

血友病性关节炎关节置换术后个性化预防血栓治疗的临床观察

潘佳飞¹, 储小兵², 庄汝杰², 周莉^{3,4}, 金红婷^{3,4}, 吴承亮³, 肖鲁伟^{3,4}, 童培建^{2,3,4}

(1. 萧山医院, 浙江 杭州 311202; 2. 浙江省中医院骨伤科, 浙江 杭州 310006; 3. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 4. 浙江省骨伤研究所, 浙江 杭州 310053)

【摘要】 目的: 观察血友病性关节炎关节置换术后个性化预防血栓治疗的临床意义。方法: 自 2005 年 9 月至 2013 年 10 月, 11 例甲型血友病性关节炎患者行关节置换术, 共手术 14 次, 其中包括 1 例双膝计 1 次, 左膝 6 次, 右膝 5 次, 髌关节 2 次。11 例均为男性, 年龄 23~57 岁, 平均(36.1±11.0)岁, 平均体重(64.1±8.9) kg。术前结合影像学 and 实验室检查准确诊断和分型, 评估关节功能和术后静脉血栓栓塞出现的风险, 围手术期动态监测患者 Factor VIII:C、血常规和凝血功能。结合术前风险评估, 术后根据检测结果个性化调整替代药物重组人凝血因子 VIII(拜科奇)剂量进行预防血栓治疗, 观察患者血栓发病率。同时将患者分为术后远端关节活动组和非活动组, 观察记录两组患者的凝血类各项指标和出院时间。**结果:** 根据术后 Factor VIII:C、凝血类和血常规检查动态调整替代疗法预防血栓, 纳入研究 11 例均未发生术后深静脉血栓或肺栓塞。早期指导肢体远端关节活动患者术后短期内 APTT 高于非活动组, D-2 聚体低于非活动组, 术后出院时间短于非活动组。**结论:** 血友病性关节炎关节置换术后由于自身凝血功能障碍易发生出血, 但并不意味着此类患者无术后血栓形成风险, 根据动态检测调整替代药物剂量, 完成个性化术后预防血栓、止血和凝血因子代替治疗的平衡, 同时配合术后肢体远端功能, 可以大大降低血栓风险, 并且缩短出院时间。

【关键词】 血友病 A; 血栓栓塞; 关节成形术, 置换

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.03.017

Clinical experience on postoperative balance of hemostasis and antithrombus for patients with hemophilic arthritis after arthroplasty PAN Jia-fei, CHU Xiao-bing, ZHUANG Ru-jie, ZHOU Li, JIN Hong-ting, WU Cheng-liang, XIAO Lu-wei, and TONG Pei-jian*. *Orthopaedics Academy of Zhejiang, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical significance of postoperative personalized antithrombotic therapy for patients with hemophilic arthritis (HA) patients after arthroplasty. **Methods:** From September 2005 to October 2013, 11 cases of arthroplasty for hemophilic arthritis in hip and knee total operation 14 times, including 1 case of double knees (calculated as one operation), operation in left knees 6 times, operation in right knees 5 times, 2 in hip. All the patients were male and the age ranged from 23 to 57 years old, with an average of (36.1±11.0) years old; the average weight was (64.1±8.9) kg. All the patients were preoperatively diagnosed and classified as hemophilic arthritis with the radiological images and laboratory tests. According to the function of joints, the risk of postoperative venous thromboembolism (VTE), and dynamic observation of Factor VIII:C (FVIII:C) activity, patients were treated with personalized antithrombus by adjusting the dosage of recombinant human coagulation factor VIII (Kogenate FS). All the patients were orderly divided into postoperatively distal joints moving group and none-moving group to observe the coagulation function. **Results:** The enrolled patients had no postoperative complication of VTE and pulmonary embolism (PE). The APTT and D-2 were different between two groups in the postoperative early stage. Length of hospital day was shorter in the moving group than none-moving group. **Conclusion:** Because of the self-coagulation disorder, patients with HA tended to bleed. However it doesn't mean that there is no risk of postoperative thrombosis. Therefore, it's important to determine how to control the balance between postoperative antithrombus, hemostasis, and coagulation factor replacement therapy after arthroplasty for HA. Postoperative moving has proved helpful for HA, especially in reducing the risk of hemostasis and shortening the time in hospital.

