

基于交感神经皮肤反应评价芪黄通络汤治疗尿毒症周围神经病变

刘文俊¹, 林赞², 陈海霞^{3*}

(1. 山东省胸科医院, 济南 250013; 2. 四川省医学科学院 四川省人民医院, 成都 610072; 3. 山东大学 齐鲁医院, 济南 250013)

[摘要] **目的:** 基于交感神经皮肤反应(SSR)评价芪黄通络汤治疗尿毒症周围神经病变(UPN)的临床疗效,并对尿毒症毒素和致炎细胞因子水平的影响方面探讨其作用机制。**方法:** 将154例尿毒症患者随机分为观察组和对照组。两组患者均给予血液透析+血液灌流治疗;对照组采用三维B注射液,肌肉注射,2 mL/次,3次/周;和甲钴胺片,口服,0.5 mg/次,3次/d。观察组在对照组治疗的基础上加服芪黄通络汤,1剂/d。两组疗程均为3个月。采用肌电诱发电位仪测量起始潜伏期(Lat)和峰-峰波幅值(Amp),测量胫神经、腓总神经和腓肠神经的感觉神经传导速度,治疗前后各评价1次;进行治疗前后脾肾气虚,瘀血阻滞证评分;检测治疗前后甲状旁腺激素(PTH), β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),瘦素(LP),同型半胱氨酸(Hcy)等尿毒症毒素水平;检测治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血清C反应蛋白(CRP),白细胞介素-6(IL-6)和IL-8等致炎细胞因子水平。**结果:** 观察组中医证候疗效总有效率为93.06%,高于对照组的74.29% ($\chi^2 = 9.212, P < 0.01$);治疗后观察组上、下肢Lat均短于对照组,上、下肢Amp均高于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组SSR异常率为26.39%,低于治疗前的66.67% ($\chi^2 = 23.471, P < 0.01$),并低于治疗后对照组的44.29% ($\chi^2 = 4.983, P < 0.05$);治疗后观察组胫神经、腓总神经和腓肠神经的感觉神经传导速度均快于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$);治疗后观察组患者血清PTH, β_2 -MG,LP和Hcy水平均低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组患者血清TNF- α ,CRP,IL-6和IL-8水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:** 采用芪黄通络汤治疗UPN患者,能改善患者神经功能,促进周围神经功能的恢复,其作用机制可能与清除尿毒症毒素和减轻炎症反应有关。

[关键词] 尿毒症; 周围神经病变; 芪黄通络汤; 交感神经皮肤反应; 尿毒症毒素; 致炎因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)16-0188-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160188

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170526.1129.088.html>

[网络出版时间] 2017-05-26 11:29

Effect of Qihuang Tongluo Decoction on Uremia Peripheral Neuropathy Based on Sympathetic Skin Reaction

LIU Wen-jun¹, LIN Yun², CHEN Hai-xia^{3*}

(1. Shandong Provincial Thoracic Hospital, Ji'nan 250013, China; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 3. Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Qihuang Tongluo decoction on uremia peripheral neuropathy (UPN) based on sympathetic skin reaction (SSR), and the mechanism according to uremic toxins and levels of prophylactic factors. **Method:** One hundred and fifty-four patients with uremia were randomly divided into control group and observation group by random number table. Both groups' patients were given hemodialysis and

[收稿日期] 20170320(107)

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2011-202)

