

· 临床研究 ·

通脉汤对股骨骨折围手术期 TNF- α 、IL-6 的影响

吴征杰, 赵王林, 曾焰辉, 朱永展, 区锦燕
(佛山市中医院骨伤科, 广东 佛山 528000)

【摘要】目的:探讨通脉汤对创伤骨折围手术期肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 血浆浓度的影响, 研究通脉汤对创伤所致的炎症因子改变的有效性, 为临床运用提供一定的理论依据。**方法:**选择 2007 年 10 月至 2009 年 5 月入院, 股骨闭合性骨折 ASA 评分在 I~II 级的患者共 60 例, 性别不限, 分为 A、B、C 组。A 组(田七丸组)20 例, 年龄 20~45 岁, 平均(32.00 \pm 7.33)岁; 男 13 例, 女 7 例; 病程 2.0~26.0 h, 平均(9.51 \pm 6.61) h。B 组(田七丸+可塞风组)20 例, 年龄 23~42 岁, 平均(31.00 \pm 6.92)岁; 男 12 例, 女 8 例; 病程 3.5~25.0 h, 平均(13.56 \pm 7.27) h。C 组(田七丸+可塞风+通脉汤组)20 例, 年龄 21~44 岁, 平均(31.50 \pm 8.20)岁; 男 14 例, 女 6 例; 病程 4.6~29.0 h, 平均(13.31 \pm 6.23)h。42 例行股骨带锁髓内钉固定, 18 例行股骨锁定钢板固定, 在此基础上, A 组加用田七丸口服, 每次 4 g, 每日 2 次; B 组口服田七丸每次 4 g, 每日 2 次, 同时肌肉注射可塞风注射液, 每次 8 mg, 每日 1 次; C 组在 B 组的基础上, 同时口服通脉汤水煎液, 每次 200 ml, 每日 2 次。上述药物均在入院第 2 天开始应用, 3 组患者于入院后 2、7 d(术前)及 8、14 d(术后)清晨 6:40 于静脉输液前采取外周静脉血, 运用免疫度量法分别测定促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 在血清中的含量, 所测 TNF- α 、IL-6 不同时间点的数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计处理。**结果:**入院第 2 天、术后第 2 天, 3 组周围血清 TNF- α 、IL-6 的含量比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 入院第 7 天, 3 组周围血清 TNF- α 、IL-6 的含量比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 术后第 7 天, 3 组周围血清 TNF- α 、IL-6 的含量比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$)。入院第 7 天、术后第 7 天与入院第 2 天周围血清 TNF- α 、IL-6 含量比较, 差异有统计学意义, $F=3.87$ 及 3.16 ($P<0.01$)。入院第 7 天及术后第 7 天周围血清 TNF- α 、IL-6 的含量, C 组与 A 组比较 ($P<0.01$), C 组与 B 组比较 ($P<0.05$) 差异均有统计学意义。**结论:**股骨骨折围手术期内患者血清中 TNF- α 、IL-6 增高, 通脉汤对抑制创伤后致炎症因子大量释放, 减少创伤后早期并发症有一定的作用。

【关键词】 股骨骨折; 中药疗法; 活血祛瘀; 手术期间; 肿瘤坏死因子 α

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.07.008

Effects of Tongmai decoction (通脉汤) on the perioperative changes of plasma TNF- α and IL-6 in patients with femoral fractures WU Zheng-jie, ZHAO Wang-lin, ZENG Yan-hui, ZHU Yong-zhan, OU Jin-yan. Department of Orthopaedics and Traumatology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong, China

