

补阳还五汤对高龄股骨转子间骨折患者髋关节置换术后凝血与血液流变学指标的影响研究

杨 军 冯丽娜 贺自克
(河南省中医院关节科, 郑州, 450002)

摘要 目的:探讨补阳还五汤对高龄股骨转子间骨折患者髋关节置换术后凝血与血液流变学指标的影响。方法:将70例高龄股骨转子间骨折髋关节置换术后患者随机分为2组,治疗组($n=35$)采用中药汤剂补阳还五汤治疗,对照组($n=35$)采用低分子肝素治疗,观察2组受试对象治疗前、后凝血指标:凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、D-二聚体(D-dimer, D-D)与血液流变学指标:全血黏度高切、全血黏度中切、全血黏度低切、血浆黏度以及伤肢彩色多普勒超声检查结果的变化情况。结果:2组患者治疗前凝血指标:PT、APTT、D-D与血液流变学指标:全血黏度高切、全血黏度中切、全血黏度低切、血浆黏度比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后,2组患者凝血指标:PT、APTT、D-D与血液流变学指标:全血黏度高切、全血黏度中切、全血黏度低切、血浆黏度均显著改善,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组的改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);伤肢彩色多普勒超声检查结果显示,治疗组的静脉血栓(Venous Thrombosis, DVT)发生率明显少于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:补阳还五汤可以改善高龄股骨转子间骨折患者髋关节置换术后血液高凝状态,激活纤溶系统,调节血液黏度,从而降低DVT的发生率。

关键词 补阳还五汤;股骨转子间骨折;髋关节置换术;凝血;血液流变学

Effect of Buyang Huanwu Decoction on Coagulation and Blood Rheology Indexes in Aged Patients Receiving Hip Replacement for Intertrochanteric Fracture

Yang Jun, Feng Lina, He Zike

(Orthopedics Department in Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450002, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of Buyang Huanwu decoction on coagulation and blood rheology indexes in aged patients who received hip replacement for intertrochanteric fracture. **Methods:** Seventy cases of aged patients with intertrochanteric fracture who received hip replacement were randomly selected and divided into two groups. The experimental group ($n=35$) received traditional Buyang Huanwu decoction and the control group ($n=35$) received low molecular heparin therapy. To observe the coagulation indexes and hemorheology indexes of the two groups of subjects before and after treatment, including Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer (D-D) and other blood rheology indexes; high shear rate of whole blood viscosity, middle shear rate of whole blood viscosity, low shear rate of whole blood viscosity and plasma viscosity. **Results:** The blood coagulation indexes and hemorheology indexes before treatment between the two groups had no statistical significance ($P > 0.05$). After treatment, the two groups of patients' blood coagulation indexes and hemorheology indexes were all significantly improved, while the improvement of the experimental group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). The results of leg color doppler ultrasound examination showed that the incidence of venous thrombosis (DVT) in the experimental group is less than that in the control group, and the difference between the two groups has statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** Buyang Huanwu decoction can improve hypercoagulable state of aged patients who suffered intertrochanteric fracture and received hip replacement, activate fibrinolytic system, regulate blood viscosity and reduce the incidence of venous thrombosis (DVT).

Key Words Buyang Huanwu decoction; Intertrochanteric fracture; Hip replacement; Blood coagulation; Blood coagulation

中图分类号: R274.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.023

下肢静脉血栓是常见的周围血管疾病,血液高凝状态是引起静脉血栓形成的基本因素之一^[1]。先天性高凝状态原因有血栓抑制剂的缺乏、血纤维蛋

白原的异常、纤维蛋白溶解异常等,后天性高凝状态原因有创伤、休克、手术、肿瘤、长期使用雌激素、怀孕等;各种大型手术后血小板黏聚能力增

强；术后血清前纤维蛋白溶酶活化剂和纤维蛋白溶酶两者的抑制剂水平均有升高，从而使纤维蛋白溶解减少；脾切除术后由于血小板骤然增加，可增加血液凝固性，烧伤或严重脱水使血液浓缩，也可增加血液凝固性；晚期癌肿如肺癌、胰腺癌，其他如卵巢、前列腺、胃或结肠癌，当癌细胞破坏组织同时，常释放许多物质，如黏蛋白凝血活素等，某些酶的活性增高，降低抗凝血酶Ⅲ的水平，从而增加血液的凝固度大剂量应用止血药物，也可使血液呈高凝状态^[2-4]。人工髋关节置换术属于骨科大手术，术后并发症较多，其中以下肢深静脉血栓为常见^[5]，术后应用抗凝剂已为常规，但对于理想抗凝剂的选择却一直是近年来临床研究的焦点。本研究采用益气活血的补阳还五汤对患者进行治疗，观察其对凝血与血液流变学指标的影响，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省中医院2012年3月至2014年3月高龄股骨转子间骨折并予髋关节置换术的患者70例，男42例，女28例，年龄56~80岁，平均年龄(63.47 ± 5.84)岁，体重42~65 kg，平均体重(52.63 ± 8.72) kg；将其随机分为治疗组(n=35)和对照组(n=35)。

