

三七化癥口服液对外伤性股骨干闭合粉碎性骨折高危人群围术期的影响

黎清斌^{1,2}, 张兆华^{1*}, 劳永锵¹, 陈苑妮¹, 梁伟春¹, 王明爽¹, 潘海文^{1,2}, 赵崇智^{1,2}
(1. 佛山市中医院, 广东 佛山 528000; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510000)

摘要: **目的** 探讨三七化癥口服液(三七、延胡索)对外伤性股骨干闭合粉碎性骨折高危人群围术期的影响。**方法** 将符合纳入标准的120例患者随机均分为治疗组和对照组,对照组采用低分子肝素钙注射液治疗,治疗组加用三七化癥口服液,分别于术前、术后1、3、7 d检测观察2组患者血清中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和D二聚体(D-D)水平及药物不良反应。**结果** 术前,2组患者血清中IL-6、TNF- α 和D-D水平差异均无统计学意义;术后1 d,2组患者血清中IL-6、TNF- α 和D-D水平均呈升高趋势,升高程度相当,差异无明显统计学意义;术后3 d,2组患者血清中IL-6、TNF- α 和D-D水平开始呈下降趋势,且治疗组下降更明显,差异有统计学意义;术后7 d,2组患者血清中IL-6、TNF- α 和D-D水平均低于术前,且治疗组明显优于对照组,差异有统计学意义。**结论** 三七化癥口服液能有效降低高危人群围术期IL-6、TNF- α 和D-D水平,并可预防深静脉血栓形成。

关键词: 三七化癥口服液;外伤性股骨干闭合粉碎性骨折;高危人群;围术期;IL-6;TNF- α ;D-D

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)05-0922-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.05.008

Effects of Sanqi Huayu Oral Liquid on femoral shaft comminuted fracture caused by trauma in perioperative period of high-risk groups

LI Qing-bin^{1,2}, ZHANG Zhao-hua^{1*}, LAO Yong-qiang¹, CHEN Yuan-ni¹, LIANG Wei-chun¹,
WANG Ming-shuang¹, PAN Hai-wen^{1,2}, ZHAO Chong-zhi^{1,2}

(1. Foshan Hospital of TCM, Foshan 528000, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of Sanqi Huayu Oral Liquid (*Notoginseng Radix et Rhizoma, Corydalis Rhizoma*) on femoral shaft comminuted fracture caused by trauma in perioperative period of high-risk groups. **METHODS** One hundred and twenty patients meeting the inclusion criteria were randomly and equally divided into treatment group and control group. The control group was treated by low molecular weight heparin calcium injection, while the treatment group was additionally given Sanqi Huayu Oral Liquid. Two groups' levels of serum IL-6, TNF- α and D-D were detected on pre-operation and the 1st, 3rd, 7th after operation, respectively. Additionally, the adverse drug reactions were also observed. **RESULTS** There were no statistically significant differences in the levels of serum IL-6, TNF- α and D-D between the two groups before operation. The first day after operation, the levels of serum IL-6, TNF- α and D-D between the two groups showed increasing trends, which had similar elevated levels without statistically significant differences. The third day after operation, the levels of serum IL-6, TNF- α and D-D between the two groups presented downward trends, but those in the treatment group were decreased more markedly with statistically significant differences. Furthermore, the seventh day after operation, the levels of serum IL-6, TNF- α and D-D between the two groups were lower than those before the operation, and these indices in the treatment group were lower than those in the control group with statistically significant differences.

收稿日期: 2016-09-30

基金项目: 佛山市医学类科技攻关立项课题(2014AB00323)

作者简介: 黎清斌(1990—),男,硕士生,住院医师,从事中医骨伤科学研究。Tel: 15876527822, E-mail: 1723904792@qq.com

*通信作者: 张兆华(1964—),男,教授,从事中医骨伤科学研究。Tel: (0757) 83063333, E-mail: fszzh441@163.com

CONCLUSION Sanqi Huayu Oral Liquid can not only effectively reduce the levels of serum IL-6, TNF- α and D-D in perioperative period of high-risk groups, but also prevent the formation of deep vein thrombosis.

