

加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射 预防全膝关节置换术后气滞血瘀证患者深静脉血栓形成的 临床研究

孟祥亚¹, 马士超², 陈秀民²

(1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450046;

2. 濮阳市中医院, 河南 濮阳 457003)

摘要 目的: 观察加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射预防全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后气滞血瘀证患者深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的临床疗效和安全性。方法: 将TKA后辨证为气滞血瘀证的患者随机分为2组, 分别采用加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射(联合治疗组)与单纯低分子量肝素钙皮下注射(基础治疗组)治疗。加味桂枝茯苓丸水煎后口服, 每日2次, 每次200 mL; 低分子量肝素钙皮下注射, 每日2次(间隔12 h), 每次0.2 mL; 均连续治疗14 d。比较2组患者的DVT发生率、膝部疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)含量、血浆D-二聚体含量及不良反应发生率。结果: 共纳入92例患者, 每组46例。联合治疗组2例发生DVT, 均为胫后静脉血栓; 基础治疗组9例发生DVT, 其中3例为胫前静脉血栓、6例为胫后静脉血栓; 联合治疗组的DVT发生率低于基础治疗组($\chi^2 = 5.059, P = 0.024$)。术后7 d、14 d, 联合治疗组的膝部疼痛VAS评分均低于基础治疗组($t = 2.141, P = 0.035; t = 9.528, P = 0.001$), 联合治疗组的PT和APTT均长于基础治疗组($PT: t = 5.292, P = 0.001; t = 3.160, P = 0.002$; $APTT: t = 3.007, P = 0.003; t = 2.975, P = 0.004$), 联合治疗组的血浆FIB含量和D-二聚体含量均低于基础治疗组($FIB: t = 2.337, P = 0.022; t = 5.184, P = 0.001$; $D-二聚体: t = 2.119, P = 0.037; t = 18.913, P = 0.001$)。联合治疗组未发生不良反应, 基础治疗组2例患者术后2 d出现广泛皮下瘀斑; 2组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.511, P = 0.475$)。结论: 加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射预防TKA后气滞血瘀证患者DVT的效果优于单纯应用低分子量肝素钙皮下注射, 且前者减轻术后膝部疼痛的效果优于后者, 但两者的安全性相当; 加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射预防TKA后气滞血瘀证患者DVT的作用机制, 可能与其抑制机体内源性和外源性凝血有关。

关键词 静脉血栓形成; 桂枝茯苓丸; 肝素, 低分子量; 血瘀气滞; 关节成形术, 置换, 膝; 临床试验

Oral application of Jiawei Guizhi Fuling Wan(加味桂枝茯苓丸) combined with subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin calcium for prevention of deep venous thrombosis in patients with qi-stagnation and blood-stasis syndrome after total knee arthroplasty: a clinical study

MENG Xiangya¹, MA Shichao², CHEN Xiumin²

1. College of Orthopaedics and Traumatology of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China

2. Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang 457003, Henan, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the clinical outcomes and safety of oral application of Jiawei Guizhi Fuling Wan(加味桂枝茯苓丸, JWGFZFW) combined with subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin calcium (LMWH-Ca) for prevention of deep venous thrombosis(DVT) in patients with qi-stagnation and blood-stasis syndrome who underwent total knee arthroplasty(TKA). **Methods:** The patients who were diagnosed with qi-stagnation and blood-stasis syndrome after TKA were randomized into 2 groups, and were treated with oral application of JWGFZFW in combination with subcutaneous injection of LMWH-Ca(combination treatment group) and subcutaneous injection of LMWH-Ca alone(basic treatment group) respectively. The JWGFZFW was decocted and then taken twice a day, 200 mL at a time for

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题项目(2022ZY1192)

