

血竭对家兔创伤后并发深静脉血栓形成的干预※

● 邬波* 鞠洋

摘要 目的:探讨中药血竭在防治创伤后并发深静脉血栓形成的作用机理及疗效。方法:将大耳白种家兔90只,运用创伤性肢体深静脉血栓形成造模法造模,造模后随机分3组,各组30只,分别给予血竭组血竭原液3g/L日二次灌胃、低分子肝素组低分子肝素5000u日一次肌注及对照组等量生理盐水灌胃,在不同时间点观察各组试验家兔在用药后的临床体征;生化指标检测,并将数据结果进行统计学处理;并附以彩超检查及病理学检查以确定其血栓发生情况。结果:①血竭可明显改善造模后家兔的临床体征;②血竭可明显改善造模后家兔的血液流变性指标,作用强于低分子肝素及空白对照组($P < 0.05$)。③血竭可明显改善造模后家兔的血凝四项指标,作用与低分子肝素基本相同($P > 0.05$),均优于空白对照组($P < 0.05$),④彩超结果显示血竭与低分子肝素可明显降低DVT的发生率,均优于空白对照组($P < 0.05$)。结论:中药血竭可明显改善血液流变性 & 降低血液粘度,并通过抑制内源性凝血途径和外源性凝血途径,抑制凝血活酶的形成,达到抗血栓的作用。

关键词 血竭 深静脉血栓形成 低分子肝素 大耳白种家兔

深静脉血栓形成(DVT)是常见的创伤骨科并发症,尤其在下肢创伤后极易发生,可遗留严重的后遗症及并发肺栓塞而致死亡,故此对DVT防治的研究具有临床价值及社会意义。

中药血竭有“活血之圣药”及“血液清道夫”之称,是中医特色创伤骨科的常用药,具有活血化瘀、收敛止血等功效,现代药理研究证实,血竭既能使处于高凝状态的血液重新流通,起到活血化瘀作用;又能使处于低凝状态的血液在血管破口处凝固,而使出血停止,起到收敛止血的作用,在中医治疗血证方面具有双向调节作用^[1]。本文针对中药血竭在防治创伤后并发深静脉血栓形成的作用机理方面进行了相关

研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物与药品、仪器 选取健康成年雄性大耳白种家兔共90只,体重2.5~3kg,年龄4个月左右(沈阳市富宁养殖厂);中药血竭,批号0808011(深圳市三九现代中药有限公司);低分子肝素,批号0805011(沈阳泰和堂医药有限公司);高切低切试剂盒、标准指控试剂盒、PT检测试剂盒、APTT检测试剂盒、TT检测试剂盒及Fib检测试剂盒(沈阳市中医院提供);全自动脱水机、生物显微镜、轮转式切片机、包埋机、摊片机、烘片机、载玻片、盖玻片、固体石蜡、无水乙醇、二甲苯、HE染色液、蒸馏水及中性树胶等(由辽宁中医药大学病理生理实验室提供)。

1.2 实验方法 将大耳白种家兔共90只,运用创伤性肢体深静脉血栓形成造模法造模,具体操作为:兔耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠1ml/Kg麻醉,使用以骨科髓内钉打拔器为基础击打装置进行操作,家兔取右侧俯卧位,左大腿根部置打击平台上,触清兔左股骨大转子,将击打头平面紧贴股骨大转子至大转子下

※基金项目 沈阳市科委立项课题(No:082036)

* 作者简介 邬波,男,主任医师,硕士研究生导师。现任中国骨伤人才研究会常务副主席、中国腰椎间盘突出研究中心辽宁分中心负责人、《中国实用临床医学杂志》常务编委、《中华中西医结合杂志》编委、《中国现代临床医学杂志》编委、辽宁省中西医结合骨伤专业委员会主任委员。发表论文数十篇;编写论著《现代中医临证》、《中西医结合骨伤治疗学》等多部。研究方向:创伤骨科。

• 作者单位 辽宁省沈阳市中医院(110004)

