

# “芪箭消栓通”联合利伐沙班对人工全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的干预作用研究

——附42例临床资料

杨 静 王 峰 王植荣

(河北省沧州中西医结合医院, 河北沧州 061001)

**摘 要** 目的:观察自拟中药方“芪箭消栓通”颗粒剂口服联合利伐沙班对人工全膝关节置换术(TKA)后患者血清炎症因子、凝血功能及下肢深静脉血栓形成的干预作用。方法:84例需行人工全膝关节置换术的患者随机分为治疗组与对照组,每组42例。患者入组后择期行全膝关节置换术,术后均予抗感染、营养支持、镇痛等对症治疗。对照组在此基础上于术后8 h开始口服利伐沙班10 mg/次,每日1次;治疗组在对照组治疗的基础上于术后次日开始给予芪箭消栓通颗粒剂口服,每日1剂。2组疗程均为14 d。比较2组患者术前及术后各时期血红蛋白水平、凝血功能指标[D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]及炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)]水平变化情况,并记录下肢深静脉血栓(LEDVT)发生率及不良反应发生情况。结果:2组患者术后1 d时血红蛋白水平开始下降,与术前比较有统计学差异( $P<0.05$ ),术后4 d时降至最低( $P<0.05$ ),术后7 d时开始恢复至正常或正常偏低水平;治疗组术后4 d、7 d、14 d时血红蛋白水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。2组患者术后7 d、14 d时D-D、FIB较术后1 d时明显降低( $P<0.05$ ),APTT、PT较术后1 d时明显升高( $P<0.05$ ),术后14 d时改变更为明显( $P<0.05$ );治疗组术后7 d、14 d时上述指标与对照组比较有统计学差异( $P<0.05$ )。2组患者术后1 d时hs-CRP、IL-6水平均明显高于术前水平( $P<0.05$ ),术后7 d时显著下降( $P<0.05$ ),术后14 d时继续降低( $P<0.05$ );治疗组术后7 d、14 d时上述指标均明显低于对照组( $P<0.05$ )。治疗期间治疗组LEDVT发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:芪箭消栓通颗粒剂联合利伐沙班可明显改善人工全膝关节置换术后患者凝血状态,减少炎症因子,提升血红蛋白水平,对预防LEDVT形成及改善术后贫血状态具有较好的临床疗效,且安全性良好。

**关键词** 膝关节;人工关节置换术;手术后并发症;下肢;静脉血栓形成;芪箭消栓通;利伐沙班

**中图分类号** R684.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)08-0040-04

**基金项目** 河北省中医药管理局2020年度中医药类科研计划课题(2020495)

下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis of lower extremity, LEDVT)是指血液在下肢深静脉内异常凝结而引起的静脉回流障碍性疾病<sup>[1]</sup>,一旦血栓脱落,还可引起致命性的肺栓塞<sup>[2]</sup>。LEDVT是人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)围术期常见的并发症。据国内文献报道,在骨科大手术后LEDVT发病率为11.8%~58.2%<sup>[3]</sup>。利伐沙班不需要凝血酶Ⅲ参与即可拮抗游离和结合的Xa因子,在预防深静脉血栓发生方面,效果优于低分子肝素,临床常用于髋、膝关节置换术后LEDVT的预防<sup>[4]</sup>。临床研究表明,预防性应用利伐沙班后仍有较高的LEDVT发生率。近年来,中医药在防治LEDVT方面取得了较好的疗效<sup>[5]</sup>。芪箭消栓通中

药方是北京中医药大学终身教授、全国名中医王庆国教授治疗血栓经验方,临床疗效良好。本研究观察了芪箭消栓通联合利伐沙班对人工全膝关节置换术后炎症因子、凝血功能及LEDVT形成的干预作用,并与术后单纯使用利伐沙班的对照组做疗效比较,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2018年6月至2020年11月于河北省沧州中西医结合医院骨关节外科住院拟行人工全膝关节置换术的患者84例,采用随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组42例。2组患者性别、年龄、部位等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究经河北

