

【综述】

通信作者:徐海斌(1964-),男,河南新乡人,学士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:脊柱与关节疼痛的基础与临床。

硬膜外低压麻醉(hypotensive epidural anesthesia, HEA)通常保持平均动脉压在50~60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),比单纯的硬膜外麻醉更能增加下肢的血流量,从而降低VTE的发生率。HEA还可降低术中失血量,减少输血,从而减少了血液的淤滞和血栓的发生,而全身麻醉则使下肢血流显著减少,有利于DVT的形成。

1.8 其他因素 骨水泥的应用^[9]、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、高脂血症、既往有VTE病史,以及有基因缺陷病史(包括c蛋白缺乏症、抗凝血酶缺乏症及高黏蛋白综合征等)的患者均易发生DVT。活动受限患者(包括截瘫、卒中、高龄等)也易发生DVT。

2 DVT 预防

2.1 基本预防措施 术中操作轻柔;规范使用止血带;术后抬高患肢,鼓励患者早期行踝关节屈伸功能锻炼及股四头肌等长收缩运动,术后3 d开始膝关节被动活动,逐渐增加角度并转为主动锻炼,尽早下床活动;术中和术后适度补液;戒烟、戒酒、控制血糖及血脂等。

2.2 物理预防措施 主要指通过一些物理方法代替行走过程中肌肉的加压泵作用,促进术后因麻醉或卧床不能行走患者的血液循环,减少DVT的发生。机械性预防方法具有安全、经济等优点,已广泛用于各种手术后,主要包括下肢静脉泵、间歇充气加压装置及梯度压力弹力袜等。但并非所有患者都能采用物理预防,需排除有心血管疾病或局部皮肤有病变的患者。

2.3 药物预防措施 TKA后通过应用药物预防DVT形成是DVT预防的主要措施,并广泛应用于临床。2009年中华医学会骨科学分会颁布《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[10],更是极大地推进了我国TKA后DVT药物预防的发展。

2.3.1 维生素K拮抗剂 代表药物为华法林,其通过抑制维生素K依赖性凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)的合成而起到抗凝作用,对DVT的预防有良好作用^[11-12]。华法林的最大优点是价格低廉、服用方便,缺点是起效慢、个体差异大、有出血倾向,需监测凝血酶原时间以调整剂量,同时易受食物和药物的影响。

2.3.2 阿司匹林(aspirin, ASA) 自ASA的抗血小板聚集作用被发现以来,其就被用于DVT的防

治。ASA具有安全、便宜、耐受性良好、起效快、不需监控等优点,同时还能够降低易位骨化的发生率^[13],而且具有预防心脑血管疾病的功效,此外其出血性并发症风险低^[14]。但Brookental等^[15]研究发现,ASA与安慰剂组对比差异无统计学意义。中华医学会发布的指南^[10]中并未建议使用ASA作为预防血栓的药物,国内骨科学界已很少应用此类抗血小板聚集药物预防DVT。

2.3.3 LMWH LMWH作为目前国内应用最广泛的预防性抗凝药物,具有较安全、无需常规血液学监测等优点。邱贵兴等^[16]通过多中心选取120例患者进行随机对照研究,发现LMWH可有效预防DVT的发生,同时对于已经发生的DVT有良好的治疗效果,不良反应发生率较低。美国胸科医师协会在指南中建议:择期行TKA的患者,术前12 h或术后12~24 h给予LMWH常用剂量,或术后4~6 h给予常用剂量的1/2,第2天恢复至常用剂量^[4]。但LMWH的给药方式为皮下注射,部分患者不能耐受。

2.3.4 凝血酶抑制剂 主要药物为希美加群。Salazar等^[17]和Lazo-Langner等^[18]发现,凝血酶抑制剂预防DVT的作用与LMWH、维生素K抑制剂相当,其不需要调整剂量,可固定给药,且起效迅速,抗凝作用消失快,不需监测凝血功能,较安全。

2.3.5 Xa因子抑制剂 Xa因子是体内2条凝血途径的交汇点,Xa因子抑制剂包括间接、直接Xa因子抑制剂。(1)间接Xa因子抑制剂(如磺达肝癸钠):Turpie等^[19]通过对4组随机双盲对照试验进行Meta分析,证实磺达肝癸钠与依诺肝素比较,在降低了DVT发生率的同时并不增加出血风险,但其给药方式仍为皮下注射。(2)直接Xa因子抑制剂:近年研制的利伐沙班、阿哌沙班是Xa因子直接抑制剂,均为口服药物,生物利用度高^[20],无需监测。此类药物与Xa因子的活性部位直接结合,且具有高亲和力,可抑制Xa因子的活性,对动脉和静脉血栓均具有抗栓作用,对TKA术后DVT的预防作用较伊诺肝素疗效更佳,而出血的发生率相似^[21-22]。由于其临床应用时间较短,且价格昂贵,难以在基层推广。目前虽有报道称利伐沙班组的切口并发症较低分子量肝素组发生率高,但作者同时指出需进一步长期随访才能进行评估^[23]。

