

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.032

桃红四物汤对膝关节骨折患者血沉,CRP 及 TNF- α 水平的 影响及其临床疗效*

汪永泉¹ 李 忠² 李孟泽¹ 王 森¹ 安 跃¹

(1 泸州市中医医院骨伤科 四川 泸州 646000; 2 西南医科大学附属医院骨关节科 四川 泸州 646000)

摘要 目的:探讨桃红四物汤在膝关节骨折中的应用及对血沉、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**112 例膝关节骨折患者按抽签法分为对照组与实验组,各 56 例,对照组予以常规治疗,实验组基于对照组加用桃红四物汤治疗,比较两组血沉、CRP、TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)、红细胞比积、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度、中医症候积分、膝关节功能。**结果:**实验组血沉、CRP、TNF- α 、IL-1、红细胞比积、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度低于对照组($P<0.05$)。实验组中医症候积分低于对照组($P<0.05$)。实验组膝关节功能优良率高于对照组($P<0.05$)。**结论:**桃红四物汤可促进膝关节功能的恢复,降低血沉、CRP、TNF- α 水平,值得推广。

关键词:膝关节骨折;桃红四物汤;血沉;C 反应蛋白;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R683 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)19-3726-04

Effects of Taohong Siwu Decoction on Levels of Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP and TNF- α in Patients with Knee Fractures and Its Clinical Efficacy*

WANG Yong-quan¹, LI Zhong², LI Meng-ze¹, WANG Sen¹, AN Yue¹

(1 Orthopedics and traumatology of TCM Hospital of Luzhou, Luzhou, Sichuan, 646000, China;

2 Department of Orthopaedic Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical and Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT Objective: To research the application of taohong siwu decoction in treatment of knee fractures and the influence on serum levels of erythrocyte sedimentation rate, c-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods:** 112 cases with knee fractures who were treated in our hospital were selected and divided into the control group and the experimental group, with 56 cases in each group. The patients in the control group were treated with conventional method, while the patients in the experimental group were treated with taohong siwu decoction on the basis of the control group. Then the erythrocyte sedimentation rate, CRP, TNF- α , interleukin-1 (IL-1), red blood cells, plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, TCM symptoms integral and the knee functions of patients were observed and compared between the two groups before and after the treatment. **Results:** The erythrocyte sedimentation rate, CRP, TNF- α , IL-1, red blood cells, plasma viscosity, whole blood low shear viscosity and whole blood high shear viscosity of the experimental group were lower than those of the control group ($P<0.05$). The TCM symptom score of the experimental group was lower than that of the control group ($P<0.05$). The knee functions of the experimental group was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Taohong siwu decoction can promote the knee functions and reduce the levels of blood sedimentation, CRP and TNF- α , which is worthy of clinical application.

Key words: Knee fracture; Taohong siwu decoction; Blood sedimentation; C-reactive protein; TNF- α

Chinese Library Classification (CLC): R683 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3726-04

前言

膝关节骨折是骨科多发性疾病,早期因毛细血管破裂可引起出血,增加血管壁通透性,导致组织内的压力上升,可出现局部肿胀、疼痛、瘀斑等症^[1]。对于手术指征明确者应尽早实施外科手术,利于早期康复锻炼,恢复膝关节功能^[2]。但外科手术存在一定的创伤,可刺激机体分泌过多的炎性因子,加剧炎症

反应,引起血管栓塞、感染等骨折并发症的出现^[3,4]。常规西医抗炎有一定的效果,目前中医疗法已广泛应用于骨折治疗,且效果肯定^[5]。桃红四物汤是治疗骨伤的代表方剂,主活血化瘀之功效^[6]。本研究旨在桃红四物汤在膝关节骨折中的应用及对血沉、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响展开探讨。

1 资料与方法

* 基金项目:四川省教育厅科研项目(08ZA112)

作者简介:汪永泉(1975-),男,本科,主治医师,研究方向:四肢创伤,电话:18015757927

(收稿日期:2016-12-26 接受日期:2017-01-20)

