

保元通络方对血液透析患者心血管危险因素的影响

顾左宁* 高 坤 仲 昱 许陵冬 孙 伟

(江苏省中医院肾内科, 南京市汉中路 155 号, 210029)

基金项目: 江苏省中医药局 2007—2008 年度中医药科学技术研究专项资助项目(HL07020)

* 通讯作者: gaokun-nj@yahoo.com.cn, 15905160120

[摘要] **目的** 观察保元通络方对血液透析患者心血管事件的影响。 **方法** 收集维持性血液透析的尿毒症患者 43 例(治疗组 22 例, 对照组 21 例), 在基础治疗的同时治疗组给予保元通络方, 连续观察 8 周, 每 4 周收集血浆白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)、四诊信息等指标, 并进行中医危险因素及生存情况分析。 **结果** 水湿、湿热是血液透析患者发生心血管事件的危险因素。治疗组第 4、8 周时证候积分减少、TC 升高、血 HCY 下降较治疗前均有统计学差异($P < 0.05$), 对照组无明显变化。治疗组第 8 周时 ALB 水平上升较治疗前有统计学差异($P < 0.05$), 而对照组较治疗前有所下降。治疗组第 8 周与第 4 周时相比 Hb 升高有统计学差异($P < 0.05$), 而对照组较治疗前均明显下降。患者 TG、Hs-CRP 8 周内均无明显变化。研究期间未发生心血管事件的生存率治疗组为 45.45%, 对照组为 28.57%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** 保元通络方可改善血液透析患者的不适症状, 提高血浆 ALB、Hb, 降低 HCY 水平及心血管事件发生的风险。

[关键词] 保元通络方; 血液透析; 心血管危险因素; 水湿; 湿热

Effect of Baoyuan Tongluo Formula on Cardiovascular Risk Factors of Hemodialysis Patients

GU Zuoning, GAO Kun, ZHONG Yu, XU Lingdong, SUN Wei

(Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Baoyuan Tongluo Formula (Formula for protecting the heart and removing obstruction of meridians) on cardiovascular events of hemodialysis patients. **Methods** In a single-centered, prospective, random-controlled study, the 43 uremia patients receiving maintenance hemodialysis were enrolled (22 in the treatment group and 21 in the control group) and Baoyuan Tongluo Formula was given to the treatment group additionally. The observation lasted for 8 weeks. The serum albumin, hemoglobin, total cholesterol, triglyceride, homocysteine, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and four diagnostic information were collected every 4 weeks for analysis. **Results** Water-damp and dampness-heat were the risk factors of cardiovascular events in hemodialysis patients. In the treatment group, the symptom score of the 6th and 8th week decreased, total cholesterol increased, and homocysteine decreased with significant difference ($P < 0.05$), while in the control group, there was no significant difference. In the 8th week, compared with before treatment, the serum albumin of the treatment group was increased significantly ($P < 0.05$), but that of the control group was decreased. Comparing with the 4th week, the hemoglobin of the treatment group in the 8th week was statistically increased ($P < 0.05$), but that of the control group was significantly decreased than before treatment. There were no significant changes in triglyceride and hs-CRP within 8 weeks. The survival rate of the treatment group without cardiovascular accident during the observation was 45.45%, while that of the control group was 28.57%, the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The comprehensive treatment with Baoyuan Tongluo Formula is effective in improving the symptoms, increasing the levels of albumin and hemoglobin, decreasing the level of homocysteine and reducing the risk of cardiovascular events.

Key Words Baoyuan Tongluo Formula (Formula for protecting the heart and removing obstruction of meridians); hemodialysis; cardiovascular disease (CVD) risk factors; water and dampness; dampness-heat

随着经济的发展, 人民生活方式的改变以及人口老龄化, 慢性肾功能衰竭的发病率在全球范围内呈逐年上升趋势, 血液透析是终末期肾病(ESRD)的主要治疗措施之一。心血管疾病是维持性血液透析(MHD)患者常见且严重的并发症。近年来 MHD 患者心血管病的发生率和死亡率均显著升高, 其中 80.0% 以上患有心血管疾病, 其死亡率高出一般人

群 10 倍^[1]。国内对 1482 例长期血液透析患者的临床分析显示导致患者死亡的主要疾病仍然是心脏疾病^[2]。血液透析患者广泛存在营养不良、消瘦、低血脂、血压下降等, 严重影响了生存率。血液透析患者在开始透析 5 年内约 2/3 死亡, 其中约一半死于心血管疾病^[3]。ESRD 患者心血管疾病的危险因素与一般人群相比有较多不同, 主要表现为高胆固醇血症、

