

舒血宁注射液联合奥扎格雷治疗下肢骨折患者深静脉血栓的临床研究

张殿乙¹, 张楠¹, 刘世琰¹, 刘国胜¹, 孟涛¹, 王锋², 刘鹏^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 骨伤科, 天津 300381

2. 武警后勤学院附属医院 脊柱一科, 天津 300162

摘要: **目的** 探讨舒血宁注射液联合奥扎格雷治疗下肢骨折患者深静脉血栓的临床效果。**方法** 选取2014年1月—2016年12月在天津中医药大学第一附属医院接受治疗的120例下肢骨折术后发生下肢深静脉血栓患者, 随机分为对照组(60例)和治疗组(60例)。对照组患者静脉滴注注射用奥扎格雷, 80 mg加入到5%葡萄糖溶液250 mL, 40滴/min, 1次/d; 治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注舒血宁注射液, 20 mL加入到生理盐水250 mL, 40滴/min, 1次/d, 两组连续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组患者治疗后的凝血功能指标、血液流变学指标和不良反应的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者的临床总有效率为93.3%, 显著高于对照组的76.7%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的激活部分凝血活酶时间和凝血酶原时间显著升高, D-二聚体、纤维蛋白原显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者的凝血功能指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的静脉血流速度显著升高, 全血黏度显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者的血液流变学指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在治疗过程中未发生明显不良反应。**结论** 舒血宁注射液联合奥扎格雷治疗下肢骨折患者深静脉血栓具有良好的临床疗效, 能够显著改善凝血功能和血液流变学指标, 且不良反应少, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 舒血宁注射液; 注射用奥扎格雷; 下肢骨折; 深静脉血栓; 凝血功能; 血液流变学**中图分类号:** R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2239-04**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.043

Clinical study on Shuxuening Injection combined with ozagrel in treatment of patients with lower limb deep vein thrombus after fracture of lower limb

ZHANG Dian-yi¹, ZHANG Nan¹, LIU Shi-long¹, LIU Guo-sheng¹, MENG Tao¹, WANG Feng², LIU Peng¹

1. Department of Orthopaedics and Traumatology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. No. 1 Department of Spinae Surgery, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To explore the effect of Shuxuening Injection combined with ozagrel in treatment of patients with lower limb deep vein thrombus after fracture of lower limb. **Methods** Patients (120 cases) with lower limb deep vein thrombus after fracture of lower limb in First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from January 2014 to December 2016 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (60 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Sodium Ozagrel for injection, 80 mg added into 5% glucose injection 250 mL, 40 drops/min, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Shuxuening Injection, 20 mL added into normal saline 250 mL, 40 drops/min, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of coagulative function indexes, hemodynamic indexes, and adverse reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 93.3%, which was significantly higher than 76.7% in the control group, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). After treatment, activated partial thromboplastin time and prothrombin time in two groups were significantly increased, but D-dimer and fibrinogen were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And coagulative function index in the treatment group were better than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, retinal rein velocity in two groups was significantly increased,

收稿日期: 2017-07-07

作者简介: 张殿乙 (1979—), 男, 主治医师, 研究方向为老年骨折。Tel: 13702120575 E-mail: tjzdy0115@163.com

*通信作者 刘鹏, 男, 主任医师, 硕士研究生导师。

blood viscosity was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And hemodynamic indexes in the treatment group were better than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). There was no significant adverse reaction in two groups during the treatment. **Conclusion** Shuxuening Injection combined with ozagrel has a significant effect in treatment of patients with lower limb deep vein thrombus after fracture of lower limb and can significantly improve coagulative function indexes and hemodynamic indexes with less adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Shuxuening Injection; Sodium Ozagrel for injection; fracture of lower limb; deep venous thrombosis; coagulative function; hemorheology

下肢深静脉血栓是一种临床上常见的周围血管病, 主要发病机制为深静脉腔内的血液异常凝结, 血管腔阻塞, 导致静脉回流受阻, 是下肢骨折术后常见并发症^[1-2]。下肢深静脉血栓不及时正确的处理, 可能会并发肺栓塞, 导致患者死亡, 严重危害患者的身心健康^[3]。因此, 寻找积极有效的治疗方法具有重要意义。目前临床治疗下肢深静脉血栓的方法以抗凝药物为主, 但临床疗效相差较大, 尚无统一标准。奥扎格雷是一种血栓素合成酶抑制剂, 具有抑制血小板聚集、血栓形成和凝血过程的作用^[4]。舒血宁注射液具有抑制血小板聚集、扩张血管、降低血液黏稠度的作用^[5]。本研究通过对下肢骨折术后发生下肢深静脉血栓的患者采用舒血宁注射液联合奥扎格雷进行治疗, 取得满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2016年12月在天津中医药大学第一附属医院接受治疗的下肢骨折患者术后发生下肢深静脉血栓120例, 其中男86例, 女34例; 平均年龄(51.2 ± 6.8)岁; 胫骨腓骨骨折12例, 股骨干骨折39例, 股骨颈骨折31例, 转子间骨折28例, 髌骨骨折10例。本研究经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审核通过。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

