

丹红注射液对血栓性浅静脉炎血液流变学、炎症细胞因子及内皮功能的影响

李建鹏^{1*}, 王峥²

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 目的:观察丹红注射液对血栓性浅静脉炎血液流变学、炎症细胞因子及内皮功能的影响。方法:随机将2014年2月至2015年1月在河南省中医院住院治疗的63例血栓性浅静脉炎患者分为两组,对照组给予阿司匹林肠溶片和低相对分子量肝素钙注射液治疗,在对照组治疗的基础上,研究组给予丹红注射液治疗,治疗2周后,观察两组的疗效,并对比两组治疗前后的血流动力学、炎症指标、内皮功能变化情况。结果:①疗效:研究组的总有效率为92.86%,对照组的总有效率为76.19%,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。②血液流变学:治疗后,两组的血浆黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、血沉、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、纤维蛋白均出现不同程度的下降,差异显著($P < 0.05$),且与对照组对比,研究组下降更加明显,差异显著($P < 0.05$)。③炎症细胞因子:治疗后,两组的白细胞介素-1(IL-1),IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),高敏C-反应蛋白(hs-CRP)均出现显著性的下降($P < 0.05$),且研究组的IL-1,IL-6,TNF- α ,hs-CRP均明显小于对照组($P < 0.05$)。④内皮功能:治疗后,两组的内皮素、血管性血友病因子均出现显著性的下降($P < 0.05$),且研究组的内皮素、血管性血友病因子均明显小于对照组的($P < 0.05$)。结论:丹红注射液能有效地改善血栓性浅静脉炎的临床症状,改善血流动力学情况和内皮功能,抑制炎症反应。

[关键词] 血栓性浅静脉炎; 血流动力学; 炎症; 内皮功能

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0192-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030192

Effect of Danhong Injection on Blood Rheology, Inflammatory Cytokines and Endothelial Function in Patients with Thrombotic Shallow Phlebitis

LI Jian-peng^{1*}, WANG Zheng²

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450002, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Danhong injection on blood rheology, inflammatory cytokines and endothelial function in patients with thrombotic shallow phlebitis. **Method:** Sixty-three patients with thrombotic shallow phlebitis hospitalized from February 2014 to January 2015 in our hospital were randomly divided into two groups. The patients in control group received aspirin enteric-coated metformin hydrochloride and low molecular weight heparin calcium injection treatment, on the basis of control group, the patients in research group also received Danhong injection for 2 weeks. Then the curative effect, hemodynamic changes, inflammation, and endothelial function before and after treatment of two groups were observed and compared. **Result:** ① Curative effect: total effective rate in research group was 92.86%, higher than 76.19% in control group, with statistically significant difference between group ($P < 0.05$). ② Blood rheology: after treatment, blood plasma viscosity, whole blood high shear reductive viscosity, whole blood low shear reduction viscosity, blood sedimentation, erythrocyte aggregation index, erythrocyte deformation index, and fibrin had varying degrees of decline in two groups, with significant difference ($P < 0.05$); and compared with the control group, the decline was more

[收稿日期] 20150627(003)

[通讯作者] *李建鹏, 硕士, 主治医师, 从事周围血管疾病的中西医结合治疗, Tel:13838181069, E-mail:lijianpeng086@126.com

significant in research group, with significant difference ($P < 0.05$). ③ Inflammatory cytokines: after treatment, interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitive C-reaction protein (hs-CRP) were reduced significantly in both groups ($P < 0.05$), and the levels in research group were all significantly less than those in control group ($P < 0.05$). ④ Endothelial function: after treatment, endothelin, and von willebrand factor were reduced significantly in both groups ($P < 0.05$), and the levels in research group were significantly less than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danhong injection can effectively improve the clinical symptoms of thrombotic shallow phlebitis, improve hemodynamics and endothelial function, and inhibit inflammatory reaction.

