

化瘀渗湿汤对全膝关节置换术后血浆 D-二聚体和纤维蛋白原含量的影响

刘飞, 刘刚, 郭浩山, 刘晓之, 郑大伟, 安龙, 徐金华, 王东伟, 范宪辉, 路聊东

(山东省聊城市中医医院, 山东 聊城 252000)

摘要 目的:探讨口服化瘀渗湿汤对全膝关节置换术后血浆 D-二聚体(D-dimer, DD)和纤维蛋白原(fibrinogen, FBG)含量的影响。方法:将 60 例膝关节炎患者随机分为 2 组, 每组 30 例; 2 组患者均进行单侧全膝关节置换术, 术后均皮下注射低分子肝素钙, 双下肢使用空气压力泵。其中 1 组患者在此基础上予以化瘀渗湿汤口服。分别于术前、术后第 1 天和第 7 天测定并比较 2 组患者血浆 DD 和 FBG 的含量。结果:手术前后不同时间点血浆 DD 含量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应($F=137.114$, $P=0.001$); 2 组患者血浆 DD 含量比较, 组间差异总体上有统计学意义, 存在分组效应($F=6.484$, $P=0.014$); 术前和术后第 1 天 2 组患者血浆 DD 含量比较, 差异均无统计学意义[(0.653 ± 0.388) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.643 ± 0.384) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=0.104$, $P=0.918$; (2.305 ± 0.623) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, (2.607 ± 0.599) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=-1.910$, $P=0.061$]; 术后第 7 天低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组的水浆 DD 含量低于低分子肝素钙联合空气压力泵组[(0.530 ± 0.249) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.790 ± 0.225) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=-4.246$, $P=0.001$]; 时间因素与分组因素不存在交互效应($F=2.498$, $P=0.099$)。手术前后不同时间点血浆 FBG 含量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应($F=245.334$, $P=0.001$); 2 组患者血浆 FBG 含量比较, 组间差异总体上无统计学意义, 不存在分组效应($F=2.380$, $P=0.128$); 术前和术后第 1 天 2 组患者血浆 FBG 含量比较, 差异均无统计学意义[(3.010 ± 0.511) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (2.909 ± 0.563) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=0.728$, $P=0.470$; (4.621 ± 0.421) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (4.739 ± 0.614) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=-0.870$, $P=0.388$], 术后第 7 天低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组的水浆 FBG 含量低于低分子肝素钙联合空气压力泵组[(2.958 ± 0.397) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, (3.336 ± 0.488) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t=-3.294$, $P=0.002$]; 时间因素与分组因素存在交互效应($F=3.964$, $P=0.022$)。结论:在皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵的基础上, 给予口服化瘀渗湿汤, 能降低全膝关节置换术后血浆 DD 和 FBG 的含量, 改善术后血液高凝、高黏状态, 其效果优于皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵。

关键词 关节成形术, 置换, 膝; 骨关节炎, 膝; 中药疗法; 化瘀渗湿汤; D-二聚体; 纤维蛋白原; 治疗, 临床研究性

Effect of Huayu Shenshi Tang (化瘀渗湿汤) on plasma contents of D-dimer and fibrinogen after total knee arthroplasty

LIU Fei, LIU Gang, GUO Haoshan, LIU Xiaozhi, ZHENG Dawei, AN Long, XU Jinhua, WANG Dongwei, FAN Xianhui, LU Liaodong

Liaocheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng 252000, Shandong, China

ABSTRACT Objective: To explore the effect of oral application of Huayu Shenshi Tang (HYSST) on plasma contents of D-dimer (DD) and fibrinogen (FBG) after total knee arthroplasty (TKA). **Methods:** Sixty patients with knee osteoarthritis were randomly divided into group A and group B, 30 cases in each group. Unilateral TKA were performed on patients in both of the 2 groups. After the surgery, the patients were treated with subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin (LMWH) and air force-pump in both lower limbs. Meanwhile, the patients in group B were treated with oral application of HYSST. The plasma contents of DD and FBG were measured and compared between the 2 groups before the operation and at the 1st and 7th day after the operation respectively. **Results:** There was statistical difference in the plasma DD contents between different timepoints before and after the operation, in other words, there was time effect ($F=137.114$, $P=0.001$). There was statistical difference in the plasma DD contents between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($F=6.484$, $P=0.014$). There was no statistical difference in the plasma DD contents between the 2 groups before the operation and at the 1st day after the operation (0.653 ± 0.388 vs 0.643 ± 0.384 mg/l , $t=0.104$, $P=0.918$; 2.305 ± 0.623 vs 2.607 ± 0.599 mg/l , $t=-1.910$, $P=0.061$). The plasma DD contents were lower in group B compared to group A at the 7th day after the operation (0.530 ± 0.249 vs 0.790 ± 0.225 mg/l , $t=-4.246$, $P=0.001$). There was no interaction between time factor and grouping factor ($F=2.498$, $P=0.099$). There was statistical difference in the plasma FBG contents between different timepoints before and