通讯作者: 陈秀民 E-mail: CXm4427744@163.com

consecutive 14 days, and the subcutaneous injection of LMWH-Ca was performed twice a day with a 12-hour interval between injections, 0.2 mL at a time for consecutive 14 days. The incidence rate of DVT, knee pain visual analogue scale (VAS) score, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), plasma fibrinogen (FIB) level, plasma D-dimer level and incidence rate of adverse reactions were recorded and compared between the 2 groups respectively. **Results:** Ninety-two patients were enrolled in the study, 46 cases in each group. Two patients experienced the posterior tibial vein thrombosis in combination treatment group; while, 3 ones experienced the anterior tibial vein thrombosis and 6 ones experienced the posterior tibial vein thrombosis in basic treatment group. The incidence rate of DVT was lower in combination treatment group compared to basic treatment group ($\chi^2 = 5.059, P = 0.024$). At postoperative day 7 and 14, the combination treatment group displayed the lower knee pain VAS score, longer PT and APTT, decreased plasma FIB and D-dimer levels compared with that of basic treatment group (VAS score: $t = 2.141, P = 0.035$; $t = 9.528, P = 0.001$; PT: $t = 5.292, P = 0.001$; $t = 3.160, P = 0.002$; APTT: $t = 3.007, P = 0.003$; $t = 2.975, P = 0.004$; FIB: $t = 2.337, P = 0.022$; $t = 5.184, P = 0.001$; D-dimer: $t = 2.119, P = 0.037$; $t = 18.913, P = 0.001$). No patients experienced adverse reactions in combination treatment group; while 2 patients developed extensive subcutaneous ecchymosis at postoperative day 2 in basic treatment group. There was no statistical difference in the incidence rate of adverse reactions between the 2 groups ($\chi^2 = 0.511, P = 0.475$). **Conclusion:** The clinical outcome of combination of oral application of JWZFLW with subcutaneous injection of LMWH-Ca is better than that of monotherapy of subcutaneous injection of LMWH-Ca in preventing of DVT in patients with qi-stagnation and blood-stasis syndrome after TKA, furthermore, the former is superior in alleviating postoperative knee pain compared to the latter with similar safety, and its mechanisms may be that it works by inhibiting the endogenous and exogenous blood coagulation within the body.

Keywords venous thrombosis; Guizhi Fuling Wan; heparin, low-molecular-weight; syndrome of blood stasis and Qi stagnation; arthroplasty, replacement, knee; clinical trial

全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 是治疗终末期膝关节疾病的手术方式之一, 该手术可纠正膝关节畸形、恢复膝关节功能、缓解膝部疼痛, 有利于提高患者的生活质量^[1]。深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是 TKA 后常见并发症, 可能引发肺栓塞, 严重时可导致患者死亡^[2]。对于 TKA 后 DVT, 目前主要以预防为主, 常用方法包括口服抗凝药物、使用间歇充气加压装置及进行踝泵运动等。低分子量肝素钙是预防 DVT 的首选药物, 该药主要通过与其抗凝血酶Ⅲ的结合发挥抗凝作用, 具有疗效确切、使用方便、安全性高等优点^[3-4]。然而仍有部分患者在规范使用低分子量肝素钙的情况下发生 DVT, 这表明现有的预防措施有待优化。有研究^[5-6]表明, 与单纯应用抗凝药物相比, 中药联合抗凝药物预防 TKA 后 DVT 的效果更好。桂枝茯苓丸源自《金匮要略》, 属于活血祛瘀方剂, 具有活血化瘀、缓消癥块的功效, 该方剂不仅可用于治疗妇科疾病, 还可用于预防 DVT^[7-9]。为了探讨 TKA 后 DVT 的有效预防方法, 我们对 TKA 后辨证为气滞血瘀证的患者采用加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射和单纯低分子量肝素钙皮下注射进行干预, 并对两者的临床疗效和安全性进行了比较, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2022 年 6 月至 2023 年 6 月在

濮阳市中医医院接受单侧 TKA 后辨证为气滞血瘀证的患者作为研究对象。试验方案经濮阳市中医医院医学伦理委员会审查通过, 伦理批件号: 202110。

1.2 纳入标准 ①符合膝骨关节炎的诊断标准^[10], 且接受单侧 TKA 治疗; ②年龄 50 ~ 75 岁; ③中医辨证为气滞血瘀证^[11]; ④自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①既往有血栓栓塞史者; ②术前 3 个月内接受过膝关节腔注射治疗者; ③术前 7 d 内接受过低分子量肝素钙等抗凝药物治疗者; ④合并出血性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤或其他严重内科疾病者; ⑤对本研究所用药物过敏者; ⑥精神病患者。

