

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.09.010

三七血伤宁胶囊对乳腺癌患者术后引流量及引流液中 IL-8、TNF- α 含量的影响

杨松^{1,2}, 张琴琴², 王婉雪³, 洪勇^{2*}

(1. 南通瑞慈医院/扬州大学第四临床医学院, 江苏省南通市经济技术开发区星湖大道 2000 号, 226010; 2. 广西壮族自治区南溪山医院; 3. 桂林医学院)

摘要 目的 观察三七血伤宁胶囊对乳腺癌改良根治术后患者创伤反应及临床愈合作用的影响。方法 41 例乳腺癌改良根治术后患者随机分为两组, 对照组 26 例采用常规治疗, 治疗组 15 例在对照组基础上术后 6 h 后加服三七血伤宁胶囊, 每次 0.4 g, 每日 3 次。于术后第 12、24、36、48 h 检测引流液中炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 以及白细胞介素 8 (IL-8) 的含量; 记录术后第 1~4 天每日引流量及创面愈合情况。结果 治疗组术后第 3 天、第 4 天引流量少于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组术区引流液中 IL-8 含量在术后 36 h 及术后 48 h 小于对照组 ($P < 0.05$), 两组均在术后 36 h 达峰值。治疗组术后伤口引流液体中 TNF- α 含量, 术后 36 h 及术后 48 h 明显小于对照组 ($P < 0.01$), 两组均在术后 24 h 达到峰值。结论 三七血伤宁胶囊能减轻乳腺癌改良根治术后创伤应激反应, 减少引流液中 IL-8 及 TNF- α 含量, 从而减少术后伤口引流量。

关键词 乳腺癌; 三七血伤宁胶囊; 引流液; 白细胞介素 8; 肿瘤坏死因子 α ; 改良根治术

乳腺癌是世界女性最常见的恶性肿瘤之一, 近年来其发病率在我国明显上升, 已升至女性恶性肿瘤中的第一位^[1-2]。目前传统的治疗手段为手术, 无论采用根治术还是改良根治术都会给患者身体带来创伤, 形成较大的伤口。本研究观察乳腺癌改良根治术后引流量及引流液中炎症因子白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平, 并观察具有镇痛止血、祛瘀生新功效的三七血伤宁胶囊对患者手术创伤反应及临床愈合的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

乳腺癌诊断标准根据 WHO 肿瘤分类及诊断标准中关于乳腺癌的诊断标准及其 TNM 分期^[3]。

1.2 纳入标准

1) 病理证实为乳腺癌; 2) 行乳腺癌改良根治术; 3) TNM 分期^[3]均为 III 期以下; 4) 无远处转移; 5) 无其他基础疾病; 6) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并糖尿病、高血压病及有外伤手术史、家族遗传史者; 合并器质性脏器疾病。

1.4 一般资料

选取 2017 年 2 月 1 日至 7 月 31 日在桂林医学院附属医院及广西壮族自治区南溪山医院乳腺甲状腺外科行乳腺癌改良根治术女性患者 41 例, 采用简单随机分组法 (抛硬币法) 将患者分为对照组 26 例和治疗组 15 例。治疗组年龄 32~83 岁, 平均 (53.8 ± 12.5) 岁。对照组年龄 35~67 岁, 平均 (52.1 ± 8.2) 岁。本课题已通过广西壮族自治区南溪山医院伦理委员会评审。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 术后给予胸带加压包扎、止血等常规治疗。

治疗组: 在对照组基础上术后 6 h 后加服三七血伤宁胶囊 (每粒 0.4 g, 组成: 三七、山药、重楼、制草乌、黑紫藜芦、大叶紫珠及提取物、冰片。国药准字 Z45020612) 由桂林三金药业股份有

基金项目: 桂林市科学研究与技术开发计划 (20140120-7-4)

