

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.02.010

益肾化瘀解毒方对连续不卧床腹膜透析腹膜炎患者血清 HMGB-1 和 hs-CRP 水平的影响

吴国庆¹, 薛松¹, 范伟¹, 胡路², 马千², 皮持衡^{*}

(1. 江西中医药大学附属医院, 江西省南昌市八一大道 445 号, 330006; 2. 江西中医药大学)

摘要 目的 观察益肾化瘀解毒方对连续不卧床腹膜透析 (CAPD) 腹膜炎患者微炎症状态的影响及其可能作用机制。方法 选取 60 例正在行 CAPD 治疗且中医辨证为肾虚浊瘀内停证的腹膜炎患者, 随机分为治疗组与对照组各 30 例, 两组均进行常规治疗, 治疗组加用益肾化瘀解毒方口服, 每日 1 剂, 4 周为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。评价临床疗效并观察两组患者中医证候积分, 检测血清高迁移率族蛋白 1 (HMGB-1) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平。结果 治疗组临床疗效有效率为 83.34%, 对照组为 46.67%, 治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组治疗后中医证候积分、HMGB-1、hs-CRP 均较治疗前显著降低, 且均低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 益肾化瘀解毒方能有效改善 CAPD 腹膜炎患者微炎症状态, 其机制可能与降低患者血清 HMGB-1 和 hs-CRP 水平有关。

关键词 腹膜炎; 微炎症状态; 腹膜透析; 益肾化瘀解毒方; 高迁移率族蛋白 1; 超敏 C-反应蛋白

连续不卧床腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) 是目前临床上慢性肾功能衰竭 (chronic renal failure, CRF) 发展到终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的重要治疗方法之一, 腹膜炎是 CAPD 的首要并发症。高迁移率族蛋白 1 (HMGB-1) 具有在无菌炎症时清除损伤或坏死细胞和在有菌炎症时诱发抗感染免疫的双重作用, 故检测血清 HMGB-1 可以反映 CAPD 患者微炎症状态^[1]。超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 是反应体内微炎症状态的一个重要指标^[2]。本研究以血清 HMGB-1 和 hs-CRP 作为观察指标, 观察益肾化瘀解毒方对 CAPD 患者微炎症状态的影响并评价其临床疗效, 为中医药治疗和预防 CAPD 患者微炎症状态提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2011 年 5 月至 2013 年 12 月江西中医药大学附属医院肾内科住院及门诊患者 60 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 17 例, 女 13 例; 平均年龄 ($46.53 \pm$

12.14) 岁; 平均病程 (12.53 ± 9.14) 个月。对照组中男 16 例, 女 14 例; 平均年龄 (47.77 ± 11.74) 岁; 平均病程 (11.78 ± 9.37) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

腹膜炎诊断标准参照《腹膜透析标准操作规程》^[3] 诊断标准。腹膜透析患者具备以下 3 项中的 2 项或以上即可诊断: 1) 腹痛、腹水浑浊, 伴或不伴发热; 2) 透出液中白细胞计数 $> 100 \times 10^6/L$, 中性粒细胞比例 $> 50\%$; 3) 透出液中培养有病原微生物生长。

肾虚浊瘀内停证中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 制定。主症: 倦怠乏力, 气短懒言, 食少纳呆, 腰膝酸软, 恶心呕吐, 肢体困重, 面色晦暗, 腰痛; 次症: 脘腹胀满, 大便不实, 口淡不渴, 口中黏腻, 肌肤甲错, 肢体麻木。舌淡有齿痕, 舌苔黄腻, 脉沉细。

1.3 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 2) ESRD 患者并已行 CAPD 治疗, 治疗时间 ≥ 3 个月; 3) 感染、酸中毒、电解质紊乱等加重因素得到有效控制; 4) 血压控制达标 ($\leq 140/$

基金项目: 江西省卫生厅中医药科研基金 (2011A042)

