

# 活血通络膏联合低剂量利伐沙班预防全髋关节置换术后深静脉血栓形成的临床研究

李文龙<sup>1</sup> 张海龙<sup>1</sup> 李阳阳<sup>1</sup> 王会超<sup>2</sup> 刘又文<sup>2△</sup>

**[摘要]** 目的:探讨活血通络膏联合低剂量利伐沙班预防全髋关节置换术(THA)术后并发下肢深静脉血栓形成(DVT)的有效性及安全性。方法:将72例接受单侧THA手术的患者随机分为试验组、对照组,每组各36例。试验组予低剂量利伐沙班片口服,联合活血通络膏外敷,对照组予正常剂量利伐沙班片口服,连续2周。观察两组患者凝血指标、大腿及小腿周径差值、DVT形成情况及用药安全情况。结果:1)试验组和对照组术后APTT,PT均明显延长( $P<0.05$ ),D-D、患肢大腿及小腿周径差值均明显降低( $P<0.05$ );2)两组间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );3)两组患者HGB、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( $P>0.05$ );4)试验组下肢深静脉血栓发生率为8.3%(3/36),对照组为2.8%(1/36),差异无统计学意义( $P>0.05$ );5)两组患者治疗期间均无消化道出血、皮肤黏膜出血、胃肠系统异常等不良反应发生,肝、肾功能检查均未见明显异常。结论:应用活血通络膏联合低剂量利伐沙班预防THA术后DVT,能减少利伐沙班用量、降低DVT发生率,有效性和安全性与正常剂量利伐沙班相当。

**[关键词]** 活血通络膏;利伐沙班;髋关节置换;深静脉血栓;临床研究

**[中图分类号]** R687.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2017)02-0032-04

## Clinical Study of Application of Huoxuetongluo Ointment Combing Low Dose of Rivaroxaban in Preventing Deep Venous Thrombosis after Total Hip Arthroplasty

LI Wenlong<sup>1</sup> ZHANG Hailong<sup>1</sup> LI Yangyang<sup>1</sup> WANG Huichao<sup>2</sup> LIU Youwen<sup>2△</sup>

<sup>1</sup>Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;

<sup>2</sup>Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan China.

**Abstract Objective:** To observe the effectiveness and safety of application of Huoxuetongluo ointment combining low dose of Rivaroxaban in preventing deep venous thrombosis(DVT) after total hip arthroplasty(THA). **Methods:** 72 patients underwent unilateral THA were randomly divided into 2 groups, 36 cases in each group. The patients in the treatment group were treated with external application of Huoxuetongluo ointment combining oral application of low dose of Rivaroxaban, while the others in control group were treated with normal dose of Rivaroxaban orally. **Results:** In both groups, PT and APTT were significantly prolonged( $P<0.05$ ), and D-D, leg thigh and calf circumference difference were significantly reduced( $P<0.05$ ). There was no significant difference between the 2 groups( $P>0.05$ ). There was no statistical difference in HGB, intraoperative blood loss, total transfusions and postoperative drainage between the two groups( $P>0.05$ ). The incidence rate of lower deep vein thrombosis in treatment group was 8.3%(3/36) and control group 2.8%(1/36), and the difference was not statistically significant( $P>0.05$ ). No adverse effect was observed in both groups such as alimentary tract hemorrhage, skin and mucosa hemorrhage, alimentary tract indisposition, hepatic disfunction and renal disfunction. **Conclusion:** Application of Huoxuetongluo ointment combining low dose of Rivaroxaban in preventing DVT after THA can reduce the dosage of Rivaroxaban and reduce the incidence of DVT. The effectiveness and safety are comparable to the normal dose of Shaaban.