省沧州中西医结合医院伦理委员会审批通过(2021-KY-006.1)。

1.2 诊断标准 参照《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》<sup>[6]</sup>中膝骨关节炎诊断标准。(1)近1个月内反复发作的膝关节疼痛;(2)X线摄片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节边缘骨赘形成;(3)年龄 $\geq 50$ 岁;(4)晨僵时间 $\leq 30$  min;(5)活动时有关节摩擦音(感)。满足第一条及其他条目中的任意2条即可诊断。全膝关节置换术手术指征:严重的膝关节多间室骨关节炎,尤其伴有各种畸形;术后15年生存率为88%~89%。

1.3 纳入标准 符合膝骨关节炎诊断标准且符合人工全膝关节置换术手术指征;年龄18~70岁;均为初次接受单侧全膝关节置换术;术前行双下肢静脉彩超检查提示无深静脉血栓;受试者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 患有静脉炎、静脉曲张、淋巴管炎等与静脉血栓相似的疾病者;曾长时间使用抗凝、抗血小板聚集和纤溶等药物者;患有严重肝肾功能不全、血液系统疾病者;对多种药物过敏或过敏体质者;既往有精神疾病病史者。

## 2 治疗方法

2组患者均按统一的临床路径完成TKA术前准备,手术均采用蛛网膜下腔阻滞麻醉,按膝关节置换流程进行手术治疗。手术采用膝前正中切口,取髌骨旁内侧入路,均使用骨水泥固定人工关节(上海涉骏医疗科技有限公司,国械注进:20163462627),术毕置引流管后逐层关闭切口。术后2组均予常规抗感染、营养支持、镇痛等对症治疗。2组患者手术时长、术中出血量及术后引流量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.1 对照组 术后8 h(术后第二天清晨)开始予利伐沙班片(Bayer Schering Pharma AG,批准文号:H20140132)口服,10 mg/次,1次/d,连续服用14 d。

2.2 治疗组 在对照组干预的基础上加用芪箭消栓通中药颗粒剂口服。药物组成:黄芪30 g,鬼箭羽20 g,木瓜20 g,三棱10 g,土鳖虫6 g,水蛭6 g,连翘30 g。中药配方颗粒由北京康仁堂药业有限公司提供。每日1剂,早晚开水冲服,连续服用14 d。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

3.1.1 血红蛋白水平 清晨空腹采集患者外周血,运用全自动血细胞分析仪[XE-5000型,希森美康医

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

组别	性别/例		部位/例		年龄	身高	体质量
	男	女	左	右	( $\bar{x}\pm s$ )/岁	( $\bar{x}\pm s$ )/cm	( $\bar{x}\pm s$ )/kg
治疗组	22	20	24	18	62.86 $\pm$ 4.55	163.50 $\pm$ 8.55	63.69 $\pm$ 12.03
对照组	23	19	22	20	64.55 $\pm$ 3.26	165.81 $\pm$ 4.19	61.21 $\pm$ 11.73
$F/\chi^2$	0.480		0.192		4.236	17.263	0.578
$P$	0.827		0.661		0.054	0.121	0.342

用电子(上海)有限公司]应用比色法测定2组患者术前和术后1、4、7、14 d时血红蛋白水平。

3.1.2 凝血功能指标 清晨空腹采集患者外周血,运用全自动凝血分析仪[CS-S100型,希森美康医用电子(上海)有限公司]检测2组患者术前和术后1、7、14 d时D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

3.1.3 炎症因子水平 2组患者术前和术后1、7、14 d时运用全自动生化分析仪(日立7600-210)乳胶免疫比浊法检测外周血超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,应用化学发光法检测血清白介素-6(IL-6)水平。

3.1.4 LEDVT发生例数及发生率 LEDVT诊断标准参照中华医学会外科学分会血管外科学组2017年制定的《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》<sup>[1]</sup>;所有病例在发病之前多数具有手术史,发病急速,下肢肿胀疼痛,皮肤颜色变暗并且温度升高,彩色多普勒超声检查显示异常。高度怀疑LEDVT形成者立即行双下肢彩色多普勒超声检查,其他无症状和体征的患者于术后1、7、14 d常规行双下肢彩色多普勒超声显像仪检查,显示特征性异常时即可确诊LEDVT<sup>[7]</sup>。统计2组患者LEDVT发生例数,并计算发生率。

3.1.5 不良反应发生情况 记录2组患者治疗期间伤口出血、皮下瘀斑、血尿、口腔黏膜出血及其他出血征象等不良反应发生情况,并严密监测有无药物过敏等不良反应。

3.2 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件对数据进行统计学分析。计数资料以例及百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。服从正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;组内不同时间点比较采用配对 $t$ 检验,组内多时间点比较采用重复测量方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3.3 干预结果

