

[J]. 中国临床研究, 2012, 25(9): 873-874.

- [8] Manu MS, Rachana KS, Advirao GM. Altered expression of IRS2 and GRB2 in demyelination of peripheral neurons; implications in diabetic neuropathy[J]. Neuropeptides, 2017, 62: 71-79.
- [9] Bilir B1, Ekiz Bilir B, Yilmaz I, et al. Association of apelin, endoglin and endocan with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5): 892-898.
- [10] Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care(SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study[J]. BMC Neurology, 2016, 16: 251.
- [11] Merriwether EN, Hastings MK, Bohnert KL, et al. Impact of foot progression angle modification on plantar loading in individuals with diabetes mellitus and peripheral neuropathy[J]. Edorium J Disabil

Rehabil, 2016, 2(1): 15-23.

- [12] Bartkoski S, Day M. Alpha-lipoic acid for treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(9): 786.
- [13] Han Y, Wang M, Shen J, et al. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on negative and positive symptoms of (type 2) diabetic peripheral neuropathy[J]. Minerva Endocrinol, 2016.
- [14] 庞国明, 闫镛, 朱璞, 等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 260-264.
- [15] 刘杰, 孙冰, 班博, 等. 芪桂类方内外合治气阴两虚兼瘀阻络型 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(9): 1053-1058.

收稿日期: 2017-07-06 修回日期: 2017-08-15 编辑: 王宇

· 中医药 · 中西医结合 ·

自拟活血益气汤联合低分子肝素对股骨骨折后深静脉血栓的预防

王晓军¹, 孟祥海²

1. 陕西省富平县八里店骨伤医院骨科, 陕西 富平 711700;

2. 第四军医大学唐都医院骨科, 陕西 西安 710000

摘要: **目的** 探讨自拟活血益气汤联合低分子肝素预防股骨骨折后深静脉血栓(DVT)的临床效果。**方法** 选择 2014 年 4 月至 2016 年 8 月收治的股骨骨折患者 93 例,按照随机数字表法将两组患者分为对照组($n=46$)和研究组($n=47$)。对照组患者给予低分子肝素钙注射液进行治疗,而研究组患者在对照组基础上联合使用自拟益气活血汤进行治疗。治疗后,统计两组患者 DVT 的发生率,分别于治疗前后检测血浆凝血功能指标,包括凝血酶原时间(PT)、部分酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)及血小板计数,同时分别于治疗前后检测血液流变学相关指标。观察治疗期间两组患者不良反应情况。**结果** 对照组患者 DVT 的发生率为 17.39% (8/46),明显高于研究组的 4.26% (2/47) ($\chi^2=4.180, P=0.041$)。治疗后,治疗组患者 PT、APTT 和血小板计数明显高于对照组 ($P<0.05$),而 FIB 和 D-D 显著低于对照组 ($P<0.05$);研究组患者全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、血沉及血细胞比容显著低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.595, P=0.440$)。**结论** 自拟活血益气汤联合低分子肝素能够有效预防股骨骨折后 DVT 的发生,在改善患者凝血功能和血液流变学指标的同时,安全性较高。

关键词: 活血益气汤, 自拟; 低分子肝素; 股骨骨折; 深静脉血栓; 凝血功能

中图分类号: R 274.12 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1566-04

股骨是人体最长最粗的长骨,其周边的血管密集。股骨骨折患者长期卧床,活动受限,减缓血流速度,相比起其他部位的骨折,其更容易导致血液凝固^[1-2]。内固定手术能够为股骨骨折患者提供骨关节固定物,促进关节的愈合,使患者尽早进行康复训练,并改善其预后效果^[3]。血液呈高凝状态及纤溶

亢进是导致深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的重要原因,DVT 作为骨折后常见的并发症之一,发病率约 50%^[4]。其一旦形成将导致患者下肢肿胀,继发性出现静脉曲张和皮炎等,血栓脱落后诱发致死性肺栓塞,死亡率高达 10%,同时如果不能及时处理,可能会导致患肢坏死,严重威胁患者的生命健康^[5-6]。临床上西医疗治疗 DVT 的方式主要包括抗凝、溶栓、镇痛剂等,其中低分子肝素是代表药物,中医认为 DVT 的发病病机为气滞血瘀^[2,7]。本研究使

