

三七总皂苷对老年骨折术后凝血与骨代谢指标的影响

卢金英 郑伟明 龙喜雄

(广东省人民医院南海医院检验科,佛山,528200)

摘要 目的:探讨三七总皂苷(PNS)对老年骨折术后凝血与骨代谢指标的影响。方法:选取2016年1月至2017年6月广东省人民医院南海医院收治的老年股骨粗隆间骨折患者84例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组42例。2组患者均采用相同的手术疗法,术后对照组给予低分子肝素,观察组给予PNS,比较2组患者治疗后的凝血功能、骨代谢、疼痛、肿胀及疗效。结果:术后14 d,2组患者的APTT和PT均较术前升高,而FIB和DDI均较术前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但2组患者组间差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者的骨密度、T-PINP水平、 β -Crosslaps和N-MID水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组疼痛和肿胀指标均优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组有效率为57.14%,优于对照组有效率(23.81%)。结论:PNS用于老年骨折术后治疗,具有与肝素相同的抗凝血效果,且能提高骨密度,促进骨折处血肿的吸收,减轻患者疼痛,有利于骨折术后患者的康复。

关键词 骨质疏松;老年骨折;凝血功能;骨代谢;骨密度;三七总皂苷

Effects of Panax Notoginseng Saponins on Indexes of Blood Coagulation and Bone Metabolism in Senile Fracture Patients After Surgery

Lu Jinying, Zheng Weiming, Long Xixiong

(Department of Laboratory, Nanhai Hospital, Guangdong Provincial People's Hospital, Foshan 528200, China)

Abstract Objective: To explore the effects of panax notoginseng saponins (PNS) on indexes of blood coagulation and bone metabolism in senile fracture patients after surgery. **Methods:** A total of 84 senile patients with femoral intertrochanteric fracture admitted in the Nanhai Hospital of Guangdong Provincial People's Hospital from January 2016 to June 2017 were selected as research objects, and they were randomly divided into control group and observation group, with 42 cases in each group. Both groups received the same surgical treatment. After the surgery, the control group was given low molecular heparin and the observation group was given PNS. The coagulation function, bone metabolism, pain, swelling and efficacy were compared between the 2 groups after the treatment. **Results:** A total of 14 days after the surgery, the levels of APTT and PT in the 2 groups were higher than those before the surgery, while the levels of FIB and DDI were lower than those before the surgery, with significant difference ($P < 0.05$). However, there was no statistical difference between the 2 groups ($P > 0.05$). The bone mineral density, the level of T-PINP, β -Crosslaps and N-MID in the observation group were all higher than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The indexes of pain and swelling in the observation group were better than those in the control group, with statistically significant difference between the 2 groups ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group (57.14%) was significantly higher than that in the control group (23.81%). **Conclusion:** PNS has the same anticoagulant effect as heparin in the treatment of senile fracture after surgery. It improves bone mineral density, promotes the absorption of hematoma at the fracture area and relieves the pain, which is conducive to the rehabilitation in senile fracture patients.

Key Words Osteoporosis; Senile fracture; Blood coagulation function; Bone metabolism; Bone mineral density; Panax notoginseng saponins

中图分类号:R274.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.038

老年人群发生跌落、滑到等意外后易出现骨折,而合并有骨质疏松(Osteoporosis, OP)的老年患者,骨折发生率明显增高。骨折术后长时间的卧床休息以及手术对血管的创伤等容易导致血液高凝,引发血栓风险,故在骨折术后常用活血化瘀的药物化解血液高凝状态。中药常见用于治疗老年骨折术后便秘、情绪障碍等,鲜少见其对老年骨折术后凝血与骨代谢影响的报道。三七是中药中的“金不换”,三七

总皂苷(Panax Notoginseng Saponins, PNS)是三七的有效成分之一,活血作用强大,对骨的代谢有显著的影响。为进一步认识PNS在骨折术后治疗中的地位,本研究探讨PNS对伴有OP的老年骨折术后患者凝血功能与骨代谢的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年6月