[第一作者] 刘文俊, 硕士, 主管药师, 从事中药学的研究工作, Tel:13791120656, E-mail:wenjun1965@163.com

[通讯作者] * 陈海霞, 硕士, 副主任药师, 从事中药学临床药学工作, Tel:18560087279, E-mail:252178428@qq.com

blood perfusion. Patients in control group got three-dimensional B injection for intramuscular injection, 2 mL/time, 3 times/week, methylcobalamin tablets, 0.5 mg/time, 3 times/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Qihuang Tongluo decoction, 1 dose/day. One course of treatment was three months. Before and after treatment, Latency (Lat) and peak-peak amplitude (Amp) were detected by electromyography evoked potentiometer, and sensory nerve conduction velocity of tibial nerve, peroneal nerve and sural nerve were also detected. Before and after treatment, spleen and kidney Qi deficiency and blood stasis syndrome were scored. Before and after treatment, levels of parathyroid hormone (PTH), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), leptin (LP), homocysteine (Hcy), tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) were also detected. **Result:** The total effect rate of traditional Chinese medicine (TCM) in observation group was 93.06%, which was higher than 74.29% in control group ($\chi^2 = 9.212, P < 0.01$). Lat of upper and lower limbs in observation group were shorter than those in control group, and Amp of upper and lower limbs in observation group were longer than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, the abnormality rate of SSR in observation group was 26.39%, which was lower than 66.67% in control group before treatment ($\chi^2 = 23.471, P < 0.01$), and 44.29% in control group after treatment ($\chi^2 = 4.983, P < 0.01$). After treatment, sensory nerve conduction velocity of tibial nerve, common peroneal nerve and sural nerve in observation group were all faster than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Levels of PTH, β_2 -MG, LP, Hcy, TNF- α , CRP, IL-6, IL-8 were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Qihuang Tongluo decoction can improve the patient's neurological function, and promote the recovery of peripheral nerve function. Its mechanism may be related to the removal of uremic toxins and the reduction of inflammatory responses.

[**Key words**] uremia; peripheral neuropathy; Qihuang Tongluo decoction; sympathetic skin reaction; uremic toxins; proinflammatory cytokines

神经病变是尿毒症常见的并发症之一,包括自主神经病变、周围神经系统病变、尿毒症性脑病等多种表现,是尿症患者死亡的重要原因。其中周围神经病变的发生率最高,在长期血液透析患者中约 70% 患有不同程度的周围神经病变,其中 1/3 为中等或严重程度。表现为下肢末端对称性烧灼样疼痛,逐渐出现感觉障碍,最后出现痛觉、轻触觉、振动及按压感觉消失,严重影响患者的生活质量^[1-2]。尿毒症周围神经病变(Uremic peripheral neuropathy, UPN)的发生与神经毒素滞留过高有关,如甲状旁腺激素(PTH), β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),瘦素(LP),高钾血症、游离酚、神经氨酸酶抑制等物质对周围神经的毒性损伤,但确切的机制迄今仍不十分清楚^[3]。除肾移植外,目前尚无有效的治疗措施,血液透析可延缓大多数患者神经病变的进展,但对神经病变的改善作用小;血液灌流通过吸附作用清除外源性和内源性毒物,二者结合通过弥散和吸附组合方式来增加溶质清除,能起到更好净化血液作用^[4]。

根据其临床表现,中医将 UPN 归为“痹症”范畴,或湿毒内聚、化热生风,郁于腠理经络,或久病气血不足,血虚筋脉失养,卫外不固,风寒湿邪乘虚而

入,客于皮肤肌腠,阻隔脉络,气血瘀滞,血运不畅,肌肉经络失养所致。其病机关键在于脉络阻滞、气血失和^[5-6]。本研究采用益气活血,化毒通络之法,以黄芪桂枝五物汤《金匮要略》合当归补血汤《内外伤辨惑论》加味而成芪黄通络汤。黄芪桂枝五物汤能改善神经传导功能而治疗糖尿病周围神经病变已经为临床广为使用^[7]。本研究基于交感神经皮肤反应评价了芪黄通络汤治疗 UPN 的临床疗效及对尿毒症毒素和致炎细胞因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共纳入 2015 年 3 月—2016 年 11 月四川省人民医院肾内科和血液透析室符合要求的患者共 154 例。采用随机数字表法,按 1:1 比例分为对照组和观察组各 77 例。对照组男 42 例,女 35 例;年龄 48~73 岁,平均(59.8±11.5)岁;原发病为慢性肾小球肾炎 33 例,高血压肾病 18 例,梗阻性肾病 10 例,痛风性肾病 6 例,慢性间质性肾炎 7 例,多囊肾 3 例;尿毒症病程(3.1±2.5)年;透析龄(2.8±2.4)年。观察组男 45 例,女 32 例;年龄 51~75 岁,平均(60.1±12.4)岁;原发病为慢性肾小球肾炎 30 例,高血压肾病 15 例,梗阻性肾病 13