**Keywords:** Huoxuetongluo ointment; rivaroxaban; total hip arthroplasty; deep venous thrombosis; clinical research

全髋关节置换术(Total Hip Arthroplasty, THA)

是目前临床治疗股骨颈骨折、股骨头缺血性坏死、髋关节骨性关节炎、强直性脊柱炎、髋关节强直等疾病的有效方法<sup>[1]</sup>。深静脉血栓形成(Deep Venous Thrombosis, DVT)是THA术后常见的并发症<sup>[2]</sup>,其发病隐匿,临床诊断困难,发生率为42%~85%<sup>[3]</sup>。DVT发病时患肢肿胀、影响肢体活动,研究表明90%的肺栓塞源于DVT栓子脱落<sup>[4]</sup>,严重者导致死亡。利伐沙

基金项目:2015年度河南省中医药科学研究专项课题

(2015ZY02069)

<sup>1</sup> 河南中医药大学(郑州,450008)

<sup>2</sup> 河南省洛阳正骨医院,河南省骨科医院

△通信作者 E-mail:liuyouwen543@sina.com

班是一种新型抗凝药物,具有选择性高、稳定性好、生物利用度高等优点,并已广泛应用于临床<sup>[2,5]</sup>。中医药在 DVT 预防方面亦有诸多优势。本研究采用随机对照方法,对活血通络膏联合低剂量利伐沙班预防 THA 术后 DVT 的临床疗效及安全性进行了对比,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 6 月至 2016 年 4 月在河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)接受单侧 THA 手术的患者 72 例,采用随机数字表法将纳入研究的患者分为试验组和对照组,每组各 36 例。

1.2 纳入标准

1)因单侧髋部病变接受 THA 治疗;2)初次接受 THA 治疗;3)年龄 50~85 岁;4)同意参与本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并凝血异常或有临床明显活动性出血者;2)合并精神、神经类疾病者;3)合并严重心、肺、肝、肾功能不良者;4)合并严重皮肤病者;5)术前彩色超声多普勒检查示下肢出现 DVT 者;6)对本研究使用的药物过敏者。

1.4 方法

1.4.1 治疗方法 所有患者的手术均由同一组医师使用同一种人工髋关节假体完成,手术均采用静脉-吸入复合麻醉,手术入路均采用髋关节外侧入路。术后均常规应用抗生素,同时进行规范的术后康复锻炼,6 周后开始完全负重行走。

对照组从术后第 2 天开始口服利伐沙班片(由拜耳医药保健有限公司提供,规格 10 mg,进口药品注册证

号 H20140132),10 mg/次,1 次/d,持续至术后第 14 天。试验组从术后第 2 天开始口服低剂量利伐沙班片(5 mg/次,1 次/d),联合活血通络膏外敷。活血通络膏由黄柏、当归、姜黄、天南星、川牛膝、薏苡仁、白芥子等 9 味中药组成。将 200 g 活血通络膏搅拌至稀糊状,均匀平摊于 2 层纱布上,再盖上 1 层纱布,以患侧小腿腓肠肌腹部为中心,将纱布紧贴于此处,敷药完成后用弹力绷带固定,隔日更换 1 次,持续至术后第 14 天。

1.4.2 有效性评价 1)凝血指标:分别于术前,术后 7,14 d 取空腹静脉血标本,测定活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time,APTT)、血浆凝血酶原时间(Prothrombin Time,PT)及血浆 D-二聚体(D-Dimer,D-D)。2)患肢肿胀情况:分别于术前第 1 天、术后第 1,7,14 天测量患肢大腿及小腿周径。大腿、小腿周径分别于髌骨上缘 15 cm、胫骨粗隆下 10 cm 处测量<sup>[6]</sup>。3)DVT 发生情况:分别于术前,术后第 14 天采用彩色多普勒检查患者患肢是否有 DVT 形成。

1.4.3 安全性评价 1)分别于术前、术后第 7,14 天测定血红蛋白(hemoglobin,HGB)含量及肝、肾功能。2)记录术中出血量、输血量及术后引流量。

1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料的组间比较采用两独立样本  $t$  检验。两组术后 APTT,PT,D-D,HGB,大腿及小腿周径差值的比较采用重复测量资料的方差分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、体质量指数、疾病种类等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