ABSTRACT Objective: To explore the effects of Tongmai decoction (通脉汤) on the perioperative changes of serum concentrations of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin (IL)-6 in patients with femoral fractures, and conform the effectiveness of Tongmai decoction (通脉汤) on inflammatory factors in patients with femoral fractures, providing the theoretical evidence for the clinical use of Tongmai decoction (通脉汤). **Methods:** From October 2007 to May 2009, 60 patients with closed traumatic femoral fractures were selected according to the inclusion criterias and exclusion criterias. All the patients were randomly divided into three groups (group A, group B and group C). Twenty patients in group A (Tpanax Notoginseng pill group), 13 patients were male and 7 patients were female; ranging in age from 20 to 45 years, averaged 32.0 years; the disease course ranged from 2.0 to 26.0 h, with an average of 9.5 h. Twenty patients in group B (Tpanax Notoginseng pills and Lornoxicam injection group), 12 patients were male and 8 patients were female; ranging in age from 23 to 42 years, averaged 31.0 years; the disease course ranged from 3.5 to 25.0 h, with an average of 13.6 h. Twenty patients in group C (Tpanax Notoginseng pill, Lornoxicam injection and Tongmai decoction group), 14 patients were male and 6 patients were female; ranging in age from 21 to 44 years, averaged 31.5 years; the disease course ranged from 4.6 to 29.0 h, with an average of 13.3 h. Among all the patients, 42 patients with fractures were fixed with femoral intramedullary nailing, and other 18 patients with femoral locking plate fixation. The patients in group A took Tpanax Notoginseng pills orally, 4 g each time and twice daily; the patients in group B took Tpanax Notoginseng pills orally as group A, and at the same time received intramuscular injection of Lornoxicam, 8 mg each time and once daily; the patients in group C took Tpanax Notoginseng pills orally and received intramuscular injection of Lornoxicam as group B, and at the same time took Tongmai decoction (通脉汤) orally, 200 ml each time and twice daily. The

基金项目: 广东省中医药管理局课题(编号: 2007275)

通讯作者: 吴征杰 Tel: 0757-82028597 E-mail: fswjz2009@163.com

above medications were administered to the three groups on the second day after admission to hospital. Peripheral blood samples were taken for determination of pro-inflammatory cytokines of TNF- α and IL-6 in blood serum on the 2nd and 6th days before operation and on the 8th and 13th days after operation. And all the patients were evaluated liver and kidney function at the 2nd and 7th days after admission. Analysis of variance and least significant difference-test were done with the help of SPSS 17.0 statistic software. **Results:** The differences among three groups of TNF- α and IL-6 in blood serum at the 2nd day after admission and 2 days after operation had no statistical significance ($P>0.05$). The TNF- α and IL-6 levels among 3 groups had statistical differences at the 7th day after admission and at the 7th day after operation ($P<0.05, P<0.01$). There were significant differences of TNF- α and IL-6 levels between the 7th day after admission and the 2nd day after admission, the 7th day after operation and the 2nd day after admission ($P<0.01$). There were also significant differences of TNF- α and IL-6 levels between group C compared with group A and B at the 7th day after admission and the 7th day after operation ($P<0.05, P<0.01$). **Conclusion:** The serum concentrations of TNF- α and IL-6 level significantly increased in perioperative period. The results indicate that the *Tongmai* decoction (通脉汤) may play an important role in inhibiting the release of TNF- α and IL-6 into the blood stream and decreasing the incunabula complication at early traumatic stage.

Key words Femoral fractures; Drug therapy (TCD); Blood act stasis remov; Intraoperative period; Tumor necrosis fractor-alpha

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2010, 23(7):500-503 www.zggszz.com

创伤骨折及术后患者由于外伤性及应激性反应,致使炎症反应增强,导致血管、组织渗出,静脉及淋巴管淤滞,回流障碍,毛细血管通透性增高,肢体发生肿胀,促炎症细胞因子释放增多,机体应激反应增高,免疫功能受到抑制。由此可能诱发深静脉血栓(DVT)甚至肺栓塞、脂肪栓塞等严重威胁患者生命安全的并发症。而诊断和预防这些严重并发症目前尚无灵敏性高、特异性强的检查指标和针对上述并发症的特效药物,给临床诊治带来了困难。我院骨创伤中心长期运用通脉汤作为骨创伤后的有效方剂,经大量的临床病例观察,其对预防骨创伤早期并发症方面有明显的效果。近年的研究认为,这些并发症的发生、发展与促炎症细胞因子的大量释放引起的机体过度炎症反“瀑布”效应和免疫抑制有密切的关系,因此在骨折创伤及术后采取有效措施减少促炎症细胞因子释放将有助于控制和减少骨折早期并发症的发生。本研究旨在采用中药通脉汤治疗,通过测定促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 在不同时间点上外周血清中的浓度,评价中医药在减少促炎症细胞因子过度释放,降低机体创伤反应中的有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院自 2007 年 10 至 2009 年

5 月入院的外伤性股骨闭合性骨折 ASA 评分在 I ~ II 级的患者共 60 例,性别不限,分为 3 组。A 组(田七丸组)20 例,年龄 20~45 岁,病程 2.0~26.0 h; B 组(田七丸+可塞风组)20 例,年龄 23~42 岁,病程 3.5~25.0 h; C 组(田七丸+可塞风+通脉汤组)20 例,年龄 21~44 岁,病程 4.6~29.0 h。3 组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性(见表 1)。入院时合并脑震荡 4 例,其他部位骨折 17 例,高血压 5 例。入院手术时间 2~7 d。