* 通讯作者: hongyong0001@126.com, 18607838652

限公司提供。每日早中晚各服 1 粒，共服 7 天。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 引流液中 IL-8、TNF- α 水平 手术结束时，分别于胸骨旁患侧最低处及患侧腋窝下方取孔置一引流管，并续接一次性负压引流装置物。手术结束时间记为术后 0 h，手术当天为第 0 天，采集时间为术后第 12 h、24 h、36 h、48 h，取引流管中新鲜引流液进行检测。应用 ELISA 方法检测 IL-8、TNF- α ，试剂盒购置于武汉伊莱瑞特生物技术科技有限公司（批号：AK0017JUN15015/AK0017JUN15014），操作严格按照试剂盒说明书进行。

2.2.2 伤口愈合情况 观察两组患者术后第 1~4 天每日引流量及有无感染、皮缘坏死、皮下积液。

2.2.3 不良反应 观察两组患者治疗过程中的不良反应情况。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行分析，计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，并进行 t 检验。计数资料采用秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患者术后不同时间引流液中 IL-8、TNF- α 含量比较

表 1 示，两组组内 IL-8 含量术后第 24 h 与术后第 12 h 比较、术后第 36 h 与术后第 24 h 比较，均逐渐升高 ($P < 0.01$)，在术后第 36 h 达峰值。术后第 48 h 与术后第 36 h 比较均减少且差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与对照组比较，治疗组术后第 36 h 及第 48 h 的 IL-8 含量低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；治疗组术后第 12 h 及术后第 24 h 的 IL-8 含量虽低对照组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组乳腺癌术后患者不同时间引流液中 IL-8、TNF- α 含量比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-8	TNF- α
治疗组	术后第 12 h	15	2.21 $\pm$ 0.36	5.50 $\pm$ 0.65
	术后第 24 h	15	2.55 $\pm$ 0.35*	6.67 $\pm$ 0.79*
	术后第 36 h	15	2.79 $\pm$ 0.32* Δ #	5.21 $\pm$ 0.53 Δ ##
	术后第 48 h	15	2.21 $\pm$ 0.46 Δ ##	4.31 $\pm$ 0.66 Δ ##
对照组	术后第 12 h	26	2.37 $\pm$ 0.31	5.48 $\pm$ 0.60
	术后第 24 h	26	2.78 $\pm$ 0.42* Δ	7.09 $\pm$ 0.73*
	术后第 36 h	26	3.10 $\pm$ 0.41* Δ	5.66 $\pm$ 0.45 Δ
	术后第 48 h	26	2.61 $\pm$ 0.40 Δ	4.88 $\pm$ 0.57 Δ

注：TNF- α ，肿瘤坏死因子 α ；IL-8，白细胞介素 8；与本组术后第 12 h 比较，* $P < 0.01$ ；与本组术后第 24 h 比较， $\Delta P < 0.01$ ；与本组术后第 36 h 比较， $\Delta P < 0.01$ ；与对照组术后同时间比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

两组组内 TNF- α 含量术后第 24 h 与术后第 12 h 比较均升高 ($P < 0.01$)，在术后第 24 h 达峰值。术后第 36 h 与术后第 24 h、术后第 48 h 与术后第 36 h 均逐渐减少 ($P < 0.01$)。与对照组比较，治疗组术后第 36 h 及术后第 48 h 低于对照组 ($P < 0.01$)；治疗组术后第 24 h 虽低于对照组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者术后不同时间引流量比较

表 2 示，各个时间段引流量两组组内比较：术后第 2 天与术后第 1 天比较、术后第 3 天与术后第 2 天比较、术后第 4 天与术后第 3 天比较均逐渐减少 ($P < 0.01$)。与对照组比较，治疗组术后第 3 天及术后第 4 天的引流量明显低于对照组 ($P < 0.01$)；治疗组术后第 1 天及术后第 2 天的引流量虽低于对照组，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组乳腺癌术后患者不同时间引流量比较 (ml, $\bar{x} \pm s$)

时间	例数	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 4 天
治疗组	15	120 $\pm$ 11	110 $\pm$ 8*	64 $\pm$ 8* Δ #	37 $\pm$ 0* Δ ##
对照组	26	126 $\pm$ 8	112 $\pm$ 8*	95 $\pm$ 13* Δ	76 $\pm$ 14* Δ