1.4 退出标准 ①治疗过程中出现严重不良反应者; ②治疗期间出现突发事件, 不宜继续进行治疗者; ③治疗过程中不按要求治疗者; ④主动退出试验者。

2 方法

2.1 分组方法 从随机数字表中连续选取 92 个两位随机数字, 将 92 例患者的入组编号与之相对应, 按照从大到小的顺序排列随机数字序号。将随机数字序号为 1 ~ 46 的患者纳入联合治疗组, 随机数字序号为 47 ~ 92 的患者纳入基础治疗组。由于 2 组患者采用的治疗方法差异较大, 本研究未采用盲法。

2.2 治疗方法 联合治疗组术后采用口服加味桂枝茯苓丸联合皮下注射低分子量肝素钙治疗, 基础治疗

组术后采用单纯皮下注射低分子量肝素钙治疗。

加味桂枝茯苓丸药物组成:桂枝 10 g、茯苓 15 g、牡丹皮 15 g、桃仁 10 g、白芍 15 g、赤芍 15 g、红花 12 g、烫水蛭 3 g、土鳖虫 10 g、川牛膝 30 g、地龙 10 g、炙甘草 10 g、丹参 15 g、酒黄连 10 g、干石斛 20 g、薏苡仁 15 g。上药水煎后口服,每日 2 次,每次 200 mL,连续服用 14 d。

于腹部皮下注射低分子量肝素钙注射液(南京健友生化制药股份有限公司,规格为 0.2 mL:5000 IU,国药准字:11702011ZJ0),每日 2 次(间隔 12 h),每次 0.2 mL,连续应用 14 d。

2.3 疗效和安全性评价方法 疗效评价指标包括 DVT 发生率、膝部疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)含量、血浆 D-二聚体含量。试验期间观察患者是否发生皮下瘀斑、呕吐等不良反应。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS26.0 统计软件对所得数据进行统计学分析。2 组患者年龄的组间比较采用 t 检验,性别、手术侧别、Kellgren-Lawrence 影像学分级、DVT 发生率、不良反应发生率的组间比较均采用 χ^2 检验,膝部疼痛 VAS 评分、PT、APTT、血浆 FIB 含量、血浆 D-二聚体含量的比较均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 共纳入 92 例患者,每组 46 例。所

有患者均按要求完成治疗及疗效评价,无退出试验者。2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

3.2 疗效评价结果

3.2.1 DVT 发生率 联合治疗组 2 例发生 DVT,均为胫后静脉血栓。基础治疗组 9 例发生 DVT,其中 3 例为胫前静脉血栓、6 例为胫后静脉血栓。联合治疗组的 DVT 发生率低于基础治疗组($\chi^2 = 5.059, P = 0.024$)。

3.2.2 膝部疼痛 VAS 评分 时间因素和分组因素存在交互效应。2 组患者膝部疼痛 VAS 评分总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应。手术前后不同时间点膝部疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义,即存在时间效应。2 组患者的膝部疼痛 VAS 评分随时间变化均呈降低趋势,但 2 组的趋势不完全一致。术前 2 组患者膝部疼痛 VAS 评分比较,组间差异无统计学意义。术后 7 d、14 d,联合治疗组的膝部疼痛 VAS 评分均低于基础治疗组。见表 2。

3.2.3 PT 时间因素和分组因素存在交互效应。2 组患者 PT 总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应。手术前后不同时间点 PT 的差异有统计学意义,即存在时间效应。2 组患者的 PT 随时间变化均呈先延长后缩短趋势,但 2 组的趋势不完全一致。术前 2 组患者 PT 比较,组间差异无统计学意义。术后 7 d、14 d,联合治疗组的 PT 均长于基础治疗组。见表 3。

