

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

徐凯捷^{1,2} 欧阳桂林^{1△} 肖连波¹ 聂智兴¹ 韩大鹏¹ 姚捷¹

[摘要] 目的:观察加味桃红四物汤联合那曲肝素钙预防膝关节置换术后深静脉血栓的临床疗效。方法:将 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 96 例行单侧全膝关节置换手术的膝骨关节炎患者,随机分为中西联合组、方药组和西药组,每组 32 例。方药组术后第 1 天开始口服加味桃红四物汤,西药组术后第 1 天开始注射那曲肝素钙,中西联合组术后口服加味桃红四物汤联合注射那曲肝素钙。3 组均观察治疗 2 周,比较 3 组术后深静脉血栓(DVT)形成情况,术后 D-二聚体、血红蛋白、视觉模拟疼痛评分(VAS)、运动范围(ROM)、膝关节功能评分(HSS)、血瘀证候积分等。结果:术后 2 周中西联合组 D-二聚体值低于西药组和方药组($P<0.05$),术后 1 周中西联合组血瘀症状明显轻于西药组和方药组($P<0.05$),术后 1 周中西联合组、方药组贫血改善优于西药组($P<0.05$),术后 2 周中西联合组 VAS 疼痛评分明显轻于西药组和方药组($P<0.05$)。3 组术后 ROM 活动度较术前明显改善,3 组术后 HSS 功能评分明显优于术前($P<0.05$)。结论:加味桃红四物汤与那曲肝素钙联合治疗能改善膝关节置换术后临床症状,预防 DVT 效果好,利于术后康复。

[关键词] 桃红四物汤;那曲肝素钙;深静脉血栓;膝骨关节炎;膝关节置换术

[中图分类号] R543.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)04-0021-04

Efficacy of Jiawei Taohong Siwu Decoction Combined with Nadroparin Calcium in Preventing Deep Vein Thrombosis after Total Knee Arthroplasty

XU Kaijie^{1,2} OUYANG Guilin^{1△} XIAO Lianbo¹ NIE Zhixing¹ HAN Dapeng¹ YAO Jie¹

¹Guanghua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China;

²Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201800, China.

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Jiawei Taohong Siwu decoction combined with nadroparin calcium in preventing deep vein thrombosis after knee arthroplasty. **Methods:** 96 patients with knee osteoarthritis from January 2019 to June 2020 underwent total knee arthroplasty and were randomly divided into Chinese and western combined group, prescription group and western medicine group, with 32 cases in each group. Jiawei Taohong Siwu decoction was started to take in the prescription group on the first day after the operation; the Nadroparin calcium was started to inject in the western medicine group on the first day after the operation, and the Jiawei Taohong Siwu decoction combined with the injection of nadroparin calcium was taken in the Chinese and western combination group after the operation. The three groups were observed and treated for 2 weeks, and the deep vein thrombosis, D-dimer, hemoglobin, VAS, ROM, HSS, blood stasis syndrome scores and so on were compared among the three groups. **Results:** The D-dimer value of the Chinese-western combined group was lower than that of the western medicine group and the prescription group 2 weeks after the

operation ($P<0.05$), and the blood stasis symptoms in the Chinese-western combined group were lighter than that of the western medicine group and the prescription group 1 week after the operation ($P<0.05$). The improvement of anemia in the Chinese-western combined group and the prescription group was better than that of the western medicine group in the last 1 week ($P<0.05$), and the VAS pain score in the Chinese-western combined group was lighter than the

基金项目:上海市十三五重点专科—中西医结合骨关节病科(shslczdsk04801)
上海市长宁区卫生和健康发展委员会科研项目
(20191003)

¹ 上海中医药大学附属光华医院(上海,200052)

² 上海市嘉定区中医医院

△通信作者 E-mail:oyglmd@hotmail.com

western medicine group and the prescription group 2 weeks after the operation ($P < 0.05$). The postoperative ROM activity of the three groups was better than the preoperative ROM activity. The postoperative HSS was better than the preoperative HSS in the three groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combined treatment of Jiawei Taohong Siwu decoction, and nadroparin calcium can effectively improve the clinical symptoms after knee arthroplasty. And it can effectively prevent DVT and facilitate postoperative recovery.

