

compression fractures with intraosseous vacuum phenomena using high-viscosity bone cement via bilateral percutaneous vertebroplasty[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (14) :6549-6551.

[19] 王家顺, 余润泽, 李勇, 等. 椎体后凸成形术及椎体成形术治疗骨质疏松性椎体骨折的疗效对比 [J]. *安徽医学*, 2016, 37 (5) : 557-559.

[20] Li J, Li T, Ma Q, et al. Using side-opening injection cannulas to prevent cement leakage in percutaneous vertebroplasty for osteo-

porotic vertebral compression fractures, does it really work[J]. *J Orthop Sci*, 2017, 8(17):30122-30127.

[21] Joseph EB, Jianhua Y, Ronald MS. Vertebral Body Compression Fractures and Bone Density: Automated Detection and Classification on CT Images[J]. *Radiology*, 2017, 284(3): 788-797.

(收稿: 2018-05-15 修回: 2019-01-13)

(责任编辑: 韩 慧)

红花黄色素联合低分子肝素预防骨科术后 深静脉血栓 Meta 分析

刘玉波, 孙 岩, 阎 姝

摘要 目的: 评价红花黄色素联合低分子肝素预防骨科术后深静脉血栓形成 (DVT) 的疗效及安全性。**方法:** 全面检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、CNKI、维普和万方数据库中收录的红花黄色素联合低分子肝素预防骨科术后 DVT 的随机对照研究 (RCT), 检索时限从 2000 年 1 月—2018 年 6 月。提取资料进行质量评价, 采用 Rev Man5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 8 个 RCT, 包括 624 例患者。与对照组相比, 联合组显著降低了 DVT 发生率 [RR=0.28, 95% CI (0.16, 0.51), $P<0.0001$]; 联合组活化部分凝血活酶时间 (APTT) [MD=5.34, 95% CI (2.31, 8.36), $P=0.0005$]、凝血酶原时间 (PT) [MD=3.09, 95% CI (1.75, 4.44), $P<0.00001$] 显著优于对照组。两组不良反应发生率无明显差异。**结论:** 红花黄色素联合低分子肝素预防骨科术后 DVT 疗效优于单用低分子肝素。

关键词: 红花黄色素; 低分子肝素; 骨科手术; 深静脉血栓; Meta 分析

中图分类号: R 654.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-6948(2019)01-0026-04

doi : 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.01.006

A Meta-analysis on Safflower Yellow Injection Combined with Low Molecular Heparin in Prevention of Deep Venous Thrombosis after Orthopedic Surgery LIU Yu-bo, SUN Yan, YAN Shu. *Department of Clinical Pharmacy, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin (300100), China*

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of combination of low molecular heparin (LMH) and Safflower Yellow Injection (SYI) for prevention of deep venous thrombosis (DVT) after orthopedic surgery. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of combination of LMH and SYI for prevention of DVT after orthopedic surgery were searched from the Cochrane library, EMbase, PubMed, CNKI, VIP, and Wanfang database from January 2000 to June 2018. According to the inclusion and exclusion criteria, the data were extracted and processed by Revman5.3. **Results** Eight RCTs involving 624 patients were enrolled. The results showed that compared with the control group, the combined group had better effect on DVT rate [RR=0.28, 95% CI (0.16, 0.51), $P<0.0001$], APTT [MD=5.34, 95% CI (2.31, 8.36), $P=0.0005$] and PT [MD=3.09, 95% CI (1.75, 4.44), $P<0.00001$] levels. There was no significant difference in adverse events between the two groups. **Conclusion** Based on the current clinical evidence, the combination of LMH and SYI has a better effect on DVT than LMH used alone after orthopedic surgery.

Key words: Safflower Yellow Injection; low molecular heparin; orthopedic surgery; deep venous thrombosis; Meta-analysis

天津市南开医院临床药学科 (天津 300100)

通信作者: 阎 姝, E-mail : yjsktnkyy@126.com

深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是骨科术后较为常见的并发症, 表现为

患肢疼痛、肿胀和压痛，严重者会因栓子脱落引发肺栓塞，危及患者生命^[1]。多项临床研究表明，红花黄色素联合低分子肝素可以降低骨科术后 DVT 的发生率，但未检索到相关系统评价。本研究对国内外报道的红花黄色素联合低分子肝素预防骨科术后 DVT 的随机对照研究 (randomized controlled trials, RCT) 进行系统评价，为临床提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 研究类型为 RCT；(2) 研究对象为骨科手术患者，术前无凝血功能异常；(3) 对照组应用低分子肝素，联合组在对照组基础上联合红花黄色素；(4) 主要结局指标为 DVT 发生率、APTT、PT 等。

