

文章编号:1005-0957(2022)10-0996-05

• 临床研究 •

针刺联合低分子肝素对股骨颈骨折术后血栓前状态的影响

奚海翔

(武汉市中医医院, 武汉 430050)

【摘要】 目的 观察针刺联合低分子肝素治疗对股骨颈骨折术后血栓前状态的影响。方法 将 84 例股骨颈骨折术后血栓前状态患者随机分为对照组和观察组, 每组 42 例。对照组予低分子肝素治疗, 观察组予针刺联合低分子肝素治疗。比较两组治疗前后血清 D-二聚体(D-D)、血管性血友病因子(vWF)、抗凝血酶原III(AT-III)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)和高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的水平, 比较两组治疗前后血栓弹力图相关参数[凝血反应时间(RT)、血块成形时间(KT)、 α 角和最大幅度(MA)]和患侧与健侧大腿周径差值的变化, 比较两组深静脉血栓(DVT)的发生情况。**结果** 两组治疗后血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 均改善($P<0.05$), 且观察组优于对照组($P<0.05$)。两组治疗后 RT 和 KT 均延长($P<0.05$), α 角和 MA 均减小($P<0.05$); 且观察组上述血栓弹力图相关参数均优于对照组($P<0.05$)。两组治疗后患侧与健侧大腿周径差值均减小($P<0.05$), 且观察组小于对照组($P<0.05$)。两组 DVT 发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗后血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平无明显改变($P>0.05$); 观察组治疗后血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平均降低($P<0.05$), 且均低于对照组治疗后($P<0.05$)。**结论** 针刺联合低分子肝素治疗可改善股骨颈骨折术后血栓前状态, 减轻患肢肿胀, 可能与其降低血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平有关。

【关键词】 针刺疗法; 肝素; 针药并用; 骨折; 股骨颈; 血栓前状态; 巨噬细胞炎性蛋白 1 α ; 高迁移率族蛋白 1

【中图分类号】 R246.2 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.10.0996

Effect of Acupuncture Combined with Low-molecular-weight Heparin on the Prethrombotic State After Femoral

Neck Fracture Surgery XI Haixiang. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430050, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of acupuncture combined with low-molecular-weight heparin on the prethrombotic state (PTS) after femoral neck fracture (FNF) surgery. **Method** Eighty-four patients in PTS after FNF surgery were randomized into a control group and an observation group, with 42 cases in each group. The control group received low-molecular-weight heparin for treatment, and the observation group was intervened by acupuncture plus low-molecular-weight heparin. Before and after the treatment, the serum levels of D-dimer (D-D), von willebrand factor (vWF), antithrombin III (AT-III), fibrinogen degradation products (FDP), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), and high mobility group protein 1 (HMGB1) were compared. Changes in the thromboelastogram parameters [reaction time (RT), coagulation time (KT), angle α , and maximum amplitude (MA)] and the difference between the affected and healthy thigh circumferences and the occurrence of deep venous thrombosis were also compared between the two groups. **Result** The serum D-D, vWF, AT-III, and FDP levels improved after the treatment in both groups ($P<0.05$) and were better in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The RT and KT extended in both groups after the treatment ($P<0.05$), and the angle α and MA were reduced ($P<0.05$); the observation group surpassed the control group in comparing the above thromboelastogram parameters ($P<0.05$). The difference between the affected and healthy thigh circumferences decreased after the treatment in both groups ($P<0.05$) and was smaller in the observation group than in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the DVT incidence

基金项目:武汉市医学科研项目(WZ21C42)

作者简介:奚海翔(1986—),男,主治医师,硕士,Email:xi40633962851@163.com

between the two groups ($P>0.05$). The serum levels of MIP-1 α and HMGB1 showed no notable changes after the treatment in the control group ($P>0.05$); the serum levels of MIP-1 α and HMGB1 decreased after the intervention in the observation group ($P<0.05$) and were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Acupuncture plus low-molecular-weight heparin can improve PTS and reduce the swelling of the affected limb after FHF surgery, which is plausibly associated with the down-regulation of serum MIP-1 α and HMGB1 levels.