KEYWORDS Hemophilia A; Thromboembolism; Arthroplasty, replacement

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(3):268-271 www.zggszz.com

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com
Corresponding author: TONG Pei-jian E-mail: tongpeijian@163.com

血友病性关节炎患者关节破坏严重, 影响关节活动度和功能。中华医学会血液学分会血栓与止血学组将甲型血友病分为轻、中、重 3 型^[1]。目前, 针对

甲型血友病采用人工重组凝血因子Ⅷ (FactorⅧ) 进行预防出血和 FactorⅧ抗体形成后的治疗方法均已系统化。而面对骨科大手术,如全髋、膝关节置换术后血栓栓塞风险较大^[2]。虽已存在普遍认知和高度警觉,但由于临床上对术前评估血栓形成风险,术后预防血栓形成仍未形成统一意见,增加了血友病性关节炎关节置换术后预防血栓管理的难度。如何根据已有理论,对比分析血友病性关节炎关节置换术后治疗经验,形成一套个性化防治深静脉血栓(VTE)和肺栓塞(PE)的体系,为血友病性关节炎置换术后有效恢复关节功能和提高生活质量提供最基本的保障。

1 临床资料

自 2005 年 9 月至 2013 年 10 月,收治血友病性关节炎 30 例,明确诊断为甲型血友病,结合影像学资料提示股骨髁间增宽、关节间隙破坏(图 1);临床体检提示关节活动度和功能明显下降(图 2),诊断为血友病性骨性关节炎。排除对替代治疗拮抗和经济无法承担的患者,最终行关节置换术 11 例,其中 3 例先后行左右单膝关节置换术,1 例同时行双膝关节置换术,11 例手术共计 14 次。11 例均为男性,平均年龄(36.1±11.0)岁,平均体重(64.1±8.9) kg。国际血栓与止血学会根据凝血因子Ⅷ活性 FactorⅧ:C 将血友病分为轻、中、重型:轻型,FactorⅧ:C>5%且≤40%,大的手术或外伤可致严重出血者;中型,FactorⅧ:C 1%~5%,小手术或外伤后可有严重出血,偶有自发出血者;重型,FactorⅧ:C<1%,肌肉或关节自发

性出血者。所有患者每次术前测量 FactorⅧ:C 后评估分类,本组轻、中、重型血友病比例为 2:6:6,包括膝关节置换术 12 次(1 例双膝计 1 次,左膝 6 次及右膝 5 次),髋关节置换术 2 次(表 1)。



图 1 患者,男,51 岁,血友病性关节炎 1a,1b. 术前膝关节正侧位 X 线片

Fig.1 Male, 51-year-old, hemophilic arthritis 1a, 1b. Preoperative AP and lateral X-ray films

2 治疗方法

术前检测患者凝血功能,采集血清送至统一外院进行凝血全套和凝血因子Ⅷ活性测定,评估患者临床分型。手术由同一术者进行,根据患者术前评估选择合适假体行关节置换术(图 2)。静脉推注重组人凝血因子Ⅷ(拜科奇)剂量计算:术前 12 h~1 d 按 50 U×体重×(q8-12 h),术后 2~3 d 按 40 U×体重×

表 1 血友病性关节炎行关节置换术患者临床资料

Tab.1 Clinical data of 11 patients with hemophilia arthritis treated with arthroplasty

患者序号	置换关节	年龄(岁)	体重(kg)	血友病分型	关节活动度(°)	FactorⅧ:C(%)	APTT(s)
1	双膝	27	55	轻	20~90/15~95	6.00	55
2	右膝	23	61	中	15~60	1.10	70
2*	左膝	23	61	中	5~60	1.20	85
3	左膝	34	50	重	35~85	0.07	129
4	右膝	39	62	中	10~100	1.10	67
4*	左膝	39	63	中	0~90	1.20	79
5	左膝	25	55	重	15~90	0.05	118
6	左髋	41	66	中	15~90	1.30	82
7	右膝	31	72	轻	0~90	5.90	60
8	左膝	57	80	重	45~55	0.04	98
9	左膝	51	76	重	15~95	0.08	119
9**	右膝	51	76	重	15~95	0.01	132
10	右膝	28	58	中	30~80	1.00	86
11	右髋	37	63	重	15~85	0.50	120

