

丹参川芎嗪注射液联合高压氧对急性脊髓损伤早期并发症的预防作用

俞勇*,陈明,彭爱明,刘辉,阮翔(咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院脊柱外科,湖北咸宁437100)

中图分类号 R781.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0244-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.24

摘要 目的:探讨丹参川芎嗪注射液联合高压氧对急性脊髓损伤早期并发症的预防作用。方法:按随机数字表法将89例急性脊髓损伤患者分为对照组($n=44$)和联合组($n=45$)两组。对照组予以常规对症治疗联合高压氧疗法;联合组在对照组治疗基础上给予丹参川芎嗪注射液10 mL加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,bid。两组患者均治疗2周。比较两组患者治疗前后脊柱功能恢复指标(Botsford、FIM评分)、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、血液流变学指标(全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数)及炎症指标[D-二聚体(D-D)、C反应蛋白(CRP)];随访1个月,比较两组患者深静脉血栓、肺动脉栓塞等早期并发症发生率。结果:对照组中途脱落2例,联合组中途脱落3例,两组各有42例患者入组。治疗前,两组患者各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗2周后,两组患者Botsford、FIM评分均较治疗前显著提升,PT、APTT均较治疗前显著增加,全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数及D-D、CRP水平均较治疗前显著降低,且联合组各指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。联合组患者早期并发症发生率为16.7%,显著低于对照组的35.7%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:将丹参川芎嗪注射液联合高压氧应用于急性脊髓损伤患者外科手术,可有效降低其深静脉血栓、肺动脉栓塞等早期并发症发生风险,对缓解炎症反应、促进血液微循环、改善患者预后等有积极作用。

关键词 丹参川芎嗪注射液;高压氧;急性脊髓损伤;早期并发症;预防

Effects of Danshen Chuanxiongqin Injection Combined with Hyperbaric Oxygen on the Prevention of Early Complications of Acute Spinal Cord Injury

YU Yong, CHEN Ming, PENG Aiming, LIU Hui, RUAN Xiang (Dept. of Pinal Surgery, Xianning Central Hospital/the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Hubei Xianning 437100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Danshen chuanxiongqin injection combined with hyperbaric oxygen on the prevention of early complications in patients with acute spinal cord injury (ASCI). METHODS: A total of 89 ASCI patients were divided into control group ($n=44$) and combination group ($n=45$) according to random number table. Control group received routine symptomatic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy. Combination group was additionally given Danshen chuanxiongqin intravenous injection 10 mL added into 250 mL 0.9% Sodium chloride injection intravenously,bid,on the basis of control group. Both group was treated for 2 weeks. The changes of spinal cord function recovery index (Botsford score, FIM score), coagulation indexes [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT)], hemodynamic indexes (high-shear blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation indexes) and inflammatory indexes [D-dimer (D-D), C reactive protein (CRP)] were compared between 2 groups before and after treatment. After 1 month of follow-up, the incidence of early complications as deep venous thrombosis and pulmonary embolism were compared between 2 groups. RESULTS: Two cases lost in control group and three cases lost in combination group; 42 cases were included in each group. Before treatment, there was no statistical significance between these indexes between 2 groups ($P>0.05$). After 2 weeks of treatment, Botsford score, FIM score, PT and APTT of 2 groups were enhanced significantly compared to before treatment; high-shear blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation indexes, D-D, CRP level were decreased significantly compared to before treatment; each index of combination group was significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). The incidence of early complications in combination group was 16.7%, which was significantly lower than 35.7% in control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The application of Danshen chuanxiongqin injection combined with hyperbaric oxygen in the clinical treatment of ASCI can effectively reduce the risk of deep venous thrombosis, pulmonary embolism and other early complications. It has positive effects on alleviating inflammatory reactions, promoting blood microcirculation and improving prognosis of patients.

