

脉络舒通丸对下肢深静脉血栓疗效观察 及对炎症反应因子的影响

张 刚¹ 周崇文² 柴星宇³

(1 解放军联勤保障部队第 960 医院骨创伤外科, 济南, 250031; 2 山东省潍坊市寒亭区高里街道中心卫生院药剂科, 潍坊, 261103; 3 山东滕州市中心人民医院脊柱外科, 滕州, 277500)

摘要 目的:探讨脉络舒通丸对深静脉血栓的疗效及对炎症反应因子的影响。方法:选取 2017 年 8 月至 2019 年 3 月解放军联勤保障部队第 960 医院收治的下肢深静脉血栓患者 76 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 38 例。对照组患者采用绝对的卧床休息,患肢抬高高于床面约 30 cm,与床面呈约 30°,嘱托严禁进行按压和热敷,保持绝对制动,仅配合服用肠溶阿司匹林及空白安慰剂等基础治疗措施,不采用其他任何消肿、镇痛药物。观察组患者在对照组治疗的基础上,给予口服脉络舒通丸治疗,口服每次 1 瓶,3 次/d,7 d 为 1 个疗程。每个疗程结束测量患者患肢周径、疼痛感、色素沉着评分和血液中 C-反应蛋白(CPR)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)和纤维蛋白原(FBI)4 个炎症反应因子水平,患者所有指标连续 2 个疗程稳定后视为稳定疗效。结果:2 组患者在疗程结束后总治愈率有明显差别,观察组总治愈率为 78.94%,优于对照组的总治愈率 52.26%,平均治愈时间分别为(18.6 $\pm$ 3.2)d、(30.8 $\pm$ 5.4)d,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的临床指标和 C-反应蛋白 CPR、白细胞介素 IL-1 β 、IL-6 和纤维蛋白原 FBI 4 种炎症反应因子水平均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:脉络舒通丸治疗深静脉血栓的疗效显著,可明显降低血液中炎症反应因子水平,并具有很高的安全性。

关键词 脉络舒通丸;深静脉血栓;炎症反应因子;临床疗效;不良反应;临床对照研究;中医药

Efficacy Observation on Mailuo Shutong Pills in Deep Venous Thrombosis of Lower Limb and Its Effects on Inflammatory Factors

Zhang Gang¹, Zhou Chongwen², Chai Xingyu³

(1 Orthopedic surgery, No. 960 Hospital of The PLA Joint Logistic Support Force, Jinan 250031, China;

2 Pharmacy Department, Health center of Gaoli Street, Hanting District, Weifang 261103, China;

3 Spine Surgery, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, China)

Abstract Objective: To explore efficacy of Mailuo Shutong Pills in deep venous thrombosis and its effects on inflammatory factors. **Methods:** A total of 76 patients with deep venous thrombosis of lower limb admitted in No. 960 Hospital of The PLA Joint Logistic Support Force from August 2017 to March 2019 were selected as subjects and divided into control group and observation group according to random number table method, with 38 patients in each group. Patients in the control group were treated with absolute bed rest. Affected limbs were raised about 30 cm above the bed surface and about 30° from the bed surface. Pressing and hot compressing were strictly prohibited, and absolute bracing was maintained. Only basic treatment like enteric-coated aspirin and blank placebo were used. There were no other drugs for detumescence or analgesia applied. Patients in the observation group were given Mailuo Shutong Pills orally on the treatment basis of the control group. One bottle per oral administration, 3 times/d, and 7 d was 1 course of treatment. At the end of each course of the treatment, affected limb circumference of the patient, pain sensation, pigmentation score, and levels of 4 inflammatory factors: C-reactive protein(CPR), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6(IL-6) and fibrinogen(FBI) in the blood were measured. Stability of all the indicators of the patient after 2 consecutive courses of the treatment was considered as stable efficacy. **Results:** In the 2 groups, total cure rates were significantly different after the treatment. The total cure rate in the observation group was 78.94%, which was better than 52.26% in the control group. And average cure time in the 2 groups was(18.6 $\pm$ 3.2)d and (30.8 $\pm$ 5.4)d, separately. The difference was statistically significant($P<0.05$). The clinical indexes and the levels of the 4 inflammatory factors: CPR, IL-1 β , IL-6 and FBI in the observation group were superior to those in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group($P>0.05$). **Conclusion:** The efficacy of Mailuo Shutong Pills in treating deep venous thrombosis is significant, which can significantly decrease the level of inflammatory factors in the blood and

