

巴曲亭对低分子肝素抗凝全髋置换术患者出血量及凝血功能影响的研究

丁冠男 李树人 潘振祥 高成杰 麻海春

【摘要】 目的 探讨巴曲亭与低分子肝素的相互作用,观察巴曲亭用于骨科低分子肝素抗凝全髋置换术患者的疗效和安全性。方法 采用多中心、随机、双盲对照研究设计,按照1:1比例纳入ASA I~III级单侧全髋置换术患者240例,试验组(低分子肝素+巴曲亭组)120例,对照组(低分子肝素组)120例,比较两组患者的术中出血量、术后引流量,并检测术前、术中及术后24 h凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平变化,两组患者均于术前及术后第3天下肢静脉多普勒彩超检查,并记录术后住院时间。结果 最终试验组119例、对照组120例纳入数据分析。试验组术中出血量(422.64 ml)明显低于对照组(667.67 ml)($P<0.01$),两组患者术毕PT、APTT均较给药前有所延长($P<0.01$),红细胞(RBC)、Hb、红细胞比容(Hct)、血小板水平均较给药前明显下降($P<0.01$),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第3天下肢多普勒彩超检查均未发现下肢深静脉血栓。两组患者住院期间均无不良事件,且实际住院时间的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 全髋置换术中使用巴曲亭不受低分子肝素的抑制,且安全有效,术前5~10 min静脉注射2 U可明显减少患者出(渗)血量。

【关键词】 低分子肝素;巴曲亭;全髋关节置换术;出血量

Effects of batroxobin on perioperative blood loss and coagulation in patients with low molecular weight heparin when undergoing the total hip replacement Ding Guannan¹, Li Shuren¹, Pan Zhenxiang², Gao Chengjie³, Ma Haichun⁴. 1 Affiliated Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2 Affiliated the Second Hospital of Jilin University; 3 Jinan Military General Hospital; 4 Affiliated the First Hospital of Jilin University
Corresponding author: Li Shuren, Email: guannanding@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the interactive effects between batroxobin and low molecular weight heparin (LMWH) in reducing peri-operative blood loss and coagulation function in patients who undergone the total hip replacement surgery. **Methods** 240 ASA I – III patients received 4 000 IU LMWH 12 hours preoperatively before undergoing the total hip replacement operation, were randomly divided into two groups: testing group (Group A, $n=120$) and control group (Group B, $n=120$) receiving 2 U batroxobin or 50 mg mannitol 10 minutes before incision respectively. Perioperative blood loss, postoperative 24 hours drainage and blood routine test, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (FIB) were measured respectively. Deep vein thrombosis (DVT) were measured through color Doppler B-ultrasound 3 days after the operation. **Results** The perioperative blood loss in Group A (422.64 ml) was less than that in Group B (667.67 ml) ($P<0.01$) while red blood cell, hemoglobin, red blood cell volume and platelet were decreasing after operation in both groups but no significant difference was found between the two groups ($P>0.05$). There were no drug-related adverse effects found in the two groups, neither the difference in hospitalization between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Batroxobin (2 U) could reduce the perioperative blood loss in patients with LMWH who had undergone the total hip replacement operation but did not show adverse effect on DVT.

【Key words】 Low molecular weight heparin; Batroxobin; Total hip replacement; Blood loss

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.027

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院(丁冠男、李树人);吉林附属第二医院(潘振祥);济南军区总医院(高成杰);吉林大学附属第一医院(麻海春)

通信作者:李树人, Email: guannanding@sina.com

深静脉血栓及肺栓塞是围手术期严重的并发症^[1],主要由血管损伤、血液高凝状态及静脉血流缓慢等原因引起,在骨科术后患者中发生率较高^[2]。目前在骨科下肢手术前常使用低分子肝素进行血栓预防性治疗,可明显降低术后深静脉血栓及肺栓塞的发生率^[3]。但围手术期使用低分子肝素有可能影响患者凝血功能,引起术中、术后出血量增加等。巴曲亭是巴西矛头蝮蛇毒提取物,临床已应用多年,具有较好的止血作用。但其与低分子肝素联合应用的相互作用及对低分子肝素治疗患者的疗效和安全性尚鲜见报道。为此本文拟就巴曲亭用于骨科全髋置换术的患者,并观察其与低分子肝素的相互作用,及其疗效和安全性做分析。

