

引用:林江江,谭龙旺.活血方剂防治骨科术后静脉血栓栓塞症的机制研究进展[J].中医导报,2023,29(1):121-124.

活血方剂防治骨科术后 静脉血栓栓塞症的机制研究进展*

林江江¹,谭龙旺²

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712000;

2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

[摘要] 静脉血栓栓塞症(VTE)的病因病机与“气血不和”密切相关,活血方剂对VTE的形成相关因素(D-二聚体分子、血小板、炎症因子、凝血酶及血管内皮细胞等因素)具有正向调控作用。活血方剂可有效活跃纤溶系统,降低D-二聚体分子水平,减轻血管内皮细胞的损伤、炎症反应,抑制凝血酶活性、血小板聚集及炎症因子释放,改善血小板功能及血液高凝状态,恢复血管内皮细胞功能,从而预防VTE的形成。

[关键词] 静脉血栓栓塞症;骨科手术;气血理论;活血方剂;研究进展

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)01-0121-04

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.01.023

Research Progress in Mechanism of Promoting Blood Circulation Prescription in Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism After Orthopedic Surgery

LIN Jiangjiang¹, TAN Longwang²

(1.Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China;

2.Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China)

[Abstract] The etiology and pathogenesis of venous thromboembolism (VTE) is closely related to the 'disharmony between Qi and blood'. Promoting blood circulation prescription has a positive regulatory effect on the formation of VTE related factors (D-dimer molecules, platelets, inflammatory factors, thrombin and vascular endothelial cells). Promoting blood circulation prescription can effectively activate the fibrinolytic system, reduce the level of D-dimer molecule, reduce the damage of vascular endothelial cells, inflammatory reaction, inhibit thrombin activity, platelet aggregation and inflammatory factor release, improve platelet function and blood hypercoagulability, restore vascular endothelial cell function, so as to prevent the formation of VTE.

[Keywords] venous thromboembolism; orthopaedic surgery; Qi-blood theory; promoting blood circulation prescription; research progress

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一种慢性反复发作性疾病,与创伤、抗凝治疗相关的大出血等有关,其临床表现主要为疼痛、肿胀、红肿、局部压痛和浅静脉怒张等^[1]。骨科术后VTE的发病率高达40%~60%,VTE会降低骨科术后患者生活质量,甚至可诱发肺栓塞(pulmonary embolism, PE)导致患者死亡^[2]。中医气血理论对VTE的形成和预防具有重要的指导作用,活血方剂防治围手术期血栓前状态(post-thrombotic syndrome, PTS)和下肢深静脉血栓(deep

vein thrombosis, DVT)有独特优势且疗效显著。笔者对中医活血方剂防治VTE的相关研究进行整理,分析其治疗原理及优势,探讨中医“气血理论”与骨科术后VTE的相关性,以期活血方剂防治骨科术后VTE提供参考。

1 病因病机

气为血之帅,血为气之母,气血行于脉中。气血是人体生命活动的基本物质和动力源泉,是脏腑、经络生理与病理的物质基础。中医气血理论对VTE的形成和预防具有指导作用。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81774349);陕西省科技厅重点研发项目(2018SF-348);陕西省中医药管理局项目(JCPT020)

通信作者:谭龙旺, E-mail: longwangtan@sina.com

“气血不和”是疾病发生的基本病机,如《素问·调经论篇》所云:“血气不和,百病乃变化而生”。血瘀与水液代谢失常、血管疾病的发生密切相关。《血证论》云:“又有瘀血流注亦发肿胀者,乃血变成水之证。”气血失和与血管受损(结构、功能异常等)有关。正如《医学入门》所言:“脉乃气血之体,气血乃脉之用也。”现代大量实验研究从不同方面、不同层次阐释了气与血、气与脉、血与脉的关系,为从气血理论预防VTE奠定了基础。李红梅等^[3]以“气为血之帅,血为气之母”的思想提出“线粒体-内质网结构偶联”,其认为“线粒体-内质网结构偶联”稳态失常是疾病发生的病理基础。与“血气不和,百病乃变化而生”思想不谋而合。刘建勋等^[4]通过模拟气虚、血瘀、脉弱病理状态发现:“气”“血”与“脉”通过不同的作用机制相互关联、相互影响。张伟等^[5]研究表明益气活血方可通过多途径、多靶点的整体调节作用,抑制血管内皮细胞凋亡,减轻血管壁炎症反应,促进血管新生,从而治疗多种血液疾病。