[Key words] thrombotic shallow phlebitis; hemodynamics; inflammation; endothelial function

血栓性浅静脉炎是一种血管血栓性疾病,是指位于人体体表的可视静脉的急性非化脓性炎症,常伴有血栓形成。病变主要累及四肢浅静脉,血栓与炎症互为因果。血栓性浅静脉炎与感染、外伤、静脉内长期置管、注射高渗溶液和硬化剂、长期卧床者、术后恢复期患者、血液凝固性增高等因素有关^[1-2]。血栓性浅静脉炎的临床症状不容易引起患者的重视,常常因为延误治疗导致深静脉血栓形成,或者脓毒性静脉炎,或者截肢,甚至危及生命。因此,早期及时采取合适的治疗措施对于血栓性浅静脉炎的治疗意义重大。目前,临床西药主要以抗血小板聚集、抗凝等对症治疗为主,但因血栓性浅静脉炎的主要发病机制是炎症反应和纤维蛋白凝固,其治疗效果一般。中医治疗血栓性浅静脉炎具有一定的优势,中医认为血栓性浅静脉炎属于“恶脉”、“赤脉”、“青蛇毒”等范畴,血栓性浅静脉炎主要由湿邪所致,湿邪蕴久发热,热灼津液,以致血瘀,最终导致瘀血阻滞脉络而发病,用故治法主要为清热利湿、活血化瘀。丹红注射液由丹参和红花经过现代制剂技术制成的注射剂,具有活血化瘀、通脉舒络之功效,临床主要用于瘀血闭阻所致的胸痹及中风等病症的治疗^[3-4]。本文探讨丹红注射液对血栓性浅静脉炎血液流变学及炎症细胞因子的影响,旨在观察丹红注射液对血栓性浅静脉炎的治疗价值,为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2014 年 2 月至 2015 年 1 月在河南省中医院住院治疗的血栓性浅静脉炎患者 63 例,按随机数字将患者分为两组,对照组,21 例,其中男 10 例,女 11 例,研究组 42 例,男 19 例,女 23 例;经统计分析对比,两组患者年龄、性别、病程及体重指数等一般资料均无显著性差异,具有可比性。见表 1。

1.2 入选标准 ①符合《周围血管病临床治疗》中关于血栓性浅静脉炎的诊断标准^[5],出现红色结

表 1 两组的一般临床资料对比

Table 1 Comparison of general clinic data between two groups

指标	研究组 (n=42)	对照组 (n=21)
性别(男/女)/例	19/23	10/11
年龄/岁	52.5 ± 7.5	50.8 ± 6.3
体重指数	24.6 ± 2.0	24.4 ± 2.3
病变部位/例	右上肢	2
	左上肢	3
	右下肢	16
	左下肢	21
合并症/例	高血压	16
	冠心病	7
	糖尿病	5
	高血脂症	19
INS 分级 ¹⁾ /例	I	11
	II	25
	III	6

注:1)美国静脉输液护理学会(INS)的静脉炎分级。

节、疼痛伴有索条状物或结节,伴有周围组织炎症反应;中医诊断标准,常见于下肢的浅表筋脉,特别是横解之筋脉,有时也会出现在上肢和胸腹壁浅表筋脉;患病部位经常伴有外伤出现,还易感染,多有静脉给药等病史。②经 B 超检查,下肢静脉曲张和静脉功能不全,浅静脉内有血栓形成,且伴有周围组织炎症反应;③排除由外伤、肿瘤、药物、化疗等因素引起的血栓性浅静脉炎或游走性血栓性浅静脉炎者;④排除患心、肝、肾功能严重不全或全身感染者;⑤意识障碍者、妊娠及哺乳期妇女、不配合治疗者。

1.3 治疗方法 对照组给予西医常规治疗方法:给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20080078)口服,100 mg/次,1 次/d,并给予低分子量肝素钙注射液[注册证号 H20120239,葛兰素史克(中国)投资有限公司]皮下注射,0.4 mL/次,2 次/d。研究组在对照组治疗的基础上给予丹红注射液(荷

泽步长制药有限公司, 国药准字 Z20026866), 采用 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 稀释后使用, 40 mL/次, 1 次/d。两组疗程均为 2 周。

1.4 疗效评价标准 参考《中西医结合周围血管疾病学》^[6] 中血栓性浅静脉炎疗效评价标准, 显效: 患肢临床症状消失, 有关检查明显改善, 疗效指数为

60% ~ 100%; 有效: 患肢临床症状及检查有改善, 疗效指数为 30% ~ 60%; 无效: 患肢临床症状及检查无改善, 疗效指数低于 30%, 疗效指数采用尼莫地平法计算, 见表 2。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

