

# 马栗种子提取物对全膝关节置换后早期隐性失血量与肢体周径变化的影响

高福强<sup>1</sup>, 孙伟<sup>1</sup>, 马金辉<sup>2</sup>, 李子荣<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北京中日友好医院骨关节外科, 骨坏死与关节保留重建中心, 北京市 100029; <sup>2</sup>北京大学中日友好临床医学院, 北京市 100029)

## 文章亮点:

- 1 文章旨在观察马栗种子提取物对关节置换后失血与肢体周径变化的影响, 具有一定的临床应用价值, 有助于完善围手术期管理。
- 2 结果显示, 马栗种子提取物可减少全膝关节置换后隐性失血与肢体肿胀, 有助于加强置换后康复训练。其消肿的机制可能是减少术后隐性失血, 促进静脉回流。应采取综合性的预防和治疗措施来减少全膝关节置换后隐性失血和下肢肿胀。亦可以设法通过降低隐性失血措施来减轻下肢肿胀, 如冰敷、弹力绷带应用、关节腔注射肾上腺素、夹闭引流管及补充血容量等方法。
- 3 课题仅为单中心研究, 结论有一定的局限性, 有待于更进一步多中心、大样本的临床研究。

## 关键词:

植入物; 人工假体; 全膝关节置换; 隐性失血; 肿胀; 马栗种子提取物; 肢体功能; 国家自然科学基金

## 主题词:

关节成形术, 置换, 膝; 失血, 手术; 围手术期医护

## 基金资助:

国家自然科学基金面上项目(81372013); 中日友好医院面上项目(2013-MS-27)

## 摘要

**背景:** 有研究表明, 全膝关节置换后肢体肿胀主要还是与隐性失血有关。马栗种子提取物的主要成分是七叶皂苷, 有保护血管, 增加血管张力, 降低毛细血管通透性, 抗水肿, 抗炎、抗渗出的作用, 可有效预防和治疗创伤后肢体肿胀。

**目的:** 探讨马栗种子提取物对初次全膝关节置换后隐性失血量与肢体周径变化的影响及病理机制。

**方法:** 回顾性分析 2013 年 1 至 9 月接受全膝关节置换的 150 例患者, 其中试验组 85 例置换后当日开始口服消肿药物马栗种子提取物 0.3 g, 3 次/d, 共 14 d; 对照组 65 例并未给予消肿药物。两组患者的年龄、身高及体质量指数等参数差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。置换后 1-3 d 复查血常规。记录术中及置换后失血量和输血量, 应用 Gross 方程计算置换后隐性失血量。观察并测量患者围手术期患膝髌上 10 cm 大腿周径的变化。两组间比较采用两独立样本  $t$  检验。

**结果与结论:** 试验组和对照组隐性失血量分别为(590.6±214.2), (821.2±457.3) mL, 差异有显著性意义( $t=3.238$ ,  $P=0.021$ )。试验组置换后失血总量、置换后第 2, 3 天膝上 10 cm 大腿周径变化均明显小于对照组( $P < 0.05$ ), 而两组置换后第 1 天膝上 10 cm 大腿周径变化和引流量差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。提示早期应用马栗种子提取物可显著减少初次全膝关节置换后隐性失血, 明显缓解置换后肢体肿胀, 有利于促进肢体功能康复。其消肿的机制可能是减少置换后隐性失血, 促进静脉回流。

高福强, 孙伟, 马金辉, 李子荣. 马栗种子提取物对全膝关节置换后早期隐性失血量与肢体周径变化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(48):7726-7731.

## Effects of horse chestnut seed extract on early hidden blood loss and limb circumference changes after total knee arthroplasty

Gao Fu-qiang<sup>1</sup>, Sun Wei<sup>1</sup>, Ma Jin-hui<sup>2</sup>, Li Zi-rong<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Center for Osteonecrosis & Joint-Preserving Reconstruction, Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; <sup>2</sup>Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** The swelling of limbs after total joint arthroplasty is associated with the hidden blood loss. The main component of horse chestnut seed extract is Aescine, which can protect blood vessels, increase vascular tension, reduce capillary permeability, and exert anti-edema, anti-inflammation, and anti-exudation effect. This extract can prevent and treat post-traumatic swelling of the limbs.

**OBJECTIVE:** To investigate the pathological mechanisms and effects of horse chestnut seed extract on early hidden blood loss and limb circumference changes after total knee arthroplasty.

