

# 丹红注射液结合抗菌药物对腹股沟疝术后血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1 及应激指标作用机制研究

马先贺杰 马俊帅

(河北北方学院附属第一医院, 张家口, 075000)

**摘要** 目的:研究丹红注射液结合抗菌药物对腹股沟疝术后血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1 及应激指标作用。方法:回顾性分析选取的 2015 年 1 月至 2017 年 11 月河北北方学院附属第一医院收治的绞窄性疝患者 152 例作为研究对象,按照术后不同的用药方法分为观察组( $n=75$ )和对照组( $n=77$ )。在腹股沟疝手术后,对照组患者单纯给予静脉注射常规抗菌药物。观察组在对照组患者的基础上额外增加丹红注射液。记录 2 组包括皮质醇(Cor)、去甲肾上腺素(NE)、醛固酮(ALD)等应激指标的变化幅度,以及血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1 的水平比较。结果:观察组术后应激指标 Cor, NE, 和 ALD 均显著优于对照组;观察组检测后血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1 水平,与对照组患者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组检测后炎症反应因子水平 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 水平,与对照组患者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:丹红注射液结合抗菌药物对腹股沟疝术后恢复疗效显著,比起单纯使用抗菌药物,血清 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1 水平、应激指标与炎症反应因子均有明显优势,值得临床广泛应用。

**关键词** 丹红注射液;腹股沟疝;血清;应激指标;机制研究;炎症反应因子;抗菌药物;绞窄性疝

**Study on the Mechanism of Danhong Injection Combined with Antimicrobial Agents on Serum MMP-2, MMP-9, TIMP-2, TIMP-1 and Stress Indexes after Inguinal Hernia Surgery**

Ma Xian, He Jie, Ma Junshuai

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract Objective:** To study the effects of Danhong Injection combined with antimicrobial agents on serum MMP-2, MMP-9, TIMP-2, TIMP-1 and stress indexes after inguinal hernia surgery. **Methods:** From January 2015 to November 2017, 152 patients with strangulated hernia admitted in The First Affiliated Hospital of Hebei North University were analyzed retrospectively. According to different medications after the surgery, they were randomly divided into observation group ( $n=75$ ) and control ( $n=77$ ) group. After the inguinal hernia surgery, patients in the control group were given routine intravenously antibiotics. And patients in the observation group, we added Danhong Injection on the treatment basis of the control group. Changes of cortisol (Cor), norepinephrine (NE), aldosterone (ALD) and other stress indexes were recorded in the 2 groups, and changes of serum MMP-2, MMP-9, TIMP-2 and TIMP-1 levels were compared. **Results:** In the observation group, the stress indexes Cor, NE and ALD were significantly better than those in the control group. The serum levels of MMP-2, MMP-9, TIMP-2 and TIMP-1 in the observation group were statistically different compared to those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The efficacy of Danhong Injection combined with antimicrobial agents is remarkable for the postoperative recovery of inguinal hernia. When comparing to the use of antibiotics alone, the serum MMP-2, MMP-9, TIMP-2 and TIMP-1 levels, stress indexes and inflammatory factors are superior. It is worth of promoting in clinic.

**Key Words** Danhong Injection; Inguinal hernia; Serum; Stress index; Mechanism study; Inflammatory factors; Antimicrobial agents; Strangulated hernia

中图分类号: R256.45; R656.2+1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.040

腹股沟疝指的是因为腹股沟区缺损或者其他原因,导致腹腔内部的脏器,因为缺少强力基层的保护,腹股沟区承受张力变弱,所形成的向外突出包块<sup>[1]</sup>。目前除了婴儿患腹股沟疝在医生指导下,依靠束带防止包块的持续突出,然后随着婴儿成长自行愈合外,普遍的治愈方法都需要依靠手术治疗。

若不及时到医院配合治疗,包块越长越大,以至于无法完全回纳时,还会出现下坠后与肠壁粘连,消化系统紊乱等问题。后期患者病情加重,从嵌顿性疝升级为绞窄性疝,甚至会出现血便,腹腔穿刺,发烧,白细胞增长,最后可能休克<sup>[2]</sup>。

