

那屈肝素钙与磺达肝癸钠在预防脊柱骨折患者术后深静脉血栓形成中的应用

童剑萍

江西省萍乡市人民医院脊柱外科,江西萍乡 337000

[摘要]目的 探讨那屈肝素钙与磺达肝癸钠在预防脊柱骨折患者术后深静脉血栓(DVT)形成中的应用。方法 选取2019年1~6月于我院接受手术治疗的60例脊柱骨折患者作为研究对象,按照随机数字表法分为NC组与FS组,每组各30例。NC组早期给予那屈肝素钙,FS组早期给予磺达肝癸钠,另选取同期入院体检的35例健康志愿者作为对照组。比较NC组与FS组的DVT发生率;比较三组的凝血功能指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)]、血液流变学指标[全血低切黏度(LWBV)、全血高切黏度(HWBV)、红细胞比容(HCT)、红细胞沉降率(ESR)、血小板聚集率(PAR)]、下肢静脉血流速度(双侧下肢股静脉和腘静脉);比较NC组与FS组的药物不良反应发生率及住院时间。结果 NC组与FS组的DVT发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NC组与FS组的APTT短于对照组,Fib、D-D水平高于对照组,NC组AT-Ⅲ水平明显低于FS组和对对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);三组的PLT比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组的LWBV、HWBV、HCT、ESR和PAR比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组的左侧股静脉、右侧股静脉、左侧腘静脉和右侧腘静脉血流速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NC组和FS组的切口出血、其他部位出血、贫血/血小板减少、恶心/呕吐发生率及住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 脊柱骨折患者术后预防性应用那屈肝素钙或磺达肝癸钠均可改善凝血功能指标,不影响患者的血液流变学指标,不增加患者的DVT和药物不良反应发生率,临床应根据患者情况选择用药。

[关键词]那屈肝素钙;脊柱骨折;深静脉血栓;预防;磺达肝癸钠

[中图分类号] R683.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2020)2(b)-0088-04

Application of Nadroparin Calcium and Fondaparinux Sodium in preventing deep vein thrombosis of patients with spinal fractures

TONG Jian-ping

Department of Spine Surgery, Pingxiang People's Hospital of Jiangxi Province, Pingxiang 337000, China

[Abstract] Objective To investigate the application of Nadroparin Calcium and Fondaparinux Sodium in preventing deep vein thrombosis (DVT) of patients with spinal fractures. **Methods** Sixty patients with spinal fractures who underwent surgical treatment in our hospital from January to June 2019 were selected as the research subjects, they were divided into NC group and FS group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The NC group was given Nadroparin Calcium early, the FS group was given Fondaparinux Sodium early, and another 35 healthy volunteers who were admitted for physical examination during the same period were selected as the control group. The incidence of DVT was compared between NC group and FS group. The three groups were compared in terms of coagulation indexes (activated partial thromboplastin time[APTT], platelet count[PLT], fibrinogen[FIB], D-dimer[D-D], antithrombin Ⅲ[AT-Ⅲ]), hemorheology indexes (low-cut viscosity of whole blood [LWBV], high-cut viscosity of whole blood [HWBV], hematocrit[HCT], erythrocyte sedimentation rate[ESR], platelet aggregation rate[PAR]), blood flow velocity of lower extremity vein (bilateral femoral vein and popliteal vein of lower extremity). The incidence of adverse drug reactions and hospitalization time were compared between NC group and FS group. **Results** There was no significant difference in DVT incidence between NC group and FS group ($P>0.05$). The APTT of the NC group and the FS group was shorter than that of the control group, the levels of Fib and D-D were higher than those of the control group, the AT-Ⅲ levels of the NC group were significantly lower than those of the FS group and the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in PLT comparison among the three groups ($P>0.05$). There were no significant differences in blood flow velocity of LWBV, HWBV, HCT, ESR and PAR a-

among the three groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the left femoral vein, right femoral vein, left iliac vein, and right iliac vein among the three groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the incidence of incision bleeding, bleeding at other sites, anemia/thrombocytopenia, nausea/vomiting, and length of hospital stay in the NC and FS groups ($P>0.05$). **Conclusion** The preventive application of Nadroparin Calcium or Fondaparinux Sodium in patients with spinal fracture after operation can improve the coagulation index, not affect the hemorheology index of patients, not increase the incidence of DVT and adverse drug reactions of patients. The clinical use of Nadroparin Calcium or Fondaparinux Sodium should be based on the situation of patients.