**METHODS:** A total of 150 patients undergoing total knee arthroplasty from January 2013 to September 2013 were retrospectively analyzed. The involved cases were divided into two groups. The test group of 85 cases received oral administration of 0.3 g horse chestnut seed extract, three administrations per day, from the first day after total knee arthroplasty. The administration was given for 14 days. Control group of 65 patients received no

高福强, 男, 1983 年生, 山东省临朐县人, 2012 年北京大学医学部毕业, 博士, 主治医师, 主要从事骨关节疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 孙伟, 主任医师, 博士生导师, 北京中日友好医院骨关节外科, 骨坏死与关节保留重建中心, 北京市 100029

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.48.004  
<http://www.crter.org>

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344  
(2014)48-07726-06  
稿件接受: 2014-10-01

Gao Fu-qiang, M.D., Attending physician, Center for Osteonecrosis & Joint-Preserving Reconstruction, Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Sun Wei, Chief physician, Doctoral supervisor, Center for Osteonecrosis & Joint-Preserving Reconstruction, Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Accepted: 2014-10-01

detumescence drugs. There were no significant differences in patient's age, body height and body mass index between two groups ( $P > 0.05$ ). Blood routine examination was performed at 1–3 days after total knee arthroplasty. The amounts of intraoperative blood loss, postoperative blood loss, and postoperative blood transfusion were recorded. The hidden blood loss was calculated according to the Gross formula. Perioperative limb circumference above the knees was observed and measured. Two-independent-sample *t*-test was used to compare the difference between the two groups. **RESULTS AND CONCLUSION:** Hidden blood loss between the test group and control group was ( $590.6 \pm 214.2$ ) and ( $821.2 \pm 457.30$ ) mL, respectively, the difference was significant ( $t=3.238, P=0.021$ ). The postoperative total blood loss and the thigh circumference changes above knee in test group were less significantly than that in control group within 2 and 3 days after surgery ( $P < 0.05$ ). And there was no statistically significant difference in thigh circumference changes on postoperative 1 day and drainage between the two groups ( $P > 0.05$ ). Experimental findings indicate that, early application of horse chestnut seed extract can significantly reduce hidden blood loss, significantly relieve postoperative limb swelling, and promote the recovery of limb function after primary total knee arthroplasty. The mechanism of detumescence might be due to the decrease of hidden blood loss and the promotion of venous return.

**Subject headings:** arthroplasty, replacement, knee; blood loss, surgical; perioperative care, medical

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81372013; the General Program of China-Japan Friendship Hospital, No. 2013-MS-27

Gao FQ, Sun W, Ma JH, Li ZR. Effects of horse chestnut seed extract on early hidden blood loss and limb circumference changes after total knee arthroplasty *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(48):7726-7731.

## 0 引言 Introduction

人工全膝关节置换是目前治疗晚期重度膝关节骨关节炎的有效手段, 全膝关节置换中需要做松质骨面截骨, 开通长骨髓腔, 较大面积的软组织剥离和松解, 再加上长时间使用抗凝药物及早期功能康复训练, 术后失血量较大<sup>[1-5]</sup>。临床上围手术期失血量的评估除了术中出血量和术后引流量, 还包括隐性失血<sup>[3]</sup>, 即积留在关节腔与外渗在组织间隙的血液, 及由于溶血作用所导致的血红蛋白丢失。

全膝关节置换后的患肢常伴有不同程度的肿胀<sup>[5-6]</sup>, 可导致疼痛加重、卧床时间延长, 影响术后功能锻炼、切口愈合、行走功能恢复等。如肿胀严重, 可直接影响肢体的血液循环, 甚至出现皮肤水泡和深静脉栓塞等并发症<sup>[7-8]</sup>, 对全膝关节置换的影响很大。有研究表明, 全膝关节置换后肢体肿胀主要还是与隐性失血有关<sup>[5-6]</sup>。

马栗种子提取物(商品名迈之灵, *Aescuven forte*)的主要成分是七叶皂苷<sup>[9-10]</sup>, 有保护血管, 增加血管张力, 降低毛细血管通透性, 抗水肿, 抗炎、抗渗出的作用, 可有效预防和治疗创伤后肢体肿胀<sup>[10]</sup>。据此, 文章通过观察马栗种子提取物对隐性失血的影响, 探究其对全膝关节置换后缓解肢体肿胀的临床特点及病理机制, 进一步完善并指导围手术期临床管理。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 对比观察试验。

