

阿司匹林：关节置换术后抗凝新观念

曹时亮, 任毅, 冯宾

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院骨科, 北京 100730

通信作者: 冯宾 电话: 010-69152800, E-mail: fengbin@pumch.cn

【摘要】 静脉血栓栓塞症是关节置换术后严重并发症, 有效的术后抗凝是其最主要的预防及治疗措施。低分子肝素、Xa 因子抑制剂等抗凝药物是目前预防静脉血栓栓塞症的首选药物, 虽然其疗效肯定, 出血风险较低, 但仍存在价格较高、使用及保存不便等问题。近年来, 部分指南及研究认为抗血小板药物阿司匹林同样可用于关节置换术后静脉血栓栓塞症的预防, 其与抗凝药物预防效果相似, 安全性好, 具有价格低廉、无须监测、口服方便等优点, 且小剂量阿司匹林即可有足够的预防效果。另有研究认为, 阿司匹林相比于抗凝药物, 围手术期出血风险更低。总之, 阿司匹林用于关节置换术后静脉血栓栓塞症预防疗效肯定且安全性好, 是关节置换术后抗凝药物的新选择。

【关键词】 阿司匹林; 静脉血栓栓塞症; 预防; 关节置换术

【中图分类号】 R68 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)06-0639-08

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.06.016

Aspirin: A New Choice for Prevention of Venous Thromboembolism after Arthroplasty

CAO Shi-liang, REN Yi, FENG Bin

Department of Orthopedic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: FENG Bin Tel: 86-10-69152800, E-mail: fengbin@pumch.cn

【Abstract】 Venous thromboembolism is a serious complication after orthopedics arthroplasty, which could result in significant loss of patients' satisfaction with the artificial joint. In some extreme cases, it also could lead to the death from respiratory and circulatory failure. The most important and effective method to prevent this complication is preoperative anti-coagulation therapy that could greatly reduce the incidence of venous thromboembolism after arthroplasty. Anticoagulant drugs, such as low molecular weight heparin, Xa factor inhibitors, are the first choices for anti-coagulation therapy after arthroplasty. These drugs have certain effectiveness and low risk of postoperative bleeding, but there are still some deficiencies, including expensiveness, parenteral administration, and so on. Aspirin is a historical antiplatelet drug. Now some guides and researches suggest it also can be a choice for the prevention of venous thromboembolism after arthroplasty. In these researches, aspirin was found to have similar prophylactic effect and safety compared to anticoagulant drugs in the prevention of venous thromboembolism after arthroplasty. Aspirin is cheaper and economical. It can be administered orally, which is convenient for patients. Some researchers also believe aspirin has a lower bleeding rate compared with anticoagulant drugs. In terms of drug dose, low-dose aspirin has a sufficient preventive effect for venous throm-

boembolism, which could reduce the side effect of gastrointestinal adverse reactions. In conclusion, aspirin is a new choice for the prevention of venous thromboembolism after arthroplasty.

【Key words】 aspirin; venous thromboembolism; prevention; arthroplasty

Med J PUMCH, 2019, 10(6):639-646

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是关节置换术后较常见的严重并发症, 包括深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 两种, 其中 PE 是关节置换术后患者院内非预期死亡的重要原因。积极有效的药物抗凝是关节置换术后 VTE 预防及治疗的重要措施^[1]。低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)、Xa 因子抑制剂等抗凝药物疗效肯定, 出血风险低, 目前广泛推荐用于外科围手术期 VTE 预防, 但存在价格昂贵、使用不便等弊端^[2]。阿司匹林有抑制血小板聚集, 抗动脉血栓形成的作用, 目前广泛用于心脑血管疾病的预防治疗。近几年研究认为, 阿司匹林对于静脉血栓形成同样具有预防作用^[3-4], 且相比其他抗凝药物价格低廉、使用方便, 但阿司匹林应用于关节置换术后 VTE 预防的有效性 & 安全性仍存在争议^[5], 现将此方面的研究现状作一综述。

1 阿司匹林的抗栓机制及临床应用

阿司匹林最早于 1899 年作为非处方止痛药问世, 早期主要应用于发热、镇痛以及非感染性炎症的治疗, 而对于凝血过程的影响最早于 1945 年由 Rudolf Singer 报道。1970 年 John Vane 首次阐述了阿司匹林对于前列腺素的抑制作用, 而后更深层次的研究则进一步揭示了阿司匹林的作用机制: 通过不可逆的乙酰化环氧合酶 (acetylated cyclooxygenase, COX) 丝氨酸位点, 阻断 COX 催化位点与底物的结合, 致使 COX 永久失活, 从而抑制 COX 催化产生的前列腺素。