选取的患者全符合股骨转子间骨折的诊断标准^[6]：1)有直接或间接暴力的外伤史；2)无并发症的单纯性骨折，全身症状不明显；3)局部体征有疼痛、压痛肿胀、功能障碍、畸形、异常活动、骨摩擦音；4)X线片检查可以明确股骨转子间骨折的诊断。

排除标准^[7]：1)病理性骨折；2)开放性骨折；3)已有静脉血栓患者；4)此次手术前连续使用肝素、低分子量肝素、纤维蛋白溶解剂和口服抗凝剂的患者；5)合并血管、神经、内脏损伤患者；6)合并心、脑、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病患者；7)病情为重或无法接收口服药物或皮下注射药物治疗的患者。

1.2 治疗方法 手术均有同一组医师采用同一种手术方法进行。术后治疗组予中药汤剂补阳还五汤口服，1剂/d早晚分服，处方有生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花7味药组成；对照组予西药抗凝药物低分子肝素钙100 IU/次腹壁皮下注射，2次/d。2组均于术后第2天看是用药，连续用药7 d。研究观察间，2组均未再使用其他

已知对血凝及血液流变有影响的药物，术后常规应用抗生素及其他对症治疗，指导患者早期行肌肉收缩、关节活动等功能锻炼，同时观察有无并发症，并进行及时处理^[8]。

1.3 观察指标 监测患者入院后第1天、术后第2天、术后第8天的血常规、凝血4项、D-二聚体、血沉、血液黏度及双下肢血管彩超。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析，2组定量资料的比较采用t检验，计数资料的比较采用卡方检验，以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者在性别、年龄、体重的比较 治疗组：男22例，女13例，年龄58~80岁，平均年龄(66.55 ± 6.18)岁，体重44~65 kg，平均体重(53.36 ± 7.19) kg；对照组：男18例，女17例，年龄56~79岁，平均年龄(64.11 ± 6.51)岁，体重42~63 kg，平均体重(52.14 ± 8.22) kg。2组在性别、年龄、体重方面比较，差异均无统计学意义(均P>0.05)。见表1。

表1 2组患者在性别、年龄、体重的比较

组别	性别		年龄(岁)	体重(kg)
	男	女		
治疗组(n=35)	22	13	66.55 ± 6.18	53.36 ± 7.19
对照组(n=35)	18	17	64.11 ± 6.51	52.14 ± 8.22
χ^2/t	0.933		1.391	0.661
P	>0.05		>0.05	>0.05

2.2 2组患者治疗前、后凝血指标比较 2组患者治疗前凝血指标：PT、APTT、D-D比较，差异均无统计学意义(P>0.05)，治疗后，2组患者凝血指标：PT、APTT、D-D均显著改善，与治疗前比较，差异有统计学意义(P<0.05)，且治疗组的改善程度明显优于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 2组患者治疗前、后血液流变学指标比较 2组患者治疗前血液流变学指标：全血黏度高切、全血黏度中切、全血黏度低切、血浆黏度比较，差异均无统计学意义(P>0.05)，治疗后，2组患者血液流变学指标：全血黏度高切、全血黏度中切、全血黏度低切、血浆黏度均显著改善，与治疗前比较，差异有统计学意义(P<0.05)，且治疗组的改善程度明显优于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表2 2组患者治疗前、后凝血指标比较

组别	例数	PT(s)		APTT(s)		D-D(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	35	12.55 ± 1.19	14.54 ± 1.15	32.25 ± 6.53	37.75 ± 6.34	0.18 ± 0.12	0.12 ± 0.07
对照组	35	13.04 ± 1.22	16.11 ± 1.24	33.47 ± 5.84	42.03 ± 5.91	0.19 ± 0.11	0.17 ± 0.09
<i>t</i>		1.701	5.492	0.824	2.921	0.363	2.594
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表3 2组患者治疗前、后血液流变学指标比较 η/(mpa/s)

组别	例数	高切		中切		低切		血浆黏度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	35	5.93 ± 0.51	4.70 ± 0.47	8.57 ± 0.48	6.04 ± 0.45	12.56 ± 0.28	8.84 ± 0.37	1.98 ± 0.16	1.36 ± 0.14
对照组	35	5.98 ± 0.55	5.27 ± 0.49	8.52 ± 0.49	6.53 ± 0.48	12.62 ± 0.31	9.55 ± 0.34	1.94 ± 0.19	1.63 ± 0.15
<i>t</i>		0.394	4.966	0.431	4.406	0.850	8.360	0.952	7.785
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 2组DVT发生率的情况比较 伤肢彩色多普勒超声检查结果显示,治疗组的DVT发生率(5.71%)明显少于对照组(25.71%),2组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表4。