after the operation, in other words, there was time effect ($F = 245.334, P = 0.001$). There was no statistical difference in the plasma FBG contents between the 2 groups in general, in other words, there was no group effect ($F = 2.380, P = 0.128$). There was no statistical difference in the plasma FBG contents between the 2 groups before the operation and at the 1st day after the operation (3.010 ± 0.511 vs 2.909 ± 0.563 g/l, $t = 0.728, P = 0.470$; 4.621 ± 0.421 vs 4.739 ± 0.614 g/l, $t = -0.870, P = 0.388$). The plasma FBG contents were lower in group B compared to group A at the 7th day after the operation (2.958 ± 0.397 vs 3.336 ± 0.488 g/l, $t = -3.294, P = 0.002$). There was interaction between time factor and grouping factor ($F = 3.964, P = 0.022$). **Conclusion:** Combination of oral application of HYSST with subcutaneous injection of LMWH and air force - pump in both lower limbs can decrease the plasma contents of DD and FBG after TKA, and improve the postoperative blood state of high coagulability and high viscosity, and its therapeutic effect is better than that of subcutaneous injection of LMWH combined with air force - pump in both lower limbs.

Key words arthroplasty, replacement, knee; osteoarthritis, knee; drug therapy (TCD); Huayu Shenshi Tang; D - dimer; fibrinogen; therapies, investigational

化痰渗湿汤是我院骨关节科治疗下技术后肢体肿胀的经验方,该方具有活血化瘀、通经活络、健脾渗湿、利水消肿的功效,经多年临床应用疗效确切。2014 年 1 月至 2015 年 12 月,我们分别采用皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵、皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵和口服化痰渗湿汤 2 种方法对 60 例单侧全膝关节置换术后的膝关节炎患者进行干预,并对 2 组患者术后血浆 D - 二聚体(D - dimer, DD)、纤维蛋白原(fibrinogen, FBG)含量进行比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 60 例,男 19 例、女 41 例。年龄 47 ~ 77 岁,中位数 61 岁。均为 2014 年 1 月至 2015 年 12 月山东省聊城市中医医院的膝关节炎住院患者。所有患者均初次行单侧全膝关节置换术,均使用国产固定平台假体。试验方案经医院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入标准 ①因膝关节炎,初次行单侧全膝关节置换术,术中使用止血带;②既往无血液相关病史及血栓病史;③术前 1 个月未使用抗凝药物;④术前凝血功能正常;⑤年龄 45 ~ 80 岁;⑥自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①严重心、肝、肾功能不全者;②有严重凝血机制障碍者;③长期口服抗凝药和抗血小板药物,或进行激素替代治疗者;④重症感染和恶性肿瘤者;⑤血小板计数 $< 100 \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$ 者;⑥对中药过敏者。

2 方法

2.1 分组方法 按照入组顺序,采用随机数字表将符合要求的患者随机分为皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵组、皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵和口服化痰渗湿汤组,每组 30 例。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)。

表 1 2 组膝关节炎患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	
低分子肝素钙联合空气压力泵和化痰渗湿汤组	30	9	21	61.300 ± 6.070
低分子肝素钙联合空气压力泵组	30	10	20	59.000 ± 6.600
检验统计量		$\chi^2 = 0.077$		$t = 0.101$
P 值		0.781		2.045

2.2 干预方法

2.2.1 低分子肝素钙联合空气压力泵组 术后 12 h 皮下注射低分子肝素钙 5000 单位,每日 1 次,连续注射 7 d;双下肢使用空气压力泵,每日 2 次,每次 30 min,连续使用 7 d。

2.2.2 低分子肝素钙联合空气压力泵与化痰渗湿汤组 低分子肝素钙与空气压力泵的使用方法同上。

手术当日晚餐前开始口服化痰渗湿汤,其药物组成:黄芪 30 g、丹参 20 g、川芎 15 g、地龙 15 g、白术 15 g、茯苓 15 g、防己 15 g、泽泻 15 g、薏苡仁 12 g、陈皮 10 g、牛膝 10 g、甘草 6 g。水煎服,每日 1 剂,早、晚餐前顿服,连续服用 7 d。

