

# 扶正化毒方对糖尿病肾病维持性血液透析患者 血液高凝状态的影响

石春珍, 王水华\*

(九江市中医院血液透析科, 江西 九江 332000)

**[摘要]** **目的:**通过扶正化毒方对糖尿病肾病(DKD)维持透析患者凝血因子、血小板活性、血脂及血液流变学的作用,探讨其对血液高凝状态的影响。**方法:**将96例DKD尿毒症期患者随机按数字表法分为对照组和实验组各48例。两组给予常规对症等基础治疗,对照组口服尿毒清颗粒,5g/次,4次/d。实验组口服扶正化毒方,1剂/d。两组疗程均为4个月。检测治疗前后纤维蛋白原(FIB)、血小板聚集率(MPAR)、D-二聚体(D-D)、血管性假性血友病因子(vWF)、血栓素(TXB<sub>2</sub>)、6-酮-前列腺素F<sub>1a</sub>(6-Keto-PGF<sub>1a</sub>)、血小板α-膜颗粒蛋白(GMP-140)水平。检测治疗前后血液流变学指标和胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。**结果:**治疗后实验组6-Keto-PGF<sub>1a</sub>水平高于对照组, TXB<sub>2</sub>, MPAR及GMP-140水平低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后实验组D-D, FIB和vWF水平低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后实验组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积和血沉的改善优于对照组( $P < 0.01$ );治疗后实验组TC, TG, LDL-C水平低于对照组, 实验组HDL-C水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**扶正化毒方能降低DKD尿毒症期维持血液透析患者促凝血因子水平,抑制血小板活性,调节脂代谢,改善微循环,从而改善患者血液高凝状态,有利于防止血栓的形成。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 尿毒症; 高凝状态; 扶正化毒方

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0206-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190206

## Influence of Fuzheng Huadu Decoction on Hypercoagulable State in Diabetic Nephropathy Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

SHI Chun-zhen, WANG Shui-hua\*

(Hematodialysis Department of Jiujiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiujiang 332000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the influence of Fuzheng Huadu decoction on hypercoagulable state by assessing blood coagulation factor, platelet activity, blood fat and hemorheology in patients with diabetic kidney disease (DKD) undergoing maintenance hemodialysis. **Method:** Ninety-six patients with DKD and uremic were randomly divided into control group and observation group of 48 patients each. All patients received basic therapy of conventional and supportive treatment. Patients in control group took oral 5 g Niaoou Qing granules 4 times daily. Patients in observation group took oral Fuzheng Huadu decoction 1 dose daily. All patients in two groups received one 4 month periods of treatment. The levels of fibrinogen (FIB), maximum aggregation rate (MPAR), D-dimer (D-D), von willebrand factor (vWF), thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), 6-Ketone-prostaglandin F<sub>1a</sub> (6-Keto-PGF<sub>1a</sub>) and platelet α-gclair of membrane particle (GMP-140) were detected. Also, hemorheology indexes and levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected before and after treatment. **Result:** After treatment, the level of 6-keto-PGF<sub>1a</sub> in observation group was higher than that in control group, and levels of TXB<sub>2</sub>, MPAR and GMP-140 were lower

**[收稿日期]** 20140611(171)

**[基金项目]** 江西省卫生厅中医药科研基金项目(2011A092)

**[第一作者]** 石春珍, 副主任中医师, 从事中西医结合肾病的临床工作, Tel:13979279807, E-mail: shicczggb@163.com

**[通讯作者]** \*王水华, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合肾病的临床工作, Tel:13907027166, E-mail: shicczggb@163.com

than those in control group ( $P < 0.01$ ). The levels of *D-D*, FIB and vWF were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Ameliorate of whole blood viscosity (high and low shear), plasma viscosity, hematokrit and erythrocyte sedimentation rate were superior to those in control group ( $P < 0.01$ ). The levels of TC, TG and LDL-C in observation group were lower, and the level of HDL-C was higher than in control group ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** Fuzheng Huadu decoction can improve hypercoagulable state in patients with DKD undergoing maintenance hemodialysis. This effect is likely mediated by reducing promote clotting factor, inhibiting platelet activity, regulating lipid metabolism, preventing thrombus formation and improving microcirculation in patients.