KEYWORDS Danshen chuanxiongqin injection; Hyperbaric oxygen; Acute spinal cord injury; Early complication; Prevention

* 主治医师,硕士。研究方向:脊柱疾病。E-mail:yuyongxn@sinan.com

急性脊髓损伤可大致分为脊髓原发性损伤和椎体骨折位移致脊髓损伤两种^[1],严重时可致残或半残,不仅

影响患者生活质量,也增加了患者家庭及社会的负担。近年来,因交通意外、高处坠落致胸腰椎骨折合并脊髓损伤的人数也呈逐年递增态势^[2],如何有效提升急性脊髓损伤患者治疗效果、改善其预后也成为研究热点之一。随着相关研究的深入,越来越多的学者发现,在脊髓损伤早期予以高压氧疗法,能有效促进其神经功能恢复^[3],对全面提升治疗效果、促进病情转归等有利。丹参川芎嗪注射液作为一种中药复方制剂,具有理想的扩张血管、抑制血小板凝集、增加血流灌注量、改善局部微循环、抗血栓形成等功效,被较多地应用于心脑血管疾病的临床治疗中,效果较好^[4-5]。当前少有将该药物应用于急性脊髓损伤治疗的相关报道。为探讨丹参川芎嗪注射液联合高压氧可否有助于降低急性脊髓损伤后深静脉血栓、肺动脉栓塞等早期并发症发生风险,笔者进行了本研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)通过实验室及影像学检查,符合《脊髓损伤基础与临床》(第3版)^[6]中相关诊断标准者;(2)符合《实用骨科学》(第4版)^[7]中相关治疗适应证者;(3)

Frankel脊髓损伤分级^[8]为A~D级者;(4)致伤至送诊时间间隔<7d者;(5)临床资料完整者。

排除标准:(1)合并内脏出血者;(2)合并严重器质性病变、肝肾功能障碍、凝血功能障碍、自身免疫性疾病、恶性肿瘤或意识不清、精神障碍者;(3)有相关治疗禁忌证者;(4)孕期、哺乳期妇女;(5)未成年或年龄超过80岁者。

脱落标准:(1)中途死亡、转院、更改治疗方案或随访期失联者;(2)治疗依从性不佳者;(3)严重不良反应致治疗终止者。

1.2 研究对象

选取我院于2010年6月—2015年6月收治的89例急性脊髓损伤患者为研究对象,采用随机数字表法将其分成对照组($n=44$)和联合组($n=45$),其中对照组中途脱落2例、联合组中途脱落3例,两组各有42例患者入组。两组患者一般资料比较见表1。由表1可见,两组患者性别、年龄、送诊时间间隔、Frankel脊髓损伤分级、损伤节段等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁	送诊时间间隔($\bar{x}\pm s$),d	Frankel脊髓损伤分级,例				损伤节段,例			
		男性	女性			A级	B级	C级	D级	T ₁₀	T ₁₁	T ₁₂	L ₁
对照组	42	26	16	48.5±5.9	2.4±1.1	4	6	21	11	9	15	12	6
联合组	42	27	15	48.3±5.8	2.2±1.3	3	6	20	13	8	16	13	5
χ^2/t		0.051		0.157	0.761	0.156	0.000	0.048	0.233	0.074	0.051	0.067	0.105
P		0.821		0.876	0.449	0.693	1.000	0.827	0.629	0.786	0.821	0.811	0.746

1.3 治疗方法

两组患者入院后均接受大剂量甲基强的松龙处理、外科手术治疗、抗炎、抗脱水、抗感染、营养支持、早期康复训练等对症治疗措施。对照组患者术后待体征及病情稳定后,在主治医师许可下行高压氧治疗:患者进入医用高压氧舱(潍坊华信锅炉氧舱制造有限公司)后,升压20min,稳压80min,减压20min,面罩吸氧30min后休息10min吸入空气,舱内压力维持于0.2MPa,每日高压氧疗2次。联合组患者在上述治疗基础上给予丹参川芎嗪注射液(吉林四长制药有限公司,批准文号:国药准字H22026448,规格:5mL)10mL加入250mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,60min内滴注完毕,bid。两组患者均持续治疗2周。

