

血凝酶序贯低分子肝素用于骨科手术围术期 有效性及安全性的系统评价

吴玥¹ 田柳² 陈莹¹ 周本宏¹

1.武汉大学人民医院药学部,湖北武汉 430060;2.武汉大学药学院,湖北武汉 430071

[摘要] 目的 系统评价血凝酶序贯低分子肝素对骨科大手术围术期患者出血情况、术后凝血功能等安全性指标的影响。方法 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed 中关于血凝酶在外科手术中的应用且术前使用过低分子肝素抗凝的随机对照研究(RCT),检索时间自建库至2017年11月,并追溯纳入文献的参考文献。由2名研究者按照纳入标准筛选文献,提取资料和评价纳入研究的方法学质量后,采用RevMan 5.3.0软件进行Meta分析。结果 初筛文献22篇,最终纳入6个RCT,共699例患者。Meta分析结果显示:与对照组比较,研究组术中出血量[SMD = -3.02, 95%CI(-4.44, -1.59), $P < 0.0001$]和术后24 h引流量[SMD = -1.44, 95%CI(-2.50, -0.38), $P = 0.008$]明显减少。手术前后两组24 h凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 骨科手术围术期使用血凝酶序贯低分子肝素的治疗方案可明显减少术中出血量及术后24 h引流量,患者凝血功能无明显影响,且不增加不良事件发生率,有较好的安全性。

[关键词] 血凝酶;低分子肝素;凝血;系统性评价;Meta分析

[中图分类号] R687

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2019)08(c)-0086-05

Systematic evaluation of the efficacy and safety of hemagglutinin sequential low molecular weight heparin for perioperative hemostasis in orthopedic surgery

WU Yue¹ TIAN Liu² CHEN Ying¹ ZHOU Benhong¹

1.Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China; 2.College of Pharmacy, Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430071, China

[Abstract] Objective To systematically the effect of hemocoagulase sequential low molecular weight heparin treatment on hemorrhage and postoperative coagulation function of patients during perioperative period of orthopedic surgery. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on the using of hemocoagulase during orthopedic surgery and low-molecular-weight heparin before surgery were searched from the building database to November 11, 2017 in CNKI, Wanfang Data, PubMed, and the references of all RCTs were further traced. After RCTs screening, data extraction, and quality evaluation carried out by two researchers according to the standards, RevMan 5.3.0 was used for Meta analysis. **Results** Six hundred and ninety-nine patients of 6 RCTs were included in 22 preliminary screening articles. The Meta analysis showed that, compared with control group, the intraoperative blood loss (SMD = -3.02, 95%CI [-4.44, -1.59], $P < 0.0001$) and 24 h postoperative blood loss (SMD = -1.44, 95%CI [-2.50, -0.38], $P = 0.008$) of study group decreased significantly. There was no statistically significant difference in 24 h prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrinogen ($P > 0.05$). **Conclusion** The therapeutic schedule of hemocoagulase sequential low molecular weight heparin during perioperative period of orthopedic surgery can reduce the perioperative bleeding and drainage 2 h after the operation, without increasing the incidence of adverse events, it has better

[基金项目] 湖北省卫生计生委青年人才项目(WJ2017Q006)。

[作者简介] 吴玥(1983-),女,博士;研究方向:临床药学。

[通讯作者] 周本宏(1964-),男,博士,博士生导师,教授,主任药师;研究方向:天然药物化学、临床药学。

security.

[Key words] Hemocoagulase; Low-molecular-weight heparin; Coagulation; Systematic evaluation; Meta analysis

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是骨科大手术后发生率极高的并发症,是造成患者围术期死亡及医院内非预期死亡的重要因素之一^[1-4]。最新的一些报道和研究结果显示,股骨干骨折术深静脉血栓发生率为30.6%,髌部骨折术后为15.7%,膝关节术后为14.5%,多发骨折术后则高达50%^[5-6]。鉴于骨科手术后VTE的高发病率及其对患者病程、预后、家庭经济等带来的严重负面影响^[7-8],目前,国内外均对骨科围术期VTE的预防提出了相应的指导意见^[9],即推荐围术期给予合理的抗凝预防,防止VTE的发生,减轻患者痛苦,降低VTE相关的死亡率,降低总体医疗费用^[10-11]。

