

益气活血汤联合康复治疗对颈髓损伤术后免疫及炎症的影响

乔若飞¹, 李鹤², 尤莉莉², 王凤英²

1. 河南科技大学第一附属医院脊柱外科, 河南 洛阳 471003

2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)重症医学科, 河南 洛阳 471002

[摘要] 目的: 观察益气活血汤联合康复治疗对颈髓损伤术后患者免疫及炎症因子的影响。方法: 将 60 例颈髓损伤术后患者按数字表法随机分为对照组 28 例与观察组 32 例。对照组采用西医常规疗法, 观察组在对照组治疗方案的基础上联合中药益气活血汤剂及早期康复治疗措施。观察 2 组治疗前后 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺, 自然杀伤细胞(NK 细胞)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3、补体 C4, 以及炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清淀粉样蛋白 A(SAA) 和 C-反应蛋白(CRP) 的变化。结果: 与同组治疗前比较, 治疗 3 d 后, 观察组 CD3⁺、NK 细胞、IgG、IgM 有所升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 7 d 后, 观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞、IgG、IgA、IgM、C3、C4, 以及对照组 CD3⁺、IgM、C3 均有明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组治疗 7 d 后比较, 观察组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞、IgG、IgA 及 IgM 升高更明显, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与同组治疗前比较, 观察组治疗 3 d 后的 IL-6、TNF- α 、SAA, 以及治疗 7 d 后的 IL-6、TNF- α 、SAA、CRP 均明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); 对照组治疗 7 d 后的 IL-6、TNF- α 、SAA、CRP 均明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组同时间比较, 观察组治疗 3 d 后的 TNF- α , 以及治疗 7 d 后的 IL-6、TNF- α 、SAA、CRP 下降更明显, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 益气活血汤联合康复治疗可有效增强颈髓损伤术后患者的免疫功能, 抑制炎症反应。

[关键词] 颈髓损伤术后; 益气活血汤; 康复; 免疫因子; 炎症因子

[中图分类号] R744

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2023) 02-0090-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.022

Effect of Yiqi Huoxue Decoction Combined with Rehabilitation Therapy on Immunity and Inflammation in Patients After Operation for Cervical Spinal Cord Injury

QIAO Ruofei, LI He, YOU Lili, WANG Fengying

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Yiqi Huoxue Decoction combined with rehabilitation therapy on immune and inflammatory factors in patients after operation for cervical spinal cord injury. **Methods:** A total of 60 cases of patients after operation for cervical spinal cord injury were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 28 and 32 cases in each group respectively. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally given Yiqi Huoxue Decoction and early rehabilitation treatment measures based on the treatment plan of the control group. Before and after treatment, the changes in T lymphocytes including CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, natural killer cells(NK cells), immunoglobulin G(IgG), immunoglobulin A(IgA), immunoglobulin M(IgM), complement C3, complement C4, and inflammatory factors including

[收稿日期] 2022-06-10

[修回日期] 2022-11-30

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY1029)

[作者简介] 乔若飞(1972-), 男, 医学硕士, 副主任医师, E-mail: qrf721226@126.com。

[通信作者] 王凤英(1973-), 女, 医学硕士, 副主任医师, E-mail: wfyzy990620@163.com。

interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum amyloid A(SAA) and C-reactive protein(CRP) in the two groups were observed. **Results:** After 3 days of treatment, CD3⁺, NK cells, IgG, and IgM in the observation group were increased when compared with those before treatment, differences being significant($P < 0.05$). After 7 days of treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK cells, IgG, IgA, IgM, C3, and C4 in the observation group and CD3⁺, IgM, and C3 in the control group were significantly increased, differences being significant($P < 0.05$, $P < 0.01$). After 7 days of treatment, the increase of CD3⁺, CD4⁺, NK cells, IgG, IgA, and IgM in the observation group was more obvious than that in the control group, differences being significant($P < 0.05$). When compared with those before treatment, the levels of IL-6, TNF- α and SAA after 3 days of treatment and the levels of IL-6, TNF- α , SAA, and CRP after 7 days of treatment in the observation group were significantly decreased, differences being significant($P < 0.05$, $P < 0.01$); the levels of IL-6, TNF- α , SAA and CRP after 7 days of treatment in the control group were significantly decreased, differences being significant($P < 0.05$). The decrease of TNF- α after 3 days of treatment and IL-6, TNF- α , SAA, and CRP after 7 days of treatment in the observation group was more significant than that in the control group at the same time, differences being significant($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqi Huoxue Decoction combined with rehabilitation therapy for patients after operation for cervical spinal cord injury can effectively enhance their immune function and inhibit inflammatory responses.

