

补阳还五汤加减联合利伐沙班预防老年髋关节置换术后深静脉血栓形成的疗效观察及作用机制研究

周晓聪, 丁玉梅, 周前, 刘武

(台州市博爱医院, 浙江 台州 318050)

摘 要 **目的:**观察补阳还五汤加减联合利伐沙班预防老年髋关节置换术后深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的临床疗效,并探讨其作用机制。**方法:**将 128 例接受髋关节置换术的老年患者随机分为 2 组,每组 64 例。单纯利伐沙班组于术后 6 h 开始口服利伐沙班片,每日 1 次,每次 10 mg,共 4 周;补阳还五汤加减联合利伐沙班组在单纯利伐沙班组治疗方案的基础上于术后第 2 天开始口服补阳还五汤加减,每日 3 次,共 1 周。分别于术前、术后 4 周测量并比较 2 组患者髌骨上 15 cm 处大腿周径与踝关节上方 15 cm 处小腿周径,记录并比较 2 组患者术后下肢 DVT 的发生率,分别于术前、术后 3 d 测定并比较 2 组患者凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体的血清含量,分别于术前、术后 7 d 测量并比较 2 组患者内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的血清含量。**结果:**①下肢周径。术前 2 组患者大腿周径、小腿周径比较,组间差异均无统计学意义[(40.91 ± 3.75) cm, (40.70 ± 3.62) cm, $t = 0.322$, $P = 0.748$; (27.90 ± 2.64) cm, (28.58 ± 2.71) cm, $t = 1.438$, $P = 0.153$];术后 4 周,补阳还五汤加减联合利伐沙班组患者大腿周径、小腿周径均小于利伐沙班组[大腿周径:(42.90 ± 2.13) cm, (44.83 ± 2.92) cm, $t = 4.272$, $P = 0.011$;小腿周径:(30.02 ± 1.81) cm, (32.19 ± 2.44) cm, $t = 5.714$, $P = 0.010$], 2 组患者大腿周径、小腿周径均大于术前(大腿周径: $t = 3.002$, $P = 0.003$; $t = 7.070$, $P = 0.000$;小腿周径: $t = 5.299$, $P = 0.000$; $t = 7.920$, $P = 0.000$)。②DVT 发生率。利伐沙班组 7 例发生 DVT,补阳还五汤加减联合利伐沙班组无 DVT 发生;补阳还五汤加减联合利伐沙班组 DVT 发生率低于利伐沙班组($\chi^2 = 5.440$, $P = 0.020$)。③凝血功能指标。术前 2 组患者 PT、APTT、TT 及 FIB、D-二聚体血清含量比较,组间差异均无统计学意义[PT:(11.29 ± 1.43) s, (11.27 ± 1.50) s, $t = 0.077$, $P = 0.939$;APTT:(32.06 ± 5.02) s, (32.09 ± 4.85) s, $t = 0.034$, $P = 0.973$;TT:(16.06 ± 1.03) s, (16.10 ± 1.06) s, $t = 0.217$, $P = 0.829$;FIB:(3.82 ± 0.53) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (3.91 ± 0.64) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 0.866$, $P = 0.388$;D-二聚体:(164.52 ± 35.90) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (163.31 ± 37.54) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 0.185$, $P = 0.854$];术后 3 d 补阳还五汤加减联合利伐沙班组 PT、APTT、TT 均长于利伐沙班组[PT:(14.13 ± 1.28) s, (12.27 ± 1.39) s, $t = 7.875$, $P = 0.009$;APTT:(41.15 ± 5.36) s, (36.51 ± 5.24) s, $t = 4.952$, $P = 0.010$;TT:(18.01 ± 0.84) s, (16.97 ± 0.73) s, $t = 7.476$, $P = 0.008$], FIB、D-二聚体血清含量均低于利伐沙班组[FIB:(3.06 ± 0.72) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (3.42 ± 0.39) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 3.517$, $P = 0.001$;D-二聚体:(1 249.46 ± 136.81) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (1 623.62 ± 154.14) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 14.525$, $P = 0.000$];2 组患者 PT、APTT、TT 均长于术前(PT: $t = 11.838$, $P = 0.000$; $t = 3.912$, $P = 0.000$;APTT: $t = 9.902$, $P = 0.000$; $t = 4.952$, $P = 0.000$;TT: $t = 11.737$, $P = 0.000$; $t = 5.408$, $P = 0.000$), FIB 血清含量均低于术前($t = 6.801$, $P = 0.000$; $t = 5.230$, $P = 0.000$), D-二聚体血清含量均高于术前($t = 61.365$, $P = 0.000$; $t = 73.639$, $P = 0.000$)。④eNOS 和 NO 血清含量。术前 2 组患者 eNOS 和 NO 血清含量比较,组间差异均无统计学意义[eNOS:(20.03 ± 2.35) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (20.16 ± 2.17) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 0.325$, $P = 0.746$;NO:(62.75 ± 4.80) $\times 10^3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (63.04 ± 4.15) $\times 10^3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 0.366$, $P = 0.715$];术后 7 d 补阳还五汤加减联合利伐沙班组患者 eNOS 和 NO 血清含量均高于利伐沙班组[eNOS:(29.58 ± 2.49) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (26.48 ± 2.62) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 6.861$, $P = 0.008$;NO:(86.53 ± 4.96) $\times 10^3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (79.39 ± 5.20) $\times 10^3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 7.949$, $P = 0.006$], 2 组患者 eNOS 和 NO 血清含量均高于术前(eNOS: $t = 22.314$, $P = 0.000$; $t = 14.862$, $P = 0.000$;NO: $t = 27.562$, $P = 0.000$; $t = 19.660$, $P = 0.000$)。**结论:**对行髋关节置换术的老年患者,术后给予补阳还五汤加减联合利伐沙班治疗,与单纯利伐沙班治疗相比,能减轻下肢肿胀,降低 DVT 的发生率;其作用机制可能是通过上调 eNOS 和 NO 的表达,使凝血功能得以改善,从而预防 DVT 的形成。

