

# 加减七厘散对脑卒中并下肢静脉血栓患者 炎性因子及D-二聚体水平的影响

高京宏<sup>1</sup>, 张彦彦<sup>1</sup>, 王敏<sup>2</sup>

(1. 武警北京总队医院, 北京 100000;

2. 华中科技大学同济医学院协和医院心血管病研究所, 武汉 430022)

**[摘要]** **目的:**探讨加减七厘散治疗脑卒中合并下肢深静脉血栓(DVT)的疗效及对患者血清炎性因子及D-二聚体水平的影响。**方法:**140例脑卒中合并下肢DVT患者按随机数字表法分为对照组( $n=70$ )和观察组( $n=70$ )。常规治疗基础上,对照组给予尿激酶治疗;观察组在对照组基础上联合应用加减七厘散治疗。治疗2周后,比较两组临床疗效、炎性因子[肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6),IL-8]水平,D-二聚体水平及不良反应发生情况。**结果:**观察组DVT的治疗总有效率为92.8%,明显高于对照组(80.0%)的总有效率。治疗后,观察组炎性因子TNF- $\alpha$ ( $1.31 \pm 0.06$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,IL-6( $113.14 \pm 9.08$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,IL-8( $0.18 \pm 0.03$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平显著下降( $P < 0.05$ )。治疗1周和2周后,观察组D-二聚体水平( $252.8 \pm 21.3$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 较对照组显著降低,比较差异都有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗过程中,未出现严重不良反应,观察组和对照组不良反应发生率分别为11.4%,10.0%,组间比较差异无统计学意义。**结论:**加减七厘散联合尿激酶是脑卒中合并下肢DVT的有效治疗方案,能够显著提高下肢DVT的疗效,减轻机体炎性反应,降低D-二聚体水平,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

**[关键词]** 加减七厘散; 尿激酶; 脑卒中; 下肢深静脉血栓; 炎性因子; D-二聚体

**[中图分类号]** **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0160-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210160

**Curative Efficacy of Modified Qili San and Effects on Inflammatory Factors and D-dimer in Stroke Patients Complicated with Deep Venous Thrombosis of Lower Extremities** GAO Jing-hong<sup>1</sup>, ZHANG Yan-yan<sup>1</sup>, WANG Min<sup>2</sup> (1. Department of Traditional Chinese Medicine, the Hospital of Beijing Armed Police Corps, Beijing 100000, China; 2. Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical effect of modified Qili San and its effects on inflammatory factors and D-dimer in stroke patients complicated with deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities. **Method:** One hundred and forty stroke patients complicated with DVT of the lower extremities were randomly divided into control group ( $n=70$ ) and observation group ( $n=70$ ) equally according to random number table. On the basis of conventional treatments, the control group was given with urokinase, while the observation group was also given with Qili San on the basis of control group treatment. After treatment for 2 weeks, curative efficacy, level of inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), IL-8 levels], D-dimer and adverse reactions were observed and compared. **Result:** The observation group had a total effective rate of 92.8%, which was statistically higher than that of 80.0% in the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, inflammatory factors of TNF- $\alpha$  ( $1.31 \pm 0.06$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , IL-6 ( $113.14 \pm 9.08$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , IL-8 ( $0.18 \pm 0.03$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  in the observation group were respectively significantly lower than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). One week and two weeks after the treatment, level of D-dimer ( $252.8 \pm 21.3$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  in the observation group was significantly lower than that in the control group (both  $P < 0.05$ ). During the treatment, there was no case of severe adverse reaction. And the incidence of adverse reactions in the observation group was

**[收稿日期]** 20150528(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81370425)

**[第一作者]** 高京宏, 博士, 主治医师, 从事中西医结合治疗周围血管病的临床研究, Tel:010-56391152, E-mail: gao1370@263.net

**[通讯作者]** \* 张彦彦, 从事中西医结合治疗周围血管病的护理研究, Tel:010-56391188-1365, E-mail: zjd1983016@163.com

11.4%, without significant difference with that of 10.0% in the control groups. **Conclusion:** Qili San in combination with urokinase is effective for treating stroke patients complicated with DVT of the lower extremities, which can significantly increase curative efficacy, alleviate inflammatory reaction and decrease level of D-dimer with minor adverse reactions. It is worthy of further study in clinical cases.

