

全髋关节置换后应用利伐沙班安全性的Meta分析☆

李 军, 王 健, 史占军, 李 阳

Meta-analysis of rivaroxaban safety after total hip arthroplasty

Li Jun, Wang Jian, Shi Zhan-jun, Li Yang

Department of
Orthopaedic Surgery,
Nanfang Hospital,
Southern Medical
University,
Guangzhou
510515, Guangdong
Province, China

Li Jun☆, Studying for
doctorate,
Department of
Orthopaedic Surgery,
Nanfang Hospital,
Southern Medical
University,
Guangzhou
510515, Guangdong
Province, China
junliarmy@163.com

Correspondence to:
Shi Zhan-jun,
Professor, Doctoral
supervisor,
Department of
Orthopaedic Surgery,
Nanfang Hospital,
Southern Medical
University,
Guangzhou
510515, Guangdong
Province, China
zhanjunshi@yahoo.
com.cn

Received: 2011-09-03
Accepted: 2011-10-27

Abstract

BACKGROUND: Many experiments have proved that rivaroxaban can prevent the venous thromboembolism after total hip arthroplasty, but its safety has not been confirmed.

OBJECTIVE: To systematically review the safety of rivaroxaban and enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty.

METHODS: We searched the documents about the safety of rivaroxaban and enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty at home and abroad. Selected the literatures met evaluation criteria and made a Meta-analysis by RevMan 5.1 software.

RESULTS AND CONCLUSION: Six randomized controlled trials involving 9 611 patients were included in our Meta-analysis, five in English and one in Chinese. The results showed the incidence of major bleeding event of rivaroxaban was higher than that of enoxaparin after total hip arthroplasty, RR was 1.75 (95% CI , 0.76–4.04), $Z=1.31(P=0.19)$; clinically relevant non-major bleeding incidence of rivaroxaban was higher than that of enoxaparin, RR was 1.29 (95% CI , 0.99–1.68), $Z=1.85(P=0.06)$; the minor bleeding event incidence of rivaroxaban were lower than that of enoxaparin, RR was 0.98 (95% CI , 0.76–1.25), $Z=0.20(P=0.84)$; total bleeding events incidence of rivaroxaban were higher than enoxaparin, RR was 1.13 (95% CI , 0.95–1.35), $Z=1.38(P=0.17)$. The safety of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty was corresponding to enoxaparin, and the difference was not significant.

Li J, Wang J, Shi ZJ, Li Y. Meta-analysis of rivaroxaban safety after total hip arthroplasty. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(9): 1618-1621. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 利伐沙班预防全髋关节置换后静脉血栓的疗效已经得到诸多实验的证明, 但有关其安全性实验结果并不一致。

目的: 系统评价利用伐沙班和依诺肝素预防全髋关节置换后静脉血栓的安全性。

方法: 全面检索国内外关于利伐沙班和依诺肝素预防全髋关节置换术后静脉血栓的随机对照研究文献, 筛选出符合评价标准的文献, 采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。

结果与结论: 纳入随机对照研究文献 6 篇, 其中 5 篇英文和 1 篇中文, 全部样本量合计 9 611 例。荟萃分析结果显示: 全髋关节置换后应用利伐沙班的大出血事件发生率高于依诺肝素, RR 为 1.75 (95% CI , 0.76–4.04), $Z=1.31(P=0.19)$; 临床非大出血事件发生率高于依诺肝素, RR 为 1.29 (95% CI , 0.99–1.68), $Z=1.85(P=0.06)$; 小出血事件发生率稍低于依诺肝素, RR 为 0.98 (95% CI , 0.76–1.25), $Z=0.20(P=0.84)$; 总出血事件发生率稍高于依诺肝素, RR 为 1.13 (95% CI , 0.95–1.35), $Z=1.38(P=0.17)$ 。提示全髋关节置换后使用利伐沙班预防静脉血栓栓塞的安全性依诺肝素相当, 差异无显著性意义。