Keywords: Taohong Siwu decoction; nadroparin calcium; deep vein thrombosis; knee osteoarthritis; total knee replacement

膝关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是骨关节疾病的常见病,晚期患者可出现关节软骨和软骨下骨的严重破坏以及骨赘形成,导致疼痛、功能受限甚至残疾等,而人工全膝关节置换术(Total Knee Arthroplasty, TKA)能明显改善严重病变的症状,去除疼痛和恢复肢体功能^[1-2]。但是TKA术后形成深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis, DVT)的概率非常高^[3],易引起肢体肿胀、疼痛等一系列不良反应,影响患者术后恢复,严重时可发展为危及生命的肺栓塞^[4-5]。那曲肝素钙为低分子肝素,应用于骨科围手术期血栓栓塞性疾病的预防,但是其出血事件等报道也不少^[6]。而传统中医药通过临床辨证加减后治疗效果更好,相关文献已报道中药配合西药在诊疗骨科疾患时疗效更好,在骨科手术祛邪的同时,增加中医施治能调节人体内在机制,达到更快康复的效果^[7]。桃红四物汤是中医活血化瘀的经典方剂,通过辨证加减,可用于骨科相关疾病的诊疗^[8]。本研究使用加味桃红四物汤联合那曲肝素钙预防TKA术后DVT,获得较好疗效,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取上海中医药大学附属光华医院2019年1月至2020年6月膝关节炎患者96例,所有患者均签署知情同意书,并获医院伦理委员会批准(2019-K-10)。采用随机对照法分组为中西联合组、方药组和西药组,每组32例。

1.2 诊断标准

膝关节炎诊断参照《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[9]:1)近1个月内反复的膝关节疼痛;2)年龄 ≥ 50 岁;3)X线片(站立位或负重位)显示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、骨赘形成等;4)活动时骨摩擦音(感);5)晨僵时间 ≤ 30 min。满足诊断标准1)+2)3)4)5)条中的任意2条可诊断为膝关节骨关节炎。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)病例均为膝关节炎晚期及符合手术指征的患者,行单侧膝关节置换术;3)愿意接受并配合检查治疗者;4)同意参与本研究,签署

知情同意书。

1.4 排除标准

1)有相关药物过敏或可疑过敏史;2)有凝血障碍或肝病者,有出血史者;3)有DVT患者或血栓事件高风险者;4)在手术前已连续使用其他抗凝药物;5)已知的血液高凝状态(如雌激素使用者);6)严重心脑血管疾病、肝肾功能异常、恶性肿瘤等病史;7)不能完成或放弃本项目研究者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 3组患者TKA均由同组医生完成,手术入路均为膝前正中切口,在内侧髌旁支持带作切口进入关节腔,定位准确后分别进行股骨和胫骨截骨,适当软组织处理,屈伸平衡后置入合适膝关节假体。术中均不使用止血带,术后伤口内不置引流管,术前静脉注射20 mg/kg氨甲环酸(TXA,成都倍特药业有限公司,国药准字H20030625),并在关闭切口后关节内注射适量氯化钠溶液与1.5 g氨甲环酸混合液。

术后3组患者均服用常规剂量非甾体抗炎药物止痛,均给予相同的患肢康复治疗方案,术后当日即指导患者患肢等长或等张主动功能锻炼,在早期恢复负重行走,并配合被动活动(CPM)功能训练。

西药组术后第1天开始服用那曲肝素钙(规格为10 mg/粒,南京建友生化制药股份有限公司,国药准字H20153091),每天皮下注射1次,每次3 075 U,连续2周。方药组术后第1天开始服用加味桃红四物汤,组方为:桃仁12 g,红花12 g,熟地黄10 g,当归10 g,川芎9 g,芍药9 g,黄芪30 g,白术9 g,茯苓9 g,麦芽30 g,均由医院中药房代煎,浓煎150 mL/次,每日早晚饭后温服,连续服用2周。联合组术后第1天开始服用那曲肝素钙和加味桃红四物汤,连续服用2周。

1.5.2 疗效评定方法 观察3组术后2周双下肢血管彩超检查DVT发生情况,术后第1天、第1周、第2周D-二聚体(DD)和血红蛋白(HB);3组术后第1周、第2周中医血瘀症状积分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]对刺痛、脉络瘀血、皮下瘀斑、出血、肢体麻木、舌暗等症状进行分级量化,计0~3分,为无、轻、中、重;3组术后第2周视觉模拟疼痛评分(VAS),肢

体运动范围(ROM),膝关节评分(HSS)。

1.6 统计学方法

数据统计分析使用 SPSS 21.0 软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布时比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD 法;非正态分布时采用 Kruskal-Wallis 检验,组间比较采用 Mann-Whitney

检验。计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

纳入研究的 3 组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、血红蛋白、D-二聚体等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	性别(男/女)/例	年龄/岁	BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	血小板/($10^9\cdot\text{L}^{-1}$)
中西联合组	32	7/25	72.38±7.12	26.26±3.24	135.81±9.32	223.75±95.33
西药组	32	6/26	69.78±6.07	27.46±3.75	133.66±12.71	207.66±42.98
方药组	32	8/24	69.34±5.93	27.75±3.40	133.25±11.83	203.69±38.13
<i>P</i>		0.833	0.128	0.196	0.627	0.850