表 2 临床症状评分标准表

Table 2 Standard of clinical symptom score

评分	0 分	1 分	2 分	3 分
患肢肤色	肤色正常, 无发红	暗红或淡红色	鲜红局限于病变部位	鲜红范围大
患肢肿胀感	无肿胀	肿胀较轻, 休息后可消失	肿胀, 休息后减轻	肿胀感持续, 休息后不减轻, 肿胀严重且影响日常生活
患肢皮温	患肢皮温正常	患肢皮温无自觉发热, 触及略高	患肢皮温自觉发热, 触之皮温升高	患肢皮温明显升高
患肢疼痛	患肢无疼痛感	偶尔出现患肢疼痛感	经常出现患肢疼痛感, 但可以忍受	患肢疼痛感持续无任何改善, 疼痛不能触摸, 难以忍受
下肢条索或结节	患肢无硬条索状及结节物	患肢可触及小结节	患肢可触及硬条索状物 2 cm 以内	患肢可触及硬条索状物 2 cm 以上, 并持续生长
下肢静脉彩超	无血栓存在, 无静脉回流障碍, 血流量、流速正常	血栓较短, 静脉管腔部分堵塞狭窄, 存在轻度的静脉回流障碍, 血流量减少、流速减慢	血栓较长, 静脉管腔堵塞狭窄较重, 静脉回流障碍明显, 血流量明显减少、流速明显减慢	下肢静脉血栓向两端延伸, 静脉管腔完全堵塞, 静脉回流严重障碍, 血流量、流速严重失常或新血栓形成

1.5 观察指标 在治疗 2 周后, 观察指标, ①血流动力学指标: 血浆黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、血沉、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、纤维蛋白; ②血清白细胞介素-1 (IL-1), 白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP); ③内皮功能: 内皮素 (ET), 血管性血友病因子 (vWF) 的表达水平。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用独立样本 *t* 检验, 组内采用配对 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 研究组的总有效率为 92.86%, 对照组的总有效率为 76.19%, 经卡方检验, 两组差异显著, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 两组患者血流动力学指标对比 治疗前, 两组的血流动力学指标均无显著性差异; 治疗后, 两组的血浆黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、血沉、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、纤维蛋白均出现不同程度的下降, 差异显著 ($P < 0.05$), 且与

表 3 两组患者临床疗效对比

Table 3 Comparison of curative effect between two groups

组别	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效率/%
研究	15 (35.71)	24 (57.14)	3 (7.14)	92.86 ¹⁾
对照	3 (14.29)	13 (61.90)	5 (23.81)	76.19

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

对照组对比, 研究组的血浆黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、血沉、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、纤维蛋白下降更加明显, 差异显著 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子对比 治疗前, 两组的 IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP 均无明显差异, 两组具有可比性; 治疗后, 两组的 IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP 均出现显著性的下降 ($P < 0.05$), 且研究组的 IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP 均明显小于对照组的 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.4 两组患者治疗前后内皮功能的比较 治疗前, 两组的内皮素、血管性血友病因子均无明显差异; 治疗后, 两组的内皮素、血管性血友病因子均出现显著性的下降 ($P < 0.05$), 且研究组的内皮素、血管性血友病因子均明显小于对照组的 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 4 两组患者治疗前后血流动力学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血浆黏度 /mP·s	全血黏度/mP·s		血沉 /mm·h ⁻¹	红细胞聚集 指数	红细胞变形 指数	纤维蛋白 /g·L ⁻¹
				200·s ⁻¹	30·s ⁻¹				
研究	42	治疗前	1.97 ± 0.41	5.84 ± 0.57	18.56 ± 1.95	24.56 ± 6.45	7.34 ± 2.15	0.58 ± 0.04	10.62 ± 0.69
		治疗后	1.47 ± 0.26 ^{1,2)}	4.55 ± 0.24 ^{1,2)}	12.75 ± 2.15 ^{1,2)}	18.43 ± 2.71 ^{1,2)}	6.53 ± 1.36 ^{1,2)}	0.84 ± 0.03 ^{1,2)}	7.84 ± 0.33 ^{1,2)}
对照	21	治疗前	2.02 ± 0.38	5.77 ± 0.54	18.79 ± 1.82	24.41 ± 4.93	7.62 ± 1.99	0.59 ± 0.05	10.51 ± 0.74
		治疗后	1.65 ± 0.31 ¹⁾	5.03 ± 0.19 ¹⁾	14.13 ± 2.03 ¹⁾	21.72 ± 3.08 ¹⁾	6.93 ± 1.56 ¹⁾	0.61 ± 0.04	8.54 ± 0.29 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾ P < 0.05(表 5~6 同)。

