

通脉汤对老年股骨粗隆间骨折患者围术期 PLT、PAgR、D-D 和 TEG 的影响

梁伟春，黎清斌，劳永锵，王明爽，胡永波
(佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

摘要：目的 探讨通脉汤对老年股骨粗隆间骨折患者围术期血小板计数（PLT）、血小板聚集率（PAgR）、D-二聚体（D-D）以及血栓弹力图（TEG）的影响。**方法** 将符合纳入标准的 115 例患者随机分为治疗组（58 例）和对照组（57 例），对照组采用低分子肝素钙注射液治疗，治疗组采用通脉汤联合低分子肝素钙注射液治疗，分别于术前和术后 1、3、7 d 检测两组患者 PLT、PAgR、D-D 和 TEG [凝血反应时间（R 值）、凝血形成时间（K 值）、Angle 角（α 角）、血栓最大振幅（MA 值）] 的动态变化以及药物不良反应。**结果** 术前，2 组患者 PLT、PAgR 和 D-D 含有量比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；术后 1 d，2 组患者 PLT、PAgR 和 D-D 水平开始呈升高趋势，变化程度相当（ $P>0.05$ ）；术后第 3、7 天，2 组患者 PLT、PAgR 和 D-D 含有量开始呈下降趋势，且治疗组下降更明显，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。术前，2 组患者 TEG（R 值、K 值、α 角、MA）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；术后 1 d，2 组患者 R 值、K 值下降，α 角、MA 升高，变化程度相当，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；术后第 3、7 天，2 组患者 R 值、K 值开始呈升高趋势，α 角、MA 开始呈下降趋势，且治疗组变化程度更明显，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。**结论** 通脉汤能有效改善老年股骨粗隆间骨折患者围术期 PLT、PAgR、D-D 以及 TEG（R 值、K 值、α 角、MA），降低血液高凝状态，预防深静脉血栓形成。

关键词：通脉汤；PLT；PAgR；D-D；TEG；股骨粗隆间骨折
中图分类号：R287 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2018)01-0061-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.01.011

Effects of Tongmai Decoction on PLT, PAgR, D-D and TEG in elderly patients with intertrochanteric fracture in perioperative period

LIANG Wei-chun, LI Qing-bin, LAO Yong-qiang, WANG Ming-shuang, HU Yong-bo
(Foshan Hospital of TCM, Foshan 528000, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of Tongmai Decoction on PLT, PAgR, D-D and TEG in elderly patients with intertrochanteric fracture in perioperative period. **METHODS** One hundred and fifteen recruited patient subjects were randomly divided into two groups. Fifty-seven cases in the control group were treated with Low Molecular Weight Heparins Calcium Injection, and 58 cases in the treatment group were intervened with both Low Molecular Weight Heparins Calcium Injection and Tongmai Decoction. The preoperative and postoperative dynamic changes of PLT, PAgR, D-D and TEG (R value, K value, alpha angle, MA), and adverse drug reactions in the two groups were detected 1, 3, 7 d prior to, and after the treatments, respectively. **RESULTS** No statistically significant difference between the two groups' PLT, PAgR and D-D contents were observed before the operation ($P>0.05$). The levels of PLT, PAgR and D-D in both groups increased one day after the operation with similar change degree ($P>0.05$). On the 3rd and 7th days after the surgery, the PLT, PAgR and D-D contents in the two groups began to drop, and the decline in the treatment group was more significant ($P<0.05$). No significantly different TEG (R value, K value, alpha angle, MA) between the two groups was noticed before the operation

收稿日期：2017-06-22
基金项目：佛山市医学类科技攻关立项课题（2014AB00323）
作者简介：梁伟春（1979—），男，硕士，副主任医师，从事中医骨伤科学研究。Tel: 13590649018, E-mail: liangwc2006@163.com

($P>0.05$). Patients of both groups displayed their R value, K value decrease, and alpha Angle, MA increase ($P>0.05$) one day after the operation with similar change degree. Their R value, K value increased, and alpha angle, MA decreased, and as well as the statistically significant change between the two groups were discovered on the 3rd and 7th postoperative days ($P<0.05$). **CONCLUSION** Tongmai Decoction can effectively reduce blood hypercoagulability and prevent deep venous thrombosis in terms of PLT, PAgR, D-D and TEG (R value, K value, alpha angle, MA) improvement in elderly patients with intertrochanteric fracture in perioperative period.

