

桃红四妙汤结合低分子肝素钙防治全膝关节置换术后深静脉血栓形成的临床观察

王平, 卢启贵, 黄东红, 孙克民, 李政, 裴代平, 高迪, 徐展

(广东省深圳平乐骨伤科医院, 广东 深圳 518010)

摘 要 **目的:**探讨桃红四妙汤配合低分子肝素钙防治全膝关节置换术后深静脉血栓形成的临床疗效及安全性。**方法:**将符合要求的 40 例患者随机分为治疗组和对照组, 每组 20 例。治疗组采用桃红四妙汤加低分子肝素钙治疗, 对照组仅采用低分子肝素钙治疗。术后测定 2 组患者的患肢肿胀情况、凝血指标、血小板计数、切口引流量、血肿瘀斑及深静脉血栓发生情况。**结果:**①患肢肿胀情况。大腿周径: 不同时间点周径不全相同 ($F=25.320, P=0.000$); 2 组间周径总体有差别 ($F=5.530, P=0.024$), 进一步比较显示术后第 6 天治疗组周径小于对照组 ($F=175.303, P=0.000$); 治疗方法与时间因素之间存在交互作用 ($F=14.214, P=0.000$)。小腿周径: 不同时间点周径不全相同 ($F=67.520, P=0.000$); 2 组间周径总体有差别 ($F=5.348, P=0.026$), 进一步比较显示术后第 2 天、第 6 天、第 10 天治疗组周径小于对照组 ($F=13.960, P=0.001; F=42.183, P=0.000; F=7.678, P=0.009$); 治疗方法与时间因素之间存在交互作用 ($F=22.428, P=0.000$)。②凝血指标。2 组患者术后第 2 天凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间比较, 差异无统计学意义 ($t=1.480, P=0.147; t=0.821, P=0.417$); 治疗组术后第 14 天与术后第 2 天凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间差值均大于对照组 ($t=2.117, P=0.041; t=2.104, P=0.042$)。③血小板计数。不同时间点血小板计数不全相同 ($F=67.155, P=0.000$); 2 组间血小板计数未见不同 ($F=0.716, P=0.403$); 治疗方法与时间因素之间不存在交互效应 ($F=0.318, P=0.591$)。④切口引流量。术后治疗组切口引流量小于对照组 ($t=1.520, P=0.137$)。⑤血肿瘀斑发生情况。术后 2 组患者血肿、瘀斑发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P=0.244; \chi^2=2.667, P=0.102$)。⑥深静脉血栓发生情况。治疗期间仅对照组 2 例发生深静脉血栓, 2 组患者深静脉血栓发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P=0.244$)。**结论:**桃红四妙汤结合低分子肝素钙能明显延长凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间, 明显减轻全膝关节置换术后患肢肿胀, 减少术后出血, 有效防治全膝关节置换术后深静脉血栓形成, 并且具有较高的安全性。

关键词 静脉血栓形成 关节成形术, 置换, 膝 桃红四妙汤 肝素, 低分子量 治疗, 临床研究性

Clinical observation on the curative effect of TAOHONG SIMIAO DECOCTION combined with low molecular weight heparin calcium in the preventive treatment of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty

WANG Ping*, LU Qi-gui, HUANG Dong-hong, SUN Ke-min, LI Zheng, PEI Dai-ping, GAO Di, XU Zhan. * Shenzhen Pingle Orthopedic Hospital, Shenzhen 518010, Guangdong, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the clinical curative effect and safety of TAOHONG SIMIAO DECOCTION combined with low molecular weight heparin calcium (LMWHC) in the preventive treatment of deep vein thrombosis (DVT) after total knee arthroplasty (TKA). **Methods:** Forty patients met the requirements were randomly divided into treatment group and control group, 20 cases in each group. Patients in the treatment group were administrated with TAOHONG SIMIAO DECOCTION combined with LMWHC, while the others in the control group were administrated with LMWHC only. The swelling situations of the affected limbs, coagulation indexes, platelet count, incision drainage, hematoma ecchymosis and DVT occurrences of the patients in the 2 groups were measured after TKA. **Results:** ①The swelling situations of the affected limbs: On the aspect of thigh circumference; not all of the circumferences were same at the different time points ($F=25.320, P=0.000$); there was difference in circumference between the 2 groups totally ($F=5.530, P=0.024$), the circumference of treatment group was less than that of control group at the 6th day after TKA through the further comparison ($F=175.303, P=0.000$); there was an interaction between treatment method and time factor ($F=14.214, P=0.000$). On the aspect of calf circumference; not all of the circumferences were same at the different time points ($F=67.520, P=0.000$); there was difference in circumference between the 2 groups totally ($F=5.348, P=0.026$), the circumference of treatment group was less than that of control group at the 2nd, 6th, 10th day after TKA through the further comparison ($F=13.960, P=0.001; F=42.183, P=0.000; F=7.678, P=0.009$); there was an interaction between