**时间及地点:** 病例来自2013年1至9月北京大学中日友好医院骨关节外科。

**对象:** 回顾性分析2013年1月至2013年9月接受全膝关节置换的150例患者, 所有患者均未使用其他任何消肿药物。

**纳入标准:** 原发性膝关节骨关节炎、初次单侧全膝关节置换、病历数据资料完整者; 24 h补液总量不超过2 000 mL及凝血功能正常者; 对治疗及试验方案知情同意,

且得到医院伦理委员会批准者。

**排除标准:** 包括其他原因需要进行膝关节置换、一期双侧全膝关节置换、翻修手术者, 病历数据资料不完整、24 h补液总量超2 000 mL者, 深部伤口感染、围手术期下肢深静脉血栓形成和凝血功能异常者。

**材料:** 所用假体均为由Zimmer公司生产的Nexgen高屈曲膝关节置换系统, 其部件包括: 股骨部件(LPS)、关节面(标准型)、胫骨平台(超高分子量聚乙烯型)。其中股骨部件材料采用铸造钴铬钼合金, 部分C-Flex型号内表面有纯钛丝盘绕, 关节面、胫骨平台材料采用超高分子量聚乙烯, 是相对分子质量在 $1 \times 10^6$ 以上的聚乙烯, 密度为 $0.920-0.964 \text{ g/cm}^3$ , 热变形温度(0.46 MPa)85 °C, 熔点130–136 °C, 其具有超强的耐磨性、自润滑性, 强度比较高、化学性质稳定、抗氧化性能强、生物相容性和耐久性都较好, 并具有高的稳定性, 不会引起过敏。

**方法:**

**置换方式及置换后处理:** 全部置换的术者均为同一组医生, 采用全麻或腰麻。术中应用气囊式止血带, 压力为39.9 kPa, 手术时间为一至两小时。所有患者手术体位均采用屈膝位, 手术切口为膝关节正中切口, 髌窝内侧入路, 使用脉冲冲洗枪冲洗松质骨面, 选择骨水泥依次安装固定胫骨假体和股骨假体, 修整髌骨, 缝合关节囊, 逐层关闭切口后松止血带。所用假体均为Nexgen LPS-High Flex, Zimmer公司。使用大棉垫加压包扎伤口, 术后放置1根引流管。

所有手术医师均得到关节置换技术认证。置换后常规放置引流管1条, 置换后24 h拔除引流管, 常规使用低分子肝素钙4 000–6 000 U或利伐沙班10 mg口服预防静脉血栓形成。置换后监测血红蛋白, 以血红蛋白 $< 80 \text{ g/L}$ 为术后输血标准, 输注悬浮红细胞, 并记录输血量。麻醉恢复后患者即开始活动踝关节, 进行肌肉收缩锻炼。置换后均穿弹力袜, 患者置换后2至3 d在助行器辅助下行走,

术后约2周拆线。85例试验组患者于术日起, 口服马栗种子提取物(迈之灵, 德国礼达大药厂生产, 150 mg/片), 0.3 g, 3次/d, 连续服药14 d。65例对照组患者未使用消肿药物。

**主要观察指标:** 记录患者的性别、年龄、身高、体质量、体质指数、血型、置换前疾病诊断、麻醉方式、置换类型、置换医师、抗凝方式、内科合并症, 置换前及置换后第1-3天红细胞压积、血红蛋白及血小板计数、置换后第1天的引流量、自体血回输量、异体血输注量, 假体类型, 置换后并发症。

两组患者均常规给予抗感染治疗, 抬高患肢消肿, 用标尺法于每日10:00测量置换前及置换后第1-3天患侧肢体膝上10 cm大腿周径, 为了准确地观测记录术后肢体的变化, 被测肢体用龙胆紫划好测量部位标志, 观察患肢肿胀情况, 并与健侧对比, 做好记录。

膝上10 cm周径变化值  $\Delta Dn(\text{cm}) = \text{置换后第}n\text{天周径} - \text{置换前周径}$ <sup>[5-6]</sup>。其中 $n$ 表示置换后天数, 取1, 2, 3。

**隐性失血的计算:** 目前关于人工关节置换后失血的相关计算主要采用Sehat等<sup>[4]</sup>的方法来进行。根据Ward等<sup>[11]</sup>和Gross<sup>[12]</sup>研究的方法计算隐性失血量, 患者的血容量通过Nadler等<sup>[13]</sup>方程来计算:

$$\text{血容量} = k_1 \times H^3 + k_2 \times W + k_3$$

其中血容量是指患者的术前血容量(mL),  $H$ 是指身高(m),  $W$ 是指体质量(kg), 男性患者 $k_1=0.3669$ ,  $k_2=0.03219$ ,  $k_3=0.6041$ ; 女性患者 $k_1=0.3561$ ,  $k_2=0.03308$ ,  $k_3=0.1833$ 。

而患者的红细胞总丢失量可以按下列方法计算:

$$\text{红细胞总丢失量} = \text{血容量} \times (\text{Hct}_{\text{置换前}} - \text{Hct}_{\text{置换后}})$$

