

补阳还五汤对全膝关节置换术后高凝状态的影响

李钦宗, 魏万利, 郑昆仑, 信金党, 谷福顺

摘要 目的: 补阳还五汤对全膝关节置换 (total knee arthroplasty, TKA) 患者术后高凝状态的影响。**方法:** 84 例接受全膝关节置换术患者按就诊顺序分为治疗组 42 例, 对照组 42 例。对照组患者术后皮下注射低分子肝素钙 4100 U, 1 次/d, 治疗组皮下注射低分子肝素钙基础上, 口服补阳还五汤, 1 剂/d, 分 2 次口服。**结果:** 治疗组与对照组血浆纤维蛋白原 (plasma fibrinogen, Fib)、D-二聚体 (D-dimer, D-D) 术后 14 天与术前相比均显著升高, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$), 两组术后 14 天相比, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$); 两组纤维蛋白溶酶原 (PLG) 术后 14 天与术前相比均显著降低, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$), 两组术后 14 天相比, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$); 两组凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 术后 1 天与术前相比, 时间缩短, 但统计学无显著性差异 ($P > 0.05$), 术后 7、14 天与术前相比时间延长, 统计学亦无显著性差异 ($P > 0.05$), 两组术后 14 天相比, 统计学无显著性差异 ($P > 0.05$); 两组患者治疗前后 tPA、PAI-1 变化情况比较, 术前和术后 1 天, 统计无显著性差异 ($P > 0.05$), 治疗组血浆组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1) 术后 7、14 天分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 14 天, 两组 tPA、PAI-1 组间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 补阳还五汤能有效改善膝关节置换患者的高凝状态, 缓解临床症状, 提高生活质量。

关键词: 补阳还五汤; 膝关节置换术; 高凝; 影响

中图分类号: R285.6; R687.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-6948(2019)05-0715-05

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.05.013

Effect of Buyang Huanwu Decoction on Hypercoagulable State after Total Knee Arthroplasty LI Qin-zong, WEI Wan-li, ZHENG Kun-lun, et al. *Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300150), China*

Abstract: Objective To observe the effect of Buyang Huanwu Decoction (BHD) on postoperative hypercoagulability in patients after total knee arthroplasty (TKA). **Methods** Eighty-four patients after TKA were randomly divided into treatment group ($n=42$) and control group ($n=42$). In the control group, the patients were treated with subcutaneous intramuscular injection of low molecular weight heparin calcium (4100 U, QD, once daily), and the patients in treatment group were injected subcutaneously with low molecular weight heparin calcium combined with oral BHD (QD, 100 mL/time, twice daily). **Results** Plasma fibrinogen (Fib) and D-dimer (DD) in the treatment and control groups were significantly higher than those after 14 d of surgery, with statistically significant difference ($P < 0.05$), and there was statistically significant difference ($P < 0.05$) after 14 d of surgery. The levels of plasminogen (PLG) of two groups 14 d after surgery were lower than those preoperative, with a significant difference, and there was a statistically significant difference between the two groups after 14 d ($P < 0.05$). Prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were compared with those before surgery. The time was significantly shortened, but there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). The time was significantly longer than that before surgery on day 7 and 14 after surgery. There was no significant difference in statistics ($P > 0.05$), there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

The changes of tPA and PAI-1 before and after treatment in the two groups were compared before and 1 d after surgery. There was no significant difference ($P > 0.05$). There were significant differences in the treatment group between tPA and PAI-1 at 7 and 14 d

基金项目: 天津市中医药管理局中医中西医结合科研专项课题 (2015127)

天津中医药大学第二附属医院 (天津 300150)

通信作者: 魏万利, E-mail: lqzong80@163.com

after treatment, respectively ($P < 0.05$). There were significant differences between the two groups in tPA and PAI-1 at 14 d postoperatively ($P < 0.05$). **Conclusion** BHD can effectively improve the hypercoagulable state of patients after TKA, relieve clinical symptoms and improve quality of life.