[**Key words**] diabetic kidney disease; uremia; hypercoagulable state; Fuzheng Huadu decoction

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病(DM)常见和严重的微血管并发症和主要死亡原因之一,是引起终末期肾病(ESRD)的主要原因。其发病机制复杂,涉及血流动力学异常、血液流变学异常、微血管病变等微循环障碍及炎症介质、细胞因子等多种因素、多环节<sup>[1]</sup>。DM患者由于慢性高血糖导致血管内皮损伤,内皮的抗栓特性减弱并暴露内皮下组分;同时内皮细胞产生与释放的促凝与促血栓物质,继发血小板活化、白细胞激活、凝血因子活性增强,因而抗凝机制减弱、纤溶活性降低,从而引起血液凝固性增高,使得血栓形成风险增大<sup>[2]</sup>。研究显示 ESRD 维持性血液透析患者体内存在有凝血、纤溶系统的紊乱、血小板功能的异常、血管内皮功能的损伤和血管功能不良,存在着很高的出血和死亡风险,表现为高出血倾向、高凝血状态、血管硬化和心脑血管病变<sup>[3]</sup>。因此纠正血液高凝状态,降低血液凝固性,防止血栓的形成有着重要的临床意义。

DKD 属于中医“消渴肾”,气阴两虚,络脉瘀阻为其基本病机已渐形成共识。ESRD 阶段,肾、脾进一步亏损,浊毒、水湿、痰淤等标实储留<sup>[4]</sup>,因此临床补肾健脾治其本,化浊通络以治标。扶正化毒方是笔者临床辅助用于 ESRD 透析患者的经验方,本研究观察了本方对 DKD 血液高凝状态,以探讨其作用机制。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 96 例来自 2011 年 6 月—2013 年 9 月九江市中医院肾内科进行血液透析的 DKD 患者,随机按数字表法分为对照组和实验组各 48 例。对照组男 29 例,女 19 例,年龄 45 ~ 68 岁,平均(51.7 ± 7.5)岁;DKD 病程 5 ~ 15 年,平均(7.9 ± 4.2)年,维持透析 7 ~ 94 个月,平均(31.5 ± 16.4)个月。实验组男 26 例,女 22 例,年龄 45 ~ 72 岁,平均(53.2 ± 8.4)岁;DKD 病程 5 ~ 18 年,平均(8.2 ± 4.6)年,维持透析 9 ~ 103 个月,平均(32.5 ± 15.7)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 糖尿病诊断参照世界卫生组织 1999 年 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[5]</sup>;DKD 诊断标准参照 Mogensen 分期标准<sup>[6]</sup>:终末期肾病(ESRD)即 V 期,为尿毒症期,尿蛋白因肾小球硬化而减少,肾小球滤过率降低( $GFR < 10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ),血肌肝、尿素氮升高,血压升高,需要进行透析治疗<sup>[7]</sup>。血液高凝状态的判断标准参照《血栓栓塞性疾病》<sup>[8]</sup>,酶联免疫吸附法免疫检测 *D-二聚体* (*D-D*)  $> 40 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  和血液流变学指标异常。

**1.3 纳入标准** ①符合 DKD 尿毒症期诊断标准,且血液呈高凝状态;②已经开始血液透析治疗超过 6 个月者;③年龄 45 ~ 75 岁;④4 周内未使用抗凝药物;⑤取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** ①其他原因所致肾病,如高血压性肾损害、急慢性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、硬皮病等结缔组织病所致者;②糖尿病伴严重急性并发症,如酮症酸中毒,高渗性高血糖状态;③合并严重心、肝、脑疾病及恶性肿瘤等疾病患者。

