

川芎嗪注射液及丹红注射液联合可吸收生物膜 预防肌腱粘连的临床研究

赵治伟 程春生 马文龙 单海民 程真真 宋冠鹏

摘要 **目的** 探讨川芎嗪注射液及丹红注射液与可吸收生物膜联合应用预防肌腱及组织粘连的有效性及作用机制。**方法** 选择 120 例患者(均为利器导致的手部二区单纯屈指肌腱断裂),按随机数字表法分为迪康组(A 组)、天新福组(B 组)、天新福加川芎嗪组(C 组)、天新福加丹红组(D 组),每组 30 例。观察手部肌腱总主动活动度(total active movement, TAM),测定明尼苏达手灵巧度系统(Minnesota manual dexterity test, MMDT)、指抓屈力量(finger flex strength test, FFST)。**结果** 术后 4、8 周 C、D 组 TAM 及优良率均高于 A、B 组($P < 0.05$, $P < 0.01$); C、D 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。C、D 组 MMDT 各指标均低于 A、B 组($P < 0.05$)。4 组 FFST 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 川芎嗪注射液或丹红注射液与天新福可吸收生物膜联合应用均可有效预防肌腱粘连,丹红注射液与川芎嗪注射液疗效相当,且明显优于单独应用迪康可吸收膜及天新福可吸收生物膜。

关键词 川芎嗪注射液;丹红注射液;天新福可吸收生物膜;迪康可吸收生物膜;肌腱粘连

Danhong Injection, Ligustrazine Injection, Combined Adsorbable Biomembranes Prevented Adhesion of Tendons after the Repair Operation: a Clinical Research ZHAO Zhi-wei, CHENG Chun-sheng, MA Wen-long, SHAN Hai-min, CHENG Zhen-zhen, and SONG Guan-peng Luoyang Orthopedics Hospital, Henan (471002), China

ABSTRACT **Objective** To explore the effect and the mechanism of Danhong Injection (DI), Ligustrazine Injection (LI), and adsorbable biomembranes in preventing the adhesion of tendons and tissues. **Methods** Totally 120 patients all suffering from simple flexor digitorum tendon rupture on the hand zone two damaged by sharp weapons were randomly assigned to Group A (Dikan adsorbable biomembrane), Group B (Tianxinfu adsorbable biomembrane), Group C (Tianxinfu adsorbable biomembrane + Ligustrazine group), and Group D (Tianxinfu adsorbable biomembrane + DI group) in accordance with random digit table, 30 cases in each group. Indicators such as total active movement (TAM) of the hand tendon, Minnesota manual dexterity test (MMDT), and finger flex strength test (FFST) were observed. **Results** The TAM and the favorable rate were higher in Group C and D than in Group A and B at post-operative 4 and 8 week ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no statistical difference between Group C and D ($P > 0.05$). Each index of MMDT was lower in Group C and D than in Group A and B ($P < 0.05$). There was no statistical difference in FFST among all the 4 groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Combined application of LI or DI with Tianxinfu adsorbable biomembranes could effectively prevent the adhesion of tendons. DI showed equivalent effect as LI did. Besides, the combined application was superior in preventing adhesion to using Xintianfu adsorbable biomembrane or Dikan adsorbable biomembrane alone.

KEYWORDS Ligustrazine Injection; Danhong Injection; Xintianfu adsorbable biomembrane; Dikan adsorbable biomembrane; adhesion of tendon

手部肌腱损伤修复后粘连的形成是手外伤术后不

能取得令人满意效果的主要原因之一。近年来,通过对肌腱生物力学、修复方法及康复手段的临床和实验研究,作者在临床中采用中药制剂川芎嗪或丹红注射液与肌腱韧带防粘连膜相结合预防肌腱粘连,显著地改善了修复的疗效,现报道如下。

基金项目:河南省省属科研单位社会公益专项资金项目

作者单位:河南省洛阳正骨医院(河南 471002)

通讯作者:赵治伟, Tel: 0379 - 63546373, E-mail: zhaozhiwei999@

126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 09. 1212

资料与方法

1 肌腱损伤诊断标准 根据外伤史、临床表现、体格检查等资料综合分析确定,并行 X 线检查以排除骨折等情况:(1)有手部外伤或剧烈运动史,有时患者主诉受伤时局部有响声或突然断裂感;(2)新鲜损伤局部肿胀、疼痛、皮下血肿、瘀斑;(3)伤肢出现屈曲功能障碍、肌肉断裂或出血处可触及局部空虚或波动感;(4)手术探查见屈肌肌腱断裂。