关键词 静脉血栓形成;关节成形术,置换,髋;补阳还五汤;凝血酶原时间;部分促凝血酶原时间;凝血酶时间;纤维蛋白原;D-二聚体;一氧化氮合酶;一氧化氮;老年人;临床试验

A clinical study on the curative effects and mechanism of action of oral applications of Buyang Huanwu Tang Jiajian(补阳还五汤加减)and Rivaroxaban for preventing deep venous thrombosis after the surgery of hip replacement in the aged

ZHOU Xiaocong, DING Yumei, ZHOU Qian, LIU Wu

Taizhou Bo' ai Hospital, Taizhou 318050, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effects of oral applications of Buyang Huanwu Tang Jiajian (补阳还五汤加减, BYHWTJJ) and Rivaroxaban for preventing deep venous thrombosis (DVT) after the surgery of hip replacement in the aged and to explore its mechanism of action. **Methods:** One hundred and twenty-eight aged patients who received surgery of hip replacement were randomly divided into combination therapy group and monotherapy group, 64 cases in each group. All patients in the 2 groups were treated with oral application of Rivaroxaban since the postoperative hour 6, once a day, 10 mg at a time for consecutive 4 weeks. Moreover, the patients in combination therapy group were treated with oral application of BYHWTJJ since the postoperative day 2, three times a day for 1 week. The perimeters of thigh (at 15 cm above the patella) and calf (at 15 cm above the ankle) were measured and compared between the 2 groups before the surgery and at 4 weeks after the surgery respectively. The incidence rate of postoperative DVT were recorded and compared between the 2 groups. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and the serum contents of fibrinogen (FIB) and D-dimer were measured and compared between the 2 groups before the surgery and at 3 days after the surgery respectively. The serum contents of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and nitric oxide (NO) were measured and compared between the 2 groups before the surgery and at 7 days after the surgery respectively. **Results:** There were no statistical difference in the perimeters of thigh and calf between the 2 groups before the surgery (40.91 ± 3.75 vs 40.70 ± 3.62 cm, $t = 0.322$, $P = 0.748$; 27.90 ± 2.64 vs 28.58 ± 2.71 cm, $t = 1.438$, $P = 0.153$). The perimeters of thigh and calf were smaller in combination therapy group compared to monotherapy group at 4 weeks after the surgery (perimeter of thigh: 42.90 ± 2.13 vs 44.83 ± 2.92 cm, $t = 4.272$, $P = 0.011$; perimeter of calf: 30.02 ± 1.81 vs 32.19 ± 2.44 cm, $t = 5.714$, $P = 0.010$), and were greater at 4 weeks after the surgery compared to pre-surgery in the 2 groups (perimeter of thigh: $t = 3.002$, $P = 0.003$; $t = 7.070$, $P = 0.000$; perimeter of calf: $t = 5.299$, $P = 0.000$; $t = 7.920$, $P = 0.000$). The DVT was found in 7 patients in monotherapy group and no DVT was found in combination therapy group. The incidence rate of postoperative DVT was lower in combination