注：与本组术后第 1 天比较，* $P < 0.01$ ；与本组术后第 2 天比较， $\Delta P < 0.01$ ；与本组术后第 3 天比较， $\Delta P < 0.01$ ；与对照组同时间比较，# $P < 0.01$ 。

3.3 两组患者术后伤口愈合情况比较

治疗组：感染 0 例，皮缘坏死 0 例，皮下积液 1 例，出现积液概率为 6.67%。对照组：感染 0 例，皮缘坏死 0 例，皮下积液 2 例，出现积液概率为 7.69%。两组出现积液概率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 不良反应

治疗组与对照组均未发现不良反应。

4 讨论

手术创伤可导致全身应激反应，适度应激对机体有利，过度应激则会对机体造成一定程度的损害^[4-5]。手术应激通过神经内分泌系统与免疫系统激活中性粒细胞和血管内皮细胞，使其释放白细胞介素 8 (IL-8)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、TNF- α 、氧自由基等炎症介质和其他对内皮细胞有毒的分子，炎症介质可出现在外周组织如血液、脾脏中^[6]。

三七血伤宁胶囊以三七为君药，臣以大叶紫珠止血止痛，散瘀消肿；重楼消肿疗伤解毒，助三七化瘀止血，消肿定痛，佐以制草乌辛热温通，散瘀血之凝，温经通络而止疼痛；藜芦味辛苦寒，能宜壅导滞以散瘀通络，并毗其苦寒之性而制草乌之

峻热,使无伤阴动血之弊;山药甘平,益气养阴,补脾益肾,兼具收涩之性,用之补虚扶正,使祛瘀而不伤正,则瘀血去而新血生;冰片镇静安神,清热止痛^[1]。三七主要含有三七素(三七氨酸)、三七总皂苷等有效成份,具有活血祛瘀、止血、消除肿痛的功能^[2]。研究发现,三七素能使小鼠的凝血时间减少,并使增加血小板数量;电镜下观察发现,其提取的注射液能使血小板发生类似于凝血酶对血小板超微结构的改变,因此,研究推测三七能使血小板释放具有止血功效的活性物质,从而具有促凝血止血作用^[3]。三七不仅可以止血,还具有活血化瘀的作用。血小板内 cAMP 在三七中原人参三醇型皂苷(PNS)作用下含量增加,而血栓素 A₂(TXA₂)的生成减少,因此 PNS 具有抑制血小板聚集,降低血液黏度、减少血肿及皮肤瘀斑^[10-13]的作用。在此基础上 PNS 可增强胶原蛋白的表达、增加纤维细胞量和促进疤痕形成及伤口愈合^[14-15]。现代医学发现,三七除以上作用外,还可以起到抗炎的作用。国内外研究证明 PNS 对多种实验性模型有良好的抗炎作用^[16-24]。PNS 能够提高细胞氧自由基清除功能保护细胞,减弱缺氧再给氧及缺血再灌注的损伤,达到抗氧化作用;截断炎症因子激活的共同途径,达到减轻炎症反应的作用^[16-24]。另外还有研究发现 PNS 能减轻氧化性低密度脂蛋白(oxLDL)对内皮细胞的损伤,降低内皮细胞免疫炎症因子白细胞分化抗原(CD40),使得血管细胞粘附因子 VCAM-1 的表达降低,调整动脉粥样硬化(AS)中的免疫应答及炎症反应,从而使炎症病变的进展明显减慢^[25-26]。

TNF- α 为炎症反应的过程中最早出现且最重要的炎性介质,使中性粒细胞和淋巴细胞激活,增加血管内皮细胞通透性,使得其他组织代谢活性得以调节并增加合成和释放其他细胞因子^[4]。本研究结果显示,手术后的创伤应激反应能增加 TNF- α 合成和释放,而三七血伤宁胶囊可减少术后 TNF- α 合成和释放,降低手术创伤应激反应。此外,IL-8 能趋化中性粒细胞、T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞,加快中性粒细胞脱颗粒,导致弹性蛋白酶释放,从而使内皮细胞损伤,导致微循环血流淤滞,组织坏死,造成器官功能损伤^[27]。本研究结果亦显示,三七血伤宁胶囊可减少术后 IL-8 合成和释放,降低手术创伤应激反应。