1.4 疗效判定标准和观察指标

1.4.1 Botsford评分标准^[6] 该评分系统包括感觉、直肠功能和膀胱功能等3项内容,总分记10+10+5=25分,得分越高表示该项功能恢复效果越好。

1.4.2 功能独立性评定(FIM)标准^[6] FIM量表包括运动功能及认知功能两个维度,共计18个条目,总分记126分,得分越高则表示该项功能恢复效果越好。

1.4.3 观察指标 观察并比较两组患者治疗前后脊柱

功能恢复指标(Botsford评分、FIM评分)、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、血液流变学指标(全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数)及炎症指标[D-二聚体(D-D)、C反应蛋白(CRP)]。PT和APTT采用相应试剂盒检测;D-D水平采用酶联免疫吸附法检测;CRP水平采用胶乳增强的免疫比浊法检测。行1个月随访,记录两组患者截瘫神经痛、泌尿系统感染、肺部感染、深静脉血栓、肺动脉栓塞、痉挛性瘫痪、植物神经反射、胃肠道功能紊乱、压疮等早期并发症发生率。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0统计学软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后脊柱功能恢复指标比较

治疗前,两组患者Botsford评分和FIM评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗2周后,两组患者Botsford评分和FIM评分均较治疗前显著提升,且联合组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后脊柱功能恢复指标比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of spinal function recovery indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前		治疗2周后	
		Botsford评分	FIM评分	Botsford评分	FIM评分
对照组	42	14.0 ± 2.9	52.7 ± 13.3	18.0 ± 2.3 ^{##}	88.5 ± 25.0 ^{##}
联合组	42	14.2 ± 2.8	52.8 ± 13.5	22.4 ± 2.1 ^{***}	109.5 ± 24.3 ^{***}
t		0.322	0.034	9.156	3.904
P		0.749	0.973	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与治疗前比较, ^{##} $P < 0.01$
 Note: vs. control group, ** $P < 0.01$; vs. before treatment, ^{##} $P < 0.01$

2.2 两组患者治疗前后凝血指标比较

治疗前, 两组患者PT、APTT比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗2周后, 两组患者PT、APTT均较治疗前显著增加, 且联合组显著长于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 详见表3。

表3 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of blood coagulation indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前		治疗2周后	
		PT	APTT	PT	APTT
对照组	42	9.9 ± 1.0	22.6 ± 2.6	10.9 ± 0.8 [#]	25.8 ± 2.5 [#]
联合组	42	9.8 ± 1.1	22.5 ± 2.8	12.2 ± 0.6 ^{***}	27.5 ± 2.5 ^{***}
t		0.436	0.170	3.157	3.116
P		0.664	0.866	0.002	0.003

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与治疗前比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$
 Note: vs. control group, ** $P < 0.01$; vs. before treatment, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗前, 两组患者血液流变学指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗2周后, 两组患者全血高切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数等血液流变学指标均较治疗前显著降低, 且联合组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 详见表4。

表4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前			治疗2周后		
		全血高切黏度, mPa·s	血浆黏度, mPa·s	红细胞聚集指数	全血高切黏度, mPa·s	血浆黏度, mPa·s	红细胞聚集指数
对照组	42	8.6 ± 1.0	1.9 ± 0.3	10.2 ± 0.9	6.6 ± 0.5 ^{##}	1.6 ± 0.2 [#]	8.9 ± 0.6 [#]
联合组	42	8.5 ± 1.0	1.8 ± 0.2	10.1 ± 0.8	5.0 ± 0.5 ^{***}	1.3 ± 0.2 ^{***}	7.1 ± 0.5 ^{***}
t		0.458	1.797	0.538	14.664	6.874	14.936
P		0.648	0.076	0.592	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$
 Note: vs. control group, * $P < 0.05$; vs. before treatment, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

2.4 两组患者治疗前后炎症指标比较

治疗前, 两组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗2周后, 两组患者D-D、CRP水平均较治疗前显著降低, 且联合组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 详见表5。

2.5 两组患者早期并发症发生率比较

随访1个月中, 联合组患者早期并发症发生率为16.7%, 显著低于对照组的35.7%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表6。