表 1 2 组全膝关节置换术后气滞血瘀证患者的基线资料

组别	样本量/ 例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	手术侧别/例		Kellgren-Lawrence 分级/例		
		男	女		左侧	右侧	Ⅲ级	Ⅳ级	V级
联合治疗组	46	17	29	60.29 ± 10.03	18	28	10	25	11
基础治疗组	46	15	31	61.35 ± 11.02	22	24	11	21	14
检验统计量		$\chi^2 = 0.192$		$t = 0.483$	$\chi^2 = 0.708$		$\chi^2 = 0.755$		
P 值		0.662		0.631	0.400		0.685		

表 2 2 组全膝关节置换术后气滞血瘀证患者的膝部疼痛视觉模拟量表评分

组别	样本量/ 例	膝部疼痛视觉模拟量表评分/($\bar{x} \pm s$, 分)				F 值	P 值
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
联合治疗组	46	6.24 ± 1.21	2.39 ± 1.16	1.22 ± 0.42	3.28 ± 0.93	318.814	0.001
基础治疗组	46	6.28 ± 1.36	2.91 ± 1.17	2.17 ± 0.53	3.79 ± 1.02	189.267	0.001
合计	92	6.26 ± 1.28	2.65 ± 1.19	1.70 ± 0.68	3.54 ± 1.05	542.535 ¹⁾	0.001 ¹⁾
检验统计量		$t = 0.149$	$t = 2.141$	$t = 9.528$	14.949 ¹⁾	$F = 5.942^{2)}, P = 0.004^{2)}$	
P 值		0.881	0.035	0.001	0.001 ¹⁾		

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

3.2.4 APTT 时间因素和分组因素不存在交互效应。2 组患者 APTT 总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应。手术前后不同时间点 APTT 的差异有统计学意义,即存在时间效应。2 组患者的 APTT 随时间变化均呈先延长后缩短趋势,但 2 组的趋势不完全一致。术前 2 组患者 APTT 比较,组间差异无统计学意义。术后 7 d、14 d,联合治疗组的 APTT 均长于基础治疗组。见表 4。

3.2.5 血浆 FIB 含量 时间因素和分组因素存在交互效应。2 组患者血浆 FIB 含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应。手术前后不同时间点血浆 FIB 含量的差异有统计学意义,即存在时间效应。2 组患者的血浆 FIB 含量随时间变化均呈先增高后降低趋势,但 2 组的趋势不完全一致。术前 2 组患者血浆 FIB 含量比较,组间差异无统计学意义。术后 7 d、14 d,联合治疗组的血浆 FIB 含量均低于基础治疗组。见表 5。

3.2.6 血浆 D-二聚体含量 时间因素和分组因素存在交互效应。2 组患者血浆 D-二聚体含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应。手术前后不同时间点血浆 D-二聚体含量的差异有统计学意义,即存在时间效应。2 组患者的血浆 D-二聚体含量随时间变化均呈先增高后降低趋势,但 2 组的趋势不完全一致。术前 2 组患者血浆 D-二聚体含量比较,组间差异无统计学意义。术后 7 d、14 d,联合治疗组的血浆 D-二聚体含量均低于基础治疗组。见表 6。

3.3 安全性评价结果 联合治疗组未发生不良反应。基础治疗组 2 例患者术后 2 d 出现广泛皮下瘀斑,将低分子量肝素钙改为每日注射 1 次后症状缓解。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.511, P=0.475$)。

4 讨论

TKA 是骨科常见手术,然而术后 DVT 却是一个棘手的问题。DVT 会导致下肢静脉系统阻塞,若栓子

表 3 2 组全膝关节置换术后气滞血瘀证患者的凝血酶原时间

组别	样本量/ 例	凝血酶原时间/ $(\bar{x} \pm s, s)$				F 值	P 值
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
联合治疗组	46	11.97 ± 1.06	16.11 ± 1.05	15.04 ± 1.74	14.37 ± 1.28	121.308	0.001
基础治疗组	46	11.91 ± 1.54	14.80 ± 1.31	14.05 ± 1.22	13.59 ± 1.36	55.660	0.001
合计	92	11.94 ± 1.32	15.45 ± 1.35	14.55 ± 1.58	13.98 ± 1.42	0.835 ¹⁾	0.001 ¹⁾
检验统计量		$t=0.218$	$t=5.292$	$t=3.160$	24.057 ¹⁾	$F=7.024^{2)},$	
P 值		0.828	0.001	0.002	0.001 ¹⁾	$P=0.001^{2)}$	