**[Key words]** modified Qili San; urokinase; stroke; deep venous thrombosis of the lower extremities; inflammatory factors; D-dimer

脑卒中是临床上常见的脑血管疾病,好发于老年人群,具有较高的发病率、病死率及致残率,严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。近年来,随着医疗的迅速进展,脑卒中的救治率有了明显提高,但是在高龄、手术、长期卧床等多种因素作用下,脑卒中患者并发下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的风险显著增加。相关数据显示<sup>[2]</sup>,在不给予任何干预措施情况下,脑卒中患者DVT的发生率约为30%~40%,而在长期卧床的患者中高达60%~75%。一旦发生DVT,如果不能得到及时有效处理,病情进展可能发生肺栓塞,危及生命<sup>[3]</sup>。因此,积极治疗下肢DVT对脑卒中患者具有重要的临床意义。目前,常规基础上给予溶栓是下肢DVT治疗的常用手段,其中尿激酶是由血管内皮细胞产生的一种丝氨酸蛋白酶,具有良好的溶栓作用,能够取得一定疗效,但其单一应用疗效有限,临床上更倾向于联合治疗<sup>[4]</sup>。近年来,中医药联合治疗在临床上的应用逐渐受到重视。加减七厘散主要是由麝香、冰片、朱砂、血竭、酒当归尾、三七、牛膝等组成的复方中药方剂,具有活血通络功效,可以通过减轻机体炎症反应、改善血液高凝状态等多种途径发挥预防和治疗下肢DVT的作用<sup>[5]</sup>。但是,目前关于加减七厘散在治疗脑卒中合并下肢DVT的研究较少,其作用机制有待深入研究。本研究旨在探讨加减七厘散治疗脑卒中合并下肢深静脉血栓(DVT)的疗效及对患者血清炎症因子及D-二聚体水平的影响,以期为该疾病的治疗进一步提供更多相关临床证据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2013年1月至2014年12月刑警北京总队医院收治的140例脑卒中合并下肢DVT患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组( $n=70$ )和观察组( $n=70$ )。其中对照组男性39例,女性31例,年龄54~65岁,平均 $(62.1 \pm 7.4)$ 岁;疾病类型包括脑梗死52例和脑出血18例;疾病证型:湿热下注型22例,血瘀湿重型35例,脾肾阳虚型13例。观察组男性41例,女性29例,年龄53~67岁,平均 $(62.6 \pm 7.8)$ 岁;疾病类

型包括脑梗死50例和脑出血20例;疾病证型包括:湿热下注型24例,血瘀湿重型36例,脾肾阳虚型10例。两组患者在性别、年龄、疾病类型及疾病证型等一般资料方面比较无显著差异,具有可比性。

**1.2 诊断、纳入、排出标准** 所有患者均确诊为脑卒中,且符合下肢DVT的西医相关诊断标准<sup>[6]</sup>,即①突然出现下肢胀痛或剧痛,或有明显压痛;②患侧肢体广泛性肿胀、皮肤暗红色、皮温升高;③Homans征,Neuhof征阳性;④彩色超声提示血栓征象,并同时符合中医“股肿”的相关诊断标准<sup>[7]</sup>,即①有长期卧床、制动、手术等病史;②患者肢体突然出现疼痛肿胀触痛、下肢乏力,皮肤暗红、皮温升高及脉相细等症状。单侧肢体并发DVT;排除血栓栓塞病史、凝血功能障碍、肝肾功能不全、血常规异常的患者。