组别	例数/例	性别(男/女)/例	凝血酶原时间/s	部分凝血活酶时间/s	D-二聚体/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
中西联合组	32	7/25	11.23±0.63	26.65±4.06	0.45±0.23
西药组	32	6/26	11.05±0.65	25.58±3.57	0.43±0.24
方药组	32	8/24	11.08±0.63	25.75±3.97	0.39±0.18
<i>P</i>		0.833	0.529	0.571	0.689

术后 2 周 3 组 DVT 发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但中西联合组有相对较少的 DVT 形成(6.25%),见表 2。

术后 1 周中西联合组及方药组血红蛋白值均高于西药组($P<0.05$);术后 2 周中西联合组 D-二聚体值低于西药组和方药组($P<0.05$),见表 3。

表 2 3 组术后 DVT 形成率情况

组别	例数/例	DVT/例	DVT 形成率/%
中西联合组	32	2	6.25
西药组	32	6	18.75
方药组	32	7	21.88
<i>P</i>		0.190	

表 3 3 组术后血红蛋白(HB)及 D-二聚体比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)			D-二聚体/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)		
		术后第 1 天	术后 1 周	术后 2 周	术后第 1 天	术后 1 周	术后 2 周
中西联合组	32	120.22±12.18	119.28±13.57 ¹⁾	122.53±15.66	3.97±2.32	4.33±2.66	3.03±1.55
西药组	32	121.94±13.48	110.91±13.09	119.66±12.25	3.36±2.37	4.57±2.81	4.39±2.98 ²⁾
方药组	32	119.75±11.21	117.91±11.32 ¹⁾	123.63±11.17	3.25±2.12	4.75±2.75	4.52±3.02 ²⁾
<i>P</i>		0.757	0.021	0.463	0.346	0.686	0.046

注:1)与西药组比较, $P<0.05$,2)与联合组比较, $P<0.05$ 。

术后 2 周中西联合组 VAS 疼痛评分低于西药组和方药组($P<0.05$)。术后 2 周 3 组 HSS 功能评分、

ROM 活动度与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 3 组术后 VAS、HSS 及 ROM 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	术前 VAS/分	术后 2 周 VAS/分	术前 HSS/分	术后 2 周 HSS/分	术前 ROM/(°)	术后 2 周 ROM/(°)
中西联合组	32	5.63±0.91	0.94±0.56	53.25±4.22	85.69±2.76	87.47±7.11	116.09±6.44
西药组	32	5.53±0.84	1.37±0.66	54.03±3.31	86.63±2.84	87.19±6.83	117.03±6.58
方药组	32	5.66±0.90	1.25±0.62	53.59±3.29	86.50±2.55	86.56±7.34	117.50±5.54
<i>P</i>		0.835	0.019	0.818	0.332	0.927	0.675

术后 1 周中西联合组中医血瘀症状积分低于西药组和方药组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 3 组术后血瘀症状积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	术后 1 周/分	术后 2 周/分
中西联合组	32	2.18±1.06 ¹⁾	0.41±0.61
西药组	32	3.03±1.36	0.81±1.09
方药组	32	2.81±1.15	0.78±0.91
<i>P</i>		0.017	0.222

注:1)与西药组、方药组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

大型骨科手术如全膝关节置换等是 DVT 形成的高危险因素^[11],深静脉血栓会出现静脉系统内闭塞性血凝块,一旦血栓分离及栓塞进入肺部则易导致严重后果。血液高凝状态、血流滞缓、内皮损伤是临床公认的血栓形成的三大因素^[12],而 D-二聚体是很好的临床参考指标,其水平的升高是体内高凝状态或纤溶亢进状态的反映,随着血栓溶解,在溶栓后期 D-二聚体水

平出现下降^[13]。同时,全膝关节置换手术往往导致失血明显、出现贫血等症状^[14]。因此,对于膝关节置换的围手术期处理,在考虑预防深静脉血栓的时候,也要兼顾防治出血来指导用药。

