

补阳还五汤加减口服对髋关节置换术后 气虚血瘀证患者血栓前状态的影响

马松涛¹ 邱庆虎² 王科¹ 柏冰¹ 李印鹏¹ 孙志强¹

[摘要] 目的:观察补阳还五汤加减口服对髋关节置换术后气虚血瘀证患者血栓前状态的影响。方法:选取本院骨科2015年4月至2017年2月80例髋关节置换术后气虚血瘀证患者随机分为治疗组和对照组各40例,两组均术日开始给予低分子肝素钙皮下注射治疗,治疗组在此基础上加用补阳还五汤加减口服治疗,治疗至术后第14天观察凝血指标、血液流变学指标和深静脉血栓发生率。结果:治疗第14天后,两组在纤维蛋白原、D-二聚体、血浆粘度、血小板电泳时间和红细胞变形指数等指标均较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组深静脉血栓发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:补阳还五汤加减口服治疗可改善髋关节置换术后气虚血瘀证患者血栓前状态,降低深静脉血栓发生率。

[关键词] 关节置换;补阳还五汤;血栓前状态;深静脉血栓

[中图分类号] R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)04-0036-04

Effect of Buyang Huanwu Decoction for Treating Pre-thrombotic State Patients after Hip Joint Replacement with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

MA Songtao¹ QIU Qinghu² WANG Ke¹ BAI Bing¹ LI Yinpeng¹ SUN Zhiqiang¹

¹People's Hospital of Linxi, Linxi 054900, Hebei China;

²People's Hospital of Qinghe, Qinghe 054800, Hebei China.

Abstract Objective: To study the effect of Buyang Huanwu decoction (BYHWD) for treating pre-thrombotic state in patient after hip joint replacement with qi deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** From april 2015 to february 2017, eighty patients with qi deficiency and blood stasis syndrome after hip joint replacement were divided into treatment group and control group ($n = 40$ case). Low molecular weight heparin was injected with subcutaneous injection in both groups from operative day, and BYHWD was added in the treatment group. Index of coagulation function, hemorheology, and positive rate of DVT were observed 2 weeks after treatment. **Results:** After treatment, the fibrinogen, d-dimer, plasma viscosity, platelet electrophoresis time, erythrocyte deformability index in both group were improved than pre-treatment ($P < 0.01$), the treatment group was superior to the control group ($P < 0.01$). There was significant difference between two groups in positive rate of DVT ($P < 0.05$). **Conclusion:** Treated with BYHWD in patient after hip joint replacement with qi deficiency and blood stasis syndrome can improve pre-thrombotic state, decrease the positive rate of DVT.

Keywords: joint replacement; Buyang Huanwu decoction; pre-thrombotic state; deep venous thrombosis

血栓前状态(Pre-thrombotic State, PTS)是指由多种因素引起的血液无形成分和有形成分的流变学、生物化学的病理性改变,引发机体凝血、止血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍,此状态易促进血栓形成,但尚未达到血栓形成的程度,或形成少量血栓正处于溶解阶段^[1]。研究表明,PTS与血管内皮、血液成分和血液流变学的改变密切相关^[2]。髋关节置换术后患者由于手术创伤、肢体制动及基础合并症的影响致PTS

形成,进一步发展可导致深静脉血栓(DVT)的发生,如未采取预防措施,DVT的发生率高达45%~85%^[3]。PTS属中医学"脉痹""瘀血流注""股肿"范畴,采用中医药方式干预PTS可有效防止DVT的发生,是"治未病"理论在骨科领域的具体体现。本研究采用补阳还五汤加减术前口服干预髋关节置换术后气虚血瘀证患者PTS,观察对凝血指标和血液流变学指标的影响,评估临床疗效,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

病例来源于2015年4月至2017年2月于河北临

¹ 河北临西县人民医院骨科(河北 临西,054900)

² 河北清河县人民医院骨科

西县人民医院骨科住院并接受髌关节置换(包括人工全髌关节置换和股骨头置换)术后气虚血瘀证患者 80 例,采用随机数字表法将符合纳入标准的患者分为治疗组和对照组各 40 例。

1.2 诊断标准

采用中华医学会外科学会建议的 DVT 诊断标准^[4]:1)突发患肢肿胀及疼痛,软组织张力高,活动后加重;2)患肢浅静脉显露或扩张,Homans 征和 Neuhof 征阳性;3)严重者可出现股白肿或股青肿;4)彩色超声多普勒超声静脉腔内可见低回声结节;5)血浆 D-dimer>500 μg/L。