KEY WORDS: Tongmai Decoction; PLT; PAgR; D-D; TEG; intertrochanteric fracture

深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是指血液不正常地凝结在深静脉内的一种静脉回流障碍性疾病, 常见于下肢骨科大手术后, 是肺栓塞 (PE) 栓子的主要来源^[1], 主要由静脉血流滞缓、静脉壁损伤和血液高凝状态三大因素引起^[2]。据 WHO 统计, PE 的发病率在心血管疾病中仅次于高血压和冠心病, 其死亡率占全部死亡原因的第 3 位, 预防深静脉血栓形成已经得到了国外骨科学者的高度重视, 但是国内对其警惕性不高, 正确诊断率低, 误诊率高^[3]。股骨粗隆间骨折病人多属高龄, 常合并高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、脑梗塞等多系统、器官的生理退变或器质性病变, 使血液处于高凝状态; 老年人骨折术后长期卧床, 活动受限, 下肢血流处于相对滞缓状态; 另外, 手术创伤可引起血管壁损伤和血小板黏聚力增强, 造成继发性血液高凝状态。因此, 高危人群股骨粗隆间骨折患者围术期诱发深静脉血栓形成的风险极高, 应采取有效措施预防深静脉血栓形成, 识别高危患者风险因子, 以减少静脉血栓对患者的严重危害。本研究自 2014 年 1 月至 2016 年 6 月应用广州中医药大学附属佛山中医院自拟方通脉汤预防老年股骨粗隆间骨折患者围术期深静脉血栓的形成, 观察血清中 PLT、PAgR、D-D 以及 TEG (R 值、K 值、 α 角、MA) 的动态变化, 评价该方在高危人群中降低机体高凝状态反应的有效性及其安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2014 年 1 月至 2016 年 6 月在我院骨科住院手术治疗的老年股骨粗隆间骨折患者 115 例, 按随机数字表法分为治疗组 (58 例) 和对照组 (57 例)。治疗组中男 35 例, 女 23 例; 年龄 60~95 岁, 平均 (80.59 ± 13.62) 岁; 左侧骨折 28 例, 右侧骨折 30 例; Evans 分型: I 型 11 例、II 型 19 例、III 型 28 例; 合并症冠心病 14 例、糖尿病 25 例、高血压 38 例、脑血管意外 17 例、高脂血症 32 例。对照组中男 36 例, 女 21 例; 年

龄 60~94 岁, 平均 (80.47 ± 13.98) 岁; 左侧骨折 27 例, 右侧骨折 30 例; Evans 分型: I 型 11 例、II 型 21 例、III 型 25 例; 合并症冠心病 16 例、糖尿病 24 例、高血压 37 例、脑血管意外 17 例、高脂血症 33 例。两组患者一般资料方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参考《坎贝尔骨科手术学》^[4] 拟定: (1) 患者有明确的外伤病史; (2) 髋部疼痛, 任何方向的活动均可引起疼痛加重, 局部可见肿胀和瘀斑等临床症状; (3) 大转子处有明显压痛, 叩击足跟部常引起大转子处剧烈疼痛, 患肢明显短缩、外旋畸形等体征; (4) 髋关节正侧位 X 线片显示为股骨粗隆间骨折, 且为新鲜单纯性骨折。

1.3 纳入标准 (1) 符合上述诊断标准, 且为新鲜骨折, 病程 ≤ 24 h; (2) 年龄 70~100 岁, 男女不限; (3) 按照 VTE 风险评估 Caprini 模型^[5], 风险因素 ≥ 3 分, 属于高危或极高危人群者; (4) 志愿受试, 签署知情同意书, 并完成各个阶段治疗及疗效观察。

1.4 排除标准 (1) 术前行下肢血管彩超检查已经出现深静脉血栓者; (2) 属病理性骨折者; (3) 近期有服用止血药或抗凝药物者; (4) 合并其他重要器官疾病者; (5) 过敏体质, 对中药或低分子肝素钙注射液过敏者。

1.5 终止临床试验标准 (1) 用药依从性 $\leq 80\%$ 者; (2) 治疗过程中出现肺栓塞、颅内出血、术中大出血等严重不良反应者; (3) 不配合试验或主动要求退出研究者。

