

透析患者全髋关节置换术围手术期下肢深静脉血栓预防策略

史占军 徐祎骏 王健 张洋



史占军, 现任南方医科大学附属南方医院关节与骨病外科主任、博士生导师。任中华医学会骨科学分会、中华医学会骨科分会关节外科学组、中国医师学会骨科分会、中国生物材料学会骨修复材料与器械分会、广东省医师学会骨科分会委员; 广东省关节外科学会及广东省关节外科学分会青年委员会主任委员; 中国残疾人协会肢体康复委员会关节学组常委; 华裔骨科学会中国分会及亚太人工关节学会中国分会常务理事 《中国矫形外科杂志》副总编辑 《中国中西医结合杂志》专家编辑委员会常务编委 《中华骨科杂志》、《Journal of Arthroplasty》、《中国组织工程研究与临床康复》、《中华关节外科杂志(电子版)》编委 《中华外科杂志》特约编委。

【摘要】 目的 探讨对于合并肾功能衰竭需要规律透析的患者, 在全髋关节置换术围术期的个体化抗凝指导方案, 并作出经验性总结。方法 回顾性分析 2010 至 2013 年在南方医院关节骨病外科行全髋关节置换术(THA), 同时伴有肾功能衰竭并行规律血液透析治疗的患者共 17 例。所有患者术前 4 d、术前 1 d 分别予无肝素透析; 术前准备完善后, 在腰麻下行生物型假体 THA; 术后所有静脉药物均用 100 ml 液体配制, 控制麻醉泵频率低于 15 min/次。术后 6 h 予首剂低分子肝素(LMWH), 同时抬高患肢, 予以双下肢气动加压抗栓泵治疗及患者主动踝泵锻炼。术后 24 h 下地活动, 术后第 3 天开始进行规律的 LMWH 透析。对围术期临床指标及术后关节功能评分等进行统计学分析。结果 入院时 17 例患者平均肾功能指标: 血肌酐(CR) (524.5 ± 119.3) $\mu\text{mol/L}$, 血尿素氮(BUN) (19.8 ± 2.2) mmol/L ; 血钾 (5.3 ± 1.0) mmol/L ; 凝血指标: 凝血酶时间(TT) (16.6 ± 2.1) s, 部分凝血活酶时间(APTT) (32.0 ± 1.6) s。经两次无肝素透析, 透析过程中无透析器及管路内凝血发生。术后第 2 天复查: CR (241.1 ± 107.9) $\mu\text{mol/L}$, BUN (12.2 ± 2.7) mmol/L , 血钾 (4.8 ± 0.6) mmol/L , TT (15.1 ± 2.0) s, APTT (32.6 ± 1.5) s。入院时患者患侧髋关节 Harris 评分为 (39.2 ± 4.7) 分, 术后随访 1 年平均 Harris 评分为 (73.6 ± 16.7) 分; 所有患者均无明显血栓相关不良反应发生, 未见假体脱位、假体周围骨折及明显假体松动下沉。结论 对于肾衰并行规律透析的 THA 患者, 采用上述抗凝方案, 能够安全度过围手术期; 术后随访患髋功能恢复良好, 无血栓及血栓相关不良事件发生。

【关键词】 关节成形术, 置换, 髋; 肾功能衰竭; 透析; 抗凝

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2015.06.013

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学南方医院关节与骨病外科

通信作者: 史占军 Email: nfgk@sohu.com

Preventive strategy for deep venous thrombosis of lower limb in perioperative period of total hip arthroplasty in hemodialysis patients

Shi Zhanjun , Xu Yijun , Wang Jian , Zhang Yang. Department of Orthopaedics , Nanfang Hospital Southern Medical University , Guangzhou 510515 , China