关键词: 利伐沙班; 依诺肝素; 全髋关节置换; 静脉血栓栓塞; 系统评价

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.09.023

李军, 王健, 史占军, 李阳. 全髋关节置换后应用利伐沙班安全性的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(9):1618-1621. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

随着假体材料和设计的不断发展, 全髋关节置换已经成为最常用的成人髋关节重建手术。静脉血栓栓塞是全髋关节置换后最常见的严重并发症, 包括肺栓塞和深静脉栓塞。如不采取有效预防措施, 全髋关节置换后静脉血栓栓塞发生率可达40%~60%^[1-4]。

预防静脉血栓栓塞的常用方法主要包括药物疗法和非药物疗法。其中主要药物疗法包括抗凝药物、抗血小板凝集药物、降低血液黏滞度药物等几大类。而抗凝药物凭借良好的疗效, 在临床上得到越来越广泛的应用。当然, 传统

的抗凝药物存在靶点不够明确、不良反应大和使用不便等缺点。

利伐沙班(Rivaroxaban, BAY 59-7939)作为一种选择性凝血因子Xa的直接抑制剂^[5], 成为新一代的抗凝药。利伐沙班克服了传统抗凝药的局限, 使用更加方便, 可以直接口服, 显著提高患者出院后用药的依从性。但与经典的传统低分子肝素相比, 其安全性的试验结果并不一致。

本实验旨在收集国内外关于使用利伐沙班和依诺肝素(Enoxaparin)预防全髋关节置换后静脉血栓栓塞的随机对照研究作一系统评价, 为临床上预防全髋关节置换后静脉血栓栓塞提供客观依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索 通过计算机在Cochrane临床对照试验中心注册库、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、VIP和万方等数据库检索,检索年限从建库到2011-01。英文检索策略:(enoxaparin[MeSH] OR enoxaparin) AND (rivaroxaban[MeSH] OR rivaroxaban) AND (hip[MeSH] OR hip) AND ((arthroplasty[MeSH] OR arthroplasty) OR (replantation[MeSH] OR replantation OR replacement)); 中文检索策略:利伐沙班,依诺肝素,髋关节置换,血栓。手工检索相关杂志、会议论文集、学位论文汇编、政府文献、科技报告、技术档案、药品说明书等。所有检索不限语种。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①研究对象均大于18岁。②研究类型为前瞻性随机对照研究。③研究为对比利伐沙班和依诺肝素预防髋关节置换后血栓发生情况。④静脉血栓诊断标准均为静脉造影。

排除标准: ①重复发表的文献。②非随机对照研究。③非对比利伐沙班和依诺肝素预防髋关节置换后血栓发生情况的研究。④数据不全或无原始数据。⑤统计学分析违反原则。

1.3 文献质量评价 由2名研究者严格按照随机对照试验的评价标准独立进行文献质量评价,如遇意见不一致,则经过讨论解决,如还有分歧,咨询第3位研究者。评价标准使用Jadad量表^[6],满足的标准越多,Jadad量表总评分越高。1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。

1.4 结局指标 终点事件包括:从入选研究中提出第一次至最后一次服用试验药物后2 d内出现的治疗后大出血事件、临床非大出血事件、小出血事件和总出血事件。

1.5 统计分析 按照Meta分析步骤,在完善文献检索和数据提取后,采用RevMan5.0软件进行Meta分析。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验, $P < 0.1$ 和 $I^2 > 50\%$ 时采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型进行合并分析。计数资料合并相对危险度(relative risk, RR),计量资料合并加权均数差(weighted mean difference, WMD),两者均以点估计及95%可信区间(confidence interval, CI)表示,检验水准 $P = 0.05$ 。

2 结果

2.1 检索结果分析 经初步检索,共计获得88篇相关文献,仔细筛选后,共有6篇文献被纳入分析^[7-12],其中5篇英文和1篇中文,均为随机对照研究,全部样本量共9 611例。

