

低分子肝素联合血栓通治疗下肢深静脉血栓形成疗效分析

陈魁, 史吏, 潘浩, 郑继行, 艾鹏, 陈聪, 邓超频

温州医科大学附属第二医院, 育英儿童医院, 浙江 温州 325027

[摘要] 目的: 观察低分子肝素联合血栓通治疗下肢深静脉血栓的临床疗效。方法: 将 68 例下肢深静脉血栓患者按简单随机法分为联合组和对照组各 34 例, 对照组采用尿激酶、低分子肝素治疗, 联合组在对照组的基础加用血栓通治疗; 观察比较 2 组治疗前后腿围差值、疼痛视觉模拟评分法 (VAS) 评分、凝血功能 [包括 D 二聚体 (DD)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT)]、中医证候疗效以及血液流变学等项目。结果: 证候疗效总有效率联合组为 91.18%, 对照组为 79.41%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后联合组髌骨腿围差值、胫骨腿围差值、VAS 评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后联合组 DD、FIB、PT、APTT 及全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞压积等指标改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 低分子肝素与血栓通联合应用于下肢深静脉血栓的治疗, 可有效改善患者血液流变学指标, 改善凝血, 缓解疼痛, 效果优于单用低分子肝素。

[关键词] 下肢深静脉血栓; 凝血状态; 低分子肝素; 血栓通

[中图分类号] R543.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 08-0053-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.08.015

Curative Effect Observation of Low Molecular Weight Heparin Combined with Xueshuantong for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis

CHEN Kui, SHI Li, PAN Hao, ZHENG Jixing, AI Peng, CHEN Cong, DENG Chaopin

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of low molecular weight heparin combined with Xueshuantong for lower extremity deep venous thrombosis. **Methods:** Divided 68 cases of patients with lower extremity deep venous thrombosis into the combination group and the control group randomly by simple random method, 34 cases in each group. The control group was given urokinase low molecular weight heparin for treatment, while the combination group was additionally given Chinese medicine preparation of Xueshuantong. Observed and compared the indexes such as the differences of muscle circumference before and after treatment, scores of visual analogue scale (VAS), coagulation function, including d-dimer (DD), fibrinogen (FIB), prothrombin time (PT), activated and partial thromboplastin time (APTT), curative effect of Chinese medicine syndrome and hemorheology. **Results:** The total effective rate of curative effect of syndrome was 91.18% in the combination group and 79.41% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the muscle circumference difference of patella and tibia and VAS score in the combination group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of indexes such as DD, FIB, PT and APTT as well as whole low blood viscosity, whole high blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit in the combination group were all better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of low molecular weight heparin combined with Xueshuantong for lower extremity deep venous thrombosis can effectively improve the hemorheological indexes of patients, improve blood coagulation and relieve pain. Its effect is better than that of single low molecular heparin.

Keywords: Lower extremity deep venous thrombosis; Coagulation state; Low molecular weight heparin; Xueshuantong

深静脉血栓 (Deep Vein Thrombosis, DVT) 是临床骨科创伤后常见的并发症, 骨折后患者接受治疗后长时间的制动可导致 DVT 的形成。目前世界范围内对 DVT 的预防有药物预防、

机械预防、生活习惯预防^[1-2]。临床上以药物预防为主, 常用药物有普通肝素、华法林、低分子肝素等。普通肝素是临床用于预防 DVT 的经典药物, 但肝素会导致血小板水平降低, 还

[收稿日期] 2018-03-01

[作者简介] 陈魁 (1983-), 男, 医师, 研究方向: 血管外科。

[通信作者] 邓超频, E-mail: d78379@163.com。

会引起出血的不良反应；华法林也会导致出血的发生，故不能作为常规药物使用^[9]。低分子肝素是新型的抗血栓形成的药物，与普通肝素相比可有效降低出血发生的几率，具有半衰期长、不延长出血时间、安全性高等优点，但也有研究报道低分子肝素的使用会引起硬膜外水肿的发生^[10]。因此预防DVT的药物应用备受关注。中医药治疗本病多从整体观念出发，辨证论治，通过分析DVT发病机制，从而选择合适的药物治疗。中医学认为DVT属脉痹、瘀血流注、肿胀等范畴，其发病多与创伤、手术、长时间制动等相关，多因术后患者体虚，气血失和，经脉瘀阻而发病。基于本病病机为瘀阻脉络，本研究应用尿激酶、低分子肝素联合血栓通治疗DVT，取得显著疗效，现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年12月—2017年12月在本院诊治的68例下肢深静脉血栓患者，按照入院顺序排序后根据奇偶数字法分为联合组和对照组，各34例。联合组男19例，女15例；年龄31~70岁，平均(53.96±18.95)岁；混合型14例，周围型16例，中央型4例。对照组男18例，女16例；年龄30~70岁，平均(54.14±19.02)岁；混合型15例，周围型17例，中央型2例。2组患者的性别、年龄、血栓发生类型等基线资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断符合《下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)》^[11]中相关标准：①急性发病，患肢疼痛、压痛、肿胀；②患肢皮温过高；③患肢发生浅静脉曲张；④患肢直腿伸踝实验(+)；⑤彩超检查排除静脉曲张、丹毒、急性淋巴管炎等。

