

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.016

文章编号: 1005-8982 (2019) 24-0082-04

复方丹参注射液、尿激酶联合华法林预防髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓形成的临床疗效

王育强, 卢兰涛, 谷顺通

(天津市第五中心医院 天津 300450)

摘要: **目的** 探讨复方丹参注射液、尿激酶联合华法林预防髋关节置换术后患者下肢深静脉血栓的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2018年1月天津市第五中心医院收治的56例髋关节置换术后患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 每组28例。对照组术后12 h后给予华法林及尿激酶抗凝; 观察组在对照组的基础上加用复方丹参注射液。两组患者连续治疗14 d, 观察两组患者下肢深静脉血栓形成(DVT)发生情况, 下肢周径差变化情况, 血清D-二聚体(D-D)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平, 以及不良事件发生情况。**结果** 观察组下肢深静脉血栓发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗前大腿周径差、小腿周径差比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患者治疗后大腿周径差、小腿周径差均有下降, 观察组大腿周径差、小腿周径差高于对照组($P < 0.05$)。两组患者术前、术后治疗1、3及7 d血清D-D、CRP及IL-6水平比较: ①不同时间点的血清D-D、CRP及IL-6水平有差别($P < 0.05$); ②两组血清D-D、CRP及IL-6水平有差别($P < 0.05$); ③两组血清D-D、CRP及IL-6水平变化趋势有差别($P < 0.05$)。两组患者不良事件发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 复方丹参注射液、尿激酶联合华法林有助于预防髋关节置换术后患者下肢DVT, 有助于改善血液高凝状态, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 静脉血栓形成; 关节成形术, 置换; 髋; 复方合剂; 尿激酶型纤溶酶原激活剂; 华法林

中图分类号: R543.6

文献标识码: A

Clinical application of compound salvia miltiorrhiza injection and urokinase combined with warfarin in prevention of lower extremity deep venous thrombosis in patients with hip joint replacement

Yu-qiang Wang, Lan-tao Lu, Shun-tong Gu

(The Fifth Central Hospital in Tianjin, Tianjin, 300450 China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of compound salvia miltiorrhiza injection and urokinase combined with warfarin in prevention of deep vein thrombosis of lower extremities after hip joint replacement surgery. **Method** Fifty-six patients undergoing hip replacement surgery from January 2016 to January 2018 in our hospital were selected as study subjects and randomly divided into control group (28 cases) and observation group (28 cases). The control group was given warfarin and urokinase anticoagulation 12 hours after the operation, and the observation group was treated with compound salvia miltiorrhiza injection on the basis of the control group. Both groups of patients were treated for 14 consecutive days. The incidence of DVT in the lower extremities, changes in the circumference of the lower extremities, changes in the levels of serum D-dimer, CRP, IL-6 and adverse events

收稿日期: 2019-06-02

* 基金项目: 天津市滨海新区卫生计生委科技项目 (No: 2015BWKY002)

were observed in both groups. **Results** The incidence of deep venous thrombosis in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in thigh circumference difference and calf circumference difference between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the difference of thigh circumference and calf circumference between the two groups decreased, and the differences of thigh circumference and calf circumference in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum D-D, CRP and IL-6 levels were measured on the 1st day, 3rd days and 7th days after treatment: 1. There were differences in serum D-D, CRP and IL-6 levels at different time points ($P < 0.05$); 2. There were differences in serum D-D, CRP and IL-6 levels between the observation group and the control group ($P < 0.05$); 3. There were differences in trends of serum D-D, CRP and IL-6 levels between the observation group and the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Compound salvia miltiorrhiza injection and urokinase combined with warfarin can help prevent deep vein thrombosis of lower extremities after hip arthroplasty and help improve the hypercoagulable state of blood. There was certain clinical application value.