2.2 基线分析和质量评价 6个入选研究的性别比例、年龄和BMI均见表1。利伐沙班组患者在置换后6~8 h开始口服利伐沙班,10 mg/d,依诺肝素组患者置换后用药方案稍有差异,其中6个研究40 mg/d,置换前12 h或置换前晚餐时首次给药,置换后6~8 h第2次给药。

表1 纳入研究的主要特征

作者	时间	样本量	性别(女性/总数)	
			利伐沙班	依诺肝素
柴伟 ^[7]	2008	325	78/160	71/156
Eriksson ^[8]	2006	722	73/136	78/132
Eriksson ^[9]	2007	641	1 220/2 209	1 242/2 224
Eriksson ^[10]	2008	4 541	51/80	88/162
Eriksson ^[11]	2006	873	89/142	101/157
Kakkar ^[12]	2008	2 509	667/1 228	651/1 229

作者	年龄(岁)	
	利伐沙班	依诺肝素
柴伟 ^[7]	51.9(20~82)	51.8(20~80)
Eriksson ^[8]	64.0(31~84)	65.0(27~82)
Eriksson ^[9]	63.1(18~91)	63.3(18~93)
Eriksson ^[10]	67.0(42~84)	64.0(30~92)
Eriksson ^[11]	64.0(27~87)	65.6(30~89)
Kakkar ^[12]	61.4(18~93)	61.6(19~93)

作者	BMI (kg/m ²)	
	利伐沙班	依诺肝素
柴伟 ^[7]	24.0(15.6~34.3)	24.0(15.6~34.3)
Eriksson ^[8]	28.0(18.0~39.0)	28.0(18.0~39.0)
Eriksson ^[9]	27.8(16.2~53.4)	27.8(16.2~53.4)
Eriksson ^[10]	28.0(20.0~39.0)	28.0(20.0~39.0)
Eriksson ^[11]	26.9(18.0~49.0)	26.9(18.0~49.0)
Kakkar ^[12]	26.8(15.6~54.7)	26.8(15.6~54.7)

纳入研究的6篇文献,均为随机对照性研究,根据Jadad量表评估,3篇5分,2篇4分,1篇3分。评分均 ≥ 3 分,为高质量研究,见表2。

表2 纳入研究的质量评估

作者	时间	随机	隐藏	盲法	退出	Jadad
柴伟 ^[7]	2008	是	正确	是	是	5
Eriksson ^[8]	2006	不清楚	正确	是	是	4
Eriksson ^[9]	2007	不清楚	正确	不清楚	是	3
Eriksson ^[10]	2008	是	正确	是	是	5
Eriksson ^[11]	2006	不清楚	正确	是	是	4
Kakkar ^[12]	2008	是	正确	是	是	5

南方医科大学南方医院关节与骨病外科,广东省广州市 510515

李军☆,男,1987年生,安徽省合肥市人,汉族,南方医科大学2004级临床医学八年制在读,博士,主要从事关节损伤、功能重建及康复的研究。
junliarmy@163.com

通讯作者:史占军,教授,博士生导师,南方医科大学南方医院关节与骨病外科,广东省广州市 510515
zhanjunshi@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225 (2012)09-01618-04

收稿日期:2011-09-03
修回日期:2011-10-27
(20110903013/WL C)

2.3 Meta分析结果

2.3.1 大出血事件 6项研究均对大出血事件发生率进行了比较分析, 异质性检验发现差异无显著性意义 ($I^2=0$, $P=0.44$), 故采用固定效应模型, 合并RR为1.75(95%CI, 0.76~4.04), $Z=1.31(P=0.19)$, 说明全髋关节置换后应用利伐沙班的大出血事件发生率高于依诺肝素, 但差异无显著性意义, 见图1。

