

全膝关节置换后短期血栓预测：D-D二聚体与纤维蛋白降解产物的动态监测

袁伟, 马华松, 王晓平, 陈志明, 陆明, 徐启明, 任冬云(解放军第306医院骨科, 北京市 100101)

文章亮点:

- 1 下肢深静脉血栓形成是人工膝关节置换后的严重并发症之一, 已经得到重视, 但是早期发现是临床工作的难点。
- 2 鉴于以上困难, 作者拟研究分析 D-D 二聚体与纤维蛋白降解产物在人工全膝关节置换后, 形成血栓与未形成血栓两组患者中的动态变化规律, 从而研究两个指标在血栓预测方面的价值。
- 3 文章结果显示, 在置换后未形成血栓的患者中, D-D 二聚体与纤维蛋白降解产物水平在置换后 1 周时达到稳态; 而在置换后形成血栓的患者中, 此两指标置换后呈逐渐升高趋势, 至置换后 10 d 时明显高于未形成血栓患者。这对临床决定是否进一步为患者行下肢血管 B 超或其他检查等提供参考。
- 4 文章存在纳入病例少, 临床随访时间较短的缺点, 仍需大量病例、长期随访及多中心研究, 以进一步研究 D-D 二聚体与纤维蛋白降解产物在膝关节置换或者其他关节置换后的临床变化规律及其与血栓的关系。

关键词:

植入物; 人工假体; 膝关节置换; D-D 二聚体; 纤维蛋白降解产物; 深静脉血栓

主题词:

关节成形术, 置换, 膝; 纤维蛋白纤维蛋白原降解物; 静脉血栓形成

摘要

背景: 对于人工膝关节置换后的下肢深静脉血栓形成, 近年来逐渐得到重视, 然而在临床中究竟如何早期发现下肢深静脉血栓。是否每个置换后患者都需常规行下肢血管 B 超或者其他有创检查, 成为一个关注点。

目的: 探讨 D-D 二聚体及纤维蛋白降解产物在预测全膝关节置换后下肢深静脉血栓中的意义。

方法: 纳入 2012 年 12 月至 2014 年 2 月在解放军第 306 医院骨科行全膝关节置换的患者 56 例, 动态监测置换前及置换后 1, 3, 5, 7, 10 d 的 D-D 二聚体及纤维蛋白降解产物, 置换后 10 d 行双下肢静脉彩超, 根据 B 超结果分为血栓组与非血栓组。对比两组患者间 D-D 二聚体及纤维蛋白降解产物的水平。

结果与结论: 56 例患者中共有 13 例全膝关节置换后复查 B 超时发现血栓。D-D 二聚体指标及纤维蛋白降解产物在置换后 1 周内血栓组与非血栓组差异均无显著性意义($P > 0.05$), 置换后 10 d 时, 两组间差异有显著性意义($P < 0.01$)。提示动态监测膝关节置换患者 D-D 二聚体及纤维蛋白降解产物至置换后 10 d, 有助于早期发现血栓。

袁伟, 马华松, 王晓平, 陈志明, 陆明, 徐启明, 任冬云. 全膝关节置换后短期血栓预测: D-D 二聚体与纤维蛋白降解产物的动态监测[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(17):2661-2666.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.17.007

Thrombosis prediction within short time after total knee arthroplasty: dynamic monitoring of D-Dimer and fibrin degradation products

Yuan Wei, Ma Hua-song, Wang Xiao-ping, Chen Zhi-ming, Lu Ming, Xu Qi-ming, Ren Dong-yun
(Department of Orthopedics, The 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China)

Abstract

BACKGROUND: Deep vein thrombosis after total knee arthroplasty has attracted increasing attention in recent years, but how to detect deep vein thrombosis in the early time in clinical practice remains unclear. Whether it is necessary to perform type-B ultrasonic or other invasive examination in lower limbs has become a hot issue.

OBJECTIVE: To explore the significance of D-Dimer and fibrin degradation products in the prediction of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty.

METHODS: 56 patients received total knee arthroplasty were collected from Department of Orthopedics, The 306th Hospital of Chinese PLA, between December 2012 and February 2014. The D-Dimer and fibrin degradation products were dynamically monitored before operation and at 1, 3, 5, 7, 10 days post-operation. All the patients received type-B ultrasonic examination in double lower limbs at 10 days post-operation, and divided into thrombus group and non-thrombus group. The D-Dimer and fibrin degradation products in the two groups were compared.