**1.3 治疗** 所有患者根据具体病情给予改善微循环、营养神经、低分子肝素抗凝及卧床休息、抬高患侧肢体、避免患肢按摩、热敷等常规治疗。常规治疗基础上,对照组给予尿激酶(黑龙江迪龙制药有限公司,国药准字H230201070)30万单位+生理盐水100 mL静滴,1次/d。观察组在对照组的基础上联合应用加减七厘散(方剂组成:麝香1.2 g,冰片1.2 g,朱砂12 g,血竭120 g,儿茶30 g,煅乳香20 g,煅没药20 g,骨碎补60 g,酒当归尾60 g,三七60 g,牛膝120 g,兼湿热者,可加鱼腥草20 g,金荞麦20 g,兼血瘀者,可加川芎60 g,赤芍60 g,兼脾虚者,加黄芪20 g,白术20 g。具体制法:除麝香、冰片、朱砂外,其他药物成分一起粉碎成细粉,然后将麝香、冰片、朱砂研细,再与上述粉末调配,过筛,混匀后制成。)分装成3 g/袋,1袋/次口服,用温开水送服,2次/d。疗程均为2周。

**1.4 疗效评价及观察指标** 疗程结束后,进行疗效评价。痊愈:经过治疗,患侧肢体肿胀疼痛症状消失,彩超检查显示下肢深静脉管壁光滑,管径大小恢复正常,血栓消失;显效:治疗后患侧肢体肿胀疼痛症状显著减轻,彩超显示下肢深静脉出现血流信号,血栓的长度较治疗前有一定程度缩短,患肢周长缩小 $>2$  cm;有效:治疗后患肢肿胀疼痛程度较前有所

减轻,彩超示下肢深静脉无血流信号出现,血栓长度较治疗前无明显缩短,患肢周长缩小 > 2 cm;无效:治疗后患肢肿胀疼痛症状无减轻,彩超示下肢深静脉无血流信号,血栓长度无缩短,患肢周长缩小 < 2 cm。治疗前后,采用 ELISA 法检测比较两组患者血清炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 水平,试剂盒均购于上海恒远生物科技有限公司。并于治疗前,治疗后 1, 2 周采用免疫比浊法全自动血凝分析仪检测患者血清 D-二聚体(D-dimmer)水平。治疗过程中,观察比较不良反应发生情况。

**1.5 统计学分析** 采用统计学软件 SPSS 16.0 对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验比较分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验比较分析,以  $P < 0.05$  为标准,差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗后,观察组和对照组的总有效率分别为 92.8% 和 80.0%,与对照组相比,观察组的总有效率明显提高,比较差异都有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	38(54.3)	12(17.1)	6(8.6)	14(20.0)	56(80.0)
观察	48(68.6)	11(15.7)	6(8.6)	5(8.3)	65(92.8) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者炎症因子水平比较** 治疗前,两组炎症因子 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 水平比较差异都有统计学意义。治疗后,两组上述指标均明显下降( $P < 0.05$ )。与对照组相比,观察组治疗后 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 水平明显降低,差异都有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 70$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$ / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ng $\cdot\text{L}^{-1}$	IL-8/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	1.90 $\pm$ 0.13	145.11 $\pm$ 10.22	0.47 $\pm$ 0.07
	治疗后	1.53 $\pm$ 0.07 <sup>1)</sup>	125.20 $\pm$ 9.21 <sup>1)</sup>	0.34 $\pm$ 0.04 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	1.93 $\pm$ 0.14	145.29 $\pm$ 10.47	0.49 $\pm$ 0.06
	治疗后	1.31 $\pm$ 0.06 <sup>1,2)</sup>	113.14 $\pm$ 9.08 <sup>1,2)</sup>	0.18 $\pm$ 0.03 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 3 同)。

**2.3 两组患者两组 D-二聚体水平比较** 治疗前,

两组患者 D-二聚体水平比较无统计学差异。治疗 1,2 周后,两组 D-二聚体水平均有不同程度下降( $P < 0.05$ )。与对照组相比,观察组治疗 1,2 周后 D-二聚体水平均显著下降,比较差异都有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 D-二聚体水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 70$ )