2.3 疗效对比方法 分别于术前、术后第 1 天和第 7 天清晨空腹抽取静脉血,测定并比较 2 组患者血浆

DD 和 FBG 的含量。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS17.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组患者性别的比较采用 χ^2 检验,年龄的比较采用 t 检验,血浆 DD 和 FBG 含量的组间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

手术前后不同时间点血浆 DD 含量比较,差异有统计学意义,存在时间效应;2 组患者血浆 DD 含量比较,组间差异有统计学意义,存在分组效应;术前和术后第 1 天 2 组患者血浆 DD 含量比较,差异均无统计

学差异;术后第 7 天低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组的血浆 DD 含量低于低分子肝素钙联合空气压力泵组;时间因素与分组因素不存在交互效应(表 2)。手术前后不同时间点血浆 FBG 含量比较,差异有统计学意义,存在时间效应;2 组患者血浆 FBG 含量比较,组间差异无统计学意义,不存在分组效应;术前和术后第 1 天 2 组患者血浆 FBG 含量比较,差异均无统计学差异,术后第 7 天低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组的血浆 FBG 含量低于低分子肝素钙联合空气压力泵组;时间因素与分组因素存在交互效应(表 3)。

表 2 2 组膝关节炎患者全膝关节置换手术前后血浆 DD 含量比较 $\bar{x} \pm s, \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	术前	术后第 1 天	术后第 7 天	合计	F 值	P 值
低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组	30	0.653 ± 0.388	2.305 ± 0.623	0.530 ± 0.249	1.163 ± 0.926	147.254	0.001
低分子肝素钙联合空气压力泵组	30	0.643 ± 0.384	2.607 ± 0.599	0.790 ± 0.225	1.347 ± 0.994	193.335	0.001
合计	60	0.648 ± 0.383	2.456 ± 0.625	0.660 ± 0.270	1.255 ± 0.963	137.114*	0.001*
t 值		0.104	-1.910	-4.246	6.484*	($F = 2.498$,	
P 值		0.918	0.061	0.001	0.014*	$P = 0.099$)#	

* 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;#交互效应的 F 值和 P 值

表 3 2 组膝关节炎患者全膝关节置换手术前后血浆 FBG 含量比较 $\bar{x} \pm s, \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	术前	术后第 1 天	术后第 7 天	合计	F 值	P 值
低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组	30	3.010 ± 0.511	4.621 ± 0.421	2.958 ± 0.397	3.529 ± 0.893	134.684	0.001
低分子肝素钙联合空气压力泵组	30	2.909 ± 0.563	4.739 ± 0.614	3.336 ± 0.488	3.661 ± 0.960	88.526	0.001
合计	60	2.960 ± 0.536	4.680 ± 0.526	3.147 ± 0.481	3.595 ± 0.927	245.334*	0.001*
t 值		0.728	-0.870	-3.294	2.380*	($F = 3.964$,	
P 值		0.470	0.388	0.002	0.128*	$P = 0.022$)#	

* 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;#交互效应的 F 值和 P 值

4 讨论

全膝关节置换术后患者处于发生下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的高危状态^[1-2]。血管壁损伤、静脉血瘀滞及血液高凝状态三大病理要素贯穿于全膝关节置换术的始末,且三者互相影响^[3]。全膝关节置换术中不可避免的创伤及围手术期的处理措施,必然会对人体血液循环机制造成干扰。术中软组织和血管的直接损伤、术后患肢制动带来的血流瘀滞缓慢以及各种应激反应使凝血和纤溶系统失衡均会导致患者血液呈高凝、高黏状态,诱发下肢 DVT 的形成。笔者认为,预防全膝关节置换术后发生 DVT,须从其发病机制入手,最大程度地降低手术造成的影响,积极改善患者术后血液的高凝、高黏状态,

进行早期有效的抗凝预防措施。

在临床上,我们发现行全膝关节置换术后的患者主要表现为瘀血阻络、脾虚湿盛的临床证候。瘀血既是病理产物又是致病因素,“气血瘀滞则痛,脉道阻塞则肿,久瘀而生热”,故瘀血阻络是其基本病机,治宜活血化瘀、通经活络。行全膝关节置换者多为高龄,且体质虚弱,再加术中、术后失血,常脾气亏虚,无力运化水湿,致水湿泛滥,肢体浮肿,故治宜健脾渗湿、利水消肿。化瘀渗湿汤以活血化瘀为主,兼顾健脾渗湿。方中丹参活血祛瘀、通调经脉,为调理血分之首药;黄芪补气健脾、利水消肿,二药合为君药。川芎行气活血止痛,能通调周身血脉;地龙通经活络;白术、茯苓二药配伍,健脾气而运水湿,一燥一渗,运利结

