

围手术期应用川芎嗪干预游离皮瓣移植的临床研究

马文龙 程春生 赵治伟 单海民 程真真 查朱青

摘要 **目的** 探讨川芎嗪对皮瓣移植前后血流变及凝血功能等方面的影响,从而为活血化瘀中药在显微外科领域的应用提供新的线索。**方法** 60 例需行游离皮瓣移植的患者,随机分成川芎嗪治疗组(治疗组)和低分子右旋糖酐对照组(对照组),两组疗程均为 7 天。观察皮瓣成活的情况等,并作血液流变学及凝血 4 项(凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间及纤维蛋白原)检查。**结果** 两组患者临床疗效和血液流变学指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗组对凝血功能 4 个指标术后 24、48、72 h 的影响较对照组小($P<0.05$)。**结论** 传统中药川芎嗪对显微外科游离皮瓣移植的血管危象具有较好疗效,有很好的临床应用价值。

关键词 围手术期;川芎嗪;游离皮瓣;移植;血液流变学

Perioperative Intervention of Tetramethylpyrazine on Free Skin Flap Transplantation MA Wen-long, CHENG Chun-sheng, ZHAO Zhi-wei, et al Center of Hand Microsurgery, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Henan (471002)

ABSTRACT **Objective** To study the impacts of tetramethylpyrazine (TMP) intervention on hemorrheology and blood coagulation before and after free skin flap transplantation, in order to provide new clues of applying Chinese drugs for activating blood circulation and removing stasis in microsurgery. **Methods** Sixty patients undergoing free skin flap transplantation were randomly and equally assigned to two groups, the treatment group administered with tetramethylpyrazine, the control group with low molecular dextran, both were treated for 7 days. The survival rate of transplanted flap, hemorrheologic parameters and four blood coagulation associated indices (prothrombin time, thrombin time, activated prothrombin time and fibrinogen) were detected before and after treatment. **Results** Comparisons of clinical efficacy and hemorrheologic indices showed no significant difference between the two groups ($P>0.05$), but TMP showed less impacts on the four blood coagulation associated indices at the 24, 48 and 72 h after operation ($P<0.05$). **Conclusion** TMP could prevent blood vessel crisis after free skin flap transplantation, so it is valuable in microsurgical clinical application.

KEYWORDS perioperative period; tetramethylpyrazine; free skin flap; transplantation; hemorrheology

随着工农业生产及交通运输业的发展,各种创伤尤其是严重四肢开放性损伤近年来明显增多。由于严重而复杂的创伤,除了全身情况受到影响外,局部常常伴有大面积的皮肤挫裂伤或撕脱伤,以及引起深部组织如肌腱、神经、血管和骨骼的外露甚至缺损。而显微外科行游离皮瓣移植是消灭创面、防治感染和促进功能重建的有效方法之一。在显微外科中游离皮瓣移植常规抗凝用药基本为:低分子右旋糖酐、肝素等。其西药的成本大,收费高,不良反应多。笔者自 2007 年 6 月—2009 年 2 月,用临床随机对照研究观察川芎嗪和低分子右旋糖酐在游离皮瓣移植中防治血管危象的作用,共观察 60 例患者,证明川芎嗪对显微外科游离皮

瓣移植的血管危象具有较好的防治作用,现报道如下。

资料与方法

1 一般资料 2007 年 6 月—2009 年 2 月河南省洛阳正骨医院手外显微外科治疗中心收治的各种大范围组织缺损、骨外露,行游离(骨)皮瓣移植手术以消灭创面、重建功能的患者共 60 例,男 51 例,女 9 例,年龄 20~50 岁,平均年龄 36 岁。入选病例按照住院先后顺序随机分为两组,每组 30 例。治疗组年龄 21~50 岁,平均(34.96±8.71)岁;皮损面积 6 cm×4 cm~24 cm×12 cm,平均(161.82±23.82)cm²;缺血时间 2.0~8.5 h,平均(5.12±1.50)h;对照组年龄 20~49 岁,平均(35.07±9.04)岁;皮损面积 6 cm×5 cm~24 cm×11 cm,平均(162.01±21.35)cm²;缺血时间 1.0~8.7 h,平均(4.98±0.85)h。两组年龄、(骨)皮瓣的面积、缺血时间比较差异无统计学意义。

