

探究运动辅助治疗下肢深静脉血栓中的治疗效果

Exploration on the Therapeutic Effect of Exercise Assistance in Lower Limb Deep Venous Thrombosis

张韵怡

Yunyi Zhang

甘肃医学院 中国·甘肃 平凉 744099

Gansu Medical College, Pingliang, Gansu, 744099, China

摘要: 下肢深静脉血栓形成 (Lower Extremity Deep Venous Thrombosis, LEDVT) 已经成为当今第三大血管疾病, 由于其可引起肺栓塞, 危害人体健康降低生活质量。临床上, 关于下肢深静脉的治疗方法主要有药物和手术两种治疗方法, 但关于有氧运动是否有助于治疗目前还没有统一说法。论文主要针对目前相关的一些研究理论和进展进行综述, 阐明研究的目的和意义。

Abstract: Deep vein thrombosis (Lower Extremity Deep Venous Thrombosis, LEDVT) has become the third largest vascular disease today, which can cause pulmonary embolism, harm the human health and reduce the quality of life. Clinically, the treatment methods of deep veins of the lower limbs mainly include drugs and surgery, but there is no unified statement about whether aerobic exercise is helpful for treatment. This paper mainly reviews some relevant research theories and progress to clarify the purpose and significance of the research.

关键词: 深静脉血栓; 运动; 辅助治疗

Keywords: deep vein thrombosis; exercise; adjuvant therapy

DOI: 10.12346/pmr.v5i3.8528

1 选题的目的及意义

鉴于早期运动护理在脑梗死偏瘫患者下肢深静脉血栓形成中的预防作用及运动对深静脉血栓患者的影响的研究理论, 早期运动可以降低血栓发生率且效果显著, 还增加了患者动脉血液的流速^[1]。同样, 在PTS的整个治疗过程中, 健康教育和功能锻炼有着手术及药物不可比拟的优势, 能帮助患者更好地恢复并且减少血栓复发的概率^[2]。结合现在临床普遍应用的药物治疗手段, 采用深静脉血栓大鼠用作研究对象, 成功复建模型后进行评价, 并采用运动辅助药物治疗的方式, 设立对照组进行疗效对比从而达到探究运动辅助治疗下肢深静脉血栓中的治疗效果的目的是, 为下肢深静脉血栓患者是否在治疗过程中添加运动进行辅助治疗提供参考。

2 研究现状

临床中常见深静脉血栓疾病的出现, 病因是患者血液非正常的在深静脉管腔凝结而阻塞静脉, 导致静脉回流障碍,

使患者出现下肢肿胀, 局部深处触痛和足背屈性疼痛, 早期极易出现下肢深静脉血栓。如果不及时治疗或处理不当, 有可能会造成肺动脉栓塞, 严重时可导致死亡。很多患者早期同时出现皮肤溃烂, 静脉回流受阻、皮肤色素沉着等并发症, 对患者的生活造成极大的困扰^[3]。有研究认为对于急性期的正确且合适的处理或治疗方式是治疗血栓的有效手段^[4]。针对急性期的治疗是治疗下肢深静脉血栓的关键, 包含一般治疗、搭配药物治疗和介入治疗。静脉血栓的介入治疗方法主要包括三类: 一是导管溶栓; 二是机械溶栓; 三是滤器植入。这三种都安全有效, 同时指南表明介入手术过后一般要服用抗凝和抗血小板药物来预防DVT的发生。近几年来, 气压泵才作为一种物理治疗手段应用到临床测试, 它可以取代人手而进行治疗, 通过对多腔气囊不断循环的充气放气对肢体造成循环压力, 使血液和淋巴的流动和循环得到改善, 这也是类似于运动的一种方法且仅仅是被动的运动, 实际中与运动的效果不可比拟。如今, 运动也只是作为一种预防手段作