treatment method and time factor($F=22.428, P=0.000$). ②Coagulation indexes: There was no statistical difference in prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) between the 2 groups at the 2nd day after TKA($t=1.480, P=0.147; t=0.821, P=0.417$); The difference in PT and APTT between the 14th postoperative day value and the 2nd postoperative day value of the treatment group were all larger than those of the control group($t=2.117, P=0.041; t=2.104, P=0.042$). ③Platelet count: not all of the platelet counts were same at the different time points($F=67.155, P=0.000$); there was no difference in platelet count between the 2 groups($F=0.716, P=0.403$); there was not an interaction between treatment method and time factor($F=0.318, P=0.591$). ④Incision drainage of treatment group was less than that of the control group after TKA($t=1.520, P=0.137$). ⑤There was no statistical difference in incidence of hematocnus and ecchymosis between the 2 groups($P=0.244; \chi^2=2.667, P=0.102$). ⑥DVT occurrences: Only 2 cases with DVT were found in the control group during the treatment period; there was no statistical difference in incidence of DVT between the 2 groups($P=0.244$). **Conclusion:** The therapy of TAOHONG SIMIAO DECOCTION combined with LMWHC of higher safety can effectively prevent DVT through obviously extension of PT and APTT, obviously relieving of the affected limb swelling situations after TKA and reduction of postoperative bleeding.

Key words Venous thrombosis; Arthroplasty, replacement, knee; TAOHONG SIMIAO DECOCTION; Heparin, low-molecular-weight; Therapies, investigational

随着矫形外科的发展,膝关节置换术已成为重建膝关节功能的有效方法。深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后最严重的并发症之一,严重者可导致死亡,发生率高达30%以上^[1-2]。DVT发病隐匿、临床诊断困难,因此积极预防才是关键。目前在临床主要以术后皮下注射低分子肝素来防治,但费用较高。我们本着预防重于治疗的观点,以中医学“血瘀理论”为指导,以2009年4月至2010年5月在我院行TKA的患者为研究对象,采用桃红四妙汤防治术后下肢DVT形成,并对其有效性和安全性进行了临床随机对照观察,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者40例,男12例,女28例。年龄62~75岁,中位数69岁。其中类风湿关节炎5例,骨关节炎33例,痛风性关节炎2例。所有病例均由同一组医师完成手术,均采用硬膜外麻醉,膝关节正中入路,均采用同一类假体并使用骨水泥固定。

1.2 诊断标准 采用1995年中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制订的诊断标准^[3]: ①发病急骤,患膝胀痛或剧痛,股三角区或小腿有明显压痛;

②患肢广泛肿胀;③患肢皮肤呈暗红色,温度升高;④患肢广泛性浅静脉怒张;⑤Homan's征阳性。术后患者出现上述5项临床症状、体征中的2项及2项以上者,排除急性动脉栓塞、急性淋巴管炎、丹毒、小腿损伤性血肿、小腿纤维组织炎等疾病,即应高度怀疑下肢DVT形成。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄>55岁;③自愿加入本研究,依从性好,签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①术前已有静脉血栓者;②此次手术前连续使用肝素、低分子肝素、纤维蛋白溶解剂及口服抗凝剂者;③合并其他严重疾病,需要采取综合治疗者;④术后收缩压>26.6 kPa或舒张压>14.6 kPa者;⑤血小板计数< $10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 者;⑥有胃十二指肠溃疡或血管外科病史者;⑦术后不能口服中药者;⑧病情危重,难以对药物的有效性和安全性做出确切评价者;⑨对肝素过敏或桃红四妙汤中的药物过敏者。

2 方法

2.1 分组方法 将符合要求的40例患者随机分为治疗组和对照组,每组20例。2组患者年龄、性别、原发疾病、手术时间等一般资料比较,差异均无统计学意义,有可比性(表1)。