Keywords: venous thrombosis; arthroplasty, replacement, hip; drug combinations; urokinase-type plasminogen activator; warfarin

近年来,老年髋关节置换患者逐年增加,下肢深静脉血栓是髋关节术后常见的并发症。深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)后若未及时治疗,进一步发展可导致肢体肿胀等并发症,甚至发生肺栓塞而危及生命^[1-2]。复方丹参注射液对血栓栓塞性疾病的治疗和预后具有明确的临床疗效。本研究选择髋关节置换术患者在尿激酶联合华法林治疗的基础上,加用复方丹参注射液治疗,并比较两者的治疗效果,分析其临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 1 月天津市第五中心医院收治的 56 例髋关节置换术患者作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组 28 例。观察组男性 11 例,女性 17 例;平均年龄(61.5 ± 5.3)岁;平均病程(3.8 ± 2.1)年;体重指数(body mass index, BMI)(22.86 ± 4.11) kg/m^2 ;手术原因:股骨头坏死 4 例,股骨颈骨折 6 例,骨性关节炎 10 例,类风湿关节炎 2 例,强直性脊柱炎 6 例。观察组男性 10 例,女性 18 例;平均年龄(62.5 ± 4.9)岁;平均病程(4.1 ± 1.9)年;BMI(23.12 ± 3.28) kg/m^2 ;手术原因:股骨头坏死 3 例,股骨颈骨折 5 例,骨性关节炎 12 例,类风湿关节炎 3 例,强直性脊柱炎 5 例。纳入标准:①符合《骨科疾病诊疗指南》中关于骨性关节炎、股骨颈骨折及股骨头缺血性坏死的诊断标准^[3];②年龄 ≥ 55 岁,病程 ≥ 3 年;③符合髋关节置换手术指征,且为首次髋关节置换治疗,术前凝血指标正常;④无抗凝药物治疗史;⑤无抗凝药物过敏史、禁忌证。排除标准:

①精神性疾病病史,依从性差;②心血管疾病或血栓性疾病抗凝治疗病史;③存在下肢血管病变;④凝血功能异常;⑤对实验药物过敏或无法耐受。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。两组患者平均年龄、病程、性别构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者经术前评估,包括心肺功能、凝血功能等,各项指标符合髋关节置换手术标准。56 例患者采用全身麻醉下后外侧切口,由同组高年资骨科医师行髋关节置换术,手术时间控制 ≤ 2 h,术中未出现影响生命的大量出血,手术期间及手术后未行输血治疗;术后均留置引流管,术后 48 h 内拔出引流管,常规预防感染治疗 3 ~ 5 d,术后予止痛、保护胃黏膜及补液等治疗。两组患者麻醉复苏后给予梯度压力弹力袜,早期给予踝关节屈伸活动、双下肢等长肌力训练。拔除引流管后予充气气压装置治疗,2 次/d,30 min/次;术后 3 d 复查骨盆 X 射线检查,确认无异常后可早期下床锻炼。术后 12 h 均予口服华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31022123),初始计量 3 ~ 4 mg/d,3 d 后根据病情调整,疗程 14 d;术后 12 h 后予尿激酶(天津生物化学制药有限公司,国药准字 H12020492)足背静脉输入,30 万 μ 溶于 300 ml 生理盐水,3 万 μ/h ,1 次/d,疗程 14 d。观察组在该方案基础上另加用复方丹参注射液,16 ml 溶于 5% 葡萄糖注射液 250 ml,静脉滴注,1 次/d,疗程共 14 d。

1.2.2 观察指标 ①观察下肢 DVT 发生情况。观察患者是否出现患肢肿胀、触痛、发白、皮肤颜色改变

及皮温升高等变化,注意腘窝、小腿及股三角区是否出现压痛,Homan 征阳性;若出现以上症状或其他可疑症状,及时行彩超检查,确定 DVT 发生即予溶栓治疗。②测量下肢周径变化。术前、术后测量下肢周径差,比较下肢周径变化情况。③监测凝血及炎症指标改变。术前、术后检测凝血酶原时间、部分活化凝血酶原时间、D-二聚体(D-dimer, D-D)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平变化。④记录大出血及其他不良事件。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者下肢 DVT 发生率比较

随访至术后 3 个月,术后每个月回院复查下肢血管彩超。观察组 1 例(3.58%)患者术后 2 个月出现下肢肿胀,复查彩超明确下肢 DVT。对照组患者术后 2 ~ 3 个月时常规复查彩超时发现 6 例(21.43%)下

肢 DVT。两组患者下肢 DVT 发生率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.080$, $P=0.043$)。