例,痛风性肾病8例,慢性间质性肾炎9例,多囊肾2例;尿毒症病程(3.4 ± 2.3)年;透析龄(3.0 ± 2.6)年。两组患者性别、年龄、病程、原发病、透析龄等基本资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 UPN 西医诊断标准 参照《肾脏病学》^[8]制定标准。①对称性神经炎,下肢为主,有痛觉减低,肌肉痉挛、疼痛、麻木,或烧灼感;重者出现不宁腿综合征;②可有腱反射减退及深感觉异常;③肌电图检查有感觉神经传导速度(SCV)异常。

1.2.2 脾肾气虚,瘀血阻滞证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准制定。主证为手足麻木、或如蚁行,肢体刺痛,倦怠乏力,气短懒言,腰酸膝软;次证为面色晦暗,肌肤甲错,食少纳呆,腰痛,大便稀薄,口淡不渴,舌质紫暗或有瘀点瘀斑、脉涩或细密。主证具备3项以上,结合2项次证可确诊。

1.3 纳入标准 ①正在接受血液透析治疗的尿毒症患者,符合UPN的西医诊断标准;②符合脾肾气虚,瘀血阻滞证辨证者;③年龄40~75岁,男女不限;④电生理检查表现为感觉或运动神经传导减慢或波幅降低;⑤研究经本院医学伦理委员会审查并同意,取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①糖尿病肾病或尿毒症合并糖尿病患者;②妊娠期和哺乳期妇女;③感染性多发性神经根神经炎患者;④合并腰椎骨质增生或腰椎间盘突出病者;⑤合并心、肺、消化、脑、肝、内分泌、造血系统等严重原发性疾病,肿瘤病和精神病患者;⑦同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 剔除、脱落和终止标准 剔除误诊、误纳者和纳入后未曾用进行干预者,入组后不配合治疗者;依从性差,中途退出者,患者失访脱落处理;因发生严重不良事件或个人意愿主动退出作中止处理,试验过程中出现严重并发症者作终止处理。

1.6 治疗方法 两组患者基础治疗为所有患者均给予血液透析(HD)+血液灌流(HP)。HD采用贝朗710200T型透析机,血流: $150 \sim 200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;透析液的流量为 $500 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,透析时间为4~5h;透析次数为3次/周。HP采用珠海丽珠医用生物材料有限公司生产的HA130型树脂灌流器。灌流器串联在透析器之前,先灌流、透析2h,达到饱和后取下灌流器,继续透析2h。对照组采用三维B注射液(广州白云山天心制药股份有限公司,国药准字H44025036),2 mL/次,肌肉注射,3次/周;和甲钴胺片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字

H20030812],0.5 mg/次,3次/d,口服。观察组在对照组治疗的基础上,加服芪黄通络汤,药物组成为黄芪30g,桂枝10g,赤芍12g,生姜6g,大枣10g^(掰开),当归6g,桃仁10g,姜黄10g,生大黄10g^(后下),丹参20g,土鳖虫10g,地黄20g,淫羊藿15g,白术15g,泽泻15g,积雪草20g,川芎10g;1剂/d。饮片由四川省人民医院中药房统一提供,采用东华原YJ20/2+1煎药机煎煮,每剂药煎煮2次,2次混合药液至400 mL,200 mL/次,分早晚2次温服。两组疗程均为12周。

1.7 观察指标

1.7.1 交感神经皮肤反应(SSR) 仪器:Keypoint肌电诱发电位仪(丹麦维迪公司)。条件要求环境明亮安静,室温 $\geq 20 \text{ }^\circ\text{C}$,皮肤温度 $\geq 32 \text{ }^\circ\text{C}$,被检者放松清醒,舒适卧位。由固定一位专职医生操作。方法见记录电极采用表面盘形电极,置于掌、足心,参考电极置于掌、足背。刺激腕部正中神经处,重复刺激2次,刺激间隔在60s以上,记录两次SSR的平均起始潜伏期和峰波幅值。测量起始潜伏期(Lat)和峰-峰波幅值(Amp),取其中最短Lat和最高Amp用于分析。异常判断标准参照文献^[9]:Lat>正常对照组平均值 ± 2.5 倍标准差为异常或Amp低于对照组最低值或SSR波形消失。治疗前后各评价1次。