表 5 两组患者治疗前后的炎症因子对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory cytokines before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
研究	42	治疗前	0.55 ± 0.21	201.75 ± 69.18	83.61 ± 8.97	17.01 ± 6.37
		治疗后	0.37 ± 0.04 ^{1,2)}	115.19 ± 48.06 ^{1,2)}	58.43 ± 10.71 ^{1,2)}	8.75 ± 4.18 ^{1,2)}
对照	21	治疗前	0.52 ± 0.13	225.87 ± 89.13	82.43 ± 13.21	16.78 ± 5.69
		治疗后	0.44 ± 0.07 ¹⁾	158.35 ± 64.12 ¹⁾	71.72 ± 8.08 ¹⁾	11.37 ± 3.95 ¹⁾

表 6 两组患者治疗前后的炎症因子对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of inflammatory cytokines before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	内皮素 /ng·L ⁻¹	血管性血友病 因子/%
研究	42	治疗前	70.1 ± 2.4	199.8 ± 16.4
		治疗后	44.8 ± 2.6 ^{1,2)}	94.1 ± 11.6 ^{1,2)}
对照	21	治疗前	69.3 ± 3.2	198.2 ± 13.8
		治疗后	51.5 ± 4.2 ¹⁾	117.2 ± 10.4 ¹⁾

2.5 两组患者不良反应比较 在治疗过程中,所有患者均未出现任何不适症状,无出血、血栓等并发症,肝肾功能未见异常。

3 讨论

血栓性浅静脉炎是临床上常见的、多发的非化脓性浅静脉炎症,血栓性浅静脉炎患者病变静脉区呈红肿索条状,明显疼痛和压痛,局部皮温升高。血栓性浅静脉炎的临床表现是在肢体或躯干浅静脉附近的一个区域内,骤然出现多数散在红色结节,有疼痛和触痛并与周围有炎症的皮肤黏在一起,病变呈线状,较短,病变静脉触之坚硬似索状物,全身可出现低热,白细胞计数增高,血沉加快等反应,每次结节消退后间歇数周或数年,身体其他部位的浅静脉又可同样发作,屡次反复。血栓性浅静脉炎的临床症状不容易引起患者的重视,常常因为延误治疗导致深静脉血栓形成,或者脓毒性静脉炎,或者截肢,甚至危及生命。

中医认为,血栓性浅静脉炎属于“恶脉”,“脉痹”,“青蛇毒”等范畴^[7],本病多由湿热蕴结、寒湿凝滞、外伤血脉所致;而湿热蕴结型较为多见,多由饮食不洁、悠食膏粱厚味、辛辣刺激之品,脾胃功能受损、水湿内停、火毒内生、湿热积毒下注脉中而引发^[8]。血栓性浅静脉炎其形成与手术、长期卧床、血管损伤、血流缓慢及血液浓黏凝聚状态有关,血小板和红细胞凝聚而形成血栓。治疗血栓性静脉炎,西医多以溶栓、抗凝为主,疗效多不理想,尤其是深部静脉炎,多须住院治疗,严重者甚至手术,且花费高。血栓性静脉炎因脉络瘀阻、血运不畅或寒湿郁而化热、湿热蕴结、瘀热阻滞为主要病机,故本病之治疗以活血化瘀为主。丹红注射液由丹参和红花组成,丹参能祛瘀止痛,活血通络,清心除烦,红花能活血通经,散瘀止痛,两者配伍共奏活血化瘀、通脉舒络之功效。现代药理研究表明^[9-11],丹红注射液可以通过抑制血管内皮细胞氧自由基生成与氧化酶活性,阻断氧化反应链抑制内皮细胞凋亡;抑制炎症反应,减轻对内皮细胞的损伤;激活纤溶系统,降低组织因子、纤溶酶原激活物抑制物的浓度,提升组织型纤溶酶原激活物的水平,降低血液黏稠度,抑制血栓形成;能够改善血液流变学,抑制血小板聚集黏附,增加红细胞变形指数,降低红细胞聚集指数,提升纤维蛋白的溶解活性,降低全血稠度、血浆黏稠度,防止血栓的形成与发展,并能促进血栓溶解。因此,丹红注射液能够充分发挥活血化瘀,疏通经脉的治疗作用。

