

酸枣仁汤对断指再植术后恢复、血流动力学及外周血 VEGF、bFGF 的影响

孙中平,张远林,杜志国,丁明斌,张辉东,耿景超

(河北省沧州中西医结合医院,河北 沧州 061012)

[摘要] 目的:研究酸枣仁汤对断指再植术后恢复、血流动力学及外周血中血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的影响。方法:选取 60 例断指患者,按照随机数字表法分为对照组和研究组各 30 例,每组 35 根断指。术后,对照组静脉滴注尿激酶,研究组同时服用酸枣仁汤。评价两组患者临床疗效。治疗 5 d 后,对再植指舒张期血流速度(Vd)、收缩期峰值速度(Vs)、平均血流速度(Vm)和阻力指数(RI)进行检测;采用视觉模拟评分法(VAS)对患者断指疼痛进行评价。观察治疗 5 d 时两组患者断指的成活率及血管危象的发生率。分别于术前和给药后 5 d 时,检测凝血酶原时间、凝血时间和活化部分凝血酶时间;采用酶联免疫吸附法测定患者血清中 VEGF 和 bFGF 水平。观察治疗期间两组不良事件的发生率。结果:研究组临床治疗总有效率为 94.29%,显著高于对照组(77.14%, $P<0.05$)。治疗 5 d 后,研究组血流动力学参数 Vs、Vd 和 Vm 水平均显著高于对照组($P<0.05$),RI 水平显著低于对照组($P<0.05$)。研究组康复时间、肿胀程度及疼痛评分与对照组比较均显著降低($P<0.05$)。研究组断指移植术后成活率显著高于对照组($P<0.05$),血管危象发生率显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,研究组和对照组患者外周血中 VEGF 和 bFGF 水平、凝血酶原时间、凝血时间、活化部分凝血酶时间均显著增加($P<0.05$),且研究组增加更明显($P<0.05$)。研究组总不良反应发生率为 8.75%,显著低于对照组(31.43%, $P<0.05$)。结论:酸枣仁汤可以显著改善断指局部血流动力学,延长血液凝固时间,增加外周血中 VEGF 和 bFGF 水平,促进术后恢复,提高断指再植术后临床疗效。

[关键词] 酸枣仁汤;断指再植术;血流动力学;血管内皮生长因子;碱性成纤维细胞生长因子

[中图分类号] R289.5;R264

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)09-0961-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.09.008

Effects of Suanzaoren Decoction(酸枣仁汤) on Recovery, Hemodynamics and Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor in Peripheral Blood After Replantation of Severed Finger

SUN Zhongping, ZHANG Yuanlin, DU Zhiguo, DING Mingbin, ZHANG Huidong, GENG Jingchao

(Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061012, China)

Abstract Objective: To study the effects of Suanzaoren Decoction (酸枣仁汤) on recovery, hemodynamics, vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in peripheral blood after replantation of severed fingers. **Methods:** Sixty patients with severed fingers were included and randomly divided into control group

[收稿日期] 2021-05-18

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(编号:2020479)

[作者简介] 孙中平(1981-),女,河北沧州人,医学学士,副主任医师,主要从事手外科、显微外科临床工作。邮箱:m18482373191_3@163.com。

and research group, 30 patients in each group, with 35 severed fingers in each group. After operation, the control group received intravenous urokinase, and the research group were further treated with oral administration of Suanzaoren Decoction. Clinical efficacy in both groups was evaluated. After 5 days of treatment, the diastolic blood flow velocity (Vd), systolic peak velocity (Vs), mean blood flow velocity (Vm) and resistance index (RI) of replanted fingers were measured. The visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the pain of the severed finger, and the swelling degree of the severed finger was evaluated according to the self-made evaluation standard. The survival rate of severed fingers and the incidence of vascular crisis in two groups were observed after 5 days of treatment. The prothrombin time, coagulation time and activated partial thrombin time were measured before operation and 5 days after administration. Serum VEGF and bFGF levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The incidence of adverse events in the two groups was observed during treatment. **Results:** The total efficacy rate of clinical treatment in the research group was 94.25%, significantly higher than that in the control group (77.14%, $P < 0.05$). After 5 days of treatment, the levels of hemodynamic parameters including Vs, Vd and Vm in the research group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the level of RI was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The recovery time, swelling degree and pain score in the research group were reduced more than those in the control group ($P < 0.05$). The survival rate of severed finger transplantation in the research group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of vascular crisis was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF and bFGF, prothrombin time, coagulation time and activated partial thrombin time in the peripheral blood in the research group and the control group increased significantly ($P < 0.05$), especially in the study group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the study group was 8.75%, and was significantly lower than that in the control group (31.43%, $P < 0.05$). **Conclusions:** Suanzaoren Decoction can significantly improve the local hemodynamics of severed fingers, prolong the blood coagulation time, increase the levels of VEGF and bFGF in peripheral blood, promote postoperative recovery and improve the clinical effectiveness in patients with replantation of severed fingers.