RESULTS AND CONCLUSION: Deep vein thrombosis was found in 13 cases by ultrasonic-B postoperation, D-Dimer and fibrin degradation products showed no significant difference between the two groups at 1 week after operation ($P > 0.05$), but the difference was significant at 10 days ($P < 0.01$). D-Dimer and fibrin degradation products index should be monitored dynamically for at least 10 days after operation, which is helpful for the early

袁伟, 男, 1983 年生, 山东省淄博市人, 汉族, 2010 年解放军医学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事关节外科方面的研究。

通讯作者: 陆明, 博士后, 副主任医师, 解放军第 306 医院骨科, 北京市 100101

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2015)17-02661-06

稿件接受: 2015-02-16

http://www.crter.org

Yuan Wei, Master, Attending physician, Department of Orthopedics, The 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China

Corresponding author: Lu Ming, M.D., Associate chief physician, Department of Orthopedics, The 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China

Accepted: 2015-02-16

diagnosis of thrombosis.

Subject headings: Arthroplasty, Replacement, Knee; Fibrin Degradation Product; Venous Thrombosis

Yuan W, Ma HS, Wang XP, Chen ZM, Lu M, Xu QM, Ren DY. Thrombosis prediction within short time after total knee arthroplasty: dynamic monitoring of D-Dimer and fibrin degradation products. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(17):2661-2666.

0 引言 Introduction

全膝关节置换是目前治疗膝关节退行性及炎症性疾病终末期的主要手段,能有效改善患膝的疼痛、畸形及步态,显著提高患者的生活质量,目前已被越来越多的患者所接受。但是,其围术期相关风险不容忽视,其中下肢深静脉血栓是一常见而又极具风险的并发症之一。有报道亚洲人膝关节置换围术期血栓发生率42.5%,症状性下肢深静脉血栓的发生率为4.5%^[1]。据报道,下肢深静脉血栓除了可以导致肢体肿胀、疼痛外,有0.5%~2.0%的患者会发生致命性肺栓塞^[2]。深静脉血栓的形成通常与3方面因素相关:①血液高凝状态。②血液回流缓慢。③血管壁损伤。通常这3方面因素在全膝置换患者身上均有不同程度体现。首先,围术期患者进水量少所致血容量不足,血液浓缩及精神因素及麻醉药物等影响均可致血液高凝^[3];其次,全膝关节置换对膝关节周围局部微循环的破坏及置换后患者因疼痛所致主动活动下降可引起血液回流缓慢;再次,术中的暴力操作及止血带等可引起血管壁损伤。正因如此,下肢深静脉血栓一直以来都是膝关节置换后一个不容忽视的并发症,目前膝关节置换后的抗凝治疗也早已被中华骨科学会纳入到抗凝指南中^[4]。然而即使医生与患者全力预防,包括物理预防及药物预防,仍然有部分患者在膝关节置换后出现下肢深静脉血栓,临床上通常采用B超检查明确下肢深静脉血栓,但B超亦有一定局限性,是否每个这样的膝关节置换后患者均需常规行B超检查,如果是,无疑会显著增加医疗支出,如果不是,又将如何针对性的选择高危患者进行此项检查。如果可以寻找到可预测血栓发生的相关指标,无疑可以做到早发现、早诊断、早干预,文章拟研究D-D二聚体与纤维蛋白(原)降解产物在全膝关节置换后的变化规律,并探讨其在血栓预测中的价值。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 对比观察试验。

时间及地点: 于2012年12月至2014年2月在解放军第306医院骨一科完成。

对象: 选择2012年12月至2014年2月在解放军第306医院骨一科行初次全膝关节置换的所有患者56例,其中男5例,女51例;年龄51~81岁,平均65.8岁。置换前均常规行双下肢血管B超排除下肢深静脉血栓,所有患者既往无肝肾疾病,无血液系统疾病,无凝血功能障碍,平素服用阿司匹林者置换前1周停用,根据置换后10 d下肢彩超检查将患者分为血栓组和非血栓组,本研究中的血栓指彩超检

