

理气活血法治疗对股骨粗隆间骨折疗效及巨噬细胞极化影响的研究

李 俊, 李林洪, 高 晗, 李思东

四川省仪陇县中医医院, 四川 南充 637000

【摘要】 目的 探讨基于“理气活血法”的分阶段中药治疗对股骨粗隆间骨折患者临床疗效及巨噬细胞极化的影响。**方法** 采用前瞻性研究, 将 118 例患者按随机数字表法分为观察组与对照组各 59 例。对照组行股骨近端防旋髓内钉内固定术(PFNA)后常规治疗, 观察组加用分阶段理气活血中药汤剂治疗 12 周。比较两组术后 1、4、8、12 周的炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10 (IL-10)]、骨代谢指标[(骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基端前肽(P1NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)]、巨噬细胞极化指标[(CD86 阳性(CD86⁺)、CD206 阳性(CD206⁺)、M1/M2 比值], 氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)], 以及功能康复指标[视觉模拟评分法(VAS)、Harris 髋关节评分(HHS)]变化。**结果** 与对照组比较, 观察组术后各时点抗炎因子(IL-10)与骨形成标志物(BGP、P1NP)水平、髋关节功能 HHS 评分、SOD 活性显著升高, 促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)、巨噬细胞 M1/M2 比值、MDA 水平及疼痛 VAS 评分显著降低($P < 0.001$)。相关性分析显示 M1/M2 比值升高加剧炎症、阻碍骨修复和功能恢复($P < 0.001$)。中介效应分析显示巨噬细胞极化介导了 27.5% 的功能改善效应。**结论** 理气活血法分阶段治疗能有效调控巨噬细胞向 M2 型极化, 减轻炎症反应并促进骨代谢平衡, 从而加速股骨粗隆间骨折患者的术后功能恢复。

【关键词】 理气活血法; 股骨粗隆间骨折; 巨噬细胞极化; 分阶段治疗; 骨愈合

【中图分类号】 R683.42

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0156-08

The effects of staged traditional Chinese medicine treatment based on the "regulating qi and activating blood" method on clinical efficacy and macrophage polarization in patients with intertrochanteric femoral fractures LI Jun, LI Lin-hong, GAO Han, LI Si-dong Yilong County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of staged herbal medicine treatment based on the "Qi-regulating and Blood-activating Method" in the treatment of patients with intertrochanteric femoral fractures and the effect on macrophage polarization. **Methods** In this prospective study, 118 patients were divided into an observation group and a control group using random number table method, 59 in each group. The control group received routine treatment after proximal femoral antirotation nail (PFNA) fixation. The observation group additionally received staged herbal decoction for 12 weeks. Changes in inflammatory factors such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), bone metabolism markers such as osteocalcin (BGP), procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP) and β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), macrophage polarization indexes such as CD86-positive (CD86⁺), CD206-positive (CD206⁺) and M1/M2 ratio, oxidative stress markers such as malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) as well as functional recovery indicators such as visual analog scale (VAS) and Harris Hip Score (HHS) were compared after 1 week, 4, 8 and 12 weeks after surgery between the two groups. **Results** Compared with the control group, the levels of the anti-inflammatory factor (IL-10) and bone formation markers (BGP and P1NP) as well as the hip function HHS score and SOD activity in the observation group were significantly increased at various postoperative time points. Conversely, the levels of pro-inflammatory factors (TNF- α , IL-6 and IL-1 β), the macrophage M1/M2 ratio, MDA and the VAS score were significantly reduced ($P < 0.001$). Correlation analysis showed that an increased M1/M2 ratio, MDA exacerbated in the inflammation and hindered the bone repair and functional recovery ($P < 0.001$). Mediation effect analysis revealed that macrophage polarization mediated 27.5% of the functional improvement effect. **Conclusions** The staged treatment based on Qi-regulating and Blood-activating method can effectively modulate the macrophage polarization toward the M2 phenotype, alleviates the inflammatory responses and promote the bone metabolic balance. Thus, it accelerates postoperative functional recovery in patients with intertrochanteric femoral fractures.

【Key words】 Regulating Qi and Activating Blood method; Intertrochanteric femoral fracture; Macrophage polarization; Staged treatment; Bone healing

股骨粗隆间骨折是老年人常见且致残率高的骨科疾病, 发病率随老龄化上升^[1]。全球每年髋部骨折约 150 万例, 半数以上为该骨折^[2]。其可导致

卧床、并发症增多, 并增加死亡风险^[3]。手术内固定后仍存在骨愈合延迟、炎症过度及微循环障碍等问题。近年研究提示骨折修复与免疫微环境密切相关, 其中巨噬细胞极化在骨愈合过程中起关键作用; 促炎的 M1 型巨噬细胞主要分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等促炎因子; 而

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目 (编号: 20ZDYF1553); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (编号: 2024MS094)