1.6 治疗方法 2 组患者入院后完善相关检查, 排除手术禁忌症后, 在全麻或腰硬联合麻醉下由同一组医师行股骨粗隆间骨折复位内固定术, 术后给予抗感染、补液、术口定期换药等常规对症处理。对照组在常规用药基础上给予低分子肝素钙注射液 [商品名称为速碧林, 葛兰素史克 (中国) 投资有限公司, 批号 9 231 A, 规格 0.4 mL/支] 抗凝溶栓治疗, 每日 1 次皮下注射 4 100 IU, 用至术前

1 d, 术前停用 24 h, 术后再次使用至术后第 3 天; 治疗组在常规低分子肝素钙注射液抗凝溶栓基础上加用通脉汤, 由三棱 10 g (批号 150101)、莪术 10 g (批号 150301)、桃仁 10 g (批号 150401)、红花 10 g (批号 150203)、田七 10 g (批号 150104)、丹参 30 g (批号 150104)、山甲 15 g (批号 150104)、角刺 15 g (批号 150204)、土鳖 10 g (批号 150103)、水蛭 12 g (批号 150102)、生地 30 g (批号 150506)、花粉 20 g (批号 150104)、栀子 10 g (批号 150106)、丹皮 15 g (批号 150105)、红条紫草 15 g (批号 150104)、荆芥 10 g (批号 150104) 组成, 所有药材均由广州至信药业有限公司提供, 由我院中药房统一煎煮配给, 浓煎至 400 mL, 分早晚饭后温服, 每日 1 剂), 用至术后第 6 天。

1.7 观察指标 (1) 两组患者分别于术前、术后 1、3、7 d 抽肘静脉血 5 mL, 测定血小板计数 (PLT)、血小板聚集率 (PAgR)、D-二聚体 (D-D) 的含有量; (2) 血栓弹力图 (TEG): 记录血样置入 TEG 开始到描记图幅度达 2 mm 所需的时间 (R 值)、从 R 时间终点至描记图幅度达 20 mm 所需的

时间 (K 值)、从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角 (α 角) 以及 TEG 图上的最大振幅 (MA); (3) 用药安全性评估: 于术后 1、3、7 d 监测血常规、凝血功能、肝肾功能、血液流变学等指标, 并观察黏膜、关节、伤口等情况。

1.8 统计学方法 用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量资料以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后计量资料比较采用配对 t 检验, 两组间计量资料比较采用独立样本 t 检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$, 其中 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者不同时间点 PLT、PAgR 和 D-D 水平变化比较 术前, 2 组患者 PLT、PAgR 和 D-D 含有量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 1 d, 2 组患者 PLT、PAgR 和 D-D 含有量水平呈不同程度的升高趋势, 变化程度相当 ($P > 0.05$); 术后第 3、7 天, 2 组患者 PLT、PAgR 和 D-D 含有量开始呈下降趋势, 且治疗组变化程度更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果详见表 1 ~ 3。

表 1 2 组 PLT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

Tab. 1 Comparison of PLT levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

组别	例数/例	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
治疗组	58	238.61 $\pm$ 13.31	264.92 $\pm$ 14.14	240.73 $\pm$ 14.18 **	226.63 $\pm$ 14.31 *
对照组	57	239.46 $\pm$ 14.08	267.60 $\pm$ 13.93	250.22 $\pm$ 14.59	232.57 $\pm$ 14.62

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 2 组 PAgR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Tab. 2 Comparison of PAgR levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数/例	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
治疗组	58	55.41 $\pm$ 10.72	63.35 $\pm$ 11.01	54.45 $\pm$ 10.63 *	40.47 $\pm$ 11.31 *
对照组	57	56.33 $\pm$ 10.65	64.42 $\pm$ 11.20	58.68 $\pm$ 10.65	44.59 $\pm$ 10.86

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

表 3 2 组 D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu g/mL$)

Tab. 3 Comparison of D-D levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $\mu g/mL$)

组别	例数/例	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
治疗组	58	164.65 $\pm$ 35.74	186.16 $\pm$ 34.91	130.25 $\pm$ 35.81 *	92.56 $\pm$ 35.47 *
对照组	57	165.48 $\pm$ 36.05	182.46 $\pm$ 35.23	143.96 $\pm$ 35.32	109.74 $\pm$ 35.56

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 2 组患者不同时间点 TEG 水平变化比较 术前, 2 组患者 TEG (R 值、K 值、 α 角、MA) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 1 d, 两组患者 R 值、K 值下降, α 角、MA 升高, 变化程度相当, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 3、7 d, 2 组患者 R 值、K 值开始呈升高趋势, α 角、

MA 开始呈下降趋势, 且治疗组变化程度更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果详见表 4。