[Key words] Acupuncture therapy; Heparin; Acupuncture medication combined; Fracture; Femoral head; Prethrombotic state; Macrophage inflammatory protein-1 α ; High mobility group protein 1

血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 是一种由多种因素引起的凝血、抗凝、纤溶系统失调的病理过程。此状态下, 易致血栓形成的血液因子大量产生, 循环中的血液既趋向于发生, 但未必绝对会发生血栓形成^[1]。股骨颈骨折术后, 失血、创伤刺激、麻醉、术后制动等因素可不同程度激发血管内皮系统、血小板系统、凝血和抗凝系统、纤溶和抗纤溶系统, 使得机体处于 PTS^[2]。若不及时处理, 容易发生深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT), 导致肢体功能障碍或致残, 甚至发生肺栓塞而危及生命^[3]。因此, 股骨颈骨折术后患者 PTS 的监测及 DVT 的预防尤为急迫和重要。目前临幊上治疗 PTS 及预防 DVT 的主要手段是使用低分子肝素、利伐沙班等药物^[4]。低分子肝素与肝素相比, 具有更高的生物活性、更长的半衰期和更持久的抗凝作用, 但有发生血小板减少症的风险^[5]。利伐沙班是一种新型口服抗凝药, 在静脉系统血栓防治方面有巨大潜力, 但价格较为昂贵, 目前仍未在临幊上广泛使用^[6]。近年研究表明, 针灸可降低不孕症患者 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 和纤维蛋白原水平, 改善体外受精-胚胎移植前 PTS^[7]。电针及天灸可抑制 PTS 模型大鼠内皮素-1、血栓素 B₂ 水平的升高, 提示其对 PTS 可能有良好的预防作用^[8]。目前针刺治疗股骨颈骨折术后 PTS 的临幊研究较少, 故本研究对此进行观察。

1 临幊资料

1.1 一般资料

纳入 2019 年 1 月至 2021 年 5 月武汉市中医医院收治的股骨颈骨折术后 PTS 患者 84 例, 按随机数字表

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	骨折原因(例)			骨折部位(例)	
		男	女		跌倒	车祸	高处坠落	左侧	右侧
对照组	42	22	20	61±5	31	6	5	25	17
观察组	42	19	23	59±6	29	7	6	24	18

2 治疗方法

2.1 对照组

术后 12 h 开始, 予低分子肝素钙注射液(海南通用同盟药业有限公司, 国药准字 H20010300) 皮下注射, 每次 2 500 IU。每日 1 次, 共治疗 10 d。

2.2 观察组

在对照组低分子肝素治疗基础上, 予针刺治疗。取双侧合谷、太冲、血海和足三里穴以及患侧梁丘、外丘和金门。患者取仰卧位, 暴露局部皮肤, 常规消毒后, 取长 40 mm 针灸针以指切法进针, 合谷、太冲和外丘直刺 0.5~0.8 寸, 血海、足三里和梁丘直刺 1~1.2 寸, 金门直刺 0.3~0.5 寸, 行提插捻转平补平泻手法, 得气后留针 30 min。每日针刺 1 次, 共治疗 10 d。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 水平

治疗前后分别采用免疫比浊法检测两组患者血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 的水平。

3.1.2 血清巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 水平

治疗前后分别采用酶联免疫吸附法测定两组患者血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平。

3.1.3 血栓弹力图相关参数

治疗前后两组患者分别接受血栓弹力图检测, 并比较两组凝血反应时间 (reaction time, RT)、血块成

表 2 两组治疗前后血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 水平比较

(\bar{x} \pm s)						
组别	例数	时间	D-D ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	vWF (%)	AT-III (%)	FDP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
对照组	42	治疗前	5.65 \pm 2.26	241.96 \pm 42.34	89.72 \pm 16.93	25.84 \pm 5.46
		治疗后	4.31 \pm 1.85 ¹⁾	187.49 \pm 40.57 ¹⁾	102.08 \pm 19.46 ¹⁾	19.89 \pm 4.27 ¹⁾
观察组	42	治疗前	5.73 \pm 2.46	235.34 \pm 47.41	88.95 \pm 17.85	25.38 \pm 6.14
		治疗后	3.06 \pm 1.00 ¹⁾⁽²⁾	154.08 \pm 34.39 ¹⁾⁽²⁾	113.58 \pm 20.93 ¹⁾⁽²⁾	16.08 \pm 3.69 ¹⁾⁽²⁾