抑炎的 M2 型巨噬细胞则能促进组织修复与成骨^[4]。M1/M2 表型失衡可能影响骨折愈合进程。中医“理气活血法”历史悠久,主张通过活血化瘀来改善局部微循环。现代药理学研究显示,理气活血类中药(如丹参、川芎等)可能通过核因子 κ B(NF- κ B)、信号转导和转录激活因子 6(STAT6)等信号通路来调控巨噬细胞极化方向^[5]。本研究拟以该法分阶段干预患者,从临床疗效与巨噬细胞极化双重角度探讨其促进骨愈合的免疫学机制,为骨折后炎症与修复调控提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2024 年 5 月至 2025 年 6 月在我院骨科接受治疗 65~85 岁的股骨粗隆间骨折患者 118 例,纳入标准:①经 X 射线或 CT 确诊为股骨粗隆间新鲜闭合性骨折,受伤至入院时间 ≤ 72 h;②符合手术内固定适应证并在同一手术团队完成;③术前美国麻醉学会(ASA)分级 I~III 级;④骨密度 T 值在 -2.5 以上(即未达骨质疏松标准);⑤可按医嘱完成中药及随访治疗;⑥患者及家属知情同意并签署知情同意书。排除标准:①伴有股骨颈或髌臼骨折等其他部位骨损伤者;②合并严重心、肝、肾功能不全或恶性肿瘤者(如肝功能 ALT >3 倍上限或肌酐 >2 倍上限);③既往有免疫系统疾病或长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂者;④术中出血量 >800 ml 或术后感染者;⑤随访不全或依从性差者(连续漏服中药 ≥ 3 次);⑥精神障碍或认知功能障碍,无法配合治疗和评估者。采用随机数字表法分为观察组和对照组各 59 例。所有患者均签署知情同意书,本研究已获四川省仪陇县中医医院伦理委员会审批通过(伦理审批号 2024-001)。

1.2 方法 对照组患者均在连续硬膜外麻醉下行股骨近端防旋髓内钉(PFNA)内固定术,使用德国 Synthes 公司生产的 PFNA-II 型股骨近端防旋髓内钉系统。术中在 C 形臂 X 射线机(西门子 Arcadis Avantic 型号)透视下完成复位与固定。术后给予常规抗感染(头孢唑林钠 1.0 g 静脉滴注,每 12 h 一次,连用 3 d)及镇痛治疗,联合早期康复训练。患者术后 24 h 开始踝泵运动,72 h 后逐步负重训练。

观察组在对照组常规治疗基础上,采用“理气活血法”分阶段中药干预。术后 1~2 周为“消肿止痛期”,处方:桃仁 10 g、红花 10 g、丹参 15 g、川芎 10 g、乳香 6 g、没药 6 g、当归 10 g;煎取 300 mL,分早晚温服。第 3~6 周为“接骨生肌期”,处方:续断 15 g、骨碎补 15 g、三七粉 3 g(冲服)、黄芪 20 g、鸡血藤 15 g、当归 10 g;每日 1 剂,分 2 次温服。第 7~

12 周为“固本复元期”,处方:熟地黄 20 g、枸杞子 15 g、杜仲 15 g、鹿角霜 10 g、党参 10 g、黄芪 20 g;每日 1 剂。所有中药均由北京同仁堂制药有限公司提供,经煎煮后服用。治疗全程共 12 周,期间根据临床恢复情况适当调整剂量。两组患者均在医师指导下进行系统康复训练及功能评估。

1.3 评估患者资料 两组患者入组后均在术前 24 h 内完成系统基线评估。测量指标包括一般人口学特征、实验室指标及影像学参数。人口学指标包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史及合并疾病情况。实验室检测采用美国贝克曼库尔特公司 AU5800 全自动生化分析仪测定血清白蛋白(ALB)、C 反应蛋白(CRP)、血清钙(Ca)和血磷(P)水平;采用 Sysmex XN-1000 全自动血液分析仪检测白细胞计数(WBC)与中性粒细胞百分比(NEU%)。炎症及免疫指标采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,严格按照说明书操作。影像学参数包括骨密度(BMD,以 T 值表示)与骨折线类型(按 Evans 分型法判定)。BMD 采用美国 GE 公司 Lunar Prodigy Advance 双能 X 射线骨密度仪检测,以 T 值表示。影像学指标由两名副主任医师级别以上影像科医生采用西门子 SOMATOM Definition AS 64 层螺旋 CT 机进行复核,以 Evans 分型法对骨折类型进行判定。所有检测均由同一实验室和影像中心完成,以减少检测误差。

