

# 中西药联合治疗预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的疗效及机制研究

曹永飞(内蒙古自治区人民医院,呼和浩特 010010)

**【摘要】 目的** 探讨丹参注射液联合利伐沙班预防下肢骨折术后深静脉血栓形成(DVT)的疗效及机制。**方法** 将 120 例符合纳入标准的下肢骨折术后患者分为对照组和观察组,每组各 60 例患者。所有患者均给予常规治疗,对照组在常规治疗的基础上给予丹参注射液治疗,观察组在对照组的基础上联合使用利伐沙班治疗。比较两组患者 DVT 发病率,以及治疗前后 DVT 早期诊断指标[D-二聚体、同型半胱氨酸、C 反应蛋白(CRP)]和血液流变学指标(红细胞比容、全血黏度、纤维蛋白原)的水平。**结果** 观察组 DVT 发病率为 10.0%,明显低于对照组 41.7%的 DVT 发病率( $P < 0.05$ )。与对照组相比,术后 3 d 观察组 D-二聚体、同型半胱氨酸和 CRP 水平明显降低,且治疗后红细胞比容、全血黏度和纤维蛋白原水平亦低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 丹参注射液联合利伐沙班治疗可改善下肢骨折患者术后血液高凝状态,从而有效预防下肢骨折术后 DVT 的发生,值得进一步研究。

**【关键词】** 丹参注射液; 利伐沙班; 下肢骨折; 深静脉血栓形成; 血液流变学

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)07-0926-02

**Curative efficacy and mechanism of combined treatment of Danshen injection and rivaroxaban for the prevention of deep venous thrombosis after operation of lower limb fracture** CAO Yong-fei (People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effect and mechanism of combined treatment of Danshen injection and rivaroxaban for the prevention of deep venous thrombosis (DVT) after operation of lower limb fracture. **Methods** A total of 120 cases with operation of lower limb fracture, meeting the inclusion criteria, were divided into two groups equally. Patients of control group were treated with Danshen injection and those of observation group were treated with Danshen injection and rivaroxaban. The incidence of DVT, early diagnostic indices of DVT, including D-dimer, homocysteine and C reaction protein (CRP), and hemorheology indices, including hematocrit, whole blood viscosity and fibrinogen, were compared between the two groups. **Results** The incidence of DVT of observation group was 10.0%, higher than the 41.7% of control group ( $P < 0.05$ ). Three days after operation, levels of D-dimer, homocysteine and CRP in observation group were significantly lower than control group, and after treatment, levels of hematocrit, whole blood viscosity and fibrinogen in observation group were also significantly lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Combined treatment of Danshen injection and rivaroxaban could improve hypercoagulable state in patients after operation of lower limb fracture, thus prevent the onset of DVT, which might be worth for further investigation.

**【Key words】** Danshen injection; rivaroxaban; lower limb fracture; deep venous thrombosis; hemorheology

血液流变性及黏滞性障碍等因素均可引起静脉血液不正常凝固,导致静脉血管管腔狭窄,血液回流障碍和深静脉功能不全,最终导致深静脉血栓形成(DVT)。下肢 DVT 是下肢骨折术后较为常见的严重并发症,轻者可导致不同程度的肢体功能障碍,严重时可并发肺栓塞,危及患者生命<sup>[1-2]</sup>。因此,有效预防下肢 DVT 对提高下肢骨折手术疗效和改善预后有着至关重要的作用。目前,已有多种中药制剂和抗凝血药物应用于 DVT 的预防,但疗效有所差异,且尚无理想的最佳预防方案。本研究旨在探讨丹参注射液联合利伐沙班预防下肢骨折术后 DVT 的效果及其对血液流变学的影响,以期为临床选择用药提供一定的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按以下纳入标准选择 2010 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的下肢骨折手术治疗患者 120 例。纳入标准:(1)经 X 线片影像学检查确诊为下肢骨折;(2)术前彩色多普勒超声检查未发现下肢 DVT;(3)无病理性骨折,未合并严重