在骨科手术相关VTE的预防中,围术期应用抗凝药物低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)是目前使用最为广泛的措施,同时也是相关指导意见推荐的VTE预防方案^[12]。虽然围术期给予低分子肝素能有效降低术后VTE的发生率,但同时也被报道显著增加术中出血量、术后引流量^[13]。为了在降低VTE风险的基础上进一步改善围术期出血,临床医师尝试提出了抗纤溶类止血药氨甲环酸序贯抗凝药的治疗方案,取得了较好的效果^[14]。与氨甲环酸类似,血凝酶是我国自主研发的一种高效的快速止血药物,目前在临床上广泛用于各种出血性疾病、手术和创伤止血等。近年来,该药物序贯抗凝药用于手术后VTE的预防也多有报道,本研究通过系统性评价的方法,拟对血凝酶序贯低分子肝素用于骨科大手术围术期止血治疗有效性及安全性进行评价,为骨科围术期合理抗凝治疗方案制订提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型。以术前进行低分子肝素抗凝治疗作为对照组,术前注射血凝酶作为研究组的随机对照试验(RCT)。不限文种,不考虑是否采用盲法或分配隐藏。②研究对象。接受外科手术的成年患者(≥18岁)。③干预措施。研究组术前应用低分子肝素序贯血凝酶;对照组术前仅应用低分子肝素进行抗凝治疗。④结局指标。有效性指标包括术中出血量、术后24h引流量;安全性指标包括术前及术后24h凝血酶原时间、术前和术后24h的部分凝血活酶时间、术前和术后24h的纤维蛋白原等6个指标;其他研究过程中发生的药物不良反应事件等。

排除标准:①对照组为非术前使用低分子肝素抗凝治疗的其他药物。②围术期除了研究药物之外,还应用了其他有可能干扰患者凝血功能的药物。

1.2 检索策略

利用计算机检索数据库,检索时限为:中国知网

(CNKI)1979年11月~2017年11月,万方数据知识服务平台1986年11月~2017年11月,PubMed 1986年11月~2017年11月。检索词:注射用血凝酶(苏灵)、注射用血凝酶(立芷雪)、注射用血凝酶(巴曲亭)、注射用白眉蛇毒血凝酶(邦亭)、蛇毒血凝酶注射液(速乐涓)。

1.3 资料提取和方法学质量评价

由2名研究者分别独立地按照纳入标准筛选文献后,采用统一的表格对纳入的研究进行相关资料提取。提取内容包括第一作者、发表年份、样本人选的排除标准以及样本量、研究对象基本资料、治疗的干预措施和干预时间、治疗过程中患者的不良反应、结局判断标准等。纳入的随机对照研究的质量评价参照改良后的Jadad评分量表。

1.4 统计学方法

应用RevMan 5.3.0软件进行Meta分析。计量资料采用标准化均数差(SMD)及其95%CI表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行Meta分析;当结果存在异质性时,寻找产生的原因,若无临床异质性,采用随机效应模型进行Meta分析,并谨慎地解释结果。比如说手术种类、麻醉方式等,并可采用亚组分析和敏感性分析减少异质性的影响。如果纳入试验提供的数据无法进行Meta分析时,则仅仅进行描述性定性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检得到相关文献2201篇,经过逐层筛选后纳入6篇^[15-20],共699例患者。文献筛选的流程。见图1。

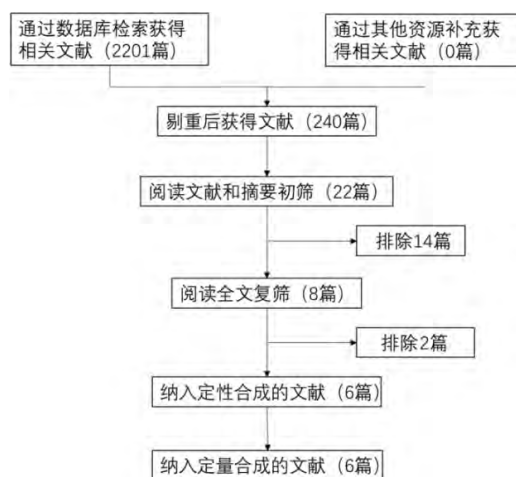


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的质量评价

应用Jaded评分量表对纳入文献进行评价。6个纳入研究^[15-20]都为RCT,Jadad评分4分的有1项^[16],

2分的有3项^[15,19-20],1分的有2项^[17-18]。见表1。

表1 Jadad量表

评价指标	内容	记分	符合研究个数
随机	未随机/不清楚/假随机	0	0
	提及“随机”但未描述具体的随机方法	1	3
	采用“随机”并描述了正确的随机方法	2	3
盲法	未实行双盲/假双盲	0	4
	提及“双盲”但未描述具体的施盲方法	1	2
	采用“双盲”并描述了正确的施盲方法	2	0
失访/退出	未提及	0	5
	对退出/失访的例数和理由进行了详细的描述	1	1