**1.5 治疗方法** 两组患者除常规血液透析,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)控制血压,采用胰岛素等药物控制血糖,调节脂代谢,针对肾性贫血、骨代谢紊乱等并发症给予相应的对症支持处理。对照组口服尿毒清颗粒[康臣药业(内蒙古)有限责任公司,批号 201203421],5 g/次,4 次/d。实验组内服扶正化毒方,基本方:大黄 10 g<sup>(后下)</sup>,桃仁 15 g,地锦草 15 g,萹蓄 15 g,车前子 15 g<sup>(布包煎)</sup>,玉米须 20 g,川牛膝 15 g,黄芪 30 g,丹参 15 g,白术 10 g,制附子 10 g,三七粉 6 g<sup>(冲服)</sup>,党参 20 g,淫羊藿 10 g。肝肾阴虚者加熟地黄 30 g,枸杞子 15 g,山茱萸 10 g;湿浊内阻者加厚朴、茯苓、泽泻各 10 g;湿毒热化者加生薏苡仁 30 g,忍冬藤 20 g,栀子 15 g。1 剂/d,常规水煎 2 次,取药液 200 mL 左右,分早晚 2 次服用。两组疗程均为 4 个月。

**1.6 观察指标** ①采用免疫比浊法检测纤维蛋白

原(FIB),比浊法检测血小板聚集率(MPAR),D-二聚体(D-D)和血管性假性血友病因子(vWF),放射免疫法检测治疗前后血清血栓素(TXB<sub>2</sub>)、6-酮-前列腺素 F<sub>1a</sub>(6-Keto-PGF<sub>1a</sub>)和血小板 α-膜颗粒蛋白(GMP-140)水平。②血液流变学指标,采用 SA-6000 血液流变检测仪,治疗前后各检测 1 次。③血脂包括胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测。以上治疗前后各检测 1 次。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后 TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF<sub>1a</sub>, MPAR 及 GMP-140 比较** 两组治疗后 TXB<sub>2</sub>, MPAR 及 GMP-

140 比治疗前下降,6-Keto-PGF<sub>1a</sub> 比治疗前上升 ( $P < 0.01$ );实验组治疗后 6-Keto-PGF<sub>1a</sub> 水平明显高于对照组, TXB<sub>2</sub>, MPAR 及 GMP-140 水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

**2.2 两组治疗前后 D-D, FIB 和 vWF 水平比较** 两组治疗后 D-D, FIB 和 vWF 水平均比治疗前下降 ( $P < 0.01$ ),实验组低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 2。

**2.3 两组治疗前后血液流变学指标变化比较** 治疗后两组全血黏度、血浆黏度、红细胞压积和血沉均比治疗前有所改善 ( $P < 0.01$ ),实验组上述血液流变学指标的改善均优于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.4 两组治疗前后血脂水平比较** 治疗后两组 TC, TG, LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高,实验组 TC, TG, LDL-C 水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ), HDL-C 水平高于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 1 两组治疗前后 TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF<sub>1a</sub>, MPAR, GMP-140 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

| 组别 | 时间  | TXB <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup> | 6-Keto-PGF <sub>1a</sub> /ng·L <sup>-1</sup> | MPAR/%                      | GMP-140/μg·L <sup>-1</sup> |
|----|-----|--------------------------------------|--|-----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 84.7 ± 7.8                           | 50.3 ± 9.8                                   | 74.5 ± 10.2                 | 16.3 ± 3.1                 |
|    | 治疗后 | 63.9 ± 7.1 <sup>1)</sup>             | 61.7 ± 12.5 <sup>1)</sup>                    | 62.7 ± 9.7 <sup>1)</sup>    | 12.4 ± 2.5 <sup>1)</sup>   |
| 实验 | 治疗前 | 85.2 ± 8.3                           | 51.3 ± 10.2                                  | 76.6 ± 11.5                 | 15.9 ± 2.8                 |
|    | 治疗后 | 50.1 ± 7.5 <sup>1,2)</sup>           | 77.2 ± 12.9 <sup>1,2)</sup>                  | 51.8 ± 10.6 <sup>1,2)</sup> | 8.2 ± 2.4 <sup>1,2)</sup>  |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