[Key words] Nadroparin Calcium; Spinal fractures; Deep vein thrombosis; Prevention; Fondaparinux Sodium

脊柱骨折目前仍以手术治疗为主要策略,患者术后需要长时间平卧制动休养,然而术后机体血液多呈高凝状态,易引发深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)形成^[1]。与常见的髋关节、膝关节置换术等大型骨科手术不同,脊柱骨折手术创伤相对较小,且无需在术中阻断下肢血流, DVT 发生风险低于髋、膝关节置换术^[2-3]。因此,临床应加强对脊柱骨折的重视。随着脊柱骨折复杂性与术式困难性的不断增加,手术适应证拓宽而创伤可能随之增加,手术时间亦有所延长^[4]。因此,有必要对其术后 DVT 的发生开展系统性防治工作,促进患者早期康复。近年来,早期抗凝治疗成为 DVT 发生的标准预防措施,常用药物包括低分子肝素、维生素 K 拮抗剂、直接或间接 Xa 因子抑制剂,其疗效均在既往研究中获得广泛认可,但药物方案之间仍缺乏对比性研究^[5-8]。本研究旨在探讨那屈肝素钙与磺达肝癸钠在预防脊柱骨折患者术后 DVT 形成中的应用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1~6 月于我院接受手术治疗的 60 例脊柱骨折患者作为研究对象,按照随机数字表法分为 NC 组与 FS 组,每组各 30 例。另选取同期入院体检的 35 例健康志愿者作为对照组。NC 组中,男 16 例,女 14 例;年龄 26~74 岁,平均(52.13±9.57)岁;颈椎骨折 5 例,胸椎骨折 8 例,腰椎骨折 17 例;平均手术时间(142.05±25.27)min。FS 组中,男 15 例,女 15 例;年龄 24~75 岁,平均(52.05±9.92)岁;颈椎骨折 4 例,胸椎骨折 10 例,腰椎骨折 16 例;平均手术时间(143.79±24.69)min。两组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。对照组中,男 18 例,女 17 例;年龄 25~75 岁,平均(51.42±9.28)岁;三组的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①创伤史、影像学检查及术中所见均符合脊柱骨折相关诊断标准^[9];②年龄 18~80 岁者;③给药前未见 DVT 发生相关表现者;④患者及其家

属自愿签署知情同意书。排除标准:①诊断为陈旧性脊柱骨折或原发性、转移性骨肿瘤导致的病理性脊柱骨折者;②既往有 DVT 发生病史或截肢手术史者;③合并其他部位骨折、活动性出血或肝肾功能障碍者;④对本研究药物有变态反应者;⑤下肢存在皮损或感染者;⑥术前 2 周内持续服用影响凝血功能药物者。

1.2 方法

NC 组与 FS 组患者均于术毕送返病房后开始穿戴弹力袜,病床上取头高足低约与水平面呈 30°的体位进行制动休养。术后 6 h 开始,NC 组给予那屈肝素钙(烟台东诚北方制药有限公司,规格:6150AXaIU,国药准字 H20153196,批号:180104)皮下注射 4100AXaIU/次, q12 h,疗程≥5 d,监测到凝血功能指标恢复正常后,序贯应用华法林进行治疗;FS 组患者给予磺达肝癸钠注射液(GlaxoWellcomeProduction,规格:2.5 mg/0.5 ml,执行标准 JX20030174,注册证号 H20080111,批号:180603)皮下注射 2.5 mg, qd,持续用药 14 d。

1.3 观察指标

比较 NC 组与 FS 组的 DVT 发生率;比较三组的凝血功能指标、血液流变学指标、下肢静脉血流速度;比较 NC 组与 FS 组的药物不良反应发生率及住院时间。①凝血功能指标包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)和抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)。②血液流变学指标包括全血低切黏度(LWBV)、全血高切黏度(HWBV)、红细胞比容(HCT)、红细胞沉降率(ESR)和血小板聚集率(PAR)。③下肢静脉血流速度包括双侧下肢股静脉和腘静脉血流速度。④药物不良反应包括切口出血、其他部位出血、贫血/血小板减少、恶心/呕吐。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 20.0 分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NC组与FS组DVT发生率的比较

NC组患者的DVT发生率为3.33%(1/30),FS组未见发生DVT形成病例,发生率为0.00%(0/30),二者的DVT发生率比较,差异无统计学意义(Fisher精确检验, $P=1.000$)。

2.2 三组受试者凝血功能指标的比较

NC组与FS组的APTT短于对照组,Fib、D-D水平高于对照组,NC组的AT-III水平低于FS组和对照

组,差异均有统计学意义($P<0.05$);三组的PLT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.3 三组受试者血液流变学指标的比较

三组的LWBV、HWBV、HCT、ESR和PAR比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.4 三组受试者下肢静脉血流速度的比较

三组的左侧股静脉、右侧股静脉、左侧腘静脉和右侧腘静脉血流速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