心、肺、肝、肾等脏器功能异常;(4)对具体治疗方案知情同意,并且自愿参与本研究。将 120 例患者分为对照组和观察组,每组各 60 例。对照组患者中,男 34 例、女 26 例,平均(33.5±8.9)岁;骨折部位包括股骨近端 18 例、股骨干 16 例、股骨平台 14 例、胫骨 12 例。观察组患者中,男 36 例、女 24 例,平均(34.3±10.1)岁;骨折部位包括股骨近端 18 例、股骨干 15 例、股骨平台 14 例、胫骨 13 例。性别比例、平均年龄及不同骨折部位患者所占比例组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均给予常规治疗,包括戒烟、戒酒,严格控制血糖和血脂水平,以及应用足底静脉泵、穿弹力袜等辅助治疗措施。在常规治疗基础上,给予对照组患者丹参注射液 20 mL、生理盐水 250 mL,静脉滴注,每天 1 次,疗程为 2 周。在对照组治疗方法基础上,给予观察组患者利伐沙班治疗;治疗方案:于术后 8 h 口服利伐沙班 10 mg,术后第 2 日起,

按 10 mg/d 的剂量治疗, 疗程为 2 周。

**1.2.2 观察指标** 观察所有患者术后 7、14、21 d 记录 DVT 情况, 记录各研究组发生 DVT 的例数, 计算 DVT 发病率,  $DVT \text{ 发病率} = DVT \text{ 确诊患者例数} / \text{患者总例数} \times 100\%$ 。DVT 诊断标准: 患侧肢体出现剧烈疼痛症状, 检查显示患肢出现色素沉着, 呈暗红色或青紫色, 触之有肿胀感, 患侧肢体温度较健侧肢体高, 并有局部压痛; Homan 征、Luke 征、Neuhof 征均为阳性; 彩色超声检查提示患侧肢体血栓征象。检测并比较两组患者治疗前及治疗后 DVT 早期诊断指标水平, 包括 D-二聚体、同型半胱氨酸、C 反应蛋白(CRP), 以及血液流变学指标水平, 包括红细胞比容、全血黏度和纤维蛋白原。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为比较差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 DVT 发生率比较** 直至术后 21 d, 观察组 DVT 发生率为 10.0% (6/60), 对照组为 41.7% (25/60), 观察组 DVT 发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。各研究组术后不同时间点 DVT 发生情况见表 1。

**表 1 各研究组术后不同时间点 DVT 发生情况**

组别	n	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d	DVT 发生率
		(n)	(n)	(n)	(%)
对照组	60	4	12	9	41.7
观察组	60	2	3	1	10.0
$\chi^2$		0.18	4.88	5.34	14.09
P		0.68	0.03	0.02	0.00

**2.2 DVT 早期诊断指标比较** 术后即刻, DVT 早期诊断指标 D-二聚体、同型半胱氨酸和 CRP 水平组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 3 d, 两组患者上述指标均有不同程度的下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组各指标水平较对照组更低 ( $P < 0.05$ )。各研究组不同时间点 DVT 早期诊断指标比较见表 2。

**表 2 各研究组不同时间点 DVT 早期诊断指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	时间点	D-二聚体	同型半胱氨	CRP
			( $\mu\text{g/L}$ )	酸( $\mu\text{mol/L}$ )	( $\text{mg/L}$ )
对照组	60	术后即刻	471.24 $\pm$ 101.34	18.11 $\pm$ 1.74	37.24 $\pm$ 3.58
		术后 3 d	322.69 $\pm$ 102.12*	13.76 $\pm$ 1.61*	26.82 $\pm$ 3.31*
观察组	60	术后即刻	474.29 $\pm$ 103.36	18.38 $\pm$ 1.66	35.69 $\pm$ 4.14
		术后 3 d	221.22 $\pm$ 98.22* #	10.82 $\pm$ 1.54* #	20.12 $\pm$ 3.20* #