3.3.1 2组患者手术前后血红蛋白水平比较 术前2组患者血红蛋白水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),手术前后组内及组间比较见表2。术后7、

14 d时2组患者血红蛋白水平与本组术前比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

3.3.2 2组患者手术前后凝血功能指标比较 术前2组患者各项凝血功能指标比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 术后各时间点组内及组间比较见表3。

3.3.3 2组患者手术前后炎症因子水平比较 术前2组患者hs-CRP、IL-6水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 术后各时间点组内及组间比较见表4。

表2 治疗组与对照组患者手术前后血红蛋白水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ ) 单位: g/L

组别	例数	术前	术后1 d	术后4 d	术后7 d	术后14 d
治疗组	42	118.71±9.30	99.40±24.21 <sup>*</sup>	84.40±10.25 <sup>#</sup>	105.14±10.64 <sup>#</sup>	118.74±12.43 <sup>#</sup>
对照组	42	117.26±15.32	101.38±19.19 <sup>*</sup>	79.26±9.81 <sup>*</sup>	97.95±19.45	108.26±13.19

注:与本组术前比较,  $\star P<0.05$ ;与本组其他时期比较,  $\# P<0.05$ ;与同期对照组比较,  $\# P<0.05$ 。

表3 治疗组与对照组患者手术前后凝血功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	D-D/ (mg/L)	FIB/ (g/L)	APTT/s	PT/s
治疗组	42	术前	0.27±0.12	3.07±0.86	35.94±10.45	12.71±1.60
		术后1 d	5.47±1.92 <sup>*</sup>	5.50±1.15 <sup>*</sup>	31.16±5.47 <sup>*</sup>	9.99±2.12 <sup>*</sup>
		术后7 d	3.18±1.23 <sup>△#</sup>	3.47±1.02 <sup>△#</sup>	44.65±9.06 <sup>△#</sup>	13.81±2.51 <sup>△#</sup>
		术后14 d	2.06±0.69 <sup>△#</sup>	3.06±0.89 <sup>△#</sup>	46.01±8.42 <sup>△#</sup>	15.79±4.15 <sup>△#</sup>
对照组	42	术前	0.24±0.12	2.58±0.69	37.96±6.17	13.29±1.65
		术后1 d	5.55±1.98 <sup>*</sup>	5.65±1.14 <sup>*</sup>	32.21±6.56 <sup>*</sup>	9.20±2.50 <sup>*</sup>
		术后7 d	4.21±1.83 <sup>△</sup>	4.52±1.31 <sup>△</sup>	40.81±7.49 <sup>△</sup>	12.50±3.26 <sup>△</sup>
		术后14 d	2.46±1.05 <sup>△△</sup>	3.78±0.93 <sup>△△</sup>	44.89±9.88 <sup>△△</sup>	14.03±3.24 <sup>△△</sup>

注:与本组术前比较,  $\star P<0.05$ ;与本组术后1 d比较,  $\blacktriangle P<0.05$ ;与本组术后7 d比较,  $\triangle P<0.05$ ;与同期对照组比较,  $\# P<0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者手术前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	超敏C反应蛋白/ (mg/L)				白介素-6/ (pg/mL)			
		术前	术后1 d	术后7 d	术后14 d	术前	术后1 d	术后7 d	术后14 d
治疗组	42	7.32±1.86	89.27±15.66 <sup>*</sup>	21.78±8.65 <sup>△#</sup>	6.75±2.68 <sup>△#</sup>	1.83±0.84	3.39±0.90 <sup>*</sup>	2.54±0.16 <sup>△#</sup>	1.44±0.63 <sup>△#</sup>
对照组	42	7.24±1.78	85.02±9.40 <sup>*</sup>	27.14±6.44 <sup>△</sup>	9.34±3.18 <sup>△△</sup>	1.86±0.30	3.44±0.58 <sup>*</sup>	2.81±0.27 <sup>△</sup>	1.87±0.93 <sup>△△</sup>

注:与本组术前比较,  $\star P<0.05$ ;与本组术后1 d比较,  $\blacktriangle P<0.05$ , 与本组术后7 d比较,  $\triangle P<0.05$ ;与同期对照组比较,  $\# P<0.05$ 。

