

# 磺达肝癸钠预防骨肉瘤患者术后深静脉血栓的效果及对凝血功能的影响

程明<sup>1</sup>, 付选明<sup>2</sup>, 贾龙<sup>1</sup>, 邓力<sup>1</sup>, 田甜<sup>1</sup>, 周雪<sup>1</sup>

1. 成都市金牛区人民医院康复科, 四川 成都 610036; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)骨科, 四川 成都 610072

**【摘要】目的** 探讨磺达肝癸钠预防骨肉瘤患者术后深静脉血栓(DVT)的效果及对凝血功能的影响。**方法** 将90例骨肉瘤患者分为试验组与对照组各45例。两组均于术后6~8 h开始接受抗凝治疗,对照组采用低分子肝素钙注射液,试验组采用磺达肝癸钠注射液治疗,均持续用药至术后10~14 d。比较两组DVT发生率,治疗前后凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)表达,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(SCr)的变化,以及两组出血不良反应发生率。**结果** 两组DVT发生率及治疗后APTT、FIB、D-D比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );试验组PLT明显高于对照组,SCr明显低于对照组( $P<0.05$ );两组出血不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 磺达肝癸钠、低分子肝素均能有效预防骨肉瘤患者术后DVT的发生,改善凝血功能,但磺达肝癸钠对PLT、肾功能的影响更小,有较好的临床应用前景。

**【关键词】** 骨肉瘤;深静脉血栓;磺达肝癸钠;低分子肝素;凝血功能

**【中图分类号】** R738.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)03-0159-04

**The effect of fondaparinux in the prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with osteosarcoma and its effect on coagulation function** CHENG Ming<sup>1</sup>, FU Xuan-ming<sup>2</sup>, JIA Long<sup>1</sup>, DENG Li<sup>1</sup>, TIAN tian<sup>1</sup>, ZHOU Xue<sup>1</sup> 1. Department of Rehabilitation, Jinniu District People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, China; 2. Department of Orthopaedics, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

**【Corresponding author】** ZHOU Xue

**【Abstract】Objective** To explore the effect of fondaparinux in the prevention of postoperative deep vein thrombosis (DVT) in patients with osteosarcoma and its effect on coagulation function. **Methods** Ninety patients with osteosarcoma were divided into an ex-

和展望[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(10): 691-694.

[4] Li H, Wu P, Sun D, et al. lncRNA-Gm4419 alleviates renal damage in rats with diabetic nephropathy through NF- $\kappa$ B pathway [J]. Panminerva Med, 2023, 65(2): 268-269.

[5] Yiu WH, Lok SWY, Xue R, et al. The long noncoding RNA Meg3 mediates TLR4-induced inflammation in experimental obstructive nephropathy [J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137(5): 317-331.

[6] Zha F, Qu X, Tang B, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes fibrosis and inflammatory response in diabetic nephropathy via miR-181a/Egr-1/TLR4 axis [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(11): 3716-3730.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 388-410.

[9] 张宇, 刘东伟, 梁璐璐, 等. 蛋白质组学在糖尿病肾病生物标志物应用中的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(30): 2413-2416.

[10] 冯松涛, 王彬, 刘必成. 糖尿病肾病新型生物标志物的研究现状和展望 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(10): 691-694.

[11] 曹欢, 袁家楠, 赵梦宇, 等. 血清分泌型卷曲相关蛋白5水平与糖尿病肾脏病患者相关因素分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 978-983.

[12] Alrefai AA, Khader HF, Elbasuony HA, et al. Evaluation of the ex-

pression levels of lncRNAs H19 and MEG3 in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(7): 6075-6085.

[13] Luo Q, Xia X, Luo Q, et al. Long Noncoding RNA MEG3-205/Let-7a/MyD88 Axis Promotes Renal Inflammation and Fibrosis in Diabetic Nephropathy [J]. Kidney Dis (Basel), 2022, 8(3): 231-245.

[14] He Y, Dan Y, Gao X, et al. DNMT1-mediated lncRNA MEG3 methylation accelerates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 320(3): 598-608.

[15] Chang WW, Zhang L, Yao XM, et al. Upregulation of long non-coding RNA MEG3 in type 2 diabetes mellitus complicated with vascular disease: a case-control study [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 473(1-2): 93-99.

[16] Lu Y, Qie D, Yang F, et al. lncRNA MEG3 aggravates adipocyte inflammation and insulin resistance by targeting IGF2BP2 to activate TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110467.

[17] Heydari N, Sharifi R, Nourbakhsh M, et al. Long non-coding RNAs TUG1 and MEG3 in patients with type 2 diabetes and their association with endoplasmic reticulum stress markers [J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(7): 1441-1448.