注: 与本组术后即刻检测结果比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组术后 3 d 检测结果比较, #  $P < 0.05$ 。

**2.3 血液流变学指标比较** 治疗前, 血液流变学指标红细胞比容、全血黏度和纤维蛋白原水平组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者上述指标均有不同程度的下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组上述指标较对照组明显下降 ( $P < 0.05$ )。各研究组不同时间点血液流变学指标比较见表 3。

**表 3 各研究组不同时间点血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	时间点	红细胞比容	全血黏度	纤维蛋白原
				( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ )	( $\text{g/L}$ )
对照组	60	治疗前	0.49 $\pm$ 0.04	8.74 $\pm$ 1.65	4.91 $\pm$ 0.54
		治疗后	0.40 $\pm$ 0.01*	6.76 $\pm$ 1.39*	3.82 $\pm$ 0.52*
观察组	60	治疗前	0.48 $\pm$ 0.03	8.71 $\pm$ 1.44	4.88 $\pm$ 0.61
		治疗后	0.33 $\pm$ 0.02* #	5.43 $\pm$ 1.04* #	3.22 $\pm$ 0.41* #

注: 与本组治疗前检测结果比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后检测结果比较, #  $P < 0.05$ 。

**3 讨论**

下肢骨折是常见的骨科疾病, 手术则是其目前主要的治疗方法。然而, 手术导致的血管内皮损伤、术后长期制动、活动量减少、静脉血流缓慢、感染等多种因素均容易导致 DVT 的发生, 不仅影响患者的肢体功能, 严重时甚至有可能因并发肺栓塞而威胁患者生命<sup>[3]</sup>。相关数据显示, 在不采取相关预防措施的情况下, 骨折患者术后近端和远端 DVT 发生率分别高达 10%~20% 和 40%~70%, 而且有 1%~5% 的患者有可能并发肺栓塞<sup>[4]</sup>。因此, 有效预防下肢骨折术后 DVT 的发生, 对提高手术疗效、改善患者预后具有非常重要的意义, 也是目前骨折治疗的一大难题。

丹参注射液是以丹参素为主要活性成分的中药制剂, 具有抑制血小板聚集、抗血栓形成、改善微循环等多种作用<sup>[5]</sup>。梅汉尧等<sup>[6]</sup>研究发现, 丹参注射液对下肢 DVT 具有一定的预防作用, 可降低 DVT 的发生率。利伐沙班是一种新型的口服抗凝药物, 主要通过特异性抑制 Xa 因子的活性而发挥抗血栓形成作用, 起效快, 具有良好的安全性, 且不良反应少, 具有较为确切的静脉血栓治疗效果<sup>[7]</sup>。然而, 关于丹参注射液联合利伐沙班预防下肢骨折患者术后下肢 DVT 的研究较少。本研究结果显示, 单独采用丹参注射液治疗时, 下肢骨折患者术后下肢 DVT 的发生率高达 41.7%, 而丹参注射液联合利伐沙班治疗, 可使术后下肢 DVT 的发生率下降至 10.0%, 表明二者联合治疗可以通过不同机制发挥协同作用, 有效预防下肢骨折术后 DVT 的发生。

D-二聚体是胶原纤维蛋白降解过程中形成的一种特殊降解产物, 其浓度水平能够动态反映血栓形成风险和纤溶系统功能的改变, 因此是反映机体高凝状态的重要标志物之一。侍冬成等<sup>[8]</sup>的研究结果显示, D-二聚体水平在一定程度上与 DVT 发生风险呈正相关。同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢过程中的一种中间产物, 可以通过损伤血管内皮功能、激活血小板及凝血系统等途径促进血栓形成。此外, DVT 患者通常并发高同型半胱氨酸血症<sup>[9]</sup>。CRP 是一种非特异性急性时相蛋白, 其浓度可以反映炎症反应程度。有研究显示, 下肢 DVT 患者外周血 CRP 水平显著升高, 并通过启动机体的凝血机制, 加速血栓形成<sup>[10]</sup>。欧永强<sup>[11]</sup>的研究结果证实, D-二聚体、同型半胱氨酸和 CRP 水平升高均与 DVT 有关, 三者联合检测在 DVT 早期诊断方面具有重要意义。本研究结果显示, 术后给予下肢骨折患者丹参注射液联合利伐沙班治疗, 能够明显降低 D-二聚体、同型半胱氨酸和 CRP 水平, 表明联合治疗方案可在早期有效地抑制凝血系统的激活, 从而有效预防 DVT。

