

桃红四物汤预防全髋关节置换术后 下肢深静脉血栓形成的临床研究

展宝明¹, 陈达², 张庆文³

(1. 山东省莱芜市人民医院, 山东 莱芜 271100; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006;
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要 目的: 探讨桃红四物汤预防全髋关节置换术后并发下肢深静脉血栓形成的有效性及安全性。方法: 初次行单侧全髋关节置换术患者 60 例, 随机分为 2 组, 每组 30 例。观察组予以桃红四物汤口服, 对照组予以利伐沙班片口服, 连续服用 2 周。观察 2 组患者凝血指标、下肢深静脉血栓形成情况及用药安全情况。结果: 手术前后不同时间点间活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间及 D-二聚体检测结果比较, 差异均有统计学意义, 存在时间效应 ($F = 3.803, P = 0.025; F = 25.584, P = 0.000; F = 26.099, P = 0.000$); 2 组间活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间及 D-二聚体检测结果比较, 差异均无统计学差异, 不存在分组效应 ($F = 0.271, P = 0.605; F = 1.653, P = 0.204; F = 0.930, P = 0.339$); 时间因素与分组因素不存在交互效应 ($F = 2.312, P = 0.104; F = 0.528, P = 0.591; F = 0.351, P = 0.694$)。手术前后不同时间点间国际标准化比率检测结果比较, 差异无统计学意义, 不存在时间效应 ($F = 3.814, P = 0.052$); 2 组间国际标准化比率检测结果比较, 差异均无统计学差异, 不存在分组效应 ($F = 0.006, P = 0.936$); 时间因素与分组因素不存在交互效应 ($F = 0.092, P = 0.786$)。观察组并发深静脉血栓形成 3 例, 股静脉 2 例, 腘静脉 1 例; 对照组并发深静脉血栓形成 2 例, 股静脉 1 例, 腘静脉 1 例; 2 组间深静脉血栓形成发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.218, P = 0.640$)。2 组间术中出血量、输血量及术后引流量比较差异均无统计学意义 [$(449.33 \pm 87.74) \text{ mL}, (455.76 \pm 76.88) \text{ mL}; t = -0.302, P = 0.764; (273.33 \pm 108.07) \text{ mL}, (263.33 \pm 115.92) \text{ mL}; t = 0.346, P = 0.731; (269.68 \pm 72.36) \text{ mL}, (271.59 \pm 66.96) \text{ mL}; t = -0.106, P = 0.916$]。手术前后不同时间点间血红蛋白含量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应 ($F = 18.019, P = 0.000$); 2 组间血红蛋白含量比较, 差异无统计学意义, 不存在分组效应 ($F = 1.950, P = 0.168$); 时间因素与分组因素不存在交互效应 ($F = 0.343, P = 0.710$)。2 组患者用药期间均无消化道出血、皮肤黏膜出血及消化道不适等不良反应发生, 均未发生药物过敏反应, 肝、肾功能检查无异常。结论: 桃红四物汤口服用于全髋关节置换术后深静脉血栓形成的预防, 有效性和安全性与口服利伐沙班片相当。

关键词 关节成形术, 置换, 髋 静脉血栓形成 手术后并发症 桃红四物汤

Clinical study of oral application of TAOHONG SIWU Decoction in preventing deep venous thrombosis after total hip arthroplasty ZHAN Baoming*, CHEN Da, ZHANG Qingwen. * People's Hospital of Laiwu City, Laiwu 271100, Shandong, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the effectiveness and safety of oral application of TAOHONG SIWU decoction in preventing deep venous thrombosis (DVT) after total hip arthroplasty (THA). **Methods:** Sixty patients underwent unilateral THA were randomly divided into 2 groups, 30 cases in each group. The patients in the treatment group were treated with oral application of TAOHONG SIWU decoction, while the others in control group were treated with Rivaroxaban orally. All patients in both groups were treated for 2 weeks. Then the coagulation indicators, DVT incidence and the safety indicators were observed. **Results:** There was statistical difference in APTT, PT and D-dimer level between different time points, in other words, there was time effect ($F = 3.803, P = 0.025; F = 25.584, P = 0.000; F = 26.099, P = 0.000$). There was no statistical difference in APTT, PT and D-dimer level between the 2 groups, in other words, there was no group effect ($F = 0.271, P = 0.605; F = 1.653, P = 0.204; F = 0.930, P = 0.339$). There was no interaction between time factor and grouping factor ($F = 2.312, P = 0.104; F = 0.528, P = 0.591; F = 0.351, P = 0.694$). There was no statistical difference in INR between different time points, in other words, there was no time effect ($F = 3.814, P = 0.052$). There was no statistical difference in INR between the 2 groups, in other words, there was no group effect ($F = 0.006, P = 0.936$). There was no interaction between time factor and grouping factor ($F = 0.092, P = 0.786$). DVT was found in 3 cases of treatment group, 2 in femoral vein and one in popliteal vein. DVT was found in 2 cases of