表4 静脉血栓(DVT)发生率的情况

组别	例数	DVT发生率[例(%)]
治疗组	35	2(5.71%)
对照组	35	9(25.71%)
χ^2/t		3.879
<i>P</i>		<0.05

3 讨论

下肢深静脉血栓是髋关节置换术后最常见的并发症之一^[9]。十九世纪中期Virchow^[10]提出深静脉血栓形成的3大因素有:1)静脉血流滞缓:手术中脊髓麻醉或全身麻醉导致周围静脉扩张静脉流速减慢,手术中由于麻醉作用致使下肢肌内完全麻痹失去收缩功能,术后又因切口疼痛和其他原因,卧床休息下肢肌肉处于松弛状态,致使血流滞缓诱发下肢静脉血栓形成。血栓发生率。2)静脉壁的损伤:a、化学性损伤,静脉内注射各种刺激性溶液和高渗溶液,如各种抗生素有机碘溶液高渗葡萄糖溶液等,均能在不同程度上刺激静脉内膜,导致静脉炎和静脉血栓形成;b、机械性损伤,静脉局部挫伤撕裂伤或骨折碎片创伤,均可产生静脉血栓,形成股骨颈骨折损伤,股总静脉骨盆骨折,常能损伤髂总静脉,或其分支均,可并发髂股静脉血栓形成;c、感染性损伤化脓性血栓性静脉炎由静脉周围感染灶引起较为少见,如感染性子宫内膜炎,可引起子宫静脉的脓毒性血栓性静脉炎。3)血液高凝状态,这是引起静脉血栓形成的最基本的重要因素,各种大型手术是引起高凝状血小板黏聚能力增强,术后血清前纤维蛋白溶

酶活化剂和纤维蛋白溶酶两者的抑制剂水平均有升高,从而使纤维蛋白溶解减少;脾切除术后,由于血小板骤然增加,可增加血液凝固性;烧伤或严重脱水,使血液浓缩也可增加血液凝固性,晚期肿瘤如肺癌、胰腺癌,其他如卵巢癌、前列腺癌、胃癌或结肠癌,当癌细胞破坏组织时常释放许多物质,如黏蛋白凝血活素等。某些酶的活性增高,也可使血凝固,避孕药可降低抗凝血酶Ⅲ的水平,从而增加血液的凝固度,大剂量应用止血药物,也可使血液呈高凝状态^[11]。

补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》一书,由黄芪120g、当归尾6g、赤芍4.5g、地龙3g、川芎3g、桃仁3g、红花3g组成,该方问世以来颇受医家尊崇^[12]。本方具有补气活血,祛瘀通络之功效,主治中风后遗症,是治疗中风后遗症的代表方剂,现代常用本方治疗脑血管病所致的偏瘫及其后遗症,动脉硬化,小儿麻痹后遗症,以及其他原因所致之偏瘫、截瘫、单瘫、面神经麻痹辨证属气虚血瘀者,也用于治疗神经精神系统的各种神经痛、神经衰弱、癫痫等;心血管系统的冠心病、高血压、肺心病、闭塞性动脉硬化、血栓闭塞性脉管炎、下肢静脉曲张,以及慢性肾炎、糖尿病、前列腺增生等属气虚血瘀者^[13]。该方剂对脑微循环有改善,促进损伤后神经元的修复,有中枢性镇静、镇痛作用,对血液循环的强大影响,降低血压改善微循环,抗凝、抗动脉硬化、抗血栓作用,对脑血管意外后遗症以及其他血管、血流因素引起的偏瘫、截瘫等运动障碍起到十分积极的治疗作用^[14]。其作用机制^[15]为:黄芪对钙调蛋白有非常显著的抑制作用,从而抑制磷酸二酯酶的活性,使血小板内cAMP升高,抑制血小板功能,抑制血小板聚集,提高PGI₂和NO水平,降低TXA₂/PGI₂比