查发现有肌间静脉血流稀疏或发现有肌间静脉血栓等。

纳入标准: ①行人工膝关节置换指征明确。②既往均无下肢手术史。③既往均无下肢血管病史。④患者对研究方案知情同意,并获得医院伦理委员会批准。

排除标准: ①置换前即合并有下肢深静脉血栓者。②既往有肺栓塞、恶性肿瘤,或围术期有严重感染者、心肌梗死、脑梗死、弥散性血管内凝血者。

材料: 本文中所有患者行人工全膝关节置换,均采用Stryker公司的NRG型假体。由股骨假体、胫骨托、胫骨垫片、髌骨假体组成。其金属部分为钴铬合金,其耐磨性、耐腐蚀性和综合机械性能较好,其胫骨垫片及髌骨假体采用超高分子聚乙烯。该材料是一种线性结构的具有优良综合性能的热塑性工程塑料,具有良好的加工性能、较低的密度、优良的韧性及生物相容性,广泛应用于矫形技术领域。理想的膝关节假体应具备无毒性、不致癌、不致畸、不引起中毒、溶血凝血、发热和过敏等现象,化学性质稳定。但截至目前,尚无一种材料能完全符合上述条件,目前、钴合金和超高分子聚乙烯组成的假体仍然是膝关节假体材料的“金标准”。

方法: 所有手术均由同一手术小组完成。术中使用止血带,但常规不采用驱血带驱血,仅通过徒手挤压驱血,使血管中残留部分血液,以便术中寻找后关节囊出血点并电凝止血,采用膝前正中切口,髌骨内侧切开关节囊,外翻髌骨,清除关节腔内增生滑膜、骨赘、游离体。于股骨髁间窝前方钻洞至股骨髓腔,插入股骨髓内定位杆,装股骨髁截骨板,依次进行外旋3°、外翻5°~7°股骨远端切骨,选取适当大小试模进行远端四合一骨。再行胫骨切骨,胫骨采用髓外定位,胫骨平台采用5°后倾,截骨完成后测试屈伸间隙平衡。所有患者均行髌骨置换,假体采用骨水泥固定,术中安放假体并骨水泥硬化后松止血带并常规止血,之后留置引流管并依次缝合。置换前1 d及置换后10 d行下肢静脉血管B超检查,明确有无下肢深静脉血栓发生,置换后当晚开始应用磺达肝癸钠2.5 mg,皮下注射,每晚1支。

置换前及置换后1, 3, 5, 7, 10 d常规行静脉抽血,化验凝血等指标。

主要观察指标: 所有病例置换前、置换后1, 3, 5, 7, 10 d的D-D二聚体水平及纤维蛋白降解产物水平,置换后10 d行下肢血管B超检查评估有无血栓发生。

统计学分析: 所有数据均由第一作者采用SPSS 11.0统计软件进行统计分析,统计资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入 56 例全膝关节置换患者, 根据置换后 10 d 下肢血管 B 超检查结果, 有 13 例患者发现小腿肌间静脉血栓, 纳入血栓组; 其余 43 例患者未发现血栓, 纳入非血栓组。两组分组流程图见图 1。

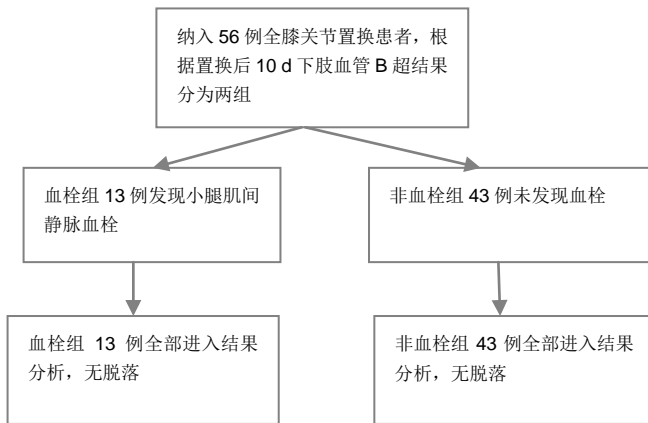


图 1 两组患者分组流程图

Figure 1 Flow chart of patient grouping

2.2 患者临床资料 患者置换后行双下肢血管 B 超检查, 有 13 例患者发现小腿肌间静脉血栓, 占 23%, 其中男 1 例, 女 12 例, 但均未发生腓静脉及股静脉血栓。血栓组患者均无任何主观症状。血栓组及非血栓组患者在年龄、体质量、手术时间、术中出血量方面差异均无显著性意义。

2.3 所有患者 D-D 二聚体及纤维蛋白降解产物置换前、后变化规律 所有患者的 D-D 二聚体及纤维蛋白降解产物在置换后第 1 日达高峰, 之后快速下降(见表 1); 置换后第 3, 5, 7, 10 日与置换前及置换后第 1 日比较差异均有显著性意义($P < 0.01$)。