1.2 排除标准 (1) 非 RCT；(2) 数据无法利用的资料；(3) 重复发表文献；(4) 未能获取全文的文献。

1.3 检索原则 中文检索词为“血栓、红花黄色素、低分子肝素”，检索中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库等。英文检索词为“Safflower Yellow、Deep vein thrombosis、Low molecular heparin”，检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase。手工检索相关专业杂志，并追溯纳入文献的参考文献。检索时限均从 2000 年 1 月—2018 年 6 月。

1.4 资料提取及质量评价 根据纳入与排除标准，由两位评价者独立进行文献筛选工作。首先阅读

题目和摘要，剔除非试验性研究。通过阅读全文，确定是否符合纳入标准，如遇分歧，由第 3 位研究者协助解决。根据改良的 Jadad 量表，评价纳入文献的方法学质量，包括随机方法、分配方案、盲法、退出及失访的例数和原因。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行数据分析。纳入研究间异质性采用 χ^2 检验，当 $P>0.1$ ， $I^2<50\%$ 时，Meta 分析选择固定效应模型，否则为随机效应模型。连续性变量以标准差 (MD) 表示；二分类变量采用相对危险度 (RR) 或比值比 (OR) 表示，两者均采用 95% 置信区间 (CI) 表示。通过剔除质量较差的研究或选择不同统计模型进行敏感性分析。采用漏斗图识别发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选 初检获得相关文献共 165 篇，通过阅读摘要、全文，排除不符合纳入标准的文献，最终纳入 8 篇 RCT 研究文献。

2.2 纳入研究的基本特征及治疗评价 纳入 8 篇 RCT 研究，共包括 624 例患者，其中联合治疗组 312 例，对照组 312 例。7 篇研究比较了两组 DVT 发生率，5 篇研究报道了 APTT、PT。8 个研究均未有失访及退出患者。根据改良的 Jadad 评分量表，除 1 篇评分为 4 分外，其余均为 1~3 分。纳入研究的基本信息与质量评价结果见表 1。

表 1 纳入研究基本信息与质量评价结果

文献	组别	n	干预措施	疗程	主要结局指标	JADAD 评分
史少华, 2015 ^[2]	对照组	50	a	7 d	①②⑤	2
	联合组	50	a+b			
刘勇, 2015 ^[3]	对照组	42	a	12 d	②④	2
	联合组	42	a+b			
陶永清, 2017 ^[4]	对照组	30	a	14 d	①④	1
	联合组	30	a+b			
黄会芳, 2018 ^[5]	对照组	30	a	14 d	①③④	3
	联合组	30	a+b			
刁丽, 2017 ^[6]	对照组	60	a	14 d	①⑤	1
	联合组	60	a+b			
张国玲, 2016 ^[7]	对照组	40	a	14 d	①	3
	联合组	40	a+b			
王志, 2016 ^[8]	对照组	40	a	21 d	③④	4
	联合组	40	a+b			
张坚强, 2014 ^[9]	对照组	20	a	14 d	①②④	2
	联合组	20	a+b			

注: a为红花黄色素; b为低分子肝素; ①血栓形成率; ②血小板指标; ③血流变学; ④凝血功能; ⑤内皮细胞功能

2.3 Meta 分析 DVT 发生率: 纳入 7 项研究, 共 544 例患者, 各研究结果之间无统计学异质性 ($P=0.69, I^2=0\%$)。选择固定效应模型进行

Meta 分析, 联合组 DVT 发生率显著低于单用低分子肝素组 [RR=0.28, 95% CI (0.16, 0.51), $P<0.0001$]。见图 1。

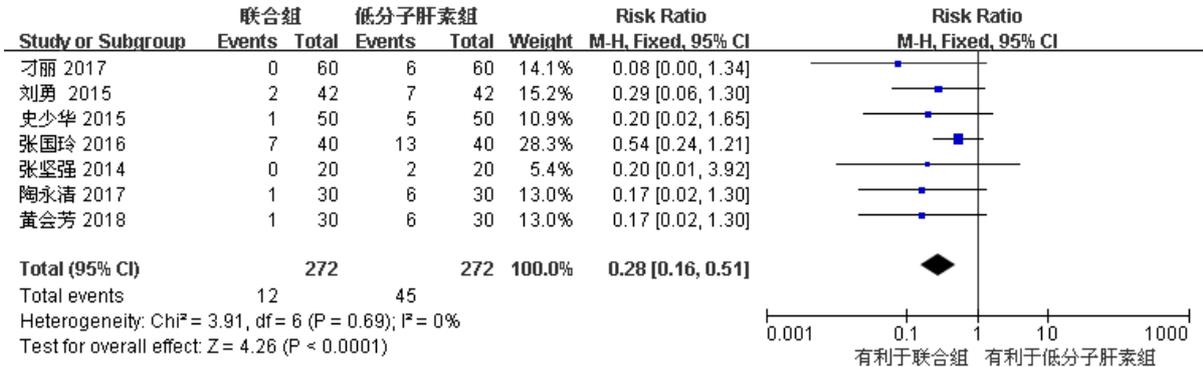


图 1 两组患者术后 DVT 发生率的比较

APTT: 共 5 项研究比较了两组术后 APTT 变化情况, 各研究间有异质性 ($P<0.00001, I^2=94\%$)。选择随机效应模型进行分析, 结果

