

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.004

髋、膝关节置换术后发生院内静脉血栓栓塞症的高危因素分析

范志航, 杜全印, 王子明, 王 雨, 熊 雁, 王爱民[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所骨科, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 分析影响人工全髋及全膝关节置换术后院内静脉血栓栓塞症(VTE)形成的围术期高危因素。**方法** 采用前瞻性队列研究,筛选纳入该科2012年10月至2013年7月分别行全髋及全膝关节置换的174例患者(共205例手术),包括132例髋(122例),73例膝(52例)。术前及术后3~5 d行双下肢血管彩超检查,确定有无血栓形成。根据术后是否发生深静脉血栓(DVT)将患者分为DVT组和非DVT组,将DVT发生与否作为因变量,年龄、性别、高血压病等10余项临床因素作为自变量,分析其相关性并筛选出DVT发生的主要影响因素。**结果** 经双下肢血管彩超检查,174例患者中43例发现DVT,发生率24.7%。多因素 Logistic 回归分析表明:年龄大于或等于70岁、类风湿、术前凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)相对降低差异有统计学意义($P < 0.05$);术前血浆D-二聚体值升高和全身麻醉差异有统计学意义($P < 0.01$);使用受试者工作特征曲线(ROC)得出结论:术前D-二聚体作为诊断测试的临界值为764 $\mu\text{g/L}$ 。**结论** 年龄大于或等于70岁、PT-INR相对降低、术前血浆D-二聚体值升高、类风湿和全身麻醉的患者发生VTE的风险高,是髋、膝关节置换术后VTE发生的重要因素,术前D-二聚体值为764 $\mu\text{g/L}$ 时用作临床排除诊断较合适。

[关键词] 深静脉血栓形成;危险因素;人工全髋关节置换;人工全膝关节置换;静脉血栓栓塞症;D-二聚体

[中图分类号] R687

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2602-04

Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients undergoing total hip or knee joint replacement at the perioperative period

Fan Zhihang, Du Quanyin, Wang Ziming, Wang Yu, Xiong Yan, Wang Aimin[△]

(Department of Orthopedics, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors for venous thromboembolism(VTE) in hospitalized patients undergoing total hip arthroplasty (THA) or total knee arthroplasty (TKA) at the perioperative period. **Methods** One hundred and seventy-four in hospitalized patients who was given THA or TKA from October 2012 to July 2013 were enrolled in this prospective cohort study. There are a total of 205 cases of surgery, including 132 THAs in 122 patients and 73 TKAs in 52 patients. All patients were given Color Doppler Ultrasonography of lower limbs to detect DVT in 3 to 5 days after operation and preoperative. Then the patients were divided into two groups, the DVT group and the non DVT group according the Ultrasonography results. More than ten factors such as age, gender, hypertension in DVT formation were detected. Then their correlation was analyzed. The key influencing factors for DVT were selected. **Results** Forty-three patients developed DVT after operation, the incidence of DVT was 24.7%. Age ≥ 70 years, rheumatoid and relatively lower PT-INR before surgery has a statistical significance ($P < 0.05$); elevated plasma D-dimer value before surgery and general anesthesia has a highly statistical significance ($P < 0.01$). A preoperative plasma D-dimer cutoff value as a diagnostic test was calculated as 764 $\mu\text{g/L}$. **Conclusion** Age ≥ 70 years old, relatively lower PT INR, preoperative elevated plasma D-dimer value, rheumatoid and general anesthesia were the risk factors for DVT formation after THA or TKA. A preoperative plasma D-dimer cutoff value as a diagnostic test was obtained as 764 $\mu\text{g/L}$.