Corresponding author: Shi Zhanjun , Email: nfgk@sohu.com

【Abstract】 Objective To discuss individualized anticoagulant solutions for hemodialysis (HD) patients with renal failure during the perioperative period of total hip arthroplasty. **Methods** Retrospective analysis was conducted on 17 cases of total hip arthroplasty (THA) combined with regular dialysis because of renal failure from 2010 to 2013 in the department of orthopedic surgery in Southern Hospital. All the patients were performed with heparin - free HD on four days and one day before the operation; after the completion of the preoperative preparation , THA with biological prosthesis was performed under spinal anaesthesia. All the postoperative intravenous drugs were mixed with 100ml fluid , and the anesthesia pump frequency was controlled less than 15 min/time. The first administration of low molecular weight heparin (LMWH) was given 6h after the operation; meanwhile the injured limb was lifted with bilateral pneumatic antithrombotic pressure pump therapy and ankle pump exercise of the patients. Walking activities started from 24h after the operation. Regular LMWH HD started on 3rd day after THA. The perioperative clinical indicators and postoperative joint function scores were statistically analyzed. **Results** Average renal functional parameters at the admission of the 17 cases were as follows: creatinine(CR) (524. 5 ± 119. 3) μmol/L , blood urea nitrogen(BUN) (19. 8 ± 2. 2) mmol/L; K (5. 3 ± 1. 0) mmol/L , blood coagulation indexes: thrombin time(TT) (16. 6 ± 2. 1) s , activated partial thromboplastin time(APTT) (32. 0 ± 1. 6) s. There was no blood coagulation in the dialyzer or in the dialysis tubes. Re - examination results on 2nd day after the operation were as follows: CR(241. 1 ± 107. 9) μmol/L , BUN (12. 2 ± 2. 7) mmol/L , potassium(4. 8 ± 0. 6) mmol/L , TT (15. 1 ± 2. 0) s , APTT (32. 6 ± 1. 5) s. The average Harris hip score of the injured hips of the patients at the admission was (39. 2 ± 4. 7) , average Harris hip score at the one - year follow - up was (73. 6 ± 16. 7) . None of the patients presented thrombosis - related adverse reactions , prosthesis dislocation , prosthesis periphery fractures , or obvious prosthesis loosening. **Conclusion** For the THA patients with HD for renal failure , the application of the anticoagulant solution mentioned above can help with a safe perioperative period , with good recovery of the function of the injured hip during the postoperative follow - up , as well as no incidence of thrombosis or thrombosis - related adverse reactions.

【Key words】 Arthroplasty , replacement , hip; Renal failure; Dialysis; Anticoagulants

全髋关节置换术(total hip arthroplasty , THA) 作为治疗晚期股骨头坏死、髋关节骨关节炎以及部分股骨颈骨折的方法 , 其有效性及安全性已经得到了广泛认同。然而国外学者曾报道慢性肾功能衰竭患者行人工全髋关节置换术时伴随着高并发症发生率和高病死率 , 这与肾病患者的代谢失衡、终末期肾病的自然病程及手术创伤应激有关 , 因此对于合并肾功能衰竭患者 , 充分的术前准备及合理的围术期管理将十分重要^[1 2]。

据 2012 年第九版美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians , ACCP9) 指南 , 在未经预防的情况下 , THA 术后深静脉血栓形成(deep venous thrombosis , DVT) 的发生率高达 40% ~ 60%^[3]。《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》指出 , 髋、膝关节置换围手术是静脉血栓栓塞症(venous thrombus embolism , VTE) 风险高发期 , 推荐围手术期采用综合措施进行静脉血栓预防 , 其中抗凝药物的使用是关键之一^[4]。但指南涉及内容仅

具有普遍规律性 , 对于合并特殊疾病病例尚缺少个体化指导 , 且现有其他指南中也未明确阐述对于肾功能衰竭并行规律透析的患者应如何进行抗凝治疗。2008 年以来 , 南方医科大学南方医院关节与骨病外科成功为多例合并肾衰并规律透析的患者进行了 THA 手术 , 本研究对 2008 年至 2011 年在南方医科大学南方医院关节与骨病外科行 THA 手术 , 同时伴有肾功能衰竭需行规律血液透析治疗的患者共 17 例进行回顾性分析 , 对围术期下肢深静脉血栓预防作出经验性总结。

资料与方法

一、一般资料

本研究纳入 2008 年 9 月至 2011 年 10 月 , 南方医科大学南方医院关节与骨病外科收治的合并慢性肾功能衰竭并规律透析治疗的人工全髋关节置换术患者 17 例。其中男 8 例 , 女 9 例; 诊断股骨头坏死 7 例 , 髋关节骨关节炎 7 例 , 股骨颈骨折 3 例; 其中 9

