

活血通脉汤对术前骨折患者血管性血友病因子和血小板颗粒膜蛋白140的影响

陈金雄,余海波,卢绍燊

(广东省佛山市中医院,广东 佛山 528000)

[摘要]目的 探讨术前应用活血通脉汤对骨折患者血管性血友病因子(Von Willebrand factor, vWF)和血小板颗粒膜蛋白140(granular membrane protein 140, GMP-140)的影响。方法 将60例闭合性股骨颈骨折(Garden IV型)患者随机分成对照组和实验组,每组各30例。所有患者入院后给予相同的骨科常规处理,即口服三七化瘀口服液及外敷伤科黄水纱,实验组加用活血通脉汤口服。所有治疗均至术前1 d。于入院当天及术前1 d分别检测vWF和GMP-140含量及行患肢血管超声检查。记录术中出血量及术后12、24 h伤口引流量。结果 入院当天,两组患者vWF和GMP-140水平均高于正常值,差异无统计学意义($P > 0.05$);与术前1 d的对照组比较,实验组vWF和GMP-140水平显著降低($P < 0.05$)。两组术中出血量及术后12、24 h伤口引流量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术前1 d血管彩色超声检查,实验组未见深静脉血栓形成,而对照组有6例深静脉血栓形成,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 活血通脉汤能降低骨折患者的vWF和GMP-140水平,降低血小板活化,减轻内皮细胞损伤,降低深静脉血栓的发生率。

[关键词]活血通脉汤;创伤骨折;血管性血友病因子;颗粒膜蛋白140;深静脉血栓

[中图分类号]R683 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2016.05.013

深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)是下肢骨折的常见并发症,危害性大,有栓子脱落导致肺栓塞的风险。根据Virchow血凝学说,血管内皮细胞损伤、血流缓慢及高血凝状态是DVT形成的三大因素^[1],理论上减少血管内皮细胞损伤就能减低DVT发生的风险。血管内皮细胞与血小板关系密切,内皮细胞损伤使其下层的胶原组织暴露而促进血小板的活化功能,使其黏附于血管壁,从而加剧血栓的形成。血管性血友病因子(Von Willebrand factor, vWF)是反映血管内皮细胞损伤的敏感指标,颗粒膜蛋白140(granular membrane protein 140, GMP-140)是血小板活化的敏感分子标志物,二者联合测定对预测DVT的发生有积极的意义^[2]。本研究拟术前应用活血通脉汤对创伤骨折患者进行干预治疗,探究其对vWF和GMP-140的影响,为骨折后术前应用活血通脉汤预防DVT提供理论依据。现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 髋部有明显外伤史;髋部症状及体征:髋部疼痛,活动受限,下肢外旋畸形,被动活动有骨擦感或骨擦音;影像学检查证实是股骨颈骨折。

1.2 纳入标准 年龄 > 60 岁;伤后24 h内入院;单侧闭合性股骨颈骨折(Garden IV型);入院当天B

型超声检查未见DVT形成。

1.3 排除标准 入院当天检查发现血小板计数、肝肾功能异常者;既往有DVT或中风病史者;有服用阿司匹林、氯吡格雷等影响血小板功能药物者;多发骨折及病理性骨折者。

1.4 一般资料 将60例单侧闭合性股骨颈骨折患者随机分成对照组和实验组,每组各30例。60例均为平地跌倒损伤。若年龄 < 75 岁则行全髋关节置换术,年龄 ≥ 75 岁则行人工股骨头置换术(德国link公司生物型假体)。两组一般资料比较,差异无统计学意义(性别: $\chi^2 = 1.071, P = 0.301$;年龄: $t = 1.210, P = 0.231$;伤侧: $\chi^2 = 0.268, P = 0.605$;伤后至入院时间: $t = -1.588, P = 0.118$;伤后至手术时间: $Z = -1.767, P = 0.077$;手术操作时间: $t = 1.251, P = 0.216$),见表1。

2 方法

2.1 治疗方法 入院后两组均予相同的骨科常规治疗,方法为三七化瘀口服液(粤药制字:Z20070426;规格:每支10 mL,每盒6支,每毫升浓缩液含生药2 g;成分为三七和醋延胡索)口服,每次10 mL,每日3次;伤科黄水纱外敷,每日1次。实验组在常规治疗的基础上加用活血通脉汤口服,每次150 mL,每日2次。两组均治疗至术前1 d。活血通脉汤组成:黄芪30 g,桃仁、红花、熟地黄各15 g,白芍、当归、川芎、牛膝各10 g,水蛭5 g。以上中药均属于佛山市中医院中药房同一批次药材,并统