中医学将VTE归于“股肿”“脉痹”的范畴,VTE主要与气血不和有关,以气虚血瘀为基本病机。一是气血亏虚,濡养功能失调,使得气血不能濡养血脉,脉道失养,不荣则痛;或气虚推动失常,无力推动血行,致使血瘀于脉而成瘀血,气血运行不畅,不通则痛。二是脉络受损,气机升降失常,致使血瘀水停,气化不利,津液停滞于脉,故而肢体肿胀。三是血瘀日久生痰,痰瘀凝结于脉;或血瘀日久致使脉道受损出血,血液阻塞经脉而成股肿。治疗当以活血化瘀,温阳利水为主^[6-8]。而急性静脉血栓栓塞症由“络风内动”引起,是在气血不和的基础上,感受热毒、痰湿、风邪等引动内风,致使血液瘀滞、脉道受损,血脉挛急不通;或因气血亏虚失于濡养,引动伏风而成股肿,治疗当以治风、调气血同举^[9-10]。

2 活血方剂防治VTE的作用机制

导致骨科术后VTE发生的主要病理基础为血管内皮损伤、血流停滞和血液高凝^[1]。研究^[11]表明,出血性休克、组织损伤、内皮功能障碍、血小板功能障碍、凝血酶生成不当、纤维蛋白原耗竭、纤溶失调、炎症反应等是导致VTE发生的主要原因。骨科术后血液中纤溶系统和抗凝系统被激活,凝血酶原活性增强,纤维蛋白凝块降解增多,D-二聚体分子(D-D)释放增多,血液呈高凝状态;或因创伤导致血管内皮损伤,血小板活性增强,聚集在破损的血管表皮上,发挥凝血作用;或因感染、损伤等因素导致炎症因子释放增多后,氧化应激反应增强,血管缺血缺氧,导致血液浓缩;以上因素均可导致VTE^[11]。活血方剂可通过影响纤溶系统和抗凝系统,修复血管内皮损伤,改善血小板功能及抑制炎症因子释放等过程,抑制D-D的形成、血小板激活、聚集、黏附和释放,降低凝血酶活性、机体氧化应激反应,改善血液高凝状态及血流动力,从而实现防治VTE的目的。

2.1 活血方剂对D-D的影响 D-D是纤维蛋白酶溶解过程中交联纤维蛋白凝块降解产生的,D-D的存在提示血管内凝血,临床上D-D常用于VTE的监测和排除^[12]。现有研究表明,补气活血方可通过抑制纤维蛋白溶解,降低血浆中D-D水平,改善血液微循环,缓解全髋关节置换术后血液高凝状态,降低VTE的发生概率^[13-14]。活血利水方可通过各种途径调控血清

D-D水平、水液代谢及电解质平衡,加速血液流动及水液代谢,改善机体水液代谢障碍,消除肢体肿胀^[15-16]。活血方剂可增强纤溶酶原激活因子(tPA)和纤溶酶原(PLG)活性,加速抗凝血酶原(AT)-III、蛋白C(PC)灭活,降低血液D-D分子水平,增强血液流动性,从而达到预防血栓的目的^[17]。综上所述,活血方剂对D-D影响主要是通过影响纤溶系统、水液代谢及血液黏稠度实现的。

2.2 活血方剂对血小板的影响 血小板(PLT)活性增强是血栓形成前常见的病理反应。血小板通过黏附在受损血管处未覆盖的细胞外基质上,聚集并增强凝血,从而形成局部血栓^[18]。近年来研究^[19]发现,血小板聚集引起静脉血栓可能与其所含炎症小体活化有关,抑制炎症小体活化环节可能成为预防和治疗DVT的潜在靶点。活血方剂可通过不同途径降低炎症小体活性,降低血栓发生的风险。朱欣佚等^[20]研究表明血可舒浸膏可通过抑制二磷酸腺苷(ADP)、血小板活化因子(PAF)、花生四烯酸(AA)等途径,阻断PLT释放血栓素(TXA₂)、β-血小板球蛋白(β-TG)、5-羟色胺(5-HT)、血小板第IV因子(PF4)等炎症小体,改善血小板的功能,最终达到预防血栓发生的目的。现代药理学研究^[20-23]证明,通脉汤、桃红四物汤、血塞通(主要成分为三七总皂苷)、补阳还五汤等活血方可通过下调ADP诱导pERK2/p-p38蛋白通路,降低TXA₂/前列环素(PGI₂)比值,抑制血小板激活与聚集、血细胞黏附等生物学效应,从而发挥抗血栓形成的作用。综上所述,活血方剂可通过不同途径、多靶点降低血小板炎症小体的释放,改善血小板功能,抑制血小板、红细胞激活、聚集、黏附和释放,改善血液流动性,从而达到预防血栓的目的。