血小板的聚集作用对于血栓形成具有重要意义, 而血栓烷 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 是由血小板产生的强有力的血小板聚集刺激因子和血管收缩剂, 对促进血栓的发生发展意义重大。COX-1 是血小板合成 TXA₂ 过程中的关键催化酶, 阿司匹林可通过不可逆的抑制血小板 COX-1 活性, 减少 TXA₂ 合成, 抑制血小板聚集, 从而抑制血栓的形成。由于血小板无细胞核, 无法重新合成新的 COX-1, 因此阿司匹林对于血小板 TXA₂ 合成的抑制是永久性的。人体血小板寿命约为 7~10 d, 每天约有 10% 的更新率, 停药后 5~6 d 约 50% 以上的血小板更新后, 凝血功能才可恢

复正常。阿司匹林持续且稳定的抗血小板聚集作用对于动脉血栓的预防有着重要意义, 国内外指南均推荐阿司匹林常规用于心脑血管疾病的一级和二级预防。

近些年, 阿司匹林在 DVT、PE 等静脉血栓预防中的作用逐渐受到关注, 其用于静脉血栓预防的相关机制可能与抑制血小板功能、凝血酶原激活、纤维蛋白形成等重要凝血步骤或结构有关^[3]。部分组织学研究认为, 在静脉血栓的发生发展中, 同样存在血小板激活和聚集过程, 其所释放的血小板 α 颗粒等细胞内物质, 对于静脉血栓的形成具有重要促进作用, 且血小板聚集所提供的细胞膜对于凝血活酶、纤维蛋白原、血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 等凝血物质的激活及发挥作用具有重要意义, 这是阿司匹林用于静脉血栓预防的血小板依赖机制^[3,6]。另外, 阿司匹林还可通过非血小板相关途径抑制静脉血栓的形成, 有研究认为, 阿司匹林可减少组织因子的表达、增加组织因子途径抑制物的分泌以及乙酰化凝血酶原和血小板膜成分, 从而减少凝血酶的激活并降低其活性, 抑制静脉血栓的形成, 此种抑制作用在内膜损伤所致的血栓形成过程中意义较大^[3,7-9]。而在血栓形成的后期, 阿司匹林纤维蛋白原部分赖氨酸残基的乙酰化, 降低纤维蛋白原的聚合能力, 从而改变纤维蛋白凝块结构, 增加其溶解性, 降低血栓稳定性, 促进静脉血栓的降解^[10-12]。阿司匹林用于静脉血栓预防机制相关的基础研究结果, 为临床中阿司匹林用于静脉血栓预防提供了一定理论基础。

2 静脉血栓栓塞症发生机制及预防

VTE 中, DVT 主要表现为下肢肿胀及肌肉疼痛, 严重影响患者术后关节功能恢复和手术满意度; 而 PE 则是危及患者生命的严重并发症, 是目前骨科大手术后院内非预期死亡的重要原因。

目前经典 Virchow 三角理论被认为是 VTE 发生的主要机制。Virchow 三角理论认为高凝状态、血液停滞、血管内膜损伤是导致 VTE 发生的 3 大危险因素: (1) 手术出血、术中体液丢失、术后补液不足等导致血液浓缩, 患者高龄、术后炎症反应均可出现血液

高凝状态；(2) 骨科关节置换术后患者下肢活动减少，下肢肌肉泵功能减弱，导致下肢血液回流瘀滞；(3) 手术操作过程中的牵拉、挤压等可造成下肢血管内膜损伤。

自 2009 年《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》广泛实施以来，我国人工全关节置换术 (total joint arthroplasty, TJA) 后 DVT 发生率显著下降，充分证明积极有效的预防措施是关节置换术后 DVT 治疗最重要的措施^[1]。2016 年《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》(简称“2016 年指南”)推荐骨科大手术患者在充分评估患者血栓及出血风险后，均应给予抗凝药物进行药物血栓预防^[1]。目前我国使用的抗凝药物主要包括普通肝素、LMWH、Xa 因子抑制剂、维生素 K 拮抗剂、抗血小板药物，其中 LMWH、磺达肝癸钠、阿哌沙班、利伐沙班 4 种药物是“2016 年指南”明确推荐用于关节置换术后的血栓预防药物^[1]。