KEY WORDS: Sanqi Huayu Oral Liquid; femoral shaft comminuted fracture caused by trauma; high-risk groups; perioperative period; IL-6; TNF- α ; D-D

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是指血液凝结在管腔内导致血液回流障碍而出现的慢性静脉功能不全, 包括肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 和深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT)。静脉内膜损伤、静脉血流缓滞和血液高凝状态是被国内外学者广泛接受的深静脉血栓形成的三大病因^[1]。下肢骨折发生后, 活动减少、术后制动、长期卧床、麻醉及术中静止不动等因素导致静脉血流明显减慢, 骨折及手术过程中创伤和应激反应使患者血液处于高凝状态, 另外体位压迫、大腿止血带以及手术操作均可能导致血管内膜损伤, 故高危人群中下肢骨折极易发生深静脉血栓形成。深静脉血栓一旦形成, 往往造成严重后果, 轻则形成血栓后综合征, 出现小腿肿痛、皮肤溃疡、静脉性跛行等, 重则血栓脱落形成急性肺血栓, 导致死亡。治疗深静脉血栓形成的目的是处理深静脉中形成的血栓, 预防血栓栓塞事件发生, 目前常用的方法包括物理治疗、药物防治或2种方法结合, 因此在骨折创伤及术后识别高危患者风险因子和采取有效措施预防深静脉血栓形成、减少静脉血栓对患者的严重危害, 已引起国内外骨科学者高度重视^[2]。本研究自2013年1月至2015年12月应用广州中医药大学附属佛山中医院自制剂三七化瘀口服液预防高危人群外伤性股骨干闭合粉碎性骨折围术期深静脉血栓的形成, 观察血清中IL-6、TNF- α 和D-D含有量动态变化, 评价该药在人群中降低机体高凝状态反应的有效性, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于2013年1月至2015年12月在我院骨科治疗的属高危人群外伤性股骨干闭合粉碎性骨折患者120例, 按随机数字表法分为治疗组和对照组各60例。治疗组60例中男20例, 女40例; 年龄75~94岁, 平均(83.87 \pm 12.20)岁; 左侧骨折27例, 右侧骨折33例; AO分型, C1型23例、C2型16例、C3型21例; 合并症冠心病16例、糖尿病20例、高血压34例、脑血管意外12例、高脂血症22例; 手术时机, \leq 36 h 43例、 \leq 48 h 17例。对照组60例中男22例, 女38例; 年

龄74~96岁, 平均(84.19 \pm 13.31)岁; 左侧骨折28例, 右侧骨折32例; AO分型, C1型22例、C2型17例、C3型21例; 合并症冠心病17例、糖尿病21例、高血压30例、脑血管意外14例、高脂血症23例; 手术时机, \leq 36 h 41例、 \leq 48 h 19例。2组患者在性别、年龄、骨折部位、骨折分型、合并症以及手术时机等方面比较均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参考《骨与关节损伤》^[3]拟定: (1)明确的外伤病史; (2)伤后大腿部肿痛、功能障碍等骨折一般体征; (3)X线片显示为股骨干粉碎性骨折, 且为新鲜单纯性。

1.3 纳入标准 (1)符合上述外伤性股骨干闭合粉碎性骨折诊断标准; (2)单侧骨折, 年龄70~100岁; (3)行股骨干骨折切开复位内固定术治疗者; (4)按照VTE风险评估Caprini模型^[4], 风险因素 \geq 3分, 属于高危和极高危人群者; (5)志愿受试, 并完成各个阶段治疗及疗效观察。

1.4 排除标准 (1)股骨干陈旧性骨折; (2)病理性骨折如骨髓炎、骨肿瘤、骨结核者; (3)开放性骨折; (4)合并严重的颅脑、脏器、神经、血管损伤者; (5)凝血功能异常者; (6)过敏体质, 对中成药过敏者。

1.5 终止临床试验标准 (1)用药依从性低者或主动退出试验者; (2)治疗过程中出现严重的不良反应、并发症及合并症者; (3)病情控制不理想或病情加重者。

1.6 治疗方法 2组患者入院后完善相关检查, 排除手术禁忌症后, 在全麻或腰硬联合麻醉下行股骨干骨折切开复位内固定术, 所有病例手术均由同一组医师完成。术后给予抗生素抗感染、补液和止痛等常规对症处理, 伤肢中立位垫高, 术口定期换药。对照组在常规用药基础上给予低分子肝素钙注射液(国药准字J20090005, 葛兰素史克[天津]有限公司, 批号9231A)抗凝, 每日1次皮下注射4 100 IU, 用至术前一天, 术前停用24 h, 术后再使用至术后第3天。治疗组在常规抗凝基础上加用三七化瘀口服液[佛山市中医院院内制剂, 粤药制号Z20070426, 主要由三七(批号130101)、

醋延胡索(批号121201)组成,所有药材均由广州至信药业有限公司提供,由我院制剂中心将上述药物浸泡煎煮,药材乙醇提取2次,合并提取液,滤过灌装,灭菌制药工艺制成,规格为20 mL/支,生药含有量为4 g/支,6支/盒,口服,一日3次],用至术后第6天。