3 DVT 辅助检查及诊断

下肢DVT可分为远端DVT(腓静脉血栓形成)

和近端 DVT (包括腘静脉、股静脉、股深静脉和髂静脉), 后者大多由腓静脉血栓发展而来^[24]。近端 DVT 典型症状为患肢无力、肿胀和压痛, 下肢肿胀的平面和程度与受累静脉、血栓大小和形成速度有关。远端 DVT 起病多隐匿, 可无自觉症状, 或只有患肢轻度疼痛和沉重感, 逐渐出现膝关节以下肿胀, 腓肠肌深压痛或 Homan 征 (迫使足部背屈时出现腓肠肌不适或疼痛) 为其重要体征。但 50% ~ 80% 的 DVT 患者无临床症状^[25], 更多的是通过辅助检查进行筛查而获得诊断。

3.1 静脉造影 静脉造影既往为诊断 DVT 的“金标准”^[26], 其优点在于不仅能证实有无血栓形成, 而且能了解血栓大小和确切部位。缺点是为有创检查、费用昂贵, 且不适用于碘过敏及肾功能不全患者。

3.2 B 型超声和彩色多普勒超声 B 型超声和彩色多普勒超声目前在国际上被公认为方便、无创、具有一定可靠性的 DVT 筛查诊断方法, 其既可获得血管壁、血管腔和管周结构的二维图像, 又可动态观察血流状态和侧支循环情况, 并且能判断血栓部位, 确定病变范围, 了解管腔阻塞程度, 评价疗效, 弥补了 X 线造影的某些不足。彩色多普勒超声的敏感性、特异性及准确性均较高^[27]。对有高危因素的关节置换患者应视下肢深静脉的彩色多普勒超声检查为常规检查, 但彩色超声多普勒的操作者必须具有专业资质和经验, 否则影响其诊断结果。

3.3 血浆 D-二聚体 血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白的特异降解产物, 可作为体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物^[28]。血浆 D-二聚体的检测对急性 DVT 的诊断具有高度的敏感性^[29]。研究证实, 术后血浆 D-二聚体的检测结果较术前明显增高, 应高度怀疑血栓形成, 但由于其特异性低^[30], 且易受抗凝药物的影响^[31-32], 需配合彩色超声多普勒检查进行排除, 必要时需行下肢深静脉造影检查。

4 DVT 治疗

DVT 一旦确诊应尽早治疗, 而临床治疗 DVT 的最理想目标是迅速祛除血栓, 缓解症状, 恢复静脉血流, 预防血栓延伸, 恢复并维持静脉瓣膜功能^[33]。目前 DVT 的治疗方法主要有手术治疗和药物治疗。药物治疗包括抗凝和溶栓治疗, 抗凝药物包括 LM-WH、华法林等, 抗凝治疗是治疗 DVT 的关键, 虽不能溶解已形成的血栓, 但可通过延长凝血时间来预

防血栓的滋长、繁衍和再发, 有利于促进早期血栓的自体消融。溶栓药物主要包括链激酶和尿激酶, 可以及时、有效地治疗 DVT。溶栓治疗已经逐渐成为 DVT 基本的、主要的治疗方法, 但不同的用药途径对治疗效果有影响。近年来, 导管溶栓术发展迅速, 被越来越多地应用于 DVT 的治疗。

手术治疗包括静脉血栓取出术、下腔静脉滤器置入、超声消融及激光治疗。一般认为, 血栓尚未与静脉内腔粘连的 48 h 之内为取栓术的最佳时机, 手术时间越早越好。如果病期超出上述时间, 由于血管内膜广泛粘连而出现继发性或混合性血栓, 即使手术能够清除大部分血栓, 由于血管内膜受损, 结果往往以失败告终。手术治疗尚存有争议, 目前仍以药物治疗为主。

综上所述, TKA 后 DVT 的形成重在预防, 这种预防应以术前患者 DVT 的相关因素评估为基础。随着对 DVT 的逐步认识和重视, 以及对凝血和纤溶过程和机制的深入研究, 将找到更安全有效的抗凝药物。联合基本预防和物理预防方法, TKA 术后 DVT 的形成将会得到有效预防, 尤其是致死性 PE 的发生率将得以降低。

参考文献:

- [1] Carr A J, Robertsson O, Graves S, et al. Knee replacement [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9823): 1331-1340.
- [2] Falck-Ytter Y, Francis C W, Johanson N A, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (Suppl 2): e278S-e325S.
- [3] 吕厚山, 徐斌. 人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成 [J]. *中华骨科杂志*, 1999, 19 (2): 155.
- [4] Geerts W H, Bergqvist D, Pineo G F, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133 (6 Suppl): 381S-453S.
- [5] Heit J A, O'fallon W M, Petterson T M, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162 (11): 1245-1248.
- [6] Ruggieri P, Montali M, Pala E, et al. Clinically significant thromboembolic disease in orthopedic oncology: an analysis of 986 patients treated with low-molecular-weight heparin [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102 (5): 375-379.
- [7] Severinsen M T, Johnsen S P, Tjønneland A, et al. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study [J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21 (4): 268-

- 272.
- [8] Botch K H, Braekkan S K, Mathiesen E B, *et al.* Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (1): 121-127.
- [9] 雷光华,陈鑫,李康华,等. 全髋关节置换中骨水泥对老年患者凝血功能的影响[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27 (10): 736-739.
- [10] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29 (6): 602-604.
- [11] Lieberman J R, Barnes C L, Lachiewicz P F, *et al.* Venous thromboembolism debate in joint arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91 (Suppl 5): 29-32.
- [12] Xing K H, Morrison G, Lim W, *et al.* Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over time? A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Thromb Res*, 2008, 123 (1): 24-34.
- [13] Markel D C, York S, Liston M J, *et al.* Venous thromboembolism management by American Association of Hip and Knee Surgeons [J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25 (1): 3-9.
- [14] Sharrock N E, Gonzalez D V A, Go G, *et al.* Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466 (3): 714-721.
- [15] Brookenthal K R, Freedman K B, Lotke P A, *et al.* A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty [J]. *Arthroplasty*, 2001, 16 (3): 293-300.
- [16] 邱贵兴,杨庆铭,余楠生,等. 低分子肝素预防髋、膝关节手术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26 (12): 819-822.
- [17] Salazar C A, Malaga G, Malasquez G, *et al.* Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 (4): CD005981.
- [18] Lazo-Langner A, Rodger M A, Wells P S. Lessons from ximelagatran: issues for future studies evaluating new oral direct thrombin inhibitors for venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, 15 (3): 316-326.
- [19] Turpie A G, Bauer K A, Eriksson B I, *et al.* Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of randomized double-blind studies [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162 (16): 1833-1840.
- [20] Eikelboom J W, Weitz J I. New anticoagulants [J]. *Circulation*, 2010, 121 (13): 1523-1532.
- [21] 李军,崔晓丙,王健,等. 利伐沙班预防髋膝关节置换术后静脉血栓疗效的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (27): 3127-3130.
- [22] 张开放,郭忠卫,宋焕瑾. 利伐沙班和低分子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.
- [23] Jameson S S, Rymaszewska M, James P, *et al.* Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94 (17): 1554-1558.
- [24] Kim Y H, Oh S H, Kim J S. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85 (5): 661-665.
- [25] 邱贵兴,戴成,杨庆铭,等. 预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议: 深静脉血栓形成预防座谈会纪要 [J]. 中华骨科杂志, 2005, 25 (10): 636-640.
- [26] Kyrle P A, Eichinger S. Deep vein thrombosis [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9465): 1163-1174.
- [27] 何文. 下肢深静脉血栓形成的超声检查 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83 (7): 615-617.
- [28] Shitrit D, Izicki G, Shitrit A B, *et al.* Normal D-dimer levels in patients with latent tuberculosis infection [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005, 16 (1): 85-87.
- [29] Lennox A F, Delis K T. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients [J]. *J Vasc Surg*, 1999, 30 (5): 794-803.
- [30] Diamond S, Goldweber R, Kats S. Use of D-dimer to aid in excluding deep venous thrombosis in ambulatory patients [J]. *Am J Surg*, 2005, 189 (1): 23-26.
- [31] Sasaki S, Miyakoshi N, Matsuura H, *et al.* Prospective study on the efficacies of fondaparinux and enoxaparin in preventing venous thromboembolism after hip fracture surgery [J]. *J Orthop Sci*, 2011, 16 (1): 64-70.
- [32] Niimi R, Hasegawa M, Shi D Q, *et al.* The influence of fondaparinux on the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis by soluble fibrin and D-dimer [J]. *Thromb Res*, 2012, 130 (5): 759-764.
- [33] 张柏根. 下肢深静脉血栓形成治疗和预后的几个问题 [J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21 (2): 81-83.

(本文编辑:王 燕)