1.1 一般资料

选择 2014.2~2016.2 于我院就诊的 112 例膝关节骨折患者,纳入与中西医诊断吻合;单侧膝关关闭合性骨折;手术指征明确;受伤至入院时间在 6 h 以内;凝血功能未见异常;无药物使用禁忌症;非妊娠及哺乳期。排除骨髓炎、骨肿瘤等病理性骨折;多发性骨折;伴内脏、神经、血管损伤;伴心、肝肾等基础疾病。本研究已通过医院伦理委员会许可,且家属及患者均签署知情同意书,按抽签法予以分组。对照组有例 31 男,有 25 例女;年龄 20~60 岁,平均(36.79±6.23)岁;受损至入院时间 2~6h,平均(3.28±0.74)h;损伤原因:有 14 例重物压伤,有 19 例摔伤,有 23 例车祸伤。实验组有例 34 男,有 22 例女;年龄 18~62 岁,平均(35.81±6.47)岁;受损至入院时间 2~6 h,平均(3.24±0.72)h;损伤原因:有 14 例重物压伤,有 22 例摔伤,有 20 例车祸伤。两组一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),存在比较性。西医诊断标准^[7]:明确外伤史;伴膝关节肿胀、疼痛、畸形、骨擦音和功能障碍;X 线提示骨连续性或者完整性产生破坏。中医诊断标准^[8]:主症:骨折、肿胀、疼痛及瘀斑;次症:尿赤、口渴、便秘、脉数、舌红苔黄。

1.2 方法

对照组予以常规治疗,参照不同骨折部位制定手术方案,并选用相应内固定材料。术毕予以弹力绷带包扎,抬高患肢,指导患者按照循序渐进原则进行早期的功能锻炼。术后 3 d 内予以抗生素预防感染,将 2.0 g 头孢西丁钠(山东益康药业股份有限公司,2 mL:0.15 g,1.0 g,国药准字 H20055570,批号 140108)与 100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释(太原市福兰德制药有限公司,100 mL:0.9 g,国药准字 H20013130,批号 140120)后予以患者缓慢静脉滴注,每天 2 次;部分无法耐受头孢西丁钠者予以 1 g 克林霉素(合肥兆峰科药业有限公司,国药准字 H20054699,批号 140123)与 100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释后予以患者缓慢静脉滴注,每日 2 次。明显疼痛者予以止痛处理,并行水电解质的平衡、营养支持等综合治疗。实验组基于对照组加用桃红四物汤治疗,方药组成:桃红 15 g、红花 15 g、熟地黄 15 g、川芎 15 g、芍药 10 g、当归 10 g、党参 15 g、黄芪 30 g、桑枝 10 g、补骨脂 15 g、骨碎补 15 g、三七粉 2 g。失眠者可加用酸枣仁及远志;纳差者可加用鸡血藤;肤温高、发热者可去黄芪,加用野菊花、金银花。每日 1 剂,取 1000 mL 清水煎至 400 mL,早晚各温服 200 mL,连用 7 d。

1.3 观察指标

抽取两组患者术毕及术后 7 d 时 4 mL 外周空腹静脉血,常规处理后保存待检。予以 Monitor-20 型全自动血沉仪(桂林中辉科技发展有限公司)检测血沉,试剂盒由广东新南方青蒿药业有限公司提供。予以酶联免疫吸附法检测 CRP、试剂盒由安徽生物药业有限责任公司提供;予以免疫比浊法检测 TNF- α 、试剂盒由江西国药有限责任公司提供;予以电化学发光法检测 IL-1,试剂盒由福州福药制药有限公司提供。予以 LBY-N6 型全自动血液流变仪检测红细胞比积、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度,试剂盒分别由福建科瑞药业有限公司、辽宁丹生生物制药有限公司、大同市云岗制药有限公司、昆明龙津药业有限公司提供。

1.4 中医症候积分

术毕及术后 7d 时的肿胀、疼痛、瘀斑分为 4 个级别,分别计作 0、1、2、3 分。肿胀:严重肿胀,且触之硬,计作 3 分;明显肿胀,且触之比较硬,计作 2 分;肿胀,但触之较软,计作 1 分;未见肿胀计作 0 分。疼痛:疼痛无法耐受,并对睡眠构成影响,计作 3 分;中度疼痛,但基本可以耐受,且未对睡眠构成影响,计作 2 分;轻度疼痛,可以耐受,计作 1 分;未见疼痛,计作 0 分。瘀斑:颜色深,且面积在 10 cm² 以上,计作 3 分;颜色相对较深,面积在 5 cm²~10 cm² 之间,计作 2 分;颜色较浅,面积在 5 cm² 以下,计作 1 分;未见瘀斑,计作 0 分。