注:*,**,++ 3 例患者先后行左右单膝关节置换术。下表同

Note: *, **, ++ 3 cases with bilateral total knee arthroplasty in sequence. Follows the same

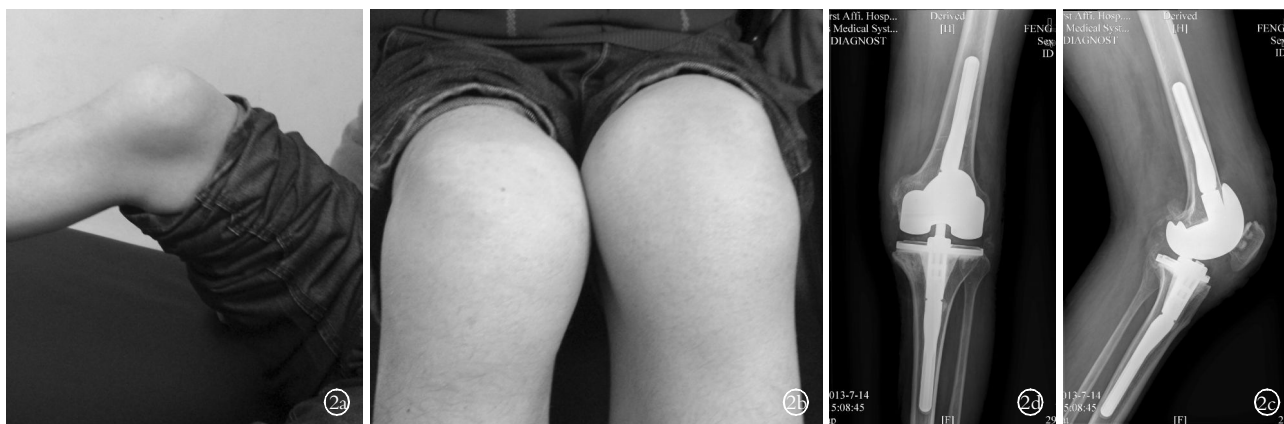


图 2 患者,男,25 岁,血友病性膝关节炎 2a,2b. 术前膝关节畸形,活动受限 2c,2d. 术后正侧位 X 线片
 Fig.2 Male, 25-year-old, hemophilic arthritis 2a,2b. Deformity and limited ROM of knee joint before operation 2c,2d. Postoperative AP and lateral X-ray films

(q8-12 h), 术后 4~7 d 按 30 U×体重×(q8-12 h), 术后 8~14 d 按 25 U×体重×(q8-12 h)。在此基础上,动态检测 Factor VIII:C, 确保术前 1 d 至术后 3 d 内 Factor VIII:C 在 80%~160%, 术后 4~7 d 在 50%, 术后 8~14 d 在 30%。对替代疗法依赖患者行激素或丙球纠正, 术前备血浆或凝血酶原复合物(PCC)。动态检测患者术后 Factor VIII:C 和凝血类中的部分活化凝血活酶时间 (APTT)、血浆凝血酶原时间 (PT) 和 D-2 聚体, 评估患者凝血功能。当 Factor VIII:C 低于同期标准时适度加大拜科奇使用剂量。若凝血功能在当期正常范围内, 密切关注患者并根据实际情况个性化降低拜科奇使用剂量, 使围手术期患者保持出血和血栓形成平衡状态。

所有患者分为术后早期远端关节活动组和非活动组。术后指导活动组患者进行踝泵锻炼, 以切口愈合、关节内无血肿、关节活动度好转、无感染发生为出院指标, 比较两组患者凝血类 APTT 及 D-2 聚体恢复时间和术后出院时间。