参考国家中医药管理局《中医病症诊断疗效标准》中“股肿”辨证分型标准^[5],气虚血瘀的中医辨证标准为主证,倦怠乏力,气少懒言,面色晦滞;次证,患肢肿胀,皮色苍白,肢端发凉,舌质淡暗,有齿痕或瘀斑,苔薄白,脉沉而涩。诊断须具备全部主证及次证 2 项以上,于术后 6 h 内由中医师进行辨证分型。

1.3 纳入标准

1)单侧髌关节置换术后 6 h 内;2)中医辨证为气虚血瘀证;3)年龄 60~80 岁;4)患者自愿参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准

具备下列情况之一者不纳入临床研究,1)存在血液系统相关疾病,凝血功能异常;2)术前存在下肢 DVT;3)术前长期口服抗凝药物或卧床;4)围手术期存在输血;5)不能或不愿服用中药;6)存在心脑血管、周围血管缺血性疾病可能干扰观察指标。

1.5 脱落标准

1)出现恶心、呕吐等不良反应,患者要求退出;2)患者依从性差,不遵医嘱及数据采集不全,难以确切评估疗效。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 两组患者均由同组高年资骨科医师完成手术,术后 2 h 开始应用下肢间歇式气压泵治疗,每次 45 min,2 次/d,给予低分子肝素钙注射液(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190)皮下注射,38 IU/kg,术后 12 h 开始,1 次/d,术后第 4 天开始调整为 57 IU/kg,1 次/d。治疗组用补阳还五汤口服治疗,组方:黄芪 30 g,当归 15 g,赤芍、川芎、红花、桃仁各 10 g,地龙 6 g,患肢肿胀重者加泽泻、牛膝各 6 g,患肢疼痛重者加三七、没药各 6 g,每日 1 剂,自动煎药机浓缩至 400 mL,200 mL/次,2 次/d 口服(术日调整至术后 6 h 开始服用)。两组患者均治疗第 14 天后评估治疗效果。

1.6.2 疗效评定方法 1)凝血指标:于术后 2 h 和术后第 14 天空腹采静脉血检测纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-D)水平。2)血液流变学指标:于术后 2 h 和术后第 14 天空腹采静脉血检测血浆粘度、血小板电泳时间和红细胞变形指数等指标。3)DVT 发生率:于术后第 14 天采用彩色超声多普勒检测下肢 DVT 发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料符合正态分布且方差齐以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料用百分比描述,采用 χ^2 检验,显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的 80 例患者中:男 43 例,女 37 例;年龄 62~77 岁,中位数 68.4 岁;体质量 62~93 kg,中位数 75.6 kg;左侧手术 46 例,右侧手术 34 例;合并高血压病 37 例,糖尿病 23 例,高血脂 41 例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数	性别比 (男/女)	年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	体质量(kg) ($\bar{x} \pm s$)	基础合并症(例)		
					高血压	糖尿病	高血脂
治疗组	40	21/19	68.24±3.52	73.62±8.29	18	12	21
对照组	40	22/18	69.13±3.28	72.85±8.13	19	11	20
检验统计量		$\chi^2=0.050$	$t=1.170$	$t=0.419$		$\chi^2=0.085$	
P		0.823	0.246	0.675		0.958	

2.2 完成情况

本研究共纳入患者 80 例,治疗组 1 例因服用中药后呕吐血性胃内容物(不能除外中药刺激所致),患者要求停用中药致脱落。对照组 1 例因术后第 14 天拒绝抽血检测凝血和血液流变学指标,数据采集不全致脱落;1 例因低分子肝素钙致广泛皮下出血停用低分

子肝素钙(改为利伐沙班口服治疗),因治疗方案更改难以评估疗效致脱落,可评估病例为 77 例。

2.3 凝血指标比较

治疗第 14 天后,两组 FIB 和 D-D 均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗组下降优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2-3。

表 2 两组患者治疗前后 FIB 值比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	例数	术后 2 h	术后第 14 天	t	P
治疗组	39	5.26±1.32	2.74±0.83	10.093	<0.01
对照组	38	5.68±1.27	3.82±0.54	8.308	<0.01
t			6.749		
P			<0.01		

表 3 两组患者治疗前后 D-D 值比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

组别	例数	术后 2 h	术后第 14 天	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	856.24±63.07	261.62±25.36	54.627	<0.01
对照组	38	890.81±61.29	423.41±28.53	42.619	<0.01
<i>t</i>			26.317		
<i>P</i>			<0.01		

2.4 血液流变学指标比较 治疗第 14 天后,两组患者在血浆黏度、血小板电时间和红细胞变形指数等指标方面与治疗前比较明显改善,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗组改善优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4-6.

