

# 血府逐瘀汤对终末期肾病维持性 血液透析患者血液高凝状态的影响

邱星安\*, 宁军, 黄乙江

(钦州市第一人民医院, 广西 钦州 535000)

**[摘要]** **目的:**探讨血府逐瘀汤对终末期肾病(ESRD)维持性血液透析患者血液高凝状态的影响。**方法:**采用随机按数字表法将90例患者分为对照组和观察组各45例。两组均进行血液透析,给予西医综合对症处理措施。对照组口服肾炎四味胶囊,6粒/次,3次/d。观察组内服血府逐瘀汤,1剂/d。两组疗程均为12周。观察治疗前后纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),血管假性血友病因子(vWF),同型半胱氨酸(Hcy)和血栓前体蛋白(TpP),血液流变学,血浆组织纤溶酶原激活物(t-PA)和组织纤溶酶原抑制物(PAI)等指标的变化情况。**结果:**治疗后观察组D-D, FIB, vWF, Hcy和TpP水平均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率等指标均较治疗前明显改善( $P < 0.01$ ),并优于治疗后对照组( $P < 0.01$ );两组治疗后t-PA水平较治疗前升高,观察组上升更为显著( $P < 0.01$ );治疗后观察组PAI水平下降,并低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**血府逐瘀汤能降低ESRD维持血液透析患者促凝血因子水平,抑制血小板活性,改善微循环,从而改善了患者血液高凝状态,有利于防止血栓的形成,减少血栓栓塞性疾病的发生。

**[关键词]** 终末期肾病; 高凝状态; 血府逐瘀汤

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0153-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015140153

**Influence of Treatment of Xuefu Zhuyu Tang to Hypercoagulable State of Patients with End-stage Renal Disease During Hemodialysis** QIU Xing-an\*, NING Jun, HUANG Yi-jiang (The First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the influence of treatment of Xuefu Zhuyu tang to hypercoagulable state of patients with hemodialysis in treating end-stage renal disease (ESRD). **Method:** Ninety patients were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) by random number table. Both group's patients received hemodialysis of western medicine symptomatic treatment. Patients in control group received Shenyan Siwei capsules, 6 grains/time, 3 times/day. Patients in observation received treatment of Xuefu Zhuyu tang, 1 dose/day. Course of treatment in two groups lasted 12 weeks. Before and after treatment, the change of fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), von willebrand factor (vWF), homocysteine (Hcy), thrombus precursor protein (TpP), hemorheology, tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) were observed. **Result:** After treatment, levels of D-D, FIB, vWF, Hcy and TpP in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Compared with before treatment, amelioration of whole blood viscosity (low shear and high shear), plasma viscosity, hematokrit, platelet aggregation rate were obviously ( $P < 0.01$ ), and it was superior to those in control group ( $P < 0.01$ ). Both group's levels of t-PA increased, and it was more obviously in observation group ( $P < 0.01$ ). Level of PAI in observation group decreased and lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Treatment of Xuefu Zhuyu tang can reduce levels of prothrombin factors of patients with hemodialysis in treating ESRD, restrain platelet aggregation, ameliorate microcirculation and hypercoagulable state, and it can prevent the development of thrombus and reduce the happening of thrombosis disease.

**[Key words]** end-stage renal disease; hypercoagulability; Xuefu Zhuyu tang

**[收稿日期]** 20141211(248)

**[通讯作者]** \*邱星安,副主任药师,从事中医临床服务工作, Tel:13087771691, E-mail:xtnuli@126.com

血液净化技术的不断发展,使得终末期肾病(ESRD)即尿毒症的长期存活已成为可能,但维持性血液透析患者的合并症及其导致的死亡率仍然很高,对其有关影响因素的研究一直是热点问题<sup>[1]</sup>。患者接受透析治疗之后表现有出血倾向和高凝状态,其中高凝状态日益引起人们的重视,使得该类患者成为血栓栓塞性疾病的高危人群,其引起的血栓栓塞合并症等问题成为临床所关注的热点<sup>[1-2]</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。