* 通讯作者: xuesong408@163.com, (0791) 86362665

90 mmHg); 5) 年龄 18 ~ 68 岁。

1.4 排除标准

1) 合并各种原因导致的严重腹膜缺损、腹膜广泛粘连、腹膜纤维化等影响 CAPD 疗效的疾病; 2) 已知的任何炎症事件, 包括感染、创伤、手术、心肌梗死及活动性风湿性疾病等; 3) 就诊前 1 个月内曾接受抗炎类药物、抗氧化剂、阿司匹林、他汀类降脂药物治疗者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均采用常规治疗: 1) 透析方案: 使用 1.5% 低钙腹膜透析液进行 CAPD 治疗, 每次 2000 ml, 每天 4 次 (广州百特医疗用品有限公司, 国药准字 H44025216); 2) 根据病情给予低盐优质限制蛋白饮食, 每日蛋白摄入量 0.6 ~ 0.8 g/kg; 3) 纠正水电解质紊乱、酸碱平衡; 4) 注意休息, 避免过劳, 防止感冒、感染; 5) 纠正贫血治疗: 对于血红蛋白小于 90 g/L 的患者予以促红细胞生成素 (EPO)、叶酸、铁剂治疗; 6) 低钙高磷血症患者应控制磷的摄入, 并使用碳酸钙以补钙降磷, 合并继发性甲状旁腺亢进则配合活性维生素 D3 制剂治疗。

治疗组在常规治疗基础上加用益肾化瘀解毒方, 药物组成: 黄芪 30 g、太子参 30 g、红景天 6 g、丹参 20 g、川芎 10 g、淫羊藿 30 g、大黄 10 g、六月雪 20 g、白花蛇舌草 20 g, 由江西中医药大学附属医院提供, 水煎取 300 ml, 每日 1 剂, 分早晚 2 次温服, 4 周为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 实验室观察指标 采用 HMGB-1 Elisa 试剂盒 (上海凯博生化试剂有限公司, 批号: KB2263) 检测 HMGB-1 水平; 采用血生化分析仪 (日立公司 7180 型) 检测 hs-CRP 水平。于治疗前、治疗 2、4、6、8 周各检测 1 次。

2.2.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 进行中医证候评分, 主症按轻、中、重程度分别计 2、4、6 分, 次症分别计 1、2、3 分, 总分相加计为中医证候积分。

2.3 疗效判定标准

疗效判定标准参照文献 [6] 制定。1) 腹痛、发热等症状消失, 透出液转清; 2) 透出液中白细胞计数 $<100 \times 10^6/L$, 中性粒细胞比例 $<50\%$; 3) 透出液中培养复查无病原微生物生长。以上 3 项具

备 2 项即可判定为有效, 不符合有效条件者为无效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较用配对 t 检验, 组间比较用独立样本 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组有效 25 例, 无效 5 例, 有效率为 83.34%; 对照组有效 14 例, 无效 26 例, 有效率为 46.67%, 治疗组有效率高于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示, 治疗组治疗后中医证候积分较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 对照组治疗后中医证候积分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组中医证候积分低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 两组 CAPD 腹膜炎患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分
治疗组	治疗前	30	44.82 $\pm$ 7.14
	治疗后	30	12.78 $\pm$ 6.56 * Δ
对照组	治疗前	30	45.29 $\pm$ 6.95
	治疗后	30	40.53 $\pm$ 9.38

注: CAPD, 连续不卧床腹膜透析; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

3.3 两组患者治疗前后不同时间 HMGB-1 和 hs-CRP 水平比较

表 2 示, 治疗 2、4、6、8 周后治疗组患者血清 HMGB-1、hs-CRP 水平与治疗前比较均显著降低 ($P < 0.05$), 而对照组治疗后各时间点与治疗

表 2 两组 CAPD 腹膜炎患者治疗前后不同时间 HMGB-1 和 hs-CRP 水平比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HMGB-1	hs-CRP
治疗组	治疗前	30	8.33 $\pm$ 1.71	22.97 $\pm$ 6.89
	治疗 2 周	30	7.43 $\pm$ 1.24 *	16.34 $\pm$ 5.76 *
	治疗 4 周	30	6.58 $\pm$ 1.09 *	11.36 $\pm$ 4.21 *
	治疗 6 周	30	4.34 $\pm$ 0.83 *	7.65 $\pm$ 2.43 *
	治疗 8 周	30	2.99 $\pm$ 0.34 * Δ	4.79 $\pm$ 1.29 * Δ
对照组	治疗前	30	8.42 $\pm$ 1.69	22.58 $\pm$ 7.27
	治疗 2 周	30	8.55 $\pm$ 1.35	21.96 $\pm$ 6.52
	治疗 4 周	30	8.18 $\pm$ 1.61	23.18 $\pm$ 4.43
	治疗 6 周	30	8.78 $\pm$ 1.58	23.67 $\pm$ 5.65
	治疗 8 周	30	9.02 $\pm$ 1.47	24.55 $\pm$ 6.98

