

乌司他丁对膝关节置换术后关节炎症及周围肿胀的影响

甘维桃, 曾凡, 江绍斌

(雅安职业技术学院附属医院骨科, 四川 雅安 625000)

摘要:目的 探讨乌司他丁对全膝关节置换术后膝关节炎症及周围肿胀的影响。方法 将择期行全膝关节置换手术的 60 例患者随机分为 W 组和 C 组, 每组 30 例。W 组于术中切皮前、术后第 12 h 分别静脉注射乌司他丁 0.5 万 U/kg; C 组给予等量的生理盐水, 两组患者均采用相同的围手术期镇痛方案。记录两组患者术后关节腔引流量, 关节周围肿胀程度及下肢深静脉血栓发生率; 比较两组患者术后 12 h、24 h 关节腔引流液中白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。结果 两组患者术后关节腔引流量及深静脉血栓发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); W 组术后 12 h、24 h 髌上周径及腓肠肌周径低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); W 组术后 12 h、24 h 关节腔引流液 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 乌司他丁能降低患者术后关节腔炎症反应, 缓解术后膝关节周围肿胀, 且不增加下肢深静脉血栓发生率。

关键词: 膝关节置换术; 乌司他丁; 深静脉血栓; IL-1 β ; IL-6; TNF- α

中图分类号: R683.42; R459.6

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.02.049

文章编号: 1006-1959(2019)02-0161-03

Effect of Ulinastatin on Joint Inflammation and Peripheral Swelling after Knee Joint Replacement

GAN Wei-tao, ZENG Fan, GANG Shao-bin

(Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Ya'an Polytechnic, Ya'an 625000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ulinastatin on knee joint inflammation and peripheral swelling after total knee arthroplasty. Methods 60 patients undergoing elective total knee arthroplasty were randomly divided into W group and C group, 30 cases in each group. In group W, ulinastatin was administered 0.5 million U/kg before and 12 h after surgery. Group C was given the same amount of normal saline. Both groups received the same perioperative analgesia. The postoperative joint cavity drainage, the degree of swelling around the joints and the incidence of deep venous thrombosis of the lower extremities were recorded. The interleukin-1 β (IL-1 β) and white blood cells in the joint cavity were compared between the two groups at 12 h and 24 h after operation. Interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels. Results There was no significant difference in the incidence of postoperative joint drainage and deep venous thrombosis between the two groups ($P>0.05$). At 12 h after operation, the upper circumference and the circumference of the gastrocnemius muscle were lower in group W than in group C, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the joint cavity of the W group were lower than those of the C group at 12 h and 24 h after operation, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Ulinastatin can reduce the postoperative articular inflammatory reaction and relieve the swelling around the knee joint without increasing the incidence of deep venous thrombosis.

Key words: Knee replacement; Ulinastatin; Deep vein thrombosis; IL-1 β ; IL-6; TNF- α

膝关节置换术作为骨科治疗骨性关节炎的一种常规术式, 目前已广泛开展。膝关节置换术后疼痛、肿胀显著增加患者主观不适, 进而导致患者术后自主活动和早期功能锻炼受限甚至延迟, 不仅影响关节功能的快速康复, 还会增加术后下肢深静脉血栓等并发症的发生率^[1]。近年来, 随着围手术期早期康复理念的提出, 有诸多方法减轻膝关节置换术后疼痛肿胀的问题, 如口服或静脉持续注射阿片类药物、非甾体类抗炎药, 超声定位下神经干或筋膜下注射局部麻醉药, 关节腔周围行“鸡尾酒”疗法等^[2-5]。但上述方法各有优势和不足, 多模式联合实施是临床工作中缓解关节置换术后疼痛和肿胀, 促进早期康复的常用思路。研究表明, IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的合成与释放与膝关节置换术后局部水肿和疼痛显著相关^[6]。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂, 有诸多研究证实其能通过多种途径减轻全身或局部炎症反应以及其相关不良临床结局。为验证其效果, 本研究选择 60 例行全膝置换术患者展开研究, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 8 月~2018 年 6 月在雅安职业技术学院附属医院行全膝置换术患者 60 例, 本研究经雅安职业技术学院附属医院伦理委员会批准, 患者同意并签署相关知情同意书。纳入标准: ①膝关节骨性关节炎患者, 年龄 40~70 岁; ②符合中华医学会骨科学分会制定的膝关节骨性关节炎诊断标准; 排除标准: ①合并严重基础疾病不宜行手术治疗者; ②术前膝关节存在其它炎症反应者如: 类风湿关节炎, 关节内感染、膝关节结核等; ③术前 2 周内连续服用非甾体抗炎制剂、糖皮质激素制剂者; ④术前即合并深静脉血栓者。将所有患者按照随机数字表法分为 W 组和 C 组, 每组 30 例。