组别	治疗前	1 周后	2 周后
对照	596.7 $\pm$ 32.5	415.2 $\pm$ 30.4 <sup>1)</sup>	303.0 $\pm$ 26.1 <sup>1)</sup>
观察	597.2 $\pm$ 35.4	382.6 $\pm$ 25.7 <sup>1,2)</sup>	252.8 $\pm$ 21.3 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者不良反应比较** 治疗过程中,两组均未出现严重不良反应。观察组 8 例(11.4%)出现不良反应,其中 5 例皮下瘀斑,3 例牙龈出血;对照组 7 例(10.0%)出现不良反应,其中 4 例皮下瘀斑,3 例牙龈出血,两组不良反应发生率比较差异无统计意义。

## 3 讨论

随着人们生活方式的改变及老龄化趋势的加剧,脑卒中的发病率表现出不断上升趋势,已经成为严重危害人类健康的疾病之一<sup>[8]</sup>。目前,脑卒中的救治率有了显著提高。但是,脑卒中患者多数伴有高龄、长期卧床、高血压、高血脂、糖尿病等 DVT 易患因素,从而促进血液在深静脉内异常凝结阻塞管腔而发生静脉回流障碍<sup>[9]</sup>。其中,下肢 DVT 常见,轻则影响肢体功能,严重者并发肺栓塞而危及生命,不利于疾病治疗及预后<sup>[10]</sup>。因此,积极治疗下肢 DVT 对脑卒中合并下肢 DVT 患者具有重要的临床意义。

目前,在抗凝的基础上溶栓是 DVT 的主要治疗措施。尿激酶是由血管内皮细胞产生的一种丝氨酸蛋白酶,具有良好的溶栓作用,且不良反应少,来源广泛<sup>[4]</sup>。但是,单一应用疗效有效,临床上更倾向于联合治疗。中医学认为<sup>[11]</sup>,下肢 DVT 属于“股肿”、“血瘀”、“脉痹”等范畴,病机为脉络血凝湿阻,治疗的关键在于活血通络。加减七厘散是一种含有麝香、冰片、血竭、儿茶、骨碎补等药理成分的复方中药制剂,具有活血化瘀、通脉活络等功效<sup>[12]</sup>。其中麝香、冰片能够行气活血、消瘀止痛,血竭、儿茶、骨碎补、酒当归尾可以活血疗伤,补肾强骨,而煅乳香、煅没药、三七能够行气散瘀,牛膝、朱砂可以活血通络,诸药合用,可能有效预防 DVT 的发生<sup>[5]</sup>。但目前关于加减七厘散治疗脑卒中合并下肢 DVT 的研究较少。本研究中,与尿激酶治疗组相比,联合应

用加减七厘散治疗组下肢 DVT 的临床治疗有效率显著提高,且不良反应轻微,这主要与加减七厘散活血通络作用有关,从而能够从中医角度辨证施治,与尿激酶发挥协同作用,提高 DVT 治疗疗效。

研究显示<sup>[13]</sup>,炎症反应参与了 DVT 形成过程,促炎因子能够抑制纤溶过程及血栓调节素而触发、促进 DVT 形成。其中, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 是目前研究较多的与 DVT 形成相关的促炎因子,其水平在 DVT 患者中显著升高,主要通过激活凝血系统、促进黏附分子、血小板刺激因子释放多种途径促进 DVT 发生<sup>[14]</sup>。因此,减轻机体炎症反应是 DVT 治疗的一个重要环节。本研究中,两组治疗后上述炎症因子水平均有不同程度下降,而联合加减七厘散治疗组下降程度更显著,减轻炎症反应更明显,结果表明该联合治疗方案能够有效减轻患者的炎症反应,这可能是其提高下肢 DVT 治疗疗效的一个作用机制。现代医学研究表明,加减七厘散方剂中,麝香、骨碎补及三七等均可抑制机体内血清中炎症因子的释放<sup>[15-17]</sup>,这也是加减七厘散配合治疗患者体内炎症因子水平显著下降的可能原因。