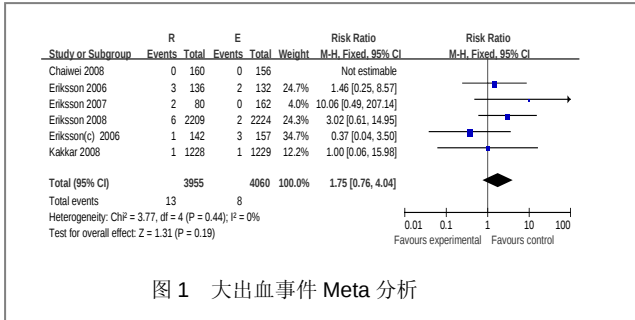


图1 大出血事件 Meta 分析

2.3.2 临床非大出血事件 6项研究均对临床非大出血事件发生率进行了比较分析, 异质性检验发现差异无显著性意义 ($I^2=12\%$, $P=0.34$), 故采用固定效应模型, 合并RR为1.29 (95%CI, 0.99~1.68), $Z=1.85(P=0.06)$, 说明全髋关节置换后应用利伐沙班的临床非大出血事件发生率高于依诺肝素, 但差异无显著性意义, 见图2。

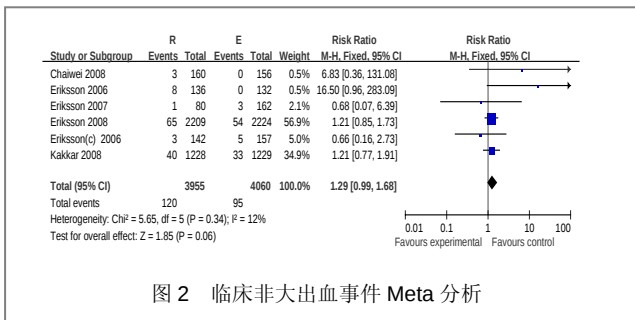


图2 临床非大出血事件 Meta 分析

2.3.3 小出血事件 6项研究均对小出血事件发生率进行了比较分析, 异质性检验发现差异无显著性意义 ($I^2=0$, $P=0.59$), 故采用固定效应模型, 合并RR为0.98(95%CI, 0.76~1.25), $Z=0.20(P=0.84)$, 说明全髋关节置换后应用利伐沙班的小出血事件发生率稍低于依诺肝素, 但差异无显著性意义, 见图3。

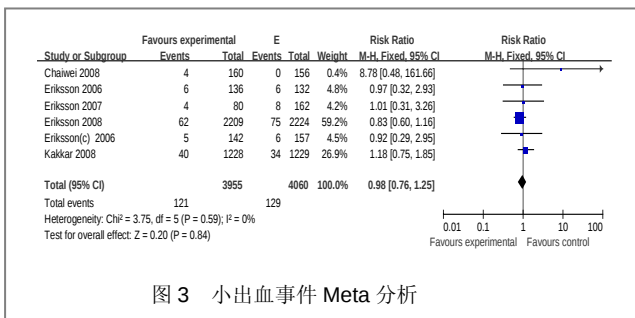


图3 小出血事件 Meta 分析

2.3.4 总出血事件 综合所有的出血事件, 总体比较,

异质性检验发现差异无显著性意义 ($I^2=33\%$, $P=0.19$), 故采用固定效应模型, 合并RR为1.13(95%CI, 0.95~1.34), $Z=1.39(P=0.16)$, 表示全髋关节置换后应用利伐沙班的总出血事件发生率稍高于依诺肝素, 但差异无显著性意义, 见图4。