表 1 两组患者的基线资料

组别	例数	性别		年龄(岁) ( $\bar{x}\pm s$ )	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) ( $\bar{x}\pm s$ )	疾病种类(例)			
		男	女			股骨头缺血坏死	髌臼发育不良	髋关节骨关节炎	股骨颈骨折
试验组	36	17	19	71.28±9.45	23.96±3.25	12	3	6	15
对照组	36	20	16	72.94±9.55	23.07±3.67	11	4	4	17
检验统计量		$\chi^2=0.500$		$t=0.745$	$t=1.091$	$\chi^2=0.715$			
$P$		0.479		0.459	0.279	0.870			

2.2 有效性指标比较结果

1)手术前后两组患者不同时间点 APTT,PT,D-D,大腿及小腿周径差值的差异均有统计学意义,即均存在时间效应。两组 APTT,PT,D-D,大腿及小腿周径差值比较,总体上差异均无统计学意义,即均不存在分组效应。时间因素和分组因素均不存在交互效应(见表 2~6)。2)试验组并发 DVT 3 例,其中腘静脉 2 例,股静脉 1 例;对照组并发 DVT 1 例(腘静脉);两组间 DVT 发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.265$ ,

$P=0.607$ )。本研究 4 例发生 DVT 的患者经系统溶栓治疗,均获治愈。

2.3 安全性指标比较结果

1)手术前后两组患者不同时间点 HGB 的差异有统计学意义,即存在时间效应;两组间 HGB 比较,总体上差异无统计学意义,即不存在分组效应;时间因素和分组因素不存在交互作用(表 7)。2)两组患者术中出血量、输血量及术后引流量的组间比较,差异均无统计学意义(表 8)。3)两组患者治疗期间均无消化道出

血、皮肤黏膜出血、胃肠系统异常等不良反应发生,肝、肾功能检查均未见明显异常。

表 2 两组手术前后各时间点 APTT 检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	APTT(S)				F	P
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
试验组	36	28.75±2.84	31.01±2.60	28.77±3.37	29.51±3.12	6.630	0.002
对照组	36	27.96±3.33	30.04±3.20	29.93±3.38	29.31±3.41	4.142	0.020
合计	72	28.35±3.10	30.52±2.93	29.35±3.40	29.41±3.26	8.074 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
t		1.087	1.402	1.454	0.257 <sup>2)</sup>	F=2.367 <sup>3)</sup>	
P		0.281	0.165	0.150	0.614 <sup>2)</sup>	P=0.098 <sup>3)</sup>	

注:1)时间效应的 F 值和 P 值;2)分组效应的 F 值和 P 值;3)交互效应的 F 值和 P 值。下同。

表 3 两组手术前后各时间点 PT 检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	PT(S)				F	P
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
试验组	36	12.63±0.58	12.25±0.54	13.02±0.55	12.63±0.64	20.916	<0.001
对照组	36	12.86±0.59	12.21±0.52	13.21±0.60	12.76±0.70	28.007	<0.001
合计	72	12.74±0.59	12.23±0.52	13.11±0.58	12.69±0.67	48.566 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
t		1.636	0.279	1.377	2.339 <sup>2)</sup>	F=1.208 <sup>3)</sup>	
P		0.106	0.781	0.173	0.131 <sup>2)</sup>	P=0.30 <sup>3)</sup>	

表 4 两组手术前后各时间点 D-D 检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	D-D(mg/L)				F	P
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
试验组	36	0.24±0.10	0.36±0.09	0.27±0.10	0.29±0.11	12.789	<0.001
对照组	36	0.23±0.09	0.38±0.08	0.29±0.08	0.30±0.10	23.189	<0.001
合计	72	0.24±0.10	0.37±0.09	0.28±0.09	0.30±0.11	34.324 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
t		0.404	0.968	0.875	0.815 <sup>2)</sup>	F=0.514 <sup>3)</sup>	
P		0.687	0.336	0.384	0.370 <sup>2)</sup>	P=0.599 <sup>3)</sup>	