基金项目:国家自然科学基金项目(39170723)——恢复下肢深静脉倒流和回流障碍病变血流动力学状态研究

作者简介:张刚(1983.07—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:骨创伤,E-mail:446gang@163.com

通信作者:柴星宇(1985.03—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:脊柱外科,E-mail:doctor_123@126.com

has high safety.

Key Words Mailuo Shutong Pills; Deep venous thrombosis; Inflammatory factors; Clinical efficacy; Adverse reactions; Clinical controlled study; Traditional Chinese medicine

中图分类号:R543.6;R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.026

深静脉血栓(Deep Venous Thrombosis, DVT)是血管外科一种常见病征,有3大发病因素:静脉血流滞缓、血液处于高凝状态以及静脉壁出现损伤^[1],多发于患者下肢。静脉注射各种刺激性溶液和高渗溶液引起的化学性损伤、静脉撕裂、挫伤和或骨折碎片等引起的机械性损伤和静脉周围感染引起的感染性损伤均可引起深静脉血栓^[2]。有研究表明^[3],高龄、肥胖、静脉血栓既往史、心脏病、雌性激素的使用、妊娠和产褥期、恶性肿瘤等因素同样与深静脉血栓有关。在深静脉血栓的形成进程中,血栓和炎症反应是临床常见的病理状态,治疗主要关注抗凝溶栓、抗炎,改善血液状态。深静脉血栓病程中,C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素6(IL-6)和纤维蛋白原(FBI)等炎症反应因子与血栓形成具有密切关系,炎症反应促进高凝状态,而血栓的形成产物同样会促进炎症反应^[4-5]。吴琼^[6]采用低分子肝素治疗深静脉血栓,研究认为低分子肝素钙可通过缓解机体炎症反应、抑制其凝血作用达到治疗目的。伍成文等^[7]在抗凝溶栓基础上置入下腔静脉滤器治疗下肢深静脉血栓,减少了药物用量,提高了临床疗效。康敬辉^[8]比较了介入治疗与传统手术治疗急性深静脉血栓的效果,认为2种方法的治疗效果无显著差异,都能减少康复周期。无论是传统手术治疗、纯药物治疗还是介入治疗,均会引起出血、发热甚至肺阻塞等并发症^[1]。近年来,中药逐渐引起医生和患者的注意。中药具有药效稳定、无成瘾性、不良反应少等优势。也有学者对中药的作用机制进行研究^[9-10],促进中药发展。脉络舒通丸为中药成分,清热解毒、化瘀通络、祛湿消肿,吕鹏飞等^[11]通过大鼠实验表明,脉络舒通丸能明显降低创伤后的炎症反应因子。本文研究脉络舒通丸对深静脉血栓的疗效及对炎症反应因子的影响,以期对深静脉血栓的临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年8月至2019年3月解放军联勤保障部队第960医院收治的下肢深静脉血栓患者76例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组38例。所有研究对象采用超声方法^[12]根据结果辨证分型。对照组中男26