3 结果

术后 1~3 d 检测所有患者的 APTT、D-2 聚体以及术后出院时间, 详见表 2。活动组术后 1~3 d 的 APTT 平均 45.09 s, 高于非活动组 36.69 s; D-2 聚体活动组平均 248.71 μg/ml, 低于非活动组 541.86 μg/ml; 活动组平均出院时间平均 24.14 d, 短于非活动组 29.71 d。可见, 术后配合肢体远端功能锻炼可以大大降低血栓风险。

4 讨论

4.1 骨科大手术静脉血栓风险及相关治疗

目前骨科医生面对术后血栓的治疗仍存在着很多的疑惑, 如何平衡术后出血与其的轻重, 如何规避临床运用抗血栓治疗后的并发症风险, 选择何种抗血栓方法, 如何具体制定药物剂量和使用时间, 术后

表 2 血友病性关节炎行关节置换术患者出院时间及术后 1~3 d 的 APTT 和 D-2 聚体比较

Tab.2 Results of discharge time, postoperative APTT and D-2 in 3 days after operation of patients with hemophilia arthritis treated with arthroplasty

组别	患者	出院时间 (d)	术后 1~3 d APTT(s)	术后 1~3 d D-2 聚体(μg/ml)	
活动组	1	29	28.4	143	
	2*	26	69.6	134	
	4	19	32.5	158	
	6	28	45	340	
	8	27	47.8	310	
	4*	20	58.3	286	
	11	20	34	370	
	非活动组	2	30	37.6	1027
		3	34	29.3	245
		5	24	36	283
7		18	39.3	872	
9		40	40.6	438	
10		46	36	410	
9**		16	38	518	

如何及时判断患者血栓是否形成, 都是临床医生必须斟酌的要点。2007 年 AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons)^[3]和 2008 年 6 月第 8 版 ACCP (American College of Chest Physicians)^[4]先后对骨科重大手术, 包括全髋置换术和全膝置换术, 术后的抗血栓治疗进行概括梳理, 系统总结了关于骨科重大手术后抗血栓治疗的临床指南, 虽然两者阐述的角度不同, 但是共同目的是减少术后血栓栓塞的发生率。由于至今仍无完善的术后血栓形成风险评估体系, 更无法从统计学和临床确定抗栓治疗路径, 使得面对尤其是自身存在血液学疾病的患者, 比如血友

病患者时抗血栓治疗的平衡变得更为困难。

4.2 血友病性关节炎关节置换可行性及风险分析

面对血友病性关节炎,之前多采用保守治疗,随着人工关节置换技术的提高和凝血因子代替治疗的完善,面对血友病性关节炎临床现多采取积极的手术治疗,并已证实为行之有效的治疗手段^[5-6]。从缓解关节疼痛角度讲,其大大改善了血友病患者症状,并提高了其生活质量^[7]。

血友病性关节炎关节置换术后,至今尚未形成系统预防术后血栓栓塞的指南。Stein 等^[8]认为,骨科全髋、膝置换手术的血栓风险较骨科其他手术高。Windyga 等^[9]认为尽管血友病性关节炎髋、膝置换术后静脉血栓栓塞症的发生案例报道很少,而目前全世界已报道血友病血栓事件 20 例,均提示着血友病易出血性并不意味着否认了此类患者术后血栓的发生率。根据此类患者的失血量,临床上输注新鲜冰冻血浆(FFP)或者凝血酶原复合物(PCC),亦或提高输注人凝血因子Ⅷ次数的方法。但 Siboni 等^[10]认为 PCC 的使用会提高血栓栓塞的风险。血友病患者本身凝血功能异常,相对于血友病患者手术前后如何使用人工凝血因子Ⅷ代替治疗方法的完整,血友病患者术后抗栓治疗的相关研究更为缺乏,而且长期追踪困难,以至仍无法系统统计血友病性关节炎关节置换术后血栓发生率,更无法得知术后抗血栓药物是否需要使用,以及使用时间和剂量等问题,血友病性关节炎关节置换术后的预防血栓为临床骨科医生提供了难题却不失研究意义。