用自拟活血益气汤联合低分子肝素预防股骨骨折后 DVT, 与单独使用低分子肝素的临床疗效进行对比。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2016 年 8 月我院骨科收治的股骨骨折患者 93 例, 均行内固定术治疗, 所有患者经中华医学会外科学分会血管外科学组制订的《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》^[8]。纳入标准: (1) 符合诊断标准; (2) 年龄超过 18 岁; (3) 患者临床资料完整且依从性高; (4) 患者及家属同意, 并签署治疗知情同意书。排除标准: (1) 有心、肝、肾等重大脏器疾病; (2) 有糖尿病等全身性疾病; (3) 处于哺乳期和妊娠期; (4) 精神意识障碍; (5) 入组前半个月使用抗凝药物治疗者。按照随机数字表法将两组患者分为对照组 ($n = 46$) 和研究组 ($n = 47$), 两组患者一般资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。所有研究过程均符合我院医学伦理委员会的相关规定。

表 1 比较两组患者各项基本资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	受伤原因(例)		
					摔伤	车祸	重物压伤
对照组	46	25/21	52.07 \pm 6.24	3.83 \pm 0.25	17	17	12
研究组	47	27/20	52.86 \pm 6.32	3.76 \pm 0.36	15	19	13
χ^2/t 值		0.092	0.600	1.075	0.132		
P 值		0.762	0.550	0.285	0.936		

1.2 方法 所有患者入院后均采用综合性干预措施, 患肢制动, 所处位置高于心脏 15 cm, 预防受压和血栓脱落; 在治疗期间禁止烟酒, 饮食清淡, 禁辛辣油腻。对照组患者皮下注射低分子肝素钙注射液(商品名: 赛博利, 生产厂家: 深圳赛保尔生物药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20060191, 规格: 1 ml/支), 每次 1 支, 每日 1 次, 术前 12 h 停用, 使用期间注意血小板计数, 当抗凝血因子 Xa 活性低于 0.4 U/ml 或高于 1.2 U/ml, 需要调整剂量。研究组患者在对照组基础上联合使用自拟益气活血汤, 组方中包括熟地、丹参各 30 g, 黄芪 20 g, 水蛭、当归各 12 g, 薏苡仁、赤芍各 15 g, 桃仁、红花、三七、地龙各 10 g, 根据患者的病情加减治疗。使用 1 L 水煎煮 1 h, 趁热过滤, 每日 1 剂三煎, 合并煎汁, 分两次口服, 每天 1 剂, 连续治疗 15 d。

1.3 观察指标 治疗后, 统计两组患者 DVT 的发生率。所有患者均于治疗前后抽取肘静脉血 4 ml, 置于涂有肝素钠的采血管中离心, 转速为 3 500 转/min, 离心 10 min, 分离上清液得血浆, 采用法国 STAGO 公司生产的 STA 型全自动血凝分析仪检测血浆中凝血

酶原时间 (prothrombin time, PT)、部分酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (Fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-Dimer, D-D)、血小板计数。同时采用重庆天海 MVIS-2035 型全自动血液流变学分析仪检测血液流变学相关指标, 包括全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、血沉及血细胞比容。另外, 于治疗期间密切观察两组患者不良反应的发生情况。

1.4 DVT 诊断标准^[8] DVT 的诊断参考《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》的相关规定: (1) 发病迅速, 患肢肿胀, 伴随疼痛感, 压之疼痛感加重; (2) 患肢皮肤温度升高; (3) 患肢出现轻度静脉曲张; (4) 患肢 Homans 征呈阳性。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 治疗前后两组患者凝血功能和血液流变学相关指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内及组间比较采用独立样本 t 检验; DVT 和不良反应的发生率用 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。检验标准设置为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者 DVT 发生率比较 对照组患者 DVT 的发生率为 17.39% (8/46), 明显高于研究组的 4.26% (2/47), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.180, P = 0.041$)。