例,女12例,年龄25~66岁,平均年龄 (29.2 ± 7.8) 岁,病程2~80 d,患者病情稳定,脉络湿热型患者病8例,脉络湿瘀型患者20例,脾虚湿阻型患者10例。观察组中男24例,女14例,年龄23~59岁,平均年龄 (26.4 ± 7.1) 岁,病程4~75 d,患者病情稳定,脉络湿热型患者病9例,脉络湿瘀型患者21例,脾虚湿阻型患者8例。一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)有DVT的发病影响因素或病史;2)西医诊断标准:有明显的临床症状和体征:患肢胀痛或剧痛,股三角或小腿有明显压痛;患肢广泛性肿胀;患者皮肤呈暗红色,温度升高;患肢广泛性浅静脉怒张;Homans征阳性。彩超多普勒检查下肢静脉有血栓形成可确立诊断。3)根据中医辨证方法,将西医诊断为下肢静脉血栓患者辨证分为脉络湿热型、脉络湿瘀型、的脾虚湿阻型患者。

1.3 纳入标准 1)20~70岁者;2)符合上述1.2西医诊断标准者(有明显的症状体征);3)符合中医辨证脉络湿热型、脉络湿瘀型、的脾虚湿阻型者。

1.4 排除标准 1)严重凝血功能障碍者;2)严重心脑血管疾病者;3)严重肝、肾脏疾病者;4)严重传染病者;5)入院前已服用其他抗凝溶栓类药物的患者及不配合治疗者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗期间因药物不良反应不能坚持治疗退出者;2)治疗期间使用了其他治疗药物者;3)因其他原因退出研究者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 对照组患者采用绝对的卧床休息,患肢抬高于床面约30 cm,与床面呈约30°,嘱托严禁进行按压和热敷,保持绝对制动,仅配合服用肠溶阿司匹林及空白安慰剂等基础治疗措施,不采用其他任何消肿、阵痛药物。

1.6.2 观察组 观察组患者在对照组治疗方法的基础上,给予脉络舒通丸(鲁南厚普制药有限公司,国药准字Z20090636)治疗,12 g/瓶,口服每次1瓶,3次/d,7 d为1个疗程。

1.7 观察指标 比较2组患者临床有效率,每个疗程结束后,测量患者肢体周径、疼痛感、色素沉着状况。患者肢体周径测量髌骨下缘15 cm处,计算患

肢与健肢周径差;疼痛评分采用视觉模拟疼痛评分法^[13]分为 0~10 分,分数越高表示疼痛级别越高;色素沉着采用 CMYK 模式,即彩色印刷色系中黑色为 0、黄色为 50 打底,绿色为纵坐标、洋红色为横坐标的体系,总分 20 分,数值越大表示色素沉着越严重。并测定患者空腹血液中 C-反应蛋白(CPR)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)和纤维蛋白原(FBI)4 种炎症因子。患者指标连续 2 个疗程稳定后视为稳定疗效。治疗期间同时观察记录不良反应情况。

1.8 疗效判定标准 1)临床效果判定。显效:患者疼痛感和肿胀感的临床症状完全消失,患肢与健肢体周径相差<1 cm,无明显色素沉着,超声检查未见下肢血栓。有效:患者疼痛感和肿胀感的临床症状明显减轻,患肢与健肢体周径相差 1~2 cm,色素沉着明显减轻,超声检查下肢血栓面积明显减少。无效:患者疼痛感和肿胀感的临床症状无明显变化,患肢与健肢体周径相差>2 cm,肤色差明显,超声检查下肢血栓面积无明显减少。总有效率=(显效+有效)例数/每组例数 $\times$ 100%。2)炎症因子测定。取患者空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,酶联免疫法测定血清的 C-反应蛋白(CPR)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)水平,全自动生化分析仪测定纤维蛋白原(FBI)水平。3)不良反应判定。记录疗程期间 2 组患者出现的不良反应。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分数表示(%),采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组和对照组患者的临床疗效总有效率分别为 78.94% 和 52.26%,观察组总有效率明显高于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 3 2 组患者治疗前后 CPR、IL-1 β 、IL-6 与 FBI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CPR(mg/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	FIB(g/L)
观察组($n=38$)				
治疗前	21.61 $\pm$ 9.14	31.24 $\pm$ 9.31	70.35 $\pm$ 8.92	5.08 $\pm$ 1.18
治疗后	10.82 $\pm$ 3.86 ^{*Δ}	13.85 $\pm$ 5.71 ^{*Δ}	33.15 $\pm$ 6.83 ^{*Δ}	3.73 $\pm$ 0.88 ^{*Δ}
对照组($n=38$)				
治疗前	22.52 $\pm$ 8.23	31.51 $\pm$ 8.27	71.04 $\pm$ 8.27	5.12 $\pm$ 1.24
治疗后	13.97 $\pm$ 4.64 [*]	20.56 $\pm$ 5.47 [*]	46.47 $\pm$ 7.25 [*]	4.47 $\pm$ 0.96 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^{Δ} $P<0.05$