表 4 两组患者治疗前后血浆黏度比较($\bar{x}\pm s,\text{mPa/s}$)

组别	例数	术后 2 h	术后第 14 天	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	1.76±0.26	1.32±0.45	5.287	<0.01
对照组	38	1.81±0.33	1.58±0.27	3.351	0.001
<i>t</i>			3.064		
<i>P</i>			0.003		

表 5 两组患者治疗前后血小板电泳时间比较($\bar{x}\pm s,\text{s}$)

组别	例数	术后 2 h	术后第 14 天	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	24.83±2.61	18.36±1.82	12.698	<0.01
对照组	38	25.15±2.34	22.64±2.09	4.932	<0.01
<i>t</i>			9.591		
<i>P</i>			<0.01		

表 6 两组患者治疗前后红细胞变形指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后 2 h	术后第 14 天	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	0.35±0.06	0.63±0.14	11.480	<0.01
对照组	38	0.37±0.08	0.42±0.09	5.663	<0.01
<i>t</i>			5.628		
<i>P</i>			<0.01		

2.5 DVT 发生率比较 治疗第 14 天后,治疗组 DVT 阳性率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 7.

表 7 两组 DVT 阳性率比较

组别	例数	DVT 阴性	DVT 阳性	DVT 阳性率(%)	χ^2	<i>P</i>
治疗组	39	38	1	2.56	4.073	0.044
对照组	38	32	6	15.79		

3 讨论

3.1 髋关节置换术后 PTS 的中西医病机和干预原则

髋关节置换术后由于创伤、术中牵拉等因素造成静脉内膜损伤,术前患肢缺乏运动、术后制动等因素造成静脉血流瘀滞,高龄、基础疾病、麻醉等因素造成血液呈高凝状态,诸多因素引起机体凝、止血系统失调,导致 PTS 形成,是发生 DVT 的极高危人群^[6]。研究表明,骨科大手术后 2h,D-D 峰值即可出现,说明凝血、纤溶系统在术后早期开始发挥明显作用,机体于术后早期即进入 PTS 形成阶段^[7]。本研究中亦观察到术后 2h,机体 FIG、D-D 和部分血液流变学指标均较正常值发生明显变化提示存在 PTS。临床针对 PTS 多采用药物预防(低分子肝素钙等)和物理预防(间歇式气压泵等),药物预防从延长凝血时间角度出发,存在增加围手术期出血等相关并发症,物理预防从改善血液流动性的角度出发,存在效果不确切性,因此髋关

节置换术后 PTS 的预防仍存在许多问题需进一步研究。

中医理论中心气充足、脉道通利和血液充盈是血液正常运行的基本条件,髋关节病变患者术前由于关节损伤,存在疼痛、跛行等症状,致血脉痹阻,影响营卫、气血、津液运行形成"脉痹";术中血液溢出脉道流注于肌肉之间,结聚壅滞,脉道内血液运行缓慢,气血瘀凝流注于经络形成"瘀血流注";术后肢体气血运行失畅,瘀血阻于脉络致滞塞不通,营血回流受阻致水津外溢形成"股肿"^[8]。髋关节病变患者多年老体衰,气血不旺,加之手术创伤、失血等因素,多处于气血两虚的状态,气虚血瘀是其常见证型。气为血帅,血为气母,血之运行有赖于气的推动,气虚则血行无力,停留成瘀,下肢为血脉之末,易发生血脉阻塞,故气虚血瘀证为由气病及血,应行补气调气以助卫,再活血通络以化瘀。采用中医药对 PTS 进行干预属"治未病"范畴,

中药安全性高、副作用低、服用方便等方面的优势使其日益受到重视。

3.2 补阳还五汤干预气虚血瘀证患者 PTS 的作用机理

补阳还五汤出自清代王清任所著《医林改错·下卷·癱瘓论》，意指大补元气以益气活血，使五成元气恢复，将气血、虚实辨证有机结合，为益气活血之名方^[9]。方中以黄芪为君药，生用取其补气固表之功效，重用则大补脾胃之元气，气旺以助血行；以当归为臣药，养血活血，化瘀而不伤血，力主通利血脉；辅以赤芍、桃仁活血清瘀、散湿消肿，以红花、川芎养血行气、通畅血脉，四药均为活血祛瘀之品，共为佐药，以地龙为使药，通经活络，以行药力。本研究遣方时针对髋关节置换术后气虚血瘀证患者的特点，适当加大活血化瘀药物的用量，减少黄芪、当归等补气药物用量，作到补正而不得邪，祛瘀而不伤正，气足则血行有力，瘀去则血脉通畅。