Keywords Suanzaoren Decoction; replantation of severed finger; hemodynamics; vascular endothelial growth factor; basic fibroblast growth factor

随着医疗技术的发展,断指再植术逐渐成熟,术后断指的成活率有所增加,术后康复对成活率具有重要影响,因此需要重点关注^[1]。断指再植术后常发生血运障碍,血运障碍会对患者术后康复造成极大的困扰,因此术后需要检测断指再植部位的血运状况^[2]。术后易引发血管危象,血管危象是断指再植术后常见的不良事件之一^[3]。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)可以促进新生血管的生成,改善断指再植局部的血液微循环,促进术后的康复^[4]。尿激酶可以上调 VEGF 和 bFGF 水平,但是没有镇痛作用,术后疼痛易使患者产生焦虑等负面情绪,妨碍康复^[5]。酸枣仁汤具有安神、养

心益肝、敛汗、缓解焦虑等负面情绪的作用^[6]。本文观察酸枣仁汤对断指再植术后恢复、血流动力学及外周血 VEGF、bFGF 的影响。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月至 2020 年 7 月我院收治的 60 例断指患者,随机数字表法分为对照组和研究组各 30 例,每组各 35 根断指。对照组男 19 例,女 11 例;平均年龄(27.73 ± 6.32)岁;致伤原因:砸伤、电锯伤、切割伤分别有 2 例、8 例、20 例;共 35 指受伤,小指、环指、中指、示指、拇指各 3 根、5 根、5 根、16 根、6 根;断指平面:近节、中节、远节各 5 指、13 指、17

指。研究组男 20 例,女 10 例;平均年龄(27.49 ± 5.92)岁;致伤原因:砸伤、电锯伤、切割伤分别有 3 例、9 例、18 例;共 35 指受伤,小指、环指、中指、示指、拇指各 4 根、4 根、6 根、15 根、6 根;断指平面:近节、中节、远节各 6 指、14 指、15 指。两组患者基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 均为外伤性手指离断并行断指再植术;对本研究所用药物无过敏史。

1.1.2 排除标准 断指时间在 10 h 以上者;断指处存在凝血功能障碍者;断指处感染严重者;伴有严重的心、肝、肾、内分泌系统及造血系统原发性疾病者;精神异常患者。

沧州中西医结合医院医学伦理委员会审核批准该研究(批准号 H121119),所有患者均已自愿签署知情同意书。

1.2 方法

两组患者均给予常规的西医治疗,术后绝对卧床休息。对照组患者于术后给予尿激酶,将 105 IU 尿激酶(山东北大高科华泰制药有限公司,国药准字 H20055411)溶解于 500 mL 生理盐水,静脉滴注,连续给药 5 d。研究组同时给予酸枣仁汤,组成:酸枣仁 15 g,茯苓 12 g,炙甘草、红花、桃仁、川芎、知母各 6 g。水煎服,日 1 剂,分早晚两次服用。根据患者情况进行加减,瘀血体质患者加没药、乳香各 6 g;情绪烦躁患者,可将酸枣仁用量加大至 30 g,加用茯苓、茯神、合欢花各 10 g。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 临床疗效评价参照《中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准》^[7]中的主动运动总和法(TAM)判定标准。治疗后断指成活,TAM 指数较健侧 $\geq 75\%$ 为优;TAM 指数较健侧 $\geq 51\%$ 且 $< 74\%$ 为良;TAM 指数较健侧 $< 51\%$ 且 $\geq 50\%$ 为中;TAM 指数较健侧 $< 50\%$ 为差。临床治疗总有效率例数包括优、良、中的例数。