1.2 方法 所有患者均采用气管插管全身麻醉实施手术, 术前 30 min 预防性注射抗菌药物, 手术由同一组骨科医师实施。术中切皮前及术后 12 h, W 组分别静脉注射乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司, 10 万 U/支, 批号: 031612324) 0.5 万 U/kg, C 组则给予等量的生理盐水。术后采用静脉镇痛, 静脉镇痛泵均按如下标准配方: 枸橼酸舒芬太尼注射液 2 μ g/kg, 酒石酸布托啡诺注射液 0.1 mg/kg, 格拉司

作者简介: 甘维桃 (1982.3-), 男, 四川雅安人, 本科, 主治医师, 主要从事临床髋膝关节置换治疗

琼 0.2 mg/kg, 加生理盐水至 150 ml, 背景剂量 2 ml/h, 追加剂量 2 ml/h, 锁定时间 30 min。所有患者均行术后膝关节冷疗, 预防性使用抗菌药物 48 h, 并于术后 8 h 启用低分子肝素钙行深静脉血栓预防。引流管于术后 24 h 拔除, 记录引流总量, 并分别于术后 12 h、24 h 取关节腔引流液行 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 检测。测量术前及术后 12、24 h 患肢髌上周径及腓肠肌周径评判膝关节肿胀程度, 于术后 24 h 采用下肢血管超声行患肢深静脉血栓筛查。

1.3 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件包进行数据处理, 首先采用 W 检验对数据行正态性检验。符合正态分布计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料用中位数表示, 非正态分布计量资料和等级资料组间比较采用非参数检验; 计数资料以 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验;

重复测量数据组间和组内比较采用重复测量方差分析。P<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者性别、年龄及体重指数等一般资料比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 1。

2.2 两组患者手术情况比较 60 例患者均完成该研究; W 组患者手术时间、止血带时间及术中失血量与 C 组比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 2。两组患者术后均未发生下肢深静脉血栓。

2.3 两组患者关节腔炎性反应及关节肿胀比较 W 组术后 12、24 h 关节腔引流液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度低于 C 组, 差异有统计学意义 (P<0.05); W 组术后 12、24 h 髌上周径及腓肠肌周径均低于 C 组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	体重指数(kg/m ²)	髌上周径(cm)	腓肠肌周径(cm)
W 组	30	62.00 \pm 9.81	17/23	25.32 \pm 3.08	45.01 \pm 2.84	36.13 \pm 1.85
C 组	30	59.00 \pm 11.72	15/25	27.27 \pm 3.42	46.03 \pm 3.12	37.82 \pm 1.43

表 2 两组患者手术情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间(min)	止血带时间(min)	术中失血(ml)	术后 24 h 引流量(ml)
W 组	30	108.84 \pm 23.55	70.33 \pm 13.76	59.32 \pm 11.81	71.23 \pm 9.12
C 组	30	109.81 \pm 27.78	69.88 \pm 9.44	61.92 \pm 9.43	68.84 \pm 13.56

表 3 两组患者关节腔炎性反应及关节肿胀比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-1 β (ng/ml)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (fmol/ml)	髌上周径(cm)	腓肠肌周径(cm)
W 组	30	术后 12 h	15.01 \pm 3.76	2987.31 \pm 111.92	17.04 \pm 1.74	47.23 \pm 3.26	38.17 \pm 3.00
		术后 24 h	21.00 \pm 4.14	3054.28 \pm 123.71	18.23 \pm 2.43	48.01 \pm 2.52	38.46 \pm 3.10
C 组	30	术后 12 h	37.02 \pm 7.1	3311.28 \pm 146.22	25.89 \pm 3.32	51.01 \pm 2.90	39.13 \pm 2.90
		术后 24 h	48.04 \pm 8.5	4227.31 \pm 159.34	31.03 \pm 6.84	51.93 \pm 2.33	43.92 \pm 3.23