1.5 膝关节功能

于术后 6 个月时进行,优:能够自主活动,下蹲与站立时动作比较协调,活动度丢失在 15° 以下;良:能够自主活动,下蹲屈膝角度在 100° 以上,活动度丢失在 20°~30° 之间;可:基本能够完成自主活动,下蹲屈膝角度在 90°~100°,活动度丢失在 30°~70° 之间;差:无法完成自主活动,下蹲屈膝角度在 90° 以下,活动度丢失在 70° 以上。

1.6 统计学分析

选择 SPSS18.0 行数据统计,用($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,组间比较用 t 检验,用[(n)%]表示计数资料,比较用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血沉比较

治疗前,比较两组血沉无差异($P>0.05$);治疗后,两组血沉均较治疗前降低,实验组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血沉比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of erythrocyte sedimentation rate between the two groups before and after the treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	ESR(mm/h)
Control group	56	Before treatment	31.38±4.45
		After treatment	18.23±2.69
Experimental group	56	Before treatment	30.67±4.29
		After treatment	14.51±2.11

Note: compared with control group after treatment, ^a $P<0.05$; compared with before treatment, ^b $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-1 比较

治疗前,比较两组 CRP、TNF- α 、IL-1 无差异($P>0.05$);治

疗后,两组 CRP、TNF- α 、IL-1 均较治疗前降低,实验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-1 比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum levels of CRP, TNF- α and IL-1 between the two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1(ng/L)
Control group	56	Before treatment	9.24 $\pm$ 1.36	437.96 $\pm$ 62.58	223.45 $\pm$ 31.86
		After treatment	4.26 $\pm$ 0.60 [#]	350.49 $\pm$ 50.44 [#]	72.43 $\pm$ 10.32 [#]
Experimental group	56	Before treatment	9.59 $\pm$ 1.35	435.80 $\pm$ 61.14	220.17 $\pm$ 31.46
		After treatment	3.22 $\pm$ 0.46 ^{Δ #}	316.65 $\pm$ 45.80 ^{Δ #}	51.48 $\pm$ 7.32 ^{Δ #}

Note: compared with control group after treatment, ^Δ P<0.05; compared with before treatment, [#]P<0.05.

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

均较治疗前降低,实验组下降更明显,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

治疗前,比较两组血液流变学指标无差异(P>0.05);治疗后,两组红细胞比积、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of blood rheology indexes between the two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	HHematocrit(%)	PPlasma viscosity (mPa·s)	LLow shear viscosity of whole blood(mPa·s)	HHHigh shear viscosity of whole blood(mPa·s)
Control group	56	Before treatment	43.27 $\pm$ 6.25	2.16 $\pm$ 0.30	18.54 $\pm$ 2.65	6.44 $\pm$ 0.93
		After treatment	37.42 $\pm$ 5.32 [#]	1.55 $\pm$ 0.24 [#]	14.22 $\pm$ 2.06 [#]	4.85 $\pm$ 0.72 [#]
Experimental group	56	Before treatment	42.68 $\pm$ 6.44	2.18 $\pm$ 0.32	17.83 $\pm$ 2.56	6.29 $\pm$ 0.89
		After treatment	33.11 $\pm$ 4.85 ^{Δ #}	1.24 $\pm$ 0.19 ^{Δ #}	11.60 $\pm$ 1.69 ^{Δ #}	4.13 $\pm$ 0.62 ^{Δ #}

Note: compared with control group after treatment, ^Δ P<0.05; compared with before treatment, [#]P<0.05.

2.4 两组患者治疗前后中医症候积分比较

两组肿胀、疼痛、瘀斑积分均较治疗前降低,实验组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

治疗前,比较两组中医症状积分无差异(P>0.05);治疗后,

表 4 两组患者治疗前后中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of TCM symptom score between the two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	Swelling	Pain	eEcchymosis
Control group	56	Before treatment	2.06 $\pm$ 0.31	2.33 $\pm$ 0.34	2.11 $\pm$ 0.31
		After treatment	0.31 $\pm$ 0.05 [#]	0.65 $\pm$ 0.09 [#]	0.57 $\pm$ 0.09 [#]
Experimental group	56	Before treatment	2.03 $\pm$ 0.29	2.29 $\pm$ 0.33	2.09 $\pm$ 0.29
		After treatment	0.26 $\pm$ 0.04 ^{Δ #}	0.42 $\pm$ 0.06 ^{Δ #}	0.31 $\pm$ 0.04 ^{Δ #}

Note: compared with control group after treatment, ^Δ P<0.05; compared with before treatment, [#]P<0.05.

