

# 益气活血通脉汤加味对下肢深静脉血栓后综合征 (气虚血瘀证)再通的影响及作用机制

李彦丽, 武如冰, 于健, 徐国华\*  
(河北省中医院, 石家庄 050011)

**[摘要]** **目的:**观察益气活血通脉汤加味辨证治疗对下肢深静脉血栓后综合征(PTS)(气虚血瘀证)再通的疗效,及对血小板内皮细胞黏附因子-1(PECAM-1),血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9和白细胞介素-4(IL-4),IL-6,P-选择素,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响。**方法:**将110例PTS患者,随机按数字表法分为对照组和观察组各55例。均给予肝素抗凝、尿激酶溶栓等保守治疗。对照组口服地奥司明片,0.9 g/次,2次/d。观察组内服益气活血通脉汤加味,1剂/d。两组疗程均连续治疗16周。进行下肢深静脉血栓后综合征的Villalta评分,采用彩色多普勒超声评价治疗后血管再通情况,测量治疗前后下肢周径差,检测治疗前后纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),PECAM-1,VCAM-1,MMP-2,MMP-9,IL-4,IL-6,P-选择素,TNF- $\alpha$ 水平。**结果:**观察组临床疗效有效率为90.91%,好于对照组的76.36%( $\chi^2 = 4.251, P < 0.05$ );观察组血管再通率为89.1%,好于对照组的69.1%( $\chi^2 = 6.075, P < 0.05$ );观察组患者在治疗后第12周和第16周Villalta评分均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组膝上周径差和膝下周径差均小于对照组( $P < 0.01$ );观察组患者血清FIB,D-D和P-选择素水平均低于对照组( $P < 0.01$ );观察组血清PECAM-1,VCAM-1,MMP-2,MMP-9水平均低于对照组( $P < 0.01$ );观察组血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均低于对照组,IL-4水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**益气活血通脉汤加味辨证治疗PTS,可明显减轻患者的临床症状、体征,提高血管再通率,并能调节炎症因子、血管细胞黏附分子,起到改善血栓的机化和血管再通的作用。

**[关键词]** 下肢深静脉血栓形成后综合征;益气活血通脉汤;血栓机化;血小板内皮细胞黏附因子-1;血管细胞黏附分子-1

**[中图分类号]** R22;R24;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)03-0202-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030202

## Effect and Mechanism of Dialectical Treatment of Modified Yiqi Huoxue Tongmai Decoction on Recanalization Post-thrombotic Syndrome of Lower Limbs

LI Yan-li, WU Ru-bing, YU Jian, XU Guo-hua\*

(Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the clinical efficacy of dialectical treatment of modified Yiqi Huoxue Tongmai decoction for recanalization post-thrombotic syndrome of lower limbs (PTS) and investigate its effects on levels of Qi deficiency and blood stasis syndrome. And platelet endothelial cell adhesion factor-1 (PECAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, interleukin-4 (IL-4), IL-6, P-selectin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Method:** One hundred and ten patients were randomly divided into control group (55 cases) and observation group (55 cases) by random number table. Both groups' patients got heparin for anticoagulation and urokinase for thrombolysis. Patients in control group additionally got diosmin tablets, 0.9 g/time, 2 times/day, while patients in observation group additionally used modified Yiqi