高体重指数、高血压、血清肌酐浓度升高、高同型半胱氨酸血症的患者反而具有更好的生存优势,有学者将ESRD患者这种特殊表现称为“逆流流行病学”(reverse epidemiology)现象^[4]。为研究中医药对血液透析患者心血管事件危险因素及逆流流行病学指标的影响,我们开展了本研究。

1 临床资料

1.1 诊断标准

慢性肾功能衰竭诊断及分期标准参照中华内科杂志编委会肾脏病专业组拟定的标准^[5]。中医证候诊断标准参照文献^[6],分为脾肾气虚证、脾肾阳虚证、脾肾气阴两虚证、肝肾阴虚证、阴阳两虚证、湿浊证、湿热证、水湿证、血瘀证、风动证。症状分级量化参照文献^[6],慢性肾功能衰竭症状分轻、中、重3级,分别为1、2、3分,无则为0分。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合慢性肾功能衰竭终末期诊断患者。②进入血液透析>3个月的患者。③签署知情同意书。

排除标准:①急性肾功能衰竭患者;②生命体征不稳定患者;③有严重感染,合并肝脏、甲状腺、心脏等疾病者。

试验病例中止标准:对治疗药物过敏或不能耐受者;出现药物严重不良反应者;出现严重并发症或合并症者;未按规定服药,无法判断疗效,或资料不全,影响疗效或安全性判断者。

1.3 一般资料

收集2007年9月~2009年10月在江苏省中医院肾内科血液透析的患者共43例,按随机数字表法随机分入治疗组(22例)和对照组(21例),两组患者在性别、年龄、证候积分、血脂、白蛋白(ALB)、同型半胱氨酸(HCY)、血红蛋白(Hb)、C反应蛋白(CRP)等指标方面基线水平均衡可比,无统计学差异($P>0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:给予基础治疗+中药保元通络方[桑寄生,(生)黄芪,党参,麦冬,五味子,(姜)半夏,葛根,三七,白花蛇舌草,麦芽等]。对照组:单纯给予基础治疗。

基础治疗:同等的MHD治疗、降压治疗、纠正肾性贫血、纠正钙磷代谢紊乱。

中药治疗:给予中药保元通络方,浓煎服用,每日1剂。两次透析间期以体重增长<2kg为限。4周

为1个疗程,连续治疗2个疗程。

2.2 观察指标和方法

血浆ALB、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、Hb、HCY、超敏C-反应蛋白(Hs-CRP)、中医证型、证候积分等指标,每4周检测1次。心血管事件及终点事件的定义:研究期间新发急性冠脉综合征、新发心力衰竭或原有心力衰竭(NYHA分级)加重、高血压危象等为心血管事件。研究期间首次发生的心血管事件即为终点事件。心力衰竭加重指在原有心力衰竭NYHA分级基础上升级。

2.3 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量的方差分析。发生心血管事件的危险因素分析采用二元Logistic回归分析,终点事件发生情况比较采用生存分析(Kaplan-Meier法,log-rank检验)。

3 结果

3.1 两组患者证候积分的比较

表1示,治疗组第4、8周时证候积分减少较0周时均有统计学差异($F=14.538, P=0.001; F=10.096, P=0.005$)。对照组8周内证候积分变化较0周时无统计学差异($P>0.05$)。

3.2 两组患者心血管因素逆流流行病学指标的比较

表1示,治疗组患者治疗第4、8周时TC变化较0周时均有统计学差异($F=6.165, P=0.022; F=6.858, P=0.016$)。对照组第4、8周时TC变化较0周时均无统计学差异($F=0.002, P=0.963; F=1.151, P=0.298$)。治疗组、对照组第4、8周时TG变化较0周时均无统计学差异。治疗组第8周时ALB上升较0周时有统计学差异($F=6.059, P=0.023$),第4周时ALB变化与0周时相比无统计学差异。对照组第4、8周时ALB下降较0周时均有统计学差异($F=11.018, P=0.004; F=6.443, P=0.020$),第8周时ALB变化与第4周时相比无统计学差异($F=0.812, P=0.379$)。治疗组第4、8周时Hb变化较0周时均无统计学差异($F=2.159, P=0.157; F=0.409, P=0.530$),但第8周与第4周时相比Hb升高有统计学差异($F=12.039, P=0.002$)。对照组第4、8周时Hb下降较0周时均有统计学差异($F=6.059, P=0.024; F=5.007, P=0.037$)。治疗组第4、8周时HCY下降变化较0周时均有统计学差异($F=18.983, P=0.000; F=15.135, P=0.001$)。对照组8周内HCY变化较0周时均无统计学差异($F=$