药理学研究表明，黄芪的有效成分黄芪皂甙可抑制血小板聚集，降低血液黏稠度；川芎的有效成分川芎嗪能促进微循环开放，抑制血栓素生物合成；当归、地龙、赤芍等均可影响纤维蛋白溶解活性^[10]。赖国林^[11]研究表明，补阳还五汤可降低实验大鼠全血黏度、纤维蛋白原等，对大鼠黏、浓、凝、聚的血液流变学特性具有改善作用，同时抑制血小板聚集，发挥抗血栓或溶血栓作用。本研究亦观察到，应用补阳还五汤治疗后，患者 FIB、D-D 和部分血液流变学指标明显改善，说明 PTS 的高凝状态得以改善，治疗组 DVT 发生率低于对照组说明补阳还五汤在预防髋关节置换术后 DVT 发生方面起到了积极的作用。

3.3 PTS 评估指标选取的依据

PTS 临床尚无严格的诊断标准，多通过血液学检查进行评估^[12]。凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间分别代表机体内、外源性凝血因子的水平，但在 PTS 的评估中灵敏性偏差，往往位于正常范围。D-D 是围手术期凝血和继发性纤溶激活的灵敏指标之一，变化幅度大，持续时间长，其水平升高代表机体产生了轻度凝血-纤溶反应的病理变化^[13]。FIB 为急性时相蛋白，参与了凝血的后期阶段，其水平升高代表机体 PTS 形成^[14]，二者可作为 PTS 评估的特异性分子标志物。血液流变学指标中血浆黏度反映了血液的粘滞性，其值越高代表血液的流动性愈差，血小板电泳时间延长提示血小板聚集性增加，红细胞变形指数代表红细胞在外力作用下改变形状的能力，红细胞正常的变形能力对保障血液的流动性和微循环有效灌注起重要作用，其值低下易形成血栓，血液流变学指标有助于对 PTS 尚未发生凝血-纤溶反应时的监测^[15]。需引起注意的是髋关节置换术后 PTS 原因复杂，实验室检测指标多且特异性不一，因此应术后动态监测进行综合评

估，以期减少深静脉血栓的发生。

3.4 研究的局限性

中药汤剂“量大味苦”的缺点及与术后麻醉药物消化道反应的叠加作用，导致治疗组存在因消化道反应脱落患者，补阳还五汤组方较为复杂，有效成分尚未明确致不能测定血液浓度，PTS 评估指标仅限于血液生化指标，受条件所限随访时间偏短，尚需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 张晶晶,冷超. 同型半胱氨酸水平对老年男性高血压患者血栓前状态及血栓事件的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(6):2877-2880.
- [2] 詹碧鸣,孙文华,董一飞,等. 老年高血压合并心房颤动患者脉压与血栓前状态分子标志物的关系研究[J]. 中国全科医学,2016,19(16):1887-1890.
- [3] 刘堂正,李其周. 补阳还五汤治疗骨科手术后深静脉血栓[J]. 吉林中医药,2017,37(1):49-51.
- [4] 中华医学会外科学会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. 中华外科杂志,2012,50(7):611-614.
- [5] 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,1994:186-189.
- [6] 中华医学会骨科分会. 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.
- [7] 陈泽爽,吕一,马俊义,等. 骨科大手术围手术期血浆 D-二聚体和纤维蛋白原动态监测及临床意义[J]. 浙江中西医结合杂志,2017,27(2):135-137.
- [8] 阿地里·阿里木,库德热提,孙康康,等. 骨科大手术后血栓前状态及深静脉血栓的中医学认识[J]. 新疆中医药,2014,32(1):3-7.
- [9] 周玮. 补阳还五汤治疗骨科术后深静脉血栓 63 例[J]. 西部中医药,2014,27(8):77-78.
- [10] 董昌海,梁发树,李茂瑞. 补阳还五汤防治骨科术后下肢深静脉血栓形成[J]. 光明中医,2016,31(21):3148-3149.
- [11] 赖国林. 补阳还五汤治疗高龄股骨粗隆间骨折术后肿胀 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(18):42-43.
- [12] 李培玉,鲁丽莎,向继林,等. 髋部骨折老年患者卧床时间与血栓前状态发生的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(12):1417-1420.
- [13] 王佳颖,胡晓勃,刘湘,等. D-二聚体阳性患者在临床科室的分布及其检测临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(10):1421-1422.
- [14] 张宏军,张延召,范克杰,等. 围手术期 D-二聚体和 FIB 检测对诊断老年髋部骨折术后并发深静脉血栓的临床意义[J]. 中医临床研究,2016,8(29):25-27.
- [15] 徐金海,马长山,潘长鸣. 补阳还五汤加减对下肢骨科手术后气虚血瘀患者凝血和血液流变学指标的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(4):37-40.

(收稿日期:2017-09-08)