2 纳入标准及排除标准 纳入标准:(1)符合疾病临床损伤的诊断标准;(2)年龄 18~65 岁,性别不限;(3)不合并其他严重疾病或并发症;(4)属于行肌腱修复或缝合术后应用防粘连膜及药物治疗范围内的病例;(5)无心理疾病、系统性疾病、酒精中毒史;(6)自愿受试并签署知情同意书,能与研究者良好交流。排除标准:(1)伴有急性或严重的感染;(2)恶性肿瘤,过敏,重度营养不良;(3)手术中已经接受过肌腱防粘连治疗,或本身存在肌腱粘连;(4)机体组织代谢紊乱、免疫功能紊乱、滥用药物或合并有心脑血管、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病患者;(5)过敏性体质或对多种药物过敏者,特别是对胶原类和生物型多聚体材料有过敏史的患者;(6)存在严重血管神经伸肌腱等软组织损伤或一根肌腱多处断裂以及骨折等不能行功能检测者;(7)哺乳、妊娠或正准备妊娠;(8)病情危重,难以对治疗的有效性和安全性作出确切评价者;(9)本身存在患手掌指等关节活动障碍性非肌腱源性疾患。

3 脱落、剔除、中止试验标准 脱落标准:患者自行退出或未完成整个疗程以及因资料不全而影响疗效及安全性评定的病例应视为脱落。剔除标准:纳入后发现不符合纳入标准或未严格按照实验方案规定治疗的病例予以剔除。中止试验标准:患者出现病情恶化及严重的不良反应或并发症而影响安全性判断。

4 一般资料 120 例均为河南省洛阳正骨医院手外、显微外科治疗中心于 2009 年 7 月—2012 年 2 月收治并获得随访的手部新鲜屈指肌腱损伤患者,按随机数字表法分为迪康组、天新福组、天新福加川芎嗪组、天新福加丹红组,每组 30 例。所有病例均为利器导致的手部二区单纯屈指肌腱断裂。各组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

5 治疗方法

5.1 手术方法 麻醉效果满意后,在气囊止血带控制下,所有患者均采取同一种肌腱修复方法(改良

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(周)
迪康	30	25/5	41.7 $\pm$ 8.2	7.1 $\pm$ 2.9
天新福	30	24/6	40.2 $\pm$ 6.2	7.3 $\pm$ 3.1
天新福加川芎嗪	30	23/7	39.8 $\pm$ 7.4	6.4 $\pm$ 2.0
天新福加丹红	30	25/5	39.3 $\pm$ 5.5	6.8 $\pm$ 2.3

Kessler 缝合法)^[1],用相同的材料(3-0 肌腱缝合线)修复肌腱并结合间断内翻缝合法保证边缘及表面光滑。迪康组在肌腱吻合端用迪康可吸收生物膜(主要成分:聚-DL-乳酸,成都迪康中科生物医学材料有限公司,批号:M101101)包裹;天新福组用天新福可吸收生物膜(主要成分:牛跟腱的 I 型胶原蛋白,北京天新福医疗器械有限公司,批号:104001)包裹;天新福+川芎嗪组在天新福可吸收生物膜包裹肌腱吻合端后用川芎嗪注射液(主要成分:盐酸川芎嗪,规格:10 mL:40 mg 合肥平光制药有限公司,批号:20090501)浸润;天新福加丹红组新福可吸收生物膜包裹肌腱吻合端后用丹红注射液(主要成分:丹参、红花提取物,规格:10 mL,菏泽步长制药有限公司,批号:20110401)浸润。4 组均植入宽度完全覆盖裸露的受损肌腱和残留的鞘膜,超过损伤部分 2~3 mm 为宜,缝合处局部浸润用药量约 1 mL;术毕,充分止血后关闭伤口,敷料包扎。手术过程严格无菌操作。

