

丹红注射液治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者 血瘀证 65 例临床分析

周成, 王建刚*, 李震, 尹金磊
(南阳市中心医院, 河南 南阳 473009)

[摘要] **目的:**观察丹红注射液对慢性肾衰竭(CRF)维持性血液透析患者血瘀证的改善作用及对血栓形成的影响。**方法:**将130例CRF维持性血液透析患者采用随机按数字表法分为对照组和观察组各65例。对照组服用双嘧达莫片,50 mg/次,3次/d,连续服用。观察组在对照组治疗的基础上给予丹红注射液30 mL注入0.9%生理盐水100 mL,缓慢静脉滴注,1次/d。连续使用10 d为1个疗程,每月治疗1个疗程,两组均治疗3个疗程。于治疗前及治疗后1,2,3个月进行血瘀证评分;检测治疗前后血液流变学指标,纤维蛋白原(FIB)水平,*D*-二聚体(*D*-D),血小板颗粒膜蛋白(CD62 P),血小板溶酶体颗粒膜蛋白(CD63),凝血酶敏感蛋白(TSP),血栓素(TXB₂),6-酮-前列腺素F_{1α}(6-Keto-PGF_{1α})变化情况。**结果:**治疗后第2,3个月观察组血瘀证评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血瘀证评分下降幅度多于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度和血小板聚集率等指标低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组TXB₂,FIB和*D*-D水平均低于对照组($P < 0.01$),6-Keto-PGF_{1α}水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组CD62 P和TSP水平均低于对照组($P < 0.05$),两组间CD63水平比较差异无统计学意义。**结论:**丹红注射液能改善慢性肾衰竭维持性血液透析患者血瘀证积分,抑制了血小板的活化,改善了微循环,减轻了血液高凝状态,防止了血栓的形成。

[关键词] 慢性肾衰竭;透析;血瘀证;高凝状态;丹红注射液

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0167-04

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2015160167

Effect of Danhong Injection in Relieving Blood Stasis of 65 Cases with Chronic Renal Failure Maintenance Hemodialysis ZHOU Cheng, WANG Jian-gang*, LI Zhen, YIN Jin-lei (Nanyang City Center Hospital, Nanyang 473009, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Danhong injection in relieving blood stasis and thrombosis of patients with chronic renal failure (CRF) maintenance hemodialysis. **Method:** Totally 130 patients with CRF maintenance hemodialysis were divided into the observation group (65 cases) and the control group (65 cases) by the random numbers table method. Patients in the control group took Dipyridamole tablets, 50 mg/time, 3 times/day for continuing administration. In addition to the therapy of the control group, patients in the observation group was given 30 mL Danhong injection and 100 mL 0.9% saline solution for slow intravenous dripping, 1 times/day. One treatment course was ten days, once a month. The total course lasted for 3 months. The blood stasis syndrome was scored at the first, second and third months before and after the treatment. The changes in blood rheology indexes, fibrinogen (FIB) level, *D*-dimer (*D*-D), platelet granule membrane protein (CD62 P), lysosomes platelet granule membrane protein (CD63), thrombin sensitive protein (TSP), thromboxane (TXB₂), 6-Ketone-prostaglandin F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α}) were detected before and after the treatment. **Result:** The blood stasis syndrome scores in the observation group were lower than that in the control group at the second and third months after the treatment ($P < 0.01$). The blood stasis syndrome score in the observation group declined faster than that in the control group at the second and third months after the treatment ($P < 0.01$). After

[收稿日期] 20150420(160)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373635)

[第一作者] 周成,主管药师,从事医院静脉用药调配工作,Tel:13938979199,E-mail:zjxzhz888@163.com

[通讯作者] *王建刚,主任医师,从事血液净化中心的工作,Tel:15637729777,E-mail:wjg66777@163.com

the treatment, the whole blood viscosity (high, low), plasma viscosity and platelet aggregation rate in the observation group were higher than that in the control group ($P < 0.01$). The levels of TXB_2 , FIB and D-D in the observation group were lower than that in the control group ($P < 0.01$), but with higher 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ than that in the control group ($P < 0.01$). The CD62 P and TSP in the observation group were less than that in the control group ($P < 0.05$), with no statistical significance in differences in CD63 between both groups. **Conclusion:** Danhong injection can relieve blood stasis among patients with chronic renal failure maintenance hemodialysis, inhibit platelet activation, enhance microcirculation, reduce high blood coagulation state, and prevent the thrombosis.