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

表 4 2 组全膝关节置换术后气滞血瘀证患者的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/ $(\bar{x} \pm s, s)$				F 值	P 值
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
联合治疗组	46	31.83 ± 3.35	36.26 ± 3.22	35.33 ± 3.09	34.47 ± 3.22	24.182	0.001
基础治疗组	46	31.26 ± 3.06	34.21 ± 3.17	33.45 ± 2.97	32.97 ± 3.07	11.467	0.001
合计	92	31.54 ± 3.20	35.23 ± 3.34	34.39 ± 3.16	33.72 ± 3.23	27.208 ¹⁾	0.001 ¹⁾
检验统计量		$t=0.852$	$t=3.007$	$t=2.975$	15.897 ¹⁾	$F=1.211^{2)},$	
P 值		0.396	0.003	0.004	0.001 ¹⁾	$P=0.303^{2)}$	

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

表 5 2 组全膝关节置换术后气滞血瘀证患者的血浆纤维蛋白原含量

组别	样本量/ 例	血浆纤维蛋白原含量/ $(\bar{x} \pm s, \mu g \cdot L^{-1})$				F 值	P 值
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
联合治疗组	46	2.79 ± 0.44	5.14 ± 1.09	2.07 ± 0.27	3.33 ± 0.60	244.544	0.001
基础治疗组	46	2.67 ± 0.22	5.61 ± 0.82	3.04 ± 1.24	3.77 ± 0.76	156.688	0.001
合计	92	2.73 ± 0.32	5.37 ± 0.98	2.55 ± 1.01	3.55 ± 0.77	0.877 ¹⁾	0.001 ¹⁾
检验统计量		$t=1.654$	$t=2.337$	$t=5.184$	21.284 ¹⁾	$F=16.307^{2)},$	
P 值		0.102	0.022	0.001	0.001 ¹⁾	$P=0.001^{2)}$	

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

表 6 2 组全膝关节置换术后气滞血瘀证患者的血浆 D-二聚体含量

组别	样本量/ 例	血浆 D-二聚体含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
联合治疗组	46	301.33 \pm 49.04	310.12 \pm 49.17	145.29 \pm 31.14	252.25 \pm 43.12	204.871	0.001
基础治疗组	46	315.42 \pm 51.18	332.08 \pm 50.22	256.77 \pm 25.07	301.42 \pm 42.16	37.426	0.001
合计	92	308.38 \pm 50.34	321.10 \pm 50.64	201.03 \pm 62.70	276.84 \pm 54.56	284.687 ¹⁾	0.001 ¹⁾
检验统计量		$t = 1.347$	$t = 2.119$	$t = 18.913$	90.402 ¹⁾	$F = 46.152^{2)}$,	
P 值		0.181	0.037	0.001	0.001 ¹⁾	$P = 0.001^{2)}$	

注:1)主效应的 F 值和 P 值;2)交互效应的 F 值和 P 值。

脱落,则有可能引发肺栓塞,从而造成严重后果^[12-13]。目前,骨科临床预防 DVT 的首选方式是应用抗凝药物,在这些抗凝药物中,低分子量肝素钙因具有效果显著、安全性高等优点而备受推崇^[14-16]。然而,即使在充分应用低分子量肝素钙的情况下,仍有部分患者在 TKA 后发生 DVT。此外,低分子量肝素钙还有诱发异常出血的可能。有研究^[17-19]发现,与单纯使用低分子量肝素钙相比,中药联合低分子量肝素钙预防 DVT 的效果更好,且能缓解术后疼痛。