表1 三组受试者凝血功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	APTT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	Fib(g/L)	D-D(mg/L)	AT-III(mg/L)
NC组	30	32.93 \pm 3.11*	217.42 \pm 63.90	3.67 \pm 0.88*	0.85 \pm 0.23*	257.90 \pm 54.72**
FS组	30	33.17 \pm 3.04*	219.58 \pm 61.53	3.74 \pm 0.91*	0.87 \pm 0.26*	295.08 \pm 58.61
对照组	35	36.42 \pm 3.19	203.49 \pm 54.22	2.90 \pm 0.63	0.40 \pm 0.12	292.74 \pm 53.10
F值		12.955	0.311	9.267	54.075	4.330
P值		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较,* $P<0.05$;与FS组比较,** $P<0.05$

表2 三组受试者血液流变学指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LWBV(mPa·s)	HWBV(mPa·s)	HCT	ESR(mm/h)	PAR(%)
NC组	30	9.15 \pm 1.24	4.92 \pm 0.63	0.45 \pm 0.09	18.48 \pm 3.89	45.08 \pm 13.55
FS组	30	9.07 \pm 1.26	4.89 \pm 0.61	0.45 \pm 0.09	18.34 \pm 3.96	44.52 \pm 13.24
对照组	35	8.84 \pm 0.96	4.67 \pm 0.48	0.43 \pm 0.06	17.62 \pm 3.18	40.47 \pm 11.39
F值		0.644	1.884	0.687	0.524	1.301
P值		0.528	0.158	0.506	0.594	0.277

表3 三组下肢静脉血流速度比较($\bar{x}\pm s$,cm/s)

组别	例数	左侧股静脉	右侧股静脉	左侧腘静脉	右侧腘静脉
NC组	30	24.63 \pm 2.12	24.37 \pm 2.08	21.42 \pm 1.79	21.28 \pm 1.80
FS组	30	24.25 \pm 2.09	24.49 \pm 2.13	21.12 \pm 1.83	21.57 \pm 1.86
对照组	35	24.95 \pm 1.86	25.08 \pm 1.81	21.70 \pm 1.54	21.89 \pm 1.55
F值		0.972	1.193	0.927	1.007
P值		0.382	0.308	0.401	0.369

2.5 NC组与FS组药物不良反应发生率的比较

NC组和FS组的切口出血、其他部位出血、贫血/血小板减少及恶心/呕吐发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

表4 NC组与FS组药物不良反应发生率的比较[n(%)]

组别	例数	切口出血	其他部位出血	贫血/血小板减少症	恶心/呕吐
NC组	30	3(10.00)	4(13.33)	2(6.67)	0(0.00)
FS组	30	2(6.67)	6(20.00)	0(0.00)	2(6.67)
χ^2 值		0.218	0.480	0.517	0.517
P值		0.640	0.488	0.472	0.472

2.6 NC组与FS组住院时间的比较

NC组的住院时间为(11.43 \pm 2.16)d,FS组的住院时间为(11.07 \pm 2.25)d,两组的住院时间比较,差异无统计学意义($t=0.832$, $P=0.407$)。

3 讨论

脊柱骨折手术中患者多取俯卧位,腹部受压较大,将刺激副交感神经导致血管收缩,腹腔静脉回心阻力增加,血流速度减缓,加上手术创伤可导致血液高凝状态,其术后DVT发生率最高可达15.5%^[10],对患者预后康复形成极大阻碍。

磺达肝癸钠属于间接凝血酶Xa因子抑制剂,可在一定时间内减弱基于凝血酶的纤维蛋白合成与血小板聚集、血管收缩,且由于与丝氨酸蛋白酶相互作用不强,具有良好的选择性^[11]。据相关文献报道,Xa因子形成机制是外源性与内源性凝血途径的共通枢纽点,磺达肝癸钠可通过抑制其活性同时阻碍两种凝血机制运行,发挥较强的抗血栓作用,尤其无需AT-III协助参与,可实现更为稳定的机体代谢环境,血药浓度也不易受到影响,呈现出良好的应用前景^[12]。本研究结果显示,NC组与FS组的DVT发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NC组与FS组的APTT短于对照组,Fib、D-D水平高于对照组,NC组AT-III水平明显低于FS组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);三组的PLT比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NC组和FS组的切口出血、其他部位出血、贫血/血小板减少及恶心/呕吐发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示那屈肝素钙与磺达肝癸钠均可

在确保抗凝与抗血栓效果的前提下,将患者的凝血功能控制在正常水平,PLT稳定性好,无需展开实时监测,药物方案安全性均能获得保障,且观察到磺达肝癸钠对患者AT-Ⅲ水平影响较小,应与那屈肝素钙药理机制与该物质合成、消耗平衡有关,可见磺达肝癸钠在药理方面具有一定优势。有关研究显示,磺达肝癸钠与低分子肝素相同,无需实时检测凝血功能,且用药剂量受个体差异影响较小,但相较于低分子肝素,对肾功能影响小,理论上是安全性更高的用药方案^[13]。