(收稿日期: 2023-10-09; 修回日期: 2024-01-10)

(本文编辑: 侯晓林)

perimental group and a control group, 45 in each group. Both groups began receiving anticoagulant treatment after 6-8 hours of surgery. The control group was treated with low molecular weight heparin calcium injection while the experimental group was treated with fondaparinux sodium injection. Both groups continued to take the medicines until 10-14 days after surgery. The incidence of DVT was compared between the two groups. The changes of the thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and serum creatinine (SCr) before and after treatment as well as the incidence of adverse bleeding reactions was compared between the two groups. **Results** There was no statistical difference in the incidence of DVT and APTT, FIB, D-D after treatment between two groups ( $P>0.05$ ). The PLT in the experimental group was significantly higher than that in the control group, and the SCr in the experimental group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). There was no statistical difference in the incidence of adverse bleeding reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Both fondaparinux and low molecular weight heparin can effectively prevent the postoperative DVT in patients with osteosarcoma, and improve the coagulation function. However, fondaparinux has less effect on PLT and renal function, and have a good clinical application prospect.

**【Key words】** Osteosarcoma; Deep vein thrombosis; Fondaparinux; Low molecular weight heparin; Coagulation function

骨肉瘤是一种恶性肿瘤,通常起源于骨骼系统,主要影响骨骼中的骨和软组织,且具有较高的转移性,预后较差<sup>[1,2]</sup>。由于骨肉瘤细胞相对耐药,患者仅采用化疗药物效果不理想,临床上通常以综合治疗为主,包括外科手术、术前后化疗等。随着医学技术的不断进步,保肢手术已成为骨肉瘤患者的主要治疗趋势,但术后深静脉血栓(DVT)的发生率较高,若得不到及时的治疗,极易导致器官、组织栓塞,加重患者病情程度。针对DVT预防的药物方案中,临床上多选择低分子肝素等药物,疗效及安全性均较好<sup>[3]</sup>。磺达肝癸钠是一种与肝素不同的抗凝药物,其在发挥抗血栓作用的同时,亦不会增加出血事件发生率,有较好的应用前景<sup>[4]</sup>。本研究主要比较磺达肝癸钠、低分子肝素预防骨肉瘤患

者术后DVT的作用差异,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2021年2月至2024年2月于我院接受治疗的90例骨肉瘤患者,纳入标准:①确诊为骨肉瘤且行手术治疗;②年龄 $\geq 18$ 岁;③患者及家属均签署研究同意书。排除标准:①术前血管超声检查已出现静脉血栓;②肌酐清除率 $<20$  ml/min;③近期发生过活动性出血;④近3个月内发生过脑出血,或接受过脊柱、脑部、眼科手术;⑤合并急性细菌性心内膜炎;⑥合并其余重要躯体功能障碍。按照随机数表法分为试验组与对照组各45例,两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究已通过我院伦理委员会批准实施。

表1 两组一般资料比较

组别	性别( <i>n</i> )		年龄 (岁)	身体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	病程 (月)	肿瘤直径 (cm)	远处转移 ( <i>n</i> )	Enneking 分期 ( <i>n</i> )		高血压	糖尿病
	男	女						I ~ IIa 期	IIb ~ III 期		
试验组	25	20	54.81 $\pm$ 7.63	23.25 $\pm$ 3.07	7.34 $\pm$ 2.21	6.52 $\pm$ 1.63	8	19	26	17	12
对照组	26	19	55.09 $\pm$ 7.82	23.08 $\pm$ 3.43	7.60 $\pm$ 2.08	6.41 $\pm$ 1.78	9	18	27	19	10
统计量	$\chi^2=0.045$		$t=0.172$	$t=0.248$	$t=0.575$	$t=0.306$	$\chi^2=0.073$	$\chi^2=0.046$		$\chi^2=0.185$	$\chi^2=0.241$
<i>P</i>	0.832		0.864	0.805	0.567	0.761	0.788	0.830		0.667	0.624

**1.2 方法** 两组均于术后6~8 h开始接受抗凝治疗。对照组采用低分子肝素钙注射液皮下静脉注射,剂量4100 AXaIU/d;试验组采用磺达肝癸钠注射液皮下注射,剂量2.5 mg/d。两组均持续用药至术后10~14 d。

**1.3 观察指标** ①记录治疗期间DVT发生率<sup>[5]</sup>。②凝血功能、血常规、肝肾功能:比较治疗前、治疗10 d后活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白