**[收稿日期]** 20170811(125)

**[基金项目]** 河北省中医药管理局科研计划项目(2016165)

**[第一作者]** 李彦丽,副主任护师,从事骨科临床护理与管理工作,Tel:13582343236,E-mail:1816213731@qq.com

**[通信作者]** \*徐国华,副主任医师,从事中西医结合治疗骨与关节疾病的临床工作,Tel:18630111665,E-mail:zazhizy@163.com

Huoxue Tongmai decoction, 1 dose/day. The treatment course was 16 weeks in both groups. Score of Villalta was graded, and vascular recanalization was evaluated by color doppler ultrasound. The changes in circumference of lower limb were detected in both groups, and the levels of Fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9, IL-4, IL-6, P-selectin and TNF- $\alpha$  were detected before and after treatment. **Result:** The total effective rate was 90.91% in observation group, higher than 76.36% in control group ( $\chi^2 = 4.251, P < 0.05$ ). Rate of vascular recanalization was 89.1% in observation group, higher than 69.1% in control group ( $\chi^2 = 6.075, P < 0.05$ ). At week 12 and week 16 after treatment, scores of Villalta in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), and the changes in top-knee circumference and bottom-knee circumference were all lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Levels of FIB, D-D, P-selectin, PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9, IL-6 and TNF- $\alpha$  in serum of observation group were all lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), while IL-4 level was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Dialectical treatment of modified Yiqi Huoxue Tongmai decoction in patients with PTS can relieve symptoms and signs of patients, improve rate of vascular recanalization, and regulate inflammatory factors and cell adhesion molecules for ameliorating thrombus.

[Key words] post-thrombotic syndrome of lower limbs; Yiqi Huoxue Tongmai decoction; thrombus mechanism; platelet endothelial cell adhesion factor-1; Vascular cell adhesion molecule-1

下肢深静脉血栓形成后综合征 (post-thrombotic syndrome, PTS) 是深静脉血栓形成 (deep vein Thrombosis, DVT) 的最常见并发症, 是一种慢性状态, 表现为下肢疼痛、沉重感、肿胀、痉挛、瘙痒、刺痛感、下肢浅静脉曲张, 小腿皮肤色素沉着、硬化, 甚至溃疡形成, 经久不愈, 严重影响人们生活质量<sup>[1]</sup>。对于轻、中度患者, 目前主张以保守治疗为主, 重度患者可以考虑外科干预, 髂静脉支架或旁路手术是常见的外科手术, 但其远期疗效仍然不确切<sup>[2]</sup>。PTS 保守治疗主要包括压迫支持、抗凝和静脉活性药物的应用, 能明显改善患者的症状体征<sup>[3]</sup>, 但仍然没有足够的证据证明单一疗法的长期有效性, 积极探讨有效的治疗措施, 以成为现在临床上的迫切需要。

中医将 PTS, DVT 归为“股肿”、“脉痹”、“瘀血流注”等病证范畴, 气虚、血瘀、湿阻是本病的主要病机, 病机特点虚实夹杂, 因此祛邪与扶正并进<sup>[1]</sup>。中医采用内服、外治 (外敷、熏洗) 等治疗 DVT, 具有抗血栓形成、改善血流变的作用, 在促血栓溶解、机化、再通及侧支循环建立方面有较好的疗效<sup>[4]</sup>。本课题组基于“虚”、“瘀”、“湿”的病机采用益气活血通脉汤 (桃红四物汤合四妙散加减而成) 防治 DVT, 可减轻疼痛肿胀, 降低血清纤维蛋白原和 D-二聚体 (D-D) 水平, 减轻炎症反应, 减少 DVT 的发生率<sup>[5]</sup>。本研究课题是以骨科大手术后 PTS 患者为研究对象, 进一步评价益气活血通脉汤辨证治疗 PTS 的临床疗效。PTS 的生理病理学基础是静脉血栓导致的局部炎症反应的形成<sup>[6]</sup>, 血小板内皮细胞黏附因子-1 (PECAM-1), 血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1), 基