针对此病症目前普遍的治疗手段是腹股沟疝修

补术<sup>[3]</sup>,此技术成功率较高,但是针对病情严重的患者在术后抗菌药物使用的问题上仍需改善。本次我院特抽取了152例绞窄性疝患者,临床观察丹红注射液结合抗菌药物对腹股沟疝术后血清MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1及应激指标作用。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2015年1月至2017年11月河北北方学院附属第一医院收治的绞窄性疝患者152例作为研究对象,依据术后不同的用药方法,分为观察组( $n=75$ )和对照组( $n=77$ )。观察组中男47例,女48例;平均年龄( $53.84 \pm 3.29$ )岁;平均病程( $4.73 \pm 1.85$ );吸烟21例;酗酒患者19例;对照组中男48例,女29例;平均年龄( $54.01 \pm 3.66$ )岁;平均病程( $4.69 \pm 1.97$ );吸烟24例;酗酒患者18例;经过对2组患者的详细资料进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已经伦理委员会批准(伦理审批号:20143124)。

1.2 诊断标准 1)腹股沟疝患者出现体温升高,脉搏 $>100$ 次/分;2)有急腹症表现,严重腹痛腹胀。3)腹部肿块,伴有压痛等腹膜刺激征现象;4)站立位X线片发现腹股沟区包块附近有肠管充气扩张和液平面聚集。5)CT、彩超等辅助检查明确结果。

1.3 纳入标准 1)在我院经过检查并确诊为绞窄性疝的腹股沟疝患者。年龄在48~59岁之间。2)患者与患者家属协商后同意并签署了临床研究同意书。3)手术前没有接受其他有可能会影响到研究结果的药物或者物理治疗。4)确保患者没有对本次治疗相关药物的过敏反应。

1.4 排除标准 1)2013年后新规定要求一般的腹股沟疝修补术后除特殊情况外不需要使用抗菌类药物,因此排除此腹股沟疝患者。2)本身带有除腹股沟疝外其他并发症。3)患者有血液、细胞相关,例如

糖尿病等可能会妨碍药物吸收的疾病史。4)伴有肾脏类相关可能会影响手术效果的重大疾病。

1.5 脱落与剔除标准 1)拒绝签署临床研究同意书患者;2)参与过程中对某些治疗药物过敏患者;3)近3个月内服用过对本次实验结果有影响药物的患者;4)治疗过程中不配合治疗患者。

## 1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 腹股沟疝修补术后,给予患者注射抗生素:美洛西林钠舒巴坦钠(海南通用三洋药业有限公司,国药准字H20010821),使用前经过氯化钠注射液溶解,加入葡萄糖注射液后,由静脉滴注,1次/8~12h,30~50min/次,疗程为14d。

1.6.2 观察组 腹股沟疝修补术后,采用对照组治疗方法的基础上,额外给予观察组患者丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字:Z20026866),同样选择静脉滴注,将20~40mL的丹红注射液加入进500mL的葡萄糖注射液中稀释,2次/d,疗程为14d。

## 1.7 观察指标

1.7.1 血清水平检测 分别在术后1d,7d和14d时记录2组患者血清MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1的水平变化,进行研究比较。

1.7.2 应激指标检测 用酶联免疫吸附试剂盒(ELISA试剂盒,上海酶联生物)临床观察治疗前和治疗后,2组患者的皮质醇(Cor)、醛固酮(ALD)、以及去甲肾上腺素(NE)的浓度比较。

1.7.3 炎症反应因子水平检测 用酶联免疫吸附试剂盒(ELISA试剂盒,上海酶联生物)临床观察治疗前和治疗后,2组患者的IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10。

