论 著

正交设计筛选防栓方精减方预防血栓形成的主要药味

万小林[1]，张嘉睿[1]，黄　琴[1]，王永周[2]
1.西南医科大学 中西医结合学院（泸州 646000）；2.西南医科大学附属中医医院 妇产科（泸州 646000）

【摘　要】目的 观察防栓方各拆方组预防妇科盆腔手术后患者下肢深静脉血栓（leg deep venous thrombosis，LDVT）形成的效果，筛选出其预防血栓形成的主要药味。**方法** 通过正交试验设计将防栓方拆方分为12个组，选取西南医科大学附属中医医院2019年3月至2020年4月具有发生下肢深静脉血栓中高危因素的妇科盆腔手术患者为纳入对象，每组按组别口服不同组方的中药汤剂，一日三次，每次一格，术后24小时后开始服用，在术后检测相关指标，观察防栓方各拆方组预防LDVT发生的疗效，筛选出防栓方的精减方。**结果** 防栓方中具有预防血栓形成的主要药味是丹参、赤芍、当归、桃仁、红花、川芎、川牛膝，而黄芪、党参、枳实、酒大黄是负作用因素。**结论** 防栓方精减方药物组成：丹参、赤芍、当归、桃仁、红花、川芎、川牛膝。

【关键词】防栓方；正交设计；精减方；妇科盆腔术后；下肢深静脉血栓
【中图分类号】 R71　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.014

Screening main components with antithrombotic effects in the antithrombotic prescription by orthogonal design

WAN Xiaolin[1], ZHANG Jiarui[1], HUANG Qin[1], WANG Yongzhou[2]
1.*College of Integrated Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Gynaecology and obstetrics, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【Abstract】Objective To observe the effect of each component of antithrombotic prescription in preventing leg deep vein thrombosis (LDVT) after gynecologic pelvic surgery, and to screen for main components with antithrombotic effects. **Methods** According to the orthogonal design, the components of antithrombotic prescription were divided into 12 groups; patients who had a gynecologic pelvic surgery in the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University from March 2019 to April 2020 and had high risk factors for LDVT were enrolled as subjects; traditional Chinese medicine decoctions of different components were orally administered (1 compartment, 3 times a day) in each group 24 hours after surgery; related indicators were measured after surgery to observe the effect of each component of antithrombotic prescription in preventing LDVT and to screen for the main components of antithrombotic prescription. **Results** The main components with antithrombotic effects in the antithrombotic prescription were Salvia miltiorrhiza, Radix Paeoniae Rubra, Angelica sinensis, peach seed, Carthamus tinctorius, Rhizoma Chuanxiong, and Radix Achyranthis Bidentatae; Astragalus membranaceus, Codonopsis pilosula, Fructus Aurantii Immaturus, and Rheum officinale were negative factors. **Conclusion** The reduced antithrombotic prescription is composed of Salvia miltiorrhiza, Radix Paeoniae Rubra, Angelica sinensis, peach seed, Carthamus tinctorius, Rhizoma Chuanxiong, and Radix Achyranthis Bidentatae.

【Key words】 Antithrombotic prescription; Orthogonal design; Reduced prescription; Post gynecologic pelvic surgery; Leg deep vein thrombosis

LDVT是妇科盆腔手术后的一种常见并发症，有潜在致死风险[1]。静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态是LDVT发生的病理机制，手术是改变血液流变状态的重要因素[2]。据我国相关统计数据分析显示，妇科盆腔手术后并发LDVT的发生率达20.58%[3]，其病因与肢体制动状态或术后活动减少密切相关。具有静脉血栓性疾病（venous thromboembolism，VTE）病史、下肢或盆腹腔手术后、卧床（> 3 d）、高龄（> 60 岁）、恶性肿瘤、急性感染或脓毒症、肥胖等因素的患者常为高危人群[4]。临床上病人可出现下肢疼痛、发麻、肿胀、患肢皮温升

基金项目：四川省中医药管理局项目（2018YY010）
第一作者简介：万小林，硕士。
通信作者：王永周，硕士，主任医师。E-mail:fkwyz123747@163.com
引用本文：万小林，张嘉睿，黄琴，等.正交设计筛选防栓方精减方预防血栓形成的主要药味[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：63-67，82. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.014