对象与方法

1. 研究对象:本研究为巴曲亭Ⅵ期临床试验,属多中心、随机、双盲对照临床研究。分别在首都医科大学附属北京友谊医院、吉林大学附属第二医院、解放军济南军区总医院、吉林大学附属第一医院进行。根据SFDA上市后再评价要求,拟纳入200例受试者,考虑失访率不超过20%,最终确定本研究总例数为240例,试验组120例,对照组120例。采用分层、区组随机化方法,应用SAS软件由计算机产生随机排列列表,随机分为试验组(A组)、对照组(B组)。

选择标准为ASA I~Ⅲ级行单侧全髋置换术的患者;年龄50~85岁;无肝、肾及凝血系统疾病;Hb>100 g/L;凝血酶原时间(PT)正常。排除标准为经实验室检测有出血倾向;过敏体质;术前2周曾服用抗凝或对凝血功能有影响的药物(试验药物除外);肝、肾功能不全;严重糖尿病、冠心病、动脉硬化、高血压控制不满意;合并凝血系统疾病;术前B超检查发现已存在下肢静脉血栓者。剔除标准:未按规定给药或采血,无法判断疗效;观察期间因任何原因需提前揭盲;围手术期使用抗凝或对凝血功能有影响的药物者(试验药物除外)。

该项目经首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会批准,并与每名患者签订知情同意书。

2. 干预方法:A组采用低分子肝素+巴曲亭,即入院后皮下注射低分子肝素4 000 IU/d,术前1 d停药,巴曲亭2 U溶于5 ml生理盐水中,手术切皮前10 min静脉注射;B组采用分子肝素,即入院后皮下注射低分子肝素4 000 IU/d,术前1 d停药,手术切皮前10 min溶5 ml生理盐水静脉注射。

3. 给药方法:术前开放静脉,输液速度每小时

10 ml/kg,晶胶比2:1,静脉输液采用乳酸钠林格氏液及琥珀酰明胶。桡动脉穿刺置管用于监测动脉血压及采血。两组患者均采用腰麻-硬膜外联合麻醉,腰麻采用罗哌卡因比重液,剂量为罗哌卡因10~12 mg,控制麻醉平面在T10节段水平。硬膜外用采用2%利多卡因。术中血压控制在基础血压±15%水平。每组患者在切皮前10 min静脉予以相应药物,术中任何对凝血及血小板(PLT)功能有影响的药物均不能使用。术中每例患者均采用回收仪回收RBC。待术毕采集血样完成后将回收血液清洗后回输至患者体内。若术中出现患者Hb<70 g/L时,将回收血液立即清洗回输。术后镇痛采用患者自控静脉镇痛,时间48 h。

4. 检测项目:①判断凝血状况:给药前、术毕及术后24 h检测血常规及PT、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平变化;②计算术中出血量:采用纱布称重法及RBC回收血量换算值之和计算(RBC回收血量换算值=RBC回收血量×回收血Hb/术前Hb检测值);③术后24 h引流量:按引流袋中24 h引流血量计算;④下肢静脉彩色多普勒B超检查:于术前(筛查)及术后第3天进行。

5. 统计学分析:所有数据均采用SAS 9.1软件进行统计学处理,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计方法采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:A组有1例因术后无数据记录而脱落,故A组入组119例,B组120例。两组患者一般情况无差异(表1)。术中胶体输液量、晶体输液量、血浆量、异体RBC量、自体血量及尿量两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两患者一般情况($\bar{x} \pm s$)

分组	年龄(岁)	体重(kg)	手术时间(min)
A(n=119)	66.31±11.16	62.65±8.70	116.4±11.7
B(n=120)	65.21±10.34	61.50±9.17	118.6±10.4