1.8 统计学方法 采用2016年版统计学CHISS程序检测绞窄性疝患者血清,和应激指标等相关数据,代入 $t$ 检验,定量资料的表达式为( $\bar{x} \pm s$ ),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 术后血清水平检测( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	MMP-2	MMP-9	TIMP-2	TIMP-1
观察组( $n=75$ )				
1 d	174.41 $\pm$ 13.72 *	113.34 $\pm$ 15.08 *	109.12 $\pm$ 9.74 *	112.78 $\pm$ 14.67 *
7 d	186.99 $\pm$ 18.36 * $\Delta$	120.41 $\pm$ 16.52	118.65 $\pm$ 10.88	123.14 $\pm$ 15.62 * $\Delta$
14 d	208.14 $\pm$ 22.68 * $\Delta$	138.36 $\pm$ 18.14 * $\Delta$	135.85 $\pm$ 11.24 * $\Delta$	139.58 $\pm$ 16.01 * $\Delta$
对照组( $n=77$ )				
1 d	166.87 $\pm$ 14.05	98.75 $\pm$ 11.07	93.67 $\pm$ 9.06	101.05 $\pm$ 10.63
7 d	172.39 $\pm$ 15.36 $\Delta$	102.38 $\pm$ 13.02 $\Delta$	98.72 $\pm$ 10.37 $\Delta$	107.94 $\pm$ 12.08 $\Delta$
14 d	188.92 $\pm$ 18.74 $\Delta$	115.29 $\pm$ 14.56 $\Delta$	108.89 $\pm$ 11.85 $\Delta$	116.51 $\pm$ 12.99 $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表2 应激指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	皮质醇 Cor(noml/L)	甲肾上腺素 NE(pmnl/L)	醛固酮 ALD(ng/L)
观察组(n=75)			
治疗前	75.13 ± 26.55	482.15 ± 73.39	521.34 ± 46.27
治疗后1 d	104.33 ± 16.75* $\Delta$	604.09 ± 92.46* $\Delta$	459.21 ± 87.26 $\Delta$
治疗后7 d	164.28 ± 37.42* $\Delta$	761.23 ± 175.38* $\Delta$	330.94 ± 105.17 $\Delta$
治疗后14 d	219.34 ± 52.81* $\Delta$	934.87 ± 209.41* $\Delta$	238.65 ± 146.80 $\Delta$
对照组(n=77)			
治疗前	74.96 ± 25.68	486.03 ± 70.96	509.66 ± 44.81
治疗后1 d	92.88 ± 14.67 $\Delta$	504.28 ± 79.15 $\Delta$	472.58 ± 76.91* $\Delta$
治疗后7 d	106.74 ± 22.18 $\Delta$	584.33 ± 120.82 $\Delta$	421.88 ± 103.65* $\Delta$
治疗后14 d	133.47 ± 38.06 $\Delta$	605.46 ± 185.24 $\Delta$	375.69 ± 152.46* $\Delta$

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表3 2组患者术后炎症反应因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IFN- $\gamma$ (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-2(pg/mL)
观察组(n=75)	24.12 ± 8.38*	33.22 ± 9.32*	68.21 ± 12.32*	37.23 ± 9.23*	43.25 ± 9.30*	24.21 ± 8.83*
对照组(n=77)	21.21 ± 8.39	25.23 ± 7.39	60.20 ± 13.22	28.21 ± 8.31	26.21 ± 9.83	17.71 ± 8.35

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

## 2 结果

2.1 术后血清水平检测 经过术后1 d,7 d以及14 d的临床观察,采用丹红注射液和抗菌药物联合治疗的观察组MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1的水平明显高于单纯采用抗菌药物治疗的对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 应激指标检测 观察组与对照组治疗前检测应激指标( $P > 0.05$ )无明显差异。治疗后分别在第1天,第7天和第14天清晨检测的观察组的皮质醇、甲肾上腺素均显著高于对照组,醛固酮下降幅度也明显大于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

2.3 2组患者术后炎症反应因子水平比较 观察组检测后炎症反应因子水平IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10水平,与对照组患者比较,具有明显优势( $P < 0.05$ )。见表3。

## 3 讨论

中医学有着数千年的历史,中医学对“疝”早就有记载,“疝”作为病名首见于《黄帝内经》,《黄帝内经》云:“腹痛不得大小便,病名曰疝”,又云:“任脉为病,男子内结七疝,女子带下瘕聚”。《黄帝内经》中对“疝”的记载多达七种,有:溃疝、狐疝、癥疝、癰疝、疝瘕、厥疝、冲疝。《金匱要略》中对疝的论述只有2种,“腹痛,脉弦而紧,弦则卫气不行,即恶寒,紧则不欲食,邪正相搏,即为寒疝;阴狐疝气者,偏有小大,时时上下”。巢元方在其《诸病源候论》中继承《黄帝内经》《金匱要略》之说,提出“七疝”论,“七疝者,厥疝、癥疝、寒疝、气疝、盘疝、腑疝、狼疝”。此七疝是根据腹痛所伴有的不同临床表现而