其中红细胞总丢失量或称之为理论值,  $\text{Hct}_{\text{置换前}}$ 与 $\text{Hct}_{\text{置换后}}$ 分别表示置换前、置换后第3天的红细胞压积。

据此, 患者置换后红细胞的隐性失血的计算如下:

$$\text{隐性失血} = \text{红细胞总丢失量} - \text{显性失血} + T_{\text{异体血}} + T_{\text{引流血}}$$

其中红细胞总丢失量是指根据红细胞压积变化差计算的失血总量, 显性失血一般是指置换后引流量,  $T_{\text{异体血}}$ 是指异体血输注量(allogeneic blood transfusion),  $T_{\text{引流血}}$ 是指自体血或者引流血回输量(autologous blood transfusion), 本组并未有自体血或引流血回输。

如果患者接受了输血, 一个单位的浓缩红细胞等于200 mL的标准红细胞容量, 术后伤口的引流液及回输的血液测量后也要通过围手术期平均红细胞压积转换为红细胞容量。在计算实际失血量的时候, 如果患者接受了库存血或回输了自体血红细胞压积会比较没有输血的时候升高, 此时通过红细胞压积计算失血量将低于实际情况, 所以实际失血量等于通过红细胞压积变化差值计算的理论值加上额外的输血量 and 回输血量<sup>[14]</sup>。隐性失血等于根据红细胞压积变化计算的理论值减去可测量的显性失血, 再加上输异体血或自体血回输的总量, 计算出来的结果是隐性失血的红

细胞容量, 通过围手术期平均红细胞压积可以再将其转换为全血容量, 值得注意的是患者接受了输血也就意味着有新的红细胞进入了血液循环, 红细胞压积也随之发生了变化, 在计算围手术期平均红细胞压积的时候要包括输血发生后的红细胞压积值<sup>[4, 14-16]</sup>。

**统计学分析:** 采用SPSS 16.0统计软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 按意向性处理, 所有150例行初次全膝关节置换患者均进入结果分析, 无中途退出者。

**2.2 基线资料比较** 两组患者年龄、性别、身高、体质量及与抗凝方式等一般资料对称, 差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表1。

**2.3 隐性失血量的计算结果** 病例统计结果显示: 试验组和对照组置换后隐性失血量分别为(590.6±214.2), (821.2±457.3) mL, 差异有显著性意义( $t=3.238$ ,  $P=0.021$ ), 如图1所示。

**2.4 肢体周径变化趋势** 通过分析两组全膝关节置换后不同时间段肢体周径变化分布趋势发现, 在全膝关节置换后早期两组患侧肢体周径均表现为明显的增加, 即肿胀增加, 置换后第3天尤为显著, 但应用马栗种子提取物的试验组肢体周径增加的幅度却明显放缓, 肢体肿胀的程度也较对照组轻一些, 见图2。

**2.5 全膝关节置换后失血与肢体肿胀比较** 如表2所示, 与对照组相比, 试验组可显著减少置换后失血总量与隐性失血量, 而不影响患者的引流量。两组置换后第1天膝上10 cm大腿周径变化差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 而试验组在全膝关节置换后第2, 3天膝上10 cm大腿周径变化均明显小于对照组( $P < 0.05$ )。

**2.6 典型病例** 男性患者, 67岁, 术前诊断为右膝重度骨关节炎, 在腰硬联合麻醉下行右侧全膝关节置换, 所选择假体为Nexgen LPS-High Flex, 美国Zimmer公司。患者于术日起, 口服马栗种子提取物0.3 g, 3次/d, 连续服药14 d。患者肢体肿胀不严重, 功能康复良好, 1周内患者的膝关节活动度在0°-90°。

随访时间为3个月, 随访效果满意, 随访期间未出现任何不良事件。

**2.7 不良事件** 两组患者无切口感染、症状性肺栓塞以及下肢深静脉血栓形成等情况出现, 未见马栗种子提取物相关药物不良反应。

## 3 讨论 Discussion

隐性失血与肢体肿胀是全膝关节置换后较为常见的并发症<sup>[3, 6]</sup>, 研究其发生机制与防治策略具有重要的现实意义。在临床工作中两者往往互为因果, 并行出现, 造成患