2.3 活血方剂对炎症因子的影响 近年来研究已经证实炎症反应与凝血障碍有着密切的联系。炎症反应能改变血栓形成中的凝血功能障碍,导致内皮细胞和血小板活化,从而增加几种血栓前因子和抗纤维蛋白溶解因子的分泌,导致静脉血栓形成^[24]。刘利涛等^[25]研究表明补中益气汤合五味消毒饮能够改善老年下肢骨折术后炎症指标,降低手术切口感染概率,还可调节机体抗凝因子及纤溶系统,从而达到预防血栓的目的。研究^[26-29]表明,苦碟子注射液、祛瘀生新汤、益气活血通络汤、丹红化瘀口服液等活血方剂的有效成分可与多个蛋白靶点结合,下调PI3K-Akt、TNF和HIF-1等信号通路,减少C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子(TNF-α)等炎症因子水平,从而达到抑制炎症反应、降低VTE发生的目的。综上所述,炎症因子在静脉血栓栓塞症的发生发展过程中发挥了重要的作用,而活血方剂能显著降低骨科术后伤口感染及血管炎症反应,抑制内皮细胞和血小板活化,降低炎症因子的水平,从而降低血栓发生的风险。

2.4 活血方剂对凝血酶的影响 凝血酶代表了血液的凝血能力,有助于描述VTE各种风险因素的累积效应^[30]。现有研究^[31]表明,补阳还五汤及其有效组分生物碱、苷可通过抑制凝血酶诱导血管内皮细胞(VEC)活化的PKCα途径,抑制血浆纤溶酶原激活抑制剂1(PAI-1)释放及细胞组织因子(TF)、组织因子途径抑制物mRNA(TFPI mRNA)表达,使VEC的抗凝、纤溶作用趋于正常,从而达到血栓预防的目的。刘青峰等^[32]研究

表明脉血康胶囊(主要成分为水蛭素)能特异性抑制凝血酶活性,阻止凝血酶催化的抗凝反应及凝血酶诱导的血小板反应,达到血栓预防的目的。综上所述,活血方可通过抑制凝血酶活性,使血液中抗凝、纤溶系统作用趋于正常,从而降低血栓的发生率。

2.5 活血方剂对VEC的影响 VEC具有控制凝血、炎症、微循环和屏障等功能。这些功能对血管内稳态和氧气输送至关重要。内皮细胞在生理上具有积极的抗血栓作用,可防止损伤部位的血栓在整个血管中游走^[11]。研究^[32-33]发现,活血化瘀方剂可通过抑制NF- κ B蛋白表达和组织因子(TF)活性,减少血管内皮细胞产生黏附分子(NF- κ B p65、VCAM-1)和释放酶类(TF mRNA),改善内皮细胞损伤和缺氧状态,增强局部停滞浓缩血液流动性,维持血管舒张功能从而起到预防血栓的作用。侯彦杰等^[34]研究表明活血方剂可通过抑制Notch2蛋白与Hes-1通路结合,下调Notch信号通路表达,抑制炎症因子释放、提高自由基酶活性和降低氧化应激反应,恢复血管内皮细胞功能,降低血栓形成风险。研究^[5,35]表明,补阳还五汤、当归补血汤可促进蛋白激酶B(Akt)磷酸化诱导的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达,抑制凝血酶诱导的组织因子(TF)表达,促进血管新生,恢复血管内皮功能,从而降低血栓的形成风险。现代药理学研究^[36-37]表明,补阳还五汤对血管内皮细胞的修复主要是与激活PI3K/Akt、JAK/STAT及P38MAPK、ERK1/2蛋白通路有关。综上所述,活血方剂可通过多种蛋白通道抑制血管内氧化应激反应,从而保护血管内皮细胞免受损伤,恢复血管内皮细胞功能,抑制血栓的形成。

3 小结与展望

气血不和是引起骨科术后VTE的基本病因病机,目前众多研究人员从不同方面、不同层次通过临床观察和实验研究等证明了活血方剂预防骨科术后VTE确有疗效,并揭示了其作用机制。活血方剂预防骨科术后VTE的作用机制主要包括五方面:(1)影响血液纤溶和凝血系统,增强纤溶酶活性,抑制纤维蛋白降解,改善血液高凝状态;(2)通过不同途径、多个靶点改善血小板功能,抑制血小板、红细胞激活、聚集、黏附和释放,增强血液流动性;(3)促进药物有效成分与多个靶点蛋白结合,抑制CRP、IL-6、IL-8及TNF- α 的释放,减轻血管局部炎症反应;(4)抑制凝血酶活性,影响血液纤溶系统和血小板聚集;(5)下调各种蛋白通道活性,降低机体氧化应激反应,改善血管内皮细胞损伤状态。