广东省人民医院南海医院收治的老年股骨粗隆间骨折患者 84 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 42 例。对照组中男 23 例,女 19 例;年龄 61 ~ 72 岁,平均年龄(68.51 ± 8.28)岁;合并高血压 18 例,合并糖尿病 11 例,其他 13 例;左侧股骨粗隆间骨折 26 例,右侧股骨粗隆间骨折 16 例;跌倒骨折 15 例,撞伤骨折 8 例,其他 19 例;Ⅰ型骨折 27 例,Ⅱ型骨折 15 例。观察组中男 25 例,女 17 例;年龄 60 ~ 74 岁,平均年龄(67.69 ± 9.01)岁;合并高血压 20 例,合并糖尿病 8 例,其他 14 例;左侧股骨粗隆间骨折 24 例,右侧股骨粗隆间骨折 18 例;跌倒骨折 19 例,撞伤骨折 5 例,其他 18 例;Ⅰ型骨折 30 例,Ⅱ型骨折 12 例。2 组患者年龄、性别、并发症及骨折类型等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)骨折处出现红肿、疼痛、压痛等临床体征;2)伤肢出现短缩,远侧骨折段处现极度外旋位,可伴有内收畸形表现;3)X 线检查,骨质呈现不连续阴影;4)不明确者可行 MRI 检查^[1]。

1.3 纳入标准 1)所入组患者均符合 OP 的诊断;2)年龄在 60 ~ 75 岁之间;3)均符合股骨粗隆间骨折中 Evans 分类中的Ⅰ或Ⅱ型;4)首次出现股骨粗隆间骨折;5)单侧骨折;6)患者意识清醒,能配合治疗,并签署知情同意书;7)具有手术指证(如基础状态较好、可耐受手术治疗等);8)骨折发生时间不超过 7 d。

1.4 排除标准 1)合并严重心脑血管性疾病者;2)肝肾功能严重不全者;3)对治疗药物过敏者;4)由于其他原因如肿瘤、结核或骨髓炎引起的骨折。

1.5 治疗方法 2 组患者均给予行硬膜外麻醉,采用动力髁螺钉手术方式,术后 2 组患者均给予抗生素消炎抗感染,对照组给予低分子肝素(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字 H32023409)抗凝,65 IU/kg,皮下注射,连续用药 1 周。观察组患者给予 PNS(云南三圣药业有限公司,国药准字 Z53020825)1 片/次,3 次/d,连续服用 1 周^[2]。

1.6 观察指标

1.6.1 骨密度 分别于手术前和术后 14 d,使用 MEDIX-90 双能 X 线全身骨密度仪,测定 2 组患者髋骨骨密度,计算 T 值(被测人的骨密度与正常同龄人骨峰值间的差别)评分:-1 < T 值 < 1 表示骨密度值正常;T 值 < -2,表示骨密度低于正常同龄人。

1.6.2 凝血指标 采集 2 组患者治疗前和治疗后 14 d 空腹静脉血 5 mL,采用全自动凝血检测仪测量

凝血四项:活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DDI)。

1.6.3 OP 检测 采集 2 组患者治疗前和治疗后 14 d 空腹静脉血 5 mL,采用电化学发光免疫法检测 OP 水平:总Ⅰ型胶原氨基端延长肽(T-PINP)、β-骨原交联(β-Crosslaps)、N-端骨钙素(N-MID)。

1.6.4 疼痛指标 采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale,VAS)评价患者疼痛状况:横线的一端为“0”,表示无痛;另一端为“10”,表示剧痛;0 ~ 10 之间表示不同程度的疼痛,记录疼痛得分,< 3 分视为疼痛消失。

1.6.5 肿胀指标 术后每天测量两侧肢体周径(髌上 15 cm)大小,若两侧大腿周径比较的差值 ≤ 2.0 cm 即为肿胀消失。

1.7 疗效判定标准 将疗效分为 4 个等级,即痊愈(骨折愈合时间比同类骨折提前 1/3 且达到临床愈合标准)、有效(骨折愈合时间比同类骨折提前 1/3 ~ 1/4,且达到临床愈合标准)、尚可(骨折愈合时间比同类骨折提前 1/4-1/5,且达到临床愈合标准)、无效(骨折愈合时间与同类骨折愈合时间相同)^[3]。有效率 = (痊愈 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。治疗有效率用例(%)表示,采用 χ^2 检验。骨密度、血凝指标、凝血指标、疼痛评分和肿胀指标以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度比较 2 组患者术前骨密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 14 d 2 组患者骨密度较治疗前均有所提高($P < 0.05$),且观察患者的骨密度组较对照组高,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者骨密度比较($\bar{x} \pm s$,g/cm ²)		
组别	术前	术后 14 d
观察组($n=30$)	-2.56 ± 0.48	-2.10 ± 0.52 *
对照组($n=30$)	-2.58 ± 0.41	-2.34 ± 0.49 *