高、活动障碍等症状，但也有部分病人无明显的症状与体征，表现不典型，容易被忽视，导致漏诊或误诊，因此有效的预防和治疗LDVT十分重要。目前常采用抗凝、抗血小板聚集等方式预防盆腔术后LDVT的发生，但这些药物常具有一定的副作用，且有一定的出血风险，需监测凝血功能，费用较高[5]。运用中医药预防妇科盆腔手术后LDVT越来越受到关注，我科前期运用防栓方预防妇科盆腔手术后LDVT取得了较好的临床疗效[6]，但其组成药物较多，为减轻患者就医费用，节约中药资源，进一步精减防栓方的方剂配伍成为必要，本研究将防栓方拆方分组，对妇科盆腔手术后具有LDVT形成中高危险因素的患者进行早期干预，进而筛选出防栓方预防血栓形成的主要药味。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

以西南医科大学附属中医医院妇产科2019年3月至2020年4月具有发生LDVT中高危因素的妇科盆腔手术患者为纳入对象，共220例，患者及家属知情同意，并获得医学伦理会批准（伦理批号：KY2018009），按随机数字表随机分为防栓方拆方组（共12组），无脱落及失访病例，各组患者均观察至术后120小时。术后根据血栓风险因素L Caprini评估表，平均评分：3.7分，最低评分2分，最高评分5分，均为具有血栓形成中高危险因素者。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①患者自愿参加，并且签署知情同意书；②因为妇科良性疾病需要行盆腔手术治疗（盆腔开腹、腹腔镜或阴式手术）、年龄大于35岁的患者；③手术近期未服用过抗凝药物；④有血栓形成中、高危因素患者；⑤手术顺利，无严重术中并发症的患者。

排除标准：①剖宫产者，或妇科疾病合并妊娠者；②合并有严重心脑血管、肝、肾（ALT、AST超过正常值2倍，Cr超出正常值上限）和血液系统疾病、精神病患者；③近两周内口服过功能主治类似的药物或实施过相关治疗者，或使用过抗凝药物，如阿司匹林者；④近1月内曾患过出血疾患（如消化道出血）或有凝血功能障碍者；⑤近一月内参加过其他临床试验；⑥不愿合作者，或者研究人员认定不适合参加的患者；⑦过敏体质者或对多种药物过敏者；⑧根据L Caprini 血栓风险评估表评分大于5分患者。

1.3 研究方法

1.3.1 防栓方二次开发拆方研究 选择11因素、2水平的正交设计表 $L_{12}(2^{11})$ 进行正交试验，共拆方为12个组。正交表，见表1；其中拆方组1即防栓方原方组。

表1 防栓方正交设计表

Table 1 Orthogonal design of antithrombotic prescription

实验号	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
3	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1
4	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1
5	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0
6	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
7	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0
8	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1
9	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0
10	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
11	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1
12	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0

注：A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K分别代表黄芪、党参、丹参、赤芍、当归、桃仁、红花、川芎、枳实、酒大黄、川牛膝；数字1、0分别代表“原始剂量”和“不用”二个水平

1.3.2 各拆方组的临床研究 每位病人于术后即开始由家属进行下肢按摩（家属均经由专业医护人员培训），鼓励其尽早下床活动。每组按组别口服不同组方的中药免煎颗粒，一日三次，每次一格，术后24 h开始服用，直到研究结束。各拆方组患者所服中药均为四川新绿色药业科技发展有限公司生产，包装一致。

1.3.3 观察指标 D-二聚体（D-dimer）、血浆纤维蛋白原（plasma fibrinogen，FIB）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）及纤维蛋白（原）降解产物（fibrinogen and fibrin degradation products，FDP）、血小板计数（PLT）、血液流变学（血浆粘度、红细胞聚集指数、全血粘度高切200）、双下肢静脉血管彩超、肝肾功能等指标。

1.3.4 统计学方法 应用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。多组不同组别之间均值比较，若方差齐则采用单因素方差分析法（OneWay-ANOVA）进行总均值比较，然后采用LSD法进行进行两两比较，如果方差不齐就改用Welch检验进行总体均值比较，然后采用Dunnett T3检验进行两两比较。正交试验结果采用直观分析法和方差分析法，$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 研究结果

2.1 各组患者年龄、手术时长及术前凝血指标比较

各组患者手术时长、术前PT、APTT方差齐（$P > 0.10$），为独立样本，且均符合正态分布，采用单因素方差分析进行比较，提示各组患者手术时长、术前PT、APTT差异无统计学意义（$P > 0.05$），各组间具有可比性；各组患者年龄、术前FIB、FDP、D-二聚体、方差不齐，采用Welch检验进行比较，提示各组患者年龄、术