1.5cm 范围内,以 4kg 锤击打大腿近端外侧,高度为 0.2m,创伤能量按 $E_p = mgh$ 计算,约为 8 能量。石膏外固定方法:以宽 10cm 的无水石膏绷带卷,浸入温水中至气泡消失后,固定兔左下肢于屈髋屈膝位,石膏绷带层数为 8 层,石膏位于兔躯体后 1/3 至患肢踝关节处,上石膏绷带时检查右髋关节活动自如后,俯卧位待石膏定型造模后随机分为血竭组、低分子肝素组及对照组 3 组,各组 30 只,每组再分成 4 小组用于用药后的第 3、5、7、9 天检查,其中第 3、5、7、9 天分别为 7、8、8、7 只兔子。分别给予血竭组中药血竭药液 3g/L 日 2 次灌胃、低分子肝素组低分子肝素 5000u 日 1 次肌注及对照组等量生理盐水灌胃。

1.3 测定指标及方法 观察各组试验家兔在用药后的临床体征;并于第 3、5、7、9 天行生化指标检测(包括 Fib、APTT、PT、TT、血浆粘度、全血低切、高切还原粘度、红细胞聚集指数的变化,并将数据进行统计学处理);彩色多普勒超声检查以确定其血栓发生情况;切取各小组实验家兔的整条股静脉,行组织形态学检查,观察血管内是否有血栓形成及血管壁的变化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS14.0 版软件包,所有计

量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较用两独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 临床体征 血竭组及低分子肝素组肉眼可见大部分实验家兔腹股沟区较小血肿且弥散,血管略增粗,血流减慢。对照组可见所有家兔腹股沟区有不同程度的出血及较大且弥散的血肿,血管明显增粗,颜色变深,静脉血流减慢或无血流,并均可见明显血栓。

2.2 生化指标检测 结果显示:造模后第 5 天各组大部分血液流变学指标及纤维蛋白原数值均有升高,而 APTT、PT 及 TT 时间均缩短,提示创伤激惹及患肢制动等因素致血液呈高凝、高粘、高聚状态,第 7 天、9 天时血竭组血液流变学指标明显改善,经过统计学处理优于低分子肝素组及对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),低分子肝素组与对照组相比无显著性差异 ($P > 0.05$);血竭组及低分子肝素组 APTT、PT、TT 及纤维蛋白原均明显改善,经过统计学处理明显优于对照组 ($P < 0.01$),血竭组与低分子肝素组相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 1~2。

表 1 血液流变学指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	时间 (天)	血竭组	低分子肝素组	对照组
血浆粘度 (单位:mPa. S)	3	1.5700 ± 0.1097	1.6171 ± 0.1044 ★	1.6071 ± 0.1016 ☆ ▼
	5	1.6338 ± 0.1029	1.6262 ± 0.1146 ★	1.6188 ± 0.1132 ☆ ▼
	7	1.3575 ± 0.1031	1.5763 ± 0.1107 ●	1.6375 ± 0.1093 ○ ▼
	9	1.2571 ± 0.1021	1.5371 ± 0.1058 ●	1.5300 ± 0.1109 ○ ▼
全血低切还原粘度 (单位:mPa. S)	3	34.1500 ± 1.3390	37.6100 ± 0.6222 ●	38.6629 ± 0.3737 ○ ■
	5	40.4050 ± 0.3227	41.2463 ± 1.2532 ★	41.4013 ± 0.4011 ○ ▼
	7	31.0025 ± 0.6816	38.3800 ± 0.2735 ●	41.8000 ± 0.2858 ○ ■
	9	27.5071 ± 0.2385	35.1057 ± 0.2385 ●	40.7229 ± 0.1435 ○ ■
全血高切还原粘度 (单位:mPa. S)	3	5.1714 ± 0.2344	5.3229 ± 0.2578 ★	5.7000 ± 0.1960 ○ ■
	5	5.5838 ± 0.2884	5.2675 ± 0.2817 ▲	6.0850 ± 0.2369 ○ ■
	7	4.8963 ± 0.1256	5.8550 ± 0.1198 ●	5.8837 ± 0.1177 ○ ▼
	9	4.7286 ± 0.1848	5.6829 ± 0.1606 ●	5.7414 ± 0.1466 ○ ▼
红细胞聚集指数	3	4.4557 ± 0.4117	4.6257 ± 0.3719 ★	4.5614 ± 0.4002 ☆ ▼
	5	4.6125 ± 0.4755	4.4575 ± 0.4362 ★	4.4438 ± 0.4020 ☆ ▼
	7	3.9214 ± 0.3235	4.5763 ± 0.4128 ●	4.5763 ± 0.4128 ○ ▼
	9	3.7963 ± 0.1613	4.3371 ± 0.3600 ▲	4.4386 ± 0.4471 △ ▼