注: 与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平比较 (\bar{x} \pm s)

组别	例数	时间	MIP-1 α ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	HMGB1 (%)
对照组	42	治疗前	169.97 \pm 21.46	15.21 \pm 1.49
		治疗后	173.34 \pm 20.76	14.99 \pm 1.73
观察组	42	治疗前	174.29 \pm 21.04	15.41 \pm 1.56
		治疗后	151.58 \pm 18.21 ¹⁾⁽²⁾	11.49 \pm 2.12 ¹⁾⁽²⁾

注: 与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

形时间 (coagulation time, KT)、 α 角和最大幅度 (maximum amplitude, MA)。

3.1.4 患侧与健侧大腿的周径差值

在髌骨上缘 10 cm 处测量大腿周径, 比较两组患者治疗前后患侧与健侧大腿的周径差值。

3.1.5 DVT 发生率

治疗后, 采用超声检查患者下肢 DVT 发生情况。

3.2 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 比较采用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料比较采用非参数检验。计数资料比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗前后血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 水平比较

治疗前, 两组血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 水平均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 且观察组均优于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

3.3.2 两组治疗前后血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平比较

治疗前, 两组血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 对照组血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平无明显改变 ($P > 0.05$); 观察组血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且均低于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

(\bar{x} \pm s)

3.3.3 两组治疗前后血栓弹力图参数比较

治疗前, 两组 RT、KT、 α 角和 MA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 RT 和 KT 均延长 ($P < 0.05$), α 角和 MA 值均减小 ($P < 0.05$); 且观察组均优于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 4。

3.3.4 两组治疗前后患健侧大腿周径差值比较

治疗前, 两组患健侧大腿周径差值比较, 差异无统

计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,两组上述差值减小 ($P<0.05$),且观察组小于对照组 ($P<0.05$)。详见表 5。

表 4 两组治疗前后血栓弹力图参数比较

$(\bar{x} \pm s)$						
组别	例数	时间	RT(min)	KT(min)	α 角(°)	MA(mm)
对照组	42	治疗前	9.26±1.66	2.16±0.63	55.36±7.49	62.42±4.31
		治疗后	10.53±1.97 ^①	2.96±0.83 ^①	49.95±7.43 ^①	58.54±3.80 ^①
观察组	42	治疗前	9.45±2.41	2.00±0.55	56.51±8.18	62.29±4.68
		治疗后	11.81±1.98 ^{①②}	3.57±0.98 ^{①②}	44.76±9.43 ^{①②}	55.05±2.73 ^{①②}

注:与同组治疗前比较^① $P<0.05$;与对照组比较^② $P<0.05$

表 5 两组治疗前后患健侧大腿周径差值比较 ($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	例数	时间	患健侧大腿周径差值
对照组	42	治疗前	3.37±0.75
		治疗后	1.93±0.56 ^①
观察组	42	治疗前	3.25±0.78
		治疗后	0.98±0.44 ^{①②}

注:与同组治疗前比较^① $P<0.05$;与对照组比较^② $P<0.05$

4 讨论

股骨颈骨折以老年患者居多,其身体各项机能逐渐退化,心输出量变小,静脉回流减缓^[10],且下肢肌肉松弛,活动量小,体内代谢产生的自由基和脂质过氧化物增多,致腓肠肌收缩力减弱,下肢血回流动力变小^[11],加上创伤骨折、外科手术损伤局部血管及组织,血管内皮细胞损伤,大量炎症因子、凝血活性物质生成并进入血液循环,激活外源及内源性凝血系统,易致 PTS^[12]。