【作者简介】张韵怡 (2000-), 女, 中国辽宁丹东人, 本科, 从事心血管疾病研究。

为临床应用,并未作为后期的一种疗法^[2]。

3 前期研究记录

下肢深静脉血栓形成(Lower Extremity Deep Venous Thrombosis, LEDVT)多见于大手术或严重创伤,妊娠,肿瘤,长期卧床等易栓原因,下肢体深静脉内血液异常凝滞后阻塞深静脉血管腔,导致静脉回流受阻现象的产生^[5]。现今已知,深静脉血栓形成病因包括血流缓慢、静脉壁损伤及血液的高凝状态,治疗血栓性疾病主要有溶栓和抗凝两种主要手段。传统治疗血栓的药物主要有华法林、尿激酶、低分子肝素钠、肝素、阿司匹林等。华法林抑制肝脏环氧化还原酶,干扰维生素K活化合成,减少凝血酶引起的血小板聚集反应,但无法作为体外抗凝药物。但阿司匹林联合低分子肝素钠与华法林可发挥协同效应,有效抑制血小板聚集。但因华法林用药复杂,联合法不便于给药。尿激酶可以激活患者体内纤溶酶原转为纤溶酶,从而水解纤维蛋白使新鲜形成的血栓溶解。它与华法林同样不能作为体外抗凝药物,并且起效缓慢难以控制。利伐沙班能抑制游离和结合的Xa因子达到抗凝作用。在其他下肢深静脉血栓大鼠研究中表明,小剂量利伐沙班与阿司匹林联用效果显著且强于任何单一药物。麻醉大鼠后静脉注射利伐沙班小剂量依赖性抑制TF诱导的凝血酶-抗凝血酶(TAT)产生,不对纤维蛋白造成影响,可以有效抗凝并且对血小板聚集无影响^[6]。同时利伐沙班与肝素,低分子量肝素比较,可以降低血小板减少的危险,并且不需定期去监测凝血活酶时间或像低相对分子质量肝素去监测Xa因子,省时省力。所以本实验基于以上疗效,便捷和其他因素的考虑选择利伐沙班作为口服药物治疗的手段。制备下肢深静脉血栓大鼠模型的方式和手段多种多样,目前国内报道的造模方式主要有:结扎法,狭窄法,氯化铁法、血栓诱导剂干预法等,都可以成功、有效地建造动物血栓模型^[7]。其中Reyers等建立的大鼠下腔静脉结扎法DVT模型最为经济、常用^[8]。因为研究过程中,不仅要求动物模型符合人体静脉血栓形成的病理学演变,还要求产生稳定可靠的血栓后的大鼠能正常活动,以便有效地记录药物治疗及运动辅助治疗的效果对比,狭窄法制作的动物模型管腔不完全狭窄更适用于血栓溶解和再通实验。氯化铁法由于是使用有毒化学物质,所以容易造成动物死亡无法进行后续实验操作。诱导剂法的实验周期较长,且参考深静脉血栓大鼠模型实验研究结果,所以利用改良后的简易悬吊术的结扎法^[9]进行后续的实验(如表1所示)。

表1 各处理方法的对比

方法	血管结扎法	急性创伤	骨折法	铜针通电静脉血栓法
处理时间	2h	6h	每次3s	7d
成功率	60%~80%	100%	63.3%	62.2%
				0.5h
				88.8%

传统理论认为运动会引起血栓的脱落,造成肺栓塞的形

成或加重,因此下肢深静脉血栓患者在溶栓、抗凝后卧床治疗^[10-11]。关于下肢深静脉患者溶栓后是否适合运动存在一定争议,也有人研究深静脉血栓患者是否禁忌运动,但有观点表示适当的有氧运动不但不会加深而且会有一定的改善作用,目前对此并没有统一的说法^[12-13]。现在研究表明以呼吸引导的足踝关节主动屈伸运动可以降低下肢静脉血栓的发生率^[14],从实验数据可以看出踝关节运动组与普通对照组相比(如表2所示),DVT发生率明显降低。同时踝关节运动和药物治疗联合DVT发生率更低,所以对于本实验提供了一定的展望前景,使此研究更具实验意义。

表2 踝关节运动组与普通对照组相比

组别	例数	DVT
对照组	40	18(45.00)
LMWH组	38	9(23.68) ^①
踝关节运动组	40	3(7.50) ^{①②}
联合组	39	1(2.56) ^{①②}

本课题基于以上各种现有的研究理论和成果,探究下肢深静脉血栓患者是否有添加运动辅助治疗的必要性。

4 研究目标、研究内容及拟解决的关键性问题

4.1 研究目标

- ①探讨适度的有氧运动对于下肢深静脉血栓患者的影响。
- ②根据影响从中探讨运动辅助药物治疗的效果及可行性。

4.2 研究内容

- ①通过使成功重建后肢深静脉血栓的大鼠进行为期8周适度的有氧运动训练,观察各项指标,研究得出有氧运动对于下肢深静脉血栓的影响。
- ②基于三组实验大鼠各项指标的对比,探讨运动辅助治疗下肢深静脉血栓的治疗效果及可行性。