本文疗效结果证实,研究组的总有效率为 92.86%,明显高于对照组的 76.19%,证实丹红注射液能有效地改善血栓性浅静脉炎的临床症状。血流动力学是对机体内血液循环情况的反应,本文结果显示,治疗后,两组的血浆黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、血沉、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、纤维蛋白均出现不同程度的下降,研究组治疗后的这些血流动力学指标均明显小于对照组,这提示丹红注射液能改善血流动力学,降低血液黏度,改善肢体的血液供应,促进血液循环。hs-CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,是炎症标志物^[12]。TNF- α 是一种由激活的巨噬细胞产生的能抑制成骨细胞和刺激破骨细胞的细胞因子,能够直接杀伤肿瘤细胞而对正常细胞无明显毒性^[13]。白细胞介素在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T, B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用^[14]。本文结果显示,经过治疗后,两组的 IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP 等炎症因子均出现显著性的下降;研究组治疗后的 IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP 均明显小于对照组的,提示丹红注射液能显著地降低 IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP 水平,抑制炎症反应。同时,丹红注射液能改善血栓性浅静脉炎患者的内皮功能,促使内皮素、血管性血友病因子均出现显著性的下降。在治疗过程中,所有患者均未出现任何不适症状,无出血、血栓等并发症,肝肾功能未见异常,提示丹红注射液治疗血栓性浅静脉炎的临床安全性较高,未产生明显的不良反应。

综上所述,丹红注射液能有效地改善血栓性浅静脉炎的临床症状,活血化瘀,通脉舒络,改善微循环,改善血流动力学情况和内皮功能,抑制炎症反应。

[参考文献]

[1] 吴梦涛,李凡东,金星,等. 血栓性浅静脉炎的新见解[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(9):

1012-1014.

- [2] 张照芳,王静. 护理干预及自制硝黄外敷袋治疗下肢静脉曲张合并血栓性浅静脉炎的效果[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(12): 1456-1457.
- [3] 冯强. 甲钴胺联合丹红注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(5): 161-162.
- [4] 何泽. 辨证应用丹红注射液治疗糖尿病合并冠心病心绞痛 40 例临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(2): 151-152.
- [5] 李令根,赵钢. 周围血管病临床治疗[M]. 北京:人民军医出版社, 2004: 196
- [6] 尚德俊,王嘉桔,张柏根. 中西医结合周围血管疾病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004: 557-567.
- [7] 蔡俊刚,郭海涛,韩书明,等. 中药综合治疗下肢血栓性浅静脉炎 52 例[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(6): 43-45.
- [8] 王泽明,张嗣兰. 解毒散结法治疗急性血栓性浅静脉炎体会[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(14): 1759-1760.
- [9] 宋春伶,姚建华,南善姬,等. 丹红注射液对脑梗死患者白细胞介素-1、6 及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13): 2452-2453.
- [10] 夏康,吴小候,李家兵,等. 丹红注射液对大鼠移植肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(2): 127-130.
- [11] 侯素芝. 丹红注射液对急性心肌梗死疗效分析[J]. 临床医学, 2014, 34(10): 117-118.
- [12] 曹姣妃,刘宁,梁德胜,等. 急性脑血管病患者血清 hs-CRP, TNF- α 和 IL-6 的动态变化及临床意义[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(2): 173-175.
- [13] 唐思慧,岳扬,孙耕耘,等. Ezrin 蛋白在肿瘤坏死因子致大鼠肺微血管内皮细胞炎症损伤中表达及 Rac 1 信号通路的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014(11): 785-788.
- [14] 张晓玲,余宗林,刘福川,等. 老年弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进患者血清 IL-2、IL-6 和 TGF- β 水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 27(2): 500-501.

[责任编辑 邹晓翠]