注: CAPD, 连续不卧床腹膜透析; HMGB-1, 高迁移率族蛋白 1; hs-CRP, 超敏 C-反应蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗 8 周比较, $\Delta P < 0.01$

前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后治疗组血清 HMGB-1、hs-CRP 水平均较对照组降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 讨论

随着自双袋透析连接装置的引入, CAPD 已逐渐成为早期肾脏替代治疗的最佳选择。但腹膜炎一直是 CAPD 的主要并发症^[8], 虽然近年来由于透析液生物相容性及连接系统的改善, CAPD 相关性腹膜炎的发生率明显下降, 但其发病率仍不容忽视。

ESRD 患者中炎症和尿毒症毒素比传统的心血管病危险因素影响作用更大, 是微观层面上机体在微生物、内毒素、各种化学物质、补体、免疫复合物等的刺激下, 以单核巨噬细胞系统激活, 白细胞介素-1、白细胞介素-6、C 反应蛋白等炎症细胞因子和急性时相蛋白释放为中心的缓慢发生和持续存在的轻微炎症反应, 是通过实验室检测才能被发现的特殊状态, 即“微炎症反应状态”^[9], 并且行肾脏替代治疗后这种状态始终存在。HMGB-1 是一个重要的晚期致炎因子, 与许多自身免疫性疾病、病原性微生物的感染, 以及全身性炎症的发生发展密切相关^[1,7], 可视其作炎症治疗的靶点。正常状态下 hs-CRP 以五聚体形式存在, 当机体发生炎症、感染、损伤等应激状态时, 则分解为单体参与机体免疫反应^[8]。

炎症因子可归属于中医学“毒邪”范畴, 为 CRF 的标证, 其病理基础多为毒邪损伤肾络, 贯穿于 CRF 微炎症状态的始终。肾为先天之本, 肾阳的温煦能助脾之健运, 肾气虚则脾肾俱虚, 清者不升则水谷精微漏泄而暗耗, 浊者不降则湿浊内生, 湿为阴邪, 损及脾肾阳气, 阳虚则不能化气行水, 湿浊从阴化寒, 蕴而不化, 气机既受阻, 则血行涩滞而成瘀, 秽浊、瘀血蕴结日久则化毒, 最终形成微炎症状态肾虚浊瘀内停的病机。益肾化瘀解毒方以健脾益肾、祛瘀泄浊解毒为治疗原则, 方中川芎、黄芪、淫羊藿、红景天、丹参等补血活血并能益气健脾补肾, 大黄通腑泄浊, 川芎走而不守, 既能行散, 又入血分, 活血祛瘀作用广泛, 适宜于瘀血阻滞各种病症。

本研究结果显示, 治疗组中医证候积分治疗后显著降低, 说明益肾化瘀解毒方对肾虚浊瘀内停证 CAPD 腹膜炎患者中医证候改善效果显著。同时治疗组 CAPD 患者血清 HMGB-1、hs-CRP 与对照组比较明显降低, 说明服用益肾化瘀解毒方可显著抑制 HMGB-1 及 hs-CRP 的表达。因此, 益肾化瘀解毒方可能通过抗氧自由基, 改善微循环, 促进损伤细胞的修复, 抑制炎症因子释放而减轻残存肾功能负担, 改善 CAPD 患者微炎症状态, 从而提高患者的生存质量。

综上所述, 益肾化瘀解毒方治疗 CAPD 腹膜炎患者在改善微炎症状态及临床症状方面均有效, 不失为治疗 CAPD 腹膜炎患者微炎症状态的方法之一。由于条件限制, 本研究观察时间尚短, 对远期疗效了解不足, 且未能对益肾化瘀解毒方的作用机理进行相关研究。另外, 本研究只选择了 CAPD 腹膜炎患者作为临床观察对象, 对于其他方式的腹膜透析如自动化腹膜透析、日间非卧床腹膜透析、夜间腹膜透析等情况, 还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, et al. HMGB1: guiding immunity from within [J]. Trends Immunol, 2005, 26 (7): 381-387.
- [2] 王娟利, 王俭勤. 慢性肾衰竭微炎症状态的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2012, 9 (10): 160-162.
- [3] 陈香美. 腹膜透析标准操作规程 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 81.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 157-162.
- [5] Robert M. Peritonitis is still the achilles' heel of peritoneal dialysis [J]. Perit Dial Int, 2009, 29 (3): 262-266.
- [6] Ramirez R, Martin-Malo A, Aljama P. Inflammation and hemodiafiltration [J]. Contrib Nephrol, 2007, 158 (5): 210-215.
- [7] Zedler S, Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation [J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12 (6): 595-601.
- [8] Black S, Kushner I, Samols D, et al. C-reactive Protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (47): 487-490.