1.4 检测指标 ①炎症因子检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β 浓度。试剂盒由上海酶联生物科技有限公司生产(批号 EL-20240501),操作步骤包括标准品和样本各加 100 μ l 于酶标板孔,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,洗板 5 次后加酶结合物 100 μ l,再孵育 30 min,显色液反应 15 min 后加终止液,使用美国 Bio-Rad 公司 iMark 酶标仪(450 nm)读取吸光度,绘制标准曲线计算浓度(pg/ml)。TNF- α >40 pg/ml、IL-6 >25 pg/ml 视为炎症反应活跃^[6]。②氧化应激指标检测:采用分光光度法检测血清丙二醛(MDA)与超氧化物歧化酶(SOD)活性,仪器为日本岛津公司 UV-2600 紫外分光光度计。试剂由南京建成生物工程研究所提供。MDA ≥ 6.0 nmol/ml 或 SOD ≤ 80 U/ml 提示氧化应激水平升高^[7]。③骨代谢指标检测:采用罗氏 Cobas e602 全自动免疫分析仪测定骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基端前肽(P1NP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)水平。BGP <15 ng/ml、P1NP <40 μ g/L 或 β -CTX >0.6 ng/ml 判定为骨形成不足或骨吸收过强^[8]。④巨噬细胞极化检测:术后引流液经密度梯度离心法

分离单个核细胞,采用流式细胞仪(美国 BD 公司 FACSCanto II)检测 CD86(M1)与 CD206(M2)阳性细胞比例。抗体购自美国 BioLegend 公司(CD86-PE, CD206-FITC)。M1/M2 比值>1.5 判定为炎症型极化占优;<0.8 判定为修复型极化占优^[9]。⑤功能康复指标:术后采用视觉模拟评分法(VAS)评估疼痛(0~10 分),Harris 髌关节评分(HHS)评估关节功能恢复(满分 100 分)。VAS≤2 且 HHS≥85 分定义为恢复良好^[10]。以上检测均由两名高级技师独立操作并重复 3 次取均值,数据经统一质控后纳入统计分析,以确保结果的可靠性和重复性。所有检测均于术前及术后第 1、4、8、12 周进行。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件与 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析(ANOVA),非正态

分布数据采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。对重复测量数据行球形检验,不满足时采用 Greenhouse-Geisser 校正。采用 Pearson 或 Spearman 相关系数分析巨噬细胞极化指标(M1/M2 比值)与炎症因子、骨代谢指标及功能恢复评分之间的相关性。中介效应分析采用 PROCESS 宏(Model 4)在 SPSS 中进行,检验理气活血法对术后功能恢复的直接效应及通过巨噬细胞极化调控炎症反应的间接效应,偏倚校正采用 Bootstrap 法重复 5000 次,计算 95%置信区间(CI)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、合并疾病及血液、生化、炎症、骨代谢及影像学指标比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者的基线资料比较

指标	对照组(<i>n</i> =59)	观察组(<i>n</i> =59)	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	73.10±6.67	72.41±6.30	<i>t</i> =0.568	0.571
性别[<i>n</i> (%)]	男	30(50.85)	χ^2 =0.136	0.712
	女	29(49.15)		
BMI(kg/m ²)	23.85±2.41	23.72±2.38	<i>t</i> =0.262	0.794
吸烟史[<i>n</i> (%)]	15(25.42)	16(27.12)	χ^2 =0.034	0.854
合并高血压[<i>n</i> (%)]	21(35.59)	20(33.90)	χ^2 =0.034	0.854
ALB(g/L)	40.12±3.15	40.45±3.20	<i>t</i> =0.467	0.641
CRP(mg/L)	8.72±2.10	8.95±2.23	<i>t</i> =0.473	0.637
Ca(mmol/L)	2.25±0.12	2.26±0.11	<i>t</i> =0.568	0.571
P(mmol/L)	1.15±0.09	1.16±0.10	<i>t</i> =0.635	0.527
WBC(×10 ⁹ /L)	6.78±1.20	6.85±1.18	<i>t</i> =0.293	0.77
NEU%(%)	63.45±4.88	63.72±5.10	<i>t</i> =0.337	0.737
TNF-α(pg/ml)	32.48±5.10	32.72±5.32	<i>t</i> =0.259	0.796
IL-6(pg/ml)	18.22±3.45	18.41±3.50	<i>t</i> =0.245	0.807
IL-10(pg/ml)	10.15±2.12	10.28±2.05	<i>t</i> =0.286	0.775
BMD(T 值)	-2.15±0.23	-2.12±0.25	<i>t</i> =0.496	0.621
Evans 分型[<i>n</i> (%)]	I~II	30(50.85)	χ^2 =0.136	0.712
	III~IV	29(49.15)		
VAS 评分(分)	6.85±0.95	6.78±0.90	<i>t</i> =0.298	0.767
HHS 评分(分)	42.15±4.32	42.38±4.45	<i>t</i> =0.290	0.773

2.2 两组不同时间点炎症因子水平比较 与对照组相比,观察组在术后各时间点的血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均显著降低,而 IL-10 水平显著升高(*P*<0.001)。见表 2。

2.3 两组不同时间点骨代谢指标比较 与对照组相比,观察组在术后各时间点的血清 BGP 与 P1NP 水平均显著升高,而 β-CTX 水平显著降低(*P*<0.001)。见表 3、图 1。