1.3 辨证标准 符合《中医病证诊断疗效标准》^[12]、《中医外科学》^[13]中辨证为湿热瘀阻脉络证型：患者症状为下肢肿胀，疼痛，皮温升高，肤色暗红，舌质淡紫伴有瘀斑，舌苔黄，脉弦数。

1.4 纳入标准 ①患者为骨折手术患者，年龄20~80岁；②符合上述DVT的西医诊断标准；③术前检查DVT结果为(-)，既往凝血功能无异常；④符合中医辨证为湿热瘀阻脉络证候的患者；⑤对本研究知情且自愿参与整个疗程，并可坚持至研究结束。

1.5 排除标准 ①无法接受药物治疗的患者；②妊娠或哺乳期患者；③合并基础疾病：如肝肾疾病、心血管疾病、造血系统疾病、代谢系统疾病、精神类疾病等患者；④彩超检查结果显示动静脉功能严重异常者。

2 治疗方法

2.1 对照组 对患者进行凝血酶原时间和部分凝血酶原时间的监测，根据结果进行静脉溶栓和抗凝治疗，溶栓治疗为尿激酶(南京南大药业有限公司，国药准字H10920040)30万U加入500 mL生理盐水经患侧肢体足背浅静脉微量泵入，每天1次；抗凝治疗为低分子肝素(葛兰素史克集团公司，国药准字

J20130168)0.4 mL，经腹部皮下注射，每天2次。

2.2 联合组 在对照组治疗的基础上加用血栓通冻干粉针剂[广西梧州制药(集团)股份有限公司，国药准字Z20025652]治疗。取血栓通冻干粉针剂250 mg加入10%葡萄糖注射液250 mL进行静脉滴注，每天1次。治疗2周为1疗程，1疗程后评价疗效。

2组疗程均为2周，溶栓治疗后患者均口服拜阿司匹林片(德国拜耳医药保健有限公司，国药准字J20080078)，每次100 mg，每天1次，持续用药直至出院后6月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 观察并比较2组患者治疗前后腿围差值、疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、凝血功能、中医证候积分疗效以及血液流变学等指标。①腿围差值：治疗前后患侧与健侧腿围差值，分别测量患者健侧与患侧髌骨上方15 cm部位和胫骨粗隆下方10 cm部位腿围。②VAS评分：用直尺作出一条长度为10 cm的直线，以1 cm为单位划分成10小段，每一段赋值1分，让患者根据自身患肢疼痛程度画线，以上述直线进行评定，长度越长分值越高痛越显著^[14]。③中医证候积分疗效：主症为：下肢肿胀，疼痛，次症为：皮温升高，肤色暗红，舌质淡紫伴有瘀斑，舌苔黄，脉弦数。根据患者主症和次症表现进行赋值积分：采用3级评分法，将主症和次症按照发生频率、症状发生程度评定：明显=3分、较明显=2分、轻微=1分、无症状=0分。疗效指数=(治疗前-治疗后)积分/治疗前积分×100%。④凝血功能和血液流变学指标均采集患肢肘正中静脉血采用全自动生化分析仪器检测，包括D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞压积。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[15]拟定。显效：主症、次症基本消失，疗效指数70%~100%；有效：主症和次症有所缓解，疗效指数在30%~69%之间；无效：达不到有效标准者。

4.2 2组治疗后中医证候积分疗效比较 见表1。疗程结束后，联合组中医证候积分疗效总有效率为91.18%，对照组为79.41%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.3 2组VAS评分、髌骨腿围差值、胫骨腿围差值比较 见表2。治疗后，联合组髌骨腿围差值、胫骨腿围差值、VAS评分均明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后凝血功能比较 见表3。治疗后，联合组DD、FIB显著降低，PT、APTT显著延长，与对照组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组治疗后中医证候积分疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	34	20(58.82)	11(32.35)	3(8.82)	31(91.18)
对照组	34	10(29.41)	17(50.00)	7(20.59)	27(79.41)
χ^2 值					5.618 8
P 值					0.017 8