前FIB、D-二聚体、FDP差异无统计学差异（$P > 0.05$），各组间可以进行比较，见表2。

表2　各组患者年龄、手术时长及术前凝血指标比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 2　Comparison of age, operation duration and preoperative coagulation indexes among all groups（$\bar{x} \pm s$）

指标	年龄（岁）	手术时长（h）	PT（sec）	APTT（sec）	FIB（g/L）	D-dimer（ug/mL）	FDP（ug/mL）
拆方1组	48.47 ± 4.91	1.70 ± 0.56	12.68 ± 0.62	34.94 ± 2.18	3.17 ± 0.71	0.44 ± 0.69	1.92 ± 1.06
拆方2组	45.22 ± 5.25	1.81 ± 0.67	12.52 ± 0.65	34.94 ± 3.35	3.13 ± 0.70	0.27 ± 0.23	1.85 ± 1.23
拆方3组	46.30 ± 4.18	1.57 ± 0.41	12.44 ± 0.41	34.64 ± 2.09	3.02 ± 0.48	0.24 ± 0.14	1.77 ± 1.02
拆方4组	46.00 ± 6.66	1.64 ± 0.51	12.58 ± 0.64	36.11 ± 2.88	2.84 ± 0.55	0.18 ± 0.07	2.00 ± 0.60
拆方5组	49.18 ± 6.21	1.73 ± 0.68	12.45 ± 0.44	35.03 ± 2.47	3.42 ± 0.59	0.23 ± 0.10	2.05 ± 1.61
拆方6组	45.67 ± 5.47	1.65 ± 0.73	12.37 ± 0.40	36.02 ± 2.84	3.28 ± 0.38	0.23 ± 0.08	1.36 ± 1.07
拆方7组	46.50 ± 2.94	1.70 ± 0.51	12.74 ± 0.69	35.13 ± 2.73	2.93 ± 0.90	0.24 ± 0.13	1.33 ± 0.92
拆方8组	48.20 ± 5.67	1.71 ± 0.50	12.71 ± 0.61	36.72 ± 3.35	3.28 ± 0.78	0.22 ± 0.07	1.54 ± 0.94
拆方9组	45.75 ± 4.46	1.40 ± 0.41	12.66 ± 0.28	36.66 ± 2.44	3.10 ± 0.28	0.30 ± 0.42	1.44 ± 1.34
拆方10组	48.69 ± 8.55	1.69 ± 0.63	12.76 ± 0.65	35.89 ± 2.00	3.00 ± 0.39	0.27 ± 0.19	1.87 ± 1.00
拆方11组	49.24 ± 7.81	1.60 ± 0.53	12.49 ± 0.62	35.53 ± 3.37	3.09 ± 0.53	0.20 ± 0.07	1.76 ± 0.72
拆方12组	47.18 ± 4.35	1.82 ± 0.69	12.57 ± 0.67	35.31 ± 2.96	3.24 ± 0.92	0.21 ± 0.08	1.32 ± 1.04
F	/	0.738	0.785	0.994	/	/	/
P	0.082	0.713	0.666	0.456	0.165	0.365	0.340

2.2 各组患者血栓风险评分及术前PLT及血液流变指标比较

各组患者血栓风险评分及术前PLT、全血粘度高切200、血浆黏度、红细胞聚集指数方差齐（$P > 0.10$），为独立样本，且均符合正态分布，采用单因素方差分析进行比较，提示各组患者术前PLT、全血粘度高切200、血浆黏度、红细胞聚集指数差异无统计学意义（$P > 0.05$），各组间有可比性，见表3。

表3　各组患者血栓风险评分及术前PLT及血液流变学指标比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3　Comparison of thrombotic risk scores and preoperative PLT and hemorheology indicators among all groups（$\bar{x} \pm s$）