2.5 两组患者膝关节功能比较

(P<0.05),见表 5。

实验组膝关节功能优良率高于对照组,差异有统计学意义

表 5 两组患者膝关节功能比较[(例)%]

Table 5 Comparison of knee function between the two groups[(n)%]

Groups	n	Excellent	Good	Can	Poor	Excellent rate
Control group	56	32(57.14)	7(12.50)	4(7.14)	13(23.22)	43(76.78)
Experimental group	56	44(78.58)	5(8.93)	3(5.35)	4(7.14)	52(92.85) ^Δ

Note: compared with control group after treatment, ^Δ P<0.05.

3 讨论

膝关节是构造最为复杂的关节,可于机体运动及负重中发挥关键作用^[9]。切开复位内固定是西医治疗膝关节骨折的主要方式,良好的固定可促进肢体外形及功能的恢复^[10]。但骨折能诱导机体出现多种病理变化,导致机体代谢、神经内分泌改变^[11]。

现代医学指出,骨折早期应尽可能的进行患肢韧带、肌腱收缩活动,促进局部血液循环,避免关节周围组织产生粘连与萎缩^[12]。

传统医学认为骨折属气滞血瘀症,骨折可使筋骨受损,肢体损于外,引气血内伤,营卫不贯,脏腑失和^[14]。气血于外可滋养筋骨、皮肉,于内可充盈五脏六腑,温阳肢体,贯通全身,以供机体代谢。气为血之帅,血为气之母,气血互为依附,气结引血

凝,气虚致血虚,气竭则血亡;反之血凝引气滞,血虚致气虚,血亡则气竭^[14]。淤去、新生及骨合是骨折愈合的基本过程,临床应以活血、行气、化瘀为治疗之关键^[15]。桃红四物汤主要由桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归等组成,方中桃仁入大肠、心肺经,可润肠通便,养血化淤;红花入肝、心经,可通络去痛,活血化淤^[16]。熟地黄性温,味甘,入肝肾经,可益精填髓、补血行气;白芍可养血调经、平肝镇痛,敛阴止汗。当归可补血活血、止痛、通便。川芎可调畅气血,活血行气。全方可起养血活血、通络止痛、化瘀生新之功。现代药理学发现桃红四物汤具有降低血液黏稠度、抗菌消炎、调节免疫、增强骨密度、促进骨折愈合等多种药理学作用^[17]。

骨折及手术等创伤可刺激机体产生程度强烈的应激反应,从而出现过度的炎症反应,导致血沉加快,血沉作为一种炎症感染的典型标志物,能够直观反映机体炎症的动态变化、发展程度等^[18]。CRP 是一种由肝脏合成并分泌的时相蛋白,炎症急性期其可特异性结合 T 淋巴细胞,使细胞功能产生变化,还可使血小板活性受到抑制,机体出现创伤、炎症时其水平可于短时间内大幅度上升,是反应机体创伤程度的敏感指标^[19]。TNF- α 是多由巨噬细胞及单核细胞合成并分泌,是机体应激反应时生成的主要炎性介质,其浓度较低时可促进破骨细胞生成可溶性因子,诱导新骨生成,反之可抑制骨折愈合。IL-1 主要来自活化的单核巨噬细胞,局部低浓度时可参与机体的免疫调节,诱导 T 淋巴细胞的活化,利于 B 淋巴细胞的增殖,并促进抗体的分泌;IL-1 过度产生时能够使机体出现发热,并形成恶病质^[20]。本研究显示,桃红四物汤治疗后血沉、CRP、TNF- α 、IL-6 水平均明显降低,表明桃红四物汤可使机体应激反应减轻,抑制炎症反应,利于炎症的吸收。同时研究指出骨折可使血液流变学指标产生相应改变,诱导红细胞比积、血浆黏度、全血低切黏度、全血高切黏度等上升,导致血液呈高凝状态,增加血栓形成的风险。本研究结果显示,桃红四物汤治疗后血液流变学指标均明显降低,表明其可促进机体微循环,利于血流状态的改善,为骨折端提供良好的血供,促进骨折愈合。同时,桃红四物汤治疗后中医症候积分得到明显改善,且膝关节功能也基本恢复,表明其可促进患者症状的缓解,减轻痛苦,利于膝关节功能的改善及恢复。