4.3 研究结果分析

本研究所有患者未发生下肢深静脉血栓和肺栓塞。Siboni 等^[10]认为早期术后康复可帮助提高血管性血友病(VWD)术后成功率。本研究发现,早期活动对于血友病性关节炎关节置换术后患者出院时间提高有意义。

甲型血友病性关节炎患者术后予以拜科奇补充 FⅧ,当属于正常范围内时,其术后血栓形成风险与正常人无明显差异,所以在血友病性关节炎关节置换术后,根据其 FactorⅧ:C 适度调整拜科奇使用剂量,既能降低患者出血风险,同时能降低血友病性关节炎置换术后血栓形成风险,并减轻患者和家属由于巨额治疗费用产生的心理负担。本研究摒弃了血友病性关节炎置换术后患者不是一味地不予抗栓治疗或类似其余患者术后第 6 天使用的治疗原则。AAOS 和 ACCP 均认为关节置换术后早期功能锻炼可以减

低血栓栓塞风险,本研究证明早期活动对血友病患者关节置换术后也有积极意义。

总之,血友病性关节炎患者进行关节置换术后仍要关注血栓形成风险,动态检测患者 FactorⅧ:C,凝血类和血常规,当属于正常范围时应积极调整替代疗法剂量。笔者发现,术后踝泵锻炼,既能物理抗栓,又能缩短患者住院时间,因此对血友病性关节炎患者建议进行积极的术后踝泵锻炼。

参考文献

- [1] 第 11 届全国血栓与止血会议纪要[J]. 中华血液学杂志, 2007, 12: 858.
The 11th National Meeting on Thrombosis and Hemostasis [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2007, 12: 858. Chinese.
- [2] 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, 2009, 29(6): 602-604.
Orthopaedics Branch of Chinese Medical Association. Prevention guideline of venous thromboembolism in China orthopaedic surgery [J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2009, 29(6): 602-604. Chinese.
- [2] Cancio MI, Reiss UM, Nathwani AC, et al. Developments in the treatment of hemophilia B: focus on emerging gene therapy [J]. Appl Clin Genet, 2013, 6: 91-101.
- [3] Members of 2007 and 2011 AAOS Guideline Development Work Groups on PE/VTE Prophylaxis, Mont M, Jacobs J, et al. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective total hip and knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(8): 673-674.
- [4] Pruthi RK. Review of the American College of Chest Physicians 2012 guidelines for anticoagulation therapy and prevention of thrombosis [J]. Semin Hematol, 2013, 50(3): 251-258.
- [5] 陈奋勇, 杨凤娥, 陈琪. 全膝关节置换术治疗血友病膝关节炎 [J]. 中国骨伤, 2011, 24(12): 1001-1004.
Chen FY, Yang FE, Chen Q. Total knee arthroplasty for hemophilia arthritis [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(12): 1001-1004. Chinese with abstract in English.
- [6] Teigland JC, Tjønnfjord GE, Evensen SA, et al. Knee arthroplasty in hemophilia. 5-12 year follow-up of 15 patients [J]. Acta Orthop Scand, 1993, 64(2): 153-156.
- [7] Della Rocca G, Danelli G, Randelli F, et al. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopedics and traumatology [J]. Minerva Anestesiol, 2013, 79(7): 778-792.
- [8] Stein MI, Park J, Raterman S. Prevention of VTE following total hip and knee arthroplasty in hemophilia patients [J]. Orthopedics, 2011, 34(5): 393.
- [9] Windyga J, Zbikowski P, Ambroziak P, et al. Management of factor VII-deficient patients undergoing joint surgeries-preliminary results of locally developed treatment regimen [J]. Haemophilia, 2013, 19(1): 89-93.
- [10] Siboni SM, Biguzzi E, Solimeno LP, et al. Orthopaedic surgery in patients with von Willebrand disease [J]. Haemophilia, 2014, 20(1): 133-140.

(收稿日期: 2014-12-26 本文编辑: 连智华)