一由佛山市中医院中药煎药室煎取,煎取方法为药物用水 700 mL 浸泡 30 min 后,文火煎取 2 次后浓

缩成 300 mL,分成 2 袋,每袋 150 mL。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别/例		年龄/岁	伤侧/例		伤后至入院时间/h	伤后至手术时间/d	手术操作时间/min
		男	女		左	右			
对照	30	16	14	78.13±6.69	17	13	9.44±5.72	6.60±2.40	86.00±19.40
实验	30	12	18	76.03±6.74	15	15	11.88±6.18	7.76±2.84	79.76±19.19

2.2 观察指标 分别于入院当天及术前 1 d 检测 vWF 和 GMP-140 水平,并行患肢血管超声检查,记录术中出血量及术后 12、24 h 总引流量。vWF 及 GMP-140 浓度采用酶联免疫吸附测定法检测,试剂盒(vWF 试剂盒批号:1421839;GMP-140 试剂盒批号:1391235)购自东莞市麦亘生物科技有限公司,按其试剂盒操作说明书进行检测。vWF 正常参考值为 0.5~2.0 U/mL;GMP-140 正常参考值 < 4.7 μg/mL。

2.3 统计学方法 使用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差

($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。同组治疗前后均数比较采用配对 *t* 检验;两组均数比较或数据分布比较采用两个独立样本 *t* 检验(数据呈正态分布时)或 Mann-Whitney *U* 检验(数据呈偏态分布时)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组 vWF 和 GMP-140 水平比较 入院当天,两组 vWF 和 GMP-140 水平均高于正常值,两组 vWF 和 GMP-140 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与术前 1 d 的对照组比较,实验组 vWF 和 GMP-140 水平显著降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 vWF 和 GMP-140 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	vWF/(U/mL)			GMP-140/(μg/mL)		
		入院当天	术前 1 d	差值	入院当天	术前 1 d	差值
对照	30	3.28±0.72	3.18±0.57	0.10±0.33	6.92±1.62	5.82±1.64*	1.10±1.55
实验	30	3.44±1.06	2.37±0.61*	1.07±1.00#	7.31±1.83	3.97±1.47*	3.34±2.28#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

3.2 两组 DVT 发生率比较 术前 1 d,血管超声检查提示,实验组无血栓形成,而对照组有 6 例血栓形成,其中股浅静脉血栓 2 例,胫后静脉血栓 1 例,腓肠肌内血栓 3 例,左侧 4 例,右侧 2 例。两组 DVT 发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.630$, $P=0.031$)。

3.3 两组术中出血量及术后总引流量比较 两组患者入院后均由同一手术医师施行人工髋关节置换术,术中出血量及术后 12、24 h 总引流量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组术中出血量及术后总引流量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术中出血量/mL	术后总引流量/mL	
			术后 12 h	术后 24 h
对照	30	96.83±38.42	142.90±42.15	180.16±39.07
实验	30	101.83±45.81	144.50±50.91	191.16±39.49

4 讨论

DVT 是髋部骨折的常见并发症,其危害大,治疗困难,有栓子脱落导致致命性肺栓塞的风险。目前对骨折后 DVT 的预防重在骨折术后,并已对骨折术后 DVT 的预防形成了初步的共识^[3],而术前正确预防 DVT 尚存在一定的困难,若术前应用抗凝血药物会增加术中、术后出血的

风险。在临床工作中,由于髋部骨折患者常合并有心肺等基础疾病,限制了紧急手术治疗的机会,术前准备时间一般约需 1 周。研究^[4-5]发现,髋部骨折患者随着卧床时间的延长,其 DVT 发生的风险明显增高,因此探寻有效预防术前 DVT 的治疗方法具有重要的临床指导意义。根据 Virchow 血凝学说,DVT 形成的三大因素为血管内皮细胞损伤、血流缓慢和高血凝状态。血管内皮细胞与血小板功能关系密切,理论上通过降低血小板活化及减少血管内皮细胞的损伤能降低 DVT 的发生率。vWF 是血管内皮细胞和巨核细胞合成并贮存于内皮细胞,内皮细胞受损后释放出来,是反映血管内皮细胞受损的敏感指标,其能促进血小板活血功能,使其黏附聚集功能增强,诱发 DVT 形成^[6-7]。GMP-140 又称为 P 选择素,是血小板活化的分子标志物,在 DVT 形成的患者中显著增高,对诊断血栓栓塞性疾病有一定的作用^[8-9]。临床研究^[7]报道,联合检测 vWF 和 GMP-140 对预测 DVT 事件有着重要的意义。本研究即通过应用活血通脉汤观察其对 vWF 和 GMP-140 的影响,观察其对预防 DVT 的效果。