表5 两组患者治疗前后炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of inflammatory markers between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前		治疗2周后	
		D-D, $\mu\text{g/L}$	CRP, mg/L	D-D, $\mu\text{g/L}$	CRP, mg/L
对照组	42	760.2 ± 251.2	17.1 ± 3.0	558.3 ± 54.3 ^{##}	13.4 ± 2.2 ^{##}
联合组	42	759.3 ± 249.2	17.0 ± 3.1	455.2 ± 61.3 ^{***}	10.1 ± 2.2 ^{***}
t		0.016	0.150	8.159	6.874
P		0.987	0.881	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与治疗前比较, ^{##} $P < 0.01$
 Note: vs. control group, ** $P < 0.01$; vs. before treatment, ^{##} $P < 0.01$

3 讨论

表6 两组患者早期并发症发生率比较(例)

Tab 6 Comparison of the incidence of early complications between 2 groups (case)

组别	n	截瘫神经痛	泌尿系统感染	肺部感染	深静脉血栓	肺动脉栓塞	痉挛性瘫痪	植物神经反射	胃肠道功能紊乱	压疮	合计, 例(%)
对照组	42	1	1	0	6	5	0	0	1	1	15(35.7)
联合组	42	1	0	0	1	1	0	1	1	2	7(16.7)*
χ^2											3.941
P											0.047

注:与对照组比较, * $P < 0.05$
 Note: vs. control group, * $P < 0.05$

急性脊髓损伤作为脊柱损伤的严重并发症之一, 易致损伤节段及以下肢体出现严重功能障碍, 给患者、家庭及社会均造成较大负担, 因而如何提升其防治效果, 改善临床治疗及康复水平已成为当前医学界广泛热议

的话题。部分学者将研究重点从单纯的西医治疗逐渐向中西医结合方向转变, 尝试通过西医联合中成药的方式, 促进脊髓损伤患者病情转归、改善其预后。

本研究发现, 在常规对症治疗+高压氧治疗基础上

联合丹参川芎嗪注射液的联合组患者不仅神经功能恢复效果理想,其早期并发症发生率也显著低于对照组,与贺金国等^[9]的报告结论基本一致。此前已有不少研究指出,脊髓损伤早期即可接受高压氧干预治疗,高压氧可在短期内促进脊髓血氧含量恢复,具有改善血氧弥散力及脊髓组织氧张力的功效,可以快速缓解脊髓组织缺氧症状,促进脊髓细胞功能恢复,抑制病情发展;其还可在外科手术解除脊髓压迫、重建脊柱的稳定性后帮助神经功能恢复,提高神经细胞的兴奋度和传导性^[10],增强脊髓内神经细胞的有氧代谢能力,促进钙离子外移^[11];此外,其还可通过抑制儿茶酚胺释放,减少水肿和过氧化作用所致的脊髓损伤加重风险^[12],从而提升临床疗效,改善患者预后。王国忠等^[13]也在报告中得到类似结论,其认为脊髓损伤初期行高压氧治疗,可改善患者预后、降低致残率等方面发挥积极作用。

丹参川芎嗪注射液是一种促进血流灌注、改善血液微循环的常见中药复方制剂,在心脑血管疾病的防治中可发挥积极作用^[14]。该药主要由丹参和川芎嗪两味药组成,其中丹参可活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈,川芎嗪可活血行气、祛风止痛^[14]。本研究中联合组患者在联用该药物治疗后,凝血指标、血液流变学指标及炎症指标均较治疗前显著改善,且随访1个月内深静脉血栓、肺动脉栓塞等因血液高凝状态引起的早期并发症发生率也显著低于对照组。这表明对急性脊髓损伤患者外科手术后予以丹参川芎嗪注射液联合高压氧的治疗方案,有助于改善其预后。现代药理学研究表明,丹参内富含的丹参酮是一种脂溶性萜醌化合物,有改善人体血液流变学、抗菌、消炎、促进组织修复再生等作用^[15],对抑制脊髓损伤后炎性反应、降低感染风险、抑制血栓形成等有利;其联合缓解血管痉挛的川芎嗪,能进一步扩张血管,促进血流微循环恢复,改善血液高凝状态,降低血栓、栓塞、梗阻等的发生概率。