血府逐瘀汤是清代名医王清任《医林改错》的活血化瘀的代表方,具有活血化瘀通络之功,现代药理研究显示其能改善凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原(FIB),改善血液流变学指标等。临床上学者将本方用于恶性肿瘤、肾病综合征、骨科术后血液高凝状态的防治,取得了一定的效果<sup>[3-4]</sup>。本研究探讨了血府逐瘀汤对ESRD维持性血液透析患者血液高凝状态的影响。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 本组病例均来源于2013年5月—2014年4月钦州市第一人民医院肾内科进行血液透析患者,除去脱落和失访共计纳入90符合研究要求的病例。采用随机按数字表法分为肾炎四味胶囊组(对照组)和血府逐瘀汤组(观察组)各45例。对照组男27例,女18例,年龄47~66岁,平均(53.4±6.9)岁;病史:糖尿病11例,高血压13例,慢性肾炎12例,其他9例;维持透析16~102个月,平均(28±17)个月。观察组男25例,女20例,年龄45~69岁,平均(52.7±7.2)岁;病史:糖尿病13例,高血压12例,慢性肾炎10例,其他10例;维持透析20~98个月,平均(30±15)个月。两组年龄、性别、病史、维持透析病程等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** 终末期肾病(ESRD)诊断参照Mogensen分期标准<sup>[5]</sup>。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。血液高凝状态的判断标准参照《血栓栓塞性疾病》<sup>[6]</sup>, $D$ -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ESRD诊断标准,开始血液透析治疗超过12个月者;②血液呈高凝状态;③年龄45~75岁;④近4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合并有恶性肿瘤、3个月内大手术、急性感染、急性左心衰、急性脑血管病者;②自身免疫性疾病导致继发性肾脏损害的患者。③合并严重心、肝、脑疾病及精神病患者。

**1.5 治疗方法** 两组均进行血液透析,给予西医综合对症处理措施,对照组服用肾炎四味胶囊(长春海外制药集团有限公司,国药准字Z20080279),6粒/次,3次/d。观察组内服血府逐瘀汤加减,当归10g,熟地黄20g,桃仁10g,红花6g,枳壳10g,大黄6g,狗脊10g,甘草6g,川芎12g,牛膝15g,补骨脂10g,黄芪20g,瓜蒌20g,1剂/d,常规水煎煮,分2次服用。两组疗程均为12周。

**1.6 观察指标** ①纤维蛋白原(FIB),采用免疫比浊法检测, $D$ -二聚体( $D$ -D),血管假性血友病因子(vWF),同型半胱氨酸(Hcy)和血栓前体蛋白(TpP),采用酶联免疫吸附法免疫检测。②血液流变学指标,包括全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积、纤维蛋白原、血浆黏度等指标,治疗前后各检测1次。③血浆组织纤溶酶原激活物(t-PA)和组织纤溶酶原抑制物(PAI)的含量,采用发色底物法检测。

**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D-D, FIB, vWF, Hcy和TpP水平比较** 治疗后两组D-D, FIB, vWF, Hcy和TpP水平比较治疗前下降( $P < 0.01$ ),治疗后观察组D-D, FIB, vWF, Hcy和TpP水平均低于对照组( $P < 0.01$ ),见表1。

**2.2 两组治疗前后血液流变学比较** 治疗后对照组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度比治疗前有所改善( $P < 0.05$ ),红细胞压积、血小板聚集率变化无统计学意义;治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率等指标均比治疗前明显改善( $P < 0.01$ ),并优于治疗后对照组( $P < 0.01$ ),见表2。

**2.3 两组治疗前后血浆t-PA和PAI含量比较** 两组治疗后t-PA水平比治疗前升高,观察组升高比对照组更为显著( $P < 0.01$ );治疗后对照组PAI变化不明显,观察组PAI水平明显下降,并低于对照组( $P < 0.01$ ),见表3。