除一般措施外,药物干预已成为下肢骨折手术尤其是人工关节置换术后治疗 PTS 和预防 DVT 的常规手段^[13]。低分子肝素通过增强抗凝蛋白、抗凝血酶活性,降低血凝速度,刺激血管内皮细胞,促进组织型纤溶酶原激活物的释放,还通过激活脂酶,促进血液中乳糜微粒分解,减少血管内皮损伤,改善血液黏度^[14]。低分子肝素对血小板影响较小,出血少,即使出现血小板降低,其逆转也较快^[15]。因此低分子肝素为临床治疗 PTS 和预防 DVT 的首选药物。

中医学中,股骨颈骨折术后 PTS 主要因骨折受伤、手术创伤损伤脉络,加之术后长期卧床,致肢体气血运行不畅,气滞则血瘀,瘀阻脉络,营血回流受阻^[16]。患者多年老体虚,又因失血、创伤、麻醉、久卧等因素耗伤气血,机体多处于气血两虚状态。股骨颈骨折术后 PTS 主要病机为气虚血瘀,治则为活血化瘀、益气通络。

3.3.5 两组 DVT 发生率比较

对照组 4 例发生 DVT,发生率 9.5%;观察组 1 例发生 DVT,发生率 2.38%;差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

针刺疏经通络、理气活血功效尤著,在减轻髋部骨折术后疼痛及应激反应、促进功能康复等方面优势明显^[17]。本研究中,合谷和太冲为四关穴,上下配穴以调理气血、协调营卫;血海为血证要穴,有活血养血、化瘀通络功效;足三里为胃之下合穴,可导滞行气、破瘀理气、补血益气,通补兼施;梁丘、外丘和金门为足三阳经郄穴,可治疗足三阳经循行部位的急性病证,且股骨颈骨折部位及手术切口均位于此。以上诸穴相配,有行气破瘀、活血通络、益气养血的功效。本研究中两组治疗后血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 均改善,RT 和 KT 时间均延长,α 角和 MA 值均减小,患健侧大腿周径差值均减小;且观察组上述指标均优于对照组。提示针刺联合低分子肝素可纠正股骨颈骨折术后患者 PTS,改善血清 D-D、vWF、AT-III 和 FDP 及血栓弹力图相关参数,减轻患肢肿胀。两组治疗后 DVT 发生率无显著差异,可能与观察时间较短有关,有待下一步长期随访。

本研究还测定血清 MIP-1α 和 HMGB1 水平。MIP-1α 属于 CC 型趋化因子,与受体结合后可引发“瀑布”状炎症反应,直接损伤血管壁,启动凝血反应,还通过招募单核细胞进入血管壁,诱导血管内皮细胞、单核细胞表达组织因子,合成释放各种黏附分子、炎症介质、趋化因子,扩大炎症反应,促进血栓形成^[18-19]。田丁元等^[20]发现,DVT 患者及肺血栓栓塞患者的血清 MIP-1α 水平高于非 DVT 患者,MIP-1α mRNA 表达量亦高于非 DVT 患者。HMGB1 是启动和维持炎症反应的关键因子,在血管内可激活血管内皮细胞和巨噬细胞表达炎性细胞因子、趋化因子、黏附分子,并形成正反馈机制介导血管损伤^[21]。褚福营等^[22]发现在自体动静脉内瘘术后,有血栓形成的患者其血清 HMGB1 水平较术前明显升高,且高于未有血栓形成的患者。这些都提示,MIP-1α、HMGB1 可能是 DVT、肺血栓栓塞形成的预测因子。本研

究中,对照组治疗后血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平无明显改变,观察组上述指标均降低并低于对照组,提示针刺可降低血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平,针刺联合低分子肝素改善股骨颈骨折术后 PTS 可能与此有关。