表 5 两组手术前后患肢大腿周径差值比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	大腿周径差值(mm)				F	P
		术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d	合计		
试验组	36	8.42±2.15	4.33±1.82	2.20±0.68	4.98±3.07	147.510	<0.001
对照组	36	8.30±2.30	4.70±1.76	2.43±0.77	5.14±2.97	96.586	<0.001
合计	72	8.36±2.21	4.52±1.78	2.32±0.73	5.06±3.02	236.293 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
t		0.238	0.896	1.299	0.459 <sup>2)</sup>	F=0.417 <sup>3)</sup>	
P		0.813	0.373	0.198	0.501 <sup>2)</sup>	P=0.628 <sup>3)</sup>	

表 6 两组手术前后患肢小腿周径差值比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	小腿周径差值(mm)				F	P
		术后 1 d	术后 7 d	术后 14 d	合计		
试验组	36	4.18±1.49	2.81±0.94	1.50±0.53	2.83±1.52	57.281	<0.001
对照组	36	3.98±1.59	3.08±0.63	1.66±0.52	2.91±1.40	42.324	<0.001
合计	72	4.08±1.53	2.94±0.80	1.58±0.53	2.87±1.46	98.436 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
t		0.544	1.448	1.317	0.342 <sup>2)</sup>	F=0.952 <sup>3)</sup>	
P		0.588	0.152	0.192	0.561 <sup>2)</sup>	P=0.362 <sup>3)</sup>	

表 7 两组手术前后各时间点 HGB 检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HGB(g/L)				F	P
		术前	术后 7 d	术后 14 d	合计		
试验组	36	115.74±11.50	102.87±12.07	115.51±9.53	111.38±12.53	15.059	<0.001
对照组	36	117.75±14.78	106.06±14.93	116.62±8.50	113.48±14.00	8.909	<0.001
合计	72	116.75±13.19	104.47±13.57	116.07±8.99	112.43±13.30	23.041 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
t		0.643	0.994	0.523	1.663 <sup>2)</sup>	F=0.130 <sup>3)</sup>	
P		0.522	0.323	0.603	0.201 <sup>2)</sup>	P=0.878 <sup>3)</sup>	

表 8 两组患者术中出血量、输血量、术后引流量比较(±s)

组别	例数	术中出血量(mL)	输血量(mL)	术后引流量(mL)
试验组	36	389.06±30.10	272.30±84.23	235.74±88.49
对照组	36	381.38±19.12	264.86±95.88	242.47±46.09
<i>t</i>		1.292	0.350	0.405
<i>P</i>		0.201	0.727	0.687

3 讨论

目前,THA 术后 DVT 的预防措施主要有弹力袜、足底静脉泵及药物预防等<sup>[7]</sup>。研究表明抗凝药物的及时有效应用是预防 DVT 及继发性肺栓塞的有效措施之一<sup>[8]</sup>。利伐沙班为一种高选择性口服直接 Xa 因子抑制剂,通过抑制 Xa 因子可中断凝血级联反应的内源性 & 外源性途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成<sup>[9]</sup>。研究显示,利伐沙班用于预防 THA 术后 DVT 形成,其抗凝作用比低分子肝素更强<sup>[10,11]</sup>,且临床用药途径方便,不增加出血及心血管不良反应的风险<sup>[12,13]</sup>。

DVT 属中医学“股肿”“瘀血”范畴,病机主要为气血运行不畅,血行缓滞,瘀血阻于脉络<sup>[14]</sup>。气滞血瘀为其主要病理基础,当以“活血行气祛瘀”为基本治法。本研究中所运用的活血通络膏,方中主以苦寒之黄柏,清热燥湿,泻火解毒,外用可促进皮下渗血的吸收,为君药。臣以辛温之姜黄,活血行气,辅以辛甘温之当归,补血活血;辛温之天南星,散结消肿。姜黄与当归相合,行气活血之功著;辛温之姜黄、天南星为本方透皮之药。本方取黄柏苦寒之用,佐以辛温之药达到温散走窜的促渗作用。再佐以苦平之川牛膝,活血通经,助姜黄、当归活血之力;甘淡之薏苡仁,利水渗湿。薏苡仁与牛膝相伍,能增强牛膝通利之功效,利水以活血,二者共为佐药。以上君、臣、佐之药相伍,活血行气祛瘀之效兼顾,恰中 DVT 之病机。然本方中阴寒之品居多,稍乏流通之力,故配伍辛温之白芥子,利气散结通络,为佐使之药,寓意借其温通之性,助活血行气祛瘀之效。纵观本方,诸药配伍后可使瘀血化、气滞通。