除上述结论外,侯建雄等^[16]还就丹参川芎嗪注射液的药理毒理作用展开分析,认为患者用药后除少数受年龄、耐受力、体质等因素影响出现轻微胃部不适、嗜睡、口渴等不良反应外,几乎无严重不良反应报告,用药安全性较好。本次研究虽并未将不良反应作为重点研究项目,但入组的84例急性脊髓损伤患者中并无一例因不良反应退出治疗。

综上所述,对急性脊髓损伤患者外科手术后予以丹参川芎嗪注射液联合高压氧方案治疗,可有效降低其深静脉血栓、肺动脉栓塞等早期并发症发生风险,对缓解炎症反应、促进血液微循环、改善患者预后等具有积极作用。本研究受样本量、随访时间、受试者个体差异等因素影响,仍有部分结论同其他报道存在差异,如脊髓

功能恢复效果和患者早期并发症发生率有所差别等。今后可扩大样本量并尽可能排除相关干扰因素后予以深入探究,以此获得更严谨、科学的结果。

参考文献

- [1] 张剑,马建军,赵兴,等.创伤后亚急性上行性脊髓损伤病因及发病机制的研究进展[J].中华骨科杂志,2012,32(1):77-79.
- [2] 陈银海,刘敏,何井华,等.脊髓损伤患者流行病学调查[J].实用医学杂志,2011,27(6):1032-1034.
- [3] 苏朋,邵海永.高压氧治疗急性脊髓损伤[C]//中华医学会第二十一次全国高压氧医学学术会议论文集,2012:111-113.
- [4] 陈峰,李泽友,刘明生,等.丹参制剂的研究进展[J].中国药房,2006,17(21):1675-1677.
- [5] 可海霞,张金盈,贾银明,等.丹参川芎嗪对老年急性心肌梗死患者炎症因子及血管内皮功能的影响[J].中国急救医学,2015,35(5):430-432.
- [6] 胥少汀.脊髓损伤基础与临床[M].3版.北京:人民卫生出版社,2013:11-13.
- [7] 胥少汀.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:211-214.
- [8] 美国脊柱损伤协会.脊髓损伤神经学分类国际标准[M].北京:人民卫生出版社,2013:10-12.
- [9] 贺金国,陈涛平,乔晓温,等.丹参川芎嗪液在骨折患者围手术期应用的安全性和有效性研究[J].河北中医药学报,2013,28(1):43-44.
- [10] 洗晓琪,杨杰华,孙静,等.超早期高压氧治疗在胸腰椎骨折并急性脊髓损伤中的应用[C]//中华医学会第二十次全国高压氧医学学术会议论文集,2011:150-151.
- [11] 刘明,孙永明,苏朋,等.高压氧综合治疗脊髓损伤的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2011,21(36):4568-4570、4574.
- [12] 雷北平,李干香,胡正超,等.早期高压氧治疗对急性创伤性脊髓损伤患者疗效的影响[J].医学临床研究,2011,28(3):472-474.
- [13] 王国忠,杨晶,苏庆军,等.高压氧对脊髓损伤患者术后早期血清肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素6水平的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2012,19(2):102-104.
- [14] 张兵,王岩,刘春光,等.丹参川芎嗪注射液治疗短暂性脑缺血频繁发作40例临床疗效观察[J].中国药房,2008,19(6):453-454.
- [15] 吕亚青.丹参的化学成分及临床应用进展[J].中国药房,2007,18(12):947-948.
- [16] 侯建雄,马海燕,李莉,等.手术配合丹参川芎嗪、甲基泼尼松龙治疗颈椎骨折伴脊髓损伤的临床观察[J].河北医药,2013,35(14):2110-2112.

(收稿日期:2017-09-07 修回日期:2017-11-29)

(编辑:孙冰)