therapy group compared to monotherapy group ($\chi^2 = 5.440$, $P = 0.020$). There were no statistical difference in PT, APTT, TT and the serum contents of FIB and D-dimer between the 2 groups before the surgery (PT: 11.29 ± 1.43 vs 11.27 ± 1.50 seconds, $t = 0.077$, $P = 0.939$; APTT: 32.06 ± 5.02 vs 32.09 ± 4.85 seconds, $t = 0.034$, $P = 0.973$; TT: 16.06 ± 1.03 vs 16.10 ± 1.06 seconds, $t = 0.217$, $P = 0.829$; FIB: 3.82 ± 0.53 vs 3.91 ± 0.64 $\mu\text{g/L}$, $t = 0.866$, $P = 0.388$; D-dimer: 164.52 ± 35.90 vs 163.31 ± 37.54 $\mu\text{g/L}$, $t = 0.185$, $P = 0.854$). The PT, APTT and TT were longer and the serum contents of FIB and D-dimer were lower in combination therapy group compared to monotherapy group at 3 days after the surgery (PT: 14.13 ± 1.28 vs 12.27 ± 1.39 seconds, $t = 7.875$, $P = 0.009$; APTT: 41.15 ± 5.36 vs 36.51 ± 5.24 seconds, $t = 4.952$, $P = 0.010$; TT: 18.01 ± 0.84 vs 16.97 ± 0.73 seconds, $t = 7.476$, $P = 0.008$; FIB: 3.06 ± 0.72 vs 3.42 ± 0.39 $\mu\text{g/L}$, $t = 3.517$, $P = 0.001$; D-dimer: 1249.46 ± 136.81 vs 1623.62 ± 154.14 $\mu\text{g/L}$, $t = 14.525$, $P = 0.000$). The PT, APTT and TT were longer, the serum content of FIB was lower and the serum content of D-dimer was higher at 3 days after the surgery compared to pre-surgery in the 2 groups (PT: $t = 11.838$, $P = 0.000$; $t = 3.912$, $P = 0.000$; APTT: $t = 9.902$, $P = 0.000$; $t = 4.952$, $P = 0.000$; TT: $t = 11.737$, $P = 0.000$; $t = 5.408$, $P = 0.000$; $t = 6.801$, $P = 0.000$; $t = 5.230$, $P = 0.000$; $t = 61.365$, $P = 0.000$; $t = 73.639$, $P = 0.000$). There were no statistical difference in serum contents of eNOS and NO between the 2 groups before the surgery (eNOS: 20.03 ± 2.35 vs 20.16 ± 2.17 $\mu\text{mol/L}$, $t = 0.325$, $P = 0.746$; NO: $(62.75 \pm 4.80) \times 10^3$ vs $(63.04 \pm 4.15) \times 10^3$ $\mu\text{mol/L}$, $t = 0.366$, $P = 0.715$). The serum contents of eNOS and NO were higher in combination therapy group compared to monotherapy group at 7 days after the surgery (eNOS: 29.58 ± 2.49 vs 26.48 ± 2.62 $\mu\text{mol/L}$, $t = 6.861$, $P = 0.008$; NO: $(86.53 \pm 4.96) \times 10^3$ vs $(79.39 \pm 5.20) \times 10^3$ $\mu\text{mol/L}$, $t = 7.949$, $P = 0.006$), and were higher at 7 days after the surgery compared to pre-surgery in the 2 groups (eNOS: $t = 22.314$, $P = 0.000$; $t = 14.862$, $P = 0.000$; NO: $t = 27.562$, $P = 0.000$; $t = 19.660$, $P = 0.000$). **Conclusion:** Oral applications of BYHWTJJ and Rivaroxaban can relieve postoperative lower limb swelling and reduce incidence rate of postoperative DVT in aged patients who received surgery of hip replacement compared to the monotherapy of oral application of Rivaroxaban. It can improve the coagulation function through up-regulating the expression of eNOS and NO, which may be its mechanisms of action for preventing DVT.