例患者合并高血压,6例患者合并糖尿病,1例患者合并慢性心功能不全。所有患者均规律透析1年以上(1~9年),平均(5.2±1.6)年;患者年龄55~78岁,平均(63±6)岁;所有患者均为初次接受单侧THA治疗。纳入及排除标准:(1)具有髌关节置换手术指征且合并慢性肾功能不全,血肌酐(creatinine,CR)>300 μmol/L;(2)进行规律透析时间>1年;(3)初次行单侧髌关节置换术;(4)排除除原发病外其他可能影响肾功能指标的疾病。

二、术前评估

所有患者经骨盆正位平片检查(或并髌关节磁共振)确诊,入院后经医师详细记录患者病史及合并症、基础疾病及其用药情况,常规行胸部X线片、心电图、肾脏超声、骨密度检查,进行血、尿、大便常规检查及肝肾功能、电解质、凝血功能、感染二项(C-反应蛋白、降钙素原)等检查,并行髌关节功能评分(Harris评分)及疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS评分)^[5,6]。对于合并心功能不全的患者行心脏超声检查;对于合并内科基础疾病如糖尿病、高血压等患者,应详细记录患者的血压、血糖情况,并在术前先行内科治疗控制相应基础疾病。

三、术前合并症处理

按照专科会诊建议,对于合并有高血压病的患者术前血压控制在150/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以内;合并有糖尿病患者空腹血糖控制在8.0 mmol/L以内,餐后血糖控制在10 mmol/L以内。针对肾功能不全的患者,请肾内科专科指导围术期处理,防控水、电解质、酸碱平衡紊乱,纠正贫血和凝血功能障碍,预防感染等。

四、手术实施

手术均在蛛网膜下腔阻滞麻醉下由同一手术医师实施,手术取平卧位,髌关节直接外侧入路,使用生物型假体,术中及术后常规使用头孢唑啉预防感染,术后常规留置引流管引流24 h。术后使用自体血回输器进行自体血回输,17例患者术中均未输注异体血。

五、围术期处理

所有患者术前4天、术前1天分别予无肝素透析,术前1天复查肾功能、电解质、凝血指标。术前准备完善后,在蛛网膜下腔阻滞麻醉下行生物型假体THA手术,记录术中出血量。术后患者的患肢于外展30°中立位固定,双下肢适当进行关节活动或行双下肢肌肉静力收缩。为控制液体入量,术后所有静脉药物均用100 ml液体配制,药物控制麻醉泵的频率低于15 min/次。术后留置关节腔引流管

24 h,记录引流量及自体血回输量。

术后6 h予首剂低分子肝素(Low molecular weight heparin,LMWH),同时抬高患肢,根据美国骨科医师协会(American Academy of Orthopedic Surgeons,AAOS)指南,在患者可下地活动前,予以双下肢气动加压抗栓泵持续治疗及患者主动踝泵锻炼^[7]。术后第2天复查肾功能、电解质、凝血功能等指标。术后第3天开始行规律LMWH透析,未使用利伐沙班、低分子肝素、华法林等额外抗凝剂。术后第5天常规行下肢深静脉彩色超声及骨盆正位X线平片检查。

六、统计学分析

数据应用SPSS 18.0软件进行统计学处理。对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示,对不符合正态分布的计量资料采用中位数±四分位数间距表示。应用student-t检验对术前、术后髌关节功能评分(Harris评分)及疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)进行比较,取P<0.05界定差异有统计学意义。

结果

一、临床指标及手术资料分析

经两次无肝素透析后复查,CR为448.0 μmol/L,血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)(16.0±2.3) mmol/L,血钾(4.4±0.8) mmol/L,凝血酶时间(thrombin time,TT)(15.9±2.2) s,部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)(32.0±1.6) s。经过上述围术期处理,患者术后2 d的CR较术前CR有明显下降,差异有统计学意义(t=0.99,P<0.05);术后2 d的BUN较术前下降,差异有统计学意义(t=1.48,P<0.05);术后2 d血钾较术前明显下降,差异有统计学意义(t=2.17,P<0.05);TT术前术后无明显差异(t=0.81,P>0.05);APTT术前术后无明显差异(t=1.18,P>0.05)。透析过程中无透析器及管路内凝血发生(表1)。