Keywords: After operation for cervical spinal cord injury; Yiqi Huoxue Decoction; Rehabilitation; Immune factors; Inflammatory factors

颈髓损伤是常见的创伤疾病,具有发生率高、致残率高、死亡率高的特点^[1]。早期减压手术虽然能使一部分患者症状改善,但仍有约 50% 的患者运动功能只恢复 1 级或无改善,因此寻求药物或其他疗法成为了目前的主要任务^[2]。颈髓损伤术后长期病程中容易出现肺不张、肺部感染、呼吸功能障碍、免疫功能下降等并发症,是影响患者预后及导致患者死亡的主要原因之一。本课题组前期研究发现,在集束化理念及加速康复外科(ERAS)理念指导下将中医药疗法与康复治疗策略相结合,应用于颈髓损伤患者,可有效改善患者肺功能及临床疗效^[3]。为深入研究其作用机制,本课题组进一步探索了中药益气活血汤联合康复治疗对颈髓损伤术后患者的免疫功能及相关炎症因子的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 颈髓损伤诊断标准参照美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)制订的脊髓损伤神经学分类国际标准^[4]。

1.2 纳入标准 影像学检查及临床表现符合颈髓损伤诊断标准;已给予减压植骨融合内固定手术;已

给予气管插管或气管切开,应用有创呼吸机;中医辨证为气虚血瘀证患者;除颈髓损伤外,无其他重要脏器损伤。

1.3 排除标准 患有影响四肢运动的疾病或损伤;结核、肿瘤等病理性骨折引起的颈髓损伤;纳入前已合并呼吸道感染;合并有其他部位严重损伤;有严重脏器功能不全者;不能配合完成全疗程的患者。

1.4 伦理学 本研究符合医学伦理学要求,已获得医院伦理委员会批准,所有检测及治疗已取得患者或家属的知情同意。

1.5 一般资料 选取河南省洛阳正骨医院 2020 年 3 月—2021 年 6 月第一诊断为颈髓损伤且早期行减压植骨融合内固定术的住院患者共 60 例,按随机数字表法分为 2 组,观察组 32 例,对照组 28 例。所有患者依据脊髓损伤神经功能分类最新标准(ASIA, 2011)对脊髓损伤程度进行分级^[4]。观察组 32 例,男 22 例,女 10 例;平均年龄(39.12 ± 8.32)岁;脊髓损伤等级:A 级 11 例,B 级 7 例,C 级 6 例,D 级 8 例;急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE) II 评分(16.58 ± 5.12)分。对照组 28 例,男 19 例,女

9例;平均年龄(41.56±9.13)岁;脊髓损伤等级:A级9例,B级7例,C级5例,D级7例;APACHE II评分(14.97±4.36)分。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予20%甘露醇注射液,每次125 mL,静脉滴注,12 h 1次,持续5 d。甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,静脉滴注,每天1次,持续5 d。

根据病情应用抗生素预防感染;吸入用乙酰半胱氨酸溶液(富露施),每次3 mL,雾化吸入,每天2次,持续7 d。应用瑞士HAMILTON-C1呼吸机进行机械通气辅助呼吸。同时,应用奥美拉唑注射液40 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,静脉滴注,预防应激性溃疡;应用低分子肝素皮下注射(剂量根据公斤体质量计算)预防下肢静脉血栓。加强支持对症治疗。

2.2 观察组 在对照组常规治疗的基础上联合应用中药益气活血汤及早期康复治疗措施。益气活血汤,处方:黄芪、丹参各30 g,桃仁、红花、水蛭各9 g,肉桂、大黄各6 g,三七粉(冲服)5 g。中药汤剂由河南省洛阳正骨医院中药房集中采购并煎制,每天1剂,浓煎取汁300 mL,分3次鼻饲或口服。早期康复治疗措施由本院呼吸治疗师及康复治疗师每天到患者病床旁进行,主要根据患者脊髓损伤分级分别进行气道管理、呼吸肌功能训练及运动功能训练。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①免疫功能指标。免疫功能指标的检测主要包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞(NK细胞)和免疫球蛋白IgG、IgA、IgM,补体系统C3、C4,其中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及NK细胞采用