2.4 血栓组与非血栓组患者 D-D 二聚体置换前、后比较 两组患者 D-D 二聚体在置换前及置换后 1 周内比较差异均无显著性意义($P > 0.05$), 但在置换后第 10 日, 两组间比较差异有显著性意义($P < 0.05$, 见表 2)。

2.5 血栓组与非血栓组患者纤维蛋白降解产物置换前、后比较 两组患者纤维蛋白降解产物在置换前及置换后 1 周内比较差异均无显著性意义($P > 0.05$), 但在置换后第 10 日, 两组间比较差异有显著性意义($P < 0.05$, 见表 3)。

2.6 典型病例 男性患者, 70 岁, 主因右膝关节疼痛 5 年余, 加重半年入院。根据症状、体征及影像学检查, 右膝骨关节炎诊断明确。行右膝人工膝关节置换。置换前 D-D 二聚体为 190 $\mu\text{g/L}$, 纤维蛋白降解产物为 1.41 $\mu\text{g/L}$; 置换后第 1, 3, 5, 7, 10 天的 D-D 二聚体水平分别为 18 153, 1 058, 983, 1 073, 882 $\mu\text{g/L}$; 纤维蛋白降解产物水平分别为 144, 7.8, 7.2, 7.23, 6.9 $\mu\text{g/L}$ 。置换后 10 d 患者行下肢血管 B 超未见血栓, 无不良事件发生, 见图 2。

2.7 不良事件 置换后 2 例患者出现并发症。

其中 1 例患者置换后出现术侧肢体膝关节周围、小腿

及足踝严重肿胀, 皮肤软组织张力高, 伴较多张力性水泡, 分析原因, 可能与置换后伤口引流管引流不畅, 积血渗入到组织间隙有关, 另外, 该患者形体较瘦, 小腿肌肉容积及脂肪均少, 可容纳渗血空间小, 另外, 亦不排除该患者术区内有小动脉活动性出血, 致使置换后患肢肿胀严重。对这位患者, 置换后发现肿胀严重后即停抗凝药, 查下肢血管 B 超见下肢静脉回流缓慢, 但未见血栓, 嘱其减少下床, 卧床并抬高患肢, 行 0° – 45° CPM 功能锻炼, 张力性水泡予以穿刺引流后定期消毒创面, 预防感染。约 1 周后, 患者肢体肿胀情况明显减轻, 开始加大屈膝功能锻炼角度, 伤口延期拆线, 未出现伤口开裂情况, 愈合良好。

另 1 例患者置换后 1 周后开始出现术侧肢体小腿外侧、小腿后方、大腿外侧及膝前伤口周围大片皮下淤血, 淤血颜色较深, 范围较广, 但未发现全身其他部位异常出血, 给予患者停抗凝药, 嘱其加强双下肢肌肉按摩, 物理预防下肢深静脉血栓, 之后患者行下肢血管 B 超未见血栓, 患膝屈伸功能恢复良好, 伤口愈合良好。

3 讨论 Discussion

各种原因导致的膝关节疼痛是当今老龄化社会骨科门诊的常见病之一, 其中以退行性骨关节炎所占比例最高, 亦有类风湿关节炎、创伤性关节炎、强直性脊柱炎、痛风性关节炎等其他病因。这类患者的共同临床特征为疼痛、伴不同程度关节活动受限, 严重者行人工膝关节置换是唯一有效治疗。人工膝关节置换是用人工设计组件替代损坏的关节, 去除关节内“致痛源”, 同时纠正力线, 改善步态, 恢复膝关节功能。随着生物力学理论研究的深入及材料科学的发展, 目前报道的人工膝关节使用寿命平均为 15–20 年。人工膝关节置换后聚乙烯垫片的磨损是最常见的翻修因素之一。Ahir^[5]和Tomaso^[6]对人工膝关节进行了最大载荷分别为 500, 2 000, 4 000 N 的 500 万次周期疲劳试验, 来观察胫骨平台的磨损。人工关节所产生的磨损颗粒, 尤其是高分子聚乙烯磨损颗粒, 刺激了巨噬细胞和成纤维细胞活化, 使其释放多种具有溶骨作用的细胞因子或炎症递质, 在引发破骨细胞对假体周围骨组织溶解的同时, 也降低了骨-假体界面成骨细胞活性, 造成假体周围骨溶解^[7]。目前, 用于制造人工关节的材料包含金属和非金属两大类。其中, 金属类材料可分为铁基、钛基和钴基, 非金属材料包括超高分子聚乙烯、陶瓷、骨水泥、羟基磷灰石等。针对聚乙烯的碎屑引起骨溶解, 导致假体远期松动, 科研人员已经研发出耐磨损的高交联超高分子聚乙烯。陶瓷材料基本上用于髋关节假体, 在膝关节假体中应用不多。羟基磷灰石在结构和成分上与人体骨无机物相同, 具有良好的生物相容性和骨引导作用, 能为新骨的生长提供支架。在人工关节材料生物相容性研究领域, 今后的重点研究方向将是复合材料和仿生生物智能人工关节^[8–9]。