表 2 两组不同时间点炎症因子水平比较 (pg/ml)

组别		TNF-α	IL-6	IL-1β	IL-10
对照组	术前	32.48±5.10	18.22±3.45	12.35±2.50	10.15±2.12
	术后 1 周	38.15±4.85	22.45±3.80	15.12±2.70	9.22±1.95
	术后 4 周	35.88±4.50	20.15±3.20	14.02±2.55	9.85±2.05

组别		TNF- α	IL-6	IL-1 β	IL-10
观察组	术后 8 周	32.75 $\pm$ 4.20	18.88 $\pm$ 3.05	12.88 $\pm$ 2.45	10.12 $\pm$ 1.98
	术后 12 周	31.12 $\pm$ 3.85	17.55 $\pm$ 2.88	12.05 $\pm$ 2.30	10.45 $\pm$ 2.00
	术前	32.72 $\pm$ 5.32	18.41 $\pm$ 3.50	12.42 $\pm$ 2.45	10.28 $\pm$ 2.05
	术后 1 周	34.12 $\pm$ 4.60*	19.28 $\pm$ 3.50*	13.05 $\pm$ 2.50*	10.45 $\pm$ 2.00*
	术后 4 周	30.25 $\pm$ 4.12*	16.85 $\pm$ 3.05*	11.88 $\pm$ 2.40*	11.25 $\pm$ 2.12*
	术后 8 周	28.12 $\pm$ 3.85*	15.45 $\pm$ 2.85*	10.25 $\pm$ 2.20*	11.88 $\pm$ 2.05*
	术后 12 周	27.05 $\pm$ 3.42*	14.28 $\pm$ 2.65*	9.88 $\pm$ 2.12*	12.12 $\pm$ 2.08*

* 与对照组比较, $P<0.001$ 。重复测量方差分析结果显示, TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-10 的时间效应 ($F=125.361、130.842、118.743、105.334$)、组间效应 ($F=89.456、95.127、82.569、78.941$) 及交互效应 ($F=15.823、16.451、14.892、13.567$), 均 $P<0.001$

表 3 两组不同时间点骨代谢指标比较

组别		BGP (ng/ml)	PINP (μ g/L)	β -CTX (ng/ml)
对照组	术前	14.85 $\pm$ 2.35	39.42 $\pm$ 6.25	0.62 $\pm$ 0.10
	术后 1 周	13.25 $\pm$ 2.20	38.10 $\pm$ 5.85	0.68 $\pm$ 0.12
	术后 4 周	15.85 $\pm$ 2.45	42.25 $\pm$ 6.12	0.63 $\pm$ 0.11
	术后 8 周	17.35 $\pm$ 2.55	44.88 $\pm$ 6.22	0.60 $\pm$ 0.10
	术后 12 周	18.12 $\pm$ 2.60	46.25 $\pm$ 6.18	0.58 $\pm$ 0.09
观察组	术前	14.92 $\pm$ 2.40	39.55 $\pm$ 6.18	0.61 $\pm$ 0.09
	术后 1 周	15.10 $\pm$ 2.35*	42.85 $\pm$ 6.00*	0.58 $\pm$ 0.10*
	术后 4 周	18.25 $\pm$ 2.30*	48.85 $\pm$ 6.35*	0.53 $\pm$ 0.09*
	术后 8 周	20.12 $\pm$ 2.45*	52.45 $\pm$ 6.50*	0.49 $\pm$ 0.08*
	术后 12 周	21.25 $\pm$ 2.40*	54.12 $\pm$ 6.45*	0.46 $\pm$ 0.08*

* 与对照组比较, $P<0.001$ 。重复测量方差分析结果显示, BGP、PINP、 β -CTX 的时间效应 ($F=98.343、102.567、85.421$)、组间效应 ($F=76.214、88.912、70.125$) 及交互效应 ($F=12.453、14.876、11.234$), 均 $P<0.001$