全自动流式细胞仪测定,IgG、IgA、IgM、C3、C4含量采用免疫比浊法测定,试剂为迈克生物有限公司生产,检测的时间点分别为治疗前、治疗3天及治疗7 d。②炎症因子指标。炎症因子主要检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清淀粉样蛋白A(SAA)和C-反应蛋白(CRP)。由河南省洛阳正骨医院检验中心采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)负责测定。检测的时间点分别为治疗前、治疗3 d及治疗7 d。

3.2 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件包进行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 研究结果

4.1 2组治疗前后不同时间点CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞比较 见表1。与同组治疗前比较,治疗3 d后,观察组CD3⁺、NK细胞有所升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗7 d后,观察组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞,以及对照组CD3⁺均有明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗7 d后比较,观察组CD3⁺、CD4⁺及NK细胞升高更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.2 2组治疗前后不同时间点IgG、IgA、IgM、C3、C4比较 见表2。与同组治疗前比较,治疗3 d后,观察组IgG、IgM有所升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗7 d后,观察组IgG、IgA、IgM、C3、C4,以及对照组IgM、C3均有明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。与对照组治疗7 d后比较,观察组IgG、IgA及IgM升高更明显($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后不同时间点CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标 (%)	对照组(例数=28)			观察组(例数=32)		
	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗前	治疗3 d	治疗7 d
CD3 ⁺	33.79±8.56	38.74±10.65	48.79±10.37 ^①	32.65±6.98	46.34±9.63 ^{①②}	61.23±12.73 ^{①②}
CD4 ⁺	29.87±7.30	30.59±6.89	32.16±9.11	30.42±5.81	35.63±6.97 ^{①②}	43.14±8.25 ^{①②}
CD8 ⁺	27.05±7.12	28.61±7.89	30.79±9.32	26.89±6.81	28.36±7.43	37.65±10.82 ^{①②}
NK细胞	6.38±3.58	7.82±3.73	9.15±5.35	6.79±3.68	11.59±4.26 ^{①②}	15.34±5.61 ^{①②}

注:①与同组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组同期比较, $P<0.05$

表2 2组治疗前后不同时间点IgG、IgA、IgM、C3、C4比较($\bar{x} \pm s$)

g/L

检测指标	对照组(例数=28)			观察组(例数=32)		
	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗前	治疗3 d	治疗7 d
IgG	5.97 ± 0.79	6.79 ± 1.08	7.26 ± 2.11	6.32 ± 0.56	10.52 ± 1.23 ^①	15.78 ± 3.15 ^{②③}
IgA	0.59 ± 0.17	0.81 ± 0.52	1.27 ± 0.71	0.57 ± 0.20	1.29 ± 0.13	3.08 ± 1.13 ^{①③}
IgM	0.39 ± 0.11	0.62 ± 0.12	1.23 ± 0.07 ^①	0.36 ± 0.08	1.26 ± 0.59 ^①	2.13 ± 0.48 ^{①③}
C3	0.65 ± 0.10	0.98 ± 0.14	1.31 ± 0.16 ^①	0.71 ± 0.06	1.03 ± 0.24	1.58 ± 0.32 ^①
C4	0.17 ± 0.04	0.20 ± 0.08	0.21 ± 0.10	0.18 ± 0.05	0.25 ± 0.07	0.38 ± 0.06 ^①

注: ①与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与同组治疗前比较, $P < 0.01$; ③与对照组同期比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后不同时间点炎症因子比较 见表3。与同组治疗前比较, 观察组治疗3 d后的IL-6、TNF- α 、SAA, 以及治疗7 d后的IL-6、TNF- α 、SAA、CRP均明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$); 对照组治疗7 d后的IL-6、TNF- α 、