1.2 诊断、纳入及排除标准

1.2.1 诊断标准 有明显外伤史;多发于青壮年和儿童;局部肿胀、疼痛,压痛敏锐,功能丧失,出现短缩、成角或旋转畸形;可扪及骨擦音及异常活动;下 1/3 骨折时,可合并血管神经损伤;X 线片检查可明确诊断及类型。

1.2.2 纳入标准 年龄在 20~45 岁;符合股骨干骨折诊断标准;股骨干闭合骨折;病史、临床症状、典型体征与影像学相符。

1.2.3 排除标准 股骨干开放骨折;股骨颈、粗隆间、股骨髁上骨折;病理性骨折或合并严重心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病患者;合并心肺肝肾等重要器官功能不全、糖尿病、自身免疫性疾

表 1 3 组临床资料的比较

Tab. 1 Comparison of the clinical datas among 3 groups

组别	例数(例)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(例)		病程($\bar{x}\pm s, h$)	骨折部位(例)		
			男	女		上 1/3	中 1/3	下 1/3
A 组	20	32.00 \pm 7.33	13	7	9.51 \pm 6.61	3	12	5
B 组	20	31.00 \pm 6.92	12	8	13.56 \pm 7.27	5	11	4
C 组	20	31.50 \pm 8.20	14	6	13.31 \pm 6.23	4	9	7
统计值		$F=0.09$	$\chi^2=6.00$		$F=2.28$	Kruskal Wallis Test 检验		
P 值		0.915	0.200		0.110	0.368		

病等全身性疾病。

1.3 治疗方法

1.3.1 手术及术后处理 3 组患者均在入院后 7 d 内连续硬膜外麻醉下行闭合复位股骨髓内钉内固定术或股骨切开复位内固定术(42 例行股骨带锁髓内钉固定,18 例行股骨锁定钢板固定)治疗,术后统一常规运用抗生素、对症处理。

1.3.2 药物治疗 在常规处理基础上,A 组加用田七丸(由佛山市中医院制剂室提供)口服,每次 4 g,每日 2 次;B 组口服田七丸,每次 4 g,每日 2 次,同时肌肉注射可塞风注射液,每次 8 mg,每日 1 次;C 组在 B 组治疗的基础上,同时口服通脉汤水煎液,每日 1 剂,水浓煎,每次 200 ml,分早、晚 2 次服。通脉汤处方:三棱 10 g,莪术 10 g,红花 10 g,桃仁 10 g,田七(先煎)10 g,丹参 30 g,山甲 15 g,角刺 15 g,土鳖 12 g,水蛭 12 g,生地 30 g,花粉 20 g,栀子 10 g,丹皮 15 g,红条紫草 15 g,荆芥 10 g。上述药物均按上述剂量在入院第 2~7 天、术后 2~7 天服用(术日停用),共 12 d。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 观察指标 血清中 TNF-α、IL-6 的含量。

1.4.2 检测方法 于入院后第 2、7 天(术前)及 8、14 天(术后)清晨 6:40 于静脉输液前经股静脉采血 2.0 ml,待血清样本充分凝集,3 000 r/min 离心后,取上层血清-20 ℃保存,待血样收集完整后,参照试剂盒说明书,运用免疫度量法批量测定促炎症细胞因子 TNF-α、IL-6 于血清中的含量。

1.4.3 试剂盒 TNF-α、IL-6 两者均采用 IMMULITE(tm)1000 试剂盒(美国诊断产品有限公司生产,天津德普诊断产品有限公司分装)。TNF-α 试剂盒医疗器械生产许可证:津药管械生产许 2004 第 0514 号,注册产品标准号为 YZB/津 0569-2005。IL-6 试剂盒医疗器械生产许可证编号:国食药监械(进)字 2005 第 3400239 号,产品标准编号为 YZB/USA 2316-2005。检测范围 0~1 000 pg/ml,分析灵敏度 1.7 pg/ml。

1.5 疗效评价方法 采用术前、术后各组不同时间点的 TNF-α、IL-6 血清含量的改变大小来评价通脉汤对股骨干骨折围手术期炎症因子作用的有效性。

1.6 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理。不同时间点 TNF-α 及 IL-6 含量比较采用重复测量的方差分析(ANOVA),两组间比较采用最小显著差异(LSD)*t* 检验。