手术持续时间47~95 min,平均(62±15) min;术中出血量200~450 ml,平均(270±50) ml;术后引流量140~390 ml,平均(228±50) ml;自体血回输量100~150 ml,平均(130±25) ml。所有患者术中及术后无大出血、小出血事件发生。所有患者术后均未发生下肢深静脉血栓、关节假体位置异常及关节假体周围骨折等不良反应。

表1 入院时及手术后2天肾功能及凝血指标的对比($n=17, \bar{x} \pm s$)

	血肌酐(CR)	尿素氮(BUN)	血钾	凝血酶时间(TT)	活化部分凝血酶时间(APTT)
入院时	524.5 ± 119.3	19.8 ± 2.2	5.3 ± 1.0	16.6 ± 2.1	31.6 ± 1.4
术后2d	241.1 ± 107.9	12.2 ± 2.7	4.8 ± 0.6	15.1 ± 2.0	32.6 ± 1.5
<i>t</i> 值	0.99	1.48	2.17	0.81	1.18
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

二、术后随访

出院后对患者进行定期复查随访,术后3个月、6个月、1年返院评估术侧 Harris 评分、VAS 评分及影像学检查。17例患者术前患侧髌关节 Harris 评分为0~60分,平均(39 ± 5)分;随访1年后平均 Harris 评分为70~95分,平均(74 ± 17)分,差异有统计学意义($t=1.15, P<0.05$)。患者术前 VAS 评分为4~8分,平均(6.1 ± 1.5)分;术后1年 VAS 评分为0~3分,平均(1.0 ± 0.6)分,差异有统计学意义($t=0.91, P<0.05$)。所有患者均无明显血栓相关不良反应发生,未见假体脱位、假体周围骨折及明显假体松动下沉。

及透析治疗,围手术期处理往往具有一定的特殊性^[8]。肾衰导致的体内低钙、高磷、骨营养不良状态,会使患者骨折愈合缓慢,常易导致骨折延迟愈合或不愈合;同时,常常伴发于肾衰的维生素 D 代谢障碍、甲状旁腺机能亢进、代谢性酸中毒,都会造成不同程度的骨质疏松,导致内固定失败的风险增高。因此,对于此类患者,一旦发生股骨颈骨折,各种切开复位内固定术往往不是最佳选择。Currie 等^[9]的临床研究发现,约41%的肾衰合并股骨头骨折患者接受内固定术后,会出现骨折不愈合。因此,有理由认为,对于此类患者优先考虑行 THA,或许能够有效避免骨折不愈合和长期卧床并发症。

二、肾衰患者抗凝治疗的矛盾

循证医学已经证实,THA 患者术后深静脉血栓高发,无论是 ACCP 还是 AAOS 都建议对于高血栓风险患者进行围手术期血栓预防,在无相关禁忌的情况下推荐使用抗凝药物。对于肾功能衰竭的患者,由于其体内电解质、酸碱平衡的紊乱,加之代谢废物浓度的积累,以及肾衰患者限制液体摄入等原因,其血液粘滞度较一般患者为高,更容易发生深静脉血栓。所以,肾衰患者行 THA 属于高血栓风险患者,需要进行更为积极的血栓预防。另一方面,肾衰患者由于体内长期的毒素累积,导致全身动静脉血管脆性增加、血小板功能异常,因此常常表现为出血后止血功能不良^[10]。同时,肾衰患者常常需要规律透析,必要的术前透析,可快速降低体内血肌酐、尿素氮水平,维持血离子、水电解质平衡。有研究认为术前需有效控制体内 CR、BUN,即 $BUN < 20 \text{ mmol/L}$ 、 $CR < 445 \text{ mmol/L}$ ^[11]。所以肾衰患者同时也是高出血风险患者。