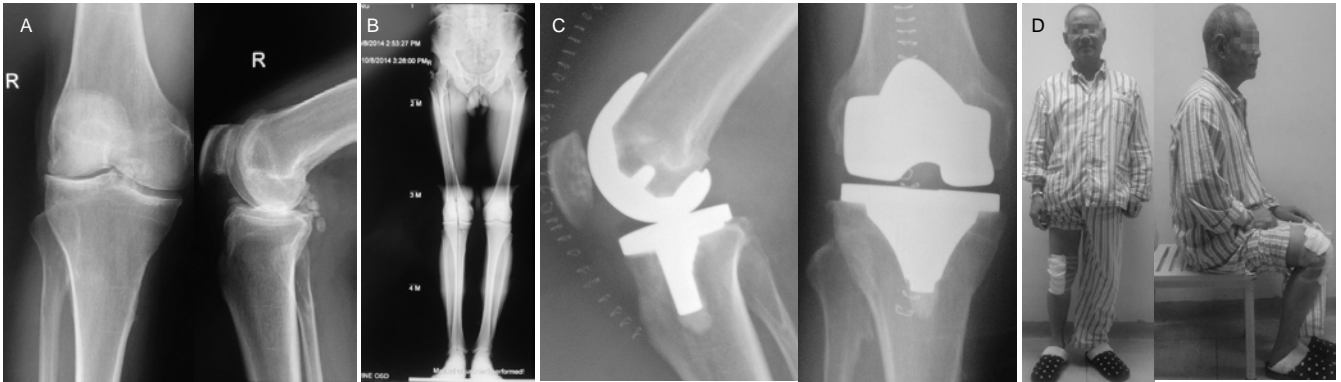


图2 男性70岁右侧膝关节置换非血栓组患者治疗图片

Figure 2 X-ray images of a 70-year-old male patient in the non-thrombosis group after the right total knee arthroplasty

图注: 图A为置换前X射线; B为置换前下肢力线片; C为置换后X射线片; D为置换后患者照片。

表1 所有患者不同时间点D-D二聚体与纤维蛋白降解产物水平比较
($\bar{x}\pm s$, $n=56$, $\mu\text{g/L}$)

Table 1 Comparison of D-Dimer and fibrin degradation products at different time points

| 时间 | D-D 二聚体 | 纤维蛋白降解产物 |
|---------|-------------------------------|--------------------------|
| 置换前 | 237.36±432.35 | 1.75±3.04 |
| 置换后第1日 | 21 354.71±24 470.33 | 163.70±158.20 |
| 置换后第3日 | 1 309.02±783.04 ^{ab} | 10.21±6.92 ^{ab} |
| 置换后第5日 | 1 517.55±682.27 ^{ab} | 10.30±3.83 ^{ab} |
| 置换后第7日 | 1 803.21±860.34 ^{ab} | 11.87±4.48 ^{ab} |
| 置换后第10日 | 1 755.66±935.97 ^{ab} | 11.74±5.87 ^{ab} |

表注: 与置换前比较, ^a $P < 0.01$; 与置换后第1日比较, ^b $P < 0.01$ 。表3 血栓组与非血栓组置换前后纤维蛋白降解产物水平比较
($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 3 Comparison of fibrin degradation product in two groups before and after operation

| 时间 | 血栓组($n=13$) | 非血栓组($n=43$) | P |
|---------|---------------|----------------|--------|
| 置换前 | 1.71±1.99 | 1.76±3.31 | > 0.05 |
| 置换后第1日 | 190.61±154.64 | 155.57±160.15 | > 0.05 |
| 置换后第3日 | 12.02±6.66 | 9.66±6.97 | > 0.05 |
| 置换后第5日 | 10.44±2.87 | 10.26±4.10 | > 0.05 |
| 置换后第7日 | 12.10±4.07 | 11.80±4.64 | > 0.05 |
| 置换后第10日 | 15.17±8.70 | 10.71±4.33 | < 0.05 |