APTT 反映血浆凝血因子Ⅱ,Ⅷ,Ⅸ,Ⅺ,Ⅻ,纤维蛋白酶原及纤溶水平,PT 反映血浆凝血因子Ⅱ,V,Ⅶ及Ⅹ的水平;APTT,PT 分别为内源性,外源性凝血系统较为敏感和常用的筛选试验<sup>[15]</sup>;D-D 是预测下肢 DVT 形成的敏感指标<sup>[16]</sup>。本研究中两组患者术后 APTT,PT,D-D 比较,结果显示,两组患者抗凝疗效相当,且均能有效地减轻 THA 术后患肢肿胀。试验组和对照组手术前后各时间点 HGB、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,说明两者对患者失血情况的影响无明显差异,并无明显增加失血情况。同时,两组均未见明显严重不良反应发生,说明两者安全性相当。

本研究结果显示:应用血通络膏联合低剂量利伐沙班预防 THA 术后 DVT,能减少利伐沙班用量、降低 DVT 发生率,有效性和安全性与正常剂量利伐沙班相当。但由于本研究样本量偏小、研究周期偏短,因此还需进行多中心、大样本、随机对照研究来进一步完善。

参考文献

[1] 李文龙,范亚楠,张蕾蕾,等.微创全髋关节置换术直接前侧入路与外侧小切口入路的对比研究[J]. 中医正骨,

2016,28(3):24-29.  
[2] 周煜虎,武政,宋建华,等.血栓通注射液联合利伐沙班治疗髋关节置换术后下肢深静脉血栓的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2015,30(12):1490-1493.  
[3] Geerts WH,Pineo GF,Heit JA,et al. Prevention of venous thromboembolism:the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. Chest, 2004,126(3):338S-400S.  
[4] 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):19-21.  
[5] Quinlan DJ,Eikelboom JW,Dahl OE,et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery [J]. J Thromb Haemost,2007,5(7):1438-1443.  
[6] Weber M,Burmeister H,Flueckiger G,et al. The use of weightbearing radiographs to assess the stability of supination-external rotation fractures of the ankle[J]. Arch Orthop Trauma Surg,2010,130(5):693-698.  
[7] 王利,袁宏,哈巴西·卡肯,等.利伐沙班在人工关节置换术后深静脉血栓预防中的应用研究[J]. 新疆医科大学学报,2015,38(8):991-995.  
[8] Agnelli G,Becattini C. Acute pulmonary embolism[J]. N Engl J Med,2010,363(3):266-274.  
[9] Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban[J]. Br J Haematol,2013,163(2):160-167.  
[10] Yen SH,Lin PC,Kuo FC,et al. Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: a comparison of rivaroxaban and enoxaparin[J]. Biomed J,2014,37(4): 199-204.  
[11] Alves C,Batel-Marques F,Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther,2012,17(3): 266-276.  
[12] 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.  
[13] 杨礼庆.口服利伐沙班预防人工全髋关节置换术后深静脉血栓的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(4):260-263.  
[14] 展宝明,陈达,张庆文.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[J]. 中医正骨,2014, 26(9):25-28.  
[15] Chahal GS,Saithna A,Brewster M,et al. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking enoxaparin versus rivaroxaban for thromboprophylaxis[J]. Ortop Traumatol Rehabil,2013,15(2):125-129.  
[16] 赵振军,郭玉芬.D-二聚体水平与骨折后下肢静脉血栓的相关性研究[J]. 医药前沿,2013,9(25):188-189.