[Key words] venous thrombosis; risk factor; total hip replacement; total knee arthroplasty; venous thromboembolism; deep vein thrombosis; D-dimer

随着人口老龄化的发展,选择人工全髋(total hip replacement, THR)及全膝关节置换(total knee arthroplasty, TKR)的人群日益增多,静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)作为骨科大手术围术期较严重的并发症也更多地引起医护人员的重视,其相关危险因素也进入人们视线^[1-3]。而降低VTE的病死率关键就是减少下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的形成。有研究指出,接受常规血栓栓塞预防行THR或TKR术的患者,尽管在术后3个月仍有1.3%~10%的症状性静脉血栓栓塞情况,但是较未接受预防时明显降

低^[4]。因此,认识和控制血栓栓塞并发症的危险因素对DVT的早期诊断和治疗很有必要。本研究对174例患者进行Logistic回归分析,生成针对围术期DVT发生的独立预测变量,探讨临床危险因素与髋、膝关节置换术后VTE发生的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入该科2012年10月至2013年7月根据美国麻醉医师协会术前状态分级1、2级的患者174例(205个关节),包括择期THR患者122例(132髋),择期

TKR 患者 52 例(73 膝)。排除标准:(1)年龄大于或等于 18 岁;(2)患有先天或后天导致的出凝血障碍疾病;(3)伴有脑血管疾病;(4)术前存在静脉血栓;(5)有血管外科手术史;(6)对药物抗凝治疗有禁忌;(7)肝、肾、心脏功能异常;(8)未被控制的高血压;(9)妊娠;(10)患有恶性肿瘤;(11)患者入院时由于其他疾病正在使用肝素、低分子肝素或口服抗凝药。

1.2 方法

1.2.1 围术期处理 术前检查凝血 6 项、血常规、电解质、双下肢血管彩超。术后 3~5 d 复查双下肢血管彩超;如果出现下肢肿胀明显,压痛(+),Homan 征阳性等症状可立即行双下肢血管彩超检查。髌、膝 2 组各由 1 位同级别高年资医师指导康复治疗。本研究病例出现肌间静脉丛血栓时,如果有胸痛、胸闷等不适症状可进一步行静脉血管造影及肺动脉 CT 检查,根据需要安装下肢静脉滤网。麻醉师根据患者情况选用不同的麻醉方式。

1.2.2 手术方式 由 2 组医师施行 TKA,采用膝关节髌旁内侧入路,均为后稳定型膝假体,采用真空搅拌抗生素骨水泥固定,不行髌骨置换。由 2 组医师施行 THA,采用髌关节外侧入路,全髌(无论初次还是翻修)假体视情况采用骨水泥或非骨水泥型假体。TKR 患者止血带扎至术侧大腿,术中加压至 280 mm Hg 左右,缝皮时松开止血带。

1.2.3 关节置换术后静脉血栓的防治 根据美国胸科医师协会抗栓与血栓预防实践指南(ACCP)第 9 版^[2]标准预防,患者术后使用低分子肝素注射液同时配合机械预防。

1.2.4 患者术后分组与观测指标 患者分为术后发生 DVT 组和未发生 DVT 组,术后将发生 DVT 组又分为近端血栓形成组和远端血栓形成组,近端 DVT 指发生在腘静脉、股浅静脉、股深静脉或髂静脉的血栓,远端 DVT 指发生在腓静脉以

外,包括胫前静脉、胫后静脉、腓静脉及小腿肌间静脉者,本研究将近端和远端都发现血栓者归入近端血栓组。DVT 诊断标准^[5]:(1)静脉管腔不能压闭;(2)管腔内为低回声或无回声;(3)血栓段静脉内完全无血流信号或仅探及少量血流信号;(4)脉冲多普勒显示无血流或频谱不随呼吸变化。同时调查以下可能的风险因素并纳入分析:年龄、性别、体质量指数(BMI)、高血压病、类风湿、糖尿病、使用骨水泥、术前 D-二聚体值、术前凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、手术时间、术中出血。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,连续变量用 *t* 检验,分类变量用 χ^2 检验,单因素变量分析 $P < 0.2$ 有意义可继续纳入多因素分析,多因素分析用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

纳入患者均顺利完成试验,没有出现致死性并发症的病例,平均住院 14 d。

2.1 本组病例发生 DVT 观察情况 本研究中患者术后 3~5 d 行双下肢血管彩超总共发现了 43 例 DVT,包括 15 例在近端的血栓情况。本组 4 例出现近端血栓 DVT 的患者行下肢静脉滤网植入术。