1.7.2 下肢感觉神经传导速度(SCV) 仪器与检测条件同上。检测胫神经(于内踝后方和腓窝刺激)、腓总神经(于中踝和排骨小头下2cm处为刺激点)和腓肠神经(于外踝与跟踝之间刺激)。治疗前后各评价1次。

1.7.3 脾肾气虚,瘀血阻滞证评分 分级与评分参照《中药新药临床研究指导原则》,分为无、轻、中、重4级,主证记0,2,4,6分,次证记0,1,2,3分。治疗前后各评价1次。

1.7.4 尿毒症毒素 包括PTH, β_2 -MG,LP,同型半胱氨酸(Hcy)等。于治疗前后清晨空腹抽肘静脉血5 mL,以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离血清,置于离心管中,于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 的冰箱冷藏,待检测。PTH, β_2 -MG采用放射免疫法测定,Hcy采用免疫比浊法检测;LP采用酶联免疫吸附法检测。

1.7.5 炎症指标 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α),血清C反应蛋白(CRP),白细胞介素-6(IL-6)和IL-8;标本处理同上,采用酶联免疫吸附法进行检测。治疗前后各评价1次。

1.8 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指

导原则》中医证候疗效标准。临床痊愈为中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效为中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效为中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效为中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30% 。采用尼莫地平法。

$$\text{计算疗效指数} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.9 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者试验完成情况比较 观察组 3 例失访,中止 2 例,完成 72 例;对照组 4 例失访,中止 3 例,完成 70 例。

2.2 两组患者中医证候疗效比较 观察组中医证候疗效总有效率为 93.06% ,高于对照组的 74.29% ,比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.212, P <$

0.01),见表 1。

2.3 两组患者治疗前后 Lat 和 Amp 检测结果比较 对照组上肢 Lat 治疗前后变化差异无统计学意义;治疗后两组患者上、下肢 Amp 均较治疗前增加,下肢 Lat 均较治疗前缩短 ($P < 0.01$);治疗后观察组上、下肢 Lat 均短于对照组,上、下肢 Amp 均高于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

2.4 两组患者治疗前后 SSR 异常比较 对照组治疗后 SSR 异常率为 44.29% ,低于治疗前的 64.28% ,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.641, P < 0.05$);观察组治疗后 SSR 异常率为 26.39% ,低于治疗前的 66.67% ,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 23.471, P < 0.01$),观察组治疗后低于对照组的 44.29% ($\chi^2 = 4.983, P < 0.05$),见表 3。

2.5 两组患者治疗前后下肢感觉神经传导速度比较 治疗后两组患者胫神经、腓总神经和腓肠神经的感觉神经传导速度均较治疗前加快 ($P < 0.05, P < 0.01$),治疗后观察组胫神经、腓总神经和腓肠神经的感觉神经传导速度均快于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$),见表 4。

表 1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome between two groups

组别	例数	痊愈/例 (%)	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效率/%
对照	70	15 (21.42)	18 (25.71)	19 (27.14)	18 (25.71)	74.29
观察	72	34 (47.22)	20 (27.78)	13 (18.06)	5 (6.94)	93.06 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗前后 Lat 和 Amp 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Lat and Amp between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	上肢		下肢	
			Lat/s	Amp/mv	Lat/s	Amp/mv
对照	70	治疗前	2.08 \pm 0.31	0.92 \pm 0.22	2.59 \pm 0.38	0.75 \pm 0.15
		治疗后	1.94 \pm 0.28	1.36 \pm 0.35 ¹⁾	2.28 \pm 0.36 ¹⁾	1.09 \pm 0.23 ¹⁾
观察	72	治疗前	2.11 \pm 0.34	0.93 \pm 0.24	2.61 \pm 0.40	0.74 \pm 0.19
		治疗后	1.67 \pm 0.25 ^{1,2)}	1.81 \pm 0.38 ^{1,2)}	1.91 \pm 0.32 ^{1,2)}	1.45 \pm 0.33 ^{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 5,6 同)。