注:血竭组与低分子肝素组比较,▲ $P < 0.05$,● $P < 0.01$,★ $P > 0.05$;血竭组与对照组比较,△ $P < 0.05$,○ $P < 0.01$,☆ $P > 0.05$;低分子肝素组与对照组比较,■ $P < 0.01$,▼ $P > 0.05$ 。

表 2 血凝四项指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

指 标		血竭组	低分子肝素组	对照组
纤维蛋白原 (单位:g/l)	3	3.2986 ± 0.4582	4.4400 ± 0.5541●	5.6286 ± 0.4872○■
	5	3.8400 ± 0.4558	4.9286 ± 1.2010▲	5.6771 ± 0.5545○▼
	7	3.4471 ± 0.3381	4.5143 ± 0.4224●	5.7400 ± 0.5209○■
	9	3.2729 ± 0.2214	3.9214 ± 0.3235▲	4.4643 ± 0.3815○■
部分凝血酶原时间 (单位:s)	3	10.3600 ± 0.1167	10.2871 ± 0.1371★	10.1943 ± 0.1810☆▼
	5	11.6588 ± 0.3066	11.0786 ± 0.2059▲	10.0886 ± 0.1975○■
	7	12.9071 ± 0.3183	12.7729 ± 0.4088★	11.1229 ± 0.1757○■
	9	12.7729 ± 0.4088	12.4829 ± 0.1840★	11.7200 ± 0.1560○■
凝血酶时间 (单位:s)	3	12.3743 ± 0.2047	12.5729 ± 0.2807★	11.4971 ± 0.1837○■
	5	12.2887 ± 0.1521	12.2425 ± 0.3054★	11.2938 ± 0.1299○■
	7	14.0638 ± 0.3398	13.2837 ± 0.1265▲	11.9837 ± 0.2943○■
	9	14.5029 ± 0.3714	13.5029 ± 0.3579▲	12.5514 ± 0.3078○■
凝血酶原时间 (单位:s)	3	9.9871 ± 0.2505	9.7614 ± 0.3271★	9.5029 ± 0.6582☆▼
	5	10.4463 ± 0.3889	10.1957 ± 0.3169★	9.2486 ± 0.2167○■
	7	10.8686 ± 0.3690	10.4829 ± 0.2646▲	9.7300 ± 0.2999○■
	9	11.3557 ± 0.3253	11.2000 ± 0.2775★	10.1114 ± 0.2358○■

注:血竭组与低分子肝素组比较,▲ $P < 0.05$,● $P < 0.01$,★ $P > 0.05$;血竭组与对照组比较,△ $P < 0.05$,○ $P < 0.01$,☆ $P > 0.05$;低分子肝素组与对照组比较,■ $P < 0.01$,▼ $P > 0.05$ 。

2.3 彩超检查 血竭组于第5、7天时分别有4只及2只血栓发生率为20%。低分子肝素组于第3、5、7天时分别有1只、5只及3只实验家兔发生不完全血栓,血栓发生率为30%。低分子肝素组各时间段血流速度均较血竭组相应时间段缓慢,对照组30只家兔造模后均发生血栓,其中一例为完全血栓,发生在造模后第5天,其余均为不完全血栓,对照组的血栓发生率为100%。