表 2 两组治疗前后 D-D, FIB 和 vWF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

| 组别 | 时间  | D-D/g·mL <sup>-1</sup>      | FIB/g·L <sup>-1</sup>       | vWF/μg·L <sup>-1</sup>      |
|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 2.54 ± 0.65                 | 5.17 ± 0.84                 | 90.8 ± 12.4                 |
|    | 治疗后 | 1.47 ± 0.42 <sup>1)</sup>   | 4.06 ± 0.67 <sup>1)</sup>   | 75.6 ± 11.8 <sup>1)</sup>   |
| 实验 | 治疗前 | 2.61 ± 0.69                 | 5.24 ± 0.79                 | 91.7 ± 13.2                 |
|    | 治疗后 | 1.05 ± 0.41 <sup>1,2)</sup> | 3.43 ± 0.58 <sup>1,2)</sup> | 58.3 ± 12.5 <sup>1,2)</sup> |

表 3 两组治疗前后血液流变学指标变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

| 组别 | 时间  | 全血黏度/mPa·s                  |                             | 血浆黏度/mPa·s                  | 红细胞压积/%                     | 血沉/mm·h <sup>-1</sup>       |
|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    |     | 200 s <sup>-1</sup>         | 30 s <sup>-1</sup>          |                             |                             |                             |
| 对照 | 治疗前 | 6.81 ± 0.71                 | 12.75 ± 1.83                | 2.69 ± 0.32                 | 0.55 ± 0.06                 | 35.1 ± 6.24                 |
|    | 治疗后 | 6.17 ± 0.73 <sup>1)</sup>   | 10.35 ± 1.69 <sup>1)</sup>  | 2.17 ± 0.35 <sup>1)</sup>   | 0.46 ± 0.05 <sup>1)</sup>   | 25.7 ± 5.78 <sup>1)</sup>   |
| 实验 | 治疗前 | 6.79 ± 0.68                 | 12.82 ± 1.89                | 2.71 ± 0.35                 | 0.56 ± 0.05                 | 36.3 ± 5.87                 |
|    | 治疗后 | 5.65 ± 0.62 <sup>1,2)</sup> | 8.53 ± 1.54 <sup>1,2)</sup> | 1.67 ± 0.28 <sup>1,2)</sup> | 0.40 ± 0.06 <sup>1,2)</sup> | 18.5 ± 5.15 <sup>1,2)</sup> |

表 4 两组治疗前后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

| 组别 | 时间  | TC                          | TG                          | HDL-C                       | LDL-C                       |
|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 6.14 ± 0.67                 | 2.73 ± 0.61                 | 1.15 ± 0.36                 | 4.31 ± 0.85                 |
|    | 治疗后 | 5.63 ± 0.61 <sup>1)</sup>   | 2.25 ± 0.56 <sup>1)</sup>   | 1.38 ± 0.31 <sup>1)</sup>   | 3.60 ± 0.74 <sup>1)</sup>   |
| 实验 | 治疗前 | 6.19 ± 0.73                 | 2.70 ± 0.69                 | 1.12 ± 0.37                 | 4.28 ± 0.79                 |
|    | 治疗后 | 4.95 ± 0.66 <sup>1,2)</sup> | 1.81 ± 0.52 <sup>1,2)</sup> | 1.59 ± 0.33 <sup>1,2)</sup> | 2.93 ± 0.76 <sup>1,2)</sup> |