质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和 MMP-9 与 PTS 血栓的机化和再通关系密切, 炎症因子如白细胞介素-4 (IL-4), IL-6, P-选择素, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等形成的复杂的炎症网络参与了血栓的机化和再通。本研究从上述细胞因子方面探讨了益气活血通脉汤对 PTS 影响机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组 110 例 PTS 患者均来自 2015 年 7 月—2017 年 2 月河北省中医院骨科住院部, 采用入院先后顺序, 随机按数字表法分为对照组和观察组各 55 例。对照组男性 30 例, 女性 25 例; 年龄 39~70 岁, 平均 (52.71  $\pm$  9.38) 岁; 手术方式为髌部周围骨折行内固定手术 25 例, 全髌关节置换术 9 例, 股骨头置换术 11 例, 全膝关节置换术 10 例, 病程 4~20 个月, 平均 (8.48  $\pm$  7.15) 个月, 病情程度为轻度 24 例, 中度 31 例。观察组男性 34 例, 女性 21 例; 年龄 40~67 岁, 平均 (51.25  $\pm$  10.16) 岁; 手术方式为髌部周围骨折行内固定手术 21 例, 全髌关节置换术 12 例, 股骨头置换术 10 例, 全膝关节置换术 12 例, 病程 4~24 个月, 平均 (9.05  $\pm$  7.36) 个月, 病情程度为轻度 22 例, 中度 33 例。两组患者的年龄、性别、手术方式、病情程度和病程等基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 PTS 诊断标准** 采用国际公认的 Villalta 评分法<sup>[6]</sup>并结合辅助检查。5 个症状 (疼痛、肌肉抽筋、沉重感、感觉异常和皮肤瘙痒) 和 6 个体征 (胫前水肿、色素沉着、脂质硬化、皮色发红、浅静脉扩张和腓

肠肌压痛)分别记0~3分,有溃疡者直接记15分。总分0~33分;0~4分为无PTS;5~9分为轻度PTS;10~14分为中度PTS;15~33分为重度PTS。诊断标准参照《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)》<sup>[7]</sup>制定。①DVT病史明确,且病程≥3个或反复出现;②Villalta评分≥5分;③辅助检查:螺旋CT静脉造影或彩色多普勒超声进行确诊。

**1.2.2 气虚血瘀证诊断标准** 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[8]</sup>中股肿标准拟定。主证为患下肢肿胀久不消退;次证为下肢按之不硬而无明显凹陷,沉重麻木,皮肤发凉,颜色苍白,青筋显露,倦怠乏力;舌脉为舌淡而有齿痕、瘀斑,苔薄白,脉沉而涩。主证必备+次证2项,结合舌脉可确诊。

**1.3 纳入标准** ①骨科大手术后患者,术后出现DVT,并符合上述PTS的西医诊断标准;②符合气虚血瘀证辨证者;③病程≥3个月,≤24个月;④根据5分≤Villalta评分≤14分的轻、中度患者;⑤年龄18~70岁,男女不限;⑥无溶栓、抗凝等禁忌症;⑦该研究获得本院伦理委员会审查批准,以患者自愿参加为原则,并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①严重的PTS患者,需要进行手术治疗;②原发性深静脉瓣膜功能不全和先天性血管畸形;③合并有出血倾向或出血性疾病的患者;④合并动脉闭塞性疾病及肿瘤患者;⑤合并其他系统严重疾病需要紧急治疗及精神患者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦严重过敏体质或对研究已知药物成分过敏者;⑧同期参加其他中医治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 基础治疗均参照指南<sup>[7]</sup>给予常规卧床休息,患肢抬高;采用肝素抗凝、尿激酶溶栓等保守治疗措施。①对照组采用地奥司明片(马应龙药业集团股份有限公司,国药准字H20066737),0.5g/片,2片/次,2次/d,于午餐和晚餐时服用。②观察组采用益气活血通脉汤,药物组成黄芪30g,桃仁12g,川芎12g,当归10g,丹参15g,黄柏12g,土鳖虫10g,薏苡仁20g,苍术12g,川牛膝15g,桂枝10g,甘草6g。随证加减,血瘀重者加制乳香、制没药各10g,地龙12g,水蛭5g;水肿重者加萆薢、大腹皮、泽兰、益母草各20g;气滞重者加三棱、莪术各10g;湿重化热者去黄芪、桂枝加车前子(布包煎)、蒲公英、紫花地丁各20g;气虚重者加党参、白术各20g。饮片由河北省中医院中药房统一提供,每剂药物均由医院煎药室,采用煎药机煎煮2次,混合药液至400mL,200mL/次,分早、晚2次温服,1剂/d。两组疗程均为连续治疗16周。