表 1 两组治疗前后 D-D, FIB, vWF, Hey 和 TpP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 1 Comparison of levels of D-D, FIB, vWF, Hey and TpP in two cases before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	D-D/g·mL <sup>-1</sup>	FIB/g·L <sup>-1</sup>	Hey/μmol·L <sup>-1</sup>	TpP/mg·L <sup>-1</sup>	vWF/μmol·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	2.42 ± 0.58	5.29 ± 0.91	31.6 ± 4.83	6.26 ± 1.24	43.6 ± 3.74
	治疗后	1.77 ± 0.54 <sup>1)</sup>	4.21 ± 0.84 <sup>1)</sup>	25.7 ± 3.08 <sup>1)</sup>	5.06 ± 0.92 <sup>1)</sup>	38.9 ± 2.63 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	2.53 ± 0.66	5.33 ± 0.86	34.2 ± 4.59	6.35 ± 1.18	42.3 ± 3.42
	治疗后	1.13 ± 0.51 <sup>1,2)</sup>	3.59 ± 0.67 <sup>1,2)</sup>	18.4 ± 3.26 <sup>1,2)</sup>	3.89 ± 0.88 <sup>1,2)</sup>	32.6 ± 2.67 <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 3 同)。

表 2 两组血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Comparison of hemorheology indexes in two cases ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	全血黏度/mPa·s		血浆黏度	红细胞压积	血小板聚集率
		200·s <sup>-1</sup>	10·s <sup>-1</sup>	/mPa·s	/%	/%
对照	治疗前	6.48 ± 0.76	13.16 ± 1.48	2.38 ± 0.43	41.7 ± 1.73	55.3 ± 5.92
	治疗后	6.16 ± 0.55 <sup>1)</sup>	11.75 ± 1.35 <sup>1)</sup>	2.09 ± 0.36 <sup>1)</sup>	41.3 ± 1.31	53.6 ± 5.59
观察	治疗前	6.53 ± 0.70	13.26 ± 1.51	2.42 ± 0.45	42.1 ± 1.84	55.4 ± 5.83
	治疗后	5.41 ± 0.58 <sup>2,3)</sup>	10.16 ± 1.24 <sup>2,3)</sup>	1.72 ± 0.34 <sup>2,3)</sup>	40.6 ± 1.26 <sup>2)</sup>	47.7 ± 5.38 <sup>2,3)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P < 0.05, <sup>2)</sup>P < 0.01;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>P < 0.01。

表 3 两组治疗前后血浆 t-PA 和 PAI 含量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 3 Comparison of content of t-PA and PAI in plasma in two cases before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	t-PA	PAI
对照	治疗前	31.2 ± 3.84	46.4 ± 4.92
	治疗后	34.9 ± 4.18 <sup>1)</sup>	45.2 ± 4.36
观察	治疗前	30.9 ± 3.91	46.8 ± 4.85
	治疗后	38.6 ± 4.47 <sup>1,2)</sup>	40.7 ± 4.26 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

尿毒症本虚标实,肾脾虚损为本,瘀血浊毒为标。脾虚不能运化水湿,肾虚蒸腾气化不利,开阖失司,水湿内停,溢于肌肤,发为水肿,病情进展则脾阳虚衰,肾阳衰微,浊毒壅塞三焦,水道不通则致尿闭,关格。浊毒瘀血不能排出体内,积于体内,相互为患,熏蒸于上,则口中臭秽或尿味,浊毒之邪外溢肌肤则见皮肤瘙痒,或由霜样物析出;内阻中焦,脾胃升降失司,则见呕吐、腹胀、倦怠,浊上攻脑府则表现为乏力、情感淡漠、近期记忆力丧失以及注意力不集中,等等<sup>[7]</sup>。而浊毒瘀血壅滞于血脉中则为血液高凝状态,学者的研究显示中医对血液高凝状态的认识多从“血瘀”论治<sup>[8]</sup>。

血府逐瘀汤中以当归、桃仁、红花活血化瘀;牛膝祛瘀血,通血脉,引血下行;枳壳升降气机,开胸行气,使气行则血行;熟地黄补肾填精;狗脊补肝益肾;补骨脂温肾助阳;瓜蒌涤痰,宽胸散结,润燥滑肠;大黄通腑泻浊;黄芪补益生血;甘草调和诸药。