Keywords venous thrombosis; arthroplasty, replacement, hip; Buyang Huanwu Tang; prothrombin time; partial thromboplastin time; thrombin time; fibrinogen; D-dimer; nitric oxide synthase; nitric oxide; aged; clinical trial

随着人工假体材料的升级和人工关节置换技术的持续改进,人工髋关节置换术在临床应用越来越广

泛;但是由于患者术后的血液黏稠易凝固,极易发生下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT),尤其

是老年患者,如防治不及时,还会导致肺栓塞,甚至死亡。目前防治髋关节置换术后 DVT 仍然是临床上的一大难题^[1]。血小板黏附、活化、聚集是 DVT 发生的中心环节,而中医学则将 DVT 归属为“肿胀”“脉痹”的范围^[2]。患者因手术创伤,身体气血虚弱,气不行血,出现血瘀,瘀阻经络,表现为下肢肿胀^[3]。因此,补气化瘀、活血通络是预防髋关节置换术后 DVT 的关键。老年人行髋关节置换术后 DVT 形成的中医病理基础是瘀,总病机为气虚血瘀^[4]。补阳还五汤能补益元气、活血通络,主治气虚血瘀之证。有研究^[5]证实补阳还五汤能改善术后患者血液高凝状态,调节血液流变学状态,预防患肢 DVT 形成,但其具体作用机制尚不明确。人血小板内含有丰富的内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),这种酶能够有效加速一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,加快血液循环,抑制血小板凝聚,NO 的浓度与血液循环和血液凝固机制息息相关^[6]。2010 年 1 月至 2016 年 7 月,我们对行髋关节置换术的老年患者分别于术后给予补阳还五汤加减联合利伐沙班与单纯利伐沙班治疗,对其疗效进行了对比研究,同时为探讨作用机制,检测了凝血功能指标及 eNOS、NO 的血清含量,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 128 例,均为台州市博爱医院的住院患者。男 75 例,女 53 例。年龄(67.42 ± 1.81)岁,空腹血糖(5.66 ± 0.45) mmol · L⁻¹,术中出血量(306.35 ± 106.13) mL,手术时间(91.17 ± 12.43) min,麻醉时间(130.48 ± 23.67) min。手术原因:股骨头坏死 95 例,严重髋骨关节炎 33 例。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 纳入标准 ①术前经下肢静脉彩超检查确诊无下肢 DVT^[7];②行髋关节置换术;③年龄 60 ~ 90 岁;④自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并其他下肢血管疾病者;②入院前进行过抗凝药物治疗者;③合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍者;④血小板计数 < 100 × 10⁹ 个 · L⁻¹者;⑤凝血功能异常者;⑥对抗凝药物存在禁忌者;⑦对本研究中所用药物过敏者;⑧语言沟通障碍者。

1.4 退出标准 ①依从性差者;②出现严重不良反应,不能继续参加试验者;③术后不符合《血瘀证中西医结合诊疗指南》中气虚血瘀证的诊断标准^[8]者;

④自行退出者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 128 例患者随机分为利伐沙班组和补阳还五汤加减联合利伐沙班组。

2.2 治疗方法

2.2.1 利伐沙班组 术后 6 h 开始口服利伐沙班片(德国 Bayer Schering Pharma AG),每日 1 次,每次 10 mg,共 4 周^[9]。

2.2.2 补阳还五汤加减联合利伐沙班组 在口服利伐沙班片的基础上(用法用量同上)于术后第 2 天开始给予补阳还五汤加减口服,其药物组成:生黄芪 50 g,当归尾、桃仁各 6 g,地龙、红花、川芎各 3 g,赤芍 10 g,怀牛膝 10 g,上述药物水剂煎服,每日 3 次,服用 1 周。

术后 2 组患者均行常规镇痛和抗感染治疗,抬高患肢,穿弹力加压袜,并在医护人员的指导下进行功能锻炼。

2.3 疗效及血清指标对比方法 分别于术前、术后 4 周测量并比较 2 组患者髌骨上方 15 cm 处大腿周径与踝关节上方 15 cm 处小腿周径,记录并比较 2 组患者术后下肢 DVT 发生率,分别于术前、术后 3 d 测定并比较 2 组患者凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体的血清含量,分别于术前、术后 7 d 测量并比较 2 组患者 NO、eNOS 的血清含量。DVT 监测:术后出现下肢疼痛或肿胀且高度怀疑为下肢 DVT 者,立即对股静脉、腓肠肌静脉、胫后静脉等下肢静脉行彩超检查;无症状者,术后 14 d 再对上述血管行彩超检查,检查结果根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》^[8]进行判断。采用 SK8800 全自动凝血仪(广州乐邦医疗器械有限公司)及仪器相关配套设备和试剂测定 PT、APTT、TT 及 FIB、D-二聚体血清含量,操作严格按照说明书进行。采用 NO 硝酸还原酶法及比色法检测 NO 和 eNOS 的血清含量,操作严格按照试剂盒(上海彩佑有限公司)中的说明书进行。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组患者性别、手术原因的组间比较采用 χ^2 检验,术后下肢 DVT 发生率的比较