注:与A组相比, $P < 0.05$, $P < 0.01$

2. 出血量:B组患者术中出血量为667.67 ml,明显多于A组患者(422.64 ml),两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。B组患者术后24 h引流量为281.58 ml,A组患者为261.68 ml,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3. 凝血状况:两组患者术毕及术后24 h PT、APTT均较给药前显著延长,FIB、RBC、Hb、Hct及PLT水平均较给药前明显下降。两组患者各时间点

表 2 两组患者术中出血量及术后 24 h 引流量变化($\bar{x} \pm s$)

分组	术中出血量(ml)	术后 24 h 引流量(ml)
A(n=119)	422.64±118.39	261.68±183.69
B(n=120)	667.67±353.32 ^a	281.58±174.30

注:与 A 组相比, ^a $P < 0.01$

血常规及凝血功能指标无明显差异(表 3)。

4. 其他状况:术后 3 d 多普勒彩超检查均未发现下肢深静脉血栓。实际住院时间 A 组(13.85±4.99)d, B 组(13.12±4.96)d, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

血栓形成和血栓栓塞是骨科手术常见并发症。在大型骨科手术,例如全髋关节置换、全膝关节置换等发生率较高。特别是高危合并症的患者,如缺乏有效血栓预防措施,下肢静脉血栓的发生率可达 40%~70%^[4]。目前临床上常采用皮下注射低分子肝素预防围手术期血栓形成和血栓栓塞,具有较好的效果^[5,6]。但术前使用低分子肝素可能干扰机体凝血功能,致术中及术后出血量增加^[7]。本研究先期进行的一项单中心实验也发现,患者术前使用低分子肝素预防下肢深静脉血栓,术中出血量明显高于对照组,表明围手术期使用低分子肝素对患者正常凝血功能产生一定的抑制作用。

巴曲亭是巴西矛头蝮蛇毒提取物,包含矛头蝮蛇巴曲酶和磷脂依赖性凝血因子 X 激活物(FXA)两种有效成分,具有良好的止血作用^[8]。其中 FXA 参与了 X 的活化,活化的 X 与 V、钙离子、磷脂一起使凝血酶原活化成为凝血酶。同时,矛头蝮蛇巴曲酶作用于纤维蛋白原,使其脱 A 肽转化成纤维蛋白 I 单体,一小部分纤维蛋白 I 单体聚合成纤维蛋白 I 多聚体, I 多聚体在血管破损处促进止血;另一部分纤维蛋白 I 单体在凝血酶的作用下脱 B 肽,转化成纤维蛋白 II 单体,后者再聚合成可溶性纤维蛋白 II 多聚体;此外凝血酶作用于 X III(纤维蛋白稳定因子),使其活化,最终 X IIIa 促使可溶性纤维蛋白 II 多聚体交联聚合成难溶性的纤维蛋白丝,在血管破损

处网罗住血液中的 RBC 等有形成分,形成红色血栓,达到稳固止血的目的^[9]。

与传统肝素相比,低分子肝素对机体的凝血功能影响较小,但低分子肝素仍可抑制凝血因子 Xa 的活性,在一定程度上增加围手术期患者的出(渗)血量。而巴曲亭的活性成分中含有 FXA,可促进凝血因子 X 的激活,在血管破损处,FXA 能将浓集于磷脂反应表面的凝血因子 X 激活成 Xa, Xa 与 Ca²⁺、凝血因子 V 及血小板磷脂(PF3)形成复合物即凝血酶原激活物,促进血管破损处的凝血酶形成,加强机体的止血效应,明显减少围手术期出血量。本研究表明, A(巴曲亭)组的术中出血量显著低于 B(低分子肝素)组,证实巴曲亭可减轻低分子肝素对机体凝血功能的影响,降低使用低分子肝素患者发生围手术期出血性不良事件,减少血源性制品的应用风险。

本研究还表明,两组术毕 PT、APTT 均较给药前有所延长,且 RBC、Hb、Hct、PLT 水平均较给药前明显下降。其原因可能与术中出血及输液所致血液稀释有关。两组间凝血指标差异无统计学意义表明巴曲亭活性成分磷脂依赖性的 FXA 只有在有磷脂暴露的血管破损处才会使因子 X 活化,发挥止血作用,而在正常血管内无凝血促进作用。巴曲亭的另一个成分巴曲酶可以促使纤维蛋白原生成少量的纤维蛋白 I 单体和 I 多聚体,由于正常血管中没有凝血酶的存在,所以不会生成难溶性的纤维蛋白丝,故无血栓形成的顾虑^[10]。而术后彩色多普勒超声检查也未发现下肢深静脉血栓,两组患者术后不良事件的发生率及住院时间也无明显差异,进一步证实了巴曲亭应用的安全性。