1.7 观察指标 (1) 2组患者分别术前、术后1、3、7 d抽肘静脉血5 mL,测定血清中IL-6、TNF-α和D-D的含有量,该操作由我院检验科严格按照检测说明书进行。D二聚体检测试剂盒(产品标准编号YZB/JAP6491-2013,积水医疗科技有限公司);白介素-6测定试剂盒(产品标准编号YZB/UK1644-2011,西门子医学诊断产品[上海]有限公司);肿瘤坏死因子α测定试剂盒(产品标准编号YZB/UK2641-2012,西门子医学诊断产品[上海]有限公司)。(2) 用药安全性检测:试验期间密切观察术口出血情况以及其他系统是否有出血倾向,并监测凝血功能、血常规、肝肾功能等。

1.8 统计学方法 用SPSS 22.0软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后计量资料比较采用配对t检验,2组间计量资料比较采用独立样本t检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$,其中 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清中IL-6、TNF-α和D-D水平比较 术前,2组血清中IL-6、TNF-α和D-D含有量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后1 d,2组血清中IL-6、TNF-α和D-D水平均呈不同程度的升高趋势,但差异无明显统计学意义($P > 0.05$);术后3 d,2组血清中IL-6、TNF-α和D-D水平开始呈下降趋势,且治疗组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后7 d,2组血清中IL-6、TNF-α和D-D水平均下降至低于术前水平,且治疗组明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果详见表1~3。

2.2 用药安全性检测 术后7 d后,经临床观察及凝血功能、血常规、肝肾功能等检查,2组患者均未发生黏膜出血、伤口出血、关节积血等不良反应,提示三七化瘀口服液对人体安全,无明显不良反应。

3 讨论

创伤骨折发生后,由于机体应激性炎症反应,毛细血管通透性增加、淋巴液回流障碍,机体大量释放促炎细胞因子(TNF-α、IL-6),免疫功能受

表1 2组血清中IL-6水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60, \text{pg/mL}$)
Tab.1 Comparison of the levels of serum IL-6 in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60, \text{pg/mL}$)

组别	术前	术后1 d	术后3 d	术后7 d
治疗组	63.64 ± 15.34	94.12 ± 15.64	40.65 ± 15.12	30.36 ± 15.31
对照组	63.36 ± 15.78	94.63 ± 16.23	50.67 ± 15.56	38.56 ± 15.62
t	0.098 6	0.175 3	3.577 3	2.904 0
P	0.921 7	0.861 2	0.000 5	0.004 4

表2 2组血清中TNF-α水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60, \text{pg/mL}$)
Tab.2 Comparison of the levels of serum TNF-α in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60, \text{pg/mL}$)

组别	术前	术后1 d	术后3 d	术后7 d
治疗组	65.45 ± 14.12	82.16 ± 14.11	38.37 ± 13.68	30.42 ± 14.31
对照组	65.63 ± 14.32	84.46 ± 14.23	46.81 ± 13.95	36.56 ± 13.86
t	0.069 3	0.889 0	3.346 0	2.387 4
P	0.944 8	0.375 8	0.001 1	0.018 6

表3 2组血清中D-D水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60, \mu\text{g/mL}$)
Tab.3 Comparison of the levels of serum D-D in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60, \mu\text{g/mL}$)

组别	术前	术后1 d	术后3 d	术后7 d
治疗组	163.45 ± 39.14	182.16 ± 41.31	130.27 ± 40.17	94.37 ± 41.31
对照组	160.63 ± 39.35	183.46 ± 40.53	144.91 ± 40.32	110.78 ± 39.78
t	0.393 6	0.174 0	1.992 5	2.216 4
P	0.694 6	0.862 2	0.048 6	0.028 6

到抑制,血液D二聚体(D-D)、血小板计数(PLC)均增高,从而使机体处于高凝状态。另外,老年人血脂异常、糖尿病、创伤、肥胖等使体内抗凝因子和凝血因子功能失衡,造成血液高凝状态,促使血栓形成。在DVT产生、发展的机制中,许多血液流变学指标如D-D、炎症细胞因子(TNF-α、IL-6)贯穿于其发生、发展的过程中。D-D为继发性纤溶的特有产物,是纤维蛋白单体经活化因子Ⅷ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,血浆中其含有量与纤溶活性增强和凝血酶生成呈正比关系,因此它是血管内有无血栓形成的特异性标志物,与静脉血栓的发生密切相关^[5]。血清中的细胞因子(TNF-α、IL-6)介导人体的炎症反应和免疫机制,IL-6诱导炎症反应和毒性作用,造成急性期组织细胞的损伤,血清中的浓度与严重程度和应激时间成正比关系^[6];TNF-α大量释放可造成体内免疫系统平衡破坏,并引起多种病理损伤^[7]。本研究结果显示,2组患者术后1 d TNF-α、IL-6及D-D均较术前不同程度升高,与国内外大量类似研究结果相当^[8-9],说明手术的刺激促发机体炎症反应,大量释放TNF-α、IL-6和合成D-D。术后3、7 d,2组患者血清中TNF-α、IL-6