control group, one in femoral vein and one in popliteal vein. There was no statistical significance in the incidence of DVT between the 2 groups ($\chi^2 = 0.218, P = 0.640$). There was no statistical difference in intraoperative blood loss, total blood transfusions and postoperative drainage between the two groups (449.33 ± 87.74 vs 455.76 ± 76.88 mL, $t = -0.302, P = 0.764$; 273.33 ± 108.07 vs 263.33 ± 115.92 mL, $t = 0.346, P = 0.731$; 269.68 ± 72.36 vs 271.59 ± 66.96 mL, $t = -0.106, P = 0.916$). There was statistical difference in HGB between different time points ($F = 18.019, P = 0.000$), in other words, there was time effect. There was no statistical difference in HGB between the 2 groups ($F = 1.950, P = 0.168$), in other words, there was no group effect. There was no interaction between time factor and grouping factor ($F = 0.343, P = 0.710$). No adverse effect was observed such as alimentary tract hemorrhage, skin and mucosa hemorrhage, alimentary tract indisposition, drug allergy, hepatic disfunction and renal disfunction in both groups. **Conclusion:** Oral application of TAOHONG SIWU decoction is similar to oral application of Rivaroxaban in effectiveness and safety in preventing DVT after THA.

Key words: Arthroplasty, replacement, hip; Venous thrombosis; Postoperative complications; TAOHONG SIWU decoction

人工全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA) 用于髋关节骨关节炎、髋部骨折、股骨头坏死等的治疗, 可有效缓解症状、恢复髋关节功能。下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是人工全髋关节置换术后严重的并发症之一, 可诱发肺栓塞, 严重者可导致死亡^[1]。因此, THA 术后早期预防 DVT 有着非常重要的意义。2009 年 1 月至 2012 年 9 月, 笔者分别采用桃红四物汤口服和利伐沙班片口服 2 种方法, 对 60 例初次接受单侧 THA 的患者进行术后预防 DVT 的抗凝治疗, 并对 2 种方法的疗效和安全性进行比较, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 初次单侧行 THA 患者 60 例, 男 26 例, 女 34 例; 年龄 41 ~ 83 岁, 中位数 60 岁; 左侧 28 例, 右侧 32 例; 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 22 例, 股骨头坏死 (osteonecrosis of femoral head, ONFH) 15 例, 股骨颈骨折 (femoral neck fractures, FNF) 16 例, 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 4 例, 强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 3 例。

1.2 纳入标准 ①初次单侧行 THA; ②年龄 ≥ 40 岁; ③签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并血液系统疾病, 或贫血不能耐受手术者; ②合并心脑血管疾病或有高血压、糖尿病病史者; ③正在服用对血液流变学指标有影响的药物者; ④彩色超声多普勒检查双下肢出现 DVT 者。

2 方法

2.1 分组方法 共纳入初次单侧行 THA 患者 60 例, 按就诊顺序随机分为 2 组, 每组 30 例。

2.2 干预方法 所有患者由同一组医生完成 THA 手术, 术后 2 组患者均常规应用抗生素。术后第 2 天开始, 观察组予以桃红四物汤口服。药物组成: 川芎

8 g、当归 15 g、熟地 15 g、白芍 10 g、桃仁 9 g、红花 6 g 等。由山东省莱芜市人民医院中药房制成水煎剂。每日 1 剂, 每次 200 mL, 每日早晚各 1 次, 连续服用 2 周。对照组予以利伐沙班片口服, 每次 10 mg, 每日 1 次, 连续服用 2 周。

2.3 有效性和安全性评价方法

2.3.1 有效性评价 分别于术前、术后第 7 天和术后第 14 天检测活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 及 D-二聚体。术前及术后第 14 天行彩色多普勒超声检查 (术后高度怀疑 DVT 者, 立即行超声检查)。DVT 彩色多普勒血流显像诊断标准^[2]: 管腔不能压闭; 管腔内低回声或无回声; 无血流信号或仅探及少量血流信号; 脉冲多普勒显示无血流或频谱不随呼吸变化。

2.3.2 安全性评价 分别于术前、术后第 7 天和术后第 14 天监测血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 含量及肝肾功能。记录术中出血量、输血量及术后引流量。

2.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件处理数据。2 组患者年龄、体质量、手术时间及术中出血量、输血量及术后引流量的组间比较, 采用 t 检验; 2 组患者性别、疾病分类及术后 DVT 发生率的组间比较, 采用 χ^2 检验; 2 组患者手术前后各时间点 APTT、PT、INR 及 D-二聚体检测结果的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 分组结果 2 组患者性别、年龄、疾病分类、手术时间等基线资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性 (表 1)。