1.3.2 局部血流动力学 于治疗后采用超声成像诊断仪检测再植指的动脉血流信号,包括阻力指

数(RI)、舒张期血流速度(Vd)、收缩期峰值速度(Vs)和平均血流速度(Vm)。

1.3.3 疼痛评估 于治疗后,采用视觉模拟评分法(VAS)对患者断指疼痛程度进行评价。

1.3.4 血清 VEGF 和 bFGF 水平的测定 于术前和治疗后,采集两组患者空腹静脉血,3000 r/min 离心 5 min,离心半径为 30 cm,收集上清液,采用酶联免疫吸附法(试剂盒均购于广州瑞博奥生物科技有限公司)测定患者血清中 VEGF 和 bFGF 水平。

1.3.5 不良反应 观察治疗期间两组患者不良事件的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,用百分数形式表示;计量资料组间两样本比较采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。取 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组临床治疗总有效率为 94.29%,高于对照组(77.14%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 治疗后两组患者血流动力学参数比较

治疗后,与对照组比较,研究组 Vs、Vd 和 Vm 水平均显著增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$),RI 水平显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 治疗后两组患者疼痛程度、肿胀程度及康复时间比较

与对照组比较,研究组患者疼痛评分、肿胀程度评分及康复时间均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 治疗后两组患者断指成活率及血管危象发生率比较

与对照组比较,研究组断指移植术后成活率显著增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究组血管危象发生率也显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组断指再植术后患者临床疗效比较

组别	断指数/根	优/根	良/根	中/根	差/根	总有效/根(%)	χ^2 值	P 值
对照组	35	16	6	5	8	27(77.14)	4.200	0.040
研究组	35	25	5	3	2	33(94.29)		

2.5 治疗后两组患者凝血功能比较

术前两组患者凝血酶原时间、凝血时间和活化部分凝血酶时间组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者上述参数水平均显著增加,且研究组均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 治疗前后两组患者外周血中 VEGF 和 bFGF 水平比较

术前两组患者外周血中 VEGF 和 bFGF 水平组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组外周血中 VEGF 和 bFGF 水平均显著增加,且研究组均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P <$

表 2 两组断指再植术后患者治疗后再植指舒张期血流速度、收缩期峰值速度、平均血流速度和阻力指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	断指数/根	Vs/(cm·s ⁻¹)	Vd/(cm·s ⁻¹)	Vm/(cm·s ⁻¹)	RI
对照组	35	48.27 ± 10.23	21.02 ± 3.85	28.87 ± 4.33	0.97 ± 0.11
研究组	35	55.48 ± 10.53	25.37 ± 3.67	35.36 ± 4.77	0.57 ± 0.10
<i>t</i> 值		2.905	4.838	5.960	15.918
<i>P</i> 值		0.005	<0.001	<0.001	<0.001

注:Vd 为舒张期血流速度;Vs 为收缩期峰值速度;Vm 为平均血流速度;RI 为阻力指数。

表 3 治疗后两组断指再植术后患者疼痛程度、肿胀程度及康复时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	断指数/根	疼痛评分/分	肿胀评分/分	康复时间/月
对照组	35	2.04 ± 0.76	2.46 ± 0.34	2.29 ± 0.24
研究组	35	1.35 ± 0.56	1.03 ± 0.26	1.57 ± 0.21
<i>t</i> 值		4.324	19.765	13.357
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

表 4 治疗后两组断指再植术后患者断指成活及血管危象发生比较($\bar{x} \pm s$)

组别	断指数/根	断指成活/根(%)	血管危象发生/根(%)
对照组	35	28(80.00)	6(17.14)
研究组	35	34(97.14)	1(2.86)
χ^2 值		5.081	3.968
<i>P</i> 值		0.024	0.046

表 5 治疗后两组断指再植术后患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s, s$)

项目	观察时间	对照组(35 根)	研究组(35 根)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
凝血酶原时间	术前	12.57 ± 1.32	12.58 ± 1.42	0.031	0.976
	治疗后	15.87 ± 1.65	17.99 ± 1.56	5.523	<0.01
	<i>t</i> 值	9.239	15.172		
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01		
凝血时间	术前	19.27 ± 2.02	19.31 ± 2.21	0.079	0.937
	治疗后	26.94 ± 3.21	30.32 ± 3.09	4.488	<0.01
	<i>t</i> 值	11.964	17.146		
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01		
活化部分凝血酶时间	术前	21.98 ± 2.87	21.87 ± 3.00	0.157	0.876
	治疗后	27.53 ± 3.87	33.87 ± 4.33	6.459	<0.01
	<i>t</i> 值	6.815	13.477		
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01		