显示联合组 APTT 水平显著优于低分子肝素组 [MD=5.34, 95% CI (2.31, 8.36), $P=0.0005$]。见图 2。

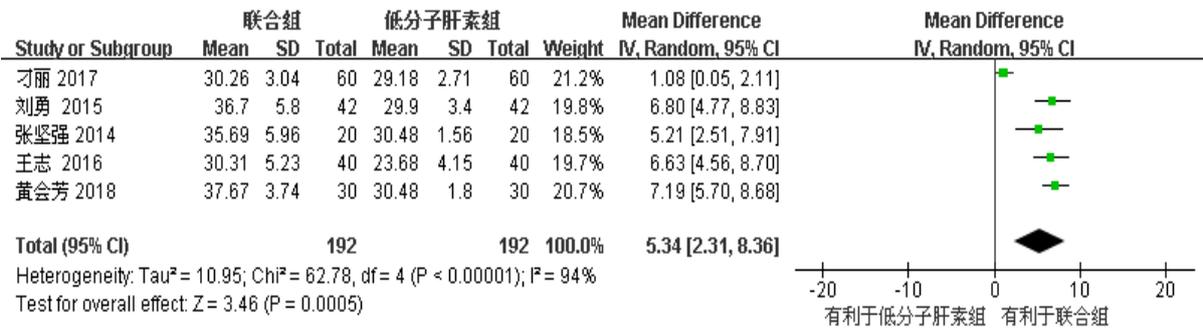


图 2 两组患者术后 APTT 比较

PT: 共 5 项研究比较了两组术后 PT 变化情况, 各研究间有异质性 ($P<0.00001, I^2=96\%$)。选择随机效应模型进行分析, 结果显示联合组 APTT

水平显著优于低分子肝素组 [MD=3.09, 95% CI (1.75, 4.44), $P<0.00001$]。见图 3。

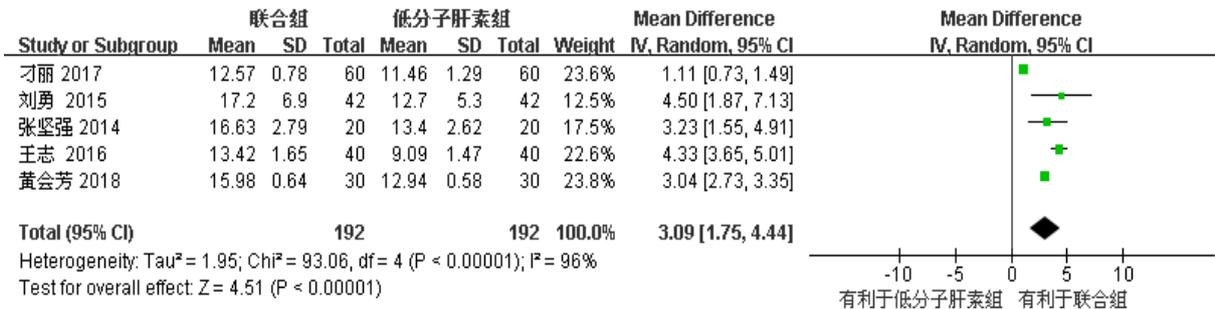


图 3 两组患者术后 PT 比较

2.4 用药安全性 8 项研究中有 4 篇提到了用药安全性, 红花黄色素联合低分子肝素安全性好, 无

胃肠道出血及严重异常出血等严重不良反应报道。2.5 敏感性分析及发表偏倚分析 采用改变统计模型

的方式进行敏感性分析, 研究结果敏感性均低, 稳定性高。由于纳入文献较少, 所以无法进行漏斗图分析, 发表偏倚无法确定。

3 讨论

静脉栓塞综合症是外科手术常见并发症, 如骨科大手术时, 由于制动及卧床等原因, 引起血流缓慢、血液黏度增高、静脉壁损伤和高凝状态等均增加了患者 DVT 发生的风险^[10]。低分子肝素是目前骨科手术预防 DVT 的常用药物, 使用方便, 显著降低了骨科大手术后 DVT 与肺栓塞的发生率^[11]。低分子肝素的作用机制主要是抗凝血因子 X 和 II, 可增强抗凝血酶的活性, 但对血小板的干预力度不够, 临床仍有部分患者单用低分子肝素未能得到良好的预防, 如骨科大手术深静脉栓塞预防的流行病学研究发现我国 DVT 的发生率为 1.8%~2.9%^[12]。