2.3 纳入研究的基本特征

共纳入术前应用注射用血凝酶及低分子肝素与术前仅进行低分子肝素治疗对照研究6篇^[15-20],基本特征见表2。

2.4 Meta分析结果

本研究中,共纳入6项随机对照研究,对低分子肝素序贯血凝酶用于骨科大手术围术期止血的有效性进行了研究,采用术中出血量,术后24h引流量为评价指标,共纳入患者669例。异质性检验的结果提示 $I^2 > 50%$,故采用随机效应模型合并。Meta分析的结果显示,与对照组比较,研究组术中出血量[SMD =

表2 纳入文献和研究的基本特征

纳入研究	例数		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		手术类型	干预措施	
	研究组	对照组	研究组	对照组		研究组	对照组
邓波等 ^[15] 2016	32	30	69.2±9.7	70.12±6.7	全髋关节置换术	术前使用低分子肝素抗凝治疗,切口前10min静脉注射2U巴曲亭	术前使用低分子肝素抗凝治疗,切口前10min静脉注射5mL生理盐水
周绍春等 ^[17] 2013	72	65	62.2±10.4	56.3±7.3	人工全膝关节置换术	术前12h皮下注射低分子肝素,术前10min静脉注射巴曲亭2U	术前12h皮下注射低分子肝素,术前10min静脉注入生理盐水4mL
丁冠男等 ^[18] 2009	30	30	50~85		全髋关节置换术	术前使用低分子肝素抗凝治疗,切口前10min静脉注射蛇毒巴曲酶2U	术前使用低分子肝素抗凝治疗,切口前10min静脉注射生理盐水5mL
陆伟斌等 ^[19] 2016	83	78	56.5±8.5	56.9±9.1	全髋关节置换术	术前低分子肝素钠治疗同对照组。术前给予注射用血凝酶治疗,静脉滴注,每次1mL,每日1次,疗程1周	术前给予低分子肝素钠治疗,静脉滴注,每次1mL,每日1次,疗程1周
丁冠男等 ^[16] 2014	119	120	66.31±11.16	65.21±10.34	单侧全髋置换术	入院后皮下注射低分子肝素4000U/d,术前1d停药;手术切口前10min静脉注射巴曲亭2U	入院后皮下注射低分子肝素4000U/d,术前1d停药;手术切口前10min静脉注射5mL生理盐水
王丹等 ^[20] 2013	20	20	66±5	68±7	单侧髋关节置换术	术前1d皮下注射低分子肝素4000U,切口前10min静脉给予注射用血凝酶2U	术前1d皮下注射低分子肝素4000U,切口前10min静脉注射5mL生理盐水

-3.02,95%CI (-4.44,-1.59), $P < 0.0001$],术后24h引流量[SMD = -1.44,95%CI (-2.50,-0.38), $P = 0.008$],提示低分子肝素序贯血凝酶能显著降低术中出血、术后引流量。见图1~2。