血液流变学改变是诱发 DVT 的高危因素之一。血液高凝状态可以增加 DVT 发病风险, 因此改善血液高凝状态对预防 DVT 具有积极的意义<sup>[12]</sup>。黄增峰等<sup>[13]</sup>发现, 丹参注射液具有降低血液黏度, 改善血液高凝状态的作用。徐建国<sup>[14]</sup>的研究证实利伐沙班对改善肝移植术后血液流变学特征具有一定的作用。但目前尚无丹参注射液和利伐沙班联合治疗对下肢骨折术后血液流变学指标影响的相关研究。本研究证实, 在下肢骨折患者术后给予丹参注射液联合利伐沙班治疗, 可明显改善血液流变学特征, 避免血液高凝状态的出现, 提示联合治疗方案可以降低 DVT 发病风险。

综上所述, 丹参注射液联合利伐沙班治疗可以明显改善下肢骨折患者术后血液高凝状态, 有效预防下肢骨折术后 DVT 的发生, 降低 DVT 发病率, 值得进一步研究。

**参考文献**

[1] Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, (下转第 930 页)

CA125 和 MMP-9 在子宫内膜破坏及降解过程中具有重要作用,可用于评估治疗后疗效及复发<sup>[10-11]</sup>。MMP-9 是一类锌依赖性的蛋白水解酶,在子宫内膜细胞的异位黏附、种植和生长过程中发挥重要作用<sup>[12]</sup>;CA125 在 EM 患者中显著升高,且其水平变化与 EM 的临床分期有关<sup>[13]</sup>。本研究中,CON 组、MAR 组和 LEU 组 EM 患者治疗前 CA125 和 MMP-9 水平无明显差异,治疗后 4 周和治疗后 12 周的 CA125 和 MMP-9 水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ );LEU 组 EM 患者治疗后 4 周和 12 周的 CA125 和 MMP-9 水平显著低于 MAR 组( $P < 0.05$ )。这些证据表明,尽管腹腔镜手术自身可显著降低 EM 患者 CA125 和 MMP-9 水平,但术后联用妈富隆和亮丙瑞林对 CA125 和 MMP-9 的降低更为显著,其中亮丙瑞林降低 CA125 和 MMP-9 的能力显著高于妈富隆,从分子水平为亮丙瑞林疗效高于妈富隆提供了客观证据,故亮丙瑞林在临床应用中值得推广。

参考文献

[1] 王敏,于力,周玲,等.腹腔镜保守性手术后联合促性腺激素释放激素治疗子宫内膜异位症的荟萃分析[J].中华医学杂志,2013,93(39):3128-3130.

[2] 刘丹,张治宁,哈春芳,等.子宫内膜异位症相关性不孕患者腹腔镜术后生殖预后的影响因素分析[J].实用妇产科杂志,2013,29(1):52-55.

[3] 陶爱群.腹腔镜联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症临床疗效观察[J].中国计划生育学杂志,2012,20(11):777-778.

[4] 肖茂翠,王爱文,孟丽,等.腹腔镜手术联合妈富隆治疗子宫内膜异位症的疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2012,21(32):3574-3575.

[5] 许希中.子宫内膜异位症伴不孕患者腹腔镜术后不同治

疗方法对妊娠率的影响[J].重庆医学,2014,43(5):611-612.

[6] 吕淑霞,许秀芹.诺雷德联合妈富隆口服对子宫内膜异位术后复发的预防效果观察[J].山东医药,2012,52(6):38-39.