原(FIB)、D-二聚体(D-D)的表达,并采用全自动细胞分析仪(日本sysmex公司),测定并记录白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)表达,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(SCr)的表达。③出血事件发生率:根据TIMI分级标准评价治疗期间出血事件发生率<sup>[3]</sup>,其中大量出血为:发生颅内出血,或有明显出血表现,血红蛋白(Hb)降低程度 $\geq 50$  g/L或血细胞比容(HCT)降低程度 $\geq 0.15$ ,少量出血:患者出现血尿、呕血情况,可察觉性出血使Hb降低程度 $\geq 30$  g/L或HCT降低 $\geq 0.10$ ,未察觉性出血使Hb降低程度 $\geq 40$  g/L且 $<50$  g/L,或HCT降低程度 $\geq 0.12$ 且 $<0.15$ ,微量出血:出现牙龈出

**【基金项目】**四川省医学会(恒瑞)科研基金专项科研课题(编号:2021HR50);成都市金牛区2023年医学科研课题一般项目(编号:JNKY2023-10)

**【通讯作者】**周 雪

血、皮下少量出血等,但 Hb、HCT 降低程度未达到以上标准。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 DVT 发生率比较

表 2 两组凝血功能指标比较

组别	例数	APTT(s)		FIB(g/L)		D-D( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	45	36.34 $\pm$ 2.71	32.06 $\pm$ 2.55 <sup>a</sup>	4.86 $\pm$ 0.73	3.85 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	784.49 $\pm$ 174.61	465.31 $\pm$ 89.42 <sup>a</sup>
对照组	45	36.69 $\pm$ 2.55	32.44 $\pm$ 2.70 <sup>a</sup>	4.90 $\pm$ 0.65	3.91 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>	779.72 $\pm$ 188.20	461.37 $\pm$ 95.06 <sup>a</sup>
$t$		0.631	0.686	0.275	0.537	0.125	0.203
$P$		0.530	0.494	0.784	0.593	0.901	0.840

a 与治疗前比较, $P<0.05$

**2.2 两组凝血功能指标比较** 两组治疗后 APTT、FIB、D-D 水平均低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组 WBC、PLT 指标比较** 治疗后,对照组前后 WBC 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PLT 水平低于治疗前及试验组( $P<0.05$ );两组治疗

表 3 两组 WBC、PLT 指标比较 ( $\times 10^9/L$ )

组别	例数	WBC		PLT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	45	7.94 $\pm$ 1.45	8.05 $\pm$ 1.82	202.34 $\pm$ 35.68	198.68 $\pm$ 38.21
对照组	45	8.01 $\pm$ 1.39	7.83 $\pm$ 1.90	199.56 $\pm$ 37.20	170.34 $\pm$ 32.03 <sup>a</sup>
$t$		0.234	0.561	0.362	3.813
$P$		0.816	0.576	0.718	0.000

a 与治疗前比较, $P<0.05$

**2.4 两组肝肾功能指标比较** 治疗后,对照组 SCr、ALT、AST 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。水平低于治疗前及试验组( $P<0.05$ );两组治疗前后

表 4 两组肝肾功能指标比较

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		SCr( $\mu$ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	45	34.73 $\pm$ 4.20	35.67 $\pm$ 4.51	33.32 $\pm$ 4.65	34.84 $\pm$ 5.11	74.53 $\pm$ 6.82	73.02 $\pm$ 8.47
对照组	45	35.04 $\pm$ 4.11	36.19 $\pm$ 4.82	33.68 $\pm$ 4.41	35.03 $\pm$ 4.74	75.89 $\pm$ 7.04	81.45 $\pm$ 6.32 <sup>a</sup>
$t$		0.354	0.528	0.377	0.183	0.931	5.351
$P$		0.724	0.599	0.707	0.855	0.355	0.000

a 与治疗前比较, $P<0.05$

**2.5 两组出血不良反应比较** 两组出血不良反应比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.124$ , $P>0.05$ )。见表 5。

表 5 两组出血不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	大量出血	少量出血	微量出血	总发生
试验组	45	0(0.00)	1(2.22)	3(6.67)	4(8.89)
对照组	45	0(0.00)	1(2.22)	4(8.89)	5(11.11)

## 3 讨论

骨肉瘤属于一种原发性恶性肿瘤,随着外科技

术、化疗药物的不断进展,患者接受手术后生存率可明显提高<sup>[6,7]</sup>。但骨肉瘤患者自身存在病理性疼痛、活动减少、静脉回流缓慢等情况,且手术会损伤