2.2 术中情况及患者自变量分别在 DVT 组和非 DVT 组的表现 在单因素变量分析中,包括性别、年龄、糖尿病、类风湿、使用骨水泥、麻醉方式、术前血浆 D-二聚体值、术前 PT-INR 两组之间发现有不同($P < 0.2$)。对这 8 项因素进行多变量逻辑回归分析,发现年龄、术前 PT-INR 相对降低是与髌、膝关节置换术后发生 DVT 有相关的危险因素($P < 0.05$),术前血浆 D-二聚体值升高和全麻则是术后发生 DVT 的明显高危因素($P < 0.01$),见表 1。

表 1 在 DVT 发生中患者自变量及术中情况的危险因素分析

指标	DVT 组	非 DVT 组	单因素分析	多因素分析		P
			P	OR	95%CI	
性别(n)			0.123*			0.637
男	13	57				
女	30	74				
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.49 ± 2.14	60.11 ± 1.22	0.004*	1.041	1.004~1.079	0.030
D-二聚体($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	1 354.02 ± 1 756.36	370.72 ± 354.03	0.000*	1.001	1.001~1.002	0.001
PT-INR($\bar{x} \pm s$)	0.93 ± 0.11	0.98 ± 0.14	0.040*	0.024	0.001~0.617	0.024
麻醉方式			0.000*			0.009
全身麻醉	21	28		0.829	0.325~2.680	
腰硬联合麻醉	8	78		0.177	0.063~0.019	
神经阻滞麻醉联合 MAC	14	25				
术中失血量($\bar{x} \pm s$, mL)	307.21 ± 123.33	318.40 ± 155.63	0.668			
骨水泥(n)	19	85	0.026*			0.923
未使用	24	46				
使用	19	85				
高血压(n)	26	69	0.475			
无	17	62				
有	26	69				

续表 1 在 DVT 发生中患者自变量及术中情况的危险因素分析

指标	DVT 组	非 DVT 组	单因素分析		P	
			P	OR		
糖尿病(n)	12	17	0.041*		0.281	
无	31	114				
有	12	17				
类风湿(n)	5	2	0.003*	7.702	1.052~47.552	0.044
无	38	129				
有	5	2				
BMI	21.48±2.51	22.04±2.63	0.219			

2.3 术前 D-二聚体值的诊断性评估 使用受试者功能特征曲线(ROC 曲线)对接受髌、膝关节置换术后患者的术前 D-二聚体值进行诊断性评估(图 1),ROC 曲线分析血浆 D-二聚体在术前作为诊断的值,曲线下面积为 0.704,当截断点为 764 $\mu\text{g/L}$ 时,灵敏度和特异性分别是 86.3% 和 55.8%,因此 ROC 分析得出 D-二聚体值判定值为 764 $\mu\text{g/L}$ 。

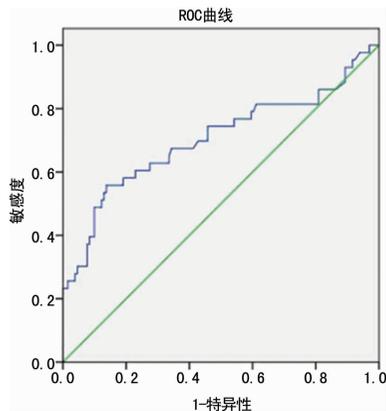


图 1 受试者 ROC 曲线

3 讨论

围术期 VTE 包括肺栓塞(PE)是导致髌、膝关节置换术后致死率和致死事件的主要原因。近来有研究已经表明,在行 THR 或 TKR 术后未接受血栓防治措施的患者中可成型的 DVT 发生率接近 40%~60%^[6]。本研究发现,髌、膝关节置换术后接受常规抗凝措施后 DVT 发生率平均为 24.7%,有明显降低。国外报道美国胸科医师协会发布的 ACCP 指南(第 9 版)^[2]指出对于 VTE 而言下肢及髌、膝关节置换手术本身就是一项危险因素。对 VTE 来说,目前有很多被认为是危险因素例如:年龄、肥胖、恶性疾病、充血性心力衰竭、急性心肌梗死、雌激素使用史等^[4],为了避免 THR 或 TKR 术后 PE 的发生,关键就是积极干预相关危险因素减少 DVT 的形成。