2.2 两组患者治疗前后下肢周径差变化比较

两组患者抗凝治疗前大腿周径差、小腿周径差比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后大腿周径差、小腿周径差比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后大腿周径差、小腿周径差较治疗前下降,观察组大腿周径差、小腿周径差高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平比较

两组患者术前、术后,以及治疗 1、3 及 7 d 血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平有差别($F=32.184$ 、 42.658 和 51.201 , 均 $P=0.000$);②两组血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平有差别($F=41.684$ 、 63.564 和 82.546 , 均 $P=0.000$),且观察组血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平低于对照组;③两组的血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平变化趋势有差别($F=19.428$ 、 32.949 和 44.569 , 均 $P=0.000$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后下肢周径差变化比较 ($n=28$, cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	大腿周径差		t 值	P 值	小腿周径差		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	3.23 ± 0.19	1.60 ± 0.12	38.381	0.000	2.57 ± 0.12	0.84 ± 0.09	61.029	0.000
观察组	3.22 ± 0.16	2.23 ± 0.13	25.411	0.000	2.51 ± 0.13	1.53 ± 0.10	31.618	0.000
t 值	0.213	18.843	-	-	1.795	27.139	-	-
P 值	0.832	0.000	-	-	0.078	0.000	-	-

表 2 两组患者血清 D-D、CRP 及 IL-6 水平变化 ($n=28$, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 7 d
D-D/ (mg/L)					
观察组	0.19 ± 0.52	2.89 ± 1.04	3.65 ± 0.87	4.12 ± 0.34	2.12 ± 1.01
对照组	0.21 ± 0.34	2.99 ± 0.98	3.89 ± 1.10	5.76 ± 0.79	3.03 ± 0.82
CRP/ (mg/L)					
观察组	1.43 ± 0.58	66.87 ± 23.19	52.76 ± 17.43	41.23 ± 18.97	21.32 ± 22.41
对照组	1.59 ± 0.61	67.93 ± 22.98	57.45 ± 19.38	45.39 ± 19.56	26.12 ± 23.69
IL-6/ (pg/L)					
观察组	3.78 ± 1.38	31.89 ± 16.36	19.65 ± 11.49	14.81 ± 9.38	4.12 ± 2.87
对照组	3.99 ± 1.49	30.92 ± 14.88	26.35 ± 12.32	22.29 ± 10.43	9.34 ± 3.45

2.4 两组患者不良反应率比较

两组患者出现的不良事件主要是皮下瘀斑、皮下血肿及切口渗血等。观察组患者出现皮下瘀斑 5 例,皮下血肿 2 例,切口渗血 2 例;对照组患者出现皮下瘀斑 4 例,皮下血肿 3 例,切口渗血 1 例。两组患者不良反应率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.084$, $P=0.771$)。

3 讨论

近年来,随老年髋关节置换患者逐年增加,髋关节术后并发症也越来越受到临床重视。其中,因各种因素导致血液在下肢深静脉腔中凝结而形成的下肢 DVT 报道逐渐增多^[4]。DVT 早期表现为肢体肿胀、疼痛,下肢静脉回流障碍、深静脉瓣膜功能不全,导致肺动脉栓塞,严重者可致患者死亡^[5-6]。因此,预防下肢 DVT 形成尤为重要。D-D 作为 DVT 监测的敏感指标,对 DVT 的早期诊断具有重要意义^[7]。炎症因子会导致血管内皮细胞损伤,促进血小板聚合,故血浆 CRP、IL-6 水平是监测血栓形成的重要指标^[8]。华法林及尿激酶是目前临床常用的抗血栓药物:华法林通过影响凝血因子合成,降低血小板反应,发挥抗凝作用,起效时间长,作用肯定^[9]。尿激酶作为一种非选择性溶栓药物,用于动脉和静脉内溶栓治疗,可迅速有效地溶解新鲜血栓,预防血栓形成^[10]。研究表明,复方丹参注射液具有改善微循环、抗凝及预防血栓形成的作用,有效降低纤维蛋白原、D-D 水平,促进血栓溶解,抑制血栓再形成^[11]。