采用四格表校正 χ^2 检验, 年龄、空腹血糖、手术时间、术中出血量、麻醉时间的组间比较采用 t 检验, 下肢周径、PT、APTT、TT 及 FIB、D-二聚体、eNOS、NO 血清含量的组间比较和组内治疗前后的比较采用 t 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结 果

3.1 分组结果 2 组均未出现剔除和脱落病例。2 组患者基线资料的比较, 差异无统计学意义, 有可比性(表 1)。

3.2 下肢周径 术前 2 组患者大腿周径、小腿周径比较, 组间差异均无统计学意义; 术后 4 周, 2 组患者大腿周径、小腿周径均大于术前, 补阳还五汤加减联合利伐沙班组患者大腿周径、小腿周径均小于利伐沙班组(表 2、表 3)。

3.3 DVT 发生率 利伐沙班组 7 例发生 DVT, 补阳还五汤加减联合利伐沙班组无 DVT 发生; 补阳还五

汤加减联合利伐沙班组 DVT 发生率低于利伐沙班组($\chi^2 = 5.440, P = 0.020$)。

3.4 血清指标

3.4.1 凝血功能指标 术前, 2 组患者 PT、APTT、TT 及 FIB、D-二聚体血清含量比较, 组间差异均无统计学意义。术后 3 d, 2 组患者 PT、APTT、TT 均长于术前, FIB 血清含量低于术前, D-二聚体血清含量高于术前; 补阳还五汤加减联合利伐沙班组 PT、APTT、TT 均长于利伐沙班组, FIB、D-二聚体血清含量均低于利伐沙班组。见表 4 至表 8。

3.4.2 eNOS 和 NO 血清含量 术前, 2 组患者 eNOS 和 NO 血清含量比较, 组间差异均无统计学意义; 术后 7 d, 2 组患者 eNOS 和 NO 血清含量均高于术前, 补阳还五汤加减联合利伐沙班组患者 eNOS 和 NO 血清含量均高于利伐沙班组(表 9、表 10)。

表 1 2 组老年髋关节置换术患者基线资料

组别	样本量 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol · L ⁻¹)	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
		男	女			
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	38	26	67.52 ± 1.94	5.60 ± 0.47	90.25 ± 13.61
利伐沙班组	64	37	27	67.28 ± 1.56	5.70 ± 0.41	92.47 ± 11.70
检验统计量		$\chi^2 = 1.216$		$t = 0.991$	$t = 1.283$	$t = 0.981$
P 值		0.270		0.323	0.202	0.328

组别	手术原因(例)		术中出血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	麻醉时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
	股骨头坏死	严重髋骨关节炎		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	49	15	309.72 ± 105.24	129.35 ± 24.01
利伐沙班组	46	18	301.84 ± 110.26	131.56 ± 23.28
检验统计量	$\chi^2 = 0.367$		$t = 0.388$	$t = 0.526$
P 值	0.544		0.698	0.600

表 2 2 组老年髋关节置换术患者手术前后大腿周径

组别	样本量 (例)	大腿周径($\bar{x} \pm s$, cm)		t 值	P 值
		术前	术后 4 周		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	40.91 ± 3.75	42.90 ± 2.13	3.002	0.003
利伐沙班组	64	40.70 ± 3.62	44.83 ± 2.92	7.070	0.000
t 值		0.322	4.272		
P 值		0.748	0.011		

表 3 2 组老年髋关节置换术患者手术前后小腿周径

组别	样本量 (例)	小腿周径($\bar{x} \pm s$, cm)		t 值	P 值
		术前	术后 4 周		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	27.90 ± 2.64	30.02 ± 1.81	5.299	0.000
利伐沙班组	64	28.58 ± 2.71	32.19 ± 2.44	7.920	0.000
t 值		1.438	5.714		
P 值		0.153	0.010		

表 4 2 组老年髋关节置换术患者手术前后凝血酶原时间

组别	样本量 (例)	凝血酶原时间($\bar{x} \pm s, s$)		t 值	P 值
		术前	术后 3 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	11.29 ± 1.43	14.13 ± 1.28	11.838	0.000
利伐沙班组	64	11.27 ± 1.50	12.27 ± 1.39	3.912	0.000
t 值		0.077	7.875		
P 值		0.939	0.009		