普通肝素、维生素 K 拮抗剂虽可有效降低关节置换术围手术期 VTE 风险，但因其存在治疗剂量范围窄、个体化治疗要求高、出血风险较高、使用时需常规监测凝血功能等问题，目前已逐渐减少使用甚至停用。LMWH 用于关节置换术后 VTE 预防疗效确切，且出血风险较小，但 LMWH 为注射剂型，使用需皮下注射，且有诱发肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 风险。Xa 因子抑制剂为新型口服抗凝药物 (new oral anticoagulants, NOACs)，使用方便，出血风险小，多数研究认为其用于 VTE 预防效果肯定，且其治疗窗宽，使用无须监测，是目前 VTE 药物预防发展的新方向，但 NOACs 药物价格昂贵，大大增加了患者的经济负担^[13]。

3 阿司匹林用于全关节置换术后静脉血栓栓塞症的预防

阿司匹林作为抗血小板药物的代表，其用于动脉血栓疾病预防疗效肯定且安全性好，广泛用于心脑血管疾病的一、二级预防。而在静脉血栓疾病方面，较早的一项荟萃分析中指出，使用抗血小板药物 (以阿司匹林为代表) 对 8000 例整形外科及普通外科术后 VTE 高危患者进行血栓预防后发现，患者围手术期 DVT 及 PE 发生率显著下降^[4]。WARFASA 以及 ASPIRE 两项前瞻性双盲随机对照试验均认为阿司匹林可显著降低复发性静脉血栓的发生率^[3]。但对于

其是否可作为关节置换术后 VTE 常规预防用药仍存在一定争议。

阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防最早于 1971 年由 Salzman 等^[14]报道，其认为阿司匹林可用于全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA) 后静脉血栓预防，疗效及出血风险与华法林相似。但由于既往阿司匹林用于 VTE 预防的相关研究证据较少，同时疗效肯定、风险较小的 LMWH 等新兴抗凝药物发展迅速，使阿司匹林始终未广泛应用于 TJA 术后 VTE 的预防。近年来，随着关节置换术后血栓预防的广泛实施，使用 LMWH 等抗凝药物所带来的经济负担、使用不便、出血风险等问题逐渐显现。阿司匹林作为一种经济、便捷、安全的经典抗栓药物，其是否可用于关节置换术后 VTE 预防的问题再次得到广大学者的关注。

3.1 疗效

2012 年发布的美国胸科医师学会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 第 9 版血栓治疗及预防指南以及美国骨科医师学会 (American Academy of Orthopedics Surgeons, AAOS) 静脉血栓预防指南中，阿司匹林、LMWH、利伐沙班等均推荐用于 THA 或全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 后患者 VTE 预防，其证据等级为 IB 级^[15-16]。且近期关于阿司匹林的许多研究也认为阿司匹林可用于关节置换术后 VTE 的预防。

尽管目前包括 ACCP-9、AAOS 在内的多种血栓预防相关指南均推荐阿司匹林用于静脉血栓预防，然而目前 LMWH、Xa 因子抑制剂等抗凝药物仍然是 TJA 后 VTE 预防最常用的药物。目前部分研究认为，阿司匹林同样可用于 TJA 后 VTE 预防，其疗效肯定。2000 年 *Lancet* 发表的 PEP 研究结果认为，阿司匹林可有效降低 VTE 高风险患者 PE 及 DVT 的发生率。该研究共纳入了 13 356 例股骨颈及股骨近端骨折患者及 4088 例择期关节置换术患者，将其分为两组分别予以 160 mg 阿司匹林和安慰剂治疗。研究结果显示在髋部骨折患者中，阿司匹林组患者 VTE 发生率为 1.6% (105/6679)，安慰剂组为 2.5% (165/6677)，阿司匹林使 VTE 发生率约减少了 1/3 ($P=0.0003$)；致死性 PE 发生方面，阿司匹林相比安慰剂可显著降低 PE 发生率 (0.3% 比 0.6%， $P=0.002$)。而在择期关节置换术患者中，阿司匹林组 VTE 发生率为 1.1% (23/2047)，安慰剂组为 1.4% (28/2041)，但差异无统计学意义 ($P=0.4$)^[17]。Anderson 等^[18]对于使用抗凝药物序贯阿司匹林用于