2.3 用药安全性评估 术后 1、3、7 d, 两组患者均未出现颅内出血、脑血管意外、肺栓塞、黏膜出血、关节积血等不良反应, 提示通脉汤与低分子肝素钙注射液联合用药对人体安全, 无明显不良反应。

表 4 2 组 TEG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of TEG levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	项目	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
治疗组	58	R 值/min	15.36 ± 4.28	14.35 ± 4.31	17.28 ± 4.09 *	19.01 ± 4.31 *
		K 值/min	4.79 ± 1.72	4.25 ± 1.76	5.78 ± 1.81 *	6.89 ± 1.69 *
		α 角/(°)	38.86 ± 6.87	40.21 ± 6.85	34.54 ± 6.76 *	27.68 ± 6.58 *
		MA/mm	61.86 ± 7.65	64.68 ± 7.55	57.42 ± 7.57 *	51.57 ± 7.34 *
对照组	57	R 值/min	15.29 ± 4.31	14.09 ± 4.16	15.51 ± 4.24	17.35 ± 4.25
		K 值/min	4.81 ± 1.69	4.19 ± 1.68	5.08 ± 1.76	6.12 ± 1.73
		α 角/(°)	37.96 ± 6.79	40.36 ± 6.81	38.46 ± 6.73	32.86 ± 6.72
		MA/mm	60.98 ± 7.48	63.97 ± 7.43	60.34 ± 7.85	54.36 ± 7.29

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

创伤骨折发生后血管内皮和组织损伤,引起全身应激性反应,导致外源性、内源性凝固系统启动,使血小板的聚集、黏附性和凝固能力增加,促使血栓形成加快^[6]。另外,老年人大多合并高血压、糖尿病、高脂血症、长期卧床下肢制动等多种高危因素,正是处于血栓高危状态的危险人群^[7]。骨折大手术围术期可诱发机体应激性炎症反应,导致毛细血管通透性增强、组织液渗出以及静脉和淋巴管回流障碍,使肢体肿胀瘀积,促进炎症细胞因子释放增多,机体应激性反应增强^[8]。正常人体血液循环系统处于凝血和抗凝的动态平衡中,若凝血系统占优势时,导致血液中血小板和红细胞的异常凝聚,交联纤维蛋白被纤溶酶降解生成多种聚体,D-二聚体(D-D)是交联纤维蛋白特异的最小降解产物,反映了体内纤维蛋白溶解的亢进,因此D-二聚体是诊断深静脉血栓(DVT)和肺血栓栓塞(PE)以及观察溶血栓治疗的特异性分子标记物^[9-10];血小板(PLT)的数量和功能直接影响血栓的形成,血管壁损伤后循环中的血小板迅速增加,并凝固形成凝块,是血栓形成的直接参与者,与深静脉血栓形成密切相关^[11];PAgR是反映血小板聚集的特异性指标,因此它是血管内有无血栓形成的特异性标志物^[12];TEG是临床上检测血液高凝程度的最有效可靠的指标,能及时反映血液高凝状态及观察凝固过程^[13]。本研究结果显示,2组患者术后1 d PLT、PAgR和D-D含量及TEG均较术前不同程度升高,与国内外类似研究报道一致^[14-15],说明手术的刺激诱发机体应激性反应,使得PLT、PAgR升高,并合成D-D,使血液处于高凝状态;术后3、7 d,2组患者PLT、PAgR、D-D含量以及TEG改善明显优于对照组,说明通脉汤能有效地抑制机体全身性应激反应,减少炎症因子释放,降低血液高凝状态,预防深静脉血栓