5.2 术后处理 患者术后常规短臂石膏托外固定,腕关节屈曲 30°,掌指关节屈曲 45°,指间关节轻度屈曲,根据伤口情况常规换药直至拆线后更换动力性支具。术后 5 天起所有患者伤指均在专业手外科康复医师指导下行有限性主动伸指、轻度被动屈曲功能锻炼。

6 观察指标及方法

6.1 手部肌腱总主动活动度 采用 1975 年美国手外科学会推荐的总主动活动度测定(total active movement, TAM)系统评定方法^[2]。将掌指关节(MP)、近侧指间关节(PIP)、远侧指间关节(DIP)主动屈曲度之和减去各关节主动伸直受限度之和即为该指 TAM。评定标准:优:活动范围正常;良:TAM>健侧的 75%;可:TAM>健侧的 50%;差:TAM<健侧的 50%。分别在术后 4 周、8 周末记录患肢 MP、PIP、DIP 的主动屈曲度、主动伸直受限度。

6.2 指抓屈力量测定(finger flex strength test, FFST) 对 4 组患者进行患指、健侧指于 8 周时在弹性拉伸架行装置下行屈曲力量测定并比较,确定肌腱愈合后强度情况。

6.3 明尼苏达手灵巧度(Minnesota manual dexterity test, MMDT)^[3] 测定 对 4 组患者进行放置(将 60 枚棋子从某一位置按一定顺序放到指定位

置所花费的时间)和翻转(将 60 枚棋子按一定顺序从一面翻至另一面所花费的时间)评定比较。评定标准参照美国 Latayette Instrument 研发制定的评价表^[3]及各项参考数据进行评定。

6.4 安全性评定 试验结束前后检查是否出现肌腱再断裂及是否出现皮肤搔痒、伤口不愈合、渗出和患处持续疼痛等局部不良反应,观察全身有无发热、过敏等全身不良反应。术前、术后行血尿常规、生化全项、心电图检查。

7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,所有伤指术后 4、8 周末测得的总主动活动度及精确活动度数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组资料样本均数间比较采用 t 检验,临床疗效优良率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访情况 120 例患者均获得 2 个月随访。4 组术后均有不同程度的肿胀和疼痛,所有病例伤口均一期愈合,未感染;术后未见皮肤搔痒、伤口不愈合、局部渗出及患处持续性肿痛等局部不良反应;未见发热、过敏反应等全身变态反应性疾病发生;未发生再断裂。术前、术后行血尿常规、生化全项、心电图检查,未见异常。

2 各组患者治疗 4、8 周后手部肌腱 TAM 比较(表 2) 天新福加川芎嗪组与天新福加丹红组手部肌腱 TAM 均大于迪康组与天新福组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 各组患者治疗 4、8 周后手部肌腱 TAM 比较 (度, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后 4 周 活动度	治疗后 8 周 活动度
迪康	30	163.7 ± 8.9	218.1 ± 6.9
天新福	30	161.5 ± 6.2	220.3 ± 6.1
天新福加川芎嗪	30	169.4 ± 7.6 ^{*△△}	224.7 ± 7.2 ^{*△}
天新福加丹红	30	171.6 ± 4.5 ^{*△△}	227.5 ± 5.3 ^{*△△}

注:与迪康组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$;与天新福组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 各组治疗 8 周后手部肌腱 TAM 优良率比较(表 3) 迪康组与天新福组、天新福加川芎嗪组与天新福加丹红组的肌腱 TAM 优良率比较差异无统计学意

义($P > 0.05$)。天新福加川芎嗪组与天新福加丹红组肌腱 TAM 优良率均高于迪康组与天新福组($P < 0.05$)。

表 3 各组患者治疗 8 周后手部肌腱总主动活动度
评定结果 [例(%)]

组别	例数	优	良	可	差	优良
迪康	30	12(40.0)	10(33.3)	4(13.3)	4(13.3)	22(73.3)
天新福	30	11(36.7)	11(36.7)	5(16.7)	3(10.0)	22(73.3)
天新福加川芎嗪	30	16(53.3)	12(40.0)	1(3.3)	1(3.3)	28(93.3) ^{*△}
天新福加丹红	30	15(50.0)	12(40.0)	2(6.7)	1(3.3)	27(90.0) ^{*△}