目前针对活血方剂预防骨科术后VTE仍存在不足:(1)血栓形成和发展是一个复杂的过程,是血管内皮细胞、血小板、炎症反应及血管内力学改变等综合因素影响的结果。“氧化应激-炎症-凝血-恶性交互网络”可能是其发生的主要机制。现代医学预防血栓主要通过干预血栓形成过程的某一环节或靶点进行治疗,中药汤剂具有整体调节作用,而中医药能否阻断“氧化应激-炎症-凝血-恶性交互网络”是有效抗血栓的重要突破口^[38]。(2)目前关于凝血酶相关文献主要集中在凝血酶基因缺失或者基因突变导致血栓的发生,而中医药相关临床及基础研究基本缺失,这可作为新的研究方向^[39]。(3)骨科手术中出血、术中输血及组织损伤是VTE的重要原因之一,

目前尚缺乏活血方剂改善患者血红蛋白、输血后血栓及软组织恢复情况的临床及实验研究进展。(4)中药方剂组成复杂,每种中药都有各自作用靶点和作用通道,因此中药方剂对VTE呈现多靶点、多通道的作用特点。故而对每个作用靶点和通道的特异性不强,无法对应中医“病证结合、方证对应”原则。(5)气血是人体生命活动的基本物质,气血功能异常对人体生理病理都有重大意义。目前对气血理论的认识不足,现代机制不清,无法应用气血理论对疾病的发生发展、治疗进行合理解释。

随着对气血理论、活血方剂的研究进一步深入,活血方剂防治VTE的研究将更加完善,这将更加全面揭示“气为血之帅,血为气之母”及“气血行于脉中”等中医气血理论与VTE的关系,也将为中医药治疗VTE提供参考依据,从而获得最佳治疗效果。

参考文献

- [1] KHAN F, TRITSCHLER T, KAHN S R, et al. Venous thromboembolism[J]. Lancet, 2021, 398(10294):64-77.
- [2] FLEVAS D A, MEGALOIKONOMOS P D, DIMOPOULOS L, et al. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: An update[J]. EFORT Open Rev, 2018, 3(4):136-148.
- [3] 李红梅,王显.气血“济衡守和”学说刍议[J].中华中医药杂志, 2016, 31(10):3922-3926.
- [4] 刘建勋,陈进成,郭浩,等.气血交互于脉的理论基础与实践[J].中医杂志, 2020, 61(2):98-102.
- [5] 张伟,邓常清.从气血理论探讨病理性血管重构的研究思路[J].中华中医药杂志, 2019, 34(10):4713-4717.
- [6] 王有玲,周毅平.从“血不利则为水”论下肢深静脉血栓形成的治疗[J].中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8):1170-1172.
- [7] 梁志敏,刘晓渊,陈强,等.从发病源流初探糖尿病性下肢血管病变中益气活血类方应用[J].时珍国医国药, 2021, 32(3):680-682.
- [8] 朱欣佚,张文曦,孔祥图,等.从血瘀“血变”辨析血液病血小板减少并发血栓栓塞[J].中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4):493-495, 508.
- [9] 李红梅,王显.从气血相关理论探讨动脉粥样硬化“络风内动”学说[J].中医杂志, 2015, 56(12):999-1002.
- [10] 张帅,陈卓,王心意,等.血栓性疾病的中医共性病机探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3):555-557.
- [11] MOORE E E, MOORE H B, KORNBLITH L Z, et al. Trauma-induced coagulopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):30.
- [12] JOHNSON E D, SCHELL J C, RODGERS G M. The D-dimer assay[J]. Am J Hematol, 2019, 94(7):833-839.
- [13] 林俊宏,张忠良,方立.钱氏补气活血方改善全髋关节置换术后高凝状态的疗效观察[J].中国全科医学, 2020, 23(S1):207-210.
- [14] 陈维新.益气活血止血方对全髋关节置换术后患者血清