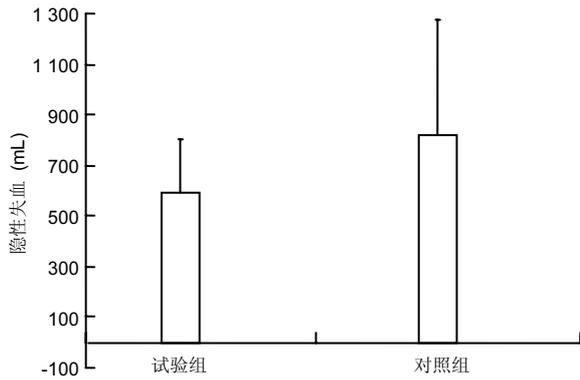


图1 试验组与对照组置换后隐性失血的对比结果

Figure 1 Comparison of hidden blood loss in patients of two groups

图注: 试验组置换后隐性失血量显著低于对照组( $t=3.238$ ,  $P=0.021$ )。

表2 两组患者的失血与肢体周径变化情况比较

项目	试验组(n=85)	对照组(n=65)	t	P
失血(mL)				
失血总量	906.8±130.5	1 210.6±105.0	2.082	0.038
隐性失血	590.6±214.2	821.2±457.3	2.323	0.021
引流量	263.1±113.9	293.7±119.8	-1.606	0.119
肢体周径变化(cm)				
置换后第1天	1.6±2.7	1.8±3.5	0.144	0.886
置换后第2天	1.8±2.1	3.9±2.8	2.333	0.027
置换后第3天	2.7±1.5	4.1±3.2	2.139	0.033

表注: 与对照组相比, 试验组可显著减少置换后失血总量与隐性失血量( $P < 0.05$ ), 而不影响患者的引流量。试验组在全膝关节置换后第2, 3天膝上10 cm 大腿周径变化均明显小于对照组( $P < 0.05$ )。

者卧床时间延长, 行走及关节功能恢复障碍, 增加下肢深静脉血栓形成的风险, 影响患者术后顺利康复, 越来越受到关节外科医生的重视<sup>[2, 3, 7]</sup>。在全膝关节置换中, 通常术中失血量和术后引流量并不是实际失血总量, 隐性失血往往占据了很大的比重<sup>[3-6]</sup>, 本组研究结果也支持这一观点。由于膝关节周围血管网丰富、滑膜覆盖较大, 全膝关节置换术中截骨平面多, 松解膝关节囊, 软组织剥离平衡, 止血带使用所致的缺血再灌注损伤等, 这些因素会导致“隐性失血”的发生<sup>[3-7]</sup>, 这也证明了全膝关节置换后隐性失血的普遍性与严重性。文献报道, 全膝关节置换后下肢肿胀的发生率可以高达70%<sup>[6]</sup>。全膝关节置换后肢体肿胀主要集中在置换后3-5 d<sup>[5-6]</sup>, 双下肢一般都会出现肿胀, 手术侧更为明显, 所以本研究选择患侧肢体的周径变化, 本组研究发现, 在全膝关节置换后早期两组患侧肢体周径均表现为明显的增加, 即肿胀增加, 置换后第3天尤为显著, 但应用马栗种子提取物的试验组肢体周径增加的幅度却明显放缓, 肢体肿胀的程度也较对照组轻一些。

目前隐性失血的发生机制尚不明确, 有学者认为隐性失血的主要原因是围手术期血液大量进入组织间室<sup>[17-19]</sup>, 还

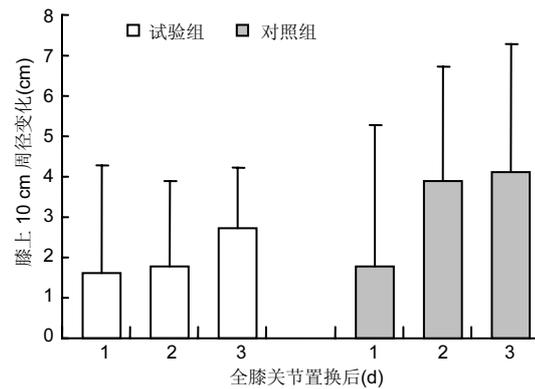


图2 试验组与对照组置换后1, 2, 3 d 肢体周径变化趋势

Figure 2 The limb circumference changes at 1, 2, 3 days after surgery in patients of two groups

图注: 在全膝关节置换后早期两组患侧肢体周径均表现为明显的增加, 即肿胀增加, 置换后第3天尤为显著, 但应用马栗种子提取物的试验组肢体周径增加的幅度却明显放缓, 肢体肿胀的程度也较对照组轻一些。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of patients in the two groups

项目	试验组	对照组
n	85	65
女性比例(n%)	62/72.9	43/66.2
年龄( $\bar{X} \pm s$ , 岁)	61.3±13.7	59.6±11.8
身高( $\bar{X} \pm s$ , cm)	164.5±8.0	161.6±5.9
体质量( $\bar{X} \pm s$ , kg)	69.8±11.6	74.0±13.4
体质量指数( $\bar{X} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	25.7±4.2	28.3±3.6
抗凝方式(低分子肝素/利伐沙班, n)	69/16	54/11