2.4 病理学检查 第3天时:各组均有不同程度的内膜有损伤,不连续,炎细胞附着于内膜表面,血竭组及低分子肝素组未见明显血栓,对照组可见不完全血栓。

第5天时:血竭组股静脉内可见少量不完全血栓,内膜损伤。低分子肝素组及对照组可见股静脉内膜损伤严重,血管壁及组织间隙有炎细胞浸润,血栓与血管壁粘连。低分子肝素组可见少量不完全血栓,对照组可见大量不完全血栓。

第7天时:血竭组及低分子肝素组股静脉内不完全血栓,内膜损伤较轻或完好,可见少量炎细胞浸润,血栓与血管壁无粘连;对照组可见大量不完全血栓,内膜损伤严重,可见大量炎细胞浸润于组织间隙,血栓与血管壁粘连。

第9天时:血竭组及低分子肝素组可见不完全血栓纤维化,炎细胞减少,内膜较为完整,血管部分再

通;对照组可见大量不完全血栓,内膜损伤严重,可见大量炎细胞浸润于组织间隙,血栓与血管壁粘连。

3 讨论

约在1856年Virchow^[2]就提出了著名的DVT发病三要素即血管壁损伤、血流缓慢及血液的高凝状态,随着对DVT的深入研究,目前认为^[3-5](1)血管壁损伤为深层次的內皮及其功能损害所引起的一系列分子水平的改变。(2)血流缓慢可使静脉瓣局部产生缺氧引起内膜损伤,炎症因子表达,白细胞粘附、迁徙和局部凝血因子积聚以及凝血抑制因子消耗,促使血栓形成,本实验病理学检查显示造模后各组大部分实验家兔均可见内膜有损伤,不连续,炎细胞附着,结合试验中各时间段所作的彩超检查,亦确定了血栓的发生情况,从而证明了静脉内膜损伤与DVT密切相关。(3)血液的高凝状态通过内源性和组织因子途径激活一系列酶原引发凝血过程,最后由凝血酶原复合物形成血栓。本实验生化指标检测结果显示造模后5天各组大部分血液流变学指标及纤维蛋白原数值均有升高,而APTT、PT及TT时间均缩短,提示创伤激惹及患肢制动等因素致血液呈高凝、高粘、高聚状态,结合试验中各时间段所作的彩超检查,亦确定了血栓的发生情况,从而证明了血液的高凝状态与DVT密切相关。可见深静脉血栓的形成不单单是一个发病

要素引起的,而是三要素共同作用而引起的。该学说现又发展为凝血—抗凝—纤溶的网络学说^[6]。

众所周知机体凝血过程可分为 3 个阶段:凝血酶原激活物的形成,凝血酶原被激活成凝血酶,纤维蛋白原转变成纤维蛋白。而凝血酶原的激活有两种途径:内源性途径和外源性途径。部分凝血酶原时间(APTT)和凝血酶时间(TT)的延长与内源系统凝血酶的抑制有关,凝血酶原时间(PT)是反映外源性凝血途径的指标^[7],本实验结果显示学血竭及低分子肝素均可延长家兔的 APTT 和 TT,经过统计学处理:两者 APTT 数值相比,在第 5、7 天时血竭优于低分子肝素($P < 0.05$),在第 9 天时无统计学意义($P > 0.05$);两者 TT 数值相比在第 5 天时无统计学意义($P > 0.05$),在第 7、9 天时血竭优于低分子肝素($P < 0.05$),而且在各时间段两者 APTT 和 TT 数值均优于空白对照组($P < 0.01$),表示两者均能抑制内源性凝血途径,血竭见效快于低分子肝素,但长期效果基本相同。本实验结果亦显示血竭及低分子肝素还能延长 PT,两者 PT 数值相比,在第 7 天血竭优于低分子肝素($P < 0.05$),其余时间段无统计学意义($P > 0.05$),同样在各时间段两者 PT 数值均优于空白对照组($P < 0.01$),表明两者对外源性凝血途径亦均有抑