三七化瘀口服液为佛山市中医院常用的院内制剂,主要由三七和醋延胡索组成。方中三七活血止血,醋延胡索行气止痛,两者相配具有活血化瘀、理气止痛的作用,常用于气滞血瘀证的骨折患者。而高龄骨折患者大部分属于气虚血瘀证^[10],因此选用具有益气化瘀作用的活血通脉汤尤为适宜。该方由桃红四物汤加味而来,方中桃仁、红花活血化瘀,为君药;熟地黄滋阴养血,水蛭破瘀,当归活血且能补血,白芍养血又能敛阴,四药合用活血补血,且活血而不伤阴,共为臣药;川芎为血中气药,气为血帅,气行则血行,配伍黄芪则血行而不凝滞,共为佐药;牛膝其性趋下,引败血下行,为使药。诸药合用以达祛瘀而不伤正,养血而不留瘀之功。现代医学研究^[11]表明,桃红四物汤的有效成分能改善内皮细胞的功能,改善血瘀状态。本研究结果发现,骨折后 vWF 和 GMP-140 浓度明显增高($P < 0.05$),说明骨折后有血管内皮细胞损伤及血小板功能亢进,提示有 DVT 形成的风险,故应采取积极的防治措施。治疗后与术前 1 d 对照组比较,活血通脉汤组 vWF 和 GMP-140 水平明显下降($P < 0.05$),说明活血通脉汤能减少内皮细胞损伤,降低血小板的活化。术前 1 d,血管超声检查提示活血通脉汤组未见血栓形成,而对照组有 6 例血栓形成,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),说明活血通脉汤能降低 DVT 的发生率,究其原因可能是通过降低血小板的活性,减少内皮细胞的损伤而降低 DVT 的发生。术中出血量及术后引流量未见明显增加($P > 0.05$),提示术前应用不会增加随后手术治疗出血的风险。

DVT 是下肢骨折的常见并发症,目前对骨折后 DVT 的预防重在骨折术后,骨折术前 DVT 的预防尚存在一定困难。本研究结果发现,术前应用活血通脉汤能降低 DVT 的发生率,且不会增加术后风险,为骨折后术前预防 DVT 提供了一种治疗方法,具有一定的临床意义。

参考文献:

- [1] Kitchens CS. Concept of hypercoagulability: a review of its development, clinical application, and recent progress[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1985, 11(3): 293-315.
- [2] 赵云霞,董运芳,陈刚,等. 血管性假性血友病因子、 α 颗粒膜蛋白 140、白细胞介素 10 联合测定对创伤后下肢深静脉血栓的诊断意义[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(17): 1520-1521.
- [3] 邱贵兴,戴尅戎,杨庆铭,等. 预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议[J]. *中国临床医生*, 2006, 34(1): 27-28.
- [4] 李培玉,鲁丽莎,向继林,等. 髌部骨折老年患者卧床时间与血栓前状态发生的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(12): 1417-1420.
- [5] Smith EB, Parvizi J, Purtill JJ. Delayed surgery for patients with femur and hip fractures-risk of deep venous thrombosis[J]. *J Trauma*, 2011, 70(6): E113-E116.
- [6] Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, et al. von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models [J]. *Blood*, 2011, 117(4): 1400-1407.
- [7] Motto D. Clues to DVT pathogenesis[J]. *Blood*, 2011, 117(4): 1106-1107.
- [8] Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, et al. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(1): 17-24.
- [9] 邹丽芳,杨景文,胡余,等. 血小板活化在下肢深静脉血栓形成中的临床意义[J]. *上海第二医科大学学报*, 1997, 17(2): 111-113.
- [10] 贾斌,张勇,马戈东,等. 骨折患者中医证型与血栓前状态分子标志物检测指标的相关性研究[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(10): 1683-1685.
- [11] 刘竹青,彭代银,尹登科,等. 桃红四物汤及其活性成分对血管内皮细胞作用研究进展[J]. *安徽中医学院学报*, 2012, 31(1): 78-80.