指标	血栓风险评分	PLT（$\times 10^9$/L）	全血粘度高切200（mPa.s）	血浆黏度（mPa.s）	红细胞聚集指数
拆方1组	3.76 ± 0.83	280.53 ± 102.96	3.26 ± 0.43	1.47 ± 0.10	4.62 ± 0.63
拆方2组	3.39 ± 0.98	239.56 ± 66.91	3.30 ± 0.66	1.45 ± 0.08	4.48 ± 0.67
拆方3组	3.21 ± 0.58	233.79 ± 81.65	3.31 ± 0.47	1.49 ± 0.09	4.62 ± 0.38
拆方4组	3.61 ± 0.78	267.06 ± 99.49	3.07 ± 0.44	1.49 ± 0.15	4.73 ± 0.59
拆方5组	3.59 ± 0.71	259.41 ± 66.22	3.26 ± 0.38	1.46 ± 0.09	4.42 ± 0.78
拆方6组	3.28 ± 0.59	287.39 ± 73.14	3.33 ± 0.44	1.50 ± 0.11	4.56 ± 0.75
拆方7组	3.69 ± 0.70	280.56 ± 91.81	3.00 ± 0.46	1.45 ± 0.10	4.79 ± 1.11
拆方8组	3.33 ± 0.19	273.56 ± 72.71	3.11 ± 0.36	1.48 ± 0.06	4.54 ± 0.68
拆方9组	3.39 ± 0.75	258.50 ± 63.99	3.05 ± 0.48	1.46 ± 0.06	4.41 ± 0.60
拆方10组	3.94 ± 0.93	261.81 ± 84.47	3.16 ± 0.73	1.46 ± 0.07	4.52 ± 0.50
拆方11组	3.41 ± 0.51	254.65 ± 88.63	2.99 ± 0.39	1.44 ± 0.06	4.55 ± 0.49
拆方12组	3.71 ± 0.78	250.88 ± 72.06	3.10 ± 0.47	1.48 ± 0.07	4.50 ± 0.63
F	0.802	0.680	1.344	0.711	0.468
P	0.792	0.770	0.196	0.740	0.932

2.3 防栓方的正交试验结果分析

每组数据评分值取各患者血清PT、FIB、APTT、D-二聚体、FDP、高切、血浆黏度、PLT、红细胞聚集指数值的平均值，按正交表计算出各列的K值和R值，K_1和K_0分别为1水平（原始剂量）和2水平（不用药）数据结果的平均数，R值是用药和不用药两种水平下血清APTT、PT、FIB、D-二聚体、FDP、PLT、高切、血浆黏度、红细胞聚集指数平均值的最大值和最小值之差。R值的大小顺序反映各因素对血清APTT、PT、FIB、D-二聚体、FDP、PLT、高切、血浆黏度、红细胞聚集指数值影响的主次顺序，见表4。

由表4可见，党参、枳实、酒大黄、赤芍、桃仁、红花、川牛膝对PT值具有影响（$P < 0.05$），其中党参、枳实、酒大黄使血清PT值降低，赤芍、川牛膝、桃仁、红花使血清PT值延长；党参、枳实、酒大黄、当归、红花、川牛膝对APTT值具有影响（$P < 0.05$），其中党参、枳实、酒大黄使血清APTT值降低，当归、红花、川牛膝使血清APTT延长；党参、丹参、当归、红花、枳实对血清FIB值具有影响（$P < 0.05$），党参、枳实使血清FIB值升高，丹参、当归、红花能降低血清FIB值；黄芪、党参、枳实、酒