表 5 2 组老年髋关节置换术患者手术前后活化部分凝血活酶时间

组别	样本量 (例)	活化部分凝血活酶时间($\bar{x} \pm s, s$)		t 值	P 值
		术前	术后 3 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	32.06 ± 5.02	41.15 ± 5.36	9.902	0.000
利伐沙班组	64	32.09 ± 4.85	36.51 ± 5.24	4.952	0.000
t 值		0.034	4.952		
P 值		0.973	0.010		

表 6 2 组老年髋关节置换术患者手术前后凝血酶时间

组别	样本量 (例)	凝血酶时间($\bar{x} \pm s, s$)		t 值	P 值
		术前	术后 3 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	16.06 ± 1.03	18.01 ± 0.84	11.737	0.000
利伐沙班组	64	16.10 ± 1.06	16.97 ± 0.73	5.408	0.000
t 值		0.217	7.476		
P 值		0.829	0.008		

表 7 2 组老年髋关节置换术患者手术前后纤维蛋白原血清含量

组别	样本量 (例)	纤维蛋白原血清含量($\bar{x} \pm s, \mu g \cdot L^{-1}$)		t 值	P 值
		术前	术后 3 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	3.82 ± 0.53	3.06 ± 0.72	6.801	0.000
利伐沙班组	64	3.91 ± 0.64	3.42 ± 0.39	5.230	0.000
t 值		0.866	3.517		
P 值		0.388	0.001		

表 8 2 组老年髋关节置换术患者手术前后 D-二聚体血清含量

组别	样本量 (例)	D-二聚体血清含量($\bar{x} \pm s, \mu g \cdot L^{-1}$)		t 值	P 值
		术前	术后 3 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	164.52 ± 35.90	1 249.46 ± 136.81	61.365	0.000
利伐沙班组	64	163.31 ± 37.54	1 623.62 ± 154.14	73.639	0.000
t 值		0.185	14.525		
P 值		0.854	0.000		

表 9 2 组老年髋关节置换术患者手术前后内皮型一氧化氮合酶血清含量

组别	样本量 (例)	内皮型一氧化氮合酶血清含量($\bar{x} \pm s, \mu mol \cdot L^{-1}$)		t 值	P 值
		术前	术后 7 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	20.03 ± 2.35	29.58 ± 2.49	22.314	0.000
利伐沙班组	64	20.16 ± 2.17	26.48 ± 2.62	14.862	0.000
t 值		0.325	6.861		
P 值		0.746	0.008		

4 讨 论

40% 以上的髋关节置换术患者因手术创伤大,术后血液黏稠,极易发生 DVT,常见于腘静脉和股静脉等下肢静脉。老年人由于身体机能差,心脏功能弱,血液循环差,血流速度慢,行髋关节置换术后最易发

生 DVT,若防治不及时时会发展成肺栓塞而危及生命。德国病理学家 Virchow 提出 DVT 形成的三要素分别为血管壁异常(如血管损伤)、血流异常(如血瘀证)、血液成分异常(如血液高凝状态)^[10]。

中医学认为下肢 DVT 的发病机制为气虚血瘀。

表 10 2 组老年髋关节置换术患者手术前后一氧化氮血清含量

组别	样本量 (例)	一氧化氮血清含量($\bar{x} \pm s, U \cdot L^{-1}$)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		术前	术后 7 d		
补阳还五汤加减联合利伐沙班组	64	$(62.75 \pm 4.80) \times 10^3$	$(86.53 \pm 4.96) \times 10^3$	27.562	0.000
利伐沙班组	64	$(63.04 \pm 4.15) \times 10^3$	$(79.39 \pm 5.20) \times 10^3$	19.660	0.000
<i>t</i> 值		0.366	7.949		
<i>P</i> 值		0.715	0.006		