全方标本兼治,共奏化瘀活血,行气通络,补肾泻浊之功。现代药理研究显示血府逐瘀汤具有改善微循环,促进和提高脂代谢水平,改善和调节脂质代谢紊乱,改善血液流变学各项指标,增加红细胞电泳速度,防止红细胞叠加,抑制血栓形成的作用<sup>[9]</sup>。

尿毒症维持透析患者血液高凝状态的发生机制仍然不清,可能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。血管内皮损伤,内皮的抗栓特性减弱并暴露内皮下组分,及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<sup>[10]</sup>。

D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,其水平升高常提示患者机体中生成了凝血酶,是继发性纤溶的特异性指标;D-D 还可促进血小板的黏附、聚集,D-D 能形成微结晶沉积于血管壁,直接导致血管内膜的损伤,因此说 D-D 是体内高凝状态和血栓形成的重要分子标志物<sup>[11]</sup>。FIB 是一种凝血蛋白,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。vWF 是由血管内皮细胞和血小板产生的一种大分子糖蛋白,是凝血因子Ⅶ的携带者,它参与促进血小板黏附和聚集,是血管内皮细胞损伤的标志<sup>[12]</sup>。Hey 可以诱发内皮细胞的损伤,促进氧自由基的生成,加速低

密度脂蛋白的氧化,激活血小板的黏附和聚集;Hcy通过释放炎性递质导致心肌细胞的损伤、凋亡、肥大及纤维化,是多种心血管事件的独立预测因子<sup>[13]</sup>。TpP是血栓中的不溶性纤维蛋白的直接前体,因此它的血浆浓度升高表明有急性血栓形成的危险,是血栓活动水平的指标<sup>[11]</sup>。t-PA和PAI是人体最重要的一对血液纤溶活性调节物,纤溶活性状态取决于t-PA和PAI的平衡情况,t-PA受PAI的调控。PAI增高则导致体内纤溶活性降低,易形成体内血栓<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,治疗后观察组D-D, FIB, vWF, Hcy和TpP水平均低于对照组,观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率等指标均较治疗前明显改善优于对照组,观察组t-PA水平上升并高于对照组,PAI水平下降,并低于对照组,以上研究结果表明,血府逐瘀汤能降低促凝血因子水平,抑制血小板活性,改善微循环,从而改善了患者血液高凝状态,有利于防止血栓的形成,减少血栓栓塞性疾病的发生。

#### [参考文献]

[1] 杨国刚. 尿毒症血液透析患者凝血功能的改变[J]. 吉林医药学院学报, 2009, 30(4): 295-297.  
[2] 朱梅俪, 茅挺. 透析对尿毒症患者凝血系统的影响[J]. 临床输血与检验, 2009, 11(4): 301-303.  
[3] 蔡玉梅, 牛雪娇, 崔宇, 等. 血府逐瘀汤加减治疗恶性肿瘤高凝状态的临床观察[J]. 天津医药, 2014, 42(1): 78-79.

[4] 高冬, 陈文元, 林薇, 等. 血府逐瘀汤促血管新生中VEGF通路的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2622-2525.  
[5] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 640-641.  
[6] 徐秋霞. 血栓栓塞性疾病[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 143-144.  
[7] 刘莱莱, 段娟. 尿毒症的中医认识[J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(4): 93-95.  
[8] 杜书同, 闫树河, 贾丽敏, 等. 血府逐瘀汤加减治疗肾病综合征高凝状态疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(13): 1505-1506.  
[9] 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): 61-62.  
[10] Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, et al. Multiple myeloma, venous thromboembolism and treatment-related risk of thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(3): 209-219.  
[11] 顾青, 邱丽君, 周少春, 等. 尿毒症患者血栓前状态的探讨[J]. 血栓与止血学, 2008, 14(1): 12-14.  
[12] 畅慧君, 张其相, 卢红, 等. 急性脑梗死患者血清vWF的动态测定及临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(9): 1-3.  
[13] 陈平安, 李韶南, 雷晓明, 等. 同型半胱氨酸水平与慢性心力衰竭严重程度及短期预后的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(12): 931-933.  
[14] 吴远华, 邵勇, 朱广旗. 通窍化栓汤对急性脑梗死患者纤溶系统t-PA, PAI水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 237-239.

[责任编辑 何希荣]