表 3 两组患者治疗前后 SSR 异常比较

Table 3 Comparison of SSR abnormality between two groups before and after treatment

组别	例数	时间	SSR 异常情况/例 (%)			异常率/%
			Lat	Amp	SSR 波形消失	
对照	70	治疗前	15 (21.42)	18 (25.70) ¹⁾	12 (17.14)	64.28
		治疗后	10 (14.28)	13 (18.57)	8 (11.43)	44.29 ¹⁾
观察	72	治疗前	13 (18.06)	20 (27.78)	15 (20.83)	66.67
		治疗后	5 (6.94)	10 (13.89)	4 (5.56)	26.39 ^{2,3)}

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

表 4 两组患者治疗前后下肢感觉神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of lower extremity sensory nerve conduction velocity between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) $m \cdot s^{-1}$

组别	例数	时间	胫神经	腓总神经	腓肠神经
对照	70	治疗前	42.36 ± 4.81	39.27 ± 4.05	40.62 ± 4.49
		治疗后	45.72 ± 4.74 ¹⁾	43.11 ± 4.39 ²⁾	44.07 ± 4.78 ¹⁾
观察	72	治疗前	42.03 ± 4.57	39.48 ± 4.26	40.24 ± 4.32
		治疗后	48.26 ± 4.86 ^{2,3)}	45.94 ± 4.53 ^{2,4)}	47.80 ± 4.65 ^{2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.6 两组患者治疗前后血清 PTH, β_2 -MG, LP 和 Hcy 变化情况比较 治疗后两组患者血清 PTH, β_2 -MG, LP 和 Hcy 水平均明显下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后观察组患者血清 PTH, β_2 -MG, LP 和 Hcy 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 PTH, β_2 -MG, LP 和 Hcy 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of PTH, β_2 -MG, LP and Hcy between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PTH/ $ng \cdot L^{-1}$	β_2 -MG/ $mg \cdot L^{-1}$	LP/ $\mu g \cdot L^{-1}$	Hcy/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
对照	70	治疗前	496.71 ± 101.48	64.77 ± 9.15	11.78 ± 2.15	36.85 ± 4.97
		治疗后	331.42 ± 72.08 ¹⁾	42.35 ± 7.29 ¹⁾	8.96 ± 1.76 ¹⁾	29.85 ± 4.42
观察	72	治疗前	506.83 ± 91.35	62.82 ± 8.91	12.06 ± 2.32	37.42 ± 4.86
		治疗后	248.49 ± 65.87 ^{1,2)}	27.64 ± 5.82 ^{1,2)}	6.49 ± 1.03 ^{1,2)}	21.73 ± 3.68 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后血清 TNF- α , CRP, IL-6 和 IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of TNF- α , CRP, IL-6 and IL-8 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α / $ng \cdot L^{-1}$	CRP/ $mg \cdot L^{-1}$	IL-6/ $ng \cdot L^{-1}$	IL-8/ $ng \cdot L^{-1}$
对照	70	治疗前	36.15 ± 5.18	24.27 ± 4.08	28.82 ± 3.81	48.65 ± 8.39
		治疗后	27.92 ± 3.83 ¹⁾	19.52 ± 3.62 ¹⁾	22.77 ± 3.24 ¹⁾	37.26 ± 6.44
观察	72	治疗前	35.68 ± 4.98	23.88 ± 3.95	30.04 ± 4.12	50.16 ± 9.37
		治疗后	23.07 ± 3.56 ^{1,2)}	15.43 ± 3.27 ^{1,2)}	18.52 ± 2.72 ^{1,2)}	31.72 ± 5.98 ^{1,2)}