[Key words] chronic renal failure; dialysis; blood stasis; high coagulation state; Danhong injection

慢性肾衰竭(CRF)即尿毒症,是肾功能受到损伤而出现的进行性肾功能减退直至衰竭的疾病,是各种慢性肾脏疾病发展至终末期的表现。血液透析是CRF的有效治疗方法之一。CRF患者存在高凝状态、纤溶缺陷、血流动力学紊乱,从而导致高凝、静脉血栓和心血管疾病(CVD)风险倍增,进一步恶化肾功能,严重影响患者预后^[1]。近几年越来越多的研究表明当患者进入维持性血液透析阶段,透析过程可使这种变化更加明显,原因可能与透析期间体重增加较多,超滤后血液浓缩,血液黏稠度增高;肝素使用不当及透析液温度过高或过低等有关^[2]。故改善患者高凝状态,防止血栓形成对CRF维持性血液透析患者十分重要。

血液高凝状态可出现在多种疾病的不同阶段,中医学者多从“血瘀”进行论证,灵活采用多种方法辨证与论治,积累了一定的经验^[3]。维持性血液透析患者病机为本虚标实,虚实夹杂,正虚以脾肾阳虚、脾肾气虚为主,标实证则集中体现为血瘀^[4]。丹红注射液主要含有丹参酮、丹参酸、丹参酚酸及红花黄色素、红花酚苷和儿茶酚等成分,具有活血化瘀、通脉舒络之功,广泛用于多种疾病之“血瘀证”,能抗血小板聚集、抗凝血、改善内皮功能等多方面发挥抗血栓作用^[5]。本研究观察了丹红注射液对慢性肾衰竭维持性血液透析血瘀证患者高凝状态的改善作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料 140例患者来源于2013年3月—2014年9月河南省南阳市中心医院血液透析室,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各70例。除去脱落和失访,两组分别完成65例随访观察。对照组男31例,女34例,年龄42~74岁,平均(56.4±9.7)岁,透析龄12~107个月,平均(39.8±21.2)个月,其中糖尿病肾病21例,高血压肾病22例,慢性肾炎15例,其他原因7例。观

察组男33例,女32例,年龄45~71岁,平均(58.2±8.3)岁,透析龄14~114个月,平均(40.5±25.1)个月,其中糖尿病肾病24例,高血压肾病20例,慢性肾炎16例;其他原因5例。两组性别、年龄、原发病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 尿毒症的诊断标准参照Mogensen分期标准^[6]。血瘀证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)。主证:面色晦暗,舌紫暗或有瘀点瘀斑,脉涩或细涩。次证:肌肤甲错,肢体麻木,局部感觉异常,腰痛。血液高凝状态的判断标准参照《血栓栓塞性疾病》^[7]标准,D-二聚体(D-D) > 40 ng·L⁻¹和血液流变学指标异常。

1.3 纳入标准 ①正在接受维持性血液透析的尿毒症患者,透析龄超过12个月;②年龄40~75岁;③符合血瘀证诊断标准;④有血液高凝状态指标;⑤患者签署知情同意书并能遵医嘱进行治疗。

1.4 排除标准 ①合并严重心、脑、肝、造血系统严重疾病和肿瘤患者;②感染、酸中毒、电解质紊乱等没有有效控制者;③妊娠或者哺乳期;④同期采用其它活血化瘀中药或中成药的患者;⑤过敏体质,不愿意采用中药治疗者。

1.5 治疗方法 所有病人均采用常规血液透析,连续输注普通肝素作为抗凝剂,于血液透析结束前30 min停止使用。并进行西医综合治疗措施,包括积极控制原发病、控制感染,纠正水、电解质紊乱、调节脂代谢等,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。

对照组口服双嘧达莫片(亚宝药业集团股份有限公司,国药准字H14020968),50 mg/次,3次/d。连续服用。观察组在对照组治疗的基础上给予丹红注射液(菏泽步长制药公司,国药准字Z20026866)30 mL注入0.9%生理盐水100 mL,缓慢静脉滴注,1次/d。连续使用10 d为1个疗程。每月治疗1个