关节置换术后 VTE 预防的效果进行了相关研究,认为 LMWH 序贯阿司匹林进行 THA 术后血栓预防,相比持续使用 LMWH 疗效无明显差异(阿司匹林比 LMWH: 0.3% 比 1.3%, 非劣效试验: $P < 0.001$, 优效试验: $P = 0.22$)。其另一项研究则对比了使用利伐沙班序贯阿司匹林与持续使用利伐沙班进行关节置换术后 VTE 预防的疗效,研究结果显示两者在 VTE 预防效果方面亦无统计学差异(阿司匹林比利伐沙班: 0.64% 比 0.70%, 非劣效试验: $P < 0.001$, 优效试验: $P = 0.84$)^[19]。Chu 等^[20] 回顾性分析了 231 780 例 TKA 患者及 110 621 例 THA 患者分别使用阿司匹林、抗凝药物、阿司匹林联合抗凝药物 3 种术后血栓预防方案后 VTE 发生情况,结果表明术后单独使用阿司匹林患者 VTE 发生率与抗凝药物相似,使用阿司匹林与 VTE 发生风险之间无明显相关性 [TKA 患者 $OR = 0.34 (0.24 \sim 0.48)$; THA 患者 $OR = 0.82 (0.45 \sim 1.51)$]。2014 年 Raphael 等^[21] 对 2800 例使用阿司匹林进行 VTE 预防的 TJA 患者与 26 123 例使用华法林的患者进行 6 个月随访后发现,阿司匹林组患者 VTE 发生率更低 (DVT: 0.29% 比 0.99%, $P < 0.001$; PE: 0.14% 比 1.07%, $P < 0.001$), 并认为阿司匹林联合间歇充气加压装置等物理措施对于 VTE 预防疗效肯定且可减少并发症发生。2017 年一篇纳入 110 643 例患者的荟萃分析结果表明,阿司匹林可用于各种原因所致的 VTE 预防并减少出血相关并发症的发生,与利伐沙班、LMWH 等疗效相似^[22]。2014 年的一篇前瞻性随机对照研究对于 TKA 术后应用阿司匹林、利伐沙班以及 LMWH 预防 VTE 的疗效进行了对比,认为利伐沙班疗效优于阿司匹林 [3 (2.94%) 比 18 (16.36%), $P = 0.017$], 而阿司匹林与 LMWH 疗效相似 [14 (12.50%) 比 18 (16.36%), $P = 0.831$]^[23]。Yi 等^[24] 报道的一项前瞻性随机对照研究显示,TKA 术后使用阿司匹林相比 LMWH 序贯利伐沙班进行血栓预防,DVT 发生率无明显差异 (16.7% 比 18.3%, $P = 0.5$), 随访过程中无症状性 VTE 出现。Agaba 等^[25]、Cafri 等^[26] 的回顾性研究均认为阿司匹林可用于关节置换术后 VTE 预防,在 2~3 个月的随访时间内 VTE 发生率较抗凝药物相似。

然而在实际临床工作中,单独使用阿司匹林进行关节置换术后 VTE 药物预防的患者所占比例仍然较小。Chu 等^[20] 的研究表明,在 231 780 例 TKA 患者中仅有 7.5% 的患者单独使用阿司匹林进行 VTE 预防,而在 110 621 例 THA 患者中,单独使用阿司匹林

进行 VTE 预防的患者所占比例为 8.0%, 相比之下,使用抗凝药物或抗凝药物+阿司匹林进行 VTE 预防的患者在 TKA 及 THA 中所占比例分别为 92.5% 和 92.0%。尽管该研究认为单独使用阿司匹林对于关节置换术后 VTE 预防的疗效肯定,但抗凝药物仍为关节置换术后 VTE 预防的首选药物,单独使用阿司匹林进行 VTE 预防不是常规选择。临床工作中,阿司匹林主要用于动脉血栓相关疾病的预防及治疗,对于静脉血栓而言,过去认为其抗栓机制与 TJA 术后静脉血栓发生机制不符,因而考虑使用阿司匹林用于 VTE 预防效果可能弱于抗凝药物。ACCP-9 血栓治疗及预防指南中,阿司匹林尽管被推荐可用于关节置换术后 VTE 预防,但该指南仍推荐 LMWH 为骨科大手术后首要的 VTE 预防药物,而阿司匹林仅作为患者不便每天接受皮下注射治疗时的备选药物之一,且使用前需充分权衡利弊,例如更换阿司匹林可能带来疗效降低的风险^[15]。