2.7 两组患者治疗前后血清 TNF- α , CRP, IL-6 和 IL-8 水平比较 治疗后两组患者血清 TNF- α , CRP, IL-6 和 IL-8 水平均明显下降, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗后观察组患者血清 TNF- α , CRP, IL-6 和 IL-8 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

3 讨论

UPN 起病隐袭, 危害大, 是尿毒症主要并发症之一, 但其发病机制仍不清楚, 给临床防治工作带来严重的挑战。在肾移植术后的数天内 UPN 患者的临床症状和神经传导速度均明显改善, 因此推测多种毒素滞留是导致本病主要因素^[10]。限于肾移植的困难, 目前我国主要采用透析治疗尿毒症患者。但血液透析使用的是低通量透析膜, 不能清除中、大分子毒素, 如 PTH, 因此并不能改善 UPN 患者的神经病变^[11]。血液灌流器采用的人工合成树脂具有多孔、高表面积、吸附速率快等特点, 通过吸附作用, 能增加蛋白结合毒素及甲状旁腺激素清除^[3]。与单纯 HD 或血液透析滤过等手段相比较, HD + HP 在清除尿毒症 PTH, β_2 -MG, Hcy 等毒素, 改善炎症指标方面均有优势^[4]。因此 HD + HP 是目前临床治疗 UPN 主要手段。

中医认为尿毒症病位涉及脾、肾、肝及胃、肠、三焦、膀胱等, 多以脏腑虚损为主, 复感六淫, 又因劳

累、饮食不节及情志所伤等, 终致正气亏虚, 邪淫阻滞的正虚邪实特点。临床又以肾脾虚损, 湿浊瘀血滞留为主, 肾脾虚损而痰浊水饮形成, 因气虚浊毒而瘀毒, 因瘀毒而浊毒益甚, 因浊瘀妨碍气机生化而肾脾益虚之恶性循环^[12-13]。肾脾亏虚, 气血不足, 筋脉失营或湿浊毒邪壅塞, 瘀血阻滞, 清阳不升, 浊阴不降, 经络痹阻, 从而形成痹症, 出现经络、肌肤之麻木不仁等诸症。

本组芪黄通络汤中以黄芪甘温益气、通阳, 桂枝散风寒、温经通痹, 白术健脾益气化湿, 生姜、大枣生血益气、健脾和胃, 当归补血活血、配黄芪益气生血, 赤芍活血行瘀, 桃仁活血祛瘀、润肠通便, 姜黄破血行气、通络止痛, 丹参祛瘀止痛、活血通经、清心除烦, 土鳖虫破瘀血、续筋骨, 川芎行气活血, 淫羊藿补肾壮阳、强筋壮骨、益气强心、祛风除湿, 地黄滋阴清热、凉血补血, 大黄泻火解毒、清泄湿热, 积雪草清热利湿, 泽泻利水渗湿。全方标本兼顾, 共奏补肾健脾, 益气生血, 化湿解毒, 行气散瘀, 通络止痛之功。

神经传导速度(NCV)是周围神经性病变的早期诊断和评估依据,但 NCV 无法对无髓纤维及慢有髓纤维进行有效评估^[14]。SSR 是由脑和脊髓参与的,反映无髓鞘 C 类纤维功能状态的一种神经电生理检查方法,是由内源性或外源性刺激所诱发的皮肤瞬时电位变化,与汗腺活动有关,并反映交感神经节后纤维功能状态的表皮电位^[15]。本研究显示治疗后观察组上、下肢 Lat 均短于对照组,上、下肢 Amp 均高于对照组,观察组 SSR 异常率为 26.39%,低于治疗前的 66.67%,并低于治疗后对照组 44.29%,治疗后观察组胫神经、腓总神经和腓肠神经的感觉神经传导速度均快于对照组,均提示了芪黄通络汤治疗 UPN 能改善患者神经功能,促进了周围神经功能的恢复。