合, 利尿除湿; 防己利水消肿, 泽泻利水渗湿, 共为臣药。薏苡仁健脾渗湿, 陈皮理气健脾, 牛膝引药下行, 共为佐药。甘草调和诸药, 为使药。

DD 是纤维蛋白单体在活化因子交联后, 经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物^[4-5], 是一个特异性的纤溶过程标记物^[6], 其血浆浓度在急性血栓形成时可明显升高^[7-8], 故 DD 可以作为体内有无血栓形成及继发性纤溶的指标^[9], 并有助于血栓性疾病的早期诊断^[10]。Mauriello 等^[11]认为, DD 升高说明体内有血栓形成或血栓发生溶解, 而健康人血液中不含有此类纤维蛋白的代谢产物, 所以 DD 的含量变化可作为体内高凝状态及纤溶亢进的标志。DD 是目前国内外对 DVT 初步筛查的首选指标, DD 在急性 DVT 患者中可升高, 敏感度可达 89.4%^[12], 而且 DD 阴性可排除 DVT 形成的可能^[13-14]。徐生根等^[15]认为, 动态监测 DD 对骨科大手术后并发 DVT 具有早期诊断价值。FBG 是肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质, 在凝血酶的作用下转变成纤维蛋白单体, 单体聚合形成纤维蛋白, 参与血液凝固过程; 血浆 FBG 增高可导致血液黏稠度增高, 促进血小板聚集, 使机体处于高凝状态, 从而导致 DVT 的形成^[16]。本研究结果显示, 术后第 1 天 2 组患者血浆 DD、FBG 含量均较术前增高, 说明全膝关节置换术后患者的血液处于高凝、高黏状态, 极易形成下肢 DVT。术后第 7 天, 低分子肝素钙联合空气压力泵和化瘀渗湿汤组血浆 DD、FBG 含量明显低于术后第 1 天, 说明该方法能够显著降低血液黏度, 改善血液高凝状态, 缓解血流瘀滞, 抑制血栓的形成, 从而有效地预防全膝关节置换术后 DVT 的形成; 其血浆 DD 和 FBG 含量均低于低分子肝素钙联合空气压力泵组, 说明在降低血液黏度, 改善血液高凝状态方面优于低分子肝素钙联合空气压力泵组。

本研究结果显示, 在皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵的基础上, 给予口服化瘀渗湿汤, 能降低全膝关节置换术后血浆 DD 和 FBG 的含量, 改善术后血液高凝、高黏状态, 其效果优于皮下注射低分子肝素钙联合双下肢使用空气压力泵。

5 参考文献

[1] 张晓强, 高菲菲, 王战朝, 等. 膝伤活血灵口服配合低分子肝素钙皮下注射对全膝关节置换术后隐性失血的影响[J]. 中医正骨, 2014, 26(4): 23-25.
[2] 齐志远, 陈秀民, 王在斌, 等. 桃红四物加黄芪汤预防人

工髌膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J]. 中医正骨, 2015, 27(3): 71-72.

[3] 石美鑫. 实用外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1282.
[4] Cronan JJ. Deep vein thrombosis; imaging diagnosis and related controversies[J]. Ultrasound Clin, 2011, 6(4): 421-433.
[5] Cosmi B, Palareti G. Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism[J]. Thromb Res, 2010, 125(Suppl 2): S62-S65.
[6] Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin[J]. Thromb Haemost, 2003, 89(3): 409-419.
[7] Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update[J]. Vasc Med, 2010, 15(5): 399-406.
[8] Pines JM, Everett WW. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis[J]. Lancet, 2012, 379(12): 1436-1438.
[9] 王旭东, 王晋峰. C-反应蛋白和 D-二聚体在下肢深静脉血栓形成中的临床意义[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(4): 371-373.
[10] Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice[J]. Clin Chem, 2011, 57(9): 1256-1262.
[11] Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks[J]. Circulation, 2000, 101(7): 744-750.
[12] Schutgens RE, Ackermans P, Haas FJ, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis[J]. Circulation, 2003, 107(4): 593-597.
[13] King A. Thrombosis; selective d-dimer testing improves efficiency of DVT diagnosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(3): 118.
[14] Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians Evidence-Based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e351S-e418S.
[15] 徐生根, 毛兆光, 朱慧华, 等. 骨科大手术前后监测 D-二聚体的意义[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15(6): 636-638.
[16] 赵慧茹, 吴俊, 马海梅, 等. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原对全膝关节置换术后急性下肢深静脉血栓形成的诊断价值[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(11): 85-88.