对比两组患者术后 4 个时间段引流量发现,治疗组术后第 3 天及第 4 天的引流量明显低于对照

组。表明三七血伤宁胶囊可减少手术伤口的引流量,预防伤口积液发生,促进伤口的愈合,可通过减少炎症因子 TNF- α 、IL-8 的含量,从而减弱手术创伤应激导致炎症反应。本研究为简单随机,且纳入病例数较少,未来还需大样本研究进一步确证。

参考文献

- [1] 吴菲,林国桢,张晋昕.我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J].中国肿瘤,2012,21(2):81-85.
- [2] 师金,梁迪,李道娟,等.全球女性乳腺癌流行情况研究[J].中国肿瘤,2017,26(9):683-690.
- [3] LAKHANI SR,ELLIS IO,SCHNITT SJ,et al. WHO classification of tumours of the breast [M]. Lyon: IARC Press, 2012: 108-112.
- [4] 乐海浪,罗国强.创伤后早期炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的研究进展[J].现代诊断与治疗,2014,25(4):763-765.
- [5] 庄心良,曾因明,陈伯奎.现代麻醉学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:167.
- [6] 沈颖洁,刘喆.手术创伤应激与炎性细胞因子的相关研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(11):75-77.
- [7] 高学敏,肖艳萍.三七血伤宁胶囊的药理分析[J].首都医药,2004,11(4):51.
- [8] 孙凤志,孙明江,吕旭潇.中药三七止血活血作用的研究进展[J].医学研究杂志,2013,42(9):24-26.
- [9] DORTG TX,CUI XM,SONG ZH,et al. Chemical assessment of roots of panax notoginseng in China: regional and seasonal variations in its active constituents [J]. J AGR FOOD CHEM, 2003, 51(16):4617-4623.
- [10] 贾彩玲.麦默通微创旋切术中灌注三七总皂苷预防术后血肿及皮肤瘀斑的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2016:1-31.
- [11] 李铁,贾彩玲,卓睿.乳腺微创旋切术中灌注三七总皂苷预防术后乳腺血肿及皮肤瘀斑的临床研究[J].广西医学,2017,39(3):345-346.
- [12] LI CT,WANG HB,XU BJ. A comparative study on anticoagulant activities of three Chinese herbal medicines from the genus panax and anticoagulant activities of ginsenosides Rg1 and Rg2 [J]. PHARM BIO, 2013, 51(8):1077-1080.
- [13] 于德伟,陈文学,杨铭,等.三七活血片对大鼠急性软组织损伤治疗作用的实验研究[J].中国中医药科技,2016,23(1):28-29.
- [14] ZHANG E,GAO B,YANG L,et al. Notoginsenoside Ft1 Promotes Fibroblast Proliferation via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Benefits Wound Healing in Genetically Diabetic Mice [J]. J PHARMACOL EXP THER, 2016, 356(2):324-332.
- [15] YU L,XIE J,XIN N,et al. Panax notoginseng saponins promote wound repair of anterior cruciate ligament through