### 3 讨论

DKD 发展至 ESRD 属于祖国医学“关格”,“溺毒”等病证范畴,乃消渴日久,耗气伤阴而致气阴两虚,渐致五脏阴阳亏虚,其中以脾肾肝虚衰为本,以湿浊、痰瘀为标实蕴结于肾<sup>[9-10]</sup>。ESRD 常用的治疗方法是血液透析,能延长 ESRD 患者的生命。但在透析治疗过程中,临床会出现各种并发症,严重影响患者的透析充分性和生活质量。中医药疗法辅助血液透析在保护残余肾功能、改善营养不良、提高免疫功能、治疗血液透析并发症、降低感染发生率,纠正脂质代谢紊乱,提高患者生活质量方面发挥着重要的作用<sup>[11]</sup>。

扶正化毒方中以制附子补火助阳,淫羊藿补肾阳,二药补肾阳暖脾土,化湿浊;党参、黄芪、白术健脾益气,运湿化浊;大黄通腑泻浊;萆薢、车前子、玉米须利湿去浊;地锦草清热解毒;桃仁、丹参、川牛膝、三七化瘀通络。全方标本兼顾,共奏补肾助阳,健脾益气,利湿化浊,化瘀通络之功。

FIB 是一种凝血蛋白,被激活后易于转变成纤维蛋白的多聚体,有着极强交织网络作用,而网络血细胞又可形成血块,和血小板自身膜表面的糖蛋白相结合从而介导血小板的聚集反应。*D-D* 是交联性纤维蛋白于纤溶酶作用之下经过裂解作用形成的代谢产物,其水平升高常提示患者机体中生成了凝血酶,同时产生继发性纤溶,反映体内存有高凝状态以及纤溶亢进情况,可作为特异性的分子标志物<sup>[12]</sup>。治疗后实验组 FIB 和 *D-D* 水平低于对照组,提示了扶正化毒方具有一定的抗凝血作用,从而有利于改善血液高凝状态。

MPAR 血小板聚集功能的指标,血浆 GMP-140 主要来自活化的血小板,对血小板黏附起作用,对血小板的聚集也具有重要作用,vWF 为血管内皮损伤标志物,参与血小板与血管内皮的黏附,作为凝血因子 VIII 活性的携带体,能稳定血浆中凝血因子 VIII 活性的浓度,还促进了血浆纤维蛋白原的合成。TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 是重要血管活性物质,对血管舒张和收缩功能进行调节,调节微血栓的形成。实验组治疗

后血液流变学各项指标的改善均优于对照组,MPAR,GMP-140,TC,TG,LDL-C 水平低于对照组,HDL-C 水平高于对照组,vWF 和 TXB<sub>2</sub> 水平的下降,6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 水平的升高,提示了扶正化毒方能降低促凝血因子水平,抑制血小板活性,调节脂代谢,改善微循环,从而改善糖尿病肾病 MHD 患者血液高凝状态,有利于防止血栓的形成。

### [参考文献]

- [1] 丁志珍,陈卫东. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中华全科医学,2011,9(2):284.
- [2] 钟娟,魏连波,龙海波,等. 肾康丸对Ⅲ期糖尿病肾病高凝状态的影响[J]. 中成药,2007,29(1):18.
- [3] 黄雯,赵慧颖. 血液净化治疗抗凝状态的监测[J]. 中国血液净化,2013,12(2):61.
- [4] 丁英钧,魏聪,常丽萍. 糖尿病肾病病脉络病变阐述[J]. 中华中医药杂志,2014,29(2):355.
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation [J]. Geneva Organ,1999,15(7):539.
- [6] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社,2008:640.
- [7] 杨霓芝,刘旭生. 糖尿病肾病诊断,辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7.
- [8] 徐秋霞. 血栓栓塞性疾病[M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:143.
- [9] 林兰,王洪武. 糖尿病肾病中西医诊疗研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2008,35(12):1951.
- [10] 陈婧,万毅刚,卞葺文,等. 中药延缓糖尿病肾病肾小球硬化的作用机制[J]. 中国中药杂志,2010,35(4):525.
- [11] 高峻. 中医药在血液透析治疗中的应用进展[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(8):763.
- [12] 赵志敏. *D*-二聚体定量检测的临床应用价值[J]. 山西医药杂志,2006,3(1):63.

[责任编辑 何希荣]