Key words: Buyang Huanwu Decoction; total knee arthroplasty; hypercoagulability; effet

下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后严重的并发症之一,可诱发肺栓塞,严重者可导致死亡,而体内血管高凝状态是诱发深静脉血栓的重要原因^[1]。因此,TKA术后早期对高凝状态进行干预有着非常重要的意义,如何有效地改善膝关节置换术后患者的高凝状态,提高患者生存质量,是目前众多学者研究的热点,2015年1月—2017年12月,笔者分别采用补阳还五汤口服和低分子肝素钙皮下注射两种方法,对初次接受单侧TKA的84例患者进行术后高凝状态的干预治疗,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 84例接受初次单侧TKA患者,其中男36例,女48例;年龄53~79岁,平均年龄64岁;左膝46例,右膝38例;退行性骨关节炎63例,创伤性骨关节炎15例,类风湿性关节炎6例。

1.2 纳入标准 (1)年龄 ≥ 50 岁;(2)初次单侧行TKA;(3)所有患者均需签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并高血压、糖尿病或有心脑血管病史者;(2)合并贫血或者血液肿瘤不能耐受手术者;(3)因服用阿司匹林等抗血小板凝集药物出现血液流变学指标明显变化的患者;(4)经彩超多普勒检查诊断已发生双下肢DVT的患者。

1.4 方法

1.4.1 分组方法 共纳入初次单侧行TKA患者84例,按就诊顺序分为2组,每组42例。

1.4.2 干预方法 所有患者均由同一组医生采用髌旁内侧入路实施TKA手术,术后两组患者均使用常规抗生素3天。两组于术后第2天开始皮下注射低分子肝素钙,4100 U,1次/d,连续注射2周。治疗组患者加服补阳还五汤,药物组成如下:黄芪30 g,赤芍15 g,川芎、当归尾、地龙、桃仁、红花各12 g,甘草6 g。由天津中医药大学第二附属医院中药煎药室制备成颗粒剂。用法:1剂/d,冲服,100 mL,早上9~10时及下午3~4时,分2次服完。治疗2周为1疗程,共1疗程。

1.5 观察指标

1.5.1 血浆组织型 纤溶酶原激活物(tissueplas-

minogen activator, tPA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activatinhibitor 1, PAI-1)治疗前后浓度比较。两组患者在术前及术后第1、7、14天分别在清晨空腹、静脉采血3~4 mL滴入无抗凝试管,静置30~35 min,3200 r/min离心5 min,取上清液滴入干净试管,于-80℃条件下冷藏备用,ELISA法测定tPA、PAI-1浓度。

1.5.2 检测 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤溶酶原(PLG)含量、纤维蛋白原(Fib)等治疗前后比较。标本制备:受试者在治疗前及治疗后第7、14天分别在清晨空腹、静脉采血,所有测定均在Stag全自动血凝分析仪进行,试剂均为仪器配套试剂。

1.5.3 统计学方法 应用SPSS20.0软件进行统计学处理。计量资料采用 t 检验或方差分析,两两比较采用LSD检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组结果 两组患者年龄、性别、手术时间及疾病分类等基础资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组患者可进行对比。

2.2 术前及术后1天两组间各项指标比较 两组间各项指标比较统计学均无显著性差异($P > 0.05$);两组Fib、D-D术后14天与术前相比均显著降低,统计学有显著性差异($P < 0.05$),两组术后14天相比,统计学有显著性差异($P < 0.05$);两组PLG术后14天与术前相比均显著升高,统计学有显著性差异($P < 0.05$),两组术后14天相比,统计学有显著性差异($P < 0.05$);两组PT、APTT术后1天与术前相比,时间明显缩短,但统计学无显著性差异($P > 0.05$),术后7、14天与术前相比时间明显延长,统计学亦无显著性差异($P > 0.05$),两组术后14天相比,统计学无显著性差异($P > 0.05$)(见表1、表2、表3)。

2.3 两组患者治疗前后tPA、PAI-1变化情况比较 术前和术后1天,统计无显著性差异($P > 0.05$),治疗组tPA、PAI-1术后7、14天分别与治疗前比较,tPA明显升高,统计学有显著性差异

表 1 两组治疗前后 Fib、PLG 指标比较

组别	例数	Fib (g/L)				PLG (mg/L)			
		术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天	术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天
治疗组	42	4.73 ± 0.96	5.36 ± 2.13	4.35 ± 2.13	3.16 ± 0.91 ^{ab}	219.32 ± 17.77	232.45 ± 15.93	267.68 ± 18.07	346.18 ± 21.53 ^{ab}
对照组	42	4.98 ± 0.71	5.49 ± 1.37	4.35 ± 2.13	4.01 ± 1.17 ^a	206.41 ± 16.24	214.26 ± 17.55	249.32 ± 19.97	285.50 ± 21.66 ^a