注:与术前比较,* $P < 0.05$

2.2 血凝指标比较 术后 14 d,2 组患者的 APTT 和 PT 均较术前升高,而 FIB 和 DDI 均较术前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前和术后 14 d 2 组患者 4 项凝血指标组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 OP 指标比较 术后 14 d 观察组患者的 T-PINP、 β -Crosslaps 和 N-MIDI 水平较术前升高,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);术后 14 d 对照组的与 T-PINP、 β -Crosslaps 和 N-MID 水平与术前比较均无统计学意义($P > 0.05$)。术前 2 组患者上述 OP 指标均无统计学意($P > 0.05$);术后 14 d 观察组 T-PINP、 β -Crosslaps 和 N-MID 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者术前和术后 14 d 后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	APTT(s)	PT(s)	FIB(g/L)	DDI(mg/L)	
观察组($n = 42$)					
术前	28.50 $\pm$ 2.71	11.74 $\pm$ 0.58	3.89 $\pm$ 0.49	8.37 $\pm$ 2.24	
术后 14 d	29.71 $\pm$ 2.64	12.01 $\pm$ 0.56	3.66 $\pm$ 0.43	7.34 $\pm$ 1.82	
t 值	2.07	2.17	2.29	2.31	
P 值	0.04	0.03	0.02	0.02	
对照组($n = 42$)					
术前	28.62 $\pm$ 2.68	11.71 $\pm$ 0.54	3.93 $\pm$ 0.55	8.30 $\pm$ 2.03	
术后 14 d	29.97 $\pm$ 2.32	12.05 $\pm$ 0.34	3.52 $\pm$ 0.36	7.01 $\pm$ 1.45	
t 值	2.47	3.45	4.04	3.35	
P 值	0.02	0.001	<0.001	0.001	

表 3 2 组患者术前和术后 14 d 后 OP 指标比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)				
组别	T-PINP	β -Crosslaps	N-MID	
观察组($n = 42$)				
术前	45.76 $\pm$ 6.87	0.90 $\pm$ 0.21	24.35 $\pm$ 8.96	
术后 14 d	5.83 $\pm$ 7.53 *	1.20 $\pm$ 0.36 *	30.11 $\pm$ 9.15 *	
对照组($n = 42$)				
术前	46.33 $\pm$ 7.85	0.88 $\pm$ 0.54	23.79 $\pm$ 7.42	
术后 14 d	48.13 $\pm$ 7.29	0.97 $\pm$ 0.55	26.58 $\pm$ 6.61	

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 疼痛和肿胀指标比较 术后 14 d 2 组患者组患者的疼痛和肿胀指标均较术前改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前 2 组患者疼痛和肿胀指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),术后 14 d 观察组疼痛和肿胀指标均优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者疗效比较 观察组有效率为 57.14%,对照组有效率为 23.817%,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.68, P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

老年人由于机体代谢水平下降,骨吸收加快,骨弹性下降,常常伴有 OP,更易发生骨折。骨折后血

肿形成、血管破坏及炎性反应因子释放将影响机体的凝血/抗凝血系统。术后患者制动、长时间卧床休息将增加患者下肢深静脉血栓的形成^[4]。研究指出 45.83% 股骨粗隆间骨折患者出现 FIB 异常,40.50% 股骨颈骨折患者出现异常 FIB^[5]。手术对血管形成二次创伤,亦可激活体内的凝血系统。据报道,全髋关节或膝关节置换术后的下肢静脉血栓发生率接近 10%^[6]。且老年骨折术后需要较长的卧床休息时间,易导致下肢血流学发生改变,出现血液高凝状态。