0.05), 见表 6。

2.7 两组患者不良反应发生情况比较

研究组不良反应总发生率为 8.75%, 与对照组 (31.43%) 比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

断指再植术的成功受多种因素的影响。断指再植术后常见的并发症为血管危象, 对手术的成功率有重要影响^[8]。此外, 造成断指再植术失败的另一重要因素是术后高凝状态, 而断指再植创伤、手术过程、精神紧张及寒冷刺激均会造成血液凝固的增加, 从而降低再植术的成功率^[9]。从临床心理学应激理论的角度分析, 断指创伤和手术会对患者产生强烈的刺激, 诱发患者产生焦虑等消极情绪^[10-11]。且焦虑等消极情绪可通过降低患者的疼痛阈值使患者疼痛感加强, 引发血管痉挛, 进而造成血管危象, 致使手术失败^[12]。

酸枣仁汤是治疗虚热内扰、肝血不足的著名古方^[13]。方中酸枣仁为君, 具有安神、养心益肝、敛汗功效, 可使阴血不虚, 阴能涵阳; 茯苓健脾渗湿、安神宁心, 可使三焦通利, 且对酸枣仁的安神功效具有辅助作用; 茯苓和知母共为臣药, 知母清热除烦、滋阴润燥, 可安心神; 川芎具有补肝血、疏肝气的功效; 炙甘草可调和诸药^[14]。药理学研究表明, 5-羟色胺是与焦虑及疼痛相关的主要神经递质, 酸枣仁汤水提取

物可以降低 5-羟色胺的水平, 从而起到抗焦虑的作用^[15]。本研究结果显示, 研究组患者疼痛、肿胀程度均明显减轻, 康复时间显著降低, 成活率和临床疗效明显提高。

血管危象是断指再植术常见的并发症, 术后血管吻合口会有较多的凝血物质, 使血液黏稠度更大, 因此血流速度变慢, 产生疼痛刺激或引起血栓, 进而血管痉挛, 因此可以通过测定血液黏度及凝血指标的水平来反映血管危象^[16]。研究发现新生血管的生成可以改善局部微环境, 促进损伤组织及神经功能的恢复, 因此重建血液循环是提高断指再植成活率的重要措施。VEGF 和 bFGF 与血管生成均有相关性, 可以激活内皮细胞, 并使激活的内皮细胞定向迁移, 进而促进基质的降解过程, 加速血管的生成^[17]。VEGF 和 bFGF 的水平可以反映血管的新生能力。VEGF 对内皮细胞具有较强的刺激作用, 且 bFGF 可以诱导 VEGF 的生成, 对 VEGF 促血管生成具有协助作用^[18-19]。酸枣仁汤可以降低 5-羟色胺水平, 促进血液流动, 且可缓解患者焦虑等负面情绪, 减轻疼痛应激, 促进术后恢复^[20]。本研究结果显示, 研究组患者血流动力学参数 V_s 、 V_d 和 V_m 水平均显著增加, RI 水平显著降低; 研究组断指移植术后成活率明显提高, 血管危象发生率明显降低; 研究组患者凝血酶原时间、凝血时间、活化部分凝血酶时间、外周血中

表 6 两组断指再植术后患者外周血中血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子水平的变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	观察时间	对照组 (35 根)	研究组 (35 根)	t 值	P 值
VEGF	术前	7.35 ± 1.23	7.45 ± 1.33	0.327	0.745
	治疗后	29.01 ± 10.22	34.46 ± 10.31	2.221	0.030
	t 值	12.449	15.371		
	P 值	<0.001	<0.001		
bFGF	术前	10.48 ± 3.20	10.51 ± 3.01	0.040	0.968
	治疗后	47.87 ± 10.21	53.87 ± 12.22	2.229	0.029
	t 值	20.674	20.383		
	P 值	<0.001	<0.001		