深静脉血栓是人工全膝关节置换后常见并发症之一, 深静脉血栓发生的3大因素为血液流速减慢, 血液高凝状态及血管壁损伤, 这3大因素在膝关节置换中均有不同程度体现。由于术后炎性反应, 患者的血液可呈高凝状态; 血液流速减慢的原因很明确, 因为术后患肢活动减少及术区敷料的包扎均有可能影响下肢的血液回流, 导致其流速减慢。而在手术操作过程中, 为使术区有良好的暴露, 特别是在胫骨平台截骨及股骨后髁截骨或处理股骨后髁后方骨赘时, 常将胫骨向前或向后极度牵拉, 从而使后方血管有损伤风险, 尽管血管壁直接切割伤导致严重出血可能性较小, 但不可避免对血管壁有一定的牵拉, 其内膜损伤仍有可能。

人工膝关节置换围手术期的一些细节可能会对血栓的发生产生影响: ①出血问题。全膝关节置换出血较多, 显

表2 血栓组与非血栓组置换前后D-D二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)
Table 2 Comparison of D-Dimer index in two groups before and after operation

| 时间 | 血栓组($n=13$) | 非血栓组($n=43$) | P |
|---------|---------------------|---------------------|--------|
| 置换前 | 194.39±191.43 | 250.35±483.29 | > 0.05 |
| 置换后第1日 | 23 347.85±29 371.56 | 20 752.14±23 152.87 | > 0.05 |
| 置换后第3日 | 1 275.69±619.76 | 1 319.09±832.32 | > 0.05 |
| 置换后第5日 | 1 297.23±366.87 | 1 584.16±742.66 | > 0.05 |
| 置换后第7日 | 1 609.69±542.24 | 1 861.72±932.84 | > 0.05 |
| 置换后第10日 | 2 187.08±1 257.82 | 1 625.23±787.49 | < 0.05 |

性及隐形出血甚至可达1 000 mL以上^[10], 伴随大量失血, 血液中的血小板、凝血因子等也大量丢失, 此类血液成分通常术后不能常规补充, 必然引起凝血纤溶系统平衡紊乱, 加剧血栓或出血风险, 另外, 如果术后引流不畅, 术区大量渗血瘀滞于肌肉间隙, 增加下肢肌肉软组织张力, 影响下肢功能锻炼, 必然影响静脉回流, 增加血栓风险。因此, 想法设法减少术中术后失血也是保持凝血纤溶系统平衡的重要手段。①止血带的问世本是为了减少术中出血, 然而近几年的一些研究却表明, 在减少手术出血方面, 止血带的应用时间并非越长越好, 李想等^[11]的研究表明: 在截骨前上止血带, 直至缝合完毕松止血带, 其出血量及术后贫血程度与全程应用止血带无明显区别。而曹学伟等^[12]的研究则进一步证实, 在假体安装前上止血带, 直至缝合完毕, 可降低出血量。②也有一些学者从引流管术后是否需夹闭方面进行了一些研究, 夹闭时间从1-24 h不等。Stucinskas等^[13]及Shen等^[14]均证实, 术后夹闭引流管4 h可显著减少出血, Tai等^[15]及Huang等^[16]则通过Meta分析认为: 术后引流管需夹闭至少4 h方可减少出血量。③还有学者则认为: 在全膝关节置换术中切除滑膜对患肢功能恢复及疼痛症状缓解并无益处, 只是增加了术中术后出血量及手术时间^[17]。④另外, 近年来, 也有部分学者通过不同方式使用氨甲环酸, 减少出血。Seo等^[18]通过研究证实, 全膝关节置换后给予关节腔内注射氨甲环酸, 其止血效果良好, 同时不增加静脉血栓的发生率。Irwin等^[19]的研究则证实, 口服氨甲

环酸也是一种有效的减少置换后出血的方法。②止血带问题,或者说止血带的应用时机。有些术者习惯于全程使用止血带,直至缝合结束后松止血带,有些术者习惯于切皮开始上止血带,在假体安装完毕后即松止血带;还有一些术者仅仅在安装假体时上止血带,安装完毕后即刻松止血带。目前止血带应用对膝关节置换后血栓的风险尚有争议,早期的一些文献认为止血带会增加全膝关节置换后下肢下肢深静脉血栓的发生率^[20-21],但近年也有一些文献认为止血带的使用并不会增加全膝关节置换后的血栓发生率^[22-24]。出现这种差异可能与近年人们对血栓的认识更加深入有关,术后抗凝已经深入人心,同时置换技术也在不断进步,手术时间缩短,均有利于减少置换后血栓的发生。