综上所述,桃红四物汤可促进膝关节功能的恢复,降低血沉、CRP、TNF- α 水平,值得推广。

参考文献(References)

- [1] Pezeshki S, Vogl TJ, Pezeshki MZ, et al. Association of the type of trauma, occurrence of bone bruise, fracture and joint effusion with the injury to the menisci and ligaments in MRI of knee trauma [J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2016, 6(1): 161-166
- [2] Kovalak E, Can A, Stegemann N, et al. Total knee arthroplasty after osseous ankylosis of the knee joint [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2015, 49(5): 503-507
- [3] Wang L, Guo TZ, Wei T, et al. Bisphosphonates Inhibit Pain, Bone Loss, and Inflammation in a Rat Tibia Fracture Model of Complex Regional Pain Syndrome[J]. Anesth Analg. 2016, 123(4): 1033-1045
- [4] Hurtgen BJ, Ward CL, Garg K, et al. Severe muscle trauma triggers heightened and prolonged local musculoskeletal inflammation and impairs adjacent tibia fracture healing [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2016, 16(2): 122-134
- [5] Aycock KI, Campbell RL, Lynch FC, et al. The Importance of Hemorheology and Patient Anatomy on the Hemodynamics in the Inferior Vena Cava[J]. Ann Biomed Eng, 2016, 44(12): 3568-3582
- [6] Zhao C, Chen J, Yu B, et al. Effect of modified taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(1): 10-14
- [7] Carter K, Nesper A, Gharahbaghian L, et al. Ultrasound Detection of Patellar Fracture and Evaluation of the Knee Extensor Mechanism in the Emergency Department [J]. West J Emerg Med, 2016, 17(6): 814-816
- [8] Wang M, Bao Z, Zhao N. Classification and reduction manipulation of fractures in Chinese traditional Mongolian osteopathy [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(1): 122-126
- [9] Little RM, Milewski MD. Physeal fractures about the knee [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2016, 9(4): 478-486
- [10] Frosch KH, Krause M, Frings J, et al. Posttraumatic deformities of the knee joint: Intra-articular osteotomy after malreduction of tibial head fractures[J]. Unfallchirurg, 2016, 119(10): 859-876
- [11] Mannil M, Andreisek G, Weishaupt D, et al. Chronic sports injuries of the knee joint[J]. Radiologe, 2016, 56(5): 445-456
- [12] Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture[J]. J Psychosom Res, 2014, 77(3): 219-225
- [13] Tomlinson RE, Silva MJ, Shoghi KI. Quantification of skeletal blood flow and fluoride metabolism in rats using PET in a pre-clinical stress fracture model[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(3): 348-354
- [14] Kekatpure A, Ahn T, Lee SJ, et al. Arthroscopic Reduction and Internal Fixation for Pipkin Type I Femoral Head Fracture: Technical Note [J]. Arthrosc Tech, 2016, 5(5): e997-e1000
- [15] Berglundh S, Malmgren L, Luthman H, et al. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(2): 727-735
- [16] Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, et al. Initiation of tumor necrosis factor α antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(7): 1085-1094
- [17] Wang Y, Ning H, Wang Z. Effect and nursing study of traditional Chinese medicine preparation huayu zhitong powder in the treatment of distal radius fracture[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(2): 755-759
- [18] Wu ZJ, He JL, Wei RQ, et al. C-reactive protein and risk of fracture: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(1): 49-57
- [19] Hsueh TP, Chiu HE. Traditional Chinese medicine speeds-up humerus fracture healing: two case reports [J]. Complement Ther Med, 2012, 20(6): 431-433
- [20] Bitik B, Mercan R, Tufan A, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective[J]. Eur J Rheumatol, 2015, 2(4): 131-134