

桃红四物汤加减对四肢骨折患者术后血清炎症因子及血液流变学指标的影响

张桢阳^{1△} 丁积勇¹ 孟永久¹ 王敏龙¹

[摘要] 目的:观察桃红四物汤加减对四肢骨折患者术后血清炎症因子及血液流变学指标的影响,为临床治疗提供参考。方法:回顾性分析2017年12月至2019年7月收治的106例四肢骨折患者的临床资料,所有患者均给予常规手术治疗及抗感染等药物治疗,并在此基础上采用桃红四物汤加减治疗。记录治疗前后疼痛评分、肿胀程度评分、骨痂生长评分、炎症状态指标及血液流变学指标变化。结果:治疗后患者的疼痛评分及肿胀程度评分较治疗前显著下降,骨痂生长评分较治疗前上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后患者白细胞介素-2(IL-2)及白细胞介素-10(IL-10)水平较治疗前上升,白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及全血黏度、血浆黏度、红细胞压积水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:桃红四物汤加减可改善四肢骨折术后血清炎症因子水平和血液流变学指标,减轻疼痛和肿胀程度,促进骨折愈合。

[关键词] 桃红四物汤;四肢骨折;炎症状态;血液流变学

[中图分类号] R683.4 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2020)11-0046-04

四肢骨折是临床常见的外伤性疾病,疼痛、肿胀是其常见症状,不仅增加患者的痛苦,影响其睡眠和休息,也不利于患者进行早期康复训练而影响功能恢复。尤其是下肢骨折疼痛、肿胀可引起卧床时间延长,增加下肢深静脉血栓、褥疮等并发症风险^[1]。西医对于四肢骨折后疼痛肿胀以抗感染、抗炎、镇痛等对症治疗为主,非甾体类镇痛药物的短期镇痛效果良好,但停药后疼痛症状再次出现,长期用药可引起多种不良反应^[2]。中医学理论认为,四肢骨折属于“骨折筋伤”之范畴,离经之血形成瘀血,瘀不去则骨不能接,治则以行气活血、化瘀止痛为法^[3]。桃红四物汤方出自《医宗金鉴》,是中医骨伤科治疗气滞血瘀证的经典方剂,在骨折后疼痛、肿胀症状的改善方面具有良好的效果^[4]。但目前的临床研究仅限于症状改善方面,对机体炎症因子水平的影响相关研究较少。本研究观察了桃红四物汤加减对四肢骨折后微炎症状态及骨折愈合的影响,为临床治疗提供参考,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析本院2017年12月至2019年7月收治的106例四肢骨折患者的临床资料,其中男58例,女48例;年龄18~61岁,平均 (44.36 ± 10.88) 岁;发

病时间1~24 h,平均 (7.55 ± 2.18) h。骨折部位:股骨干骨折38例,桡排骨骨折25例,尺桡骨干骨折21例,尺桡骨远端骨折22例。受伤原因:车祸伤54例,高处坠落伤32例,压砸伤20例。基础疾病:高血压病18例,糖尿病11例,高血脂症7例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:1)符合《骨与关节损伤》^[5]中的诊断标准,并经X线片明确诊断;2)年龄 ≥ 18 岁;3)均为单纯性骨折;4)均为闭合性骨折;5)临床资料完整。

排除标准:1)病理性骨折、粉碎性骨折及开放性骨折;2)合并神经、血管损伤;3)重要脏器功能不全或合并重要脏器损伤、精神疾病或全身感染性疾病;4)处于妊娠或哺乳期女性;5)过敏体质;6)长期服用抗凝药物。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者均给予常规手术治疗,术后给予抗感染、促进骨折愈合的药物进行治疗,术后在同一组医生的指导下早期下床活动,进行康复训练。在此基础上给予所有患者桃红四物汤加减治疗,桃红四物汤基本方用桃仁15 g,红花15 g,当归10 g,川芎10 g,赤芍10 g,熟地黄10 g。伴气虚多汗者加黄芪、浮小麦;疼痛较甚者加延胡索、乳香。上肢骨折加引经药桑枝,下肢骨折加引经药怀牛膝。上药每日一剂,浓煎至200 mL,分早晚两次温服,连续服用2周。