3.3.4 2组患者LEDVT发生例数及发生率比较 见表5。

表5 治疗组与对照组患者LEDVT发生例数及发生率比较

组别	例数	LEDVT/例	发生率/%
治疗组	42	4	9.52
对照组	42	11	26.19
$\chi^2$	-	-	3.977
$P$	-	-	0.046

3.4 不良反应发生情况 治疗期间2组患者均无药物过敏反应。治疗组出现牙龈出血1例, 对照组出现患侧下肢皮肤轻度皮下瘀斑1例, 经局部对症处理后好转。2组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 4 讨论

随着社会的发展进步和生活条件的提高, 越来越多的膝关节骨性关节炎患者选择TKA治疗来提高生命质量。深静脉血栓 (DVT) 是术后最为常见的并发症, 大部分出现在术后24~48 h<sup>[8]</sup>, 极大威胁患者的生命。DVT形成的因素很多, 包括手术创伤失血过多、静脉壁损伤、麻醉、感染、机体应激性损伤致血液高凝状态及术后制动等导致血流缓慢等<sup>[9]</sup>。

利伐沙班是一种新型口服抗凝药物, 直接抑制因子Xa而发挥抗凝作用, 进而有效抑制血栓形成。与传统的抗凝药物比较, 因其给药方便、并发症少、不需常规监测凝血、治疗窗宽、无反跳和抵消、与食物或其他药物无相互作用、起效快、不需要桥接抗凝等优势, 目前在预防和治疗下肢静脉血栓方面得到广泛应用<sup>[10]</sup>, 但研究表明预防性应用利伐沙班仍有较高的LEDVT发生率。

中医学认为TKA术后患者气血亏虚, “气虚血必瘀”, 气虚不能行血, 血瘀脉络而致血栓形成, 治宜益气活血通络<sup>[11]</sup>。芪箭消栓通为本院治栓经验方, 功在益气活血化瘀。方中黄芪益气行滞, 鬼箭羽活血逐瘀, 二者共为君药; 三棱破血逐瘀, 土鳖虫、水蛭皆为虫类药, 具有逐瘀通经之功, 三者共为臣药; 连翘清热解毒, 木瓜化湿通络, 又善下行, 引诸药于下肢, 二者共为佐药。全方

共奏益气活血、化瘀通络之效。现代药理学研究显示, 黄芪可通过抑制钙调蛋白 (CaM) 而抑制磷酸二酯酶 (PDE) 的活性, 使血小板内环磷腺苷 (cAMP) 水解减少, 含量增高, 从而抑制血小板聚集, 发挥延长血栓形成时间的作用<sup>[12]</sup>; 鬼箭羽提取物总黄酮具有清除超氧阴离子自由基的能力, 其黄酮成分可抑制迟发型超敏反应 (DTH), 起到抗炎、抗氧化的作用<sup>[13]</sup>; 连翘的药理学活性主要体现在抗炎活性、抗氧化衰老活性方面<sup>[14]</sup>; 水蛭含有水蛭素、抗栓素等物质, 可降低血液黏稠度, 具有很强的抗凝溶栓作用<sup>[15]</sup>。姜珊等<sup>[16]</sup>研究发现土鳖虫活性肽成分能显著降低血液黏度及血小板计数。三棱总黄酮具有较强的抗血小板聚集及抗血栓作用<sup>[17]</sup>。木瓜中的有效

药理成分——木瓜总皂苷具有降低巨噬细胞吞噬功能、改善微循环、抗炎、消肿等作用<sup>[18]</sup>。以上药理学研究表明,芪箭消栓通能通过多种机制起到抗炎、预防血栓的作用。

D-D是胶原纤维蛋白的特异降解产物,可反映高凝状态与继发性纤溶亢进的存在,是静脉血栓发病的风险预测因子,与静脉血栓栓塞、复发、短期死亡率具有显著相关性<sup>[19]</sup>。FIB作为凝血因子I,是纤维蛋白血栓形成的原料,可直接参与体内的凝血过程,介导血小板聚集,使血液黏度增高处于高凝状态,从而促使血栓形成。炎症与血栓形成关系密切,炎症促进血液高凝状态,易导致血栓形成<sup>[20]</sup>。IL-6属促炎症细胞因子,能增加纤维蛋白原,降低纤溶功能,从而诱导机体处于高凝状态,促进血小板聚集,增加静脉血栓栓塞症(VTE)形成风险<sup>[21]</sup>。CRP是一种急性期的蛋白,可通过刺激以及诱导单核细胞分泌组织因子,从而使机体产生凝血反应并形成血栓。