- D-二聚体及引流量的影响[J].中医药导报,2016,22(7):86-88.
- [15] 沈楚龙,包杭生,胡永波,等.活血利水法预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的疗效研究[J].广州中医药大学学报,2013,30(3):326-329.
- [16] 沈淑劲,卢建华,储小兵,等.活血利水法对全膝关节置换术后血栓弹力图及凝血功能的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(2):1209-1212.
- [17] 包杭生,李逸群,沈楚龙.补阳还五汤联合低分子肝素预防股骨转子间骨折术后深静脉血栓形成的临床研究[J].广州中医药大学学报,2014,31(1):1-6.
- [18] HANDTKE S, THIELE T. Large and small platelets—(When) do they differ?[J]. J Thromb Haemost,2020,18(6):1256-1267.
- [19] 顾燕妮,谢春毅.深静脉血栓形成炎症信号通路研究进展[J].中国免疫学杂志,2020,36(1):113-118.
- [20] LI L M, LI Q, GUI L, et al. Sequential gastrodin release PU/n-HA composite scaffolds reprogram macrophages for improved osteogenesis and angiogenesis[J]. Bioact Mater,2022,19:24-37.
- [21] 韩岚,彭代银,许钊,等.桃红四物汤抗血小板活化作用及机制研究[J].中国中药杂志,2010,35(19):2609-2612.
- [22] 牛雯颖,袁茵,邓思瑶,等.补阳还五汤对气虚血瘀模型大鼠血小板生物学指标的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3261-3265.
- [23] 韩淑娴,陈影,张倩,等.流动条件下血栓通胶囊抗血小板黏附的分子药理学机制研究[J].中国中药杂志,2017,42(2):341-346.
- [24] CHANCHAL S, MISHRA A, SINGH M K, et al. Understanding inflammatory responses in the manifestation of prothrombotic phenotypes[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:73.
- [25] 刘利涛,周宗波,朱华亮,等.补中益气汤合五味消毒饮预防老年下肢骨折DVT形成及切口感染的临床研究[J].中医药导报,2019,25(19):97-99.
- [26] 刘青峰,畅亦杰.脉血康胶囊联合低分子肝素钙(速碧林)治疗骨折术后下肢深静脉血栓形成的临床观察[J].中国中药杂志,2011,36(7):945-948.
- [27] 焦甲勋,朱小丽,索娜,等.苦碟子注射液联合低分子肝素预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J].中国新药与临床杂志,2020,39(7):421-424.
- [28] 冯跨,魏俊强.祛瘀生新汤联合利伐沙班预防全膝关节置换术后下肢深静脉血栓的疗效及对血液流变学的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1789-1792.
- [29] 黄博宁,林娟,彭思远,等.基于网络药理学探讨丹红化瘀口服液治疗深静脉血栓的作用机制[J].中草药,2022,53(6):1652-1662.
- [30] VOILS S A, LEMON S J, JORDAN J, et al. Early thrombin formation capacity in trauma patients and association with venous thromboembolism[J]. Thromb Res,2016,147:13-15.
- [31] 欧明娥,唐利文,邓常清.补阳还五汤有效组分对血管内皮细胞抗血栓功能及蛋白激酶C的影响[J].中草药,2008,39(10):1514-1520.
- [32] 郭珈宜,范仪铭,李峰,等.不同剂量活血灵方对骨折后深静脉血栓的预防作用[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5377-5380.
- [33] 郭珈宜,范仪铭,李峰,等.活血灵方对骨科术后高危凝血状态的预防及其机制研究[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1520-1523.
- [34] 侯彦杰,李小玲,刘园园,等.活血灵方对大鼠下肢深静脉血栓形成及Notch2/Hes-1表达的影响[J].中医药信息,2021,38(10):23-28.
- [35] 刘丹琼.补阳还五汤对胫骨平台骨折术后气虚血瘀证凝血功能及血流变指标的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(11):2735-2738.
- [36] 曹浪,邓常清.补阳还五汤苷类有效组分及其有效成分配伍对血管平滑肌细胞增殖及相关信号转导通路的影响[J].中国中药杂志,2016,41(10):1889-1897.
- [37] 刘志勇,游宇,刘玉晖,等.补阳还五汤通过调节MAPK信号通路抗内皮细胞损伤的作用[J].中国临床药理学杂志,2016,32(22):2098-2103.
- [38] 张语澎,王欢,薛文池,等.氧化应激-炎症-血栓之恶性交互网络研究新进展[J].沈阳药科大学学报,2021,38(9):983-994.
- [39] 徐琦煜,金艳慧,郑晓勇,等.一个遗传性抗凝血酶缺陷症家系的表型与基因突变分析[J].中华血液学杂志,2020,41(7):589-592.

(收稿日期:2022-05-28 编辑:蒋凯彪)