2.5 研究组与对照组安全性指标的Meta分析

在安全性的研究中,采用术前凝血酶原时间(PT)、术后24h凝血酶原时间、术前部分凝血活酶时间(APTT)、术后部分凝血活酶时间、术前纤维蛋白原

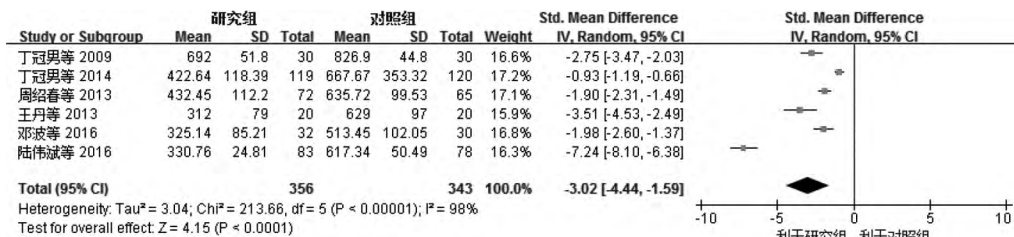


图2 术中出血量的Meta分析

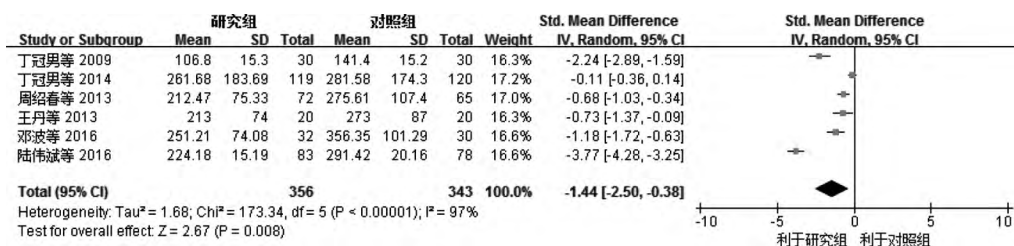


图3 术后24h引流量比较的Meta分析

及术后 24 h 纤维蛋白原(FIB)为评价指标,共纳入 5 篇文献^[15-17,19-20]。Meta 分析的结果显示,两组 6 项安全性指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3、图 4。提示低分子肝素序贯血凝酶的给药方案对患者围术期凝血功能无显著性影响,可安全用于骨科围术期的抗凝和止血治疗。异质性检验的结果显示, I^2 为 33%~88%, 结果存在一定的异质性。

表 3 研究组与对照组安全性指标的 Meta 分析

安全性指标	SMD	95%CI	P 值	I^2 (%)
术前凝血酶原时间	-0.07	-0.27,0.13	0.47	33
术后 24 h 凝血酶原时间	-0.04	-0.24,0.15	0.25	87
术前部分凝血活酶时间	0.00	-0.15,0.16	0.98	0
术后 24 h 部分凝血活酶时间	-0.04	-0.28,0.20	0.32	71
术前纤维蛋白原	0.03	-0.13,0.19	0.15	85
术后 24 h 纤维蛋白原	0.15	-0.04,0.34	0.06	88

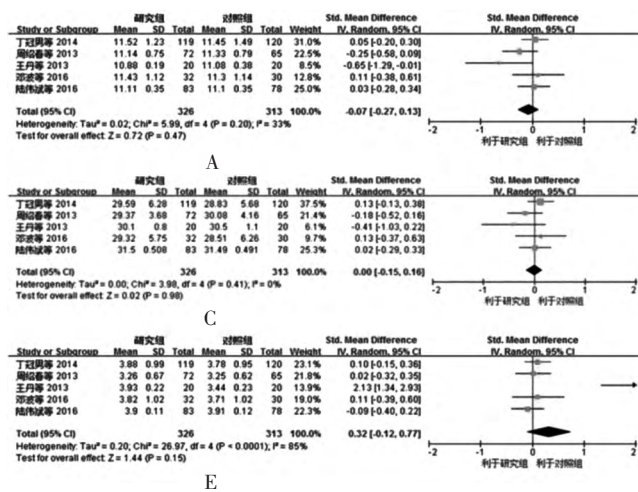


图 4 安全性分析
A. 术前凝血酶原时间; B. 术后 24 h 凝血酶原时间; C. 术前部分凝血活酶原时间; D. 术后 24 h 部分凝血活酶时间; E. 术前纤维蛋白原; F. 术后 24 h 纤维蛋白原

血功能相关的 6 项指标均无显著性变化,提示低分子肝素序贯血凝酶的止血、抗凝治疗方案可安全用于骨科大手术围术期。该结果与其他类型止血药氨甲环酸的研究结果一致^[14],表明抗凝序贯止血治疗在骨科围术期有较好的适用性。

在本研究中,对纳入的 6 篇文献的异质性检验的结果显示本研究存在一定的异质性。分析其原因可能为:①手术术式及操作。虽然纳入的研究均为骨科大手术,但采用的手术方式和术间的操作仍可能存在差异,故此可能引起一定的异质性。②患者的基本情况。各研究中纳入研究的患者年龄、性别等基本情况存在差异,可能造成结果的异质性。③药品。不同研究中使用的血凝酶、低分子肝素的生产商不尽相同,可能造成结果的异质性。④给药方式。纳入本次分析的各

3 讨论

围术期抗凝治疗是有效降低骨科术后 VTE 并发症的有效措施,但也同时增加术中、术后出血风险,一定程度上延长患者术后愈合的时间。近年来,止血药序贯抗凝药的治疗方案,在围术期抗凝、止血中的应用越来越广泛,也取得了较好的效,因此本研究拟以我国自主研发的高效止血药物血凝酶为对象,对血凝酶序贯低分子肝素用于骨科大手术围术期止血治疗有效性及安全性进行评价,为骨科手术围术期合理抗凝治疗方案制订提供参考。

本研究中共纳入 6 篇随机对照研究,与围术期仅给予低分子肝素的对照组比较,使用低分子肝素序贯血凝酶的治疗方案,骨科围术期术中出血、术后 24 h 引流量有显著降低,差异有统计学意义;术前、术后凝