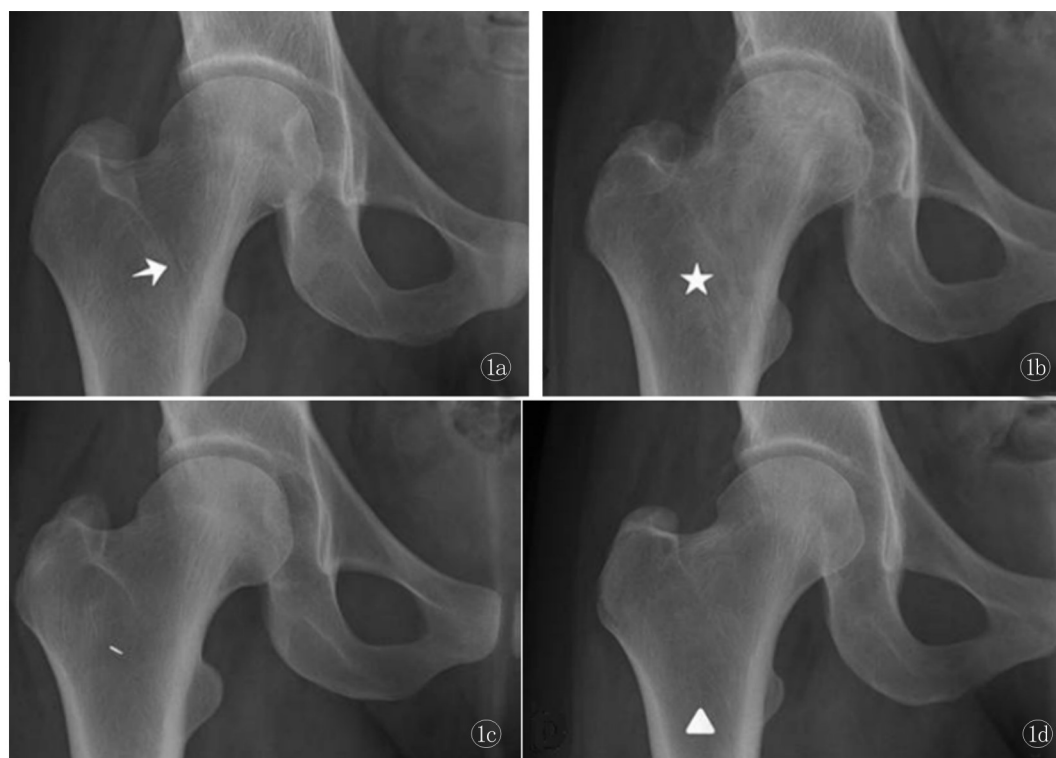


图 1 两组典型病例术后代表性骨愈合影像学比较 a: 术后 4 周, 对照组髋关节影像; b: 术后 4 周观察组影像; c: 术后 12 周, 对照组影像; d: 术后 12 周, 观察组影像。箭头标示骨折线, 五角星标注新生骨痂区, 三角形指示骨皮质重塑部位

2.4 两组不同时间点巨噬细胞极化检测比较 与对照组相比, 观察组在术后各时间点的 CD86⁺ 比例

及 M1/M2 比值均显著下降, 而 CD206⁺ 比例显著上升 ($P<0.001$)。见表 4、图 2。

表 4 两组不同时间点巨噬细胞极化检测比较

组别		CD86 ⁺ (%)	CD206 ⁺ (%)	M1/M2 比值
对照组	术前	35.25±5.42	22.85±4.28	1.54±0.25
	术后 1 周	41.85±5.60	20.25±4.05	2.08±0.30
	术后 4 周	39.12±5.25	21.85±4.12	1.82±0.28
	术后 8 周	36.25±5.10	23.12±4.18	1.57±0.26
	术后 12 周	34.85±4.88	24.25±4.05	1.44±0.25
观察组	术前	34.92±5.35	23.05±4.32	1.52±0.23
	术后 1 周	37.25±5.18 [*]	24.85±4.22 [*]	1.50±0.25 [*]
	术后 4 周	33.15±4.88 [*]	27.25±4.20 [*]	1.22±0.24 [*]
	术后 8 周	29.85±4.75 [*]	29.15±4.25 [*]	1.02±0.22 [*]
	术后 12 周	28.12±4.55 [*]	30.85±4.18 [*]	0.91±0.21 [*]

* 与对照组比较, $P<0.001$ 。重复测量方差分析结果显示, CD86⁺、CD206⁺、M1/M2 比值的时间效应 ($F=142.583, 135.124, 150.231$)、组间效应 ($F=105.334, 112.456, 125.789$) 及交互效应 ($F=18.924, 20.147, 22.458$), 均 $P<0.001$