观察组和对照组最短治愈周期分别为 2 个疗程、3 个疗程,最长治愈周期分别为 4 个疗程、7 个疗程,平均治愈时间分别为(18.6 $\pm$ 3.2)d、(30.8 $\pm$ 5.4)d,观察组患肢治愈时间明显比对照组短,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 2 组患者治疗前后临床症状指标比较 治疗前 2 组患者的患肢周径、疼痛级别、色素沉积评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者的患肢周径、疼痛级别、色素沉积评分均有改善,观察组患者较对照组改善明显,2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后炎症反应因子相关指标比较 治疗前,2 组患者的 C-反应蛋白(CPR)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)和纤维蛋白原(FIB)水平分别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组与对照组患者的 CPR、IL-1 β 、IL-6 和 FIB 指标均有改善,2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。并且观察组患者的 4 项临床指标改善均优于对照组患者,2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=38$)	9(23.68)	11(28.95)	18(47.37)	20(52.63)
观察组($n=38$)	16(42.11)	14(36.84)	8(21.05)	30(78.95)
χ^2 值				4.74
P 值				<0.05

表 2 2 组患者治疗前后患肢周径、疼痛、色素沉积评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	患肢周径(cm)	疼痛级别(分)	色素沉着(分)
观察组($n=38$)			
治疗前	36.05 $\pm$ 1.99	4.59 $\pm$ 1.90	13.89 $\pm$ 1.81
治疗后	33.17 $\pm$ 1.51 ^{*Δ}	2.16 $\pm$ 1.54 ^{*Δ}	9.93 $\pm$ 1.58 ^{*Δ}
对照组($n=38$)			
治疗前	36.01 $\pm$ 2.03	4.66 $\pm$ 1.85	13.77 $\pm$ 1.87
治疗后	34.34 $\pm$ 2.79 [*]	2.91 $\pm$ 1.07 [*]	11.05 $\pm$ 2.01 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^{Δ} $P<0.05$

2.4 2组患者不良反应发生率比较 治疗过程中, 观察组出现1例轻度恶心、食欲不振的不良反应, 未出现过敏反应, 对照组患者无不良反应记录。2组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 结论

下肢肢深静脉血栓是一种常见的周围血管疾病, 其发病率呈增加趋势^[1]。患者静脉内血栓的凝聚引起一系列临床症状, 主要临床表现有血液高凝、下肢肿胀、疼痛、色素沉着, 并引起血液炎性因子水平变化。炎性因子与血栓的线性网络关系, 可反映患者病症^[6]。目前临床治疗采用抗凝药物进行溶栓, 但易引起抗血小板减少、出血等并发症, 增加患者治愈风险, 目前临床已不推荐临床应用溶栓治疗^[14]。脉络舒通丸为纯中药制剂, 含有黄芪、金银花、黄柏、白芍、甘草、水蛭等中药成分, 清热解毒、化瘀通络、祛湿消肿。