表4　防栓方正交试验分析结果

Table 4　Orthogonal test results of antithrombotic prescription

指标	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
PT−k_1	12.83	12.75	12.70	12.73	12.84	12.79	12.85	12.70	12.38	12.46	12.91
PT−k_0	12.48	12.58	12.66	12.62	12.47	12.53	12.44	12.65	13.11	13.00	12.46
PT−R	0.35	0.17	0.04	0.11	0.37	0.26	0.41	0.05	0.72	0.54	0.45
PT−F	1.151	5.078[a]	0.019	4.871[a]	2.299	5.311[a]	5.333[a]	0.785	7.891[a]	5.764[a]	10.345[a]
APTT−k_1	37.89	37.66	38.38	38.31	38.26	38.14	38.32	38.26	37.51	37.59	38.23
APTT−k_0	38.46	38.78	37.77	37.87	37.95	38.10	37.85	37.94	38.99	38.88	38.02
APTT−R	0.58	1.14	0.61	0.44	0.31	0.04	0.47	0.32	1.48	1.29	0.21
APTT−F	2.103	7.170[a]	8.232[a]	0.045	5.016[a]	1.020	5.590[a]	7.541[a]	22.932[a]	11.867[a]	5.593[a]
FIB−k_1	3.92	4.02	3.65	3.78	3.73	3.67	3.72	3.72	4.12	3.86	3.75
FIB−k_0	3.67	3.53	4.05	3.86	3.94	4.02	3.95	3.95	3.39	3.75	3.88
FIB−R	0.25	0.49	0.40	0.08	0.21	0.35	0.23	0.23	0.73	0.11	0.13
FIB−F	2.082	12.223[a]	5.575[a]	0.003	5.516[a]	0.537	4.896[a]	2.809	22.827[a]	0.974	0.522
D−D−k_1	1.17	1.17	0.95	1.02	1.02	0.97	0.98	0.96	1.13	1.09	1.04
D−D−k_0	0.86	0.86	1.18	1.08	1.07	1.14	1.13	1.16	0.92	0.99	1.14
D−D−R	0.31	0.31	0.23	0.06	0.05	0.17	0.15	0.20	0.20	0.10	0.10
D−D−F	20.096[a]	13.156[a]	7.628[a]	0.058	0.783	0.984	5.318[a]	7.151[a]	5.356[a]	6.409[a]	6.890[a]
FDP−k_1	4.25	4.06	3.80	3.93	3.91	4.08	3.91	3.95	4.15	4.12	3.89
FDP−k_0	3.56	3.83	4.20	4.01	4.04	3.80	4.04	3.98	3.70	3.75	4.04
FDP−R	0.69	0.23	0.40	0.08	0.12	0.28	0.13	0.03	0.45	0.37	0.15
FDP−F	28.633[a]	22.007[a]	7.806[a]	0.089	5.021[a]	13.499[a]	9.429[a]	9.173[a]	43.601[a]	10.260[a]	2.511
PLT−k_1	238.18	244.14	225.10	231.32	226.80	229.99	226.70	224.97	242.48	246.11	226.70
PLT−k_0	220.81	212.47	239.12	230.42	236.75	232.28	236.89	239.31	214.79	209.71	235.19
PLT−R	17.37	31.67	14.02	0.90	9.95	2.29	10.19	14.34	27.69	36.40	8.49
PLT−F	13.785[a]	86.329[a]	9.891[a]	1.978	7.085[a]	5.338[a]	10.710[a]	28.595[a]	35.095[a]	55.381[a]	7.441[a]
高切−k_1	2.96	3.02	2.90	2.96	2.92	2.96	3.01	2.89	3.15	3.18	3.01
高切−k_0	3.06	2.97	3.14	3.06	3.11	3.05	2.99	3.15	2.79	2.75	3.00
高切−R	0.10	0.05	0.24	0.10	0.19	0.09	0.02	0.26	0.36	0.43	0.01
高切−F	0.277	0.502	19.350[a]	4.974[a]	3.500	0.321	0.135	22.200[a]	17.870[a]	53.077[a]	3.092
血浆黏度−k_1	1.45	1.47	1.43	1.44	1.42	1.44	1.42	1.41	1.48	1.47	1.44
血浆黏度−k_0	1.43	1.40	1.47	1.46	1.48	1.46	1.48	1.49	1.40	1.42	1.46
血浆黏度−R	0.02	0.07	0.04	0.02	0.06	0.02	0.06	0.08	0.08	0.05	0.02
血浆黏度−F	10.988[a]	37.066[a]	12.286[a]	0.727	33.448[a]	0.491	8.396[a]	30.676[a]	41.844[a]	11.935[a]	4.817[a]
聚集指数−k_1	3.97	4.08	3.88	3.91	3.88	3.90	3.91	3.89	4.13	4.02	3.87
聚集指数−k_0	3.91	3.76	4.05	4.00	4.04	4.01	4.00	4.02	3.70	3.85	4.03
聚集指数−R	0.06	0.33	0.17	0.10	0.16	0.11	0.09	0.13	0.43	0.17	0.16
聚集指数−F	0.123	29.589[a]	26.772[a]	12.873[a]	30.524[a]	50.032[a]	2.779	32.729[a]	358.126[a]	9.388[a]	5.282[a]