血管、导致血小板活化,再加上术后需长期卧床等影响,术后 DVT 的发生风险较高。因此临床上需重视对骨肉瘤患者术后 DVT 的预防。

磺达肝癸钠是一种与低分子肝素作用机制不同的新抗凝药物,该药物分子中含有的戊多糖结

构,其能和抗凝血酶 III 活化部分产生特异性结合,继而快速抑制 Xa 因子,且其无需抗凝血酶-III(AT-III)参与,对 AT-III 的影响较少,能产生稳定的抗凝作用<sup>[8~10]</sup>。本研究结果中,两种药物的抗凝效果相似。暴宪斌等<sup>[11]</sup>报道也指出,磺达肝癸钠、低分子肝素在预防髋关节置换术围术期 DVT 发生率方面作用相似,且均能改善患者凝血功能。但 Senzolo 等<sup>[12]</sup>实验通过对比发现,磺达肝癸钠可能比低分子肝素更有助于治疗肝硬化门静脉血栓,即减少磺达肝癸钠使用剂量,也能发挥满意的抗栓效果。该结论与本研究结果不同,可能是限于不同样本量、疾病因素的影响,存在结果差异。本研究中,使用低分子肝素的患者治疗后 PLT 出现降低,而使用磺达肝癸钠无明显变化。主要是由于肝素与血小板表面的血小板因子 4(PF4)结合后,可导致机体生成抗体,形成肝素-PF4 复合物,从而激活血小板,导致血小板功能被破坏,造成 PLT 降低。而使用磺达肝癸钠的患者治疗前后 PLT 无明显变化,主要是由于磺达肝癸钠的作用机制中,不会对凝血酶活化因子 II 产生灭活作用,因此对血小板影响较小。美国血液学会对静脉血栓栓塞的治疗指南中也推荐,磺达肝癸钠适用于治疗肝素诱发的血小板减少症(HIT),安全性方面更好<sup>[13]</sup>。两种药物对肝功能 ALT、AST 均无明显影响,但低分子肝素对 SCr 有一定影响,而磺达肝癸钠治疗前后 SCr 无明显变化。主要是由于低分子肝素主要是经由肾脏排泄,药物容易聚集于肾脏,从而影响到肾功能,而磺达肝癸钠对肾脏造成的负担较小,因此患者肾功能无明显变化。Dulicek 研究等<sup>[14]</sup>显示,即便是肾功能严重损害的患者,使用磺达肝癸钠也是安全性有效的。李雪梅等<sup>[15]</sup>研究结果显示,磺达肝癸钠和肝素类药物预防血栓的效果相似,但磺达肝癸钠,对血小板功能、肾功能方面的影响更轻微,安全性方面更具有优势,与本研究结果有相似性。同时本研究中还显示,两组出血不良反应发生率方面差异无统计学意义。但本研究也局限于样本量不足、来源途径单一等缺陷,今后仍将开展更大样本量、多中心的试验持续探讨。

综上,磺达肝癸钠、低分子肝素均对骨肉瘤患者术后 DVT 有预防作用,但磺达肝癸钠对 PLT、肾功能的影响更小,有较好的临床应用前景。

## 【参考文献】

- [1] 陈彦超,舒文政,汤培政.新辅助化疗联合手术治疗骨肉瘤的临床疗效及对预后的影响[J].癌症进展,2023,21(6):628-631.
- [2] Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma[J]. N Engl J Med, 2021, 385(22): 2066-2076.
- [3] 谷艳超,谢维,李莹,等.不同剂量低分子肝素预防腰椎内固定术后静脉血栓栓塞症的安全性分析[J].骨科,2021,12(5):421-425.
- [4] De Luca L, Ugucioni M, Putini RL, et al. Fondaparinux During Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(10): 1545-1551.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J].中华普通外科杂志,2017,32(9):807-812.
- [6] Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(10): 609-624.
- [7] 王存硕,王帅,薛海滨,等.骨肉瘤治疗研究进展[J].标记免疫分析与临床,2022,29(10):1789-1793.
- [8] Senzolo M, Piano S, Shalaby S, et al. Comparison of Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis [J]. Am J Med, 2021, 134(10): 1278-1285.
- [9] 张嵘,何地芹,刘红娟,等.低分子肝素钠治疗高血压脑出血合并下肢深静脉血栓形成的疗效观察[J].颈腰痛杂志,2021,42(3):407-409.
- [10] Hartinger JM, Svobodová A, Malíková I, et al. Effective use of fondaparinux in patient with unresponsiveness to nadroparin[J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(2): 539-542.
- [11] 暴宪斌,贾娜,孙鲜平.磺达肝癸钠在髋关节置换术围术期的应用效果研究[J].中国药物与临床,2021,21(11):1942-1944.
- [12] Senzolo M, Piano S, Shalaby S, et al. Comparison of fondaparinux and low-molecular-weight heparin in the treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. Am J Med, 2021, 134(10): 1278-1285.
- [13] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3360-3392.
- [14] Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience[J]. Int Angiol, 2020, 39(1): 76-81.
- [15] 李雪梅,聂晓红,向莉莉,等.磺达肝癸钠与依诺肝素钠预防肺血栓栓塞症对比研究[J].实用医学杂志,2022,38(17):2216-2220.

(收稿日期:2023-11-01;修回日期:2024-01-31)

(本文编辑:林 赞)