表 1 2 组 THA 术后患者基线资料比较结果

组别	性别(例)		年龄(岁)	体质量(kg)	疾病分类(例)					手术时间(min)
	男	女			OA	ONFH	FNF	RA	AS	
观察组	12	18	58.7±8.5	64.4±7.1	12	8	7	2	1	114.4±31.0
对照组	14	16	62.4±9.3	65.9±7.2	10	7	9	2	2	120.5±18.6
检验统计量	$\chi^2=0.271$		$t=-1.61$	$t=-0.81$	$\chi^2=0.641$					$t=-0.924$
P 值	0.602		0.112	0.424	0.887					0.360

3.2 有效性指标比较结果 手术前后不同时间点间 APTT、PT 及 D-二聚体检测结果比较,差异均有统计学意义,存在时间效应;2 组患者间 APTT、PT 及 D-二聚体检测结果比较,差异均无统计学差异,不存在分组效应;时间因素与分组因素不存在交互效应(表 2、表 3、表 4)。手术前后不同时间点间 INR 检测结果比较,差异无统计学意义,不存在时间效应;2 组患者间

INR 检测结果比较,差异无统计学差异,不存在分组效应;时间因素与分组因素不存在交互效应(表 5)。观察组并发 DVT3 例,股静脉 2 例,腘静脉 1 例;对照组并发 DVT2 例,股静脉 1 例,腘静脉 1 例;2 组间 DVT 发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.218,P=0.640$)。

表 2 2 组 THA 术后患者手术前后各时间点 APTT 检测结果 s

组别	术前	术后第 7 天	术后第 14 天	合计	F 值	P 值
观察组	29.23±3.08	30.71±3.03	28.83±3.31	29.59±3.21	3.307	0.044
对照组	28.12±3.06	29.80±4.21	29.95±3.46	29.29±3.67	4.518	0.020
合计	28.68±3.10	30.26±3.67	29.39±3.41	29.44±3.44	3.803*	0.025*
t 值	1.395	0.956	-1.284	0.271*	(F=2.312,	
P 值	0.168	0.343	0.204	0.605*	P=0.104) #	

* 主效应的 F 值(或 t 值)和 P 值;#交互效应的 F 值和 P 值。

表 3 2 组 THA 术后患者手术前后各时间点 PT 检测结果 s

组别	术前	术后第 7 天	术后第 14 天	合计	F 值	P 值
观察组	12.64±0.57	12.22±0.50	13.01±0.71	12.62±0.67	11.421	0.000
对照组	12.85±0.78	12.19±0.48	13.20±0.91	12.75±0.85	14.284	0.000
合计	12.75±0.69	12.20±0.48	13.10±0.81	12.69±0.77	25.584*	0.000*
t 值	-1.169	0.225	-0.890	1.653*	(F=0.528,	
P 值	0.247	0.823	0.377	0.204*	P=0.591) #	

* 主效应的 F 值(或 t 值)和 P 值;#交互效应的 F 值和 P 值。

表 4 2 组 THA 术后患者手术前后各时间点 D-二聚体检测结果 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	术前	术后第 7 天	术后第 14 天	合计	F 值	P 值
观察组	235.72±110.90	364.79±83.99	269.63±88.18	290.05±108.89	13.604	0.000
对照组	228.76±113.59	381.39±98.75	294.60±99.96	301.58±120.79	12.949	0.000
合计	232.24±111.36	373.09±91.27	282.12±94.30	295.82±114.82	26.099*	0.000*
t 值	0.240	-0.702	-1.026	0.930*	(F=0.351,	
P 值	0.811	0.486	0.309	0.339*	P=0.694) #	

* 主效应的 F 值(或 t 值)和 P 值;#交互效应的 F 值和 P 值。

表 5 2 组 THA 术后患者手术前后各时间点 INR 检测结果

组别	术前	术后第 7 天	术后第 14 天	合计	F 值	P 值
观察组	1.01±0.05	1.03±0.05	1.09±0.27	1.04±0.16	1.955	0.171
对照组	1.03±0.05	1.03±0.04	1.09±0.23	1.05±0.14	1.950	0.172
合计	1.02±0.04	1.03±0.04	1.09±0.25	1.05±0.15	3.814*	0.052*
t 值	-1.300	0.607	0.050	0.006*	(F=0.092,	
P 值	0.199	0.546	0.960	0.936*	P=0.786) #	

