

丹红注射液对下肢骨折患者凝血及局部微循环状态的影响研究

王 涛

(四川省雅安市天全中医医院骨科,雅安,625599)

摘要 目的:探讨丹红注射液对下肢骨折患者凝血功能和局部微循环状态的影响。方法:将2012年9月至2013年2月期间本院收诊的下肢骨折患者随机分成2组,对照组和治疗组各72例。所有患者均采用手术内固定治疗骨折,治疗组患者术后静脉滴注丹红注射液,40 mL(次·d),连续给药2周。比较治疗前后2组患者间骨代谢指标、凝血功能指标及微循环相关指标差异。结果:治疗7、28 d后,治疗组骨碱性磷酸酶(Bone Alkaline Phosphatase, BALP)比例和血清碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, BGP)、I型前胶原羧基端肽(Procollagen Carboxyl Terminal Peptide, PICP)浓度显著高于对照组,内皮素(Endothelin, ET)和血清C反应蛋白(C Reactive Protein, CRP)水平显著低于对照组;治疗组患者凝血酶时间(Thrombin Time, TT)、凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, Fb)显著长于对照组;治疗组患者甲襞微循环指标形态积分、流态积分、周围状态积分和总积分显著低于对照组,毛细血管流速显著快于对照组,而白微栓则显著低于对照组($P < 0.05$)。结论:丹红注射液有助于下肢骨折患者凝血功能和微循环障碍的改善,有利于患者的骨骼愈合。

关键词 下肢骨折;丹红注射液;凝血功能;微循环

Study on Influence of Danhong Injection on the Coagulation and Local Microcirculation of Patients with Lower Extremity Fractures

Wang Tao

(Department of Orthopedics, Sichuan Yaan Tianquan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Yaan 625599, China)

Abstract Objective: To observe the influence of Danhong injection on the coagulation and local microcirculation of patients with lower extremity fractures. **Methods:** Patients with lower extremity fractures treated in our hospital from September 2012 to February 2013 were randomly divided into control group ($n = 72$) and observation group ($n = 72$). All the patients were treated with internal fixation treatment, and patients in observation group were also treated with danhong injection, 40ml/time/day, for 2 weeks. Then the indexes of bone metabolism, coagulation and local microcirculation of two groups were compared. **Results:** After 7, 28 days of treatment, the serum levels of BALP, BGP and PICP of observation group were all higher than those of the control group; the ET and CRP were lower than those of control group; and the TT, PT, APTT, Fb of observation group were significantly shorter than those of the control group; the indexes of nailfold microcirculation such as form integral, flow state integral, points around the state and total integral of observation group were all significantly lower than those of the control group; the capillary flow rate was much faster in observation group; white micro-bolt of the observation group was lower than that of control group, all $P < 0.05$. **Conclusion:** Danhong injection can effectively improve the coagulation and local microcirculation of patients with lower extremity fractures, and benefit the patient's bone healing.

Key Words Lower extremity fractures; Danhong injection; Coagulation; Microcirculation

中图分类号:R274.12 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.015

骨折的创伤和骨折后外科手术创伤会导致患者凝血功能紊乱和局部微循环功能紊乱,不利于骨折的愈合^[1]。丹红注射液是中药丹参、红花按科学配方提取的复方制剂,具有活血化瘀,通脉舒络之功效,临床上常用于心脑血管疾病的治疗。近年来有较多学者将其用于骨折的治疗,疗效显著,研究发现其能改善肌肉的肿胀度、预防深静脉血栓的形成并缩短骨折的愈合时间^[2-3]。本次研究主要关注丹红注射液对下肢骨折患者凝血功能和局部微循环状态改善的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2012年9月至2013年2月期间来本院就诊的下肢骨折病例,所有患者均经X线片检查确诊为股骨干闭合性骨折,采取手术内固定治疗。排除患有严重肝肾疾病及恶性肿瘤患者,共计纳入144例,随机分成2组,对照组和治疗组各72例。其中对照组,男性43例,女性29例;年龄16~76岁,平均年龄(48.69±11.23)岁;受伤部位为左下肢39例,右下肢33例;受伤原因摔伤51例,车祸21例;合并高血