注: P<0.05

3 讨论

膝关节置换术由于手术时间较长, 创面较大以及术中止血带应用等因素, 术后炎症反应强烈, 疼痛明显, 肿胀严重。术后局部炎症反应是围手术期疼痛肿胀的首要因素, 炎性介质作用于神经纤维膜离子通道, 对纤维兴奋性和代谢造成影响, 引发疼痛和肿胀^[7]。研究发现术中止血带压力过高导致的缺血再灌注损伤, 氧化应激反应以及由此引发的血清前列腺素 E₂ 是导致患者术后疼痛加剧的重要因素^[8]。术中肌肉损伤导致的疼痛和肿胀导致术后早期不适, 影响患者早期康复, 并且增加术后不良事件发生率。IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子在手术、创伤导致的疼痛、肿胀等病理生理反应中发挥重要作用。这些细胞因子介导中枢和外周痛觉敏化以及细胞炎症反应、毛细血管渗漏等病理过程。

乌司他丁属于蛋白酶抑制剂, 可稳定溶酶体膜, 抑制溶酶体酶释放, 清除氧自由基并抑制炎症因子

释放。围手术期应用乌司他丁可以保护重要脏器功能, 改善血液高凝状态, 降低深静脉血栓和术后认知功能障碍的发生率^[9]。刘泽文等^[10]采用 0.5 万 U/kg 乌司他丁围手术期静脉滴注, 显著降低人工关节置换术患者术中高凝状态并预防术后深静脉血栓形成。手术开始前注射乌司他丁可显著降低老年关节置换患者术毕以及术后 24h 血清 IL-1 β 和 IL-6 浓度, 从而改善术后认知功能^[11]。

本研究选用乌司他丁围手术期静脉注射, 以期通过降低手术部位局部炎症介质浓度, 减轻手术区域炎症反应, 缓解手术部位术后疼痛和肿胀。通过观察术后关节腔 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 浓度变化了解手术部位炎症反应情况, 并比较下肢髌上周径、腓肠肌周径评估下肢肿胀程度。结果显示, W 组患者术后 12 h、24 h 关节腔引流液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度均低于 C 组, 且 W 组术后 12 h、24 h 髌上周径及腓肠肌周径低于 C 组, 两组患者术后关节腔引流

量和下肢深静脉血栓发生率无差异。表明乌司他丁可以通过抑制局部或全身炎症介质形成或释放,通过降低手术部位炎症介质浓度改善膝关节置换术后的疼痛和肿胀等表现,且不增加下肢深静脉血栓发生率。另外,本研究未对患者后期关节功能康复情况进行观察,乌司他丁对膝关节置换术后关节远期功能的影响有待进一步研究。

综上所述,围手术期采用乌司他丁静脉注射可显著降低关节腔引流液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度,改善手术部位炎症反应,降低膝关节术后局部疼痛肿胀发生率和严重程度,且不增加下肢深静脉血栓发生率。

参考文献:

- [1]左银龙.全膝关节置换术中关节腔周围注射糖皮质激素镇痛及对早期膝关节功能的影响[D].西南医科大学;四川医科大学,2015.
- [2]赖露颖,许睿,徐世元.全膝关节置换术后镇痛治疗的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(5):443-446.
- [3]田渊,王智勇,张志强.全膝关节置换后镇痛:超前和多模式联合镇痛的比较[J].中国组织工程研究,2015(44):7108-7113.
- [4]陆凤娇,石翊飒.下肢神经阻滞应用于全膝关节置换术后镇痛的进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(1):79-83.
- [5]常宝生,曹强,张亮亮,等.硬膜外镇痛泵联合鸡尾酒关节注射在膝关节置换术中的应用[J].山西医药杂志,2018(12):1378-1380.
- [6]王烨峰,陈广祥,邹天明,等.全关节置换术前后白细胞介素-6 和 C 反应蛋白变化及临床意义[J].国际骨科学杂志,2013,34(3):211-212.
- [7]夏木斯亚·阿布来提.人工膝关节置换术后关节疼痛原因分析及护理对策[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(50):9788.
- [8]张永强,曹青刚,赵建宁,等.全膝关节置换术中不同压力止血带与术后患肢疼痛肿胀的关系[J].医学研究生学报,2018,31(6):617-621.
- [9]葛叶盈,徐云,成建庆,等.乌司他丁对老年髌关节置换患者术后并发症影响的病例对照研究 [J]. 中国骨伤,2011,24(6):459-462.
- [10]刘泽文,严国胜,刘会长.乌司他丁对人工关节置换术患者凝血和纤溶系统的影响[J].临床和实验医学杂志,2012,11(18):1451-1452,1455.
- [11]武姗姗,逯素芬,朱文超,等.术前应用乌司他丁对择期下肢关节置换术患者血清炎症因子和术后谵妄的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2017,38(5):404-408,417.

收稿日期:2018-10-14;修回日期:2018-11-2

编辑/成森