注: VEGF 为血管内皮生长因子; bFGF 为碱性成纤维细胞生长因子。

表 7 两组断指再植术后患者不良事件发生情况比较

组别	断指数/根	血管危象/根	感染/根	红肿/根	总发生/根(%)	χ^2 值	P 值
对照组	35	6	2	3	11(31.43)	5.714	<0.05
研究组	35	1	1	1	3(8.57)		

VEGF 和 bFGF 水平均显著增加。

综上,酸枣仁汤可以显著改善断指局部血流动力学,延长血液凝固时间,增加外周血中 VEGF 和 bFGF 水平,促进术后恢复,提高断指再植术后临床疗效。

[参考文献]

- [1] LUKONIN I, SERRA D, MEYLAN L C, et al. Phenotypic landscape of intestinal organoid regeneration[J]. *Nature*, 2020, 586(7828): 275-280.
- [2] HE B, SU S W, LU Y X, et al. Effects of cryopreservation and replantation on muscles: application scope of limb cryopreservation[J]. *Ann Plast Surg*, 2020, 84(5S Suppl 3): S208-S214.
- [3] JONES S, OSMAN S, HOWL J. The planarian *Schmidtea mediterranea* as a model system for the discovery and characterization of cell-penetrating peptides and bioprotides[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 93(6): 1036-1049.
- [4] PARK M, JUNG H L, SHIM Y J, et al. Serum cytokine profiles in infants with infantile hemangiomas on oral propranolol treatment: VEGF and bFGF, potential biomarkers predicting clinical outcomes[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(5): 749-755.
- [5] WANG Z Y, XU H, ZHANG J N, et al. Basic fibroblast growth factor blockade enhances lung cancer cell invasion by activating the AKT/MMP-2/VEGF pathway[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(1): 43-50.
- [6] 齐彪, 张明哲, 蒙玉梅, 等. 基于数据挖掘分析改善睡眠中药保健食品用药规律[J]. *山东中医杂志*, 2019, 38(7): 645-651.
- [7] 潘达德, 顾玉东, 侍德, 等. 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(3): 4-9.
- [8] MADAN E S, PELHAM C J, NAGANE M, et al. Flower isoforms promote competitive growth in cancer[J]. *Nature*, 2019, 572(7768): 260-264.
- [9] 侯瑞兴. 断指再植最新进展[J]. *中华手外科杂志*, 2019, 35(6): 404-405.
- [10] 宿晓雷, 陈广先, 余航, 等. 自制上肢支具结合心理干预在婴幼儿断指再植中的应用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(8): 762-763.
- [11] 冯缙, 丁爽, 仲媛媛. 综合护理对断指再植术患者再植成活率、舒适度及血管危象发生的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(9): 1001-1003, 1012.
- [12] 刘宇舟, 芮永军, 陆征峰, 等. 关节松解联合肌腱松解术治疗断指再植术后近指间关节僵硬[J]. *中华手外科杂志*, 2019, 35(1): 64-66.
- [13] CHEN B W, YI J, SUN B, et al. Efficacy and safety of Zaoren Anshen capsules in the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2020, 99(6): e19033.
- [14] 马晓麒, 冯伟科, 辛丹, 等. 川芎嗪对心脑血管疾病的作用机制研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(5): 530-533.
- [15] GU M H, HE P K, LYU C F, et al. Spinosin and 6-Feruloylspinosin protect the heart against acute myocardial ischemia and reperfusion in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4253-4261.
- [16] KUSCHNERUS K, STRAESSLER E T, MÜLLER M F, et al. Increased expression of miR-483-3p impairs the vascular response to injury in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 349-360.
- [17] DEY A. CRISPR/Cas genome editing to optimize pharmacologically active plant natural products[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105359.
- [18] AHMADZADEH N, ROBERING J W, KENGELBACH-WEIGAND A, et al. Human adipose-derived stem cells support lymphangiogenesis in vitro by secretion of lymphangiogenic factors[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 388(2): 111816.
- [19] SHOJAEI-GHAHRIZJANI F, RAHMATI S, MIRZAEI S A, et al. Does survivin overexpression enhance the efficiency of fibroblast cell-based wound therapy? [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(8): 5851-5864.
- [20] 郭海波, 王慧. 酸枣仁汤治疗失眠现代机制研究进展与探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12): 2963-2966.