**1.6 观察指标** ①Villalta评分于治疗前、治疗后4,8,12,16周各评价1次。②再通情况,采用彩色多普勒超声评价治疗后血管再通情况。③下肢周径差测量,测量髌骨上缘以上15cm(膝上周径)和髌骨下缘以下10cm(膝下周径)处患侧肢体周径,计算患侧肢体与健侧肢体的周径差,治疗前后各评价1次。④纤维蛋白原(FIB),D-D治疗前后各检测1次。⑤检测血小板PECAM-1,VCAM-1,MMP-2,MMP-9,IL-4,IL-6,P-选择素,TNF- $\alpha$ ,于治疗前后清晨(10am前)空腹采集肘静脉血6mL,置于2%的乙二胺四乙酸二钠(EDTA- $\text{Na}_2$ )抗凝试管,采用3000r·min<sup>-1</sup>,离心10min后,分离血清,于-80℃冰箱保存,待测。检测PECAM-1和VCAM-1,试剂盒(美国BD公司,批号均为201601203B);其他试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号20170128)。采用酶联免疫吸附法检测,仪器为Thermo Multiskan spectrum 1500型酶标仪,检测方法严格遵守操作说明步骤进行;治疗前后各检测1次。⑥中医证候评分,为症状无、轻、中、重4级,分别记录记为0,1,2,3分,治疗前后各评价1次。

**1.7 疗效标准** 痊愈为疗效指数≥90%;显效为70%≤疗效指数<90%;有效为30%≤疗效指数<70%;无效为疗效指数<30%。

总分 = Villalta 评分 + 中医证候积分

疗效指数 = (治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分 × 100%

**1.8 统计学处理** 数据采用SPSS 20.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后不同时点Villalta评分比较** 治疗后两组患者不同时点Villalta评分均逐渐降低( $P < 0.05$ ),观察组患者在治疗后第12周和第16周时Villalta评分均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表1。

**2.2 两组患者治疗前后下肢周径差比较** 治疗后膝上周径差和膝下周径差均较治疗前减少( $P < 0.01$ ),治疗后观察组膝上周径差和膝下周径差均小于对照组( $P < 0.01$ ),见表2。

**2.3 两组患者治疗前后FIB,D-D和P-选择素水平比较** 治疗后两组患者FIB,D-D和P-选择素水平均明显下降( $P < 0.01$ ),治疗后观察组患者血清FIB,D-D和P-选择素水平均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表3。

表 1 两组患者治疗后不同时间点 Villalta 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 1 Comparison of scores of Villalta in two groups at different time points ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

分

组别	治疗前	治疗后/周			
		4	8	12	16
对照	12.98 ± 2.83	11.37 ± 2.51 <sup>1)</sup>	10.05 ± 2.27 <sup>1)</sup>	8.79 ± 1.89 <sup>1)</sup>	7.14 ± 1.72 <sup>1)</sup>
观察	12.56 ± 2.79	11.02 ± 2.48 <sup>1)</sup>	9.54 ± 1.88 <sup>1)</sup>	7.38 ± 1.75 <sup>1,2)</sup>	5.88 ± 1.41 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与同期对照组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗前后下肢周径差比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 2 Comparison of changes in circumference of lower limb between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

cm

组别	时间	膝上周径差	膝下周径差
对照	治疗前	4.12 ± 0.52	2.52 ± 0.48
	治疗后	2.71 ± 0.44 <sup>1)</sup>	1.82 ± 0.35 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.24 ± 0.58	2.49 ± 0.45
	治疗后	2.02 ± 0.38 <sup>1,2)</sup>	1.50 ± 0.29 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 3 ~ 5 同)。

2.4 两组患者治疗前后 PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 4 Comparison of changes in PECAM-1, VCAM-1, MMP-2 and MMP-9 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

组别	时间	PECAM-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	VCAM-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-2/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	436.51 ± 72.85	301.82 ± 61.43	42.73 ± 6.17	152.85 ± 27.66
	治疗后	351.75 ± 61.50 <sup>1)</sup>	246.54 ± 43.62 <sup>1)</sup>	35.46 ± 5.25 <sup>1)</sup>	123.54 ± 21.92 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	441.28 ± 75.62	295.74 ± 58.77	44.03 ± 6.49	150.38 ± 26.42
	治疗后	285.36 ± 51.93 <sup>1,2)</sup>	173.37 ± 37.24 <sup>1,2)</sup>	28.73 ± 4.35 <sup>1,2)</sup>	98.51 ± 18.37 <sup>1,2)</sup>