注:与迪康组比较, $*P < 0.05$;与天新福组比较, $\Delta P < 0.05$

4 各组治疗后 8 周 FFST 比较(表 4) 各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 各组治疗后 8 周 FFST 比较 (N, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	患侧	健侧
迪康	30	19.3 ± 6.7	20.9 ± 5.8
天新福	30	19.1 ± 8.0	20.4 ± 6.7
天新福加川芎嗪	30	19.8 ± 7.0	20.3 ± 6.7
天新福加丹红	30	20.1 ± 7.1	20.8 ± 8.0

5 各组治疗 4、8 周 MMDT 评定结果比较(表 5) 天新福加川芎嗪组与天新福加丹红组 MMDT 各指标均低于迪康组与天新福组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

预防肌腱粘连以通过促进肌腱内源性愈合及减轻外源性愈合为基本法则。Hurwiz PJ 等^[4]认为预防粘连的最理想状态应该要能在局部停留足够长的时间以充分发挥屏蔽作用,并可降解吸收。有研究显示丹红注射液(主要成分为丹参、红花提取物)中的有效成分可针对肌腱修复过程中的多个环节发挥作用。它抑制腱鞘和腱周滑膜的成纤维细胞的侵入和增生,减少胶原基质的沉积和纤维组织的收缩,促进沉积胶原的分解,有效减轻腱周的粘连程度及范围。同时,它通过改善局部血液微循环,增强肌腱自愈能力,加快了肌腱的修复速度,为早期控制性功能锻炼创造了条件。电镜观察显示丹红注射液有促使断端成纤维细胞增生的作

表 5 各组治疗 4、8 周后 MMDT 评定结果比较 (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	放置评定		翻转评定	
		治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 4 周	治疗 8 周
迪康	30	271.3 ± 9.6	258.4 ± 11.2	235.1 ± 10.8	214.4 ± 10.4
天新福	30	269.1 ± 8.7	261.3 ± 10.8	234.6 ± 8.7	215.6 ± 9.1
天新福加川芎嗪	30	263.5 ± 10.3 ^{*△}	249.6 ± 12.7 ^{*△}	228.3 ± 12.1 ^{*△}	207.7 ± 11.3 ^{*△}
天新福加丹红	30	259.8 ± 11.6 ^{*△}	250.3 ± 9.8 ^{*△}	223.1 ± 9.4 ^{*△}	205.7 ± 10.1 ^{*△}

注:与迪康组比较, $*P < 0.05$;与天新福组比较, $\Delta P < 0.05$

用,同时新生的、活跃的成纤维细胞分泌胶原快速,有效地促进和加速肌腱内源性愈合,间接缩短外源性愈合的周期^[5-10]。

注射用川芎嗪注射液对胶原诱导的血小板聚集有明显的抑制作用,从而有利于阻断肌腱周肉芽组织通过损伤局部的桥接作用向腱内爬行增生导致粘连的途径。高兰等^[11]测定了注射用川芎嗪在防治屈指肌腱粘连过程中腱组织内的羟脯氨酸、DNA 及蛋白质含量的动态变化。结果显示:川芎嗪组内羟脯氨酸、DNA 及蛋白质含量不同程度地高于对照组。注射用川芎嗪在抑制胶原形成、防止腱周肉芽组织增生、抗肌腱粘连的同时,又能促进损伤肌腱内的血液循环,不影响损伤肌腱的自身愈合过程。