4.3 拟解决的关键问题

- ①科学规范地复制后肢深静脉血栓动物模型。
- ②保持适度的有氧运动训练强度,防止剧烈运动造成血栓脱落。

5 拟采取的实验方案

5.1 后肢深静脉血栓鼠模型的建立及验证

5.1.1 制作后肢深静脉血栓大鼠模型(采取简易悬吊术制备大鼠深静脉血栓模型)

①各取6只大鼠开腹,将位于结扎线下方1.0cm长下腔静脉段血管取出,用生理盐水漂洗,固定在10%甲醛中。脱水后石蜡包埋、切片,行HE染色,在200倍光镜下观察并摄片。

②SD大鼠用2%戊巴比妥钠溶液1mL/100g腹腔注射麻醉。开腹后,将肠管及其系膜拨向右侧,找到后腹腔,游离左肾静脉与下腔静脉汇合处及其下方1.0cm长下腔静脉

段,在左肾静脉汇入下腔静脉下方穿过一条“0”号丝线,将结扎线两头穿过腹壁右侧,引出腹腔。用同种方式在髂总静脉上方置一结扎线。将肠管及其系膜回纳腹腔,注意结扎线的位置,防止压迫肠管。将2条结扎线打结分别固定在腹壁外,2.0 mL生理盐水注入腹腔中,关闭腹腔。需注意结扎线的松紧度,太松会导致阻断血流的力量不足导致造模失败;太紧则会将腹壁拉向腹腔压迫肠管造成众多不利结果。结扎线松紧度也可以穿过1支普通中华牌2B铅笔为度。术后动物保温,自由进食、饮水。

③在模型制备后3h、6h后肉眼观察并记录大鼠双下肢的颜色和肿胀情况。在两个不同时间段各取5只大鼠开腹,取出结扎线下方1.0cm长下腔静脉段血管,生理盐水漂洗,在10%甲醛中固定。脱水后石蜡包埋、切片,行HE染色,在200倍光镜下观察并摄片。

④模型评价标准:造模期间,在术后对每只大鼠血液中血小板计数, FIB和D-二聚体指标进行测定,观察三项指标是否异常增高。再进行凝血四项的检查。两个时段随机各抽取两只大鼠,采用苯巴比妥钠(75mg/kg)腹腔注射麻醉,解剖大鼠显露双侧股静脉,通过是否产生血栓用以验证模型的成功性。

5.1.2 观察及检测一般项目

大鼠的一般状态:精神状态,双足的颜色、僵硬及温度,双足肿胀程度,站立行走情况。

检测凝血四项:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)。同时测定血小板计数和D-二聚体的数值。

5.2 实验设计分组及治疗

第一,健康的SD大鼠共40只,其中10只作为模型对照组,将造模成功后的30只大鼠按照随机数字法将其分为3组,分别是:运动治疗组、药物治疗组、运动辅助药物治疗组,每组10只,分笼饲养。

①模型对照组:在模型制备后3h、6h后肉眼观察并记录大鼠双下肢的颜色和肿胀情况。在两个不同时间段各取5只大鼠开腹,将结扎线下方1.0cm长下腔静脉段血管取出,生理盐水漂洗,在10%甲醛中固定。脱水后石蜡包埋、切片,行HE染色,在200倍光镜下观察并摄片。

②运动治疗组:每日对10只大鼠进行健康评估(体重、进食量),训练方案:每周训练5d,跑速在10~15m/min,早上0.5h,下午0.5h,每日共计1h(达到适度的有氧运动的强度),中间可作短暂休息,每次5min,训练共计8周。期间正常饲喂的同时不给予其他治疗。

③药物治疗组:每日对10只大鼠进行健康评估(体重、进食量),每日空腹经口灌胃给予1灌胃液(相当于2.6 mg/kg),服药后4h统一进餐,每日给药一次,持续治疗8周。期间正常饲喂的同时安静休养,不进行运动。

④运动辅助药物治疗组:每日对10只大鼠进行健康评

估(体重,进食量),每日空腹经口灌胃给予1灌胃液(相当于2.6 mg/kg),服药后4h统一进餐,每日给药一次,持续治疗8周。期间正常饲喂,同时每周训练5d,跑速在10~15m/min,早上0.5h,下午0.5h,每日共计1h(达到适度的有氧运动的强度),中间可作短暂休息,每次5min,训练共计8周。

第二,各组大鼠每周进行观察及一般检查项目,每周一次。

①大鼠的一般状态:精神状态,双足的颜色、僵硬及温度,双足肿胀程度,站立行走情况。

②检测方法:

PT:观测大鼠血浆的凝固时间。

PTR:受检血浆的凝血酶原时间/正常血浆的凝血酶原时间。

TT:在受检血浆中加入“标准化”凝血酶溶液,到开始出现纤维蛋白丝所需的时间。

APTT:在大鼠血浆中加入活化部分凝血活酶时间试剂和 Ca^{2+} 后观察血液凝固所需时间。

FIB: Clauss检测结果与参比血浆制成的标准曲线对比可得出纤维蛋白原的含量。

D-二聚体:胶乳凝集法,用乳胶颗粒对D-二聚体的特异性抗体进行吸附。

血小板计数:电阻抗法或荧光法。

③观察指标:统计三组前后凝血四项指标(PT、APTT、TT、FIB)水平。同时,统计三组前后血小板计数和D-二聚体的数值。

统计学处理:数据处理使用SPSS 22.0软件包,计量资料以表示,t检验,计数资料以n(%)表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

5.3 可行性分析

①制备下肢深静脉血栓大鼠模型的方式和手段多种多样,目前国内报道的造模方式都可以成功、有效地建造动物血栓模型^[7]。

②关于下肢深静脉患者溶栓后是否适合运动存在一定争议,但有观点表示适当的有氧运动不但不会加深而且会有一些的改善作用,目前对此并没有统一的说法^[12-13]。

③检测方法和药物较为便捷,便宜,安全性较高。

6 预期结果

①单纯的运动不能够治疗血栓,效果较差。

②运动辅助药物治疗的效果比单纯的药物治疗疗效好,血栓溶解速度较快。

7 结论

目前中国和其他国家仅仅将运动用来预防血栓形成,并未有规范化指南指导其成为一种疗法,近年来采用的气泵物

理治疗方法也只是一种被动的运动,不能和真正的运动相比,但也从其他方面认证了运动确实有助于降低DVT的发生率。而且运动作为一种有效,安全,无创的方法,减少了交叉感染的风险,同时经济实惠,实用性较高,能为患者提供更具性价比的康复治疗方式。但近年来国际研究数据较少,也没有开展动物实验进行研究,临床样本不够多所以存在一定的局限性。希望本实验研究可以进一步开展大样本的研究,为临床提供一定的实验依据。

参考文献

- [1] 杨雪梅,王明丽,王红梅.早期运动护理在脑梗死偏瘫患者下肢深静脉血栓形成中的预防效果[J].血栓与止血学,2019,25(6):1045-1047.
- [2] 孟丽敏,徐文安,李娜,等.运动对深静脉血栓形成患者的影响[J].临床合理用药杂志,2016,9(2):131-132.
- [3] 刘培君,康秀峰.早期下肢深静脉血栓形成手术治疗和药物溶栓的疗效观察[J].双足与保健,2019,28(1):89-90.
- [4] 贾伟,刘建龙,田轩,等.下腔静脉滤器置入在预防下肢深静脉血栓形成继发性肺栓塞中的临床意义[J].实用医学杂志,2016,32(3):458-460.
- [5] 陈智彬,李梦帆,钟美慧,等.下肢深静脉血栓形成发病机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(8):143-146.
- [6] 王维亭,郝春华,赵专友,等.新型抗凝药物研发进展[J].现代药物与临床,2011,26(1):10-24.
- [7] 朱聪,毕衡.动物深静脉血栓形成前后的实验性研究进展[J].中国民间疗法,2020,28(19):115-117.
- [8] Reyers I, Mussoni L, Donati M B, et al. Failure of aspirin at different doses to modify experimental thrombosis in rats[J].Thromb Res, 1980,18(5):669
- [9] 谭开云,卢敏,邝高艳.骨科大手术后下肢深静脉血栓大鼠模型的改良及评价[J].中国中医骨伤科杂志,2022,30(10):1-6.
- [10] 贾伟,刘建龙,田轩,等.下腔静脉滤器置入在预防下肢深静脉血栓形成继发性肺栓塞中的临床意义[J].实用医学杂志,2016,32(3):458-460.
- [11] 张青云,陈磊,丁萌,等.急性大面积肺栓塞合并下肢深静脉血栓介入治疗的临床疗效评价[J].中国介入影像与治疗学,2016,13(8):460-463.
- [12] Hawley J A, Hargreaves M, Joyner MJ, et al. Integrative biology of exercise[J]. Cell, 2014, 159(4):738-749.
- [13] Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension[J]. Hypertension, 2012,60(3):653-658.
- [14] 冯素娟,石太梅.呼吸引导足踝主动屈伸运动在骨科手术后下肢深静脉血栓预防中的应用[J].护理研究,2020,34(12):2126-2131.