2.5 两组患者治疗前后 IL-4, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均有下降,IL-4 水平升高 ( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组,IL-4 水平高于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 IL-4, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 5 Comparison of changes in IL-4, IL-6 and TNF- $\alpha$  between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$ / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-4/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	54.92 ± 10.48	7.72 ± 1.33	112.73 ± 28.39
	治疗后	27.29 ± 8.94 <sup>1)</sup>	15.25 ± 3.76 <sup>1)</sup>	76.14 ± 21.42 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	55.38 ± 11.86	8.04 ± 1.61	117.05 ± 31.26
	治疗后	19.26 ± 6.28 <sup>1,2)</sup>	22.35 ± 4.74 <sup>1,2)</sup>	58.93 ± 15.84 <sup>1,2)</sup>

表 3 两组患者治疗前后 FIB, D-D 和 P-选择素水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 3 Comparison of changes in FIB, D-D and P-selectin levels between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

组别	时间	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	D-D/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	P-选择素/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	5.01 ± 0.98	1.25 ± 0.41	195.42 ± 25.47
	治疗后	4.46 ± 0.52 <sup>1)</sup>	0.92 ± 0.37 <sup>1)</sup>	154.66 ± 20.75 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.97 ± 0.89	1.28 ± 0.46	204.17 ± 29.28
	治疗后	4.02 ± 0.45 <sup>1,2)</sup>	0.59 ± 0.26 <sup>1,2)</sup>	104.52 ± 18.34 <sup>1,2)</sup>

MMP-9 水平均较治疗前明显降低,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );治疗后观察组患者血清 PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.6 两组患者治疗后血管再通情况比较 治疗后观察组治疗后血管再通率为 89.1%,高于对照组的 69.1%,组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.075, P < 0.05$ ),见表 6。

表 6 两组患者治疗后血管再通情况比较

Table 6 Comparison of vascular recanalization between two groups after treatment

例 (%)

组别	完全再通	部分再通	再通率
对照	16(29.1)	22(40.0)	38(69.1)
观察	22(40.0)	27(49.1)	49(89.1) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 7 同)。

2.7 两组患者临床疗效比较 治疗后观察组患者临床疗效有效率为 90.91%,高于对照组的 76.36%,比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.251, P < 0.05$ ),见表 7。

表 7 两组患者临床疗效比较

Table 7 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	痊愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	有效率 /%
对照	5(9.09)	17(30.91)	20(36.36)	13(23.63)	76.36
观察	9(16.36)	26(47.27)	15(27.27)	5(9.09)	90.91 <sup>1)</sup>

### 3 讨论

《黄帝内经》载：“痹在于骨则重，在于脉则血凝而不流。”《诸病源候论·四肢病诸候》云：“疽病者，自膝已下至踝及趾，俱肿直是也。皆由血气虚弱，风邪伤之，经络否涩而成也。”《血证论》言：“淤血流注，亦发肿胀者，乃血变成水之证。”《备急千金要方》指出：“气血瘀滞则痛，脉道阻塞则胖，久瘀而生热。”可见湿、热、瘀、虚主要病理要素，其本为正虚，瘀血是其核心，血脉瘀阻是发病的关键，并贯穿疾病的始终；气血运行无力，湿热蕴结于下，导致疾病反复迁延难愈<sup>[9-10]</sup>。在治疗上《素问·至真要大论篇》载有“脉道以通，血气乃行”，“疏其血脉，令其条达”，强调了再“通”的重要性。《血证论》进一步指出“宜化去淤血，消利肿胀”，“淤血消散，则肿痛自消”<sup>[5]</sup>。中医以“不治己病治未病”思想指导在 DVT 防治方面作了突出的效果，中药具有降低血液黏滞度，降低血小板的聚集和黏附，改变红细胞的变形能力，提高组织单位时间血流量，防止血栓形成，降低纤维蛋白原和激活纤溶的作用，抑制血栓形成、溶血和改善微循环，促进侧支循环的建立等，并且具有不良反应小，安全性高的优点<sup>[11]</sup>。