ATPP 是反映内源性凝血系统的指标,而 PT 是反映外源性凝血系统的指标,二者与血凝高凝状态成负相关,即 ATPP、PT 下降时,说明血液黏度增加;FIB 亦称为纤维蛋白原,其水平高低与血液黏度成正相关;DDI 代表体内凝血和纤溶系统平衡的指标,其水平上升,提示机体内存在急性血栓形成及纤溶亢进。本研究中,对照组采用单纯低分子肝素进行治疗,观察组采用 PNS 进行治疗,结果显示:2 组患者的 APTT 和 PT 均较术前升高,而 FIB 和 DDI 均较术前下降,组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。低分子肝素通过增加抗凝血酶与凝血酶之间的亲和力、抑制被激活的血小板的聚集黏附、促进血管内皮细胞释放抗凝物质和纤溶物质等发挥强大的抗凝血功能^[7]。《本草纲目》描述:“人参补气第一,三七补血第一”。现代药理学证明,三七具有化瘀止血、活血定痛的作用。三七含有黄酮、氨基酸、皂苷等多种活性成分,其中 PNS 是其主要的活血成分之一。PNS 通过降低血小板的表面活性、抑制血小板的黏附以及对血管平滑肌的保护作用来发挥抗血栓和改善血液流变学作用^[8]。动物实验显示,使用 PNS 组的实验动物与模型组实验动物比较,FIB 水平下降、

表 4 2 组患者术前和术后 14 d 后疼痛 和肿胀指标比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	双侧下肢周径差(cm)	疼痛评分(分)
观察组($n = 42$)		
术前	5.73 $\pm$ 0.62	8.12 $\pm$ 0.68
术后 14 d	1.51 $\pm$ 0.50 *	2.25 $\pm$ 0.76 *
对照组($n = 42$)		
术前	5.68 $\pm$ 0.76	8.38 $\pm$ 0.74
术后 14 d	1.68 $\pm$ 0.59	2.54 $\pm$ 0.61

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 5 2 组患者疗效比较[例(%)]					
组别	痊愈	有效	尚可	无效	有效率
观察组($n = 42$)	10(23.81)	14(33.33)	14(33.33)	4(9.52)	24(57.14)
对照组($n = 42$)	3(7.14)	7(16.67)	14(33.33)	18(42.86)	10(23.81)

PT 水平上升,亦肯定了 PNS 的活血作用^[9]。本研究发现,组间比较,上述凝血指标的差异无统计学意义,说明对于术后血液黏度的改善,PNS 与低分肝素具有相同的疗效。

中医学将 OP 症归属于“骨痿”“骨痹”的范畴,《黄帝内经》关于“刺腰痛”的记载是对古代中医对 OP 的最早描述。中医认为,肝主筋,“肝气衰,筋不能动”;肾藏精且主骨,“肾气热,则骨枯而髓减,发为骨痿”;脾主运化,“脾气虚,则四肢不用”^[10]。老年人,肝脾等脏腑功能减退,容易合并高血压、糖尿病等慢性病,故常出现 OP。OP 增加了老年人骨质的风险。流行病学调查显示,OP 引起的髌部骨折高达 200 万^[11]。本研究中,观察组给予 PNS,结果显示:术后 14 d 观察患者的骨密度、T-PINP、 β -Crosslaps 和 N-MID 均较对照组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。有报道显示 PNS 配伍续断总皂苷能有效增加骨密度^[12]。此外,PNS 还可以通过调节 P38 MAPK 信号通路来促进成骨细胞增殖与分化^[13]。血钙及骨钙素含量是影响成骨细胞活性的因素之一,研究表明三七可以增加血钙和骨钙素含量,但机制未明。骨折发生后,血管的功能状态和生成对于血肿的消除、骨再生重建等起着重要的。动物实验表明,OP 小鼠微血管的分布显著减少^[14]。PNS 能调节血管内皮生成因子及其相关 mRNA 的表达水平,促进骨折处毛细血管的生成和成骨细胞生成,从而间接影响骨密度、 β -Crosslaps、N-MID 和 T-PINP 水平^[15]。在多方面的机制作用下,故 PNS 能较好调整 β -Crosslaps、N-MID 和 T-PINP 水平,提高骨密度。虽然观察组 T-PINP、N-MID 和 T-PINP 水平高于对照组,但是数值上差别并非显著,可能与干预周期较短有关,而骨代谢的周期较长有关。