例,降低全血黏度,改善血液流变性,抑制血栓形成。当归所含阿魏酸可减慢心脏传导,延长有效不应期,消除折返,延长平台期,抑制异位节律点,提高致颤阈,从而具有抗心律失常的作用;当归注射液可扩张冠状动脉,增加冠脉血流,降低心肌耗氧量,对抗心肌缺血,显著缩小心肌缺血/再灌注损伤心肌梗死的体积;能抑制血小板聚集,降低血流黏滞度,抑制血栓形成,降血脂,抗动脉硬化。川芎所含川芎嗪能增加心肌收缩力,激活腺苷环化酶,增加心肌细胞内 cAMP,抑制 Ca^{2+} 内流;显著扩张冠状动脉,增加冠脉血流,同时通过增加机体内源性 SOD 活性,降低丙二醛(MDA)水平而减轻心肌缺血及再灌注损伤;川芎嗪能扩张周围血管,改善微循环,同时能抑制多种原因所致血小板聚集,激活纤溶酶原,降低血黏度,抗血栓形成。桃仁提取物能降低周围血管阻力,增加脑血流量,促进纤溶,使出血及凝血时间显著延长,抑制血栓形成。红花能轻度兴奋心脏,显著扩张血管及降低血压,降低冠脉阻力,增加冠脉血流,对心肌缺血有显著保护作用;能缩小心肌梗死范围,对抗心律失常,同时能改善微循环,抗凝血,降低全血黏度,抑制血小板聚集和血栓形成;红花油具有明显降血脂作用,使主动脉斑块面积缩小,而且有明显逆转作用,从而具有抗动脉粥样硬化作用。使药地龙有明显的降血压和抗心律失常作用,从地龙中提取的溶栓酶可使纤维蛋白原下降,凝血酶时间、凝血酶原时间、白陶土部分凝血酶时间延长;其所含纤溶酶和纤溶酶原激活物则具有良好的溶栓作用,使血小板聚集性、全血黏度及血浆黏度,以及红细胞刚性指数下降。本研究将补阳还五汤应用于髌关节置换术后患者,结果证明补阳还五汤可以改善高龄股骨转子间骨折患者髌关节置换术后血液高凝状态,激活纤溶系统,调节血液黏度,从而降低 DVT 的发生率,值得临床推广。

参考文献

[1] 杨林,张利召,居永平,等. 股骨干骨折并发下肢深静脉血栓的危

险因素分析[J]. 中华创伤骨科杂志,2015,17(9):751-756.

- [2] Schulman S. Distal deep vein thrombosis—a benign disease? [J]. *Thromb Res*,2014,134(1):5-6.
- [3] 王纪坤,曹南娟. 桃红四物汤加减预防老年人髌部骨折术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(12):1133-1135.
- [4] 卢绍梁,丁玲,余海波,等. 利伐沙班预防高龄股骨颈骨折患者髌关节置换术前血液高凝状态及深静脉血栓形成的效果[J]. 广东医学,2015,36(9):1426-1429.
- [5] Dua A, Desai S S, Heller J A. National Incidence and Ten-Year Trends in Deep Vein Thrombosis Following Total Knee and Total Hip Replacement[J]. *Journal of Vascular Surgery*,2015,62(3):806.
- [6] 杨晓东,孙建军,张浩. 短棒外固定支架治疗高龄股骨转子间骨折[J]. 中华创伤杂志,2015,31(10):947-948.
- [7] 刘波,方国安,金秀国,等. 口服抗凝剂患者凝血因子促凝活性及其与 INR 的关系[J]. 上海医学检验杂志,2001,16(3):163,176.
- [8] Engelberger RP, Alatri A, Qanadli SD, et al. Catheter-based treatment for acute deep vein thrombosis [J]. *Rev Med Suisse*, 2015, 11(460):348-351.
- [9] Wade R, Sideris E, Paton F, et al. Graduated compression stockings for the prevention of deep-vein thrombosis in postoperative surgical patients: a systematic review and economic model with a value of information analysis[J]. *Health Technol Assess*,2015,19(98):1-220.
- [10] Lehle K, Philipp A, Zeman F, et al. Technical-Induced Hemolysis in Patients with Respiratory Failure Supported with Veno-Venous ECMO-Prevalence and Risk Factors [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143527.
- [11] Saadatnia M, Salehi M, Movahedian A, et al. Factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II GA20210, and methylenetetrahydrofolate reductase in cerebral venous and sinus thrombosis: A case-control study [J]. *J Res Med Sci*,2015,20(6):554-562.
- [12] 熊丽辉,苏朋朋,王忠. 基于古籍整理的气虚血瘀证病证方药研究[J]. 中医杂志,2015,56(19):1645-1647.
- [13] 黄爱华. 补阳还五汤治疗中风偏瘫后遗症临床疗效分析[J]. 中药药理与临床,2015,31(3):161-163.
- [14] 陶恩学. 补阳还五汤结合西药治疗脑血栓[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(18):181-183.
- [15] 高晓红,焦海胜,张雪琛. 黄芪多糖对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的增殖作用研究[J]. 中国药房,2015,26(22):3079-3082.

(2015-12-03 收稿 责任编辑:王明)