压、冠心病 26 例。治疗组,男性 45 例,女性 28 例;年龄 16~79 岁,平均年龄(49.36 ± 11.47)岁;受伤部位为左下肢 38 例,右下肢 34 例;受伤原因摔伤 49 例,车祸 23 例;合并高血压、冠心病 30 例。经统计学分析 2 组患者间性别、年龄、受伤部位、受伤原因及合并疾病等基线资料均无显著差异,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采用手术内固定方法,根据骨折类型行切开复位交锁髓内针固定术或锁定钢板内固定术。合并有高血压和冠心病者按病情进行降压、降血脂、缓解心绞痛等基础治疗,但禁止使用活血化瘀类中成药和中药汤剂。治疗组患者在此基础上,静脉滴注丹红注射液(菏泽步长制药有限公司,国药准字 Z20026866)40 mL/次,用 5% 葡萄糖注射液稀释后使用,1 次/d,连续使用 2 周。

1.2.2 观察指标 于术前及术后第 7、28 天,空腹采血 10 mL,肝素抗凝。取 5 mL 分离血清, -20°C 保存。收集完所有标本后,采用琼脂糖凝胶电泳测量 BALP 和 ALP 水平,计算 BALP 占血清 ALP 百分比;采用放射性免疫法测定血清 ET 水平,并采用 ELISA 试剂盒检测血清 CRP、PICP、骨钙素(Bone Glaprotein, BGP)水平。另 5 mL 全血,立即进全自动凝血分析仪检测凝血功能指标:TT、PT 和 APTT;同时 D-二聚体定量检测试剂盒检测 D-二聚体(D-D)和 Fb。于术前及术后第 7、28 天采用国产 WX-753B 型微循环显微镜检测患肢足甲襞微循环,观察指标为形态积分、流态积分、周围状态积分和总积分,并测定毛细血管流速和白微栓。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。对 2 组患者的年龄、骨代谢指标、凝血功能指标及微循环相关指标等计量资料进行 t 检验,对性别、受伤部位、受伤原因及合并疾病等计数资料进行卡方检验, $P < 0.05$ 为组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组患者间骨代谢及凝血功能相关指标比较 检测结果显示治疗前 2 组患者间骨代谢指标 BALP、PICP、BGP 及微循环相关指标 ET、CRP 差异均无统计学意义。治疗后,2 组患者的 BALP 比例和血清 BALP、PICP 浓度上升,ET 和 CRP 水平则下降,其中治疗组 BALP 比例和血清 BGP、PICP 浓度显著高于对照组,ET 和 CRP 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后 2 组患者间凝血功能相关指标比较 治疗前 2 组患者间凝血四项(TT、PT、APTT、Fb)及血清 D-D、Fig 水平无明显差异。治疗 7、28 d 后,与对照组相比,治疗组患者 TT、PT、APTT、Fb 显著延长,血清 D-D 水平显著下降,而血清 Fig 水平则显著上升($P < 0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后 2 组患者间微循环状态比较 研究结果显示治疗前 2 组患者间患肢足甲襞微循环形态积分、流态积分、周围状态积分和总积分,毛细血管流速和白微栓等差异均无统计学意义。治疗 7、28 天后治疗组患者形态积分、流态积分、周围状态积分和总积分显著低于对照组,毛细血管流速显著快于对照组,而白微栓则显著低于对照组, $P < 0.05$,见表 3。