骨科大手术患者因手术或外伤导致静脉壁损伤和血液高凝状态，术后卧床导致静脉血流减慢容易形成 DVT，不采取任何预防措施，骨科大手术的 DVT 发生率很高<sup>[12]</sup>。课题组结合骨科手术后瘀血阻滞及久卧气血不足的特点创益气活血通脉汤，方中黄芪以补气行血，并利水消肿，桃仁、川芎、当归、丹参、土鳖虫、川牛膝活血散瘀以行血，薏苡仁、苍术利水渗湿消肿以行血，黄柏清热燥湿，桂枝温经通络，川牛膝还兼引药下行，使药物直达病所，甘草调和诸药；全方奏益气活血、利水通脉之功<sup>[5]</sup>。制乳香、制没药活血消肿定痛，地龙活血通络，水蛭破血通经，逐瘀消癥，用于血瘀阻滞明显者；萆薢、大腹皮利湿消肿，泽兰、益母草活血祛瘀、利水消肿用于水肿甚者；三棱、莪术破血行气、消积止痛用于瘀滞明显者；车前子、蒲公英、紫花地丁清热化湿解毒用于湿重化热者；而气虚明显者则加党参、白术健脾益

气。随证加减紧扣病机，因而收效显著。

Villalta 评分法是公认的最适合于 PTS 诊断及严重程度评估的系统，其对 PTS 的症状、体征及严重程度均进行了分级，具有较好的信度和效度，操作简便易行<sup>[13]</sup>。本组资料显示观察组患者在治疗后第 12 周和第 16 周 Villalta 评分均低于对照组，治疗后观察组膝上周径差和膝下周径差均小于对照组；观察组临床疗效有效率为 90.91%，高于对照组的 76.36%；观察组血管再通率为 89.1%，高于对照组的 69.1%；提示了采用益气活血通脉汤辨证治疗 PTS 能明显减轻患者的症状、体征，提高血管再通率。

静脉血栓形成后经历血栓吸收、机化和纤维化及缓慢再通过程，血栓在深静脉管腔内逐渐的机化导致管腔梗阻，一方面血栓本身和伴随的炎症介质损伤静脉瓣膜，引起回流障碍或者逆流，另一方面由于血栓清除不全导致残留的静脉闭塞，致使静脉回流不畅，血管内皮细胞受损<sup>[14]</sup>。目前彻底治愈 PTS 的可能性较小，而要改善症状的关键在于促进血管的再通或促进侧支循环的建立，但现有治疗 PTS 的方法只能改善症状，提高患者的生活质量，无法恢复深静脉已被破坏的结构<sup>[2]</sup>。

影响血栓形成与再通的机制异常复杂，涉及凝血系统、纤溶系统、细胞间黏附反应、炎症反应等多个系统、多个环节。FIB 是具有凝血功能的蛋白质，其高水平可使血液黏度增高，红细胞聚集增高，血小板聚集增高，从而使血液处于高凝状态，促进血栓形成。D-D 是一个在纤溶过程中具有特异性的标记物，其高平反映机体处于高凝状态或继发性纤溶亢进。P-选择素是强烈的炎症因子和血小板聚集诱导，介导内皮细胞和炎症细胞的黏附以及激活的血小板与单核细胞和中性粒细胞的黏附，炎症和血栓形成中起着中心环节的作用<sup>[15]</sup>。炎症反应与血栓形成、机化和再通关系密切，炎症反应除导致静脉瓣膜损伤外，还使血栓与血管壁牢固附着，使血管顺应性降低，血流缓慢。IL-6 和 TNF- $\alpha$  为促炎因子，而 IL-4 为抗炎介质。炎症细胞和炎症因子形成一个复杂的网络，共同参制约着血栓的形成与再通。