表1 2组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	手术时间(min)	原发疾病(例)		
	男	女			类风湿关节炎	骨关节炎	痛风性关节炎
治疗组	5	15	68.41 ± 3.23	75.11 ± 5.64	1	17	2
对照组	7	13	69.22 ± 4.14	73.92 ± 4.21	4	16	0
检验统计量	$\chi^2=0.476$		$t=0.688$	$t=0.767$			
P值	0.119		0.496	0.448		0.191	

2.2 治疗方法 治疗组采用桃红四妙汤加低分子肝素钙治疗,对照组仅采用低分子肝素钙治疗。

2.2.1 桃红四妙汤 桃红四妙汤由本院制剂室提供,组成:金银花 30 g、玄参 30 g、当归 20 g、甘草 10 g、桃仁 12 g、红花 9 g、川芎 15 g、生地 15 g、赤芍 12 g、牛膝 6 g、鸡血藤 15 g、延胡索 15 g、生大黄 6 g(后下)。术后第 1 天即开始服用,每天 1 剂,连续服用 14 d。

2.2.2 低分子肝素钙 低分子肝素钙(国药准字:J20040117)由天津葛兰素史克有限公司提供。术后 12 h 至术后 10 d 腹壁皮下注射低分子肝素钙 0.3 mL·d⁻¹。

2.2.3 功能锻炼 所有患者均于麻醉恢复后即开始患肢主动踝泵功能锻炼。术后第 2 天拔除引流管后行患膝关节被动活动,每天 1 次,每次 15 min,持续 2 周以上。双下肢同时进行等张肌肉收缩训练,每次 6 s,每组 100 次以上,每天 2 组。

2.3 疗效观察 双膝关节置换患者,取肿胀较重的一侧进行观察。

2.3.1 患肢肿胀情况 分别于术前、术后第 2 天、第 6 天、第 10 天、第 14 天测量患肢大腿及小腿的周径。大腿周径在髌骨上缘 15 cm 处测量,小腿周径在胫骨粗隆下 10 cm 处测量^[4]。

2.3.2 凝血指标 所有患者术后第 2 天和术后第 14 天取空腹静脉血标本,测定凝血酶原时间(prothrombin time,PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)。

2.3.3 血小板计数 分别于术前、术后第 2 天、第 6 天和第 14 天测定 2 组患者的血小板计数,观察其变

化情况。

2.3.4 切口引流量 记录 2 组患者术后第 2 天的切口引流量。

2.3.5 血肿瘀斑发生情况 记录患者治疗期间出现血肿和瘀斑的情况。

2.3.6 DVT 发生情况 分别于术前和术后第 2 天、第 6 天、第 10 天、第 14 天采用彩色多普勒检查 2 组患者患肢有无 DVT 形成。

2.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件对所得数据进行统计分析,2 组患者性别、瘀斑发生情况的比较采用 χ^2 检验,原发疾病、血肿发生情况及 DVT 发生情况的比较采用 Fisher 确切概率法,年龄、手术时间、切口引流量、用药前后 PT 及 APTT 比较采用 *t* 检验,患肢肿胀情况及血小板计数比较采用重复测量资料的方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结 果

3.1 患肢肿胀情况 ①大腿周径:不同时间点周径不全相同($F=25.320,P=0.000$);2 组间周径总体有差别($F=5.530,P=0.024$),进一步比较显示术后第 6 天治疗组周径小于对照组;治疗方法与时间因素之间存在交互作用($F=14.214,P=0.000$)。②小腿周径:不同时间点周径不全相同($F=67.520,P=0.000$);2 组间周径总体有差别($F=5.348,P=0.026$),进一步比较显示术后第 2 天、第 6 天、第 10 天治疗组周径小于对照组;治疗方法与时间因素之间存在交互作用($F=22.428,P=0.000$)。(表 2、表 3)

表 2 两组手术前后患肢大腿周径比较 cm

组别	术前	术后第 2 天	术后第 6 天	术后第 10 天	术后第 14 天
治疗组	46.32±2.42	46.52±2.21	47.29±1.48	47.12±1.21	46.20±3.54
对照组	46.21±3.30	46.92±1.63	53.32±1.29	48.20±3.73	46.59±4.88
<i>F</i> 值	0.120	0.355	175.303	1.759	0.088
<i>P</i> 值	0.913	0.555	0.000	0.193	0.769