尿毒症患者因继发甲亢导致 PTH 生成增加,清除障碍,而导致自主神经系统-交感和副交感神经病变。 β_2 -MG 的蓄积抑制了钠钾酶的活性而延长了神经冲动的传导,可导致中枢及外周神经病变。高 LP 血症导致患者厌食,蛋白摄入及脂肪沉积减少,从而导致营养不良,还可导致代谢紊乱、炎症反应^[2]。Hey 可经氧化应激途径或凭借自身的细胞毒效应可对微血管内皮细胞造成严重损伤,促进血栓的生成,进而导致神经病变加重;也可通过抑制维生素吸收,引起或加重神经损害^[16]。尿毒症因多种原因导致机体微炎症状态,炎症状态引起机体行为、生理、生化及营养状况等多方面的改变,研究证实炎症状态与尿毒症患者的贫血、营养不良、血管功能损伤、神经病变等并发症密切相关^[17]。炎症因子可以通过介导神经组织免疫损伤、营养神经的微血管内皮损伤等途径导致周围神经病变的出现,研究显示尿毒症周围神经病变与体内炎症物质 IL-6, TNF- α , CRP 浓度增加有关^[18]。本研究显示治疗后观察组患者血清 PTH, β_2 -MG, LP 和 Hey 水平均低于对照组, TNF- α , CRP, IL-6 和 IL-8 水平均低于对照组,提示了芪黄通络汤的使用能促进患者尿毒症毒素的清除,减轻炎症反应,从而减轻了毒素和炎症反应导致神经损伤,起到改善 UPN 的作用。

[参考文献]

[1] 陈学勋,陈宏书,杨帅帅,等. 不同血液净化方式对终末期肾病周围神经病变的影响[J]. 中国血液净化, 2012, 11(12): 661-663.
[2] 张敏,韦真理. 尿毒症毒素与神经病变的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(7): 979-982.
[3] 于秀峙,陆石,张金元. 尿毒症性周围神经病诊治进

展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(11): 1027-1029.
[4] 贺晓雯,刘晓涓,徐玉祥,等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者炎症指标及同型半胱氨酸、甲状旁腺素、 β_2 -微球蛋白的影响研究[J]. 中国医药导报, 2015, 12(6): 11-13.
[5] 卢志刚. 穴位注射治疗尿毒症性周围神经病变 27 例[J]. 中国针灸, 2016, 36(12): 1313-1314.
[6] 段美芹,叶晓敏. 中药热敷辅助治疗慢性肾衰竭周围神经病变的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 158-159.
[7] 白清. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变的疗效及神经传导速度的影响[J]. 中成药, 2015, 37(5): 962-964.
[8] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 1934-1937.
[9] Löbel U, Eckert B, Simova O, et al. Cerebral magnetic resonance imaging findings in adults with haemolytic uraemic syndrome following an infection with Escherichia coli, subtype O104:H4 [J]. Clin Neuroradiol, 2014, 24(2): 111-119.
[10] Said G. Uremic neuropathy [M]. Handbook Clin Neurol, 2013: 607-612.
[11] 高民,汤日宁,马坤岭,等. 血液净化方式对尿毒症周围神经病变的疗效[J]. 江苏医药, 2012, 38(23): 2806-2809.
[12] 马地那,钟剑,曹朴. 155 例 CRF 尿毒症期透析患者中医证候的调查研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(7): 605-607.
[13] 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.
[14] 马彩虹,包小燕. 老年糖尿病性周围神经病变患者治疗前后高频超声联合 SSR, NCV 水平对比[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5573-5575.
[15] 张士保,吴宏波,代大伟,等. 交感神经皮肤反应临床应用研究进展[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(5): 392-394.
[16] 都宾宾,朱章志,李宝玲,等. 芍药甘草汤加减对糖尿病周围神经病变神经传导速度及血清 Cys-C, Hey 水平影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(26): 2902-2904.
[17] 林崇亭,张惠芳,方展. 尿毒症持续血液透析患者医院感染血清炎症指标的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(15): 3634-3636.
[18] 张晓东,李辉,李瑛,等. 血液灌流治疗对维持性血液透析患者周围神经病变的影响及机制探讨[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(18): 5267-5270.

[责任编辑 何希荣]