作者单位:河南省洛阳正骨医院手外显微外科治疗中心(河南 洛阳 471002)

通讯作者:马文龙, Tel: 0379-63546382, E-mail: maw_0811@163.com

2 纳入标准 (1)年龄 20~50 岁;(2)有需行游离(骨)皮瓣移植的手术适应症;(3)皮瓣面积大小为 6 cm×4 cm~24 cm×12 cm;(4)无不能耐受手术的严重基础疾病及肝肾功能损害;(5)(骨)皮瓣切除成功及血管吻合质量高者;(6)患者知情同意。

3 排除标准 (1)不符合上述入选标准者;(2)具有不能耐受手术的严重基础疾病者;(3)皮瓣供区血管有变异者;(4)皮瓣受区无知名血管相吻合者;(5)孕妇及哺乳期妇女。

4 用药方法 所有患者于在全身支持、维持有效血容量、抗感染治疗的同时,皮瓣区用 60 W 医用射灯(河南省洛阳正骨医院自制),距离 60 cm,持续烘烤 3 天;每天 8 次,每次持续 1 h,每次间隔 15~20 min,这就是外用灯泡照射治疗(亦称之为可见光治疗),目的防止皮瓣温度过低,导致血管痉挛。术后前 3 天配合用肌肉注射罂粟碱,每次 30 mg,每次间隔时间为 8 h,以防止血管痉挛;上述治疗作为两组患者共有的基础治疗。

在基础治疗之外,于皮瓣切取前 30 min、术中皮瓣切取后即刻、术后连续 7 天治疗组另予盐酸川芎嗪氯化钠注射液(100 mL/瓶,含川芎嗪 120 mg,大同市惠达药业有限责任公司,批号 0709181)静脉滴注,每次 100 mL,滴速为 60 滴/min,每天 2 次,连续 7 天。对照组予低分子右旋糖酐(500 mL/瓶,六安华源制药有限公司,批号 08070202),缓慢静脉滴注,每次 500 mL,滴速为 30 滴/min,每天 2 次,连续 7 天。两组患者均不用水杨酸类等其他抗凝药。

5 观察指标 将所有纳入病例分别于术前、术后 24、48、72 h 及术后 6 天记录移植皮瓣情况,并比较凝血功能波动及血液流变学情况。

5.1 凝血 4 项指标测定 经肘正中静脉采血 5 mL 置入含有 1/10 体积 0.19 mol/L 枸橼酸钠抗凝液(1 份抗凝液+9 份全血)的塑料管中,轻轻颠倒混匀,3 000 r/min 离心 15 min,收集血浆。采用德国 BE 全

自动凝血仪进行凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)测定,试剂盒批号 YZB/沪 0555-40-2009。

5.2 血液流变学指标测定 经肘正中静脉采血 5 mL 置入装有 120 U 肝素的抗凝试管中,用北京中科富邦 LG-R-80A 血液黏度仪自动检测切变率为 120、10s⁻¹下的全血黏度(mP.s)值,测定切变率为 120s⁻¹的血浆黏度值。取全血置分血计中,3 000 r/min,离心 3 min,测定红细胞(RBC)压积(%)。RBC 变形指数、RBC 聚集指数均由仪器自动计算。

6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。根据观察指标及数据的不同,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料的两两比较采用两独立样本的 *t* 检验,多组样本采用方差分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 临床疗效 两组游离(骨)皮瓣移植术后成活率的比较 治疗组皮瓣成活率(%)为 99.70±0.48,对照组为 98.14±4.65;两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05),说明川芎嗪在显微外科游离皮瓣移植手术中的应用具有同低分子右旋糖酐一样的抗凝疗效。

2 两组不同时间点凝血 4 项指标的比较(表 1) 治疗组术后 24、48、72 h 与对照组比较,PT、TT、APTT 均明显缩短而 FIB 则明显下降,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。

3 两组不同时间点血液流变学的检测结果比较(表 2) 两组除 RBC 变形指数术后 72 h 比本组术前升高外,余 5 项指标术后 72 h 比本组术前均降低(*P*<0.05);两组治疗后比较差异均无统计学意义。