3.2 安全性

用于关节置换术后 VTE 预防的药物除可高效预防静脉血栓形成外,应有较低的出血风险、经济方便、便于管理等优点。过去,阿司匹林被认为是围手术期出血的潜在危险因素,其抗血小板作用会增加患者围手术期出血量、输血率以及术后引流量,因此围手术期通常不建议使用阿司匹林^[27]。近年也有相关文献报道,新型口服抗凝药利伐沙班、达比加群等可增加患者围手术期出血风险、延长住院时间^[5,23,26]。PEP 研究在对 13 356 例股骨颈及股骨近端骨折患者术后 35 d 的随访发现,使用 160 mg 阿司匹林进行 VTE 预防患者围手术期血色素下降水平较安慰剂组患者更大 (2.3 g/L 比 2.0 g/L, $P < 0.0001$), 总体输血率更高 (2.9% 比 2.4%, $P = 0.04$), 平均红细胞输注单位更多 (367 ml 比 315 ml, $P < 0.0001$)。在该研究中,尽管阿司匹林的使用可增加患者围手术期出血风险,但其研究随访时间为术后早期,且无致死性出血事件的发生^[17]。目前,随着外科手术技术、手术止血手段等的迅速发展,阿司匹林对于围手术期出血相关并发症的影响逐渐减少,多数学者认为围手术期持续使用阿司匹林并不增加围手术期显性及隐性失血量。Anderson 的两篇前瞻性研究报道中,均认为抗凝药物序贯 81 mg 阿司匹林围手术期 VTE 预防相比持续使用抗凝药物,并不增加围手术期失血量^[18-19]。Patel 等^[28] 对多篇相关文献进行分析后认为,在充分评估出血及血栓事件风险后,围手术期持续使用阿司匹林并不会增加围手术期失血量;且对于合并冠心病、脑

梗死等心脑血管疾病的骨科大手术患者，围手术期持续使用阿司匹林可降低患者围手术期急性心脑血管事件风险。Meier 等^[29]、Schwab 等^[30]研究均认为，在合理有效的关节置换围手术期血液管理措施下，持续使用阿司匹林并不会增加患者手术及术后失血量，且可避免因阿司匹林撤退综合征而导致的围手术期血栓事件风险增加。Radzak 等^[31]对 377 例 TKA 患者的回顾性分析认为，使用依诺肝素进行血栓预防的围手术期血红蛋白下降水平显著大于阿司匹林组，依诺肝素组患者围手术期有更高的输血率。而在 VTE 预防方面，依诺肝素与阿司匹林效果相似。Jiang 等^[24]报道的一项前瞻性对照研究表明，阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防，其失血量少于 LMWH 序贯利伐沙班方案 [(33.4±3.7) g/L 比 (38.1±3.8) g/L, $P < 0.001$]，该研究同时发现阿司匹林患者术后出现皮下瘀斑情况比抗凝药物少。关节置换术后较高的 VTE 发生风险可持续数月之久，患者一旦发生 VTE 事件，其死亡风险或出现其他后遗症的风险较高。相比之下，尽管使用阿司匹林可能增加患者围手术期出血风险，但相比于 VTE 发生风险及其后果而言，关节置换术后使用阿司匹林进行 VTE 预防对患者而言获益更高。

另有部分研究认为，使用阿司匹林可能减少术后伤口并发症的发生率以及避免肝素诱导的 HIT 等少见并发症。Zou 等^[23]的前瞻性研究尽管认为利伐沙班对于 VTE 的预防疗效优于阿司匹林，但同时该研究发现在 4 周的随访中，利伐沙班 (10 mg/d) 相比于阿司匹林 (100 mg/d) 可增加围手术期隐性失血量 (1.71 L 比 1.30 L, $P = 0.004$)，此外利伐沙班组患者围手术期伤口并发症风险增高 [5 (4.9%) 比 2 (1.82%), $P = 0.014$]，术后出现皮下瘀斑病例数较阿司匹林组患者增多 [74 (72.55%) 比 54 (49.09%), $P = 0.039$]。Bloch 等^[5]对 1728 例 TJA 患者围手术期伤口渗出情况进行对比研究发现，达比加群相比 LMWH 序贯阿司匹林进行 VTE 预防可显著增加围手术期伤口渗液情况 (20% 比 5%, $P < 0.001$)。Kulshrestha 等^[32]则认为阿司匹林相比 LMWH 可降低 TJA 术后伤口相关并发症风险 [2 (1%) 比 56 (7.9%), $P = 0.0005$]。肝素诱导的 HIT 是围手术期使用肝素类抗凝药物进行血栓预防的少见并发症，在使用 LMWH 抗凝治疗的患者中，其发生率虽然较低 (LMWH 约 0.1%~1%，普通肝素约 3%~5%)，但因其所导致的凝血功能异常可大大增加患者围手术期血栓及出血风险^[33-34]。