表注: 两组患者年龄、性别、身高、体质量及抗凝方式等一般资料对称, 差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

有肌肉和假体周围形成血肿。研究发现, 全膝关节置换后隐性失血量与肢体肿胀程度具有显著的相关性<sup>[5]</sup>, 隐性失血也是全膝关节置换后肢体肿胀的主要影响因素<sup>[6]</sup>, 推测可能是隐性失血进入膝关节周围组织间隙, 从而引起并加重了膝关节周围肢体的肿胀。本组研究表明, 马栗种子提取物可显著地减少全膝关节置换后隐性失血量, 同时也明显减轻置换后的肢体肿胀, 这也进一步佐证了隐性失血可能是全膝关节置换后肢体肿胀的病理机制。

研究表明, 膝关节置换后肢体肿胀与手术创伤导致血管、淋巴管破裂, 通透性增加, 组织间隙渗透, 炎症因子释放反应有关<sup>[5-6]</sup>。在缺血创伤炎症状态下, 由于线粒体氧化磷酸化作用降低, ATP含量可能会减少, 由此产生一系列代谢反应, 前列腺素和血小板活化因子的释放, 中性粒细胞的补充、黏附和激活, 而这些造成血液停滞和水肿<sup>[20]</sup>。全膝关节置换术中和术后早期常规应用止血带和局部创伤, 部分血管“无再灌注”<sup>[20]</sup>、肌肉收缩性降低或再灌注损伤<sup>[3, 21]</sup>, 从而导致肌肉间隙水肿, 肌原纤维肿胀, 肌细胞崩解, 血液中大量氧自由基产生, 肌酸磷酸激酶释放增加, 从而破坏微血管内皮细胞, 使血管通透性增加<sup>[22]</sup>, 这会形

成并加重隐性失血和肢体肿胀。马栗种子提取物显著抑制血清中溶酶体的活性<sup>[9-10, 20, 23]</sup>, 降低毛细血管的通透性, 阻止液体进入膝关节周围组织, 减少创伤后炎症反应, 能够有效干预细胞因子的释放, 提高血管壁的弹性和张力, 增加静脉回流的速度和流量, 改善静脉回流, 对抗水肿的发生。马栗种子提取物抗水肿作用机制主要在涉及对钙离子的敏感性增加, 致使小血管密封效应形成, 血液成分渗透减少, 还与低氧状态所诱导的人类内皮细胞激活降低作用有关<sup>[20, 24]</sup>。马栗种子提取物可以干预炎症过程中的细胞浸润迁移状态, 减少中性粒细胞的黏附, 并抑制炎症递质的释放<sup>[25]</sup>。马栗种子提取物还具有减少氧自由基生成<sup>[26]</sup>, 消除氧自由基引起的连锁反应, 降低血中脂质过氧化, 减轻组织水肿、炎症、变性和坏死。

全膝关节置换后存在一定比例的隐性失血<sup>[27-36]</sup>, 后者表现为肢体肿胀或较大面积的瘀斑, 而这些往往关系到患者的康复效果, 影响患者的康复进程, 延长住院时间。全膝关节术后骨髓腔、骨膜下和周围软组织血管壁破裂出血, 在截骨面及其周围形成血肿, 使断面骨组织及周围软组织局部发生炎性水肿。发生炎症修复过程中的细胞释放大产物, 包括血管活性物质, 加之缺氧可增加毛细血管通透性, 导致受伤局部及周围软组织水肿、疼痛<sup>[37-42]</sup>。研究表明, 隐性失血与止血带时间具有一定的相关性, 围手术期出血量增多与止血带时间延长有关, 止血带时间延长可以造成机械性和缺血性组织损伤, 其可能与使用止血带所引起的纤维溶解增加有关<sup>[3, 29, 36]</sup>。各种减少全膝关节置换后隐性失血的方法已经广泛地应用于关节置换的临床实践<sup>[3, 36, 40-42]</sup>。马栗种子提取物的三帖皂苷的钠盐<sup>[20, 34, 38]</sup>, 能增加组织细胞对分子离子(如钙离子)的敏感性, 能够显著抑制血清中溶酶体的活性, 降低毛细血管的通透性, 阻止液体进入周围组织, 减少创伤后反应; 能够提高血管壁的弹性和张力, 增加静脉回流的速度和流量, 改善静脉回流, 对抗水肿; 有显著的抗炎特性, 能够有效干预细胞因子的释放, 从而显著降低血管通透性导致动静脉血管紧张度增加, 增加静脉前列腺素F的释放, 拮抗5-羟色胺和组胺的作用, 因而具有抗水肿、抗炎和增加静脉张力的活性。在炎症过程中马栗种子提取物七叶皂苷能够介入各种各样的环节中, 通过抑制蛋白多糖的降解, 可以防止水肿和嗜中性粒细胞产生, 避免进一步的组织缺氧和减少对静脉壁的伤害, 最终因Ca<sup>2+</sup>的敏感性增高, 导致前列腺素F<sub>2α</sub>释放增加从而发挥了保护静脉的作用<sup>[20, 38]</sup>。马栗种子提取物在慢性静脉功能不全、术后水肿等患者中的不良反应发生率为0.6%~3.0%<sup>[20, 30]</sup>, 而在本组试验病例中未见有不良反应出现。七叶皂苷的大多数基本机制成为临床治疗学指征的基础, 由于受分子的离子通道敏感性影响, 马栗种子提取物七叶皂苷发挥出强大的抗炎作用, 改善血流量, 增强血管收缩性。在炎症或水肿开始时, 内皮组织缺氧, 使ATP减少, 在磷脂酶A<sub>2</sub>收缩作用下血小板活化因子和前