形成。

深静脉血栓形成(DVT)属祖国医学“瘀血流注、脉痹、血瘀证”等范畴,人体骨折后血液处于“浓、黏、凝、聚”状态,即为血瘀。《黄帝内经》中指出“脉道以通,血气乃行”,唐容川在《血证论》中亦指出“宜化去瘀血,消利肿胀”,故治疗本病宜用行气破瘀、消肿散结法。通脉汤功擅行气破瘀,消肿散结,方中以三棱、莪术破血行气为君药,辅以既能补血又能祛瘀的红花、山甲、桃仁、土鳖、角刺、田七、水蛭、丹参为臣药,起祛瘀而不伤正作用,佐以花粉、生地养阴润燥,祛瘀而不伤阴血,以梔子、红条紫草、丹皮、荆芥解毒疏风凉血,全方诸药合用既能攻坚逐瘀,又能行气分郁结,活血而不耗血,祛瘀又能生新,共奏通畅气血、调和脏腑、肿痛自消的功效。相关研究表明^[16-17],活血化瘀药能减少白介素-6(IL-6)、α肿瘤坏死因子(TNF-α)、D二聚体(D-D)等炎症因子渗出,降低毛细血管通透性,调整全身及局部血液循环障碍和扩张血管,使血流通畅;另一方面,活血化瘀药能够改善血小板计数、血小板聚集、血液流变学等指标,降低血液高凝状态,起到改变血液的流变性质作用。本研究结果显示,通脉汤能有效地降低血清中PLT、PAgR、D-D的含有量,以及改善TEG(R值、K值、α角、MA)的变化,提示通脉汤能够减少炎性渗出,促进炎症渗出物吸收,改善血液高凝状态,预防深静脉血栓形成。

综上所述,通脉汤对老年股骨粗隆间骨折患者围术期血清中PLT、PAgR、D-D以及TEG(R值、K值、α角、MA)的影响和安全性进行随机前瞻性临床研究,结果表明通脉汤能有效改善血清中PLT、PAgR、D-D以及TEG(R值、K值、α角、MA)的变化,降低血液高凝状态,预防深静脉血栓形成,临床疗效显著,安全性高,值得临床大力

推广。但由于通脉汤由多种中药组成，每种药物之间的相互作用及机制未明，故未能从药物动力学方面阐明该方减低血液高凝状态的作用机制，需作进一步研究。

参考文献：

[1] Roberts L N, Patel R K, Goss D E, *et al.* Relationship between development of post-thrombotic syndrome and serial ultrasound, D-dimer, and factor VIII activity after a first deep venous thrombosis[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2016, 4 (1) : 28-35.

[2] Freedman K B, Brookenthal K R, Fitzgerald RH Jr, *et al.* A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg AM*, 2000, 82-A (7) : 929-938.

[3] 朱肖星, 朱萧玲, 陈定章, 等. 骨科手术后深静脉血栓的国内外现状分析和策略[J]. *心脏杂志*, 2016, 29 (3) : 369-372.

[4] 王 岩. 坎贝尔骨科手术学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 2538-2539.

[5] Caprini J A. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(5) : 448-452.

[6] Cohen A T, Harrington R A, Goldhaber S Z, *et al.* Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(6) : 534-544.

[7] 王 刚, 李 强, 徐云钦, 等. 纤维蛋白原及 D-二聚体双动态曲线变化在下肢骨折深静脉血栓预防中的价值[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2014, 29(10) : 1015-1017.

[8] Sun T S, Chen X B, Liu Z, *et al.* Relationship between the operation time of multiple fractures with system inflammation changes and clinical outcomes[J]. *Chin J Surg*, 2008, 46

(13) : 961-965.

[9] Shitrit D, Heyd J, Raveh D, *et al.* Diagnostic value of the D-dimer testing deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels [J]. *Thromb Res*, 2001, 102(2) : 125-131.

[10] Hargett C W, Tapson V F. Clinical probability and D-dimer testing: how should we use them in clinical practice? [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29(1) : 15-24.

[11] 黄健斌, 曾采采, 丁 悦, 等. 利伐沙班与低分子肝素预防髋关节置换术后深静脉血栓形成的疗效对比[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(4) : 255-259.

[12] 高 陆, 李永健, 陈康寅, 等. 益气活血法对稳定性心绞痛阿司匹林不耐受患者血小板聚集率、黏附率和血栓素 B-2 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (4) : 300-303.

[13] 耿 玮, 张志刚, 皮 斌, 等. 血栓弹力图与传统凝血检查监测围关节置换期的凝血状态[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(48) : 7709-7716.

[14] Heinrich P C, Behrmann I, Haan S, *et al.* Principles of interleukin (IL) -6 type cytokine signalling and its regulation [J]. *Biochim J*, 2003, 374(Pt 1) : 1-20.

[15] Pedersen A B, Mehnert F, Johnsen S P, *et al.* Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: a Danish population-based follow-up study [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93 (14) : 1281-1287.

[16] 包杭生, 李逸群, 沈楚龙, 等. 补阳还五汤联合低分子肝素预防股骨转子间骨折术后深静脉血栓形成的临床研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(1) : 1-6.

[17] 王凤琴, 陈 岑, 夏之宁, 等. 血小板在活血化瘀中药研究中的应用 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (16) : 2993-3003.