表 3 两组手术前后患肢小腿周径比较 cm

组别	术前	术后第 2 天	术后第 6 天	术后第 10 天	术后第 14 天
治疗组	39.90±3.89	36.31±1.20	40.41±1.41	39.32±1.31	38.59±2.38
对照组	38.40±1.71	38.61±2.52	44.82±2.73	42.43±4.82	38.39±2.67
<i>F</i> 值	2.504	13.960	42.183	7.678	0.016
<i>P</i> 值	0.122	0.001	0.000	0.009	0.901

3.2 凝血指标 2 组患者术后第 2 天 PT 及 APTT 比较,差异均无统计学意义;治疗组术后第 14 天与术后第 2 天 PT 及 APTT 差值均大于对照组(表 4、表 5)。

3.3 血小板计数 不同时点血小板计数不全相同

($F=67.155,P=0.000$);2 组间血小板计数未见不同($F=0.716,P=0.403$);治疗方法与时间因素之间不存在交互效应($F=0.318,P=0.591$)。(表 6)

3.4 切口引流量 术后治疗组切口引流量小于对照

组(表 7)。

3.5 血肿瘀斑发生情况 术后 2 组患者血肿、瘀斑发生情况比较,差异无统计学意义(表 7)。

3.6 DVT 发生情况 治疗期间仅对照组 2 例发生 DVT,2 组患者 DVT 发生情况比较,差异无统计学意义(表 7)。

表 4 2 组患者用药前后 PT 比较 s

组别	术后第 2 天	术后第 14 天	差值
治疗组	9.71 ± 2.20	15.63 ± 2.82	4.81 ± 1.52
对照组	10.62 ± 1.61	13.24 ± 2.69	3.48 ± 2.32
t 值	1.480		2.117
P 值	0.147		0.041

表 7 2 组患者切口引流量、血肿瘀斑及 DVT 发生情况比较

组别	切口引流量(mL)	血肿发生情况(例)		瘀斑发生情况(例)		DVT 发生情况(例)	
		发生	未发生	发生	未发生	发生	未发生
治疗组	480.11 ± 65.19	0	20	5	15	0	20
对照组	515.21 ± 80.08	2	18	10	10	2	18
检验统计量	t = 1.520		χ ² = 2.667				
P 值	0.137		0.244		0.244		

4 讨 论

TKA 是 DVT 形成的强刺激因素^[5],如果不采取预防措施,其发生率可达 40% ~ 60%。1856 年 Virchow 提出血流缓慢、血管壁损伤、高凝状态是导致关节置换术后 DVT 形成的三大主因,这一理论在临床实践中不断补充和完善。目前学术界公认的与 TKA 术后 DVT 形成有关的因素主要有:①术中造成的血管损伤。手术损伤性刺激、受损血管内皮细胞及粘附于损伤处的血小板所释放的缩血管物质如 5 - 羟色胺、血栓烷 A2、内皮素等均可引起毛细血管持续收缩,使静脉血回流缺乏动力。②血液高凝状态。术中操作、止血带的应用以及骨水泥热聚合反应对血管内皮细胞造成损伤,血管内皮下胶原暴露激活血小板,血小板发生粘附、聚集,形成血小板栓子。血管外的组织因子在血管内皮受损后与血液接触,在钙离子的参与下激活凝血因子,进而启动外源性凝血途径发生凝血。③血液瘀滞不畅。术中应用止血带、术后局部加压包扎及术后肢体活动的减少使下肢静脉血液瘀滞不畅,进而导致血栓形成^[6-7]。

肝素结合抗凝血酶可使凝血因子失活,同时也可通过直接结合肝素辅助因子Ⅱ抑制凝血酶。而且肝素还能抑制血小板聚集,干扰凝血因子和血小板表面的相互作用,并抑制凝血因子 Xa 的活性。但同时肝素也会与血浆、血小板及内皮蛋白结合,减少其生物

表 5 2 组患者用药前后 APTT 比较 s

组别	术后第 2 天	术后第 14 天	差值
治疗组	20.22 ± 4.73	38.40 ± 4.12	13.88 ± 4.30
对照组	21.53 ± 5.31	30.13 ± 3.21	11.34 ± 3.81
t 值	0.821		2.104
P 值	0.417		0.042

表 6 2 组患者用药前后血小板计数变化情况 10⁹ · L⁻¹

组别	术前	术后第 2 天	术后第 6 天	术后第 14 天
治疗组	175.85 ± 38.84	241.00 ± 32.83	234.00 ± 34.88	240.00 ± 21.55
对照组	182.00 ± 29.75	252.00 ± 49.25	244.00 ± 31.81	241.00 ± 28.73