SAA、CRP均明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组同时点比较, 观察组治疗3 d后的TNF- α , 以及治疗7 d后的IL-6、TNF- α 、SAA、CRP下降更明显, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后不同时间点炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	对照组(例数=28)			观察组(例数=32)		
	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗前	治疗3 d	治疗7 d
IL-6(ng/L)	76.49 ± 15.94	72.58 ± 15.61	62.35 ± 12.64 ^①	78.56 ± 16.38	67.35 ± 14.26 ^①	46.21 ± 11.32 ^{②③}
TNF- α (ng/L)	50.29 ± 13.45	43.75 ± 11.37	39.64 ± 9.67 ^①	49.37 ± 12.67	32.56 ± 10.35 ^{①③}	24.78 ± 9.23 ^{②③}
SAA(mg/L)	38.16 ± 9.41	31.22 ± 10.13	23.54 ± 7.25 ^①	37.64 ± 10.23	27.39 ± 9.42 ^①	18.25 ± 9.20 ^{②③}
CRP(mg/L)	30.11 ± 11.23	26.32 ± 8.64	26.46 ± 8.54 ^①	28.37 ± 10.57	20.46 ± 9.34	17.15 ± 6.32 ^{①③}

注: ①与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与同组治疗前比较, $P < 0.01$; ③与对照组同期比较, $P < 0.05$

5 讨论

创伤性颈髓损伤的发病率呈上升趋势^[5], 颈髓损伤致残率高、病死率高, 严重影响了患者生命、生活质量和健康^[1]。颈髓损伤后机体免疫功能下降, 处于抑制状态^[6], 机体免疫功能可通过CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等T淋巴细胞亚群及NK细胞的变化来反映, 这类细胞在细胞免疫的效应阶段能产生多种细胞因子, 导致炎症反应^[7], 肺是颈髓损伤后全身炎症反应作用的主要靶器官^[8]。动物研究显示颈髓损伤早期肺组织病理表现为肺充血、出血、水肿及炎性细胞渗出等, 提示肺组织损伤可能是颈髓损伤早期出现肺部感染、呼吸衰竭等并发症的主要原因之一^[9]。TNF- α 是炎症反应的重要启动因子, 能够刺激IL-1、IL-2、IL-6等其他炎症因子的产生, 形成级联反应, 导致多脏器功能障碍甚至衰竭^[10]。

目前研究认为, 提高颈髓损伤机体免疫功能的措施除了中医药、营养支持外, 康复治疗可促进颈髓损伤患者受抑制的免疫功能恢复^[11]。本研究所用益

气活血汤为洛阳市名老中医李良业主任中医师经验方, 方中桃仁、红花、丹参、水蛭、三七可活血化瘀、通血脉, 黄芪、肉桂可益气回阳、生肌益髓, 水蛭能降低血小板活化程度, 改善血液流变学指标^[12]。本课题组前期研究已证实, 该汤剂可以改善患者微循环, 扩张血管, 加快血流速度, 降低血黏度, 提高组织的耐缺氧能力^[13]。肺康复目前主要是依据美国胸科医生协会和美国心肺康复协会提出的改善慢性呼吸系统疾病标准治疗方案^[14], 主要包括: 上下肢功能锻炼、肌肉力量训练、呼吸肌锻炼等^[15]。综合肺康复方案可减轻临床症状, 优化功能状态, 增加患者依从性, 减少医疗费用, 提高生活质量^[16]。本研究所用的早期康复措施是由河南省洛阳正骨医院呼吸治疗师及康复治疗师结合患者实际情况, 和重症医学科管床医师共同制定的, 每日在患者床旁进行, 主要进行气道管理、呼吸肌训练及运动训练。本研究过程中患者对康复治疗的依从性好, 满意度高, 最终显示患者功能状态得到改善, 生活质量得