4 治疗组未见明显不良反应。

讨 论

1 游离皮瓣移植的药物治疗 随着显微外科技术

表 1 两组不同时间点凝血 4 项指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
治疗	30	术前	13.50±1.31	1.41±0.02	27.20±2.61	2.91±0.31
		术后 24 h	14.10±1.22*	1.22±0.09*	29.70±2.54*	3.11±0.62*
		术后 48 h	15.60±2.34*	1.42±0.08*	38.30±3.14*	2.10±0.55*
		术后 72 h	17.00±2.56*	1.33±0.12*	35.10±2.36*	2.43±0.15*
		术后 6 天	13.46±1.54	1.45±0.19	28.60±3.12	3.03±0.42
		术前	13.23±2.74	1.07±0.33	36.11±3.28	3.73±0.57
对照	30	术后 24 h	17.80±1.14	1.63±0.07	39.77±2.62	3.21±0.13
		术后 48 h	21.51±1.63	2.31±0.13	48.13±4.32	2.63±0.65
		术后 72 h	23.20±2.69	2.33±0.16	40.61±3.27	2.53±0.32
		术后 6 天	13.25±3.27	1.11±0.37	35.12±3.73	3.75±0.34

注:与对照组同期比较,**P*<0.05

表 2 两组不同时间点血液流变学的检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全血高切黏度 (m P.s)	全血低切黏度 (m P.s)	血浆黏度 (m P.s)	RBC 压积 (%)	RBC 变形指数 (比值)	RBC 聚集指数 (比值)
治疗	30	术前	5.26 ± 1.10	19.61 ± 4.23	1.96 ± 0.31	49.03 ± 6.73	0.34 ± 0.07	4.55 ± 0.46
		术中	5.25 ± 1.04	19.52 ± 3.35	1.97 ± 0.35	48.42 ± 6.56	0.33 ± 0.05	4.35 ± 0.55
		术后 24 h	5.10 ± 1.15	19.36 ± 4.12	1.87 ± 0.29	47.96 ± 6.42	0.29 ± 0.07	4.27 ± 0.48
		术后 48 h	4.89 ± 1.01	17.33 ± 3.22	1.75 ± 0.20	47.08 ± 6.32	0.36 ± 0.08	4.12 ± 0.41
		术后 72 h	4.31 ± 0.61*	13.30 ± 2.05*	1.48 ± 0.11*	45.50 ± 3.62*	0.55 ± 0.03*	3.93 ± 0.32*
对照	30	术前	5.20 ± 1.04	19.36 ± 4.16	1.97 ± 0.23	48.81 ± 6.96	0.35 ± 0.06	4.52 ± 0.43
		术中	5.18 ± 1.01	19.35 ± 4.01	1.93 ± 0.21	48.74 ± 6.76	0.37 ± 0.05	4.50 ± 0.41
		术后 24 h	5.15 ± 0.09	19.22 ± 3.98	1.90 ± 0.18	48.54 ± 5.61	0.39 ± 0.07	4.46 ± 0.46
		术后 48 h	5.05 ± 1.02	19.15 ± 4.00	1.92 ± 0.20	49.06 ± 6.72	0.46 ± 0.02	4.42 ± 0.58
		术后 72 h	4.41 ± 0.36*	14.60 ± 2.35*	1.55 ± 0.23*	46.60 ± 3.71*	0.55 ± 0.01*	3.94 ± 0.37*

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

的发展,游离(骨)皮瓣移植愈来愈多地成为修复或重建肢体大面积软组织缺损并骨质外露的可靠方法之一^[1]。而移植的成功与否,血管吻合的质量是关键。同时,移植术后有效的抗凝治疗,也是关系到手术成败的重要因素。有人统计研究,即使显微血管修复术中血管通畅达到 100%,游离皮瓣的成活率也在 90% 左右,带蒂皮瓣成活率 98%,游离骨关节成活率 85%,足趾移植总成功率 95% ~ 100%^[2]。所以,探索疗效好而不良反应少的抗凝药物具有积极的临床意义。