患者在行人工髋关节置换术后,机体为了加速伤口愈合,体内凝血机制被激活,血液黏稠度增加;同时由于手术创伤,患者往往气虚血弱,气不行血,血液循环差,血流速度缓慢,导致血液瘀积,出现下肢疼痛、肿胀^[11]。因此,补气化瘀、活血通络是预防髋关节置换术后 DVT 形成的关键。补阳还五汤具有补气、活血、通络之效,该方重用君药生黄芪,能补充元气,旺气血;当归尾为臣药,能活血化瘀;再以赤芍、地龙、桃仁、红花、川芎为佐药,辅助通经活血、行气化瘀^[12]。已有多篇文献报道,将补阳还五汤应用于颈椎病减压融合术、椎体后凸形成术等多种骨科手术后的治疗中,结果发现该方能消除术后肢体肿胀和减轻肢体疼痛^[12-15]。曾令明^[15]研究发现,将补阳还五汤和防己黄芪汤用于髋关节置换患者的术后治疗中,结果发现补阳还五汤联合防己黄芪汤能有效降低髋关节置换术后 DVT 的发生率。补阳还五汤中的活血祛瘀药必须作用于下肢才能发挥最大的疗效,故本研究在该方中加入了具有活血通经、引药下行作用的怀牛膝,这样能引导药物直达下肢,改善下肢血液循环。本研究结果显示,术后 3 d 2 组患者 PT、APTT、TT 均长于术前,且补阳还五汤加减联合利伐沙班组 PT、APTT、TT 长于利伐沙班组;2 组 FIB、D-二聚体血清含量均高于术前,但补阳还五汤加减联合利伐沙班组 FIB、D-二聚体血清含量低于利伐沙班组。这说明补阳还五汤加减联合利伐沙班可改善凝血功能。术后 4 周,2 组患者下肢周径均大于术前,补阳还五汤加减联合利伐沙班组下肢周径小于利伐沙班组,而且补阳还五汤加减联合利伐沙班组 DVT 发生率低于利伐沙班组。这提示补阳还五汤加减联合利伐沙班可消除术后下肢肿胀,预防 DVT 的形成。

在 NO 的合成过程中,eNOS 是一种重要的限速酶,广泛分布于内皮细胞和各种神经细胞中。血管内皮 eNOS 能作用于神经递质,与血管收缩和舒张有关,在调节血管张力中起着重要作用^[16]。eNOS 能利用左旋精氨酸合成 NO。NO 是一种小分子,可以行使

信使功能,舒张血管,同时有效抑制血小板凝聚和白细胞黏附,减少血管内皮细胞损伤和血管壁上的沉积物,改善血液循环,在抗血栓形成过程中发挥重要作用^[17]。此外,NO 还能抑制炎症反应,减轻炎症损伤^[18]。本研究结果显示,术后 7 d 2 组患者 eNOS 和 NO 血清含量均高于术前,补阳还五汤加减联合利伐沙班组患者 eNOS 和 NO 血清含量高于利伐沙班组。这说明补阳还五汤加减联合利伐沙班能有效上调 eNOS 和 NO 的表达。现代药理研究^[19-20]表明,补阳还五汤的主要成分黄芪的提取物可以上调大鼠各种细胞中 NOS 的表达,进而增加 NO 的含量,减轻内皮细胞上的黏附分子聚集,改善血液黏稠状态。补阳还五汤中的黄芪、当归、桃仁、红花等药材含有的糖苷类、黄酮类、多酚类活性物质能通过上调 eNOS 的表达来减轻血管内皮损伤、抑制血小板凝聚,发挥抗血栓作用^[21-23]。补阳还五汤可能是通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路减轻血管痉挛,进而改善髋关节置换术围手术期血液高凝状态,抑制血小板活化,减轻炎症反应对血管的损伤,防止 DVT 形成^[24-26]。

本研究结果显示,对行髋关节置换术后的老年患者给予口服补阳还五汤加减和利伐沙班治疗,与单纯利伐沙班治疗相比,能减轻下肢肿胀,降低 DVT 的发生率;其作用机制可能是通过上调 eNOS 和 NO 的表达,使凝血功能得以改善,从而预防 DVT 的形成。