在中医学领域中,关于 DVT 并没有确切的命名,但是根据 DVT 的特点可将其归于“股肿”“脉痹”等范畴^[11]。《黄帝内经》载:“痹,在于骨则重,在于脉则血凝而不流。”“气为血之帅,血为气之母”,气血关系密切。DVT 与气血关系失调有关。气滞血瘀可导致血流不畅,进而引起局部疼痛和肿胀。桂枝茯苓丸能够活血祛瘀,是治疗气滞血瘀证的有效方剂。桂枝茯苓丸不仅可用于治疗妇科疾病,还可用于预防 DVT 及治疗血管炎等疾病^[20-21]。采用加味桂枝茯苓丸预防 TKA 后 DVT,体现了中医“异病同治”的独特治疗理念。加味桂枝茯苓丸中的桂枝、土鳖虫、烫水蛭可以活血化瘀、温经通络,牡丹皮、桃仁、赤芍、丹参、红花可以增强全方活血化瘀的功效,茯苓、酒黄连、薏苡仁、干石斛、白芍可以清热祛湿、凉血滋阴,地龙、川牛膝可以通络、引血下行,炙甘草可以调和诸药:诸药合用共奏化瘀通络、清热凉血之功。

DVT 与血流缓慢、血液粘稠及血管内皮损伤等有关,DVT 的病理学机制可能与内源性和外源性凝血的过度激活有关^[22]。当血管内皮受损,损伤的内皮细胞会释放凝血因子进入血液,激活凝血因子Ⅲ,从而启动外源性凝血。内源性凝血的激活时间比外源性凝血短。血管内皮细胞受损可使内皮胶原纤维暴露,而血液内的凝血因子Ⅻ与裸露的胶原纤维接触后可转化为凝血因子Ⅻa,从而启动内源性凝血。PT 和

APTT 是常用的凝血功能检测指标,其中 PT 主要用于评估外源性凝血是否正常,而 APTT 则主要用于评估内源性凝血是否正常。PT 和 APTT 均缩短可能提示血管内皮损伤,同时也表明机体可能处于高凝状态^[23-24]。本研究发现,术后 7 d、14 d 联合治疗组的 PT 和 APTT 均长于基础治疗组,这说明加味桂枝茯苓丸能防止凝血系统过度激活、改善血液粘稠状态。

FIB 是评估血栓风险和血栓前状态的分子标志物之一^[25]。FIB 在内源性和外源性凝血的共同作用下生成,进而促进纤维蛋白的形成。这些纤维蛋白相互交织,形成纤维蛋白网。当 FIB 含量升高时,血小板可通过纤维蛋白网聚集在损伤的血管内皮上,最终导致血栓形成。D-二聚体是纤维蛋白降解后的特异性产物,临床常用于预测血栓形成的风险^[26]。在正常情况下,抗凝、纤溶和凝血系统之间能够保持动态平衡;然而,当手术导致血管损伤时,纤溶系统会被激活,纤维蛋白的降解速度加快,导致 D-二聚体含量显著升高,从而使 DVT 的风险增加。本研究发现,术后 7 d、14 d 联合治疗组的血浆 FIB 和 D-二聚体含量均低于基础治疗组,这说明加味桂枝茯苓丸能降低血浆 FIB 和 D-二聚体含量,有助于改善血液高凝状态,从而发挥预防 DVT 的作用。

本研究结果显示,加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射预防 TKA 后气滞血瘀证患者 DVT 的效果优于单纯应用低分子量肝素钙皮下注射,且前者减轻术后膝部疼痛的效果优于后者,但两者的安全性相当;加味桂枝茯苓丸口服联合低分子量肝素钙皮下注射预防 TKA 后气滞血瘀证患者 DVT 的作用机制,可能与其抑制机体内源性和外源性凝血有关。

参考文献

- [1] YAU L K, HENRY F U, MAN HONG C, et al. Swelling assessment after total knee arthroplasty [J/OL]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2022, 30(3): 10225536221127668 [2023-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36122907/>.