肾衰患者在进行抗凝的时候,由于同时涉及到控制出血风险、透析对药物的影响问题,所以对其抗凝方案需要进行合理规划和考量,抗凝药物的选择也尤其需要仔细斟酌。

三、肾衰患者抗凝方案的选择

鉴于肾衰患者血栓和出血风险并存,且需要定时透析,因此需要选择一种代谢稳定、易于掌控代谢并能够配合透析的药物。根据中华医学会骨科分会

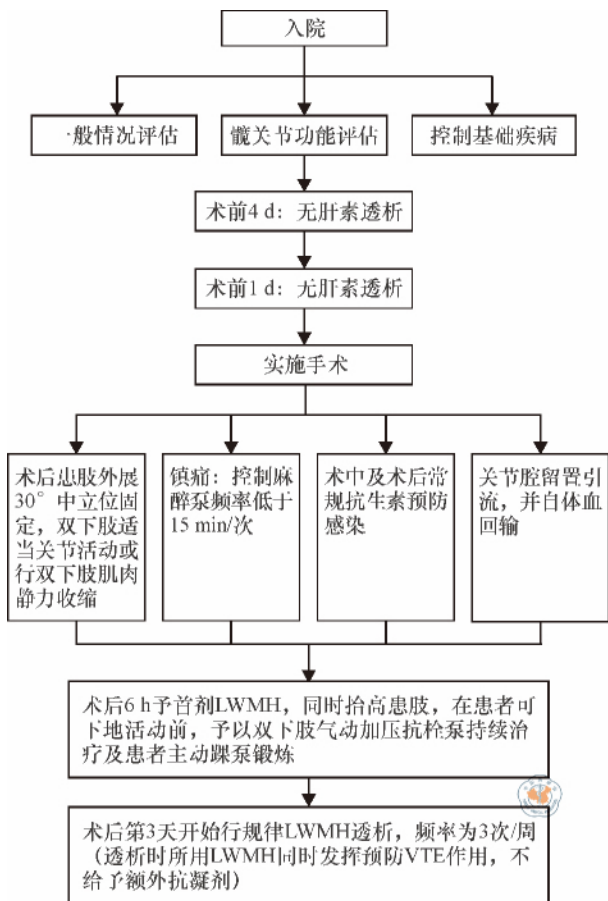


图1 患者围术期处理流程图

讨论

一、肾衰患者髌关节疾病进行 THA 的必要性
慢性肾衰竭患者,由于其特殊的病理生理状态

2009年制定的《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》^[4],THA术后可使用华法林、肝素、LMWH、磺达肝癸钠或利伐沙班等预防血栓形成。肝素及华法林经肝脏和肾脏代谢,但其不良反应较高,且在透析间歇期药物存留的剂量和代谢时间不易控制^[12]。磺达肝癸钠和利伐沙班均为主要通过肾脏排泄,并在透析时排出体外,但长期使用这两种药物,透析时候需要无肝素透析,长期使用透析管路堵塞的几率增加,不便于透析配合。

而常规透析中通常采用肝素或LMWH抗凝,LMWH半衰期较长,皮下注射后可以达到近100%吸收,抗凝效果可预测,无需凝血监测;随着分子量的下降,它与抗凝血酶Ⅲ的亲合力加强,当分子量低于5000时几乎单一地抑制凝血因子Xa,仅用普通肝素的2/3就能达到相同效果,且不明显延长APTT及TT^[13]。LMWH主要通过肾脏以原形或少量代谢产物的形式清除,其体内半衰期为3.5h;但在肾衰患者体内LMWH与血管内皮细胞亲和力低,代谢缓慢,半衰期延长,生物利用度提高^[14]。有研究表明,LMWH进入体内后迅速与血浆蛋白结合,并广泛分布于肝、肾等器官的组织内,是为LMWH的快速血浆清除相;而其与凝血因子的结合体则需要由肾脏进行代谢排泄^[15]。本组患者在术后LMWH首剂治疗2d后开始规律LMWH透析,且两次透析间隔48h,其间LMWH的代谢损耗十分有限,再次透析时则清除体内原有LMWH并补充新的LMWH,因此其抗凝效果与每日注射相同,甚至更好。总体看来,与其他抗凝药物相比较,LMWH具有较好的可预测性与可控性,和透析配合的配合也较为合理。