低分子肝素钙属抗凝血和辅助溶血栓药物,抗凝效果佳,是人工膝关节置换术后常用的抗凝治疗药物^[15]。但是,据研究肝素最常见的并发症是肝素诱导血小板减少症,若长期应用于肝功能不全者,可由于抗凝血酶Ⅲ的耗竭而增加血栓形成风险^[16];同时低分子肝素钙虽然生物利用度高、不良反应率低,但还是有导致病患出血和血栓的临床报道^[17]。而中医药有其悠久的临床实效性和科学性,通过辨证施治原则能取得良好疗效和提高患者生活质量^[18]。传统医学研究认为深静脉血栓形成属“股肿”“脉痹”等范畴,中医古籍《内经》就已记载“痹在于骨则重,在于脉则血凝”,因此认为脉道被瘀血阻滞是深静脉血栓形成的最重要病因,脉道受阻、气血运行不畅导致脉管疾病^[19]。在临床诊治中会发现晚期膝骨关节炎患者年龄往往偏大,肢体关节活动常受限,又因疾病疼痛等特点使患者活动异常加重,加上中老年患者的静脉瓣膜功能减退,进一步导致血流瘀滞,而关节置换术中需要股骨胫骨等截骨、周围软组织松解,导致显性和隐性出血,溢出脉外成为离经瘀血,瘀滞阻碍了气血正常行运,且津血的丢失又使得气随血失,则气虚血少鼓脉不足,阴虚热灼而成栓凝,因此本病基本病机为瘀血阻络和气血亏虚,故治疗原则当以益气养血、活血化瘀通络为主。桃红四物汤源自中医典籍《医宗金鉴》,此方通过辨证加味具有活血化瘀、养阴补血等临床功效,方中桃仁、红花破血强劲,活血祛瘀功效强;川芎辛温为血中之气药,行气活血作用大;白芍酸苦微寒补血滋润,加上熟地甘温养阴补血,两者滋补养血效果好;当归甘辛温,补血调经又活血止痛;同时本方根据围手术期患者临床特点加入黄芪、白术、茯苓、麦芽,起到益气健脾、利水消肿、开胃消食的功效。

本研究发现,术后1周中西联合组中医血瘀症状积分低于西药组和方药组,术后2周中西联合组D-二聚体值低于西药组和方药组,且中西联合组有相对较少的DVT形成,术后2周中西联合组VAS疼痛评分低于西药组和方药组,显示中西联合组改善术后瘀血疼痛症状,防治深静脉血栓起到了重要作用;同时,3组术后1周中西联合组及方药组血红蛋白值均高于西药组,说明单独使用或联合使用加味桃红四物汤能改善早期贫血症状。因此,加味桃红四物汤与那曲肝素钙联合治疗减少了膝关节置换手术后的不良反应,预防DVT效果好,促进患者术后功能恢复。

本研究不足之处为样本相对偏少,今后可增大样本量,减少结果偏倚,同时可设立西药减量联合中药治

疗,进一步验证中药联合的增效性。

参考文献

- [1] LIN K W. Treatment of knee osteoarthritis[J]. Am Fam Physician, 2018, 98(9): 603-606.
- [2] 张长成, 刘瑜, 王峰, 等. 固定与旋转平台型假体置换治疗膝骨关节炎的比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(11): 1005-1009.
- [3] 刘斐, 徐凯, 卫大宁, 等. 深静脉血栓筛查在膝关节置换术中的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 110-111.
- [4] 方敏. 氨甲环酸在初次单侧全膝关节置换术中的应用进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(2): 228-236.
- [5] OWENS J M, BEDARD N A, DOWDLE S B, et al. Venous thromboembolism following total knee arthroplasty: does race matter? [J]. J Arthroplasty, 2018, 33(7): S239-S243.
- [6] 郗素会. 利伐沙班和低分子肝素预防膝关节置换术后下肢深静脉栓塞的成本—效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(31): 79-80.
- [7] 山丹, 黄勇. 中医药在骨科加速康复中的参与应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(62): 236-238.
- [8] 许世超, 陈荣良. 桃红四物汤在骨伤科中的研究及临床应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(11): 77-78.
- [9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-385.
- [11] PREVITALI E, BUCCIARELLI P, PASSAMONTI S M, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis[J]. Blood Transfus, 2011, 9(2): 120-138.
- [12] KUMAR D R, HANLIN E, GLURICH I, et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology[J]. Clin Med Res, 2010, 8(3/4): 168-172.
- [13] 王强, 卢冉, 聂中林, 等. 应用 ROC 曲线评估 D-二聚体在急性下肢 DVT 置管溶栓治疗中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(17): 2433-2435.
- [14] 斯焱, 韩杰, 杨磊, 等. 益尔力口服液治疗人工膝关节置换术后失血性贫血疗效的前瞻性研究[J]. 四川中医, 2018, 36(5): 94-97.
- [15] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.
- [16] 白云飞, 房体刚, 孙瑞. 老年全髋关节置换后利伐沙班与低分子肝素预防深静脉血栓形成及失血情况对比[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(15): 2303-2308.
- [17] 宋江涛, 陈嘉联. 低分子肝素与利伐沙班预防脊柱外科术后下肢深静脉血栓比较[J]. 安徽医药, 2020, 24(12): 2519-2522.
- [18] 张羨, 焦雨薇, 王力军. 中西医结合治疗深静脉血栓形成临床疗效研究[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(2): 23-26.
- [19] 于洋, 王景, 张海丽. 中医药治疗下肢深静脉血栓研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 137-140.

(收稿日期: 2021-10-07)