制作用,血竭见效快于低分子肝素,但长期效果基本相同。血竭能够抑制内源性凝血途径和外源性凝血途径,从而抑制了凝血活酶的形成,达到抗血栓的作用,实验结果亦显示对照组血栓发生率为 100%,明显高于血竭组和低分子肝素组,其中血竭组血栓发生率为 20% 低于低分子肝素组 30%。

参考文献

- [1] 马建建,宋 艳,贾 敏. 血竭总黄酮对血小板聚集、血栓形成及心肌缺血的影响[J]. 中草药,2002,33(11):1008-1010.
- [2] Brenkel IJ, Cook RE. Thromboprophylaxis in patients undergoing total hip replacement[J]. Hosp Med,2003,64(5):281-287.
- [3] 张柏根,薛冠华. 深静脉血栓形成的病因及高危因素[J]. 中国实用外科杂志,2003,23(4):197-200.
- [4] Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology[J]. Am J Med,2004,117(1):19-25.
- [5] 邹寿贞,查跃英. 深静脉血栓形成的病因和临床治疗的进展[J]. 医师进修杂志. 外科版. 2005,28(1):53-54.
- [6] 王兆钺. 血栓相关性疾病的临床流行病学(血栓栓塞性疾病防治系列第 4 讲)[J]. 中华医学杂志,2004,84(5):432-434.
- [7] Alban, S., A. Schauerte, G. Franz. Anticoagulant sulfated polysaccharides: Part I. Synthesis and structure-activity relationships of new pululan sulfates[J]. Carbohydr. Polym,2002,47(2):267-276.

医 论

论命门真火

少师曰:命门居水火中,属水乎? 属火乎? 岐伯曰:命门,火也。无形有气,居两肾之间,能生水而亦藏于水也。少师曰:藏于水以生水,何也? 岐伯曰:火非水不藏,无水则火沸矣。;水非火不生,无火则水绝矣。水与火盖两相生而两相藏也。少师曰:命门之火,既与两肾相亲宜与各脏腑疏矣。岐伯曰:命门为十二经之主。不止肾恃之为根,各脏腑无不相合也。少师曰:十二经皆有火也,何藉命门之生乎? 岐伯曰:十二经之火,皆后天之火也。后天之火非先天之火不化。十二经之火得命门先天之火则生生不息,而后可转输运动变化于无穷,此十二经所以皆仰望于命门,各倚之为根也。少师曰:命门之火气甚微,十二经皆来取资,尽为分给,不虞匮乏乎? 岐伯曰:命门居水火中,水火相济,取之正无穷也。少师曰:水火非出于肾乎? 岐伯曰:命门水火虽不全属于肾,亦不全离乎肾也。盖各经之水火均属后天,独肾中水火则属先天也。后天火易旺,先天火易衰。故命门火微,必须补火,而补火必须补肾,又必兼水火。补之正,以命门之火可旺,而不可过旺也。火之过旺,水之过衰也。水衰不能济火,则火无所制,必焚沸于十二经,不受益而受损矣。故补火必须于水中补之。水中补火则命门与两肾有既济之欢,分布于十二经亦无未济之害也。少师曰,命门之系人生死甚重,《内经》何以遗之? 岐伯曰:未尝遗也。主不明则十二官危。所谓主者,正指命门也。七节之旁有小心。小心者,亦指命门也。人特未悟耳。少师曰:命门为主,前人未言何也,岐伯曰:广成子云:窃窃冥冥,其中有神。恍恍惚惚,其中有气。亦指命门也。谁谓前人勿道哉。且命门居于肾,通于任督,更与丹田神室相接。存神于丹田,所以温命门也。守气于神室,所以养命门也。修仙之道无非温养命门耳。命门旺而十二经皆旺,命门衰而十二经皆衰也。命门生而气生,命门绝而气绝矣。少师曰:善。

——《外经微言》