表 1 治疗前后 2 组患者间骨代谢及微循环相关指标比较

组别	对照组(n=72)			治疗组(n=72)		
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 28 d 后
BALP(%)	3.02 ± 1.13	3.24 ± 1.35	4.36 ± 1.43	3.08 ± 1.06	$3.97 \pm 1.11^*$	$5.68 \pm 1.24^*$
PICP($\mu\text{g/L}$)	103.42 ± 23.67	105.68 ± 22.18	124.49 ± 24.50	101.22 ± 21.52	$116.71 \pm 27.30^*$	$148.32 \pm 26.71^*$
BGP($\mu\text{g/L}$)	2.06 ± 0.95	2.41 ± 0.89	2.46 ± 1.14	2.10 ± 0.85	$3.54 \pm 1.23^*$	$5.02 \pm 1.06^*$
ET(ng/L)	85.13 ± 21.35	75.67 ± 20.41	62.03 ± 18.64	86.42 ± 22.61	$69.15 \pm 17.80^*$	$56.74 \pm 16.24^*$
CRP(mg/L)	43.65 ± 9.72	31.63 ± 8.56	25.31 ± 7.82	44.15 ± 9.68	$25.06 \pm 8.82^*$	$16.80 \pm 5.21^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后 2 组患者间凝血功能相关指标比较

组别	对照组(n=72)			治疗组(n=72)		
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 28 d 后
TT(S)	9.12 ± 1.20	9.45 ± 1.35	10.65 ± 1.62	9.06 ± 1.43	$11.70 \pm 1.71^*$	$14.31 \pm 1.85^*$
PT(S)	11.06 ± 2.63	12.85 ± 2.58	14.03 ± 2.61	11.13 ± 2.42	$14.37 \pm 2.79^*$	$16.47 \pm 2.74^*$
APTT(S)	28.60 ± 4.72	30.64 ± 4.27	31.36 ± 4.14	28.10 ± 4.31	$35.06 \pm 2.13^*$	$37.60 \pm 3.69^*$
Fb(S)	3.78 ± 0.63	4.02 ± 0.57	4.10 ± 0.57	3.71 ± 0.65	4.31 ± 0.58	4.56 ± 0.52
D-D(mg/L)	1.82 ± 0.36	1.46 ± 0.35	0.96 ± 0.27	1.79 ± 0.31	$1.03 \pm 0.22^*$	$0.62 \pm 0.21^*$
Fig(g/L)	3.67 ± 1.09	3.54 ± 1.10	3.71 ± 1.23	3.59 ± 1.18	$3.63 \pm 1.45^*$	$3.75 \pm 1.34^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后 2 组患者间微循环状态比较

组别	对照组 (n = 72)			治疗组 (n = 72)		
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 28 d 后
形态积分	1.86 ± 0.71	1.72 ± 0.65	1.54 ± 0.62	1.83 ± 0.69	1.26 ± 0.65 *	0.85 ± 0.63 *
流态积分	2.53 ± 0.41	2.15 ± 0.43	1.93 ± 0.35	2.49 ± 0.43	1.96 ± 0.32 *	1.72 ± 0.33 *
周围状态积分	1.96 ± 0.46	1.63 ± 0.43	1.45 ± 0.45	1.93 ± 0.36	1.32 ± 0.41 *	1.20 ± 0.29 *
总积分	6.35 ± 1.32	5.50 ± 1.41	4.92 ± 1.26	6.25 ± 1.28	4.54 ± 1.06 *	3.77 ± 1.13 *
毛细血管流速 (mm/s)	697.36 ± 45.17	603.26 ± 42.17	774.65 ± 46.89	695.22 ± 43.71	762.84 ± 44.98 *	803.61 ± 40.19 *
白微栓 (%)	1.75 ± 0.36	1.59 ± 0.51	1.42 ± 0.53	1.78 ± 0.42	1.37 ± 0.39 *	1.20 ± 0.41 *

注:与对照组比较,**P* < 0.05。

3 讨论

骨折发生后,患者的血液黏度会明显升高,另外由于骨折术后由于下肢肿胀、疼痛等原因限制了患者下床活动,血液循环也进一步减慢。因此下肢骨折患者血液常常出现高凝状态,导致了微循环障碍,不仅容易并发深静脉血栓等并发症,也不利于骨折的愈合。改善下肢骨折患者的血液黏度有利于改善患者的微循环,进而促进骨折的快速愈合^[4]。