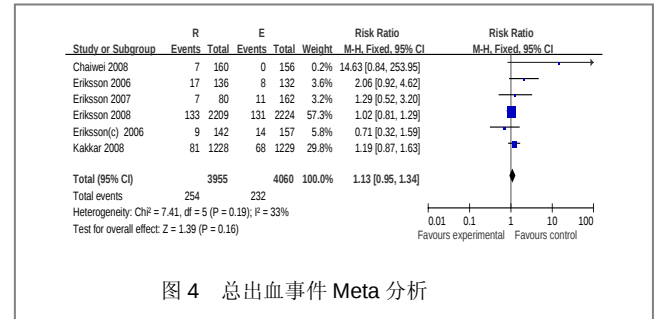


图4 总出血事件 Meta 分析

3 讨论

骨科大手术后静脉血栓栓塞发生率较高, 是患者围手术期的重要死亡原因, 而全髋关节置换作为经典的骨科大手术, 其术后静脉血栓栓塞预防自然非常重要^[13]。预防静脉血栓栓塞疗效最为确切的药物是低分子肝素, 代表性药物是依诺肝素钠, 但其存在使用不便的缺点。利伐沙班作为新一代的Xa因子直接抑制剂, 可以口服, 且与药物及食物相互作用很少。综合6项研究进行Meta分析, 全髋关节置换后使用利伐沙班预防静脉血栓栓塞的安全性与依诺肝素相当, 两者差异无显著性意义。

对6项研究中的大出血事件、临床非大出血事件、小出血事件和总出血事件分别进行Meta分析得到, 全髋关节置换后应用利伐沙班的大出血事件、临床非大出血事件和总出血事件发生率分别高于依诺肝素, 小出血事件发生率低于依诺肝素, 但差异均无显著性意义。使用利伐沙班在一定程度上出血事件发生率高于依诺肝素, 这些差异有可能是样本量不足或者系统误差引起。

当然, 本Meta分析肯定存在不足之处, 首先, 仅取大出血事件、临床非大出血事件、小出血事件和总出血事件来分析, 并未对其不良反应和肝肾损害详细分析, 主要是考虑6篇文献中在此方面的数据不完整且统计方法不一, 故未能将之纳入分析; 其次, 6项研究中仅1项研究来自中国, 其两组大出血事件发生率均为0, 这可能会对Meta分析的结果产生一定影响。但总体而言, 全髋关节置换后应用利伐沙班是安全的。

4 参考文献

- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126 (3 Suppl): 338S-400S.

- [2] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- [3] 吕厚山.人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成和肺栓塞的防治[J].中华创伤骨科杂志, 2007, 9(3): 201-204.
- [4] 张建政, 刘树清, 胥少汀.骨科围手术期血栓栓塞病的预防、诊断及治疗[J].中华外科杂志, 2006, 44(8): 565-567.
- [5] Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(6):1238-1247.
- [6] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- [7] 柴伟.利伐沙班预防成人全膝关节置换术后静脉血栓栓塞的有效性及其安全性研究[D].中国人民解放军军医进修学院, 中国人民解放军总医院, 解放军军医进修学院, 解放军总医院外科学(骨外科学), 2008.
- [8] Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. J Thromb Haemost. 2006;4(1):121-128.
- [9] Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939)--an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Res. 2007;120(5):685-693.
- [10] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2765-2775.
- [11] Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation. 2006;114(22):2374-2381.
- [12] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9632):31-39.
- [13] 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):3.



ISSN 1673-8225 CN 21-1581/R 2012 年版权归《中国组织工程研究》杂志社所有

本期专题：人工关节的腐蚀性变化

- 1 金属离子对人工关节松动影响的相关研究(来源:《生物骨科材料与临床研究》2010年07卷05期)
- 2 全膝关节置换术后金属离子对成骨细胞的生物学影响(来源:《国际骨科学杂志》2009年30卷03期)
- 3 镁硅玉人工膝关节假体周围骨溶解与诱导型一氧化氮合酶、过氧亚硝基阴离子的关系(来源:《中国矫形外科杂志》2006年14卷22期)
- 4 氧化铝陶瓷和高分子聚乙烯磨损颗粒刺激诱导型一氧化氮合酶和过氧亚硝基阴离子生成的实验研究(来源:《临床骨科杂志》2006年9卷06期)
- 5 人工关节摩擦学的研究(来源:《生物医学工程学杂志》2006年23卷03期)
- 6 植入用Co-Cr-Mo合金与Ti-6Al-4V合金的电偶腐蚀研究(来源:《电化学》1998年第02期)
- 7 二氧化钛纳米颗粒对大鼠膝关节的损伤(来源:《第九届全国生物力学学术会议论文汇编》2009)