注：a表示K_1与K_0相比，$P < 0.05$

大黄、丹参、红花、川芎、川牛膝对D−二聚体值具有影响（$P < 0.05$），其中黄芪、枳实、党参、酒大黄在使D−二聚体值升高，丹参、红花、川芎、川牛膝能降低血清D−二聚体值；黄芪、枳实、酒大黄、党参、桃仁、红花、丹参、当归、川芎对血清FDP值具有影响（$P < 0.05$），其中黄芪、党参、枳实、酒大黄使血清FDP值上升高，丹参、当归、桃仁、红花、川芎使血清FDP值降低；黄芪、枳实、酒大黄、党参、丹参、当归、桃仁、红花、川芎、川牛膝对PLT值具有影响（$P < 0.05$），其中黄芪、党参、枳实、酒大黄使PLT值升高，丹参、当归、桃仁、红花、川芎、川牛膝可降低血中PLT值；丹参、赤芍、川芎、枳实、酒大黄对全血黏度高切值具有影响（$P < 0.05$），其中枳实、酒大黄使全血黏度高切值升高，丹参、赤芍、川芎可降低全血黏度高切值；黄芪、党参、枳实、酒大黄、丹参、当归、红花、川芎、川牛膝对血浆黏度值具有影响（$P < 0.05$），其中黄芪、党参、枳实、酒大黄使血浆黏度值升高，丹参、当归、红花、川芎、川牛膝使血浆黏度值降低；党参、丹参、赤芍、当归、桃仁、川芎、枳实、酒大黄、川牛膝对红细胞聚集指数值具有影响（$P < 0.05$），其中党参、枳实、酒大黄在降低红细胞聚集指数值方面是反作用，丹参、赤芍、当归、桃仁、川芎、川牛膝在降低红细胞聚集指数值上有效果。由此可以看出防栓方中具有预防血栓形成作用的药物有丹参、赤芍、当归、桃仁、红花、川芎、川牛膝，黄芪、党参、枳实、酒大黄是负作用因素。综上可知防栓方的精减方药物组成为丹参、赤芍、当归、桃仁、红花、川芎、川牛膝。

3 讨论

LDVT是妇科围手术期常见并发症，有研究指出，进行妇科大手术且未经预防血栓治疗的患者中LDVT的发生率为15%～40%[7]，它的形成是多种因素的结果，其致死风险高并且给社会及患者带来严重经济负担，因此预防是关键[8]。目前机械性预防与药物预防是对于妇科手术后LDVT的主要预防措施[9]，针对药物预防，临床常用药物包括：普通肝素、低分子肝素、Xa因子抑制剂、阿司匹林等[10]。但是这些药物疗效各异，且存在出血的风险[5]，对于出血风险高的患者需权衡抗血栓与致出血的利弊选择恰当的抗凝药物。目前运用中医药预防妇科盆腔手术后LDVT越来越受到关注，许多医家将中医药也运用于预防和治疗LDVT。多项研究[11-12]表明活血化瘀类的中药防治血栓栓塞类疾病疗效显著，可以降低血浆粘度、改善微循环、抗血小板聚集，同时能促进血栓溶解。随着中医对该病逐渐深入的认识，以及治疗方法不断完善，中医中药在本病的防治上优势尽显，其具有确切疗效，较高依从性和安全性、多样化的治疗方式以及药物作用缓和、价格低廉等特点[13]。

临床中运用中药复方时主要考虑的是疗效，所以提高药物疗效是中药复方研究的第一目的[14]。中药复方的疗效受多种因素影响，某些药方所具有公认的临床药效，可能只是复方中各味药与剂量组合的结果，然而，这或许不是唯一有效或者最优组合，基于此，可以运用实验方法来确定针对某一药物疗效的最佳的中药新配方。本研究中应用的实验方法是正交试验设计[15]，该试验方法的特点是安排多因素实验以寻求最优组合，设计实验方案是应用正交表从而估计因素的主效应以及因素间的交互作用，分析得出最优组合，他的优点是试验次数少及试验点的代表性好。减少防栓方中的非药效因素是本试验的目的之一，从传统或常用方剂中创制新药，拆方研究是常用方法，本研究通过该方法可筛选出防栓方针对预防LDVT的主要药味，使防栓方药效更加明确。

LDVT在中医内属于“脉痹”范畴，传统中医研究认为[16]该病基本病机为“瘀血阻滞，脉道不通”，故其治疗“以通为用、从瘀论治”。我们通过正交试验研究结果发现，防栓方中具有预防血栓形成的主要药味有丹参、川芎、红花、川牛膝、赤芍、当归、桃仁。丹参有活血止痛、祛瘀通经之功；川芎活血止痛行气；赤芍能够散瘀止痛；当归可补血活血，调经止痛；配伍红花、川牛膝、桃仁具有活血祛瘀的功效。综观本方，全方具有行气活血化瘀之效，同时牛膝引药下行，专攻下肢，针对LDVT之“瘀”的病理特点。对于妇科盆腔术后“血瘀”之候尤为适宜。