DVT 形成的理论最早在 1856 年提出血栓形成的 VIRCHOW 三角学说:血液滞缓,静脉壁的损伤和高凝状态。本研究发现的多种危险因素:年龄大于或等于 70 岁,术前 PT-INR 相对降低,术前血浆 D-二聚体值升高,类风湿和全身麻醉均与此三方面高度相关。

本研究发现,DVT 组平均年龄 70.5 岁,非 DVT 组平均年龄 60 岁,年龄是髌、膝关节置换术后形成的明显危险因素。White^[7]指出小于 15 岁人群 DVT 年发生率仅为 5/100 000 以下;而 80 岁以上老年人 DVT 的年发生率则在 450~600/

100 000。老年患者由于静脉扩张,对纤维蛋白的溶解反应降低,加之年老活动减少及血管退行性变,任何影响 VIRCHOW 三定律的因素出现都会比非老年组患者容易出现血栓。本研究 DVT 组术前 PT-INR 相对降低差异有统计学意义($P < 0.05$),是 DVT 发生的危险因素,国内已有研究表明^[8]在监测凝血过程中发现在血液凝固性改变中 PT-INR 相对降低与凝血过程呈正相关,因此术前检测该项指标很重要。对于类风湿知道较多的是其与心血管疾病之间的联系,与 VTE 的联系却较少知道,类风湿患者在研究中表现出了明显的高风险($P < 0.05$),虽然在类风湿关节炎患者中已经发现凝血因子的异常,但在最新版 ACCP 抗栓指南中却未将类风湿疾病作为风险因素列入^[2]。国外研究认为,类风湿激活体内炎症系统及细胞因子产物导致高凝状态,与本研究结果相呼应^[9]。

对比腰硬联合麻醉和神经阻滞麻醉联合 MAC,全身麻醉是比较比较显著的危险因素($P < 0.05$),这是由于全身麻醉可使红细胞变形性减小,血液黏度增高,这样就增加了血栓形成的概率。由于椎管内麻醉时抑制了交感神经,从而导致下肢血管扩张、血流量增加,如果椎管内麻醉配合控制性低血压,会减少术中出血,保持血容量,从而进一步增加下肢的血流量,降低 DVT 的发生机会^[10]。因此建议麻醉方式选择尽量避免全身麻醉。

本研究未发现止血带和骨水泥是明显的危险因素,但在临床中会有这样的经验,使用止血带和骨水泥可能增加患者发生 VTE 的风险^[11]。目前的观点是,止血带充气后可能造成下肢的静脉淤滞和缺氧低体温这样的条件^[12],Reikeras 等^[13]研究表示,使用止血带会增加纤维蛋白溶解和凝集,与临床经验相呼应。Clarke 等^[14]研究发现,骨水泥型与非骨水泥型髌关节置换术后 DVT 的发生率差异明显。因此,笔者认为全髌置换时应尽量不用骨水泥,必需使用时应做好术前、术中及术后的防治工作。

笔者将本研究的焦点放到“术前”血浆 D-二聚体值作为预测 THR 或 TKR 术后 DVT 发生的工具上。国内外研究者对术前血浆 D-二聚体在预测 THR 或 TKR 术后患者发生 DVT 有无临床意义仍有争议,具体诊断值也有较大差别^[15-16]。血浆 D-二聚体是一种可以检测发生 DVT 时内源性纤维蛋白溶解产生的交联纤维蛋白的一种纤维蛋白降解产物^[16]。本研究显示,术前增高的血浆 D-二聚体值对 THA 或 TKA 术后 DVT 的发生来说确是个显著的危险因素($P < 0.05$, $OR = 1.001$, $95\%CI: 1.001 \sim 1.002$)。这个原因可能有两个:(1)术前行下肢血管彩超的患者中存在有隐匿性血栓而未被检测到。(2)患

者本身就存在高凝状态。因此,建议术前 D-二聚体值可用作排除 DVT 而不能用作诊断 TKR 或 THR 术后 DVT 发生,关于术前增高的 D-二聚体的判定值上欧洲和北美认为小于 500 $\mu\text{g/L}$ 就可以排除 DVT/PTE^[17],但是我国目前现在应用广泛的 D-二聚体工具包其临界值与欧洲和北美还是有些不同,因此本研究分析结果只能当做建议。