Impact of *Yishen Huayu Jiedu Formula* on Serum HMGB-1 and hs-CRP Levels in Peritonitis Patients Undergone Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

WU Guoqing¹, XUE Song¹, FAN Wei¹, HU Lu², MA Qian², PI Chiheng¹

(1. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi province, 330006; 2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the impact of *Yishen Huayu Jiedu Formula* (YSHYJDF) on the micro-inflammatory states of peritonitis patients undergone continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and its possible mechanism. **Methods** Sixty peritonitis patients undergone CAPD with kidney deficiency and phlegm stasis syndrome were randomly divided into treatment group and control group with 30 in each. Routine treatments were applied on both groups. In addition, the treatment group was given YSHYJDF, one dose per day, four weeks a course, for two courses. The clinical efficacy was assessed and TCM syndrome scores were recorded, and the levels of high mobility group box protein 1 (HMGB-1) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were detected for both groups. **Results** The clinical effective rate in the treatment group (83.34%) was better than that in the control group (46.67%, $P < 0.01$). After treatment, the TCM syndrome scores as well as levels of HMGB-1 and hs-CRP in the treatment group were significantly decreased, and they were all lower than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Yishen Huayu Jiedu Formula* can improve the micro-inflammatory state in peritonitis patient undergone CAPD, which may be associated with lowering the levels of serum HMGB-1 and hs-CRP.

Keywords peritonitis; micro-inflammatory state; peritoneal dialysis; *Yishen Huayu Jiedu Formula*; high mobility group box protein 1; high sensitive C-reactive protein

(收稿日期: 2014-03-06; 修回日期: 2014-10-12)

编辑: 洪 潮

头针疗法暨神经系统疾病治疗培训班通知

由世针针灸交流中心、世界中医药学会联合会国际合作部、《世界中医药》杂志社联合主办的国家中医药继续教育培训班 2015 年常年招生。由中国工程院资深院士、中国著名针灸学专家、博士研究生和师带徒导师、国医大师程莘农教授、中国中医科学院针灸医院神经内科主任医师、研究生导师蒋达树教授和中国中医科学院针灸医院神经内科主任、主任医师、研究生导师刘家瑛教授等主讲。

1. 授课内容: 头针疗法理论知识: 头针疗法概述: 定义、发展及流派、中医理论基础; 头针疗法原理及研究进展(现代医学相关内容、古文献相关内容); 头针刺激区的定位、主治及处方特点、辨治规律; 头针操作要点及注意事项。神经系统疾病治疗: 神经系统常见病、多发病的临床经验与体会; 脑血管病; 震颤麻痹; 小舞蹈症; 多动症; 秽语抽动症; 头痛; 周围性面瘫。中风的预防与抑郁症的特色疗法、头痛的诊断与治疗等临床经验与体会。

2. 培训对象: 各类医务人员、临床医生、针灸、推拿、按摩、保健、美容师和基层医务工作者及中医爱好者等。

3. 培训时间与学费: 学期 4 天(报名 1 天, 授课 3 天), 每位学员学费 1980 元/人、海外学员 2680 元/人(含午餐费、场地费、讲议费、专家课时费、证书费等)。报名时交个人身份证复印件, 2 寸免冠照片 2 张, 报满 50 人即开班, 提前 1 个月通知开学时间及具体地点。

4. 学满课时待遇: 按国家中医药继续教育有关规定, 学满课时颁发中英文对照结业证书, 并授予 I 类学分 12 学分证书。参加学习班学员的投稿达到《世界中医药》杂志登刊标准者优先发表。

5. 培训地点与住宿: 北京东城区广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层, 世界针灸学会联合会世针针灸交流中心。邮编: 100061。联系人: 邓爱英, 手机: 13051608026。邮箱: info@wfas-acu.org。电话: (010) 87190518。

6. 汇款方式: 邮局汇款收款人: 北京华盛国际医药信息交流中心, 地址: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室。银行汇款户名: 北京华盛国际医药信息交流中心, 开户银行: 兴业银行知春路支行, 帐号: 321180100100043563。

7. 联系方式: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室, 世界中医药学会联合会国际合作部。邮编: 100101。联系人: 王炳岐、徐晖、赵和爱、景晓杨(手机: 13901318403, 邮箱: 13901318403@139.com, 传真/电话: 010-58239066, 电话: 010-58239055)。