及D-D均不同程度降低,且治疗组较对照组更明显,说明三七化癥口服液能有效地抑制机体释放炎症因子和促进淋巴细胞吸收炎症因子,调控机体应激反应,改善机体高凝状态,有效地预防深静脉血栓形成。

深静脉血栓形成属于中医学“血癥证、股肿、脉痹”等范畴,由于创伤、手术等因素损伤营气,导致气机不畅,出现血行缓滞,形成淤血阻于脉络而发本病。《黄帝内经》认为,“脉痹”治宜“疏其血气,令其条达”,故治疗本病宜行气活血,化癥消肿。相关研究表明^[10-11],活血化癥类中药能够通过使毛细血管通透性降低、减少机体炎性渗出,从而恢复机体局部微循环系统的回流障碍,使管腔血液回流通畅;另一方面,其通过减轻机体血液黏稠程度而改善血液流变学性质,起到活血化癥作用。三七化癥口服液由三七、醋延胡索组成,功擅活血化癥,消肿止痛,广泛应用于跌倒损伤、血证、痛症、心血管病等。现代药理研究表明^[12-13],三七富含皂苷类、多糖、黄酮类成分,通过影响机体内源性凝血系统、纤溶系统和血小板聚集而产生活血化癥的作用。本研究结果显示,三七化癥口服液能有效地降低血清中TNF- α 、IL-6及D-D含有量,通过影响凝血系统、炎症因子改善机体高凝状态。另外,本研究中未出现黏膜出血、伤口出血、关节积血等不良反应,说明三七化癥口服液用于预防深静脉血栓形成的安全性相对较高。

综上所述,三七化癥口服液能有效平稳地降低高危人群围术期IL-6、TNF- α 和D-D含有量,预防深静脉血栓形成,安全性高,临床疗效显著,值得临床大力推广。由于三七化癥口服液由多种中药提炼而成,每个药物之间的相互作用及作用机制未明,未能从药物动力学方面阐明其预防深静脉血栓形成的作用机制。同时,本研究存在局限性,纳入

研究的病例存在差异,病例数有限,结果可能存在一定的偏倚。

参考文献:

- [1] Freedman K B, Brookenthal K R, Fitzqerald R H Jr, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty[J]. *J Bone Jont Surg Am*, 2000, 82-A(7): 929-938.
- [2] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 122-130.
- [3] 王亦聰,姜保国. 骨与关节损伤[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1206-1209.
- [4] Caprini J A. Why thromboprophylaxis fails[J]. *Vasc Dis Manage*, 2009, 6(1): 47-51.
- [5] Chen J P, Rowe D W, Enderson B L. Contrasting post-traumatic serial changes for D-Di mer and PAI-1 in critically injured patients[J]. *Thromb Res*, 1999, 94(3): 175-185.
- [6] Aosasa S, One S, Mochizuki H, et al. Activational of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress[J]. *World J Surg*, 2000, 24(1): 10-16.
- [7] Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab[J]. *J Dermatolog Treat*, 2004, 15(5): 280-294.
- [8] 孙天胜,陈晓斌,刘智,等. 多发骨折手术时机与机体炎性变化及临床结果的关系[J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(13): 961-965.
- [9] Heinrich P C, Behmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL) -6 type cytokine signaling and its regulation[J]. *Biochim J*, 2003, 374(pt1): 1-20.
- [10] 包杭生,李逸群,沈楚龙,等. 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.
- [11] 吴征杰,赵王林,曾焰辉,等. 通脉汤对股骨骨折围手术期TNF- α 、IL-6的影响[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(7): 500-503.
- [12] 王珍,杨靖亚,宋书杰,等. 三七素对凝血功能的影响及止血机制[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(3): 356-359.
- [13] 夏鹏国,张顺仓,梁宗锁,等. 三七化学成分的研究历程和概况[J]. *中草药*, 2014, 45(17): 2564-2570.