在围术期中依靠识别可控的危险因素来预防 DVT 的形成,或者判断是否需要对患者采取相应的监控措施防止过度医疗对临床中治疗决策有着相当的帮助。本研究以此为立足点得出相应结果,达到了预期。与国内大多研究进行单纯危险因素分析不同,本研究不仅对相关危险因素进行了分析,同时对术前血浆 D-二聚体值与术后 DVT 的发生进行了 ROC 截断值的判定,结果更有实际参考意义。

本研究在设计上还是存在一定不足,ACCP 指南及我国《预防骨科大手术深静脉血栓形成指南》推荐的抗凝应该在术后超过 10 d 直到 35 d,相应的双下肢血管彩超检查也应在相应的时间段多次检测,这样可以提高对血栓发生的准确度。有必要增加大样本量,进行多中心、涵盖各档次医疗条件的机构的分析来明确。

参考文献

- [1] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3):370-372.
- [2] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, 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(2 Suppl):e278S-325S.
- [3] Memtsoudis SG, Besculides MC, Gaber L, et al. Risk factors for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty: a population-based study[J]. *Int Orthop*, 2009, 33(6):1739-1745.
- [4] Kerbauy MN, Moraes FY, Kerbauy LN, et al. Venous thromboprophylaxis in medical patients: an application review[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2013, 59(3):258-264.
- [5] Galeandro AI, Quistelli G, Scicchitano P, et al. Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 3(8):59-64.

- [6] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl):110S-112S.
- [7] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1):I4-8.
- [8] 谢一伟, 朱炳伟. 急性脑梗死患者血栓弹力图与常规凝血试验相关性分析[J]. *检验医学*, 2012, 27(2):88-90.
- [9] Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism; a review of the literature [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012, 2(3):171-183.
- [10] Mauermann WJ, Shilling AM, Zuo ZA comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(4):1018-1025.
- [11] 王雨, 王爱民. 与骨水泥相关的肺栓塞[J]. *中国矫形外科杂志*, 2005, 13(8):615-616.
- [12] Smith TO, Hing CB. Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review[J]. *The Knee*, 2010, 17(2):141-147.
- [13] Reikeras O, Clementsen T. Time course of thrombosis and fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28(4):425-428.
- [14] Clark MT, Green JS, Harper W, et al. Cement as a risk factor for deep-vein thrombosis. Comparison of cemented TKR, uncemented TKR and cemented THR[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1998, 80(4):611-613.
- [15] 王焕, 雷星, 宋扬, 等. 术前血浆 D 二聚体水平对全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的预测[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 22(11):4301-4303.
- [16] Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, et al. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2004, 109(12 Suppl 1):I4-8.
- [17] Nomura H, Wada H, Mizuno T, et al. Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism[J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(3):250-255.

(收稿日期:2014-11-08 修回日期:2015-02-10)

(上接第 2601 页)

- J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 299(6):L861-871.
- [7] Huang SD, Yuan Y, Zhuang CW, et al. MicroRNA-98 and microRNA-214 post-transcriptionally regulate enhancer of zeste homolog 2 and inhibit migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2012(11):51.
- [8] Derfoul A, Juan AH, Difilippantonio MJ, et al. Decreased microRNA-214 levels in breast cancer cells coincides with increased cell proliferation, invasion and accumulation of the Polycomb Ezh2 methyltransferase[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(11):1607-1614.

- [9] Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, et al. MicroRNA-214 down-regulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3):584-591.
- [10] 施冰, 米林, 于海弈, 等. 大鼠急性心肌梗死后心肌组织中 miR-214 的表达变化[J]. *中国临床保健杂志*, 2010, 13(6):626-628.
- [11] Feng Y, Cao JH, Li XY, et al. Inhibition of miR-214 expression represses proliferation and differentiation of C2C12 myoblasts[J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, 29(5):378-383.

(收稿日期:2014-10-18 修回日期:2015-03-11)