¹ 浙江省绍兴市中医院骨伤科创伤二区(浙江 绍兴,312000)

[△] 通信作者 E-mail:goupou115953@163.com

2.2 观察指标和检测方法

记录患者治疗前后疼痛评分、肿胀程度评分、骨痂生长评分、炎性状态指标及血液流变学指标变化。

分别于治疗前、治疗 2 周后清晨抽取患者的空腹静脉血,分为两份。一份以 3 000 r/min 的转速离心 10 min 取血清,冻存于-20 ℃ 冰箱,采用酶联免疫吸附法批量检测白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。检测仪器:试剂盒生产厂家为美国 R&D 公司。另一份检测全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等血流变指标,检测仪器为天津市唐宇医疗器械科技发展有限公司 LB-2A 血流变分析仪。

2.3 评分标准

疼痛评分:采用视觉模拟评分(VAS)评价,总分 0~10 分,0 分表示无疼痛,10 分表示最剧烈疼痛,分数越高患者疼痛越严重。

肿胀程度评分:1 分,皮肤存在皮纹,仅稍肿胀;2 分,皮纹消失,皮肤肿胀,但不存在张力水疱;3 分,皮纹消失,皮温高,皮肤肿胀发亮,可见张力水疱。

骨痂生长评分:包括骨痂量、骨痂密度、骨痂边缘,

每项分值 0~4 分,分值越高提示恢复越好。骨痂量、骨痂边缘采用直接数字 X 线摄影(DR)测量,骨痂密度采用双能 X 线骨密度仪(DEXA)测量。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 处理数据,计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,治疗前后差异比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗前后疼痛及肿胀程度评分比较

治疗后患者的疼痛及肿胀程度评分较治疗前显著下降,骨痂生长评分较治疗前上升($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后疼痛及肿胀程度评分($\bar{x} \pm s$)

时间	疼痛评分	肿胀程度评分
治疗前	8.36±1.27	2.09±0.51
治疗后	3.17±0.76	0.97±0.25
t	36.103	20.302
P	<0.01	<0.01

3.2 治疗前后炎性状态指标比较

治疗后患者 IL-2 及 IL-10 水平较治疗前上升,IL-8 及 TNF-α 水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后炎性状态指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	IL-2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-10($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF-α($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗前	4.46±1.85	25.41±5.23	26.94±4.11	34.72±6.17
治疗后	9.12±1.64	14.56±3.14	47.51±5.24	61.77±6.96
t	13.722	12.949	22.487	21.172
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3.3 治疗前后血液流变学指标比较

治疗后患者全血黏度、血浆黏度、红细胞压积水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	全血黏度/ ($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	血浆黏度/ ($\text{mPa} \cdot \text{s}$)	红细胞 压积/%
治疗前	5.18±0.41	2.05±0.29	52.44±4.03
治疗后	4.65±0.31	1.57±0.31	42.12±3.47
t	7.507	8.231	14.127
P	<0.01	<0.01	<0.01

3.4 治疗前后骨痂生长评分比较

治疗后患者骨痂量、骨痂密度、骨痂边缘评分较治疗前上升,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后骨痂生长评分比较($\bar{x} \pm s$)

时间	骨痂量	骨痂密度	骨痂边缘
治疗前	0.29±0.10	0.22±0.08	0.26±0.05
治疗后	3.47±0.81	3.54±0.62	3.41±0.85
t	28.366	38.663	26.933
P	<0.01	<0.01	<0.01