2 川芎嗪对凝血功能的影响 川芎嗪具有抑制二磷酸腺苷(ADP)引起的血小板聚集,能使已聚集的血小板解聚,并能降低血小板表面活性,降低血黏度及血脂,能增加微动脉口径,使微动脉、微静脉及毛细血管的口径增粗,流速加快,增加单位面积内开放的毛细血管数,改善血液流变性^[3]。本研究结果显示川芎嗪对于提高游离皮瓣移植术后成活率方面具有较好疗效,和低分子右旋糖酐比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但川芎嗪对患者凝血功能的影响较低分子右旋糖酐小($P < 0.05$)。

3 川芎嗪对血液流变相关血液成分药理作用的影响 在传统的显微外科或者手外科,低分子右旋糖酐是首选的抗凝药物,它具有快速、确切的优点。但是大剂量或较长时间全身使用低分子右旋糖酐会有很多不良反应,如出血、血小板减少、血栓形成综合征、过敏反应等。尤其是血管吻合口出血乃至全身自发性出血,发生率可高达 5% ~ 10%,致手术失败。这些副作用使低分子右旋糖酐的临床应用受到很大限制^[4],通过探索找寻一种能替代或部分替代低分子右旋糖酐的药物,具有积极的临床意义。

川芎嗪味辛性温,具有活血化瘀、行气开瘀、祛风止痛的功能。其有效成分四甲基吡嗪是从川芎根茎中提取的生物碱单体,具有典型的钙离子拮抗剂的特性。此外,川芎嗪还可以通过调节 TXA_2/PGI_2 平衡;增加血小板环磷酸腺苷(cAMP)含量;增强 NOS 的活性,

刺激血小板中的 NO 的生成等途径来增强红细胞变形能力,缓解高凝状态,使血流加快,血液流量增加,改善微循环,从而降低血小板聚集^[3]。从表 2 结果显示两组术后 72 h 与术前比较,RBC 压积,全血高、低切黏度,RBC 变形指数、RBC 聚集指数及血浆黏度均有明显变化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明川芎嗪可以通过改变 RBC 变形能力及聚集程度来改善血液流变学的相关指标,从而达到抗凝作用。

由上述结果可以看出,川芎嗪用于显微外科游离皮瓣移植预防血管危象具有较好的疗效,与低分子右旋糖酐很相似,且对患者凝血机制影响较小,可以当作游离(骨)皮瓣移植的全身常规抗凝用药使用。综上所述,我们认为中药川芎嗪治疗可以降低血液黏滞性,改善血液浓、黏、凝、聚状态。其作用机制是通过降低红细胞压积、纤维蛋白原浓度、抑制血小板聚集、增强红细胞变形能力来实现的。另外,本药药源丰富,无明显不良反应,实为降低血液黏度、防治游离(骨)皮瓣术后并发症的一种良药。

参 考 文 献

- [1] 程春生,金永翔,程真真.中西医结合治疗创伤感染性小腿骨皮缺损 267 例临床观察[J].世界中西医结合杂志,2007,9(2):535-538.
Cheng CS, Jin YX, Cheng ZZ. Clinical observation on 267 patients with leg osteocutaneous defect due to wound infection treated by integrated traditional and Western medicine [J]. World J Integr Tradit West Med, 2007, 9(2):535-538.
- [2] 顾玉东主编.显微外科基本理论与操作[M].上海:上海医科大学出版社,2002:155.
Gu YD, editor. Basic theory and operation of microsurgery [M]. Shanghai:Shanghai Medical University Press, 2002:155.
- [3] 胡国芬,王建平.川芎的药理作用与临床应用研究进展[J].中国药物与临床,2006,10(6):773-774.
Hu GF, Wang JP. Advances in pharmacological effect and clinical application of ligustrazine [J]. Chin Rem Clin, 2006, 10(6):773-774.
- [4] 朱盛修主编.现代显微外科[M].长沙:湖南科学技术出版社,1994:188-193.
Zhu SX, editor. Modern microsurgery [M]. Changsha: Hunan Science & Technology Press, 1994:188-189.

(收稿:2009-09-30 修回:2010-03-16)