2.2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 治疗前两组患者凝血功能各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前相比, 两组患者治疗后 PT、APTT 及血小板计数明显升高 ($P < 0.05$), 而 FIB 及 D-D 水平显著下降 ($P < 0.05$), 且研究组患者治疗后凝血功能各指标改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 两组患者治疗前血液流变学各指标间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、血沉及血细胞比容水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且研究组患者治疗后血液流变学各指标显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间两组患者均出现不同程度的不良反应, 如皮肤坏死、出血、过敏及血肿。对照组患者不良反应发生率为 10.87% (5/46), 研究组为 6.38% (3/47)。两组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.595, P = 0.440$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D($\mu\text{g/ml}$)	血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)
对照组 (n=46)	治疗前	13.65 ± 1.53	32.08 ± 6.17	3.12 ± 0.71	0.38 ± 0.06	183.24 ± 32.09
	治疗后	14.93 ± 1.72	37.25 ± 7.26	2.57 ± 0.52	0.31 ± 0.07	208.17 ± 45.23
t 值		3.771	3.680	4.239	5.150	3.049
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
研究组 (n=47)	治疗前	13.86 ± 1.61	32.14 ± 6.23	3.14 ± 0.72	0.39 ± 0.08	185.61 ± 33.18
	治疗后	18.22 ± 1.92*	44.34 ± 7.18*	1.57 ± 0.82*	0.22 ± 0.09*	233.83 ± 47.19*
t 值		11.929	8.798	9.863	9.679	5.731
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	全血低切黏度 (mPa·S)	全血高切黏度 (mPa·S)	血浆黏度 (mPa·S)	红细胞聚集指数	血沉 (mm/h)	血细胞比容 (%)
对照组 (n=46)	治疗前	8.31 ± 2.03	4.56 ± 0.92	1.56 ± 0.31	2.21 ± 0.43	16.89 ± 3.25	42.35 ± 5.13
	治疗后	7.02 ± 1.73	4.01 ± 0.79	1.33 ± 0.25	1.71 ± 0.37	12.27 ± 2.73	40.08 ± 4.72
t 值		3.280	3.076	3.917	5.978	7.382	2.209
P 值		0.001	0.003	0.000	0.000	0.000	0.030
研究组 (n=47)	治疗前	8.34 ± 2.05	4.59 ± 0.87	1.55 ± 0.32	2.23 ± 0.45	16.91 ± 3.34	42.62 ± 5.21
	治疗后	6.11 ± 1.54*	3.62 ± 0.75*	1.20 ± 0.22*	1.25 ± 0.51*	10.11 ± 3.39*	37.15 ± 4.35*
t 值		5.963	5.789	6.179	9.878	9.796	5.525
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 (例)

组别	例数	皮肤坏死	出血	过敏	血肿	总发生率(%)
对照组	46	1	2	1	1	10.87
研究组	47	1	1	1	0	6.38
χ^2 值						0.595
P 值						0.440

3 讨论

股骨骨折患者的静脉血管内皮细胞受到损伤,激活血小板或凝血因子,从而启动内源性凝血系统,同时血管内膜被损伤,促进组织因子的释放,激活外源性凝血系统,诱发血液凝固,导致血栓的形成;骨折患者的肌肉活动受限,影响静脉回流,血流速度下降,提高血小板与血管内膜的接触机会,促进形成血栓;股骨骨折患者的血液成分发生变化,凝血酶和凝血酶原水平升高,血液黏度增加,血液处于高凝状态,血流缓慢,易形成血栓^[5]。PT 和 APTT 用于反映多种凝血酶原和 FIB 在血浆中的水平,常分别用于评价内源性和外源性凝血系统,机体受到损伤后,FIB 水平显著升高,致使机体凝血-纤溶系统异常,增加血液黏度,加速血小板聚集速度,促进形成血栓。FIB 和 D-D 可以用于反映机体形成血栓及血栓前的凝血-纤溶系统的生物分子标志物,因此定量检测这些成分具有较高的诊断意义^[5,9]。临床上常用的肝素类抗凝药物可能会导致超敏反应,血液中酶水平升高,部分患者希望通过中药进行治疗^[1]。中医将 DVT 纳入“脉

痹”、“肿胀”、“股肿”、“血瘤”、“恶脉”、“瘀血流注”等范畴^[5],骨折患者长期卧床,气血运行不畅,气滞血瘀,经脉不通,营血亏损。手术损伤致使局部肢体气机和营血运行不畅,同时下肢处于血脉之末,瘀血滞留于下肢中,同时下肢为阴,湿浊积于下肢,患者早期表现为湿热,后期气虚湿阻,而血脉瘀阻贯穿疾病的全过程,因此根据病机,采用行气化湿,活血化瘀的药对进行治疗^[10-11]。