丹红注射液由中药丹参和红花经提取制备而成,其主要有效成分为丹参酮、丹参酚酸、丹参素、红花酚苷、儿茶酚和红花红色素等等,用于瘀血闭阻所致的胸痹及中风等症。现代药理学研究表明,丹红注射液具有活血化瘀之功效,主要作用机制有:拮抗钙离子内流,扩张微血管口径,以降低血管阻力,并通过增强红细胞的变形能力、抑制血小板聚集发挥抗凝血作用,综合起来发挥改善机体微循环的功效;另外还有研究表明丹红注射液能清除氧自由基,减轻机体的脂质过氧化损伤^[5-7]。临床上有报道称丹红注射液能抑制血浆 D-二聚体水平上升,防止骨折后深静脉血栓的发生,能有效治疗骨折肿胀,缩短骨折愈合时间并提高骨折的愈合率^[8-11]。我们的研究结果显示,下肢骨折患者注射丹红注射液后,凝血四项的时间均显著缩短,说明患者的血液高凝状态得到了改善;另外患者的甲襞微循环各项积分也显著下降,毛细血管流速明显上升,说明患者的微循环障碍亦得到了改善。

BALP、PICP、BGP 是临床常用的判断骨骼生长情况的指标^[12]。其中 BALP 活性反应成骨的诱导能力,其水平越高代表成骨活化情况越活跃;PICP 则是骨组织分泌的胶原肽,BGP 是成骨细胞特异合成与分泌的一种非胶原蛋白,两者都是成骨细胞活性的特异性指标。另外我们还追加血清 ET 和 CRP 水平的检测,这 2 个指标均能有效反映人体的微循环功能^[13-14],当微循环发生障碍时血清 ET 和 CRP 水平会明显上升。我们研究发现注射丹红注射液后患者血清中 BALP、

PICP、BGP 水平显著高于对照组,ET 和 CRP 水平则显著低于对照组,说明治疗组患者的骨骼生长情况和微循环功能均优于对照组。

综上所述,丹红注射液活血化瘀,能有效逆转下肢骨折患者的血液高凝状态,改善微循环障碍,有利于促进骨折的愈合。

参考文献

[1] 杨满荣,刘青,李祥瑞,等. 下肢骨折患者与正常人的血液流变学对比分析[J]. 中国社区医师,2006,22(18):24-25.

[2] 周松,陈腾,王青丽. 丹红注射液的药理作用与临床应用概述[J]. 中国药师,2008,11(8):987-989.

[3] 余锡明,李家胜,陈厚齐,等. 丹红注射液对老年髌部骨折血浆 D-二聚体的影响[J]. 中医临床杂志,2012,24(8):763-764.

[4] 李秀芳,孙继飞,刘振利,等. 丹红注射液治疗老年下肢骨折的疗效观察[J]. 解放军药学报,2010,26(4):363-364.

[5] 邵明辉,刘兰梅,马仁强,等. 丹红注射液一般药理学实验研究[J]. 第一军医大学学报,2005,25(3):335-338.

[6] 赵彦霞. 丹红注射液在改善急性心肌梗死患者微循环中的效果研究[J]. 中国医疗前沿,2013,7(23):25-26.

[7] 吴祖煌,宋斌,陈国养. 丹红注射液对危重烧伤脓毒症患者血液流变学的影响及其临床意义[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(31):7561-7563.

[8] 夏静芬. 丹红注射液治疗 COPD 患者血栓前状态的临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志,2013,18(10):1760-1761.

[9] 吕瑞岩. 丹红注射液治疗骨折的临床研究进展[J]. 中国民康医学,2012,24(24):3065.

[10] 刘海军,谭文敏. 丹红注射液对骨折患者血液黏度的影响观察[J]. 中国医药指南,2012,10(27):614-615.

[11] 吴雪晖,罗飞,谢肇,等. 丹红注射液治疗四肢长骨骨折术后肿胀的疗效观察[J]. 中华中医,2008,26(4):893-894.

[12] 周旭东,刘先明,田会军. 注射用骨肽联合丹红注射液治疗胫骨骨折的疗效[J]. 实用临床医学,2011,12(2):56-57.

[13] 范辉,沈云志,王小红,等. 丹红对改善急性胰腺炎患者微循环的作用[J]. 北京医学,2009,31(2):72-74.

[14] 李昌,陈珏. 丹红注射液加拜阿司匹林对心绞痛微循环的影响观察[J]. 人民军医,2010,53(1):38-39.