1996年邱贵兴等^[3]报道人工关节置换后深静脉血栓的发生率为62.5%。中华医学会骨科学分会于2009年发布《预防骨科大手术深静脉血栓形成指南》,本研究中尽管采用了该《指南》中的预防措施,仍有23.21%的患者出现了小腿肌间静脉血栓。因此,在通过各种努力试图降低血栓发生率的同时,也应当寻找研究与血栓相关的一些影响因子,研究其在血栓发生发展变化中的规律,辅助临床医生对血栓能够早发现、早诊断、早干预。

D-D二聚体是交联纤维蛋白的特异降解产物。体内凝血过程的机制是在某些生理病理因素作用下,凝血酶使血浆中的可溶性纤维蛋白原转变为不溶性的纤维蛋白,不同纤维蛋白交织成网,形成血凝块;同时纤溶系统被激活,降解交联纤维蛋白,形成各种纤维蛋白碎片,而D-D二聚体是交联纤维蛋白降解后生成的一种特异性产物,是纤维蛋白降解产物中的最小片段,也是惟一直接反映凝血酶生成的理想指标^[25],它在人体内半衰期为8 h^[26],在正常人血浆中的浓度 $< 200 \mu\text{g/L}$ 。因此,D-D二聚体被认为是体内高凝状态及纤溶活化的分子标志物^[27],检测血浆中D-D二聚体含量对血栓形成性疾病具有早期诊断价值^[28],现在公认的结论是D-D二聚体若低于 $500 \mu\text{g/L}$,可基本排除下肢深静脉血栓^[29]。纤维蛋白降解产物则是综合反映纤溶亢进的敏感指标,在高凝状态,血栓发生时,其含量升高,反映机体纤溶活性的总水平。

文献报道置换后D-D二聚体含量较置换前有显著升高,关节置换后患者D-D二聚体阳性率又明显高于其他骨折患者^[30],但对关节置换后纤维蛋白降解产物的变化研究较少。本研究显示,D-D二聚体及纤维蛋白降解产物均在膝关节置换后1 d即达高峰,置换后第3天即有明显回落,不论是血栓组或非血栓组,置换后第3天与置换后第1天相比,D-D二聚体及纤维蛋白降解产物差异均有显著性意义,但在置换后1周内,血栓组与非血栓组间差异无显著性意义,提示膝关节置换患者,置换后早期由于手术创伤的干扰,机体凝血纤溶系统尚处于显著激活状态,D-D二聚体及纤维蛋白降解产物指标在此期间尚不能敏

感预测血栓发生可能;但在置换后第10天时,此两指标在两组间差异已有显著性意义,表明在置换后1周后,患者机体由于手术所引起的凝血及纤溶系统激活已逐渐恢复至一新的平衡或稳态,此时若D-D二聚体指标或纤维蛋白降解产物明显高于正常,则需高度怀疑血栓发生。本研究中,置换后第10天,非血栓组患者的D-D二聚体指标约为正常值6倍,纤维蛋白降解产物约为正常值2倍,且无逐渐增高趋势;而在血栓组,置换后第10天时,D-D二聚体为正常的八九倍,纤维蛋白降解产物约为正常3倍,且呈逐渐升高趋势,此现象说明凝血及纤溶系统平衡被再次打破,提示血栓发生可能,可进一步行血管B超等检查以明确。

综上所述,下肢深静脉血栓是膝关节置换后一常见且有较大潜在风险的并发症,但目前尚缺乏准确反映血栓发生的特异性临床指标,仅能通过D-D二聚体、纤维蛋白降解产物这类指标的变化从不同角度提示血栓发生的风险,由于手术对机体的整体干扰及应激,置换后1周内机体的凝血及纤溶系统经历从激活到逐步平稳的波动,动态监测这类患者的D-D二聚体及纤维蛋白降解产物至置换后第10天,观察其指标高低,分析其升降趋势,有助于早期预测血栓风险的大小。对于置换后1周后D-D二聚体及纤维蛋白降解产物指标仍持续增高者,临床医生需高度警惕,必要时行血管B超或其他检查以进一步明确。当然,本研究纳入病例较少,同时受制于床位周转影响,置换后观察时间较短,以后还需要收集大量病例,长时间观察,以进一步明确此类指标与血栓发生的关系。

致谢: 感谢解放军第306医院骨科全体医护人员对该研究实施过程中的支持与帮助。

作者贡献: 袁伟、陈志明、陆明参与课题设计,马华松、王晓平参与手术实施,徐启明、任冬云参与资料采集。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 参与试验的患病个体及其家属自愿参加,对试验过程完全知情同意,在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”;干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

学术术语: D-D二聚体-D-D二聚体是纤维蛋白单体经活化因子XIII交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物。D-D二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Kanchanabat B, Stapanavatr W, Meknavin S, et al. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg.* 2011;98(10): 1356-1364.