纳入标准: (1) 患者术前检查双下肢无深静脉血栓; (2) 患者术后多普勒超声检查诊断为下肢深静脉血栓^[6]; (3) 患者术前未接受血小板治疗; (4) 临床资料完整, 依从性较好者。

排除标准: (1) 伴有凝血功能障碍者; (2) 患有恶性肿瘤者; (3) 对本研究药物过敏者; (4) 伴有严重心肺等功能不全者; (5) 妊娠或哺乳期妇女。

1.2 药物

注射用奥扎格雷由海南中和药业有限公司生产, 规格80 mg/支, 产品批号20131108; 舒血宁注

射液由朗致集团万荣药业有限公司生产, 规格2 mL/支, 产品批号20130521。

1.3 分组和治疗方法

入选患者采取信封卡片法随机分为对照组(60例)和治疗组(60例)。其中对照组患者男44例, 女16例, 平均年龄(50.1 ± 7.3)岁; 胫骨腓骨骨折5例, 转子间骨折13例, 股骨干骨折21例, 股骨颈骨折17例, 髌骨骨折4例。治疗组患者男42例, 女18例, 平均年龄(52.27 ± 3.18)岁; 胫骨腓骨骨折7例, 转子间骨折15例, 股骨干骨折18例, 股骨颈骨折14例, 髌骨骨折6例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用奥扎格雷, 80 mg加入到5%葡萄糖溶液250 mL, 40滴/min, 1次/d; 治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注舒血宁注射液, 20 mL加入到生理盐水250 mL, 40滴/min, 1次/d, 两组连续治疗14 d。

1.4 临床疗效评价标准

参考文献报道^[7], 并结合彩色多普勒超声、血管造影等进行临床疗效判断。显效: 患者下肢肿胀、疼痛消失, 血管再通, 血栓溶解, 血管内膜光滑, 血流恢复, 双下肢周径差 < 1 cm; 有效: 患者下肢肿胀、疼痛减轻, 血栓阻塞程度减轻, 双下肢周径差较治疗前减少; 无效: 患者临床症状、体征及影像学检测无明显改善或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

分别于治疗前后晨6:00抽取患者空腹静脉血, 检测激活部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、D-二聚体、纤维蛋白原等凝血功能指标。

检测患者治疗前后静脉血流速度、全血黏度等血液流变学指标。静脉血流速度采用彩色多普勒超声进行测量, 全血黏度采用全自动血液流变学分析仪进行检测。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者治疗过程中发生皮肤黏膜、牙龈出血，恶心呕吐等不良反应。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计学分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 28 例，有效 18 例，总有

效率为 76.7%；治疗组显效 39 例，有效 17 例，总有效率为 93.3%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组凝血功能指标比较

治疗后，两组患者的激活部分凝血活酶时间和凝血酶原时间显著升高，D-二聚体、纤维蛋白原水平显著降低，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者的凝血功能指标明显优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	28	18	14	76.7
治疗	60	39	17	4	93.3*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on coagulative function index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	激活部分凝血活酶时间/s	凝血酶原时间/s	D-二聚体/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	纤维蛋白原/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	18.9 $\pm$ 6.2	7.3 $\pm$ 1.8	319.3 $\pm$ 48.8	4.8 $\pm$ 1.4
	治疗后	24.9 $\pm$ 8.1*	10.9 $\pm$ 2.3*	210.8 $\pm$ 22.1*	3.1 $\pm$ 1.2*
治疗	治疗前	17.8 $\pm$ 5.4	8.8 $\pm$ 1.7	329.3 $\pm$ 27.2	5.1 $\pm$ 1.9
	治疗后	29.1 $\pm$ 9.9* [▲]	13.6 $\pm$ 2.7* [▲]	152.9 $\pm$ 26.8* [▲]	2.2 $\pm$ 1.3* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后，两组患者的静脉血流速度显著升高，全血黏度显著降低，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者的血液流变学指标明显优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison on hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	静脉血流速度/($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	全血黏度/($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照	治疗前	118.4 $\pm$ 17.6	11.0 $\pm$ 1.6
	治疗后	129.2 $\pm$ 15.7*	8.3 $\pm$ 1.9*
治疗	治疗前	119.5 $\pm$ 18.3	10.5 $\pm$ 3.3
	治疗后	137.8 $\pm$ 17.4* [▲]	5.9 $\pm$ 1.4* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未发生明显皮肤黏膜、牙龈出血，恶心呕吐等不良反应。

3 讨论

下肢深静脉血栓形成是临床上常见的一种并发症^[8]，若未早发现并进行及时治疗，将会影响手术效果，严重的可危及患者生命。血管神经损伤、骨折术后长期卧床制动导致静脉血液流动缓慢、应激导致的血液高凝状态等均可导致下肢深静脉血栓的形成^[9]。有研究表明，下肢骨折术后发生下肢深静脉血栓的发病率高达 20%~50%，并呈现出逐年上升的趋势^[10]。因此，寻找安全有效的下肢骨折术后下肢深静脉血栓的治疗方法对患者预后十分重要。