疗程。两组患者均治疗 3 个疗程。

1.6 观察指标 ①血瘀证,评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》中有关症状分级量化方法,将症状按程度用记分法表示,主症根据无、轻、中、重分别赋以 0,2,4,6 分;次症为 0,1,2,3 分。治疗前及治疗后每月进行 1 次评价。②血液流变学,检测指标包括全血黏度、血浆黏度、血沉、血小板聚集性,采用 CNY-N700B 全自动血液流变仪进行检测,治疗前后各检测 1 次。③血液检测,包括纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),血小板颗粒膜蛋白(CD62 P),血小板溶酶体颗粒膜蛋白(CD63),凝血酶敏感蛋白(TSP)水平,血栓素(TXB₂),6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-Keto-PGF_{1α}),治疗前后各检测 1 次。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,等级资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点血瘀证评分比较 治疗后 1~3 个月,两组血瘀证评分均呈持续下降趋势($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后 1 个月两组血瘀证评分组间比较差异无统计学意义,第 2,3 个月观察组血瘀证评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血瘀证评分下降幅度优于对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 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(高切、低切)、血浆黏度、血沉和血小板聚集率等指标均较治疗前下降($P < 0.01$);治疗后观察组除血沉外,其他指标均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组治疗前后 TXB₂,6-Keto-PGF_{1α},FIB 和 D-D 变化情况比较 治疗后两组 TXB₂,FIB 和 D-D 水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$),观察组下降更为明显($P < 0.05, P < 0.01$);6-Keto-PGF_{1α}水平比治疗前上升,观察组上升更为显著($P < 0.01$),见表 3。

表 1 两组不同时点血瘀证评分比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	治疗前	治疗后			治疗前后差值
		1 月	2 月	3 月	
对照	14.75 ± 2.84	13.46 ± 2.71 ¹⁾	11.49 ± 2.06 ²⁾	9.27 ± 1.81 ²⁾	5.57 ± 1.64
观察	15.11 ± 2.96	13.05 ± 2.68 ²⁾	8.53 ± 1.88 ^{2,3)}	5.80 ± 1.04 ^{2,3)}	9.76 ± 1.78 ³⁾

注:与前一时间点比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 两组治疗前后血液流变学指标变化比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	全血黏度/mPa·s		血浆黏度 /mPa·s	血沉 /mm·h ⁻¹	血小板聚集率 /%
		200 s ⁻¹	3 s ⁻¹			
对照	治疗前	6.74 ± 0.75	13.58 ± 1.49	2.65 ± 0.55	18.75 ± 4.14	67.8 ± 7.92
	治疗后	6.35 ± 0.46 ¹⁾	12.43 ± 1.37 ¹⁾	2.29 ± 0.41 ¹⁾	11.29 ± 2.55 ¹⁾	59.4 ± 6.18 ¹⁾
观察	治疗前	6.76 ± 0.73	13.66 ± 1.51	2.58 ± 0.52	19.08 ± 3.86	66.5 ± 7.72
	治疗后	5.90 ± 0.46 ^{1,2)}	11.52 ± 1.35 ^{1,2)}	1.86 ± 0.44 ^{1,2)}	10.71 ± 2.49 ¹⁾	51.7 ± 5.83 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组治疗前后 TXB₂,6-Keto-PGF_{1α},FIB 和 D-D 变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	TXB ₂ /ng·L ⁻¹	6-Keto-PGF _{1α} /ng·L ⁻¹	FIB/g·L ⁻¹	D-D/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	79.4 ± 8.15	52.4 ± 10.25	5.26 ± 0.75	82.3 ± 12.75
	治疗后	66.5 ± 7.82 ¹⁾	62.6 ± 11.38 ¹⁾	4.53 ± 0.68 ²⁾	55.5 ± 9.46 ¹⁾
观察	治疗前	81.6 ± 8.57	50.9 ± 11.47	5.31 ± 0.81	81.9 ± 11.26
	治疗后	60.5 ± 7.63 ^{1,3)}	69.5 ± 12.54 ^{1,2)}	4.10 ± 0.57 ^{1,2)}	41.6 ± 9.54 ^{1,3)}

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

2.4 两组治疗前后 CD62 P,CD63 和 TSP 变化情况比较 治疗后两组 CD62 P,CD63 和 TSP 水平均下

降($P < 0.01$),治疗后观察组 CD62 P 和 TSP 水平均低于对照组($P < 0.05$),两组间 CD63 水平比较差异

无统计学意义,见表 4。

表 4 两组治疗前后 CD62 P, CD63 和 TSP 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 65$)

Table 4 Comparison of CD62 P, CD63 and TSP in two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s, n = 65$) %

组别	时间	CD62 P	CD63	TSP
对照	治疗前	6.12 ± 1.25	4.35 ± 1.06	3.87 ± 1.07
	治疗后	4.63 ± 1.47 ¹⁾	2.79 ± 0.98 ¹⁾	3.04 ± 0.65 ²⁾
观察	治疗前	5.96 ± 1.44	4.23 ± 1.19	3.76 ± 0.91
	治疗后	3.92 ± 1.25 ^{1,2)}	2.94 ± 1.12 ¹⁾	2.66 ± 0.63 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