注: ^a与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ^b与对照组同期比较, $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 PT、APTT 指标比较

组别	例数	PT (s)				APTT (s)			
		术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天	术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天
治疗组	42	12.49 ± 0.36	10.53 ± 0.23	11.84 ± 0.57	15.47 ± 0.65	34.12 ± 6.78	26.31 ± 7.54	29.26 ± 8.29	36.45 ± 6.47
对照组	42	11.46 ± 0.41	10.67 ± 0.47	12.49 ± 0.61	12.07 ± 0.43	31.54 ± 5.66	27.32 ± 8.11	30.31 ± 7.36	32.17 ± 7.02

注: ^a与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ^b与对照组同期比较, $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 D-D 指标比较

组别	例数	D-D (mg/L)			
		术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天
治疗组	42	1.47 ± 0.54	1.65 ± 0.42	1.03 ± 0.26	0.65 ± 0.24 ^{ab}
对照组	42	1.24 ± 0.38	1.59 ± 0.23	1.24 ± 0.48	0.84 ± 0.67

注: ^a与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ^b与对照组同期比较, $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后纤溶功能指标比较

组别	例数	tPA (ng/mL)				PAI-1 (ng/mL)			
		术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天	术前	术后 1 天	术后 7 天	术后 14 天
治疗组	42	16.33 ± 2.71	17.24 ± 2.93	18.87 ± 3.64 ^a	21.96 ± 4.98 ^{ab}	72.97 ± 25.19	65.68 ± 23.93	51.87 ± 23.41 ^a	38.96 ± 26.45 ^{ab}
对照组	42	17.20 ± 5.23	17.04 ± 4.02	17.23 ± 2.24	17.27 ± 2.55	70.29 ± 26.23	67.24 ± 24.38	60.23 ± 22.24	50.39 ± 22.06

注: ^a与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ^b与对照组同期比较, $P < 0.05$

($P < 0.05$); PAI-1 明显降低, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$) (见表 4)。

3 讨论

3.1 DVT 的机制研究及预防方法 DVT 是 TKA 术后临床常见的并发症, 如及时发现并治疗, 可造成非常严重的并发症, 甚至可能导致死亡^[2-3]。因此, 越来越多的临床医生和学者开始对 TKA 术后 DVT 形成机制进行了深入研究。血液高凝状态、静脉血流缓慢、血管内膜损伤是目前公认的三大原因^[4]。

静脉血流缓慢: 下肢静脉回流依赖下肢肌肉泵、下肢静脉瓣、胸腔负压等因素^[5]。TKA 患者术后需卧床、制动数日, 加之术后肢体不能主动活动, 必然导致静脉血流缓慢。此外, 正常的下肢静脉血流可起到抗凝作用, 回流速度减慢, 可致局部凝血因子增加^[6]。

血管内膜损伤: TKA 患者通常术中止血带, 加之手术器械的牵拉、切割、钳夹、剥离等手术操作, 必然损伤血管内膜。内膜损伤使得动静脉内膜生理性抗凝的功能受到抑制^[7], 血管内

膜破损处血小板黏附,此外,下肢静脉回流受阻尚可导致血流漩涡等非正常血流状态,上述机制均可诱发血栓^[8-9]。

血液高凝状态:行TKA治疗的患者老年人较多,往往病程较长,合并其他基础疾病,机体处于高凝状态;加之术前禁水禁食、术中失血、术后应激反应等导致血液浓缩,纤维蛋白原、凝血酶原、及其他凝血因子含量增多,使患者的血液水平处于高凝的情况。术中止血带的应用也会影响患者凝血状态^[10]。

祖国医学认为,TKA患者术后血液高凝状态,主要因为血行缓滞,瘀血阻于脉络,常见于营气受损,气机运行不畅,亦或体虚过劳而出现气虚血瘀。下肢手术后出现血瘀滞停、肢体浅表静脉以及毛细血管出现不同程度的曲张、怒张以及扩张,而肢体亦有不同程度肿胀,出现我们常说的充血性肿胀,这种肿胀是血瘀证的典型临床表现。其病因病机为:瘀血内阻,阻碍气机,气不得行,津液输布受阻而气滞血瘀。