如果术前使用抗凝剂透析会导致术中大出血并影响循环系统稳定性,因此本研究中患者在术前两次进行无肝素透析,在控制体内代谢废物稳定的同时安全完成手术,降低出血风险;而短期使用无肝素透析也不会明显增加管路堵塞的风险。

有研究指出,VTE的发生风险可持续至术后3个月,THA出院后发生VTE事件的发生率更是高达75%^[16]。临床研究表明,THA患者术后进行7d的药物抗凝治疗,凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin,TAT)、D-二聚体(D-dimer)水平在术后第6~20天达第二个峰值;而进行35d的药物抗凝治疗,TAT、D-Dimer水平则有显著降低^[17]。2012年ACCP9《静脉血栓栓塞症预防指南》^[3]即开始推荐THA术后抗凝35d,本研究

中患者术后因肾衰需要进行长期规律LMWH透析,因此完全能够满足术后35d的抗凝需求,最大程度降低了术后血栓事件的风险。

小 结

本研究中因肾衰需要规律透析的THA患者,采用上述围术期静脉血栓预防方案(图1),安全度过了围手术期,术后随访功能恢复良好,无明显血栓相关不良反应发生。然而,LMWH在肾衰患者体内具体的药代动力学尚未有研究报道,且目前的指南及临床研究未见针对透析患者的抗凝方案。由于肾衰患者凝血机制紊乱,术后出血风险较高,故在应用抗凝药物时必须权衡利弊,并在应用过程中加强监测,在充分降低血栓事件风险的同时避免大出血的发生,使患者的获益最大化。

参 考 文 献

- [1] Sakalkale DP, Hozack WJ, Rothman RH. Total hip arthroplasty in patients on long-term renal dialysis[J]. J Arthroplasty, 1999, 14: 571-575.
- [2] Toomey H, Toomey SD. Hip arthroplasty arthroplasty in chronic dialysis patients[J]. J Arthroplasty, 1998, 13: 647-652.
- [3] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141: 7S-47S.
- [4] 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/CD]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2009, 3: 380-383.
- [5] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. J Bone Joint Surg Am, 1969, 51: 737-755.
- [6] Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales[J]. Ann Rheum Dis, 1979, 38: 560.
- [7] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery; European society of cardiology (ESC) guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery[J]. Eur Heart J, 2009, 30: 2769-2812.
- [8] 陈孝平. 外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 971-975.
- [9] Currie AL, Reid DM, Brown N, et al. An epidemiological study of fracture of the neck of femur[J]. Health Bull (Edinb), 1986, 44: 143-148.
- [10] Tanaka H, Sonoda M, Kashima K, et al. Impact of decreased renal function on coagulation and fibrinolysis in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Circ J, 2009, 73: 846-850.
- [11] 陈金栋, 侯树勋, 李文锋. 慢性肾功能不全骨科患者的围手术期处理[J]. 中华全科医师杂志, 2007, 6: 55-56.

- [12] 颜光美. 药理学[M]. 北京: 高等教育出版社 2004: 242 - 244.
- [13] Schrader J ,Stibbe W ,Armstrong VW , et al. Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/ hemofiltration [J]. *Kidney Int* ,1988 ,33: 890 - 896.
- [14] Hirsh J ,Levine MN. Low molecular weight heparin [J]. *Blood* , 1992 ,79: 1 - 17.
- [15] Palm M , Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance [J]. *Thromb Haemost* , 1987 ,58: 932 - 935.
- [16] White RH , Romano PS , Zhou H , et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty [J]. *Arch Intern Med* ,1998 ,158: 1525 - 1531.
- [17] Dahl OE , Aspelin T , Arnesen H , et al. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery [J]. *Thromb Res* ,1995 ,80: 299 - 306.
- (收稿日期: 2015 - 10 - 21)

史占军 徐祎骏 王健 等. 透析患者全髋关节置换术围手术期下肢深静脉血栓预防策略 [J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版* 2015 ,9(6) : 756 - 761.