中医学认为, DVT 属于“脉痹”“股肿”的范畴, 治以活血、化瘀、通络为主。红花黄色素是从红花中提取的黄酮类化合物, 主要包含多种水溶性查尔酮。红花黄色素对人体的凝血功能有明显的抑制作用, 能延长出凝血时间及凝血酶原时间, 抗血小板聚集、促进纤维蛋白降解, 改善血液循环障碍的作用^[13]。研究表明, 红花黄色素可以抑制血小板活化因子与血小板细胞膜上的受体结合, 从而抑制血栓的形成^[14]。另有研究表明, 红花黄色素还可以调节血脂代谢, 保护血管内皮功能^[15]。

本系统评价表明, 联合治疗组较单用低分子肝素组显著降低了 DVT 发生率, 单用低分子肝素组 272 例有 45 例发生了 DVT, 而联合治疗组仅 14 例发生了 DVT, 差异显著 ($P < 0.0001$)。另外, 联合治疗组术后 APTT 水平显著优于单用低分子肝素组 ($P = 0.0005$), 联合组 PT 水平也显著优于单用低分子肝素组 ($P < 0.00001$)。以上研究结果表明, 红花黄色素与低分子肝素预防 DVT 具有协同作用, 延长了 APTT 及 PT, 对预防术后深静脉血栓形成疗效显著优于单独使用低分子肝素。此外, 两组患者不良反应未见明显差异, 两药联合应用未见严重出血、肝肾功能损害等不良反应, 两药联用安全性较好。

本研究的局限性主要是原始研究论文质量较低, 均为单中心研究。另外, 针对 APTT、PT 水平的比较均纳入 5 篇研究, 结果存在较大的异质性, 认为可能是由于红花黄色素剂量、疗程不同、监测时间不同等因素, 但因为论文数过少, 未能

进行亚组分析。目前, 红花黄色素主要用来治疗冠心病稳定型劳累性心绞痛, 用于预防 DVT 仍为超适应症用药。而且, 虽然本系统评价未发现严重不良反应, 临床应用时仍应注意监测出血等严重不良反应。红花黄色素为我国特有的中药制剂, 目前的研究均为国内单中心研究, 仍需要大样本、多中心、高质量的随机对照临床试验, 对其疗效及安全性进一步验证。

参考文献:

- [1] 王晓东. 骨科大手术后发生静脉血栓栓塞症的危险因素分析 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(1): 61-63.
- [2] 史少华, 吕书军, 李立东. 低分子肝素联合红花黄色素对下肢骨折患者围手术期血小板和内皮细胞功能的影响 [J]. 中国药业, 2015, 24(24): 82-83.
- [3] 刘勇, 李杨, 关敬之. 红花黄色素联合低分子肝素钙预防骨科术后下肢深静脉血栓形成分析 [J]. 北方药学, 2015, 1(1): 161-162.
- [4] 陶永清. 红花黄色素联合低分子肝素预防骨折术后卧床患者深静脉血栓的临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(95): 18751-18752.
- [5] 黄会芳, 林郁宵. 红花黄色素联合低相对分子质量肝素在髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成中的预防效果 [J]. 血栓与止血学, 2018, 24(1): 31-33.
- [6] 刁丽, 李宏, 王淑梅, 等. 红花黄色素氯化钠注射液预防骨折术后下肢深静脉血栓疗效观察 [J]. 河北医药, 2017, 39(11): 1706-1708.
- [7] 张国玲, 张秀丽, 张鑫. 红花黄色素预防下肢深静脉血栓形成 40 例疗效分析 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2016, 25(2): 149-150.
- [8] 王志, 杨卫新, 张秀花, 等. 红花黄色素氯化钠注射液对髋关节置换术患者血液流变学和凝血功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(15): 1684-1687.
- [9] 张坚强. 红花黄色素注射液联合低分子肝素钙预防髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(5): 71-72.
- [10] 巩进平, 刘长安, 康强军, 等. 骨科手术后深静脉血栓的防治现状及进展 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(7): 66-69.
- [11] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65-71.
- [12] 陈慧杰, 庄汝杰, 陈之青. 利伐沙班对比依诺肝素预防骨科大手术后深静脉血栓形成的疗效与安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(9): 693-695.
- [13] 臧宝霞, 金鸣, 李金荣. 羟基红花黄色素 A 抗凝作用的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 741-743.
- [14] 高海瑜, 杨秀芬. 羟基红花黄色素 A 药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(19): 41-44.
- [15] 林萍, 任谦. 红花黄色素对老年冠心病患者血脂和炎症因子影响的临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8): 652-653.

(收稿: 2018-07-26 修回: 2018-10-24)

(责任编辑: 杨博华)