凝血机制紊乱及血脂异常影响着慢性肾衰竭患者病情的发展和预后,虽然肾脏替代治疗的不断成熟延长了慢性肾衰竭患者的生存期,但其死亡率仍然很高。维持性血液透析是 CFR 患者肾脏替代治疗的一种主要方式,一定程度上清除了毒素物质,改善血小板功能,纠正水电及酸碱平衡的紊乱,但透析患者在临床上表现为出血和高凝并存的矛盾并不能完全改善。尤其是高凝状态下血液黏稠,导致机体血流缓慢,极易造成动脉粥样硬化等血栓栓塞性并发症,而动脉粥样硬化所致的心血管事件是维持性血液透析患者的主要致死原因^[8]。

血液透析过程中血液与透析膜直接接触,使内源性凝血途径及补体得以激活,造成组织缺氧和血管内皮损伤,凝血酶形成增多,则机体出现高凝状态。另一方面,在持续性血液透析过程中,血小板计数下降,血小板活化增强,刺激血管壁,加重血管内皮细胞损伤。血小板功能紊乱尤其是凝血酶受体表达的变化可能是引起高凝状态的主要原因,而血小板活化及其细胞因子的分泌,一定程度上触发了炎症反应,加快了血栓的形成,成为影响肾病预后的重要因素^[9]。肾衰患者 CD62 P, CD63 及 TSP 水平明显高于健康者,就提示肾衰透析患者血小板呈活化状态^[10]。

CFR 根据临床表现属于“水肿”、“溺毒”、“关格”等范畴,血液透析从中医角度讲属祛邪法。祛邪的同时会导致正虚,正虚则血运无力而可致血瘀,故长时间维持性血液透析的患者,往往都有“血瘀”表现,类似于西医所言“高凝状态”。

丹红注射液中红花味辛而发散,性温而通络,是活血祛瘀、通经止痛的良药;丹参性寒味苦,直达心窍,化瘀止痛,活血行血。本研究显示采用丹红注射

液治疗后,患者的血瘀证在治疗后第 2,3 个月低于对照组,提示了丹红注射液对改善了透析患者的血瘀证,减轻了临床症状。同时丹红注射液还能改善全血黏度(高切、低切),血浆黏度和血小板聚集率等血液流变学指标,能降低 FIB 和 D-D 水平,调节 TXB₂/6-Keto-PGF_{1α} 比例,均提示了丹红注射液改善了血液高凝状态,从而能抑制血栓的形成,有利于减少 CVD 的发生。

CD62 P, CD63 和 TSP 反映了血小板的活化功能,过多活化的血小板黏附、聚集,形成血栓^[11]。本研究显示治疗后观察组 CD62 P 和 TSP 水平低于对照组,提示了丹红注射液抑制了血小板的活化,也有利于防止血栓的形成。

[参考文献]

- [1] Folsom A R, Lutsey P L, Astor B C, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study [J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2010, 25 (10):3296-3301.
- [2] 吴托亚. 血液透析发生凝血的原因及分析[J]. *内蒙古医学杂志*, 2011, 43(17):102-103.
- [3] 丁红生, 陈凤娟, 沈震. 血液高凝状态的中医研究概况[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(12):2746-2748.
- [4] 刘香红, 杨晨, 肖敬玲, 等. 120 例终末期肾脏病维持性血液透析患者中医证候规律分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(2):218-219.
- [5] 常连赢, 朱彦, 高秀梅. 丹红注射液抗血栓作用研究进展[J]. *天津中医药大学学报*, 2013, 32(4):246-249.
- [6] 黎磊石, 刘志红. *中国肾脏病学* [M]. 北京:人民军医出版社, 2008:640-641.
- [7] 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.
- [8] 郑洁, 黄雯. 维持性血液透析患者凝血纤溶系统的变化[J]. *国外医学:泌尿系统分册*, 2004, 24(4):56-59.
- [9] Louis N A, Hamilton K E, Colgan S P. Lipid mediator networks and Leukocyte transmigration [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, 73(3/4):197-202
- [10] 钟莉华, 张艾萍. 肾功能衰竭血液透析患者血小板活化标志物及凝血标志物检测临床价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(11):1381-1382.
- [11] 陈林, 严华, 陈丽媛, 等. 封堵器对先天性心脏病封堵患者血小板功能的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(16):2512-2518.

[责任编辑 何希荣]