表2 2组 VAS 评分、髌骨腿围差值、胫骨腿围差值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VAS 评分(分)	髌骨腿围差值(cm)	胫骨腿围差值(cm)
对照组 (n=34)	治疗前	6.95±2.38	6.08±1.52	4.31±1.08
	治疗后	3.69±1.17	3.36±0.88	2.81±0.76
联合组 (n=34)	治疗前	7.04±2.29	5.99±1.44	4.18±1.06
	治疗后	2.11±0.64 ^①	2.14±0.57 ^①	1.86±0.83 ^①

与对照组治疗后比较, ①P<0.05

表3 2组治疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	DD(μ g/L)	FIB(g/L)	PT(s)	APTT(s)
对照组 (n=34)	治疗前	1.38±0.44	4.95±0.59	7.48±2.16	16.37±4.22
	治疗后	0.77±0.18	3.51±0.43	10.53±3.21	26.84±4.82
联合组 (n=34)	治疗前	1.40±0.39	4.86±0.61	7.45±2.18	16.58±4.56
	治疗后	0.39±0.16 ^①	2.16±0.48 ^①	14.09±3.55 ^①	33.85±4.79 ^①

与对照组治疗后比较, ①P<0.05

4.5 2组治疗前后血液流变学指标比较 见表4。治疗前, 2组在全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞压积上差异均无统计学意义(P>0.05); 疗程结束后, 联合组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞压积值均较对照组显著降低, 2组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。

表4 2组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	低切黏度(mPa·s)	高切黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞压积(%)
对照组 (n=34)	治疗前	12.27±2.08	5.73±1.69	1.91±0.55	53.67±11.82
	治疗后	10.63±1.75	4.55±1.18	1.62±0.28	49.04±9.58
联合组 (n=34)	治疗前	12.36±2.11	5.69±1.63	1.87±0.51	53.89±12.18
	治疗后	7.14±1.53 ^①	3.52±0.91 ^①	1.24±0.24 ^①	38.64±8.89 ^①

与对照组治疗后比较, ①P<0.05

5 讨论

DVT的成因常分为三类: 血管壁的损伤; 血流变缓; 血液高凝状态^[9]。发病急性期可引起下肢肿胀和肺栓塞。DVT常发生于手术治疗后的患者, 因手术后患肢处于长期被动体位, 加上止血带的使用、反复肢体牵引、拉钩、扭转等均会损伤静脉血管壁, 而手术创伤导致凝血酶原的释放入血, 血小板水平升高, 对血液凝集产生影响。术后患者长期卧床, 患肢制动会降低纤溶系统的活性, 从而导致DVT的形成。目前, 现代医学针对DVT的治疗主要采用溶栓药物尿激酶与抗凝药物普通肝素或低分子肝素联合治疗, 见效快, 但极易导致出血的发生。大量研究证实, 肝素具有导致血小板减少症的风险, 同时

可能发生免疫介导, 进而形成血栓^[10-11]。

中医学无DVT的病名记载, 多将其归属于股肿、血痹、脉痹等范畴, 属血瘀证。《素问》中记载: “痹在骨则重, 在于脉则血凝而不流。”《血证论》中也记载: “瘀血流注……乃血变成水之证, 有瘀血肿者……则痛肿自除。”故历代医家认为本病发病机理为瘀血阻塞脉络、血脉不通, 临床治疗主要遵循活血化瘀、通络止痛之法。临床上笔者选择血栓通联合低分子肝素治疗DVT。血栓通主要成分为三七提取物。三七味甘微苦, 性温, 归肝经、胃经、心经、肺经、大肠经, 功能散瘀止痛。古医籍中有“三七止血、散血、定痛”“三七合营止血, 通脉行瘀, 行瘀血而敛新血”等记载。三七的主要药理成分为三七总皂苷, 包括人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg1、三七皂苷R1等主要成分^[12]。现代药理学研究表明, 三七中含有的三七总皂苷可显著降低血小板表面活性, 对血小板的聚集和黏附产生抑制作用, 有效抗血栓形成, 改善微循环, 作用较拜阿司匹林更优^[13]。

本研究采用血栓通联合低分子肝素治疗DVT, 取得显著疗效。治疗后联合组患者疼痛VAS评分、腿围差值及血液流变学各项指标均显著改善, 疗效优于对照组(P<0.05); 联合组中医证候积分总有效率也高于对照组(P<0.05)。DVT发病具有隐匿性, DD是目前临床判定血栓形成敏感性最高的指标, 虽然其特异性仅达到40%左右, 但敏感性可高达90%以上。相关研究发现, DD检测结果为阴性或定量检测浓度低于500ng/mL时, 可基本排除DVT的发生^[14]。治疗后联合组DD、FIB较对照组显著降低(P<0.05), PT、APTT较对照组明显延长(P<0.05)。

