2000, 29 (4): 269-274
- [14] Friedman RJ. Extended thromboprophylaxis after hip or knee replacement. Orthopedics, 2003, 26 (2 Suppl): S225-S230
- [15] Pesce V, Patella V, Scaraggi A, et al. Thrombocytopenia after total knee arthroplasty. Orthopedics, 2008, 1 (12)
- [16] 预防骨科大手术深静脉血栓形成指南(草案). 中华骨科杂志, 2007, 27: 790-792
- [17] Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. J Arthroplasty, 2001, 6 (3): 293-300
- [18] 田华, 宋飞, 张克等. 阿司匹林预防关节置换术后血栓栓塞性疾病的疗效和安全性研究. 中华医学杂志, 2007, 87 (47): 3349-3352
- [19] Berend KR, Lombardi AV Jr. Multimodal venous thromboembolic disease prevention for patients undergoing primary or revision total joint arthroplasty: the role of aspirin. Am J Orthop, 2006, 35 (1): 24-29
- [20] Parisi R, Visonà A, Camporese G, Verlato F, Lessiani G, Antignani PL, Palareti G. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. Int Angiol, 2009, 28 (1): 68-72
- [21] White RH, Zhou H, Kim J, et al. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. Arch Intern Med, 2000, 160: 2033-2041