本研究结果表明,在利伐沙班基础上加用芪箭消栓通颗粒剂干预人工全膝关节置换术后患者,可明显降低LEDVT发生率,改善术后炎症反应程度和血液高凝状态,有效预防LEDVT发生,安全性良好。此外,加用芪箭消栓通还可显著提升患者术后4、7、14 d时血红蛋白水平,这可能与其配伍大剂量补气活血药物,起到补气生血、化瘀生新的作用有关。考虑到本研究样本量小,观察、随访时间短,为单中心研究,下一步拟进行多中心大规模研究以进一步验证本研究得出的结论。

#### 参考文献

- [1] 李晓强,张福先,王深明.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J].中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):250.
- [2] 孙灏,魏俊强,刘利蕊,等.股骨干骨折患者围手术期发生下肢深静脉血栓的特点[J].中国现代医学杂志,2017,27(18):93.
- [3] 邱贵兴,戴尅戎,杨庆铭,等.预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议——深静脉血栓形成预防座谈会纪要[J].中华骨科杂志,2005,25(10):636.
- [4] 甘彦峰,黄奇,高峰.利伐沙班对髌膝置换术后抗凝疗效的临床观察[J].中国医药指南,2015,13(28):66.
- [5] 章丽琴,徐志文,俞北伟,等.中医药综合措施对骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的监测和防治[J].中华中医药学刊,2015,33(4):993.
- [6] 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.
- [7] DINE C J, WALLACH S L. Does this patient need ultrasonography of the leg to evaluate for deep vein thrombosis? [J]. Clevel Clin J Med, 2015, 82(3): 153.
- [8] TAMURA Y, MORI S, ASADA S, et al. Enhanced pre-operative thrombolytic status is associated with the incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. Thromb J, 2014, 12: 11.
- [9] 谭晶,孟钰童,张里程,等.创伤脊柱骨折患者术后深静脉血栓形成的发病危险因素分析[J].解放军医学院学报,2016,37(7):713.
- [10] KRUGER P C, EIKELBOOM J W, DOUKETIS J D, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management[J]. Med J Aust, 2019, 210(11): 516.
- [11] 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.
- [12] 马宏秀,张治祥.黄芪的药理研究进展[J].陕西中医学院学报,2004,27(5):73.
- [13] 孙瑞茜,彭静,郭健,等.鬼箭羽的现代药理作用研究成果[J].环球中医药,2015,8(2):245.
- [14] 张天锡,史磊,刘雯,等.连翘化学成分、药理活性现代研究[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(12):222.
- [15] 欧阳罗丹,胡小松,牛明,等.基于网络药理学的水蛭活血化瘀的作用机制研究[J].中国中药杂志,2018,43(9):1901.
- [16] 姜珊,王少平,代龙,等.土鳖虫活性肽组分对急性血瘀模型大鼠血液流变学、血脂四项指标及血液因子含量的影响[J].食品与机械,2020,36(1):175.
- [17] 汤雅敏,何畅,杨玉洁,等.中药三棱不同来源植物三棱和黑三棱的现代研究进展[J].中国现代中药,2018,20(1):110.
- [18] 陈日来,吴廷俊,戴跃进.四种木瓜主要化学成分的比较[J].华西药学杂志,2000,15(1):38.
- [19] KELLER K, BEULE J, SCHULZ A, et al. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism[J]. Adv Med Sci, 2015, 60(2): 204.
- [20] VAZQUEZ-GARZA E, JERJES-SANCHEZ C, NAVARRETE A, et al. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 44(3): 377.
- [21] 刘建华.血清CRP、IL-6、D-D水平联合检测在下肢深静脉血栓患者预后评估中的价值[J].临床研究,2018,26(9):142.

第一作者:杨静(1984—),男,医学硕士,主治医师,从事心血管疾病的诊断与治疗研究。  
dayiboshi1984@163.com

收稿日期:2020-12-28

编辑:吴宁 蔡强