PNS 具有较好的抗炎、镇痛作用、抗氧化等作用。在心肌缺血再灌注损伤研究中,PNS 通过抑制中性粒细胞相关物质的活性,阻断中性粒细胞对心肌细胞的继续浸润和炎性损伤作用^[16]。动物实验表明,PNS 能提高小鼠痛阈值,降低造成足肿胀度增加的小鼠扭体反应。重症急性胰腺炎大鼠相关研究显示,PNS 可能通过抑制胰腺组织 NF- κ B 因子的激活,下调炎性细胞因子的释放^[17]。基于上述机制,故术后 14 d 观察组疼痛和肿胀指标均优于对照组($P < 0.05$)。此外,总疗效比较显示,观察组的治疗效果由于优于对照组,差异有统计学意义($P <$

0.05)。

综上所述,与低分子肝素比较,PNS 用于伴有 OP 的老年骨折患者术后治疗,能改善血液黏度效果;多途径增强成骨细胞活性、促进骨正常矿化,提高骨密度,且具有良好的抗炎、镇痛作用,有助于骨折术后的恢复。

参考文献

- [1] 张伟强,祁宝昌,邓鹏飞,等.老年股骨粗隆间骨折治疗的临床进展[J].中国老年学杂志,2015,35(1):266-268.
- [2] 鲁丽莎,严娅岚,杨光,等.七味三七口服液对高龄骨伤患者凝血功能的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(8):44-46.
- [3] 李钧,魏勇,舒正华,等.七叶皂苷钠联合骨肽注射液对老年跟骨骨折术后肢体肿胀及骨折愈合的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(11):2637-2639.
- [4] 刘又文,陈柯,耿捷,等.自拟益气活血通络汤预防人工髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J].中医正骨,2010,22(10):36-37.
- [5] 洪浩,李军,蒋启龙,等.骨折患者术后凝血功能变化及早期深静脉血栓临床诊治[J].实用临床医药杂志,2017,21(3):82-84.
- [6] Zhang YM, Jiang X, Sun YS. Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement[J]. Biosci Rep, 2017, 37(3):87-89.
- [7] 翟原苑,马海平,郑宏,等.肝素与抗凝监测的研究进展[J].临床和实验医学杂志,2018,17(1):111-113.
- [8] 宋侠.三七皂苷药理作用研究进展[J].中国现代药物应用,2017,11(14):174-175.
- [9] 谢珍,刘璐,何立成,等.三七复方制剂对高脂血症大鼠血脂、血凝及抗氧化功能的影响[J].中医药导报,2018,24(10):85-87.
- [10] Gou W, Liu NM, Wang CL, et al. Tonifying Shen-Yin and-Yang principles in treating osteoporosis: All roads lead to Rome[J]. World J Tradit Chin Med, 2016, 2(4):38-48.
- [11] 刘彦卿,宋永伟,张建福,等.中医药防治骨质疏松症的实验研究进展[J].中医正骨,2001,13(4):55-56.
- [12] 徐鑫,胡奎,薛雪梅,等.川续断总皂苷对大鼠成骨细胞增殖、分化及 OPG/RANKL mRNA 表达的影响[J].湖北中医药大学学报,2018,20(2):10-13.
- [13] 杨秀伟,富力.人参中三萜类化学成分的生物活性及药理学作用[J].中国现代中药,2016,18(1):36-55.
- [14] 李文亮.局部血管生成对骨质疏松的影响及作用机制研究[D].苏州:苏州大学,2016.
- [15] 关智宇.三七总皂苷对骨折大鼠血管内皮生长因子基因扩增及蛋白表达水平影响的研究[J].临床医药文献(连续型电子期刊),2017,4(51):9926-9927.
- [16] 韩淑娴,游云.三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应[J].中国中药杂志,2016,41(5):818-822.
- [17] 郭艳霞.三七总皂苷对 ANP 大鼠 NF- κ B 活性及肺胰腺损伤的影响研究[J].四川中医,2017,35(5):71-73.

(2019-04-11 收稿 责任编辑:王明)