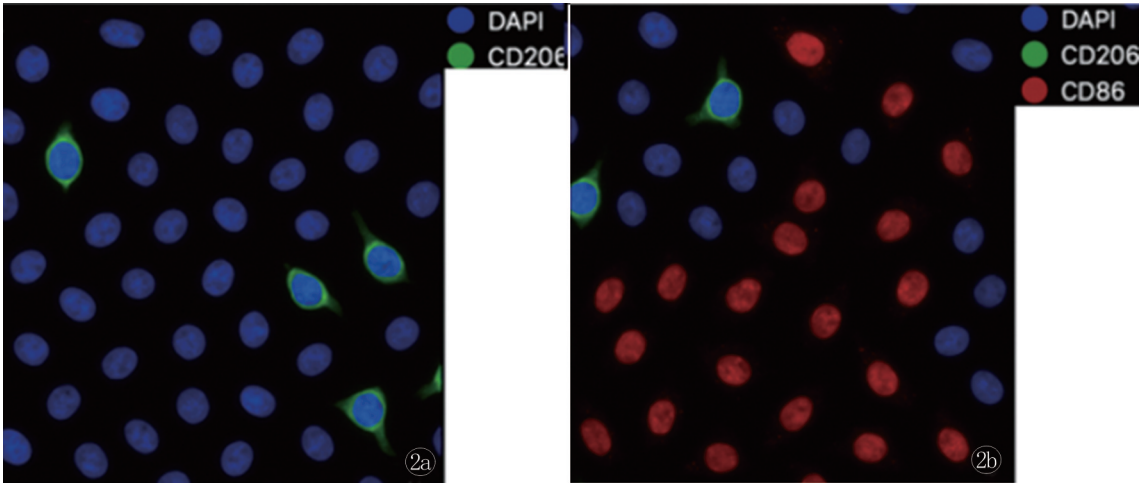


图 2 两组免疫荧光染色情况 a:对照组视野中可见大量 CD86⁺(红色)M1 型巨噬细胞;b:观察组视野中则以 CD206⁺(绿色)M2 型巨噬细胞为主。蓝色:DAPI 核染色;绿色:CD206;红色:CD86

2.5 两组不同时间点功能康复指标比较 对 VAS 评分与 HHS 评分分别进行的重复测量方差分析显示,两者时间效应、组间效应及交互效应均显著 ($P<0.001$)。与对照组比较,观察组在术后各时间点的 VAS 评分均显著更低,而 HHS 评分均显著更高。见表 5。至术后 12 周,观察组的髌关节功能恢复良好率 (86.44%) 显著高于对照组 (64.41%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.732, P<0.01$)。

2.6 两组不同时间点氧化应激指标比较 对血清 MDA 与 SOD 水平分别进行重复测量方差分析显示,其时间效应、组间效应及交互效应均显著 ($P<0.05$)。与对照组比较,观察组在术后各时间点的血清 MDA 水平均显著降低,而 SOD 活性均显著升高。见表 6。

2.7 巨噬细胞极化与各指标的相关性分析 M1/M2 比值与 TNF- α 、IL-6、VAS 显著正相关,与 IL-10、BGP、P1NP 及 HHS 显著负相关 ($P<0.001$)。见表 7。

2.8 巨噬细胞极化的中介效应分析 理气活血法显著改善术后功能恢复,部分效应通过降低 M1/M2 比值间接实现,中介效应显著,占总效应约 27.5%。见表 8。

表 5 两组不同时间点功能康复指标比较 (分)

组别	时间点	VAS 评分	HHS 评分
对照组	术前	6.85±0.95	42.15±4.32
	术后 1 周	6.12±0.88	48.25±4.85
	术后 4 周	4.85±0.78	58.32±5.25
	术后 8 周	3.15±0.70	70.85±5.65
	术后 12 周	2.15±0.55	82.25±5.12
观察组	术前	6.78±0.90	42.38±4.45
	术后 1 周	5.45±0.82 [*]	52.12±5.02 [*]
	术后 4 周	3.95±0.75 [*]	64.42±5.38 [*]
	术后 8 周	2.25±0.65 [*]	78.52±5.40 [*]
	术后 12 周	1.45±0.50 [*]	90.15±5.05 [*]

* 与对照组比较, $P<0.001$ 。重复测量方差分析结果显示, VAS 评分、HHS 评分的时间效应 ($F=135.724, 298.451$)、组间效应 ($F=92.183, 155.782$) 及交互效应 ($F=16.542, 25.634$) 均有统计学意义 $P<0.001$

表 6 两组不同时间点氧化应激指标比较

组别	时间点	MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)
对照组	术前	5.12±0.85	82.15±8.45
	术后 1 周	6.85±0.92	72.25±7.88
	术后 4 周	6.42±0.88	75.12±8.02
	术后 8 周	5.78±0.82	78.45±8.25
	术后 12 周	5.25±0.78	81.22±8.10
观察组	术前	5.08±0.82	82.88±8.52
	术后 1 周	5.95±0.85*	79.85±8.12*
	术后 4 周	5.22±0.80*	84.55±8.35*
	术后 8 周	4.25±0.70*	88.12±8.50*
	术后 12 周	4.68±0.75*	92.45±8.55*

* 与对照组比较, $P < 0.001$

表 7 巨噬细胞极化与各指标的相关性分析

指标	r	P
TNF- α	0.68	<0.001
IL-6	0.63	<0.001
VAS	0.64	<0.001
β -CTX	0.47	0.003
IL-10	-0.59	<0.001
BGP	-0.56	<0.001
P1NP	-0.61	<0.001
HHS	-0.66	<0.001

表 8 巨噬细胞极化的中介效应分析结果

路径关系	β	SE	t	P	95%CI
理气活血法 → HHS(总效应)	0.568	0.072	7.889	<0.001	0.427~0.709
理气活血法 → M1/M2 比值	-0.428	0.081	-5.284	<0.001	-0.587~-0.269
M1/M2 比值 → HHS	-0.365	0.069	-5.290	<0.001	-0.502~-0.228
理气活血法 → HHS(直接效应)	0.412	0.075	5.493	<0.001	0.264~0.56
间接效应(Bootstrap)	0.156	—	—	—	0.082~0.245