那屈肝素钙是低分子肝素的主要剂型之一,主要从猪肠黏膜中提取肝素通过解聚反应而获得,其分子量在4.5kDa左右,相比于普通未分级肝素,分子量缩减至1/3,抗凝活性轻微且容易通过剂量控制,皮下注射药代动力学半衰期较长,不易被灭活,可取得≥90%的较高生物利用度^[14]。有学者研究显示,低分子肝素可通过特殊戊糖序列与AT-Ⅲ结合,激活抗凝血酶而促进纤维蛋白溶解,缓解血液凝滞状态,由于与血浆蛋白、巨噬细胞及血管内皮细胞亲和力较弱,能产生更确切的剂量-药效关系预测性,同时无需根据体重调整剂量,用药更方便,安全性容易掌控^[15]。本研究结果显示,三组的左侧股静脉、右侧股静脉、左侧腘静脉和右侧腘静脉血流速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示那屈肝素钙与磺达肝癸钠应用于脊柱骨折术后DVT发生均能有效解除其血液高凝状态,并尽早恢复下肢血流供应,患者可尽快恢复下肢活动功能,实现早期康复出院。Soeiro等^[16]研究显示,那屈肝素钙需通过肾脏排出,无形中增加了肾脏负担,肾功能不全患者宜选用直接或间接Xa因子抑制剂,但针对其余不具备禁忌证的患者,考虑到各类药物之间抗凝效果差异不大,且磺达肝癸钠及利伐沙班等作为进口药物,价格相对高昂,仍应综合参考患者具体病情与意愿进行取舍。

综上所述,脊柱骨折患者术后预防性应用那屈肝素钙或磺达肝癸钠均可改善凝血功能指标,不影响患者的血液流变学指标,不增加患者的DVT和药物不良反应发生率,临床应根据患者情况选择用药。

[参考文献]

- [1]杨利勇,马海港,李振,等.老年人脊柱手术后深静脉血栓的诊断与预防[J].中国组织工程研究,2017,21(23):3694-3699.
- [2]刘剑伟,蒋卫平.髌关节置换围手术期深静脉血栓的防治[J].

中国组织工程研究,2017,21(31):4932.

- [3]尹星华,周一新,唐杞衡,等.人工髌膝关节置换术后症状性静脉血栓栓塞性疾病的危险因素分析[J].中国矫形外科杂志,2016,24(19):1765-1769.
- [4]刘文俊,胡海燕,刘亚孔,等.脊柱手术后静脉血栓发生率的Meta分析[J].中国脊柱脊髓杂志,2017,27(10):913-923.
- [5]常庆华.骨折患者不同应激水平对凝血功能、血小板参数及深静脉血栓形成的影响[J].当代医学,2018,24(11):15-17.
- [6]Fisher W.Managing hip fracture and lower limb surgery in the emergency setting[J].J Trauma Acute Care Surg,2017,82(6):1112-1121.
- [7]Janczak DT,Mimier MK,McBane RD,et al.Rivaroxaban and Apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location[J].Mayo Clin Proc,2018,93(1):40-47.
- [8]Hisatake S,Kabuki T,Kiuchi S,et al.Short-term subcutaneous fondaparinux and oral edoxaban for acute venous thromboembolism[J].Circ J,2017,81(6):855-861.
- [9]中华医学会外科学分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J].中华普通外科杂志,2017,32(9):807-812.
- [10]臧加成,马信龙,马剑雄,等.不同部位骨折深静脉血栓发生率的流行病学研究[J].中华骨科杂志,2016,36(9):540-545.
- [11]干浩,李振重,韩健,等.磺达肝癸钠关键中间体异构体的合成[J].中国医药工业杂志,2016,47(10):1229-1234.
- [12]Babin JL,Traylor KL,Witt DM.Laboratory monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux[J].Semin Thromb Hemost,2017,43(3):261-269.
- [13]Mastroiacovo D,Sala G,Dentali F.The safety of fondaparinux sodium for the treatment of venous thromboembolism[J].Expert Opin Drug Saf,2016,15(9):1259-1265.
- [14]李丽莉,鄢丹,田宗梅,等.我院2013~2015年住院患者抗凝血药应用合理性分析[J].中国药房,2017,28(14):1895-1899.
- [15]Al-Eidan FAS,Alrawkan S,Alshammary H,et al.Comparison of argatroban and fondaparinux for the management of patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia[J].Ann Hematol,2018,97(11):2055-2059.
- [16]Soeiro AM,Silva PG,Roque EA,et al.Fondaparinux versus enoxaparin-which is the best anticoagulant for acute coronary syndrome?-Brazilian registry data[J].Arq Bras Cardiol,2016,107(3):239-244.

(收稿日期:2019-07-29 本文编辑:刘克明)