到有效提高。

本课题组前期研究发现,在集束化理念及加速康复外科(ERAS)理念指导下将中医药疗法与康复治疗策略相结合,应用于颈髓损伤患者,可有效改善患者肺功能及临床疗效^[3]。为深入研究其作用机制,本课题组进一步探索了中医药联合康复治疗策略对颈髓损伤患者免疫功能及炎症因子的影响。结果显示,与对照组相比,观察组治疗7d的免疫指标CD3⁺、CD4⁺、NK细胞、IgG、IgA及IgM显著升高($P<0.05$);治疗3d的炎症指标TNF- α 及治疗7d的IL-6、TNF- α 、SAA、CRP显著下降($P<0.05$)。说明在西医治疗方案的基础上联合益气活血汤及康复治疗可有效提高颈髓损伤患者的免疫功能,降低炎症指标,且随着治疗时间由3天延长至7天,其免疫功能的增强及抑制炎症反应的作用更加明显;推测中药益气活血汤联合康复治疗改善颈髓损伤患者的肺功能及临床疗效,其机制可能与增强患者免疫功能、抑制炎症反应有关。本研究结果提示,对于颈髓损伤患者,在常规手术、脱水、防治并发症及支持对症治疗的基础上,可以联合应用中药益气活血汤及早期康复措施,且治疗效果治疗7天明显优于治疗3天,建议临床应用疗程最好适当延长为1周,以达到最佳的免疫增强及炎症抑制作用,最终改善颈髓损伤患者的肺功能及临床疗效。

在应用益气活血汤联合康复治疗过程中,患者满意度提高,未发现有心慌、闷气、皮疹、脏器功能加重、导致病情恶化等不良反应。由于本研究入选病例较少,可能会导致一定程度的结果偏倚,下一步需要大样本量的多中心研究进一步验证益气活血汤联合康复治疗对颈髓损伤患者的临床疗效及作用机制。随着中医药及康复医学在重症医学治疗中的研究不断深入,益气活血汤联合康复治疗策略将在颈髓损伤中发挥更加显著的作用。

[参考文献]

- [1] TOLEDANO M, BARTLESON J D. Cervical spondylotic myelopathy[J]. Neurol Clin, 2013, 31(1): 287-305.
- [2] VÁZQUEZ GALEIRAS R, RASCADO SEDESP, MOURELO FARIÑA

M, et al. Respiratory Management in the Patient with Spinal Cord Injury[J]. BioMed Research International, 2013, 2013: 1-12.

- [3] 王凤英,黄璐,乔若飞,等. 中医药联合早期康复干预对重症颈髓损伤患者肺功能的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(24): 3437-3441.
- [4] KIRSHBLUM S C, BURNS S P, BIERING-SØRENSEN F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011)[J]. J Spinal Cord Med, 2011, 34(6): 535-546.
- [5] 王磊,周娟,石秀秀,等. 创伤性脊髓损伤的相关因素研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2017, 6(2): 139-144.
- [6] 张建宏,范建中,邓爱文,等. 颈髓损伤患者免疫功能状态的临床观察[J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(3): 132-133.
- [7] 孙成泉,姜良富,刘诗梅,等. 急性胰腺炎患者免疫功能和细胞移位的关系及大黄干预效果的研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2012, 34(1): 66-68.
- [8] JIANG W, LI M Q, HE F, et al. Protective Effects of Asiatic Acid Against Spinal Cord Injury-Induced Acute Lung Injury in Rats[J]. Inflammation, 2016, 39(6): 1853-1861.
- [9] HE B, NAN G. Pulmonary edema and hemorrhage after acute spinal cord injury in rats[J]. The Spine Journal, 2016, 16(4): 547-551.
- [10] CHUANG T Y, CHANG H T, CHUNG K P, et al. High levels of serum macrophage migration inhibitory factor and interleukin 10 are associated with a rapidly fatal outcome in patients with severe sepsis[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2014, 20(1): 13-17.
- [11] 杨立利,贾连顺,苟三怀,等. 黄芪注射液对大鼠急性脊髓损伤细胞免疫调节作用影响的实验研究[J]. 中国骨与关节外科, 2010, 3(2): 142-148.
- [12] 闻绍云,陈秋月,张丹红. 水蛭对脑动脉硬化症患者血小板活化剂血液流变学的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2): 91-94.
- [13] 乔若飞,张红星,王凤英,等. 益气活血方对急性颈髓损伤患者血液流变学及凝血功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(1): 21-27.
- [14] RIES A L, BAULDOFF G S, CARLIN B W, et al. Pulmonary rehabilitation Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2007, 131(5 Suppl): 4S-42S.
- [15] IMPROVEMENT I F H. Getting started kit: prevent ventilator-associated pneumonia: how to guide[J]. Critical Care Nursing Quarterly, 2006, 29(2): 157-173.
- [16] CELLI B R, DECRAMER M, WEDZICHA J A, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement[J]. European Respiratory Journal, 2016, 45(4): 879-905.

(责任编辑:刘淑婷)