本研究中,观察组下肢周径改善程度优于对照组;观察组 D-D、CRP 及 IL-6 水平在治疗后第 1、3 天均较术后下降,至术后 7 d 时, D-D 及 CRP 水平仍高于手术前水平,说明两种治疗方案仍无法在短期内使 D-D、CRP 水平降至正常水平。受相关因素影响,术后 7 d,观察组 IL-6 水平接近术前测量水平,与术前比较无差异,与丁萌等^[12]研究结果相似。两组抗凝治疗不良发生率比较无差异,故本研究认为,华法林及尿激酶抗凝方案基础上复方丹参注射液有助于减少髋关节置换术后下肢深静脉血栓的发生率,且不增加患者的出血风险。其原因可能为丹参及其制剂通过抑制血小板聚集起到抑制血栓形成,发挥治疗血栓性疾病的作用^[13]。通过改善微动脉管径,提高机体在低氧状态下的氧利用率,可减少氧自由基的损伤,有效降低纤维蛋白原、D-D 水平;通过调节血浆纤溶系统功能,减轻血液高凝状态。促进血栓溶解,抑制血栓再

形成,改善局部血液循环^[14-16],达到减少下肢深静脉血栓发生率的目的。

综上所述,在华法林及尿激酶抗凝方案基础上加用复方丹参注射液,有助于减少髋关节置换术后下肢深静脉血栓的发生率,且不增加患者出血风险。考虑本研究纳入标本有限,且为临床观察研究,需要进一步研究以证实本研究的疗效。

参考文献:

- [1] 曹亚丽,鲍海华,赵希鹏.下肢深静脉血栓形成的危险因素及影像学诊断的研究进展[J].医药前沿,2016,(26): 8-10.
- [2] 万翠萍,郭颖,林云鹤.全髋关节置换后下肢深静脉血栓的预防及护理[J].中华实用中西医杂志,2008,21(14): 1183-1183.
- [3] 陈安民,李锋.骨科疾病诊疗指南[M].北京:科学出版社,2013.
- [4] 甘泉,赵文,马瑞鹏.低分子肝素钙与利伐沙班预防髋关节置换术后下肢深静脉血栓的比较研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(16): 1751-1753.
- [5] 袁洪志,谷涌泉.下肢深静脉血栓形成介入溶栓治疗的疗效[J].中国微创外科杂志,2016,16(3): 233-235.
- [6] AGNELLI G, BECATTINI C. Acute pulmonary embolism[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 363(3): 266-274.
- [7] 赵希铭,张国秋,张广源.低分子量肝素预防老年人人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的疗效及对血浆 D-二聚体含量的影响[J].中国老年学杂志,2017,1: 69.
- [8] 张晨,熊昌源,赵亮,等.葱白提取物对兔创伤性下肢深静脉血栓形成中 IL-6, IL-8 的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2010,18(11): 7-8.
- [9] 涂少龙,陈自主,庄显叶.阿司匹林与华法林预防髋膝关节手术后下肢深静脉血栓形成研究[J].中国当代医药,2014,21(22): 68-69.
- [10] 杨红荣,郑璇,危正南,等.定期尿激酶封管对血液透析患者长期颈内静脉导管的影响[J].海南医学院学报,2014,20(11): 1527-1529.
- [11] 李学林,姚保杰,李春晓.丹参及其制剂对血小板功能影响的研究进展[J].中国药房,2013,24(7): 670-672.
- [12] 丁萌,张青云,景阳,等.C-反应蛋白,白介素-6 和 D-二聚体在下肢深静脉血栓形成患者干预前后血清中的表达及意义[J].中国实验诊断学,2017,(1): 63-65.
- [13] 袁伟.复方丹参注射液对脑梗塞神经功能缺损及疗效的影响[J].现代诊断与治疗,2015,26(20): 4595-4597.
- [14] ALANAZI R M, ALANAZI A A, ALENEZI I Q, et al. Deep venous thrombosis in elderly patients as a surgical emergency at king abdulaziz university hospital, jeddah, Saudi Arabia[J]. Electronic physician, 2017, 9(11): 5754.
- [15] YOO M C, CHO Y J, GHANEM E, et al. Deep vein thrombosis after total hip arthroplasty in Korean patients and D-dimer as a screening tool[J]. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 2009, 129(7): 887-894.
- [16] 黄建立.骨肽注射液对四肢骨折患者血清骨代谢及炎症状态的影响[J].海南医学院学报,2014,2(20): 9.

(唐勇 编辑)