1 金属离子对人工关节松动影响的相关研究
陈锐 (南昌大学第一附属医院骨二科, 江西省南昌市 330006)

国家自然科学基金资助项目

摘要: 目的: 探讨人工关节腐蚀磨损等产生的金属离子钴(Co^{2+})、铬(Cr^{3+})对人工关节无菌性松动的影响, 以寻求防治假体周围骨溶解的方法。方法: 体外培养小鼠单核/巨噬细胞(RAW264.7), 用 Co^{2+} 、 Cr^{3+} 分别干预单核/巨噬细胞, 将细胞分为3组: 阴性对照组为单纯单核/巨噬细胞, 铬离子组为单核/巨噬细胞+500 mg/L Cr^{3+} , 钴离子组为

单核/巨噬细胞+10 mg/L Co^{2+} 。分别在12, 24, 48 h用MTT方法检测三组细胞活性及用半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法测定单核/巨噬细胞表面RANK mRNA的表达量。结果: MTT显示与阴性对照组相比, 钴离子组和铬离子组中的单核/巨噬细胞在12, 24, 48 h的细胞活力明显下降。RT-PCR方法测定钴离子组和铬离子组中的单核/巨噬细胞RANK mRNA与阴性对照组相比, 在12 h表达均增强($P < 0.05$), 24 h均达到高峰($P < 0.05$), 48 h相对24 h表达都有所下降($P < 0.05$)。结论: 钴离子和铬离子对单核/巨噬细胞有细胞毒性, 且能够诱导单核/巨噬细胞RANK mRNA的表达, 从而加重假体周围骨溶解和假体松动。(来源:《生物骨科材料与临床研究》2010年07卷05期)

2 全膝关节置换术后金属离子对成骨细胞的生物学影响
袁晓军(南昌大学第一附属医院骨科, 江西省南昌市 330006)

国家自然科学基金资助项目

摘要: 全膝关节置换术后金属-金属人工关节在机体中可发生磨损与腐蚀, 产生磨损颗粒并释放出金属离子, 大量金属离子可随体液分布于全身。成骨细胞在骨形成过程中起重要作用, 如合成I型胶原, 调节骨有机质形成;分泌成骨性和溶骨性细胞因子(巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素6、骨保护素、核因子 κB 受体活化因子配体等), 影响成骨细胞或破骨细胞的分化与功能。金属离子对成骨细胞可产生细胞毒性作用, 影响成骨细胞扩增、迁移及细胞因子分泌, 导致骨形成与骨溶解失衡而影响骨

重建, 并进一步影响人工关节与骨的整合。金属离子对成骨细胞生物学影响的机制目前尚不明确, 可能与氧化应激、细胞外信号调节激酶等信号通路有关。(来源:《国际骨科学杂志》2009年30卷03期)

3 镁硅玉人工膝关节假体周围骨溶解与诱导型一氧化氮合酶、过氧亚硝基阴离子的关系
程涛(南昌大学第一附属医院骨二科, 江西省南昌市 330006)

江西省科技厅资助项目; 江西省自然科学基金

4 氧化铝陶瓷和高分子聚乙烯磨损颗粒刺激诱导型一氧化氮合酶和过氧亚硝基阴离子生成的实验研究
程涛(南昌大学第一附属医院骨二科, 江西省南昌市 330006)

5 人工关节摩擦学的研究
戴振东(南京航空航天大学, 仿生结构与材料防护研究所, 江苏省南京市 210016)

6 植入用Co-Cr-Mo合金与Ti-6Al-4V合金的电偶腐蚀研究
白志君(北京科技大学表面科学与腐蚀工程系冶金全部腐蚀-磨损与表面技术开放研究实验室)

7 二氧化钛纳米颗粒对大鼠膝关节的损伤
王江雪(北京航空航天大学大学生物与医学工程学院)

内容详见: http://www.crter.org/Html/2012_02_29/2_64028_2012_02_29_195510.html