分的,仍与寒、气关系密切。到了金元时期,张子和《儒门事亲》中也将疝病分为七种,即寒疝、水疝、筋疝、血疝、气疝、狐疝、颓疝。此七疝,除血疝属少腹病变外,其他均是睾丸和阴茎病变。其中“狐疝,其状如互,卧则入少腹,行立则出小腹入囊中”对“狐疝”的论述与相当于现代医学的腹股沟斜疝。多因站立、走动或用力时下腹重坠,腹股沟区出现椭圆形或梨形肿块,坠入一侧阴囊,平卧时则缩入腹中,严重者由阴囊牵引少腹剧痛。关于狐疝,《儒门事亲》又言:“狐疝状如瓦,卧则入小腹,行立则出小腹入囊中,狐则昼出穴而溺,夜则入穴而不溺,此疝出入上下往来,正与狐相似,故名”。张仲景在《金匱要略》中对狐疝给出了治方,“阴狐疝者,偏有大小,时时上下,蜘蛛散主之”。腹股沟疝修补术是针对腹股沟疝,目前最常见,也是成功率最高的手术<sup>[4-7]</sup>。主要是通过修复腹股沟管后壁,增加其承受力,以此作为腹股沟疝修补术是否成功的不二条件<sup>[8]</sup>。目前外科领域所说的腹股沟疝指的就是中医学中的“狐疝”,多因寒湿邪气侵袭厥阴肝经,以致寒凝湿滞,气因寒聚而发本病;或情志抑郁,或暴怒号哭,气机失于疏泄,气滞不通,筋脉不利而成;或因强力举重,远行辛苦,以致气虚下陷,窜于少腹而成;或小儿先天不足,妇女生育过多,男子房劳过度,老年肝肾虚弱,筋脉松弛,失于固摄;或因脾胃虚弱,中气下陷,升提失职而发。其特点为阴囊一侧有肿物突出,卧则肿物消失,站立、行走或咳嗽等腹压增加时,则肿物出少腹而下坠阴囊,并时有胀痛小肠坠入阴囊,时上时下,平卧或用手推时肿物可缩入腹腔,站立时

又坠入于阴囊,如狐之出入无常。总之,凡年老、房劳、体弱、忿怒、邪客,而致阴寒内盛、肝郁气滞或中气下陷等均可引起,与任脉、足厥阴肝经有关。

由于抗生素的使用愈加频繁,耐药性问题正日益凸显。临床合理应用抗生素愈来愈受到重视,国家医药卫生主管部门已相继出台相关管控措施,其中I类(清洁)切口手术预防用抗菌药物使用管理规范,明确规定普外科不需要预防用药。腹股沟疝修补术前除非患者本身有上呼吸道感染等不适症状外,同样不给予预防性抗菌药物。若是症状较重如绞窄性疝患者,则需要在术后为患者静脉注射抗菌药物。因为重症患者一旦切口感染,会难愈合,连带高烧不退等;内部感染有可能出现脓肿或者积液,严重时需要再次进行手术抽取里面的脓液;深部真菌感染具有传播性,破坏身体的各项器官和内脏,直接影响到患者的生命安危<sup>[9]</sup>。抗菌药物可以有有效的消灭病原体,抑制感染引起的危险状况发生。抗菌药物属于处方药,对于适应证虽见效快但对某些人群也会发生不良反应,孕妇和运动员需在医嘱下谨慎使用。抗菌药物应用除产生耐药性,对术后应激指标和血清水平都要求,比正常值低,对腹股沟疝修补术,选择使用抗菌药物也尤其重要<sup>[10-11]</sup>。