- [2] Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1994;76:1239-1250.
- [3] 邱贵兴, 戴尅戎, 杨庆铭, 等. 预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议—深静脉血栓形成预防座谈会纪要[J]. *中华骨科杂志*, 2005,25(10):636-640.
- [4] 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.
- [5] Ahir S P, Blunn G W, Haider H, et al. Evaluation of a testing method for the fatigue performance of total knee tibial trays. *J Biomech*. 1999;32:1049-1057.
- [6] Tomaso V, Francesco M, Dario G, et al. Contact stresses and fatigue life in a knee prosthesis: comparison between in vitro measurements and computational simulations. *J Biomech*. 2004;37:45-53.
- [7] 赵艳, 王禹. 人工膝关节的生物摩擦学特点[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010,14(22):4090-4092.
- [8] 童培健. 人工关节材料的生物相容性及其改进[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009,13(13):2401.
- [9] 朱金国. 人工关节材料的研究进展与骨科临床应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008,12(19):3697-3700.
- [10] Schat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee*. 2000;7(3):151-155.
- [11] 李想, 董纪元, 陈继营, 等. 人工全膝关节置换术中止血带应用方法的效果比较[J]. *军医进修学院学报*, 2011,32(6):609-610.
- [12] 曹学伟, 杨伟毅, 梁比记, 等. 不同止血带使用方法对TKA围手术期失血量影响的临床研究[J]. *中国骨与关节外科*, 2011,4(6):456-459.
- [13] Stucinskas J, Tarasevicius S, Cebatorius A, et al. Conventional drainage versus four hour clamping drainage after total knee arthroplasty in severe osteoarthritis: a prospective, randomized, trial. *Int Orthop*. 2009;33(5):1275-1278.
- [14] Shen PC, Jou I, Lin YT, et al. Comparison between 4-hour clamping drainage and nonclamping drainage after total knee arthroplasty. *J arthroplasty*. 2005;20(7):909-913.
- [15] Tai TW, Yang CY, Jou JM, et al. Temporary drainage clamping after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2010;25(8):1240-1245.
- [16] Huang ZY, Ma J, Pei F, et al. Meta-analysis of temporary versus no clamping in TKA. *Orthopedics*. 2013;36(7):543-550.
- [17] 徐昭宁, 杨旭, 田少奇, 等. 滑膜切除对全膝关节置换术后失血及功能恢复的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013,7(4):1553-1556.
- [18] Seo JG, Moon YW, Park SH, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;8:1869-1874.
- [19] Irwin A, Khan SK, Jameson SS, et al. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J*. 2013;11:1556-1561.
- [20] Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1995;77(2):250-253.
- [21] Tetro AM, Rudan JF. The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Can J Surg*. 2001;44(1):33-38.
- [22] Tai TW, Chang CW, Lai KA, et al. Effects of tourniquet use on blood loss and soft-tissue damage in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2012;94(24):2209-2215.
- [23] Olivecrona C, Ponzer S, Hamberg P, et al. Lower tourniquet cuff pressure reduces postoperative wound complications after total knee arthroplasty: a randomized controlled study of 164 patients. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2012;94(24):2216-2221.
- [24] Mittal R, Ko V, Adie S, et al. Tourniquet application only during cement fixation in total knee arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *ANZ J Surg*. 2012;82(6):428-433.
- [25] 刘秀娥, 杨林花, 王宏伟, 等. 急性白血病患者弥散性血管内凝血的实验室检测及意义[J]. *血栓与止血学*, 2002,8(2):60-62.
- [26] Kruskal JB, Commerford PJ, Frank JJ, et al. Fibrin and fibrinogen-related antigen in Patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1361-1365.
- [27] 熊立凡, 王鸿利. D-二聚体与静脉血栓诊断-循证实验诊断学举例[J]. *诊断学理论与实践*, 2005,4(1):75-79.
- [28] Papalambros E, Sigala F, Travlou A, et al. P-selectin and antibodies against heparin-Platelet Factor 4 in patients with venous or arterial diseases after a 7-day heparin treatment. *Am Coll Surg*. 2004;199(1):69.
- [29] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001,24(5):259-264.
- [30] Kenneth OC, Richard Mreen. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg*. 2000;31(5):895.