4 讨论

四肢骨折手术治疗可对骨折断端产生牢固的内固定效果,有利于骨折愈合。但骨折伤情及手术创伤使局部软组织遭受二次打击,植入内固定物还可激活或加剧抗炎/促炎系统,引起过度炎症反应^[6]。动物实验及临床研究均证实,骨折后局部肿胀、疼痛、骨折断端延迟愈合或不愈合的发生除了与手术无菌操作不规范、内固定使用不恰当、功能锻炼不科学等相关外,还与过度炎症反应有关^[7-8]。促炎症细胞因子、炎症介质大量释放引起骨折部位组织发生炎症反应,导致局部肿胀、疼痛。疼痛可引起肌肉反射性痉挛,造成静脉回流障碍、血管通透性增加,加重组织间隙水肿,严重者甚至会出现软组织坏死、骨坏死等严重后果^[9]。目前西医临床多采用非甾体抗炎药短暂控制炎症和疼痛、缓解患者的痛苦,但其胃肠道不良反应也不容忽视,不可长期服用^[10]。

中医学理论认为骨折、手术均可损伤气血,使离经之血妄行,恶血留滞成瘀而致气血运行失常,使瘀不得

去,折不能续。离经之血外溢于肌肤而出现局部肿胀、疼痛、瘀斑等^[11]。《辨证录》有云:“跌打损伤,皆瘀血在内而不散也。血不活者瘀不去,瘀不去则骨不能接也。”《普济方》有云“若因伤折,内动经络,血行之道,不得,宣通瘀积不散,为肿为痛”,明确指出瘀血是导致肿胀、疼痛的原因^[12]。桃红四物汤是活血化瘀的名方,常用于气滞血瘀证的治疗,方中以桃仁、红花为君药,功擅活血化瘀、通经止痛。甘温之熟地黄、当归为臣药,可滋阴补肝、养血调经。佐以川芎活血行气、化瘀止痛;赤芍养血和营、缓急柔肝。诸药合用,使瘀血去、新血生、气机条畅。桃红四物汤被古代医家推崇为妇科、伤科要方,现代药理学研究也证实桃红四物汤具有改善血流动力学指标、调节微循环、抗氧化、抗衰老、调脂、增强免疫系统功能等多种药理作用^[13-14]。本研究在此基础上进行加减,伴气虚多汗者加黄芪、浮小麦以益气止汗;疼痛较甚者加延胡索、乳香以行气止痛;上肢骨折加桑枝引药上行,下肢骨折加怀牛膝引药下行,通过引经药引药力直达病所,共奏活血养血、祛瘀生新之功效^[15]。

骨折的愈合过程包括瘀去、新生、骨合等过程,分为血肿机化期、原始骨痂形成期、骨痂改造塑形期等三期。血肿机化期一般持续约2~3周,骨折后组织出血,形成血块,血肿逐渐机化,形成纤维连接,该期需要接受活血化瘀法治,因此本研究在骨折后采用桃红四物汤加减治疗2周。本研究发现采用桃红四物汤加减辅助治疗后疼痛评分及肿胀程度评分较治疗前下降,骨痂生长评分较治疗前升高。这一结果提示桃红四物汤加减治疗四肢骨折可减轻患者疼痛和肿胀程度,促进骨折愈合。这一结果与张春闷等^[16]的临床研究结论一致。这是由于桃红四物汤中的活血化瘀类中药可改善局部微循环,加速炎性渗出物吸收,并抑制炎症介质释放而减轻炎症和疼痛、肿胀程度。骨折断端微循环障碍改善后,可增加骨折断端血流灌注和营养代谢,进而促进骨痂形成。