2 结果

3 组不同时间 TNF-α、IL-6 检测结果见表 2。入院第 2 天、术后第 2 天,3 组间周围血清 TNF-α、IL-6 的含量比较,差异无统计学意义。入院第 7 天、术后第 7 天,3 组周围血清 TNF-α、IL-6 的含量比较,差异有统计学意义,C 组 TNF-α、IL-6 的含量低于 A 组和 B 组。入院第 7 天、术后第 7 天与入院第 2 天比较,周围血清 TNF-α、IL-6 含量降低。

3 讨论

肿瘤坏死因子(TNF-α)和 IL-6 都是具有广泛生物学效应的多功能细胞因子。TNF-α 是最重要的炎性因子,它能作用于多种细胞,作为诱导细胞反应中的最初介质,在细胞和亚细胞水平上激发一系列级联反应或“瀑布”效应,诱导 IL-6 等多种炎症因子。作用于内皮细胞增加毛细血管通透性,并导致局部缺血和血栓形成;通过激活炎症细胞,上调黏附分子、一氧化氮和氧自由基等损害组织。IL-6 主要由单核细胞在 IL-1、TNF-α 等诱导下产生,也可由激活巨噬细胞、内皮细胞或纤维细胞等产生。它除对血管内皮细胞及炎细胞具有直接的激活和毒性作用外,更主要的是诱导急性期白细胞的合成,催化和放大炎症反应和毒性作用,造成组织细胞的损害^[1]。

大量研究证实,创伤、各种骨科手术^[2-3],尤其多发性骨折患者中 TNF-α、IL-6 早期皆有升高^[4-5],而且是急性炎症期最为重要的细胞因子和介质^[6],它们可导致发热、血沉增快和凝血等级联反应。在本研究中,创伤入院第 2 天,患者外周血清中 TNF-α、IL-6 的含量都有不同程度的升高,但个体之间存在差异,即相同 ASA 评分、受伤部位、同性别、同年龄的患者

表 2 不同时间 3 组间 TNF-α 及 IL-6 含量比较($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

Tab.2 Comparison of the contents of TNF-α and IL-6 among 3 group at different times($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

分组	例数(例)	TNF-α				IL-6			
		入院 2 d	入院 7 d	术后 2 d	术后 7 d	入院 2 d	入院 7 d	术后 2 d	术后 7 d
A 组	20	84.30±55.02	13.30±6.10	14.40±5.70	11.00±4.14*	45.92±10.69	29.30±6.30	32.42±7.8	212.64±5.14*
B 组	20	64.20±50.72	10.30±4.13	13.64±12.23	11.08±4.03*	36.51±11.70	221.38±5.13	40.65±12.23	9.08±3.73*
C 组	20	60.46±38.73	9.35±2.60 ^{△▽}	16.44±9.15	8.59±2.29 ^{△▽}	54.086±12.30	33.08±9.87 ^{△▽}	29.71±6.71	6.65±2.29 ^{△▽}
F 值		1.40	4.14	0.47	4.27	0.82	3.08	1.04	6.59
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01

注:与 A 组比较,△*P*<0.05;与 B 组比较,▽*P*<0.05;与入院第 2 天比较,**P*<0.01

Note:Compared with group A,△*P*<0.05;compared with group B,▽*P*<0.05;compared with the 2nd days after admission,**P*<0.05

之间,其测量数值都不相同,这可能与不同个体间的体质及耐受创伤打击的能力有关及这两种细胞因子的基因多态性有关。入院后第 7 天及术后第 7 天,各组患者血清中的 TNF- α 、IL-6 的含量明显下降,以加用通脉汤的 C 组最明显,大多数接近正常水平,这可能与疼痛减轻及消炎、中药活血化瘀药物的作用有关。手术会增加软组织损伤、出血及患者的应激反应,本次研究中,术后 2 d TNF- α 、IL-6 的含量又迅速增高,以 A 组升高最为明显,B 组次之,C 组最低,不同的个体间接受相同手术其测定值也不相同,其可能与手术持续时间^[7]和周围软组织创伤^[8]、通脉汤作用等因素有关,与入院第 7 天及术后第 7 天比较,差异有统计学意义。

同时,从统计结果看,3 组药物对降低血清中的 TNF- α 、IL-6 均有效,但以 C 组下降最明显,说明加用中药通脉汤对降低血清中的 TNF- α 、IL-6 更有效。