列腺素的释放, 引起炎症反应, 内皮细胞水肿和嗜中性粒细胞增加, 这些都干预了血液流动, 使组织缺氧恶化嗜中性粒细胞释放酶, 如弹性蛋白酶以及其他退化的物质, 引起静脉管壁的伤害, 刺激纤维原细胞生长, 导致血管扩张<sup>[20, 30, 34, 38]</sup>。

马栗种子提取物在关节置换后减轻肢体肿胀具有很好的优势, 其消肿作用可能的机制是减少全膝关节置换后隐性失血, 促进远端肢体静脉回流。应采取综合性的预防和治疗措施来减少全膝关节置换后隐性失血和下肢肿胀。亦可以设法通过降低隐性失血措施来减轻下肢肿胀<sup>[1-2, 5-6, 27]</sup>, 如冰敷、弹力绷带应用、关节腔注射肾上腺素、夹闭引流管及补充血容量等方法。

**致谢:** 课题中病例数据的统计方法及结果由北京大学医学部统计学教研室指导完成, 在此表示感谢。

**作者贡献:** 高福强和孙伟构思并设计文章, 北京大学医学部卫生统计学教研室分析并解析数据, 经孙伟和李子荣修改审校, 所有作者共同起草, 高福强对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:**

**知情同意:** 参与试验的患者自愿参加, 对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

**医生资质:** 临床试验参研人员都具有相应专业技术职称, 指导第一作者完成研究, 并有多年从事人工关节外科临床工作的经验。课题的实施者都为中日友好医院骨科临床医师, 经历过相关培训, 具有从事人工关节置换手术所要求的资质。

**学术术语:** 隐性失血-由于全膝关节置换手术创伤引起血液大量进入组织间隙, 积留在关节腔内, 还有一部分为假体和肌肉周围形成的血肿, 以及由于溶血作用所导致的血红蛋白丢失, 学者称这种现象为隐性失血。隐性失血的主要临床表现是下肢肿胀及较大面积的瘀斑, 影响患者术后的功能恢复。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SM, et al. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(19):1777-1783.
- [2] 宋海峰, 翁宇生, 邱贵兴, 等. 人工全膝关节置换术围手术期血液管理的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(25):1796-1798.
- [3] 高福强, 李子剑, 张克, 等. 初次全膝关节置换术后隐性失血的影响因素研究[J]. *中华外科杂志*, 2011, 49(5):419-423.
- [4] Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee.* 2000;7(3):151-155.
- [5] 高福强, 李子剑, 刘延青, 等. 初次全膝关节置换术后肢体肿胀程度与隐性失血量的相关性研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(3):199-202.