利用度,使药物治疗复杂化。因此,患者在治疗期间有出血、伤口裂开及发生肝素性血小板减少症的危险。所以目前临床多采用低分子肝素皮下注射的方式来使用肝素。

PT 反映血浆中凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ及Ⅹ的水平,是外源性凝血系统较为敏感和常用的筛选试验;APTT 能反映血浆凝血因子Ⅱ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ、纤维蛋白酶原及纤溶活力水平,是内源性凝血系统较为敏感和最常用的筛选试验^[8-9]。术中及术后切口出血必将激活人体凝血系统,加重血液高凝状态,通过延长 PT 及 APTT 来减缓血液凝固是防治骨科大手术后 DVT 的另一作用机理。

TKA 术后下肢 DVT 形成的主要临床表现为下肢肿胀疼痛、脉络瘀紫、口渴、舌质暗、脉涩或数。辨证当属瘀血阻络,兼有血热阴伤,因此预防应以活血化瘀、养阴清热为主。我们以中医学“血瘀理论”为指导,运用“四妙勇安汤”在治疗下肢外周血管性疾病中清热解毒、活血通络的功效,对“四妙勇安汤”进行加减自拟“桃红四妙汤”。方中以桃仁、红花、赤芍活血祛瘀,当归、生地养血滋阴,具有补血活血的双重作用。术中损伤致血行不畅,瘀久化热,火毒内蕴,治宜清热解毒,故重用金银花清气分之热,解血分之毒;当归行血气之凝滞,活血养血,祛瘀生新;玄参清热滋阴,泻火解毒,软坚散结;甘草泻火解毒,调和诸药;鸡

血藤既能活血,又能养血,并具舒筋活络之功;生大黄、延胡索活血散瘀,行气止痛;牛膝引药下行;川芎活血祛瘀,行气开郁。全方重在化瘀消肿,兼以益气养阴清热,配伍合理。莫霄云等^[10]研究表明,金银花、延胡索具有较强的镇痛和消炎作用,金银花对各种链球菌、多种杆菌和病毒有抑制作用,红花有效成分红花黄素可通过增加纤溶酶活性,促进已形成的纤维蛋白溶解而发挥其抗血栓形成作用。而且当归能抑制血小板和红细胞积聚;玄参可扩张血管,促进局部血液循环;甘草有肾上腺皮质激素样作用,抗炎解毒作用显著。故推测此方具有抗炎、抑制血细胞凝聚、促进侧支循环建立的作用,这在理论上支持其在 TKA 术后预防 DVT。

从本研究可以看出,与单纯应用低分子肝素钙相比,桃红四妙汤加低分子肝素钙治疗能更快地减轻 TKA 术后患肢肿胀,明显延长 PT 及 APTT,减少术后出血,二者的安全性能相当。由于研究周期短、样本量小、检测指标不完善及未进行静脉造影检查,因此本研究还有待于后续研究进一步完善。

5 参考文献

[1] Canale ST. 坎贝尔骨科手术学[M]. 卢世壁,译. 9 版. 济南:山东科学技术出版社,2000:266.

- [2] 吕厚山,徐斌. 人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J]. 中华骨科杂志,1999,19(1):155-160.
- [3] 池明宇. 中西医结合血栓病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:443-444.
- [4] 刘北南. 伤科术后汤改善骨科术后高凝状态及防治深静脉血栓形成的临床疗效研究[D]. 山东:山东中医药大学,2001.
- [5] 路世勇,李光磊,李福东. 人工膝关节置换术后深静脉血预防及治疗[J]. 中国矫形外科杂志,2008,16(7):553-554.
- [6] 曲洪雪,刘云鹏. 骨科深静脉血栓形成危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2009,17(2):110-112.
- [7] 刘迅,童培建,章建华. 活血通脉汤防治全膝关节置换术后深静脉血栓 33 例[J]. 浙江中医药大学学报,2006,30(5):495-496.
- [8] 陈灵敏,周海星. 骨折患者手术前凝血功能检测临床意义[J]. 治疗与检验医学,2009,27(1):86.
- [9] 王月梅,吕占清,陆彩云. 凝血常规检测在脑血管疾病抗血栓和溶血栓治疗中的应用及评价[J]. 吉林医学,2008,29(15):1268-1269.
- [10] 莫霄云,钱海凌,李丽. 活血化瘀利水中药复方对老龄大鼠自由基和血液流变学的影响[J]. 辽宁中医杂志,2004,31(5):436-437.

(2010-08-31 收稿 2011-09-20 修回)