* 主效应的 F 值(或 t 值)和 P 值;#交互效应的 F 值和 P 值。

3.3 安全性指标比较结果 2 组间术中出血量、输血量及术后引流量比较差异均无统计学意义(表 6)。手术前后各时间点间 HGB 含量比较,差异有统计学意义,存在时间效应;2 组间 HGB 含量比较,差异无统计学意义,不存在分组效应;时间因素与分组因素不存在交互效应(表 7)。2 组患者用药期间均无消化道、皮肤黏膜出血和消化道不适等不良反应发生,均

未发生药物过敏反应,肝、肾功能检查无异常。

表 6 2 组 THA 患者术中出血量、输血量 and 术后引流量比较结果 mL

组别	术中出血量	输血量	术后引流量
观察组	449.33 ± 87.74	273.33 ± 108.07	269.68 ± 72.36
对照组	455.76 ± 76.88	263.33 ± 115.92	271.59 ± 66.96
<i>t</i> 值	-0.302	0.346	-0.106
<i>P</i> 值	0.764	0.731	0.916

表 7 2 组 THA 术后患者手术前后各时间点 HGB 检测结果 g · L⁻¹

组别	术前	术后第 7 天	术后第 14 天	合计	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	116.09 ± 13.60	101.13 ± 12.15	114.11 ± 10.29	110.33 ± 13.69	12.199	0.000
对照组	117.31 ± 12.06	105.76 ± 15.42	115.32 ± 10.76	112.80 ± 13.72	6.426	0.003
合计	116.70 ± 12.76	103.44 ± 13.96	114.72 ± 10.46	111.62 ± 13.72	18.019*	0.000*
<i>t</i> 值	-0.367	-1.294	-0.448	1.950*	(F = 0.343, P = 0.710) [#]	
<i>P</i> 值	0.715	0.201	0.656	0.168*		

* 主效应的 *F* 值(或 *t* 值)和 *P* 值;#交互效应的 *F* 值和 *P* 值。

4 讨 论

目前,THA 术后预防 DVT 临床常用的药物有低分子肝素、利伐沙班、华法林等。利伐沙班是一种高选择性、直接抑制 Xa 因子的口服药物,应用方便,与药物及食物相互作用少,安全性良好。肖瑜等^[3]的研究表明利伐沙班能减少 THA 术后 DVT 的发生率,同时不增加出血及心血管不良反应的风险,在 DVT 的预防方面比低分子肝素更有优势。

DVT 属中医学“股肿”的范畴,病因病机主要为营气受损,气机运行不畅,血行缓滞,瘀血阻于脉络,或体虚过劳而出现气虚血瘀。气滞血瘀是其主要病理基础,治疗应以活血化瘀为主。THA 术后患者由于髋部损伤或疾病,下肢活动较少,加之手术刺激,血液呈高凝状态,易发生 DVT。桃红四物汤方中红花、桃仁一温一平,同入心肝两经,有活血祛瘀之功为君药;川芎行气以活血、当归补血和血、白芍和熟地可滋养亏损之阴血,共为臣药;诸药合用通中有补,祛瘀而不伤正,共奏活血、祛瘀、生新之功效。阎亮^[4]的研究表明桃红四物汤能明显改善血瘀证大鼠模型血液的纤溶活性和血液流变学状况,改善血液的高凝状态。临床研究^[5-6]表明桃红四物汤可有效预防髋、膝关节置换术后 DVT 的发生。

本研究中,2 组患者有效性指标 APTT、PT、INR 及 D-二聚体检测结果和 DVT 发生率的组间比较,差

异均无统计学意义;2 组患者术中出血量、输血量和术后引流量、HGB 含量等安全性指标的组间比较,差异也无统计学意义;说明桃红四物汤用于 THA 术后 DVT 的预防,有效性和安全性与利伐沙班片相当。但本研究样本量较小,结果尚须大样本、多中心临床研究来进一步验证。

5 参考文献

[1] 张建方,金国强,姚航军,等. 补阳还五汤加减预防髋关节置换术后深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中医正骨, 2013,25(2):19-20.

[2] 李建初,袁光华. 血管和浅表器官彩色多普勒超声诊断学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:183-185.

[3] 肖瑜,张福江,任凯晶,等. 利伐沙班预防髋或膝关节置换术后静脉血栓栓塞症的 Meta 分析[J]. 天津医药, 2012,40(5):502-506.

[4] 阎亮. 桃红四物汤对 THR 术后血液高凝状态的影响及 DVT 预防的实验和临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2011.

[5] 印丽莉,刘志军,丁青. 加味桃红四物汤预防股骨颈骨折全髋关节置换术后深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中医正骨,2011,23(11):24-25.

[6] 王平,卢启贵,黄东红,等. 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[J]. 中医正骨,2012,24(1):27-31.

(2013-03-08 收稿 2014-08-14 修回)