中药提取物、高分子凝胶等有其流动性,在肌腱修复局部停留时间短,而膜性材料屏障在实际应用上因位置、膜的质地等因素有时也不能很好地贴合在缝合口周围。现在临床主要应用可吸收性的有生物来源如浅静脉、羊膜^[12]等,也有合成膜如聚乳酸膜、水凝胶封闭层、聚乙醇酸交酯(sR-PGA)膜等^[13]。Tanaka T 等^[14]将 144 条鸡肌腱分单纯缝合、包裹羊膜、用 HA 以同时用两者 4 组,发现同时使用防止粘连效果最好。Tanaka T 认为由于 HA 有流动性,术后使用可能很快被渗血清除,羊膜包裹修复的肌腱后用 HA 可以延长后者在修复处的停留时间,所以两者联合可以明显增加防止粘连的效果。赵文海等^[15]采用红花注射液保存人胎羊膜植入足屈肌腱用来预防肌腱粘连,证实红花注射液保存人胎羊膜预防肌腱粘连比单纯应用人胎羊膜效果好。本研究同时应用川芎嗪注射液、丹红注射液及可吸收生物膜,在促进肌腱内源性愈合的同时,抑制外源性愈合以达到减轻或预防肌腱粘连的目的。迪康可吸收生物膜是上市产品,已被证实具有减轻肌腱粘连的作用。本研究以迪康可吸收生物膜为对照,研究结果证实:天新福可吸收生物膜同样具有减轻肌腱粘连的作用;川芎嗪注射液、丹红注射液与天新福可吸收生物膜复合应用,从肌腱的总主动活动度、手的灵巧度方面均优于单纯应用迪康可吸收生物膜、天新福可吸收生物膜。表明具有活血化瘀作用的川芎嗪注射液/丹红注射液与天新福可吸收生物膜联合应用,可进一步提高疗效。

由上可知,川芎嗪注射液、丹红注射液联合天新福可吸收生物膜是理想的预防肌腱粘连的治疗方法。本研究表明丹红注射液与川芎嗪注射液预防肌腱粘连的疗效相当,具体哪种药物效果更佳需要做更深入细致的研究。本研究的不足之处在于,活血化瘀药物均一次性

注入,药物在防粘连膜内的存留时间没有进一步的研究;受病例数量的限制,其安全性有待扩大样本观察。

参 考 文 献

- [1] 曲治勇,程国良,郝铸任主编.实用手外科手术学[M].第2版.北京:人民军医出版社,2003:124.
- [2] 潘生德,顾玉东,侍德.中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准[J].中华手外科杂志,2000,16(3):134.
- [3] Soer R, Gerrits EH, Reneman MF. Test retest reliability of a would functional capacity evaluation in healthy adults[J]. Work, 2006, 26: 273-280.
- [4] Hurwitz PJ, Weizblit J, Heller D. Experimental coating of flexor tendons with Polyvinyl Pyrrolidone to reduce postoperative adhesions[J]. Plant Reconstr Surg, 1985, 76(5): 798-799.
- [5] 赵娜,郭治昕,赵雪,等.丹参的化学成分与药理作用[J].国外医药·植物药分册,2007,22(4):155-160.
- [6] 刘流,赵德平,余梅.丹参对瘢痕成纤维细胞生物学行为的影响[J].昆明医学院学报,2006,27(3):41-45.
- [7] 郑学毅,唐培均,梁惠仪.丹参对瘢痕疙瘩成纤维细胞基质金属蛋白酶-1的作用[J].中华医学美容美容杂志,2007,13(1):29-31.
- [8] 王洁,喻婷.红花的药理作用研究[J].医药前沿,2011,10(19):62-63.
- [9] 陈志强,王万铁,叶秀云,等.红花注射液对脑缺血/再灌注损伤家兔血清白细胞介素 IL-8 的影响[J].中国急救医学,2005,25(2):118-119.
- [10] 臧宝霞,金鸣,司南,等.羟基红花黄色素 A 对血小板活化因子的拮抗作用[J].药学报,2002,37(9):696-699.
- [11] 高兰,沈霖,杜靖远,等.注射用川芎嗪防治屈指肌腱粘连过程中的胶原及蛋白质代谢变化[J].中医研究,1996,8(15):41-43.
- [12] 罗静聪,杨志明,李秀群.生物衍生羊膜对大鼠跟腱粘连影响的实验研究[J].中国修复重建外科杂志,2004,18(5):431-434.
- [13] Ferguson RE, Rinker B. The use of a hydrogel sealant on flexor tendon repairs to prevent adhesion formation[J]. Ann Plast Surg, 2006, 56(1):54-58.
- [14] Tanaka T, Zhao C, Sun YL, et al. The effect of carbodiimide-derivatized hyaluronic acid and gelatin surface modification on peroneus longus tendon graft in a short-term canine model *in vivo* [J]. J Hand Surg Am, 2007, 32(6):876-881.
- [15] 赵文海,于栋,闻辉,等.以红花注射液保存人胎羊膜植入足屈肌腱:可能预防肌腱粘连吗[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(5):937-940.

(收稿:2012-11-03 修回:2013-06-14)