血液高凝几乎从患者伤后即刻开始,甚至持续整个术后^[11-12]。凝血途径的激活,具有抗凝作用的物质,如抗凝血酶Ⅲ等明显减少,纤维蛋白溶解系统由于手术应激处于关闭状态,种种不良因素都易于发生血小板黏集导致形成DVT^[13-14]。以上三种因素,孤立作用与人体时,多数情况下不能够导致血栓的发生,两个或者多个因素同时存在,一起干扰人体时才可能导致血栓形成的发生^[15]。由于行TKA手术治疗的以上三种因素往往同时存在,因此,如不进行及时有效的预防,发生DVT的概率相当高。

多年来,广大骨科医生一直在积极探索如何在TKA围手术期预防深静脉血栓形成。一般说来,术中设置合适的止血带压力,避免压力过高,合理缩短止血带使用时间,术中避免暴力操作,假体安装后缓慢放气避免缺血再灌注损伤等措施可以有效减少静脉内膜损伤。术后通过静脉泵的使用及尽早使术肢肌肉等长功能锻炼等可以克服静脉血流缓慢,而尽力减轻术后血液高凝则通常需配合中西药物治疗。

3.2 改善TKA患者术后血液高凝的中西药物治疗 通过中西药物使用可以常规预防血液高凝状态。目前临床常用药物有利伐沙班、低分子肝素、华法林等。低分子肝素是高效抑制Xa因子的皮下注射药物,其抗凝血因子Xa活性的生物利用度是

普通肝素的3倍,价格相对于利伐沙班要便宜的多,安全性较好,在DVT的预防方面与利伐沙班无明显差异^[16]。故本课题两组采用皮下注射低分子肝素钙作为改善血液高凝状态的方法,传统医学认为,DVT发生的病因病机为:瘀血内阻,阻碍气机,气不得行,津液输布受阻而气滞血瘀,活血化瘀是这类疾病的主要治疗方法^[17]。故中医治疗DVT的治疗原则以活血化瘀,益气养血为主。

3.3 补阳还五汤治疗TKA患者血液高凝状态的功效 补阳还五汤是益气活血的良方,有益气活血、通络化瘀的功效。方中黄芪具有益气补中之功效,祛瘀而不伤正,为方中君药;当归有补血活血功效,为臣药,主血虚证^[18]。赤芍、桃仁、川芎、红花为活血祛瘀药物,辅助黄芪、当归达到清热凉血、行气止痛、通达气血之功效^[19];地龙则为活络通经药物,可用于气虚血瘀的治疗。诸药合用,补气益中的同时行活血祛瘀之效,广泛应用于血瘀证的治疗^[20]。

本研究结果显示,两组APTT、PT术后1天较术前时间明显缩短,说明术后创伤等因素导致患者血管高凝风险增加,术后7天及术后14天PT、APTT较术前比较时间明显延长,且基本均在正常范围内,说明两组治疗方法对患者高凝状态治疗有效,还表明补阳还五汤对术后患者PT、APTT指标影响明显,能显著延长PT、APTT,提示补阳还五汤在改善术后高凝状态方面效果可靠。进一步证实了补阳还五汤对血瘀证引发的症状有良好的改善作用。补阳还五汤中,黄芪、红花、桃仁具有扩张外周血管、降低血压、增加肢体血流量的功能,也可延长凝血时间、抑制血小板聚集;当归可通过对血小板聚集的抑制作用达到抗凝目的,也可通过降低血浆FIB浓度、增加细胞表面电荷而促进细胞解聚、降低血液粘度,进而达到抗血栓作用,川芎、地龙可降低血小板表面活性并能抑制血小板凝集,并能延长凝血时间、降低血液粘度,达到抗凝和抑制血栓的作用^[21]。另外,补阳还五汤具有促进患者术后炎症因子下调的效果^[22]。治疗组患者术后膝关节功能恢复较对照组改善明显,可能与补阳还五汤促进局部肌肉功能恢复有关。这一观点与补阳还五汤中的川芎、红花等成分均具有活血化瘀之功效,能促进局部微循环改善,有利于关节周围肌肉血供的增强,可能具有改善膝关节置换术患者关节功能的效果^[23]一致。