2.9 基于年龄、性别、骨折分型及炎症水平的亚组分析 疗效在年轻、炎症水平较低及稳定型骨折患者中更显著,交互效应均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。

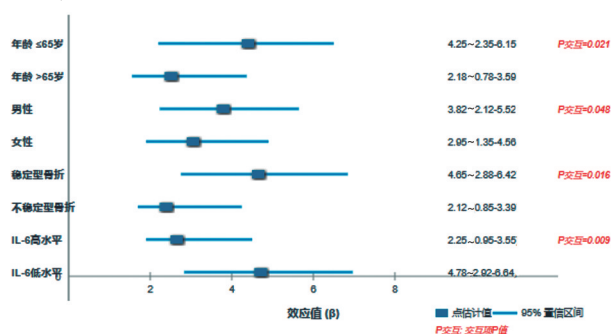


图 3 基于年龄、性别、骨折分型及炎症水平的亚组分析森林图

3 讨论

理气活血法分阶段中药干预能显著改善股骨粗隆间骨折患者的炎症反应、氧化应激、骨代谢及功能康复,其作用机制与调控巨噬细胞极化状态密切相关^[11]。这不仅验证了该疗法的临床价值,更从免疫微环境角度揭示了促进骨愈合的深层机制^[12,13]。研究显示,观察组术后各时间点的促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)水平显著低于对照组,抗炎因子 IL-10 明显升高,氧化应激指标 MDA 下降、SOD 活性增强,表明该疗法能有效缓解过度炎症与氧化损伤,为组织修复创造有利条件^[14]。

巨噬细胞极化检测发现,观察组 CD86⁺(M1 型)比例降低,CD206⁺(M2 型)比例升高,M1/M2 比值持续下降,此变化与炎症改善趋势一致。巨噬细

胞极化状态与骨愈合进程显著相关^[15]。M1/M2 比值与促炎因子(TNF- α 、IL-6)及 VAS 评分呈正相关,与抗炎因子(IL-10)、骨形成标志物(BGP、P1NP)及功能评分(HHS)呈负相关,形成完整证据链,提示理气活血法可能通过促使巨噬细胞由 M1 向 M2 型转化,调控炎症与骨代谢,从而促进功能恢复^[16,17]。中介分析进一步表明,该疗法对髋关节功能改善的效应中,约 27.5%是通过降低 M1/M2 比值实现的,为理解中医药多靶点作用提供了量化依据。与既往研究相比,本研究不仅证实了理气活血中药的抗炎与促骨愈合作用,更关键的是揭示了巨噬细胞极化的桥梁作用^[18]。传统研究多关注中药对成骨/破骨细胞的直接调控,常忽视免疫细胞的核心地位^[19]。本研究与骨免疫学理论相呼应,该理论强调免疫系统与骨骼代谢的密切交互。骨折愈合是多阶段的协调过程,巨噬细胞通过表型转换在不同阶段发挥不同作用^[20]:早期 M1 型分泌促炎因子清除坏死组织;中后期 M2 型则产生抗炎因子与生长因子,促进血管生成与骨再生^[21]。

理气活血法的分阶段干预策略与此生物学过程高度契合。术后初期以桃仁、红花、丹参等活血化瘀、消肿止痛,可能通过抑制 NF- κ B 等通路减少 M1 极化,缓解急性炎症^[22]。中期加入续断、骨碎补、三七等,在持续调控炎症的同时增强成骨活性,此阶段 M2 比例上升与骨形成改善同步,可能与 STAT6 等通路激活有关^[23]。后期应用熟地黄、枸杞子、杜仲等补肾填精药物,契合“肾主骨生髓”理论,

可能通过调节骨代谢巩固修复效果^[24]。该策略既遵循中医三期辨证原则,又符合现代骨愈合过程,体现了整体观念与病理机制的结合。从骨免疫学视角看,本研究为上述契合提供了机制解释。骨折愈合不仅是成骨与破骨细胞的参与,更依赖于免疫系统的精密调控^[25,26]。理气活血中药的干预时序,与巨噬细胞从促炎表型向修复表型的自然转换同频共振:初期活血药抑制 M1 极化,避免过度炎症破坏^[27];中期接骨续筋药促进 M2 极化,创造利于成骨与血管化的微环境^[28];后期补肾药则可能通过调节骨代谢平衡,巩固 M2 型巨噬细胞介导的修复成果^[29]。这种因时制宜的策略,本质上是失调的免疫反应引导回正常生理修复轨道,既揭示了理气活血法“调和气血”在现代科学内涵中包括免疫微环境调控,也凸显了中医药在干预复杂病理过程中整体、动态调控的独特优势^[30]。