综上, 低分子肝素联合血栓通治疗DVT中医辨证为湿热血瘀阻络证型患者有一定的理论基础和实践基础, 疗效优于单纯西药治疗, 可为临床治疗提供新选择。但其安全性还需作进一步的大样本、多中心的随机研究。

[参考文献]

- [1] 李正, 樊立宏, 董炜, 等. 血栓通注射液联合利伐沙班预防下肢骨折术后下肢深静脉血栓形成疗效及对患者血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4175-4178.
- [2] Nutescu EA, Crivera C, Schein JR, et al. Incidence of hospital readmission in patients diagnosed with DVT and PE: clinical burden of recurrent events[J]. International journal of clinical practice, 2015, 69(3): 321-327.
- [3] 叶林景, 李路浩, 胡哲, 等. 电针配合血栓通注射液预防老年髌关节周围骨折术后下肢深静脉血栓临床研究[J]. 河南中医, 2016, 36(6): 1048-1050.
- [4] 韩玉芳, 李理, 赵童, 等. 小剂量尿激酶溶栓联合抗凝治疗中危肺栓塞合并下肢深静脉血栓的近期疗效探讨[J].

- 中国实用医药, 2016, 11(21): 162-163.
- [5] 侯玉芬, 刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(5): 520-521.
- [6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1-001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 198-199.
- [7] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 284-286.
- [8] 刘经纬, 赵哲, 李雪松, 等. 神经肌肉电刺激预防髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(6): 615-616.
- [9] 郭明柯. 利伐沙班预防高龄股骨颈骨折患者髋关节置换术前血液高凝状态及DVT形成的临床效果[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(6): 45-47.
- [10] 张丽欣, 戎美书. 低分子肝素钙诱导的血小板减少并血栓形成1例报道[J]. 现代医药卫生, 2018, 19(5): 796-798.
- [11] 谷文静, 张磊. 肝素诱导的血小板减少症研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 12(1): 5-7.
- [12] 谭辉. 三七的化学成分和药理作用研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(17): 140-142.
- [13] 李青融, 王子好. 三七总皂苷药理作用的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9): 216-218.
- [14] 丁萌, 张青云, 景阳, 等. D-二聚体和纤维蛋白原联合检测在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(16): 1885-1888.

(责任编辑: 冯天保)

益气强心方配方颗粒联合西药治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭临床观察

洪建康, 陈少旭, 梁小银, 范舜华, 侯晓亮

佛山市中医院三水医院, 广东 佛山 528100

[摘要] 目的: 观察益气强心方配方颗粒联合西药治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭(CHF)患者的临床疗效。方法: 将80例符合纳入标准的CHF患者随机分为治疗组和对照组各40例。对照组采用常规西医治疗, 治疗组在对照组用药基础上加用益气强心方配方颗粒治疗。2组疗程均为4周。观察2组患者治疗前后中医证候积分、6 min步行距离、生活质量积分及血浆N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)的变化。结果: 治疗后, 临床疗效总有效率治疗组为92.50%, 对照组为75.00%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者多项临床症状均有改善, 治疗组在改善心悸、气喘、面肢浮肿、尿少、胸闷、畏寒肢冷方面优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 在改善疲倦乏力、自汗、烦躁不安、腹胀方面, 2组均无统计学差异($P > 0.05$)。2组6 min步行距离与生活质量均有改善($P < 0.05$), 且以上2个指标治疗组的改善程度均优于对照组($P < 0.05$)。2组NT-proBNP水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 治疗组NT-proBNP水平低于对照组($P < 0.05$)。结论: 益气强心方配方颗粒联合西药治疗阳虚水泛型CHF患者在改善临床症状、增加6 min步行距离、降低NT-proBNP水平、提高生活质量方面效果显著。配方颗粒服用方便, 患者依从性良好, 适合慢性病患者长期药物治疗, 是发挥中医药治疗CHF优势的理想剂型。

[关键词] 慢性心力衰竭(CHF); 阳虚水泛型; 中西医结合疗法; 益气强心方; 中药配方颗粒; 生活质量

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)08-0056-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.08.016

Clinical Observation of Dispensing Granules of Yiqi Qiangxin Prescription Combined with Western Medicine for Chronic Heart Failure of Water Diffusion Due to Yang Deficiency Type

HONG Jiankang, CHEN Shaoxu, LIANG Xiaoyin, FAN Shunhua, HOU Xiaoliang

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of dispensing granules of Yiqi Qiangxin prescription combined with

[收稿日期] 2018-04-15

[作者简介] 洪建康(1965-), 男, 副主任中医师, 研究方向: 心血管内科。