本研究结果显示,对照组患者 DVT 的发生率明显高于研究组,说明自拟活血益气汤联合低分子肝素能够有效预防股骨骨折后 DVT 的形成,同时治疗前后对两组患者的凝血功能和血液流变学指标进行检测;结果显示,与治疗前相比,两组患者治疗后凝血功能和血液流变学指标得到明显改善,研究组患者的改善情况显著优于对照组,提示自拟活血益气汤与低分子肝素可以发挥协同作用,从而改善股骨骨折患者的凝血功能和血液流变学。低分子肝素多用于外科手术中高度危险的情况,预防 DVT 的形成,半衰期是普通肝素的 3 倍,其自身并不能溶解血栓,主要是通过抗凝血酶 III 及其复合物结合,从而提高其抑制 Xa 因子和凝血酶的作用,最终发挥抗血栓作用^[1,3],同时,低分子肝素降低血液的黏稠度,另外低分子肝素还具有提高血细胞表面所带的电荷量,减少 DVT 的形成^[12]。自拟活血益气汤组方中熟地滋阴补肝,丹参、桃仁、红花、三七、赤芍均具有活血化瘀和通经活络的作用,丹参能够降低血液黏度,改善红细胞的

聚集性,现代医学研究发现丹参中的丹酚酸可以有效抑制血小板聚集^[9,13];黄芪具有利尿消肿、益气活血和镇痛的功效,扩张机体末端血管,并改善局部缺血状态^[14];水蛭和当归同样具有活血化瘀的作用^[9];薏苡仁可以发挥健脾利湿和清热利尿的作用,同时能够抗血栓形成和抗凝血^[15];地龙通经活络,行走于全身,其中的蚓激酶是有效成分,可以显著抑制红细胞聚集,提高红细胞的变形能力,从而抑制血栓形成^[16-17]。本文两组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义,表明两种治疗方案的安全性相当,与何芳^[10]的研究结果相似。

综上所述,自拟活血益气汤联合低分子肝素可有效预防股骨骨折后 DVT 的形成,影响患者的凝血功能,调节血液流变学功能。

参考文献

[1] 吴征杰,李灿辉,杨宇,等.活血益气法对大鼠股骨骨折后高凝血状态的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(2):231-235.

[2] 赵海明,王悦君.血府逐瘀汤联合尿激酶治疗骨折后下肢深静脉血栓随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(2):85-87.

[3] 蔡丽萍,傅红飞,汤海燕,等.低分子肝素钙结合早期康复干预预防股骨粗隆间骨折内固定术后深静脉血栓的效果[J].中国生化药物杂志,2017,38(2):216-219.

[4] 郝立松,曹道白音,王青云,等.下腔静脉滤器对预防骨折合并下肢深静脉血栓患者肺栓塞的临床分析[J].中国临床医生,2013,41(7):42-43.

[5] 曾荣,张曦.低分子肝素钙联合身痛逐瘀汤预防股骨骨折后深静脉血栓的临床疗效[J].中国临床医生杂志,2015(12):69

-72.

[6] 尹向辉,张庆恩,张雪松,等.复方当归胶囊联合低分子肝素钙预防下肢人工关节置换术后深静脉血栓的效果观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(31):3485-3487.

[7] Cabiali M, Burchielli S, Matteucci M, et al. Dipyridamole-induced C-type natriuretic peptide mRNA overexpression in a minipig model of pacing-induced left ventricular dysfunction[J]. Peptides, 2015, 64: 67-73.

[8] 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2版)[J].中华外科杂志,2012,50(7):611-614.

[9] 王凤英,李良业,孙群周,等.“益气活血方”预防髋部骨折术后深静脉血栓 129 例临床研究[J].江苏中医药,2011,43(6):28-29.

[10] 何芳.补阳还五汤合五苓散加减治疗骨折后深静脉血栓的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2016,9(3):129-131.

[11] 马桥生,林彬.改良中药方预防老年下肢骨折术后深静脉血栓的临床探究[J].现代诊断与治疗,2014,25(10):2187-2188.

[12] 梅素英,黄琴,叶志军,等.低分子肝素钙预防老年股骨粗隆间骨折术后深静脉血栓疗效及护理[J].海峡药学,2013,25(6):227-228.

[13] 梁鸣,姚朝阳,莫献,等.中药预防股骨近端骨折术后深静脉血栓形成疗效观察[J].山西中医,2015,31(7):20-21.

[14] 袁泳,王铠,沈绍勇,等.中药预防股骨粗隆间骨折术后深静脉血栓临床分析[J].山西中医,2012,28(2):24-25.

[15] 项翠莲.浅谈薏苡仁药理作用[J].医学信息,2015(35):229.

[16] 杜航,孙佳明,郭晓庆,等.地龙的化学成分及药理作用[J].吉林中医药,2014,34(7):707-709.

[17] 喻明,聂本刚,杨小芳.蚓激酶肠溶胶囊治疗复发脑梗死的疗效观察[J].中国基层医药,2014,21(5):759-760.

收稿日期:2017-06-12 修回日期:2017-07-10 编辑:王宇