项研究在低分子肝素术前停药时间,血凝酶给药时间等给药方式上存在一定差异,可能造成最后结果的异质性。

本研究的局限性在于:①由于注射用凝血酶为国内新药,纳入研究都来自国内,结论无法外推。②符合要求的有限,且各个研究在样本量、手术方式、有效性和安全性指标的选取和测量等方面都有一定差异,所得结论的代表性仍需要进一步考证。

综上,本研究所得证据显示了术前在低分子肝素应用的基础上即刻应用注射用凝血酶,能够有效减少术中出血量、术后 24 h 引流量,所考察的安全性指标也说明该类药物不会对机体的凝血功能有不良影响。因此,注射用凝血酶是一种高效安全的止血药,能够有效对抗低分子肝素所引起的出血不良反应,且未对

患者的凝血功能产生严重不良影响,不会增加术后静脉血栓的发生率,是一种可安全用于骨科手术的抗凝药物。

[参考文献]

- [1] 王晓芳,李笠,张运剑.1996-2015年北京积水潭医院住院肺血栓栓塞症患者临床流行病学特征及诊治变迁情况[J].中国全科医学,2017,20(24):3004-3007,3014.
- [2] Cafri G,Paxton EW,Chen Y,et al. Comparative Effectiveness and Safety of Drug Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Arthroplasty [J]. J Arthroplasty,2017,32(11):3524-3528.
- [3] Arnold PM,Harrop JS,Merli G,et al. Efficacy,Safety,and Timing of Anticoagulant Thromboprophylaxis for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Acute Spinal Cord Injury:A Systematic Review [J]. Global Spine J,2017,7(3 Suppl):138S-150S.
- [4] 中华医学会血栓栓塞性疾病防治委员会.构建医院内静脉血栓栓塞症防治和管理体系[J].中华医院管理杂志,2013,29(1):28-31.
- [5] Nam JH,Kim DH,Yoo JH,et al. Does preoperative mechanical prophylaxis have additional effectiveness in preventing postoperative venous thromboembolism in elderly patients with hip fracture? -Retrospective case-control study [J]. PLoS One,2017,12(11):e0187337.
- [6] Chul SW,Min LS,Tak SK. Recent Updates of the Diagnosis and Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with a Hip Fracture [J]. Hip Pelvis,2017,29(3):159-167.
- [7] Amin EE,Joore MA,Ten CH,et al. Clinical and economic impact of compression in the acute phase of deep vein thrombosis [J]. J Throm Haemost,2018,16(8):1555-1563.
- [8] Wu EQ,Xie J,Wu C,et al. Treatment,monitoring,and economic outcomes of venous thromboembolism among hospitalized patients in China [J]. Pharmacoeconomics,2014,32(3):305-313.
- [9] 高远,龙安华,孟钰童,等.预防骨科围术期静脉血栓栓塞症的研究进展[J].解放军医学院学报,2018,39(5):447-450.
- [10] Streiff MB,Haut ER. The CMS ruling on venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty:weighing risks and benefits [J]. JAMA,2009,301(10):1063-1065.
- [11] Thirugnanam S,Pinto R,Cook DJ,et al. Economic analyses of venous thromboembolism prevention strategies in hospitalized patients:a systematic review [J]. Critical Care,2012,16(2):R43.
- [12] 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,2016,36(2):65-71.
- [13] Xia ZN,Zhou Q,Zhu W,et al. Low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis after total knee arthroplasty:A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg,2018,54(Pt A):265-275.
- [14] 岳辰,周宗科,裴福兴,等.中国髌、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2015,8(4):281-285.
- [15] 邓波,王静成,熊传芝,等.巴曲亭应用于全髌关节置换术对手术出血的影响[J].临床骨科杂志,2016,19(5):567-569.
- [16] 丁冠男,李树人,潘振祥,等.巴曲亭对低分子肝素抗凝全髌置换术患者出血量及凝血功能影响的研究[J].中华流行病学杂志,2014,35(6):737-740.
- [17] 周绍春,陶国才.老年全髌关节置换术72例低分子肝素配伍巴曲亭抗凝效果观察[J].陕西医学杂志,2013,42(1):75-77.
- [18] 丁冠男,李彦平,李树人.蛇毒巴曲酶对肝素抗凝者术中凝血功能影响的研究[J].人民军医,2009,52(6):364.
- [19] 陆伟斌,唐亚贤,刘宝清,等.血凝酶对髌关节置换术低分子肝素抗凝患者出血量及凝血功能的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(29):5713-5715.
- [20] 王丹,李艳辉,麻海春.注射用血凝酶术前给药对低分子肝素抗凝患者髌关节置换术围术期出血量及凝血功能的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2013,34(6):513-515,519.

(收稿日期:2019-01-10 本文编辑:封 华)