胃肠道反应是阿司匹林最为常见的不良反应。PEP 研究中，使用 160 mg 阿司匹林进行 VTE 预防的患者较安慰剂组患者有更高的胃肠道出血风险^[17]，而既往研究认为阿司匹林的胃肠道毒性反应为剂量依赖性，较小剂量的阿司匹林可显著降低其所带来的胃肠道相关不适症状^[35]。Feldstein 等^[36]报道，使用 325 mg 阿司匹林用于单侧膝关节置换术后 VTE 预防的胃肠道副作用发生率达 3.2%，而 81 mg 阿司匹林胃肠道副作用发生率为 0.8%，二者之间具有统计学差异。同时也有回顾性研究报道，NOACs、LMWH 进行术后抗凝也存在类似的消化道不良反应。Nielen 等^[13]报道的一篇回顾性研究表明，在 TJA 患者术后 VTE 预防中，LMWH 相比阿司匹林有更高的消化道出血风险 [THA: $HR = 2.0$ (0.2~17.2); TKA: $HR = 20.9$ (1.9~232.3)]，而在 THA 患者中，NOACs 相比阿司匹林同样有较高的消化道出血风险 [$HR = 9.4$ (1.1~82.0)]。

3.3 社会经济价值

阿司匹林是多种疾病的基础用药，其价格低廉，安全可靠、副作用较小。在关节置换术后的抗凝治疗方面，阿司匹林相比 LMWH，以及利伐沙班、达比加群等 NOACs，不仅在预防疗效、出血风险以及其他并发症方面临床结局相似，且具有明显的价格优势^[37-38]。Schousboe 等^[37]、Mostafavi 等^[38]的药物经济学研究均表明，阿司匹林相比 LMWH 或华法林应用于 TJA 后 VTE 预防可显著减少患者医疗支出，且疗效确切。阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防出血风险相对较小，因此使用过程中无须长期监测血液学相关结果，避免患者反复抽血，减少患者医疗支出。阿司匹林为口服药物，相比 LMWH 等使用更加方便，无须皮下注射，患者依从性更好。

3.4 剂量及疗程研究

AAOS 指南中推荐阿司匹林用于关节置换术围手术期血栓预防的方案为：325 mg×2 次/d，自手术当天开始服用，共服 6 周，但因对于关节置换术后阿司匹林 VTE 预防最佳使用剂量及疗程的相关研究较少，因此在阿司匹林使用剂量及疗程方面的推荐等级为 C 级^[16]。在既往研究中，阿司匹林使用方案多与 AAOS 指南推荐相一致。Raphael 等^[21]的研究中，阿司匹林组患者服用阿司匹林 325 mg×2 次/d 至术后 6 周；Radzak 等^[31]的研究则是同样剂量服用至术后 30 d。Cafri 等^[26]的研究纳入了 30 499 例患者，其中 5124 例使用阿司匹林进行关节置换术后抗凝治疗，大部分患者阿司匹林使用方案为 325 mg/d，仅有 473

例患者使用方案为 81 mg/d 或 162 mg/d。而在阿司匹林的使用时机方面,多数相关研究均为术后当天起予以口服阿司匹林进行 VTE 预防,而部分研究中,阿司匹林可作为抗凝药物的补充或延续治疗而被使用。2015 年的一篇回顾性分析中,9035 例关节置换术后患者术后住院期间使用 LMWH 进行 VTE 预防治疗,出院后更换为口服阿司匹林继续治疗至术后 6 周。在术后 6 周的随访过程中,症状性 VTE 发生率为 2.55%,PE 发生率为 1.28%,致死性 PE 的发生率为 0.03%^[39]。Anderson 等^[18-19]的两项前瞻性研究中,均将阿司匹林作为抗凝药物的延续治疗而使用,包括使用利伐沙班 5 d 后序贯单独使用阿司匹林继续治疗,或使用 LMWH 10 d 后更换为阿司匹林继续治疗。该两项研究结果均认为更换阿司匹林与继续原抗凝药物治疗相比,疗效无显著差异。但更换阿司匹林后可减少患者医疗支出,避免皮下注射等创伤性操作,有利于提高患者依从性。对于单独使用阿司匹林与抗凝药物序贯阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防的疗效对比,目前尚无相关报道。