本研究结果表明：两组患者血浆 D-D 变化情况比较，两组术后 1 天血浆 D-D 全部明显高于 TKA 前，表明膝关节置换术后病人血液状态为高凝情况并伴有纤溶亢进的现象。两组患者在 TKA 后 7、14 天时进行相互比较，血浆 D-二聚体变化情况的结果，均为 $P < 0.05$ ，且水平逐步下降，提示两组治疗方式均可有效抑制血液高凝以及纤溶亢进，治疗组明显低于对照组，提示补阳还五汤能较好的改善机体高凝状态以及纤溶亢进。

参考文献：

- [1] 伍群, 肖扬, 伍旭辉. 人工髌、膝关节置换术后深静脉血栓诊治的研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(11): 1117-1120.
- [2] 聂玮, 吴斌. 髌臼骨折并发深静脉血栓的治疗和临床分析 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(5): 48-50.
- [3] Shimoyama Y, Sa Wai T, Tatsumi S. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty [J]. J Clin Anesth, 2012, 24(7): 531-536.
- [4] Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [J]. World J Surg, 2005, 29 (Suppl 1): S30-34.
- [5] 尚德俊, 陈柏楠. 中西医结合周围血管疾病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1-2.
- [6] Wilson D, Cooke EA, McNally MA, et al. Altered venous function and deep venous thrombosis following proximal femoral fracture [J]. Injury, 2002, 33(1): 33-39.
- [7] Secomb TW, Hsu R, Preis AR. Effect of the endothelial surface layer on transmission of fluid shear stress to endothelial cells [J]. Biorheology, 2001, 38(2-3): 143-150.
- [8] 尚德俊, 陈柏楠. 中西医结合周围血管疾病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1-2.
- [9] 李俊华, 黄忠名, 李茂才. 康复结合当归芍药散预防髌部手术后深静脉血栓的近期疗效观察 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(6): 567-570.
- [10] 冯尚华, 付亚辉, 王鹏飞, 等. 止血带应用时间和手术时间对胫腓骨骨折术后深静脉血栓发生率的影响 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(8): 868-869.
- [11] Bjornara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery [J]. J Bone Joint Surg Br, 2006, 88(3): 386-391.
- [12] 臧加成, 马信龙, 马剑雄, 等. 不同部位骨折深静脉血栓发生的流行病学研究 [J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(9): 540-545.
- [13] 李玉林. 病理学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 43-45.
- [14] 侯玉芬, 张玥, 程志新, 等. 下肢深静脉血栓形成 320 例病因分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(3): 214-216.
- [15] 张柏根. 深静脉血栓形成的病因及高危因素 [J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(4): 19.
- [16] 吴歌, 李贵斌, 戴彬, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙预防髌部骨折术后下肢深静脉血栓形成的有效性与安全性 [J]. 中国临床研究, 2013, 26(1): 5-7.
- [17] 单玮. 下肢深静脉血栓形成的中医治疗概况 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(4): 99-102.
- [18] 罗世希, 陈虹年, 张相锋, 等. 补阳还五汤对气虚血瘀型急性脑梗死患者高凝状态的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(9): 2050-2053.
- [19] 程萍, 杨飏. 补阳还五汤加减对妇科恶性肿瘤患者术后凝血纤溶功能及血液流变学的影响研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(11): 1217-1219.
- [20] 余芳, 李志华, 付霞丽, 等. 补阳还五汤联合利伐沙班预防髌部周围骨折术后深静脉血栓形成的疗效分析, 四川中医, 2018, 36(2): 140-143.
- [21] 邢煜奎, 周海纯. 头穴丛刺联合补阳还五汤加减对缺血性中风(气虚血瘀型)患者血液流变学的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(10): 13-15.
- [22] 王彦鹏, 全健. 补阳还五汤对踝关节软骨损伤术后血清炎症因子的影响 [J]. 四川中医, 2016, 17(8): 155-157.
- [23] 陈建良, 朱少兵, 许勇, 等. 补阳还五汤加味预防全膝关节置换术后异位骨化 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 7(1): 18-20.

(收稿: 2018-11-22 发表: 2019-09-30)