参考文献

- [1] WAKABAYASHI H, HASEGAWA M, NIIMI R, et al. Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients undergoing total hip arthroplasty [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5): 855-858.
- [2] 鲁琳, 单雨函, 王芳军, 等. 下肢深静脉血栓形成介入术后中医辨证治疗的作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2012, 29(4): 370-373.
- [3] 王建春, 白爽, 傅强, 等. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓形成 57 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(7): 1960-1962.
- [4] 张健方, 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): 19-21.
- [5] 包杭生, 李逸群, 沈楚龙. 补阳还五汤联合低分子肝素预防股骨转子间骨折术后深静脉血栓形成的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 1-5.
- [6] OLIVEIRA - PAULA G H, LACCHINI R, TANUS - SANTOS J E. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases[J]. Nitric Oxide, 2017, 63: 39-51.
- [7] 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]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(3): 53-57.
- [8] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839-844.
- [9] 周建, 刘忠达, 林伟龙. 髋关节置换术后利伐沙班预防下肢深静脉血栓的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1106-1108.
- [10] TURUN S, BANGHUA L, YUAN Y, et al. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement[J]. Thromb Res, 2011, 127(6): 525-534.
- [11] 章丽琴, 徐志文, 俞北伟, 等. 中医药综合措施对骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的监测和防治[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 993-996.
- [12] 郑杨, 汪丽佩, 黄杰烽, 等. 口服补阳还五汤联合功能锻炼治疗后纵韧带破裂型腰椎间盘突出症[J]. 中医正骨, 2016, 28(7): 49-52.
- [13] 安忠诚, 王国强, 朱宇尘, 等. 颈椎前路椎间盘切除椎间融合内固定术联合补阳还五汤口服治疗颈椎间盘突出合并脊髓损伤所致中枢性疼痛[J]. 中医正骨, 2019, 31(8): 48-51.
- [14] 王建民, 李华东, 王振东. 温针灸结合补阳还五汤口服治疗骨质疏松性椎体压缩骨折经皮椎体后凸成形术后残留痛[J]. 中医正骨, 2017, 29(11): 69-70.
- [15] 曾令明. 补阳还五汤联合防己黄芪汤对髋关节置换术后下肢静脉血栓形成的预防作用[J]. 吉林医学, 2012, 33(1): 123-124.
- [16] KRZYANIAK M D, CRUCE A A, VENNAM P, et al. The tetrahydrobiopterin radical interacting with high- and low-spin heme in neuronal nitric oxide synthase - A new A new indicator of the extent of NOS coupling[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 101: 367-377.
- [17] LI Y Y, ZHAI Z G, YANG Y H, et al. Association of the 894G > T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of venous thromboembolism in Chinese population[J]. Thromb Res, 2011, 127(4): 324-327.
- [18] LO FARO M L, FOX B T, WHATMORE J L, et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in inflammation[J]. Nitric Oxide, 2014, 41: 38-47.
- [19] 蔡俊, 张继平, 姚晖, 等. 补阳还五汤对急性脑缺血再灌注大鼠脑组织 AKT 和 p-AKT 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 122-126.
- [20] 仇志富, 吴晓光, 孟杰, 等. 补阳还五汤提取物灌胃对脑出血大鼠脑组织中 PI3K、AKT、Caspase-3 表达的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(9): 29-31.
- [21] 尹斐, 杨洁红, 方雨晨, 等. 基于 2 种分析方法的补阳还五汤中有效成分提取工艺优化研究[J]. 中草药, 2018, 49(1): 135-141.
- [22] 沈晓, 余健烨, 闫向丽, 等. 微透析技术结合液质联用的不同黄芪剂量的补阳还五汤在脑缺血损伤大鼠血药动力学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(10): 996-1001.
- [23] 袁茵, 邓思瑶, 黄雅晨, 等. 补阳还五汤、少腹逐瘀汤、丹参饮对寒凝血瘀模型大鼠血小板形态与黏附的影响[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 78-81.
- [24] 王茹, 张磊, 李卫萍, 等. 基于 PI3K/Akt/eNOS 信号通路探讨补阳还五汤对大鼠蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 22-27.
- [25] 包杭生, 李逸群, 沈楚龙. 补阳还五汤联合低分子肝素预防股骨转子间骨折术后深静脉血栓形成的临床研究[J]. 广东中医药大学学报, 2014, 31(1): 1-6.
- [26] 张红珍, 李丽, 焦瑞, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化模型主动脉 Rho 激酶, PAI-1 及 eNOS mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 110-114.

(收稿日期: 2020-03-24 本文编辑: 时红磊)

(上接第 34 页)

- [21] 周瑞华. 中西医结合治疗踝关节肿胀 57 例疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(6): 70-72.
- [22] 邵玉红, 钱秋花, 包英华. 冷热序贯疗法治疗闭合性跟骨骨折早期软组织肿胀[J]. 中医正骨, 2014, 26(8): 40-41.
- [23] 宋东宁, 毛矛, 朱广平, 等. 海桐皮汤熏洗在掌指骨折术后康复治疗中的应用[J]. 中医正骨, 2019, 31(10): 17-20.
- [24] 覃祥城, 杨勋波, 文潇龙, 等. 海桐皮汤熏洗治疗肱骨外上髁炎临床观察[J]. 山西中医, 2019, 35(10): 48-49.
- [25] 蒋薇, 陈刚. 海桐皮汤熏洗联合体外冲击波疗法治疗轻中度膝骨关节炎的疗效观察[J]. 中医正骨, 2020, 32(4): 15-20.

(收稿日期: 2020-06-25 本文编辑: 时红磊)