(收稿日期:2016-03-14;编辑:张倩)

Effect of Preoperative Application of Huoxue Tongmai Decoction on von Willebrand Factor and Platelet Granular Membrane Protein-140 in Patients with Fractures

CHEN Jin-xiong, YU Hai-bo, LU Shao-shen

(Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Foshan 528000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of preoperative application of Huoxue Tongmai decoction on von Willebrand factor (vWF) and granular membrane protein-140 (GMP-140) in patients with fractures. **Methods** A total of 60 patients with closed femoral neck fracture (Garden type IV) were randomly divided into control group and experimental group, with 30 patients in each group. All the patients were

化瘀明目合剂治疗非增殖性糖尿病视网膜病变的临床研究

孙晓艳¹, 何慧琴²

(1. 南京中医药大学研究生院, 江苏 南京 210029;

2. 南京中医药大学第三附属医院眼科中心, 江苏 南京 210001)

[摘要]目的 观察化瘀明目合剂对非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)的疗效。方法 将35例(68眼)NPDR患者随机分为2组,予对照组16例(32眼)口服羟苯磺酸钙胶囊(昊畅),予治疗组19例(36眼)口服化瘀明目合剂。2组均治疗12周。治疗后比较两组中医证候、视力和眼底病变的疗效;治疗前后分别检测两组患者空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂水平。结果 在改善NPDR患者的临床症状、眼底病变和提高视力方面,治疗组显著优于对照组($P<0.05$);治疗组患者治疗后血清总胆固醇、三酰甘油水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),高密度脂蛋白水平较治疗前显著升高($P<0.05$)。两组治疗前后空腹血糖、糖化血红蛋白A1c和低密度脂蛋白水平均无显著变化。结论 化瘀明目合剂对NPDR有明显疗效。

[关键词]非增殖性糖尿病视网膜病变;化瘀明目合剂;羟苯磺酸钙;视力;眼底病变;血糖;血脂

[中图分类号]R774 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2016.05.014

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病主要慢性微血管并发症之一,随着糖尿病患者的不断增多,DR的发病率也逐年升高。视网膜光凝术是增殖前期及增殖性DR的有效治疗手段,但仅为对症治疗,尚不针对病因,并不能有效地预防DR的发病。随着人们对中医药治疗DR研究的深入,中医药防治DR的优势已逐步显现,

在中医传统理论的指导下,辨证论治能有效延缓DR的发生发展,保护患者视功能,整体改善患者临床症状,提高患者生活质量。在本研究中,笔者观察了化瘀明目合剂治疗非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 NPDR诊断及分期标准 按照中国1985年全国第三届眼科大会眼底病学组制定的标准^[1],将DR分为非增殖期和增殖期,共6期,其中非增殖期

作者简介:孙晓艳(1989-),女,硕士研究生

通信作者:何慧琴, hehuiqin22@hotmail.com

given the same conventional orthopedic treatment, i. e., oral administration of Sanqi Huayu oral liquid and external application of Shangke Huangshui gauze; in addition, the patients in the experimental group were given oral administration of Huoxue Tongmai decoction. The treatment lasted to the day before surgery. The levels of vWF and GMP-140 were measured and vascular ultrasonography was performed for the diseased limb on the day of admission and the day before surgery. The intraoperative blood loss and volumes of wound drainage at 12 and 24 hours after surgery were recorded. **Results** On the day of admission, the levels of vWF and GMP-140 in both groups were higher than normal levels ($P>0.05$). On the day before surgery, the experimental group had significant reductions in the levels of vWF and GMP-140 compared with the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the intraoperative blood loss and volumes of wound drainage at 12 and 24 hours after surgery between the two groups ($P>0.05$). Vascular color ultrasonography performed on the day before surgery showed that no patients in the experimental group experienced deep venous thrombosis and that 6 patients in the control group experienced deep venous thrombosis ($P<0.05$). **Conclusion** Huoxue Tongmai decoction can reduce the levels of vWF and GMP-140, reduce platelet activation, alleviate endothelial cell injury, and reduce the incidence of deep venous thrombosis.

[Key words] Huoxue Tongmai decoction; Traumatic fracture; von Willebrand factor; Granular membrane protein-140; Deep venous thrombosis