本研究通过从临床疗效到分子机制的系统探索,为理气活血法治疗骨折提供了高级别循证证据。结果不仅证实了其在改善疼痛和功能方面的优势,更重要的是从巨噬细胞极化这一新颖视角阐释了作用机制,将中医理论与现代骨免疫学相联系,为中医药治疗骨折的现代化研究提供了新思路。骨折愈合涉及多种细胞与因子的网络调控,理气活血法可能通过多成分、多靶点的方式协同干预该网络,从而促进骨愈合。这一机制的阐明既丰富了中医药治疗骨折的科学内涵,也为开发针对免疫微环境调控的骨折治疗新策略提供了理论依据。本研究为单中心短期随访,样本量有限,且未深入探讨中药具体成分的作用机制。未来需开展多中心大样本研究,并结合动物实验进一步揭示理气活血法调控巨噬细胞极化的信号通路及分子靶点。

【参考文献】

- [1] Zhao H, Deng X, Liu W, et al. Proximal femoral bionic nail (PFBN)-an innovative surgical method for unstable femoral intertrochanteric fractures[J]. *Int Orthop*, 2023, 47(4): 1089-1099.
- [2] Li S, Su ZH, Zhu JM, et al. The importance of the thickness of femoral lateral wall for treating intertrochanteric fractures: a finite elements analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12679.
- [3] Cho HM, Heo H, Jung MC, et al. Appropriate treatment for nail breakage following femur intertrochanteric fractures without additional reduction: case series and literature review[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1): 1-12.
- [4] Qi H, Li Z, Ma T, et al. Robot navigation system assisted PFNA fixation of femoral intertrochanteric fractures in the elderly: a retrospective clinical study[J]. *Clin Interv Aging*, 2024, 19: 11-19.
- [5] Zhou Y, Zhang X, Wei Y, et al. Different surgical interventions for unstable intertrochanteric fracture of the femur: network meta-analysis[J]. *Medicine*, 2024, 103(37): e39676.
- [6] Donniacuo A, Mauro A, Cardamone C, et al. Comprehensive profiling of cytokines and growth factors: pathogenic roles and clinical applications in autoimmune diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 8921.
- [7] Zhu MC, Xu MZ, Li CX, et al. A cross-sectional study on the correlation between fasting blood glucose and bone turnover markers in Chinese patients with osteoporotic fractures[J]. *Front Med (Lansanne)*, 2025, 12: 1564957.
- [8] Mursal M, Hasan I, Tiwari B, et al. Disruptions in nitric oxide homeostasis, lipid peroxidation-derived oxidative stress, and antioxidant defense mechanisms in spinal cord injury: elucidating biomolecular correlates of disease severity[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 969.
- [9] Huang H, Cui L, Zhang P, et al. Magnetoelectric-bioactive dual functions of MXene regulate macrophage M1-M2 sequential polarization to promote healing of infected wound[J]. *Sci China Mater*, 2026, 69: 545-560.
- [10] Backman C, Lam A, Papp R, et al. Comparing intramedullary nails versus dynamic hip screws in the treatment of intertrochanteric hip fractures on post-operative rehabilitation outcomes - a systematic review and meta-analysis[J]. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2025, 16: 21514593251350490.
- [11] Bozgeyik B, Büyükbeci O. Evaluation of the effect of proximal femur geometry on results of geriatric intertrochanteric fracture surgery[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2022, 28(12): 1723-1730.
- [12] Bedrettin A, Sahin F. Treatment of intertrochanteric femur fracture with closed external fixation in high-risk geriatric patients: can it be the most reliable method that reduces mortality to minimum compared to proximal femoral nail and hemiarthroplasty[J]. *Medicine*, 2022, 101(1): e28369.
- [13] Sekimura T, Son SJ, Lee C. Reverse obliquity intertrochanteric femur fractures: technical tips to avoid failure[J]. *J Orthop Trauma*, 2023, 37(10S): S19-S25.
- [14] Ma HH, Chiang CC. The influence of proximal femur canal size on reduction of intertrochanteric fracture with cephalomedullary nail[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2021, 107(6): 103006.
- [15] Yıldırım C, Muratoğlu OG. The intra- and interobserver reliability of five commonly used intertrochanteric femur fracture classification systems[J]. *Jt Dis Relat Surg*, 2022, 33(1): 187-192.
- [16] Turgut A, Filibeli M. Reliability of evaluation of the surgeon-dependent factors affecting mechanical failure after intertrochanteric femur fracture treatment[J]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 2022, 89(1): 75-80.
- [17] Li XP, Zhang P. All-cause mortality risk in aged femoral intertrochanteric fracture patients[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 727.
- [18] Kong M, Tang Y. The analgesic efficacy of pericapsular nerve group block in patients with intertrochanteric femur fracture: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0275793.
- [19] Polat G, Bayram S. The effect of bone morphology on fracture type and treatment result in patients with intertrochanteric femur fracture aged over 65 year[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2022, 28(12): 1731-1738.