丹红注射液主要作用包括由治疗创伤肿痛和脘腹肋痛的丹参,和有活血通经散瘀止痛功效的红花,其可治疗肺心病脑血栓等瘀血闭阻,药性寒,微苦,临床上一般用于改善心肌缺血致心绞痛等心脑血管疾病<sup>[12-13]</sup>。丹红注射液能够促进血管流通,直接影响血清MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1的水平,有效的预防患者肾上腺皮质激素分泌,醛固酮等应激指标的异常变化。由于抗菌药物和其他药物联合治疗时,要求苛刻,一旦使用不当,非但不能起到很好的控制效果,还会加重感染,甚至引发新的混合感染<sup>[14-15]</sup>。而丹红注射液在联合使用时对腹股沟疝行无张力疝修补术术后并发症的影响显示较为安全及疗效确切<sup>[16-18]</sup>。

经过在我院接受治疗的152例绞窄性疝患者临床研究后证实了,丹红注射液结合抗菌药物治疗后,患者术后血清水平显著高于单纯给予抗菌药物治疗的对照组( $P < 0.05$ )。并且疗程结束以后比较后得出应激指标丹红注射液结合抗菌药物的明显优势( $P < 0.05$ )。这就表明了丹红注射液联合抗菌药物可降低腹股沟疝术后感染风险,有利于患者术后恢复。

综上所述,丹红注射液结合抗菌药物对腹股沟

疝术后血清MMP-2、MMP-9、TIMP-2、TIMP-1及应激指标包括皮质醇(Cor)、甲肾上腺素(NE)、醛固酮(ALD)等作用显著,安全性高,不良反应小,除了对药物成分本身过敏患者外,建议进行联合治疗。

#### 参考文献

- [1] 张爱华,王湘玲. 170例腹股沟疝患者围术期抗菌药物应用分析[J]. 药事组织, 2015, 17(4): 969-978.
- [2] 符珏,肖碧群,王湘玲,等. 剖宫产围术期抗菌药物的应用[J]. 中国药业, 2016, 15(13): 54-67.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 462-466.
- [4] 殷卫清,沈宏,归来,等. 抗菌药物临床应用专项整治对腹股沟疝围手术期预防用药的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 22(18): 4112-4120.
- [5] 钱丽华,童瑞琦,李燕,等. 疝气手术抗菌药物使用调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 20(7): 991-992.
- [6] 王昌荣,吴先龙,王金卫,等. 普外科围手术期短程预防应用抗菌药物的可行性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 20(5): 703-704.
- [7] 姜玲,沈爱宗,史天陆,等. I类切口手术围手术期预防用抗菌药物干预前后对比分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 19(16): 2166-2169.
- [8] 肖永红,王进,朱燕等. Mohnarin 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 20(16): 2377-2383.
- [9] 梁兆克,孙林. 生物补片植入腹股沟疝无张力疝修补术后预防性应用抗生素的荟萃分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2016, 15(47): 8869-8872.
- [10] Esposito S, Leone S, Noviello S, et al. Antibiotic prophylaxis in hernia repair and breast surgery: a prospective randomized study comparing piperacillin/tazobactam versus placebo[J]. J Chemother, 2016, 8(3): 278-284.
- [11] 王小强,李小军. 无张力疝修补术预防性抗生素的应用[J]. 外科理论与实践, 2015, 15(6): 384-385.
- [12] 陈章强,洪浪,王洪,等. 丹红注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗后血小板活化和炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 29(8): 692-694.
- [13] 杨佳,张毅,秦彩玲,等. 丹参、三七的有效部位对正常大鼠血小板粘聚性及TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 10(5): 21-24.
- [14] 鞠凤阁. 专项整治前后腹股沟疝气手术抗菌药物应用的对比分析[J]. 药物研究, 2017, 2(22): 114-121.
- [15] 魏小娟,林金贵,石炳光. 手外科I类切口围手术期预防性抗菌药物应用情况分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 21(22): 4788-4790.
- [16] 傅浪静,杨明雷. 丹红注射液对腹股沟疝行无张力疝修补术术后并发症的影响[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(6): 465-465.
- [17] 黄时辉. 术前预防性使用抗生素对腹股沟疝I类手术患者术后切口愈合的影响[J]. 医疗装备, 2016, 23(13): 129-131.
- [18] 陈金晖,陈青青,刘伟,等. 腹股沟疝修补术患者围手术期抗菌药物使用调查研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14): 3261-3263.