- phosphorylation of PI3K, AKT and ERK [1]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 441-449.
- [6] QIANG H, LIU H, LING M, et al. Early Steroid-Induced Osteonecrosis of Rabbit Femoral Head and Panax notoginseng Saponins: Mechanism and Protective Effects [J]. EVID-BASED COMPLEMENT ALT, 2015, (2015-3-16), 2015, 14(1): 1-10.
- [7] YEH CH, LIN Y M, WU YC, et al. Inhibition of NF-kappa B activation can attenuate ischemia/reperfusion-induced contractility impairment via decreasing cardiomyocytic proinflammatory gene up-regulation and matrix metalloproteinase expression [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45(4): 301-309.
- [8] 潘少霞. 三七总皂苷对缺氧再给氧血管内皮细胞损伤保护效果研究 [J]. 中国医学工程, 2012, 20(7): 98.
- [9] HUANG XP, DING H, LU JD, et al. Effects of the Combination of the main active components of astragalus and panax notoginseng on inflammation and apoptosis of nerve cell after cerebral ischemia-reperfusion [J]. AM J CHINESE MED, 2015, 43(7): 1419-1438.
- [10] ZHOU N, YANG T, KEEP RF, et al. Antioxidative effects of Panax notoginseng saponin in brain cells [J]. Phytomedicine, 2014, 21(10): 1189-1195.
- [11] LIU F, BAI X, DING RB, et al. UPLC/Q-TOFMS-based metabolomics studies on the protective effect of panax notoginseng saponins on alcoholic liver injury [J]. AM J CHINESE MED, 2015, 43(4): 1550043-1550063.
- [12] XIAN-SI Z, JIN-JING J, LI-FANG M. Gensenoside Rb1 protects rat PC12 cells from oxidative stress-induced endoplasmic reticulum stress: the involvement of thioredoxin-1 [J]. MOL CELL BIOCHEM, 2015, 410(2): 239-246.
- [13] HUANG J L, JING X, TIAN X, et al. Neuroprotective properties of panax notoginseng saponins via preventing oxidative stress injury in SAMP8 mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 14(4): 1-7.
- [14] 殷捷鸿. 中药三七抗衰老作用研究进展 [J]. 中国老年学, 2016, 36(12): 3060-3061.
- [15] WANG MM, XUE M, XU YG, et al. Panax notoginseng saponin is superior to aspirin in inhibiting platelet adhesion to injured endothelial cells through COX pathway in vitro [J]. THROMB RES, 2016, 141(5): 146-152.
- [16] SINN DI, LEE ST, CHU K, et al. Proteasomal inhibition in intracerebral hemorrhage: neuroprotective and anti-inflammatory effects of bortezomib [J]. NEUROSCI RES, 2007, 58(1): 12-18.
- [17] 苗雪, 官杰. IL-8 的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(22): 3693-3695.

Effects of *Sanqi Xueshangning Capsule* (三七血伤宁胶囊) on Post-operative Drainage and IL-8 and TNF- α Contents in Drainage Fluid of Patients with Breast Cancer

YANG Song^{1,2}, ZHANG Qinqin², WANG Wanxue³, HONG Yong²

(1. Nantong Ruici Hospital/The Fourth Clinical Medical College of Yangzhou University, Nantong 226010; 2. Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region; 3. Guilin Medical College)

ABSTRACT Objective To observe the effects of *Sanqi Xueshangning Capsule* (三七血伤宁胶囊) on traumatic response and clinical healing of patients treated with modified radical mastectomy. **Methods** Forty-one patients treated with modified radical mastectomy were randomly divided into 2 groups. Among them, 26 cases in the control group were treated with conventional therapy, and 15 cases in the treatment group were additionally given *Sanqi Xueshangning Capsule* 6 h after operation, 0.4 g each time, 3 times a day. The levels of inflammatory factors tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8 (IL-8) in the drainage fluid were measured at 12 h, 24 h, 36 h, and 48 h post-operatively; the daily drainage volume and wound healing were recorded from 1st to 4th day after surgery. **Results** The drainage volumes of the treatment group on the 3rd and 4th day after operation was lower than those in the control group ($P < 0.05$). The IL-8 contents in the drainage fluid of the treatment group was lower than those of the control group at 36 h and 48 h after operation ($P < 0.05$). Both groups peaked at 36 h after operation. The TNF- α levels in the fluid of the treatment group was significantly lower than those of the control group at 36 h and 48 h after operation ($P < 0.01$). Both groups peaked at 24 h after operation. **Conclusion** *Sanqi Xueshangning Capsule* can alleviate the traumatic stress response after modified radical mastectomy and reduce the levels of IL-8 and TNF- α in the drainage fluid, thus reducing the post-operative wound drainage.

Keywords breast cancer; *Sanqi Xueshangning Capsule* (三七血伤宁胶囊); drainage fluid; interleukin-8; tumor necrosis factor- α ; modified radical mastectomy

(收稿日期: 2018-07-02; 修回日期: 2019-01-02)

编辑: 叶 晨