D-二聚体是胶原纤维蛋白降解过程中的一种特殊产物,可以动态反映体内凝血及纤溶变化,是体内高凝状态和血栓形成的重要标志物之一<sup>[18]</sup>。在 DVT 患者中,其水平显著升高,并随着血栓的消失而逐渐下降<sup>[19]</sup>。因此,D-二聚体可以作为疗效判断的有效指标。本研究中,联合加减七厘散组治疗后 D-二聚体下降程度更显著,结果表明加减七厘散在改善体内高凝状态,抑制血栓形成方面具有显著优势,从而能够在脑卒中合并下肢 DVT 的治疗中取得良好疗效。

综上所述,加减七厘散联合尿激酶是脑卒中合并下肢 DVT 的有效治疗方案,能够显著提高下肢 DVT 治疗疗效,减轻机体炎症反应,降低 D-二聚体水平,且不良反应轻微,临床上值得进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 张德华. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效及其机制探讨[J]. 山东医药, 2013, 53(8): 51-53.  
[2] 陈彦. 老年患者脑卒中后下肢深静脉血栓形成的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(21): 4237-4238.  
[3] Wahlsten L R, Eckardt H, Lyngbæk S, et al. Symptomatic venous thromboembolism following fractures distal to the knee: a nationwide danish cohort study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(6): 470-477.

[4] 谢小菲, 李晶晶, 纪勤炯, 等. 阿加曲班联合尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床效果观察[J]. 安徽医学, 2014(12): 1679-1681.  
[5] 肖鹏, 江蓉星, 贾敏, 等. 加减七厘散预防关节置换术后下肢深静脉血栓的临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(23): 2028-2030.  
[6] 王纯正. 超声诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1775-1776.  
[7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南中医辨证部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 56-62.  
[8] 于广娜, 任占军, 李莉, 等. 长春西汀联合奥扎格雷钠治疗进展性脑卒中的疗效及对血小板的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5344-5346.  
[9] 程万春, 陈璇. 脑卒中患者早期下肢深静脉血栓形成的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(3): 227-230.  
[10] 千艳丽, 马虹. 脑卒中并发下肢深静脉血栓形成的原因分析及护理措施[J]. 中国美容医学, 2012, 21(8): 306-307.  
[11] 韩璐, 姚洪明, 陈其林, 等. 中药分期辨证用药防治老年髋部骨折术后下肢深静脉栓塞[J]. 黑龙江中医药, 2013, 42(1): 21-22.  
[12] 张义方. 七厘散加减自制中药膏剂外用对急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 医学信息, 2014, 39(9): 502-503.  
[13] Fox E A, Kahn S R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. a systematic review of clinical studies[J]. Thromb Haemost, 2005, 94(2): 362-365.  
[14] 梅晓亮. 深静脉血栓形成与炎症因子相关性研究进展[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(5): 558-560.  
[15] 周荣魁, 陈昌红, 李贺, 等. 口服骨碎补总黄酮治疗膝骨关节炎患者的临床观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(2): 77-78.  
[16] 陈志亮, 顾宁, 赵庆峰, 等. 麝香保心丸对急性心肌梗死模型大鼠血流动力学及血浆炎症因子的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 867-869, 873.  
[17] 黄小平, 卢金冬, 丁煌, 等. 黄芪和三七的主要有效成分伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF- $\kappa$ B 信号通路及炎症因子表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 141-146.  
[18] Niimi R, Hasegawa M, Sudo A, et al. Evaluation of soluble fibrin and D-dimer in the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis[J]. Biomarkers, 2010, 15(2): 149-157.  
[19] 杜伟鹏. D-二聚体、同型半胱氨酸与老年深静脉血栓患者的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(14): 2775-2776.

[责任编辑 邹晓翠]