现代药理学研究指出，丹参的主要活性物质中丹参酮、丹参素、原儿茶醛等具有抗凝血和血小板聚集、抗血栓形成的作用[17]，能促进FIB降解并改善血粘度；赤芍有广泛的药理活性，其含有的单萜糖苷类、黄酮类、鞣质类、挥发油等活性物质具有抗肿瘤、抗凝、抗血栓、抗氧化作用[18]；丹参与赤芍常作为药对配伍使用，临床将丹参作为抗凝首选药物的报道多见[19]。当归药理活性多样，有研究报道其含有的活性物质多糖及阿魏酸、藁苯内酯、氨基酸等有抗氧化、增强免疫力、抗炎、抗血小板聚集、降低血液黏稠度的作用[20]；川芎化学成分广泛而复杂，主要包括有机酸酚、生物碱、苯酞及其二聚体、多糖以及神经酰胺和脑苷脂等，具有抗凝血、抗氧化、细胞保护、镇痛抗炎等药理作用[21]；现代研究发现当归与川芎配伍后具有更多的理化性质，且存在潜在的协同作用[22]，进一步发挥扩血管、抗血小板聚集和抗血栓等作用[23]。桃仁主要化学成分含有黄酮苷类、氨基酸活性物质、甾醇及其蛋白质等具有抗凝血、抗炎、抗血栓、抗氧化作用[24]；红花主要药理活性成分包括黄酮类、甾体、酚酸类、查尔酮、炔类以及挥发油等具有抑制血小板活化因子、扩血管、增强机体耐力、抗炎镇痛的作用[25]；川牛膝主要活性物质为牛膝皂苷类和甾酮，具有的抗炎、抗氧化和抗凝血作用等方面药理作用[26]。上述中药的现代药物成分研究结果对本研究中防栓方的精减方（丹参、赤芍、红花、川牛膝、当归、桃仁、川芎）预防血栓形成作用提供了一定的现代医学理论依据。本研究正交试验结果表明，在不考虑各因素交互作用的情况下，丹参、赤芍、红花、川牛膝、当归、桃仁、川芎在延长APTT及PT，降低血液中FIB、FDP、D-二聚体、PLT、全血黏度高切、血浆黏度、红细胞聚集指数方面发挥着不同程度的作用。

4 结论

防栓方具有保护妇科盆腔术后患者红细胞变形能力，改善血液高凝、高粘状态从而发挥抗血栓形成的作用，而防栓主要药味为丹参、赤芍、川牛膝、红花、当归、桃仁、川芎。且本研究中患者在服用防栓方及其拆方组分期间未见头晕头痛、心悸胸闷、恶心呕吐、腹痛腹泻等不良反应，也无皮肤、黏膜、手术伤口及其它器官出血等副作用，各检验结果相关安全性指标均未见确切异常，可见其疗效肯定，对预防LDVT拥有独特的优势。当然，通过正交试验进行拆方研究可以寻求方中针对某一药效的药物，但其局限之处是与中医药理论脱节，不能清楚地阐述中药复方作用原理及其物质基础，期待在以后的研究中能有更恰当的途径进行中药拆方研究。

（利益冲突：无）

（下转第82页）

in the doxorubicin induced mice cardiomyocytes in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12216-12224.

[61] ARUNACHALAM S, KIM SY, KIM MS, *et al*. Adriamycin inhibits adipogenesis through the modulation of PPARγ and restoration of adriamycin-mediated inhibition of adipogenesis by PPARγ over-expression[J]. Toxicol Mech Methods, 2012, 22(7): 540-546.

[62] ARUNACHALAM S, TIRUPATHI Pichiah PB, ACHIRAMAN S. Doxorubicin treatment inhibits PPARγ and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models[J]. FEBS Lett, 2013, 587(2): 105-110.

[63] CHEN ZC, CHEN LJ, CHENG JT. Doxorubicin-induced cardiac toxicity is mediated by lowering of peroxisome proliferator-activated receptor δ expression in rats[J]. PPAR Res, 2013, 2013: 456042.

[64] YANG Y, ZHANG H, LI X, *et al*. Effects of PPARα / PGC-1α on the myocardial energy metabolism during heart failure in the doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(9): 2435-2442.

[65] ZHANG PP, CHEN ZW, LU DB, *et al*. Overexpression of COX5A protects H9c2 cells against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(1): 43-49.