- [6] Gao FQ, Li ZJ, Zhang K, et al. Risk factors for lower limb swelling after primary total knee arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(23):3896-3899.
- [7] 王毅, 孙波, 富学禹, 等. 人工关节置换术后隐性失血对下肢深静脉血栓形成的影响[J]. *中国微循环*, 2008, 12(5):296-298. 田华, 宋飞, 张克, 等. 阿司匹林预防关节置换术后血栓栓塞性疾病的疗效和安全性研究[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(47): 3349-3352.
- [8] Yu Z, Su P. Effect of beta-aescin extract from Chinese buckeye seed on chronic venous insufficiency. *Pharmazie*. 2013;68(6):428-430.
- [9] Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11: CD003230.
- [10] Ward CF, Meathe EA, Benumof JL. A computer nomogram for blood loss replacement. *Anesthesiology*. 1980;53(3): S126-130.
- [11] Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983;58(3):277-280.
- [12] Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51(2):224-232.
- [13] Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(4):561-565.
- [14] Li B, Wen Y, Wu HS, et al. The effect of tourniquet use on hidden blood loss in total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2009; 33(5):1263-1268.
- [15] Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A, et al. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop*. 2007; 31(1):39-44.
- [16] Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43(4):459-469.
- [17] Erskine JG, Fraser C, Simpson IT, et al. Blood loss with knee joint replacement. *J R Coll Surg Edinb*. 1981;26(5):295-297.
- [18] McManus KT, Velehik MG, Alavi A, et al. Non-invasive assessment of postoperative bleeding in TKA patients with Tc-99m RBCs. *J Nuclear Med*. 1987;28(Suppl):565-567.
- [19] 刘雄, 廖前德, 曹焕新, 等. 马栗树籽提取物(迈之灵)对肢体创伤患者血清细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF影响的研究[J]. *中南药学*, 2009, 7(10):777-780.
- [20] Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, et al. The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res*. 1985;57(4):599-609.
- [21] Wilson JS, Miranda A, Johnson BL, et al. Vascular injuries associated with elective orthopedic procedures. *Ann Vasc Surg*. 2003;17(6):641-644.
- [22] Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001;44(3):183-193.
- [23] Montopoli M, Froidi G, Comelli MC, et al. Aescin protection of human vascular endothelial cells exposed to cobalt chloride mimicked hypoxia and inflammatory stimuli. *Planta Med*. 2007; 73(3):285-288.
- [24] Matsuda H, Li Y, Yoshikawa M. Possible involvement of 5-HT and 5-HT<sub>2</sub> receptors in acceleration of gastrointestinal transit by escin Ib in mice. *Life Sci*. 2000;66(23):2233-2238.
- [25] Islekel S, Islekel H, Güner G, et al. Alterations in superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion. *Res Exp Med (Berl)*. 1999;199(3):167-176.
- [26] 石士平, 李伟, 张伟, 等. 膝骨性关节炎分级与全膝关节置换后隐性失血[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 35(3):6234-6239.
- [27] 刘丙根, 庞清江. 氨甲环酸用于全膝关节置换有效性与安全性的 Meta分析[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 35(22):5699-5706.
- [28] 喻长纯, 杨明路, 杜兴升, 等. 全膝关节置换后高负压引流下的隐性失血[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 48(3):8313-8318.
- [29] 雷招宝. 51例 $\beta$ -七叶皂苷不良反应病例报告分析[J]. *中成药*, 2011, 9(5):1641-1644.
- [30] Jang B, Kao M, Bohm MT, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2014;22(2): 146-149.
- [31] 李少斐, 郭亭, 赵建宁, 等. 围髌关节置换期隐性失血相关危险因素及预后[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 13(7):2006-2011.
- [32] 许杰, 马若凡, 李亮平, 等. 应用低分子肝素对初次全髋及全膝关节置换后失血的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 48(7): 8963-8967.
- [33] 张蓓, 陈蓉. 马栗树种子提取物制剂的研究进展[J]. *中草药*, 2011, 42(8):1658-1660.
- [34] 尹勇, 马广文, 黄斐, 等. 氨甲环酸减少全膝关节置换失血量的 Meta分析[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 17(22):2752-2757.
- [35] 刘志刚, 张上上, 陈如见, 等. 全膝关节置换后的隐性失血[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 13(4):2305-2312.
- [36] 邹玥, 田少奇, 王远贺, 等. 阿司匹林和利伐沙班预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓形成[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 13(8): 2012-2017.
- [37] 卞宁. 利尿药物联合威利坦治疗高龄慢性心力衰竭患者下肢水肿的临床分析[J]. *医学综述*, 2013, 19(23):4358-4360.
- [38] 叶川, 刘日光, 汤晋等. 膝骨性关节炎双侧同期全膝关节置换和单侧膝关节置换的比较[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 35(2): 5583-5588.
- [39] 董盼锋, 陈跃平, 康杰, 等. 人工膝关节置换的引流效应[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 17(5):2649-2654.
- [40] 田仁元, 叶鹏, 邓江, 等. 髌骨关节置换后引流对患者康复影响的系统评价[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 35(13):6300-6305.
- [41] Barry S, Wallace L, Lamb S. Cryotherapy after total knee replacement: a survey of current practice. *Physiother Res Int*. 2003;8(3):111-120.