在阿司匹林剂量方面,目前越来越多的研究倾向于认为低剂量阿司匹林用于血栓预防效果良好,与大剂量阿司匹林相似,甚至小剂量阿司匹林对于血栓的形成可能有更好的抑制作用。一项体外凝血实验表明,凝血酶产生水平的下降可见于 75 mg/d 阿司匹林组,而非 500 mg/d 阿司匹林组^[40]。同样,在一项双盲随机对照试验中,75 mg/d 与 300 mg/d 阿司匹林减少微血管损伤后凝血酶产生的作用相似^[9]。在纤维蛋白方面,Antovic 等^[12]的研究指出,使用阿司匹林进行血栓预防的患者中,320 mg/d 阿司匹林对于纤维蛋白的抑制作用较 37.5 mg/d 弱;另有研究^[41]认为,较高剂量的阿司匹林可通过乙酰化抗凝血酶Ⅲ降低其抗凝血作用。心脑血管疾病预防方面的临床研究认为,小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)即可对心脑血管事件有足够的预防作用^[42]。Feldstein 等^[36]对比 81 mg/d 与 325 mg/d 阿司匹林用于单侧 TJA 术后 VTE 预防的并发症发生情况,总疗程均为 4 周。结果表明两种剂量阿司匹林患者 PE 及 DVT 发生率并无差异,而 325mg/d 患者胃肠道毒性反应(恶心、呕吐等)发生率显著高于 81 mg/d 患者。Parvizi 等^[43]的前瞻性研究认为,81 mg×2 次/d 阿司匹林与 325 mg×2 次/d 阿司匹林(疗程均为 4 周)用于关节置换术后血栓预防 VTE 发生率相似(0.1% 比 0.3%, $P=0.345$)。因此,小剂量阿司匹林对于关节置换术后 VTE 的预防效果肯定,可考虑使用小剂量

阿司匹林进行关节置换术后 VTE 预防,以降低阿司匹林所带来的胃肠道反应以及其他风险。

4 目前研究局限性

虽然包括 ACCP-9、AAOS 在内的国外指南均推荐阿司匹林可用于关节置换术后 VTE 的预防,且目前已有较多文献肯定其疗效,但总体而言,多数研究仍具有一定局限性,阿司匹林是否可作为关节置换术后 VTE 预防的常规用药仍存在一定争议。

首先,目前多数研究均为回顾性病例对照研究,缺乏更为严谨的多中心、前瞻性、随机对照试验结果。回顾性研究入组病例易存在选择偏倚,尽管部分研究通过严格的纳入和排除标准增加了病例的随机性,但入组病例在年龄、性别、合并症、VTE 预防方案及时间等方面仍存在较大差异,而这些因素对于结果可能存在一定影响。其次,虽然目前并无指南明确提出关节置换术后患者 VTE 风险分级及相应的抗凝药物选用原则,但对于 TJA 术后 VTE 高风险患者,如既往有 VTE 病史的患者,多选用抗凝药物作为 VTE 预防首选,而阿司匹林仅用于 VTE 的常规预防。因此病例选择中存在一定偏倚。再者,目前对于阿司匹林用于静脉血栓预防的相关机制仍存在一定疑问,过去认为动脉血栓的形成很大程度上依赖于血小板的粘附和聚集,而静脉系统流速缓慢,血栓形成对于血小板依赖程度低,因此,抗血小板药物主要应用于动脉血栓的预防,而对静脉血栓的预防效果较差。尽管有较多研究认为阿司匹林用于关节术后静脉血栓预防疗效肯定且安全性好,但就其在静脉血栓预防中的机制仍需进行进一步基础研究。