手术创伤打击可引起机体过度炎症反应,抗炎因子、促炎因子失去平衡,外周血中TNF- α 及IL-8等促炎因子水平升高,参与骨折术后机体应激反应和免疫应答^[17]。TNF- α 主要由单核细胞释放,触发细胞因子网络而引起炎症级联反应^[18]。IL-8是一种多功能细胞因子,参与调控炎症反应及免疫反应^[19]。IL-2及IL-10是重要的抗炎因子,可控制过度炎症反应,减轻组织炎性损伤^[20-21]。本研究中采用桃红四物汤加减辅助治疗后IL-2及IL-10水平较治疗前升高,IL-8及TNF- α 水平较治疗前下降。骨折后局部微循环障碍,血流灌注下降是影响骨折愈合的主要原因之一。血液高黏状态可进一步加重局部微循环障碍,因此减轻血

液高黏状态对促进骨折愈合非常重要。本研究发现采用桃红四物汤加减辅助治疗后全血黏度、血浆黏度、红细胞压积等血液流变学指标较治疗前下降。这一结果提示桃红四物汤加减治疗四肢骨折有利于改善血液流变学指标,控制炎症反应,减轻组织炎性损伤。这是由于桃红四物汤中桃仁、红花可抑制炎症介质释放,改善毛细血管通透性,并抑制血小板活化,有利于改善局部微循环。当归、赤芍具有抗炎、抗菌、清除氧自由基作用,并能阻断血栓素A合成而预防血栓形成,改善微循环障碍^[21]。

四肢骨折后疼痛、肿胀症状是影响患者骨折愈合的危险因素,西医对此无特效方法,非甾体类抗炎药物治疗使用不合理还可能引起胃肠道不良反应,进一步加重患者的痛苦。中医药的安全、毒副作用小等优势已得到临床公认,本研究以中医骨伤科经典方剂桃红四物汤为基础进行加减,根据不同的骨折部位加入引经药,再次证实桃红四物汤在减轻四肢骨折患者疼痛和肿胀程度方面的优越性,并通过检测炎症因子及血流动力学指标水平,初步明确了桃红四物汤可通过抑制过度炎症反应、降低血黏度等途径发挥治疗作用,可为今后对桃红四物汤药效机制研究提供参考。

综上所述,桃红四物汤加减可改善四肢骨折术后炎症状态和血液流变学指标,减轻疼痛和肿胀程度,促进骨折愈合。

参考文献

- [1] 赵明,廖怀章,孙江波,等.经皮椎弓根螺钉治疗胸腰段椎体骨折的临床应用[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(9):65-67.
- [2] 冯振中,廖有乔,王维.四肢及骨盆骨折患者DVT发生率及相关影响因素分析[J].创伤外科杂志,2019,21(9):683-686.
- [3] 蔡绍明,李层.复元活血汤加减联合常规功能康复锻炼治疗老年股骨粗隆间骨折疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(25):2765-2767.
- [4] 范联鲲,李超雄,林向全,等.桃红四物汤联合复位外固定术对不稳定型桡骨远端骨折患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(4):814-817.
- [5] 王亦惠.骨与关节损伤[M].3版.北京:人民卫生出版社,2001:192-193.
- [6] KRUPIC F, SADIC S, SEFFO N, et al. Experience of registered nurses in assessing postoperative pain in hip fracture patients with dementia[J]. Medicinski Glasnik, 2018, 15(1):75-80.
- [7] LEWALLEN L W, RIZZO M. Phalangeal fracture during attempted dupuytren's release following clostridial collagenase injection: case report[J]. Journal of Orthopaedic Case Reports, 2017, 7(4):21-24.
- [8] JONATHAN R, PERERA, SAIFUDDIN A, et al. Man-