加用通脉汤之所以能取得较好的效果,中医理论认为:跌打损伤后必伤及气血,出现气滞血瘀或血不循经血瘀引发气滞,故均为气滞血瘀证,血脉受损,血溢脉外,气滞血瘀,加之风毒外侵,或郁瘀化热而致瘀热互结。正如《杂病源流犀浊·跌扑闪挫源流》云:“忽然闪挫,气必为之震,震则激,激则壅,壅则气之周流一身者,忽因所壅,而凝聚一处,是气失其所以为气矣,气运夫血,血本随气矣周流,气凝血则亦凝,气凝在何处,则血亦凝在何处矣,夫至气滞血瘀则作肿作痛,诸变百出”。所以创伤或手术后早期主张大剂量行气活血破瘀凉血之品,而通脉汤具有行气破瘀、凉血疏风之功,符合中医对于创伤后的病机的认识。方中以三棱、莪术君药,以攻坚破瘀;辅以桃仁、红花、山甲、角刺、土鳖、水蛭、田七、丹参补血逐瘀,使祛瘀而不伤正为臣;佐以生地、花粉养阴润燥,祛瘀而不伤阴血;以栀子、丹皮、红条紫草、荆芥疏风凉血解毒。全方特点是既攻坚逐瘀又能行气分郁结,活血而不耗血,祛瘀又能生新,使气血通畅、脏腑调和、肿痛自消。

总之,通脉汤对于股骨干骨折围手术期致炎因子 TNF- α 、IL-6 有明显的降低、抑制作用,在一定程度上避免了致炎因子 TNF- α 、IL-6 本身及与其他因子所致的各种并发症。有作者研究,证实补肾活血类中药有抑制上述因子分泌的功能^[9]。但由于中药复方由多个药物组成,其每个中药的有效成分和作用机制尚未认识清楚,药物之间的相互作用及作用于机体的分子机制及通路在所能查到的文献中未见报道,尚不能阐述通脉汤的具体作用机制,本研究只是对本方的疗效做了一个初步的探索和观察,存在诸多不足,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 杨峰, 陈斌. 严重创伤后多器官功能障碍综合征的病理生理变化[J]. 国外医学:外科学分册, 2005, 32(2): 126-129.
- [2] Clementsen T, Krohn CD, Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2006, 66(6): 535-542.
- [3] Hashimoto T, Hiruta H, Yamada Y, et al. Changes in cytokines during perioperative period of hip arthroplasty in patients older than 80 years of age[J]. Masui, 2003, 52(11): 1214-1217.
- [4] Sun TS, Chen XB, Liu Z, et al. Relationship between the operation time of multiple fractures with system inflammation changes and clinical outcomes[J]. Chin J Surg, 2008, 46(13): 961-965.
- [5] Heinrich PC, Behrmann L, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation[J]. Biochim J, 2003, 15: 1-20.
- [6] Clementsen T, Krohn CD, Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2006, 66(6): 536-542.
- [7] Minetto MA, Oprandi G, Saba L, et al. Serum interleukin-6 response to elective total hip replacement surgery[J]. Int Orthop, 2006, 30(3): 172-176.
- [8] Hong X, Ye TH, Zhang XH, et al. Changes of interleukin-6 and related factors as well as gastric intramucosal pH during colorectal and orthopaedic surgical procedures[J]. Chin Med Sci J, 2006, 21(1): 57-61.
- [9] 李念虎. 补肾活血中药含药血清对滑膜细胞分泌 TNF- α 、IL- β 水平的影响[J]. 中国骨伤, 2007, 20(5): 302-303.

(收稿日期: 2010-02-05 本文编辑: 连智华)

纪念幼山先生百年诞辰暨上海石氏伤科学术研讨会通知

上海石氏伤科肇端于石兰亭先生, 19 世纪 70 年代由江苏无锡迁至上海, 后经其子晓山先生, 孙筱山、幼山先生传承发展, 成为江南著名的骨伤流派。为了缅怀前辈的学者风范, 弘扬石氏伤科学术精髓, 研讨石氏伤科百年传承与发展, 丰富当代中医骨伤科学内涵, 上海中医药大学将于 2010 年 10 月 16 日在上海举办“纪念幼山先生百年诞辰暨上海石氏伤科学术研讨会”, 届时还将筹备成立“上海石氏伤科学友会”, 欢迎石氏伤科传人和骨伤界同仁索取会议详细资料, 也可登录石氏伤科网站(www.shishishangke.org)了解详情。承办单位: 上海中医药大学附属曙光医院(上海市普安路 185 号, 邮编: 200021); 联系人: 石瑛(13621612201)、黄仕荣(13661618569), E-mail: sssk2010@163.com, 电话: 021-53821650 转 525。