5 小结

综上所述,根据指南及目前相关研究结论,阿司匹林可考虑作为关节置换术后 VTE 常规预防药物,其与 LMWH、Xa 因子抑制剂等抗凝药物预防效果相当,出血风险小,安全性较好,且具有价格低廉、使用方便、使用过程中无须监测等优点。在阿司匹林剂量选择方面,小剂量阿司匹林即可有良好的预防效果,并可减少阿司匹林的消化道不良反应。目前对于阿司匹林用于骨科关节置换术后 VTE 预防的大型前瞻性随机临床试验以及对于阿司匹林用于静脉血栓预防的机制仍需进一步研究,从而为临床实践提供更充分的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 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, 2016, 36: 65-69.
- [2] 刘凤林, 秦净. 从指南到实践: 解析《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南》[J]. 协和医学杂志, 2018, 9: 144-149.
- [3] Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 1776-1787.
- [4] British Medical Journal Publishing Group. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients [J]. *BMJ*, 1994, 308: 235-246.
- [5] Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96-B: 122-126.
- [6] Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4 [J]. *Blood*, 2011, 118: 1952-1961.
- [7] Szczeklik A, Krzanowski M, Gora P, et al. Antiplatelet drugs and generation of thrombin in clotting blood [J]. *Blood*, 1992, 80: 2006-2011.
- [8] Osnes LT, Foss KB, Joo GB, et al. Acetylsalicylic acid and sodium salicylate inhibit LPS-induced NF-kappa B/c-Rel nuclear translocation, and synthesis of tissue factor (TF) and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in human monocytes [J]. *Thromb Haemost*, 1996, 76: 970-976.
- [9] Undas A, Undas R, Musial J, et al. A low dose of aspirin (75 mg/day) lowers thrombin generation to a similar extent as a high dose of aspirin (300 mg/day) [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2000, 11: 231-234.
- [10] He S, Bark N, Wang H, et al. Effects of acetylsalicylic acid on increase of fibrin network porosity and the consequent up-regulation of fibrinolysis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 53: 24-29.
- [11] Ajjan RA, Standeven KF, Khanbhai M, et al. Effects of aspirin on clot structure and fibrinolysis using a novel in vitro cellular system [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 712-717.
- [12] Antovic A, Perneby C, Ekman GJ, et al. Marked increase of fibrin gel permeability with very low dose ASA treatment [J]. *Thromb Res*, 2005, 116: 509-517.
- [13] Nielsen JTH, Dagnelie PC, Emans PJ, et al. Safety and efficacy of new oral anticoagulants and low-molecular-weight heparins compared with aspirin in patients undergoing total knee and hip replacements [J]. *Pharmacoepidemiology Drug Saf*, 2016, 25: 1245-1252.
- [14] Salzman EW, Harris WH, DeSanctis RW. Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function [J]. *N Engl J Med*, 1971, 284: 1287-1292.
- [15] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141: 7S-47S.
- [16] Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2009, 17: 183-196.
- [17] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial [J]. *Lancet*, 2000, 355: 1295-1302.
- [18] Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158: 800-806.
- [19] Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 699-707.
- [20] Chu J, Maselli J, Auerbach AD, et al. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty [J]. *Thromb Res*, 2017, 155: 65-71.
- [21] Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, et al. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472: 482-488.
- [22] Wang Z, Zheng J, Zhao Y, et al. Effectiveness and Tolerability of Anticoagulants for Thromboprophylaxis after Major Joint Surgery: a Network Meta-Analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42: 1999-2020.
- [23] Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25: 660-664.
- [24] Jiang Y, Du H, Liu J, et al. Aspirin combined with mechanical measures to prevent venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127: 2201-2205.
- [25] Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, et al. Comparison of post-

- operative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors [J]. *J Orthop*, 2017, 14: 537-543.
- [26] Cafri G, Paxton EW, Chen Y, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Drug Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32: 3524-3528.
- [27] Burger W, Kneissl GD. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review [J]. *J Intern Med*, 2005, 257: 399-414.
- [28] Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon [J]. *Adv Surg*, 2014, 48: 211-222.
- [29] Meier R, Marthy R, Saely CH, et al. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26: 921-928.
- [30] Schwab PE, Lavand'homme P, Yombi J, et al. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25: 2586-2593.
- [31] Radzak KN, Wages JJ, Hall KE, et al. Rate of Transfusions After Total Knee Arthroplasty in Patients Receiving Lovenox or High-Dose Aspirin [J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31: 2447-2451.
- [32] Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study [J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28: 1868-1873.
- [33] Pesce V, Patella V, Scaraggi A, et al. Thrombocytopenia after total knee arthroplasty [J]. *Orthopedics*, 2008, 31: 1239-1239.
- [34] Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42: 172-178.
- [35] Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials [J]. *Br J Clin Pharmacol*. 1993, 35: 219-226.
- [36] Feldstein MJ, Low SL, Chen AF, et al. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties [J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32: 157-161.
- [37] Schousboe JT, Brown GA. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin compared with aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95: 1256-1264.
- [38] Mostafavi TR, Rasouli MR, Maltenfort MG, et al. Cost-effective prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty: warfarin versus aspirin [J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30: 159-164.
- [39] Asopa V, Cobain W, Martin D, et al. Staged venous thromboembolic events prophylaxis with low-molecular-weight heparin followed by aspirin is safe and effective after arthroplasty [J]. *ANZ J Surg*, 2015, 85: 652-657.
- [40] Wallen NH, Ladjevardi M. Influence of low- and high-dose aspirin treatment on thrombin generation in whole blood [J]. *Thromb Res*, 1998, 92: 189-194.
- [41] Villanueva GB, Allen N. Acetylation of antithrombin III by aspirin [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1986, 12: 213-215.
- [42] Hart RG, Harrison MJ. Aspirin wars: the optimal dose of aspirin prevent stroke [J]. *Stroke*, 1996, 27: 585-587.
- [43] Parvizi J, Huang R, Restrepo C, et al. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99: 91-98.

(收稿日期: 2018-01-02)