下肢深静脉血栓的临床治疗目标是维持静脉瓣膜功能，恢复经静脉腔内血流，减少血栓的形成。目前临床治疗方式主要是溶栓治疗，也是效果最为

显著的方式^[11]。但药物的选择尚未得到广泛的认同。奥扎格雷是一种选择性较高的血栓烷合酶抑制剂,可以阻碍血栓的生成,解除血管痉挛,促使血小板所衍生的前列腺素向内皮细胞转化。理论上是具有抑制血小板聚集和促进血管扩张的作用^[12],但对于深静脉血栓的治疗却有一定的局限性。中医学角度认为下肢深静脉血栓属于脉痹、恶股、股肿的范畴,下肢骨折患者日久卧床不动,血瘀阻于阴脉,回流受阻。基本病机为瘀阻,则选择活血化瘀作为基本疗法^[13]。舒血宁注射液的主要成分为银杏叶,具有活血化瘀、扩张血管、抑制血小板聚集、降低血液黏稠度、改善微循环之功效^[14-15]。

D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,其水平升高可作为预测继发性纤维蛋白溶解亢进的指标^[16];血液黏度是形成血流阻力的重要因素之一,血液黏度升高时,血流阻力明显增大,血栓容易形成^[17]。纤维蛋白原在凝血机制的最后阶段发挥作用使血液凝固^[18]。检测纤维蛋白原能够有效评价机体的凝血状态。降低血浆D-二聚体、纤维蛋白原水平,改善血液黏度对治疗下肢深静脉血栓具有积极意义。本研究结果显示治疗组患者的临床总有效率为93.3%,显著高于对照组的76.7%。治疗后,两组患者的激活部分凝血活酶时间和凝血酶原时间显著升高,D-二聚体、纤维蛋白原显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者的凝血功能指标明显优于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者的静脉血流速度显著升高,全血黏度显著降低,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者的血液流变学指标明显优于对照组($P<0.05$)。且两组患者在治疗过程中未发生明显不良反应,安全性好。提示舒血宁注射液联合奥扎格雷治疗下肢骨折深静脉血栓具有较好的临床疗效。

综上所述,舒血宁注射液联合奥扎格雷治疗下肢骨折深静脉血栓具有良好的临床疗效,能够显著改善凝血功能和血液流变学指标,且不良反应少,具有一定的临床推广价值。

参考文献

[1] 李文东,李晓强,钱爱民,等. 下肢深静脉血栓形成治疗进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(12): 1190-1193

[2] 张 晟,解笑宸,姚粤峰,等. 全髋关节置换后下肢深静脉血栓形成的4项危险因素 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(13): 1969-1973.

[3] 林万里,丁 锐,万圣云,等. 下肢深静脉血栓发生无症状性肺栓塞的相关危险因素分析 [J]. 安徽医药, 2014, 18(5): 864-867.

[4] 武慧超,白 洁,黎丹奇,等. 三七总皂苷联合奥扎格雷钠对血栓素 A₂ 合成酶的抑制作用及相互影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1693-1695.

[5] 刘建利,杨 玲,杜秀平,等. 舒血宁注射液对恶性肿瘤患者血浆D-二聚体水平的影响 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(1): 78-80

[6] 池明宇. 中西医结合血栓病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 443-444.

[7] 尚德俊,候玉芬,陈柏楠. 周围静脉疾病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 25-26.

[8] 黄 萍,赵 晶. 骨科术后患者下肢深静脉血栓的危险因素及预防研究进展 [J]. 护理学杂志, 2015, 30(4): 110-112.

[9] Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(2): 160-167.

[10] Scott G, Mahdi A J, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(5): 639-645.

[11] Colwell C W. The ACCP guidelines for thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty [J]. *Orthopedics*, 2009, 32(12 Suppl): 67-73.

[12] 常 美,王汝杰,黄晓雷,等. 奥扎格雷钠注射液联合长春西汀注射液治疗椎-基底动脉供血不足的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 569-571.

[13] 李 俊,周细江. 中西医对下肢深静脉血栓的治疗概况 [J]. 中医药导报, 2013, 19(9): 89-91.

[14] 郭玉东,王志斌,左泽平,等. 舒血宁注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血栓形成的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 156-158.

[15] 张亚军. 舒血宁注射液的临床应用近况 [J]. 实用心肺血管病杂志, 2014, 22(6): 157-159.

[16] 周永列,刘建栋. D-二聚体的测定及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 1996, 17(1): 4-6.

[17] 张成印,马瑞艳,刘赵森. 血液黏度对血液流动的影响 [C]. 北京力学学会第 15 届学术年会论文摘要集. 北京: 北京力学学会, 2009: 14-15.

[18] 杨 莉. 纤维蛋白原与血栓性疾病 [J]. 中华血液学杂志, 1999, 21(3): 163-165.