综上所述,巴曲亭不受低分子肝素的抑制,术前 5~10 min 静脉注射 2 U 可明显减少患者手术中的出(渗)血量,减少血源性制品的应用风险,可安全用于骨科全髋置换术患者。

参 考 文 献

- [1] Kakkar AK, Cohen AT, Tapson VF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE survey): findings in surgical patients[J]. Ann Surg, 2010, 251: 330-338.
- [2] Engesaeter LB, Havelin LI, Furnes O, et al. Early postoperative

表 3 两组患者血常规及凝血功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

分组	PT	APTT	FIB	RBC	Hb	Hct	PLT
A 给药前	11.52±1.23	29.59±6.28	3.88±0.99	4.08±0.58	126.03±18.48	30.84±14.73	220.14±66.96
术毕	12.67±1.92 ^a	31.98±7.79 ^a	3.43±1.27 ^a	3.46±0.54 ^a	105.57±17.34 ^a	26.77±13.25 ^a	205.16±98.48 ^a
术后 24 h	12.68±2.19 ^a	31.05±5.89 ^a	4.12±1.77	3.33±0.56 ^a	102.84±16.25 ^a	25.91±12.73 ^a	200.10±72.97 ^a
B 给药前	11.45±1.49	28.83±5.68	3.78±0.95	4.12±0.65	126.92±18.58	31.01±14.78	207.10±65.25
术毕	12.43±1.75 ^a	30.93±6.28 ^a	3.45±1.30 ^b	3.43±0.53 ^a	104.94±16.66 ^a	26.01±12.58 ^a	184.50±68.72 ^a
术后 24 h	12.66±2.35 ^a	30.85±5.70 ^a	3.89±0.94	3.29±0.57 ^a	102.82±17.90 ^a	25.84±12.07 ^a	184.93±66.86 ^a

注:与给药前相比, ^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.05$

- mortality after 67 548 total hip replacements: causes of death and thromboprophylaxis in 68 hospitals in Norway from 1987 to 1999 [J]. *Acta Orthop Scand*, 2002, 73:392-399.
- [3] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) [J]. *Chest*, 2008, 133 Suppl: S381-453.
- [4] Turnbull B. Prevention of DVT after orthopaedic surgery: the A-V impulse system [J]. *Br J Nurs*, 2007, 16(10):612-615.
- [5] Sobieraj DM, Coleman CI. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins versus other anticoagulants in major orthopedic surgery: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(9):799-808.
- [6] Hull RD, Pineo GE. Heparin and low molecular weight heparin therapy for venous thromboembolism. Will unfractionated heparin survive? [J]. *Semin Thromb Haemost*, 2004, 30 Suppl 1: 11-23.
- [7] Vaitkus PT, Leizorocicz A, Cohen AT, et al. Prevent medical thromboprophylaxis study group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients [J]. *Thrombo Haemost*, 2005, 93:76-79.
- [8] Xu CS, Wu AS, Yue Y. Which is more effective in adolescent idiopathic scoliosis surgery: batroxobin, tranexamic acid or a combination? [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132:25-31.
- [9] Wang RJ, Wang ZY, Jiang MH, et al. In vitro effects of hemocoagulase arix and its effective components on blood coagulation of patients with bleeding disorders [J]. *J Experim Hemat*, 2012, 20(2):376-380. (in Chinese)
王瑞娟, 王兆钺, 江明华, 等. 巴曲亭及其有效成份对出血性疾病患者凝血功能的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(2):376-380.
- [10] Stocket KF. Medical use of snake venom protein [M]. Boston: CRC Press, 1990:137-139.

(收稿日期:2013-12-31)

(本文编辑:张林东)