PECAM-1 和 VCAM-1 为免疫球蛋白超家族的细胞黏附分子，PECAM-1 参与炎症及细胞的迁移，对血小板的黏附聚集起负反馈调节作用，调节白细胞的跨内皮迁移、介导信号转导的作用，在动静脉血栓等疾病中发挥着重要的作用<sup>[16]</sup>。VCAM-1 参与白细胞的附壁和游出，是炎症细胞和血管内皮细胞的黏附主要调节因子，导致血栓部位的炎症反应，血

小板聚集、活化增多加速血栓的形成<sup>[17]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 为明胶酶,其活化与炎症与静脉血栓形成起着重要的作用,且在血栓形成后的血管重构过程中发挥着重要作用<sup>[18]</sup>。前期也有学者观察到活血化瘀类中药下调 PTS 患者 PECAM-1 和 VCAM-1 水平,及调节炎症介质 IL-4 和 IL-8 水平,在改善血栓的机化和再通引起的炎性反应起着重要作用<sup>[19]</sup>。

本研究显示治疗后观察组 PECAM-1, VCAM-1, MMP-2, MMP-9, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组, IL-4 水平高于对照组,提示了益气活血通脉汤辨证治疗 PTS,能调节炎症因子和 PECAM-1 和 VCAM-1 等细胞黏附分子,起到改善血栓的机化和再通的作用。

#### [参考文献]

[1] 陈魁,史史,高涌. 下肢深静脉血栓后综合征的研究及诊疗进展[J]. 中华全科医学, 2012, 10(2): 284-287.

[2] 张皓. 下肢深静脉血栓形成后综合征的治疗策略[J]. 中国血管外科杂志:电子版, 2015, 7(1):7-8.

[3] 焦元勇,章希炜. 下肢深静脉血栓形成后综合征外科干预方式与思考[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(12):1291-1294.

[4] 吴宇,马勇,鲁俊山. 中医药干预骨科术后深静脉血栓形成的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(6):972-974.

[5] 徐国华,陈品英,田伟明,等. 益气活血通脉汤对骨科大手术后下肢深静脉血栓的防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4):188-191.

[6] Evans N S, Ratchford E V. Vascular disease patient information page: the post-thrombotic syndrome [J]. Vasc Med, 2014, 19(4):331-333.

[5] 杨光唯,来集富,卢惟钦,等. 水蛭素治疗深静脉血栓形成后综合征的临床研究[J]. 中药材, 2016, 39(3):663-665.

[6] Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome [J]. Thromb Res, 2009, 123(4):S62-S65.

[7] 李晓强,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 53-57.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:195.

[9] 张玥,于婷婷,刘政,等. 深静脉血栓形成中医证型与黏附因子的相关性研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(3):215-218.

[10] 陶贵录. 股肿证型研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(4):225-227.

[11] 王涛,杨杰山. 中医药预防髋部骨折术后深静脉血栓形成的研究进展[J]. 四川中医, 2010, 28(8): 38-40.

[12] 蒋科卫,温建民,毕春强,等. 益气活血中药预防骨科大手术后深静脉血栓的临床观察[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版, 2010, 17(1):7-10.

[13] 田锦林,王伟,李云松,等. 下肢深静脉血栓后综合征的 Villalta 评分及临床应用要点[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(4):486-490.

[14] 张利,张永川,赵渝. 深静脉血栓形成后综合征研究进展[J]. 重庆医学, 2011, 40(11):1123-1125.

[15] 刘政,侯玉芬,刘明. P-选择素与下肢深静脉血栓形成的相关性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(5):537-539.

[16] Hale J S, LI M, Lathia J D. The malignant social network: cell-cell adhesion and communication in cancer stem cells[J]. Cell Adh Migr, 2012, 6(4):346.

[17] Chakraborty S, HU S Y, WU S H, et al. The interaction affinity between vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and very late antigen-4 (VLA-4) analyzed by quantitative FRET [J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0121399.

[18] 王涛,赵建华,褚海波,等. 浅表血栓性静脉炎管壁 MMP-2, MMP-9 的表达研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22):3652-3654.

[19] 张泽渊,张自琴. 活血化瘀类中药对深静脉血栓形成后综合征相关指标影响的动态观察[J]. 安徽医药, 2017, 21(1):119-122.

[责任编辑 何希荣]