[7] 王爱文,孟丽,肖茂翠,等.妈富隆联合丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(14):1520-1521.

[8] 胡晓军,刘玉玲,党群,等.重度子宫内膜异位症腹腔镜术后应用 GnRHa 及反向添加疗法的临床效果[J].实用医学杂志,2014,30(4):557-560.

[9] 何永珍,坑艳,许旭,等.促性腺激素释放激素激动剂联合反向添加疗法治疗子宫内膜异位症的临床疗效研究[J].中国全科医学,2011,14(17):1914-1916.

[10] 李双梅,邵华江,马建婷,等.子宫内膜芳香化酶与血清 CA125 联合检测对卵巢子宫内膜异位症的诊断价值[J].中国实验诊断学,2012,16(4):621-624.

[11] 郭君丽,张永利.子宫内膜异位症患者子宫内膜组织 MMP-9、AQP5 的表达及意义[J].山东医药,2014,54(6):82-83.

[12] 郑婷婷,刘义,于岚,等.靶向 siRNA 阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对子宫内膜异位症裸鼠模型异位子宫内膜 VEGF 和 MMP-9 表达的影响[J].华中科技大学学报:医学版,2011,40(1):22-27.

[13] 李孟慧,冷金花,史精华,等.子宫内膜异位症类型及相关因素对血清 CA125 水平的影响[J].中华妇产科杂志,2011,46(12):940-942.

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2015-01-15)

(上接第 927 页)

et al. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop [J]. Am J Pre Med, 2010, 38(4 Suppl):502-509.

[2] Eriksson BI, Borris LC, Friendman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2008, 358(26):2765-2775.

[3] 黄爱英,吴清美.下肢骨折术后深静脉血栓的预防与干预效果分析[J].中国基层医药,2013,20(22):3505-3507.

[4] 陶树贵.益气活血方在预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的临床疗效[J].湖南中医药大学学报,2013,33(10):33-34.

[5] 黄绍贤,李洪韬,谭勇明,等.丹参注射液联合低分子肝素预防骨科手术后下肢深静脉栓塞 60 例[J].广西医学,2009,31(12):1787-1788.

[6] 梅汉尧,周永顶,索鹏,等.丹参预防人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的研究[J].中国中医骨伤科杂志,2006,14(3):14-17.

[7] 靖光武,叶树楠,杨述华,等.髋关节置换后利伐沙班与低分子肝素预防下肢深静脉血栓的比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(22):4028-4031.

[8] 侍冬成,吴蔚,赵钢,等. D-二聚体峰值变化与下肢骨折、

骨盆骨折患者深静脉血栓的关系研究[J].重庆医学,2011,40(13):1291-1293.

[9] 王美堂,胡秋敏,李强,等.高同型半胱氨酸血症与肺血栓栓塞症和(或)深静脉血栓形成的关系[J].中国急救医学,2004,24(9):625-627.

[10] 徐余兴,刘斌,朱化刚,等.下肢深静脉血栓形成急性期 C-反应蛋白、IL-6、IL-8 及纤维蛋白原的作用研究[J].安徽医科大学学报,2012,47(4):471-473.

[11] 欧永强. D-二聚体、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白对深静脉血栓性疾病早期诊断及预后的价值[J].中国老年学杂志,2012,32(11):2290-2291.

[12] 韦激,杨星华,官正华,等.血液流变学及血浆 D-9 二聚体对骨科大手术后发生深静脉血栓的诊断价值[J].中华创伤杂志,2013,29(8):782-784.

[13] 黄增峰,陈如康,黄学仄,等.参麦和复方丹参注射液联用对休克早期患者血液流变学指标的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(2):114-116.

[14] 徐建国.利伐沙班对原位肝移植大鼠血液流变学的影响[J].江苏医药,2010,36(9):1071-1073.

(收稿日期:2014-10-05 修回日期:2014-11-20)