- [2] WENGER N, SEBASTIAN T, ENGELBERGER R P, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: similar but different[J]. Thromb Res, 2021, 206: 88 – 98.
- [3] LITOV L, PETKOV P, RANGELOV M, et al. Molecular mechanism of the anti-inflammatory action of heparin[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10730.
- [4] 焦甲勋, 朱小丽, 索娜, 等. 苦碟子注射液联合低分子肝素预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(7): 421 – 424.
- [5] 曹锐. 全髋关节置换术后应用血府逐瘀汤预防深静脉血栓临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(8): 1281 – 1283.
- [6] 徐凯捷, 欧阳桂林, 肖涟波, 等. 加味桃红四物汤联合那曲肝素钙预防单侧膝关节置换术后深静脉血栓的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(4): 21 – 24.
- [7] 薛莹, 康宁, 孙颖, 等. 桂枝茯苓丸加减辨治妇科肿瘤术后盆腔包裹性积液经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 675 – 678.
- [8] 陈奕忠. 桂枝茯苓丸加味治疗全膝关节置换术后小腿肌间静脉血栓的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [9] 李国铭. 桂枝茯苓丸加味联合利伐沙班治疗缺血性脑卒中后下肢深静脉血栓的疗效评价[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(7): 1371 – 1374.
- [10] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝关节关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1 – 14.
- [11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 145.
- [12] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65 – 71.
- [13] 中华医学会外科学分会血管外科学组, 苏州大学附属第二医院, 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 等. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250 – 257.
- [14] GUNTUPALLI S R, SPINOSA D, WETHINGTON S, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer[J/OL]. BMJ, 2023, 381: e072715 [2023 – 09 – 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37263632/>.
- [15] NEMETH B, NELISSEN R, ARYA R, et al. Preventing VTE following total hip and knee arthroplasty: is prediction the future? [J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(1): 41 – 45.
- [16] SHALHOUB J, LAWTON R, HUDSON J, et al. Compression stockings in addition to low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in surgical inpatients requiring pharmacoprophylaxis: the GAPS non-inferiority RCT [J]. Health Technol Assess, 2020, 24(69): 1 – 80.
- [17] 卢建华, 沈淑劲, 储小兵, 等. 活血利水法预防全膝置换术后下肢深静脉血栓的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(2): 31 – 35.
- [18] 沈淑劲, 卢建华, 储小兵, 等. 活血利水法对全膝关节置换术后血栓弹力图及凝血功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1209 – 1212.
- [19] 张兵兵, 史晓林, 吴连国, 等. 中药预防膝关节置换术后深静脉血栓形成的网状 Meta 分析[J]. 中医正骨, 2021, 33(6): 27 – 35.
- [20] 高朗, 覃鹏, 陈小芳, 等. 基于 CiteSpace 的桂枝茯苓丸相关研究可视化分析[J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 136 – 141.
- [21] 满玉晶, 张萌, 吴效科, 等. 桂枝茯苓丸的药理作用及其临床应用[J]. 中医临床研究, 2017, 9(28): 141 – 143.
- [22] 陈智彬, 李梦帆, 钟美慧, 等. 下肢深静脉血栓形成发病机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 143 – 146.
- [23] 孙天瑶, 蒋时枫, 徐沁, 等. 靶向凝血因子 FIXa-FVIIIa 复合物结合位点的新型抗栓抗体[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(9): 1133 – 1139.
- [24] KODATO K, ISHIDA K, SHIBANUMA N, et al. Prothrombin time-international normalized ratio is a useful marker for edoxaban efficacy in preventing venous thromboembolism after total knee arthroplasty[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2018, 28(1): 103 – 108.
- [25] 杨华, 李致文, 曹明善, 等. 纤维蛋白原、肿瘤坏死因子- α 、D-二聚体可预测急性脑梗死患者溶栓后出血性转化的风险[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(4): 293 – 297.
- [26] LIU Q, CHEN W, WANG Y L, et al. A new method of monitoring catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis-application of D-dimer and fibrinogen testing [J]. Phlebology, 2022, 37(3): 216 – 222.

(收稿日期: 2023-09-02 本文编辑: 郭毅曼)