[66] ANTONUCCI S, DI Sante M, TONOLO F, *et al*. The determining role of mitochondrial reactive oxygen species generation and monoamine oxidase activity in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(7): 531-550.

（2020-10-06 收稿；2021-11-16 修回）

（上接第67页）

参 考 文 献

[1] ALALAF SK, JAWAD AK, JAWAD RK, *et al*. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(12): 2161-2167.

[2] 李晓强，张福先，王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）[J]. 中国血管外科杂志（电子版），2017，9(4)：250-257.

[3] 杨颜仑，叶丽华. 妇科盆腔手术围手术期预防下肢深静脉血栓形成的护理[J]. 国际护理学研究，2020，2(4)：475-477.

[4] 徐倩倩，王一闵，金晔，等. 腹部-盆腔恶性肿瘤病人围术期深静脉血栓形成管理的最佳证据总结[J]. 护理研究，2020，34(22)：3977-3982.

[5] 黄兰娇，何剑波，曾爱屏. 晚期恶性肿瘤静脉血栓预防的研究进展[J]. 临床合理用药杂志，2020，13(27)：176-179.

[6] 林光耀，万小林，聂红，等. 防栓方预防妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓形成的临床观察[J]. 西南医科大学学报，2020，43(5)：483-486.

[7] 苏莉莉，袁越，田敏，等. 静脉血栓栓塞症临床预防的研究进展[J]. 中国护理管理，2016，16(8)：1123-1126.

[8] 丁永艳，范植蓉，李高莲，等. 妇科围手术期静脉血栓栓塞症分层预防清单的应用评价[J]. 中国妇产科临床杂志，2020，21(4)：358-361.

[9] 郎景和，王辰，瞿红，等. 妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识[J]. 中华妇产科杂志，2017，52(10)：649-653.

[10] 霍玉龙，朱砂. 阿司匹林、低相对分子质量肝素钠、利伐沙班预防膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成研究[J]. 血栓与止血学，2020，26(6)：1004-1005.

[11] 谷胜男，姜彤伟. 活血化瘀药治疗血栓性疾病的临床应用及实验研究进展[J]. 长春中医药大学学报，2019，35(2)：382-384，388.

[12] 童佩. 血府逐瘀汤加减方预防妇科术后下肢深静脉血栓的疗效研究[D]. 武汉：湖北中医药大学，2019.

[13] 黄彭，孟祥奇，吴晨熙，等. 中医药预防骨科大手术后深静脉血栓形成的研究进展[J]. 中国中医急症，2020，29(11)：2062-2065，2068.

[14] 黄琴. 通过正交设计筛选防栓方精简方的大鼠实验研究[D]. 泸州：西南医科大学，2019.

[15] 张诗意. 正交设计蛭龙活血通瘀胶囊拆方组分对动脉粥样硬化大鼠NF-κB通路及炎性因子影响[D]. 泸州：西南医科大学，2017.

[16] 于洋，王景，张海丽. 中医药治疗下肢深静脉血栓研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，21(2)：137-140.

[17] 徐怡，陈途，陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 海峡药学，2021，33(5)：45-48.

[18] 吴玲芳，王子墨，赫柯芊，等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(18)：198-206.

[19] 贺晓霞，王永周，程霖. 中药防栓合剂对妇科恶性肿瘤术后下肢深静脉血栓的防治研究[J]. 中药药理与临床，2018，34(5)：128-131，184.

[20] 赵静，夏晓培. 当归的化学成分及药理作用研究现状[J]. 临床合理用药杂志，2020，13(6)：172-174.

[21] 张晓娟，张燕丽，左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2020，37(6)：128-133.

[22] 郑春松，叶蕨芝，付长龙，等. 应用计算机模拟技术比较川芎与当归的分子特征[J]. 中医正骨，2017，29(11)：20-25.

[23] 杜旌畅，谢晓芳，熊亮，等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志，2016，41(23)：4328-4333.

[24] 赵永见，牛凯，唐德志，等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志，2015，42(4)：888-890.

[25] 刘宁，刘媛，潘蕾，等. 红花的研究进展[J]. 中国医药导刊，2017，19(5)：527-530.

[26] 罗懿钒，欧阳文，唐代凤，等. 牛膝中皂苷和甾酮类物质基础及药理活性研究进展[J]. 中国现代中药，2020，22(12)：2122-2136.

（2020-11-24 收稿，2021-10-02 修回）