研究表明^[15], 黄芪具有降低血液黏度及血液蛋白原 FIB 含量的功效, 改善血液状况。王亚琼等^[16]对金银花的研究表明, 金银花可逆转白细胞介素 1 β 引起的改变, 影响血液炎性反应因子水平。对水蛭含有的水蛭素研究表明^[17], 水蛭素可以激活血液中抗氧化类酶, 降低血液流变学指标, 减低黏度。也有文章^[17-18]报道了甘草、白芍对特定蛋白的抑制作用而发挥抗炎作用的机制。而以上中药成分均包含在脉络舒通丸中。在本文研究中, 治疗后观察组组患者的炎性反应因子水平均有明显降低, 并且与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 也印证了上述研究成果。并且观察组患者总有效率为 78.94%、平均治愈时间为 (18.6 $\pm$ 3.2) d, 明显优于对照组患者的总有效率 52.26%、平均治愈时间 (30.8 $\pm$ 5.4) d, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明了脉络舒通丸的有效性。此外观察组不良反应率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明了脉络舒通丸的安全性。

综上所述, 脉络舒通丸对下肢深静脉血栓疗效显著, 可明显改善患者临床症状, 其含有的中药成分能够明显降低患者血液中炎性因子水平, 并具有较

高的安全性。

参考文献

- [1] 黄丽. 下肢静脉血栓临床护理研究进展[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 11(3): 5-6.
- [2] 冯友贤. 静脉血栓形成的近展[J]. 国外医学外科学分册, 1980, 7(2): 87-96.
- [3] 徐斌. 深静脉血栓形的高危因素和预防性治疗[J]. 医学进修杂志, 1999, 22(3): 51-52.
- [4] 梅晓亮, 赵建宁. 深静脉血栓形成与炎性因子相关性研究进展[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(5): 558-560.
- [5] 吴琼. 低分子肝素钙对孕产期深静脉血栓患者炎性因子水平的影响[J]. 智慧健康, 2018, 4(21): 143-144.
- [6] 刘晓毅, 杨林, 祁光裕, 等. 白介素、C-反应蛋白和纤维蛋白原在下肢深静脉血栓炎症反应中的作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(7): 660-663.
- [7] 伍成文, 胥雄飞, 何虎强, 等. 抗凝溶栓联合下腔静脉滤器置入治疗下肢深静脉血栓形成的疗效及安全性分析[J]. 成都医学院学报, 2019, 4(2): 1-7.
- [8] 康敬辉. 急性下肢深静脉血栓介入治疗的疗效分析及与手术治疗的比较[J]. 中国社区医师, 2019, 35(8): 43-45.
- [9] 高振巢, 王明鑫, 陈秋, 等. 下肢骨折术后 Fib、D-二聚体检测的意义及其在术后深静脉血栓形成中的预测价值[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(12): 1346-1349.
- [10] 魏春华, 程虹毓, 朱继孝, 等. 中药解热镇痛抗炎作用机制研究进展[J]. 中医药通报, 2016, 15(4): 59-63.
- [11] 吕鹏飞, 刘宁青, 梁玉龙, 等. 脉络舒通颗粒对创伤性下肢骨折大鼠炎性介质的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(45): 31-32.
- [12] 赵晖, 王超, 陆峥. 下肢深静脉血栓辨证分型与超声表现的相关性[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2006, 13(1): 8-10.
- [13] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12): 144-146.
- [14] 白斗, 蒋岚杉, 武少辉, 等. 脉络舒通颗粒联合利伐沙班治疗下肢深静脉血栓患者的疗效及对血液流变学、炎性因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(2): 164-167.
- [15] 易法银, 田雪飞, 陈大舜, 等. 滋阴益气活血复方对糖尿病大鼠血流动力学改变的影响[J]. 湖南中医药导报, 2000, 6(9): 33-35.
- [16] 王亚琼, 陈卫, 钟水生, 等. 金银花清热解毒作用的血清代谢组学研究[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1129-1133.
- [17] 唐菲, 於建鹏, 张松. 白芍配伍桂枝抗炎的药理学作用及机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(2): 5-6.
- [18] 杨晓露, 刘朵, 卞卡, 等. 甘草总黄酮及其成分体外抗炎活性及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 99-104.

(2019-03-02 收稿 责任编辑: 王杨)