- agement of benign bone tumours [J]. *Orthopaedics & Trauma*, 2017, 31(3):151-160.
- [9] MARTIN ROWLANDS, GERRIE VAN DE WALT, JIM BRADLEY, et al. Femoral nerve block intervention in neck of femur fracture (FINOF): a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4):e019650.
- [10] PHAM H X, MULLINS M E. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in copperhead snakebite patients [J]. *Clinical Toxicology*, 2018, 56(11):1-7.
- [11] 周宇, 唐杏, 卞恒杰, 等. 锁骨钩钢板治疗锁骨远端 Craig II 型骨折的临床疗效分析 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(1):51-52.
- [12] 王文艳, 康熙雄, 吴中朝, 等. 针刺放血治疗瘀血型腰椎间盘突出症的临床观察 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(9):1236-1237.
- [13] 霍光. 桃红四物汤对股骨远端骨折内固定术后愈合及膝关节功能的影响 [J]. *吉林中医药*, 2019, 39(6):749-752.
- [14] 陈海波, 郑志辉, 林淑贞. 桃红四物汤联合中药熏洗对 Schatzker V 型胫骨平台骨折内固定术后患者愈合情况及炎症因子的影响 [J]. *中国药师*, 2019, 22(8):1461-1464.
- [15] 李盼祥, 田少辉, 刘晓峰, 等. 桃红四物汤联合 PFNA 治疗老年股骨粗隆间骨折临床研究 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(3):34-36.
- [16] 张春阳, 陈瑞全. 桃红四物汤加味联合微创锁定钢板内固定术治疗胫骨中下段骨折临床观察 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(5):28-31.
- [17] 覃剑, 张涛, 董晓俊. 经皮撬拨复位结合夹板外固定治疗儿童前臂骨折 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(1):63-65.
- [18] FERRONI L, GARDIN C, DOLKART O, et al. Pulsed electromagnetic fields increase osteogenetic commitment of MSCs via the mTOR pathway in TNF- α mediated inflammatory conditions: an in-vitro study [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):5108.
- [19] REYNOLDS P S, FISHER B J, MCCARTER J, et al. Interventional vitamin C: a strategy for attenuation of coagulopathy and inflammation in a swine polytrauma model [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(2):57-67.
- [20] MUTENGO M M, MDULUZA T, KELLY P, et al. Low IL-6, IL-10, and TNF- α and high IL-13 cytokine levels are associated with severe hepatic fibrosis in schistosoma mansoni chronically exposed individuals [J]. *Journal of Parasitology Research*, 2018:8754060.
- [21] 赵克义, 尹宗生. T 淋巴细胞亚群及炎症因子与四肢骨折患者术后医院感染的相关性研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(23):3623-3626.

(收稿日期:2020-05-12)

(上接第 45 页)

- [8] 张照潼, 赵光宗, 高兴斌. 腰痹通胶囊与柳氮磺吡啶联合口服治疗强制性脊柱炎 53 例 [J]. *山东医药*, 2015, 55(23):38-39.
- [9] 胡惠民, 彭鹏, 周国坚. 腰痹通胶囊治疗腰椎间盘突出症的近期疗效分析 [J]. *中国临床研究*, 2014, 6(10):15-16.
- [10] 杨金锁. 穴位注射治疗腰椎间盘突出症疗效观察 [J]. *中医临床杂志*, 2016, 28(12):1734-1736.
- [11] SHOKRI E, KAMALI F, SINAIE E, et al. Spinal manipulation in the treatment of patients with MRI-confirmed lumbar disc herniation and sacroiliac joint hypomobility: a quasi-experimental study [J]. *Chiropractic & Manual Therapies*, 2018, 26(1):16.
- [12] CARLA CUNHA, ANA J SILVA, PAULO PEREIRA, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):251.
- [13] HUANG Y, ZHONG Z, YANG D, et al. Effects of swimming on pain and inflammatory factors in rats with lumbar disc herniation [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):2851-2858.
- [14] 牛浩, 赵永泽, 苏振川, 等. 综合手术联合中医辨证治疗腰椎间盘突出疗效及对血 TNF- α 和 IL-6 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(16):1752-1754.
- [15] 刘艳, 刘莹, 张绍昆, 等. 腰椎间盘突出症微创术后功能锻炼对老年患者血清 MMP-3、TNF- α 及 IL-1 β 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19):4675-4678.

(收稿日期:2020-03-17)