针刺联合低分子肝素治疗可改善股骨颈骨折术后血栓前状态,减轻患肢肿胀,这可能与其降低血清 MIP-1 α 和 HMGB1 水平有关。

参考文献

- [1] GIROLAMI A, COSI E, Ferrari S, et al. Prethrombotic, prothrombotic, thrombophilic states, hypercoagulable state, thrombophilia etc.: semantics should be respected even in medical papers[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(3):390-393.
- [2] 楚翔宇,程文俊,王俊文,等.老年股骨颈骨折全髋关节置换术围手术期下肢深静脉血栓形成的特点[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2018,4(2):75-79.
- [3] 卫勇,李军,张勇,等.髋部骨折患者术前下肢深静脉血栓发生率及高危因素[J].中国组织工程研究,2020, 24(27):4338-4342.
- [4] OLAF M, COONEY R. Deep Venous Thrombosis[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2017, 35(4):743-770.
- [5] ZEE A A, van LIESHOUT K, van der Heide M, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8):CD006681.
- [6] KVASNICKA T, MALIKOVA I, ZENAHLIKOVÁ Z, et al. Rivaroxaban-metabolism, pharmacologic properties and drug interactions[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 636-642.
- [7] 钱婧.基于“冲为血海”的分期针灸疗法改善 IVF-ET 血栓前状态的临床研究[D].昆明:云南中医药大学, 2019.
- [8] 牛相来,宋晓平,周钰,等.电针、天灸对大鼠血栓前状态 ET-1、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 影响的实验研究[J].新疆中医药,2009,27(6):8-10.
- [9] 臧凡,赵咏桔,吴芳.老年内科患者血栓前状态的调查及诊断标准的探讨[J].血栓与止血学,2008,14(4): 164-167.
- [10] 赵磊,王天龙,肖玮,等.小潮气量机械通气下经外周动
- 脉监测老年患者心输出量的准确性研究[J].北京医学, 2019, 41(2):122-125.
- [11] 钟碧柳,吕英.肌泵运动对预防老年患者腹部手术后下肢深静脉血栓形成的研究[J].中国医药科学,2016, 6(9):97-99.
- [12] 王晨,王鹏飞,宋哲,等.股骨颈骨折术后发生下肢深静脉血栓的相关研究[J].国际外科学杂志,2018,45(7): 452-455.
- [13] 张琪,张曦.人工关节置换术后下肢深静脉血栓的预防与治疗[J].长春中医药大学学报,2015,31(1):180-183.
- [14] 马捷,吴海宁,康飞科,等.预防人工全膝关节置换术后静脉血栓栓塞的研究进展[J].实用骨科杂志,2021, 27(4):340-344.
- [15] 曹华,万毅新,王虹,等.低分子肝素和普通肝素在肺栓塞治疗中有效性和安全性比较的 Meta 分析[J].医学综述,2019,25(14):2886-2892.
- [16] 胡钢,严松鹤,俞云飞,等.补气活血通络汤联合低分子肝素对气虚血瘀型老年髋部骨折患者血栓前状态的疗效观察[J].南京中医药大学学报,2021,37(1):31-35.
- [17] 吴景雄,李灿辉,廖粤贵.针刺疗法对老年髋部骨折术后疼痛及下肢肌力的影响[J].哈尔滨医药,2021, 41(4):133-135.
- [18] QARI M H, DIER U, MOUSA S A. Biomarkers of inflammation, growth factor, and coagulation activation in patients with sickle cell disease[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2):195-200.
- [19] XU H, WANG T, LIU S, et al. Extreme levels of air pollution associated with changes in biomarkers of atherosclerotic plaque vulnerability and thrombogenicity in healthy adults[J]. *Circ Res*, 2019, 124(5):30-43.
- [20] 田丁元,党连生.MIP-1 α 、DFR 对老年卧床静脉血栓栓塞症的预测价值[J].天津医药,2019,47(9):966-970.
- [21] KIM S W, LEE J K. Role of HMGB1 in the interplay between netosis and thrombosis in ischemic stroke: a review[J]. *Cells*, 2020, 9(8):1794.
- [22] 褚福营,赵枰,曹兴建,等.慢性肾衰竭血液透析自体动静脉内瘘血栓形成患者高迁移率族蛋白 HMGB1 与炎症因子的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2018, 25(8):1100-1103.