表1 两组血液透析患者治疗不同时间证候积分、TC、TG、ALB、Hb、HCY、Hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	证候积分	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	ALB (g/L)	Hb (g/L)	HCY (μmol/L)	Hs-CRP (g/L)
治疗组	0周	22	3.14±0.77	4.45±1.20	1.61±0.61	30.25±5.13	75.33±15.38	32.80±18.90	16.08±37.71
	4周	22	2.73±0.63**	5.50±1.30*	1.64±0.38	30.24±3.10	70.76±15.08	17.35±10.05**	4.88±7.25
	8周	22	2.68±0.65**	5.26±0.81*	1.58±0.35	32.45±3.48*	77.24±14.28△	16.19±6.27**	4.67±10.46
对照组	0周	21	2.94±0.75	5.10±1.30	1.80±0.82	31.65±5.27	87.47±24.80	25.28±13.38	20.25±40.56
	4周	21	2.95±0.56	5.10±1.19	1.85±0.81	28.88±4.81**	75.35±11.76*	23.55±12.23	17.39±41.26
	8周	21	3.06±0.75	4.75±0.98	1.66±0.71	29.50±5.21*	74.85±16.04*	29.42±14.25	16.02±38.26

注:与本组0周时比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组4周时比较,△ $P<0.01$

0.172, $P=0.683$; $F=2.016$, $P=0.175$)。治疗组、对照组第4、8周时Hs-CRP变化较0周时均无统计学差异($P>0.05$)。

3.3 发生心血管事件的中医危险因素分析

表2示,水湿、湿热是血液透析患者发生心血管事件的危险因素。

表2 血液透析患者中医证型危险因素分析

证型	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR 值	95%可信区间	
						下限	上限
水湿	1.267	4.657	1	0.031	15.387	1.285	184.234
湿热	1.396	4.531	1	0.033	19.524	1.265	301.225
湿浊	1.131	0.213	1	0.644	1.686	0.184	15.486
瘀血	1.322	0.660	1	0.416	2.929	0.219	39.112
脾肾气虚	1.244	0.064	1	0.800	1.370	0.120	15.705
脾肾阳虚	1.433	3.226	1	0.072	13.113	0.791	217.469
肝肾阴虚	1.009	0.204	1	0.651	1.578	0.218	11.402
气阴两虚	0.994	0.060	1	0.806	1.276	0.182	8.954
阴阳两虚	1.183	0.213	1	0.644	1.727	0.170	17.558

3.4 生存情况分析

表3示,研究期间未发生心血管事件的患者总生存率为37.21%,其中治疗组45.45%,对照组28.57%,两组生存率差异具有统计学意义($\chi^2=3.97$, $P=0.046$)。

表3 两组血液透析患者生存状况

	总计	未删失例数	删失例数	删失百分比(%)
治疗组	22	12	10	45.45
对照组	21	15	6	28.57
合计	43	27	16	37.21

4 讨论

我们认为,元气亏虚是血液透析患者心血管疾病发生发展的基本病理,脾肾亏虚,湿毒瘀积,痹阻心脉,据此确立“扶正固本、保元通络”作为血液透析患者的基本治法,总结出保元通络方。方中以党参、黄芪、桑寄生益气扶正固本,合麦冬、五味子取生脉之意,桑寄生、麦芽先后天兼顾,三七化瘀生新、有化瘀不伤正的特点。

本研究提示,水湿、湿热是患者发生心血管事件的危险因素。辨证属水湿的患者多有体重控制不良、液体潴留,增加了发生心血管事件的风险。而辨证属湿热的患者多有感染、炎症等状态,会加重或诱发心血管事件,是血液透析患者心血管事件的高发危险因素。

本研究显示,治疗组患者TC水平较治疗前均有升高。治疗组患者8周后ALB水平较治疗前有明显上升,而对照组患者ALB水平却有所下降。随着治疗时间延长,疗效可能会更加明显。血液透析患者均存在不同程度的贫血,虽然目前血液透析患者多接受补充促红细胞生成素、补铁等治疗,但炎症、营养状况差、摄食少等影响疗效。经保元通络方综合治疗8周后,患者Hb水平较前明显上升,而对照组不明显。保元通络方可能通过增加食欲、促进肝脏合成能力、改善患者的营养状态、减轻炎症等机制提高TC浓度,提高促红细胞生成素的疗效,改善贫血。

HCY为一种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢过程中的中间产物。大量临床及实验室研究、流行病学调查发现,高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的一个独立危险因子^[7-9]。本研究中患者治疗前均有不同程度的高同型半胱氨酸血症,治疗组(32.8 ± 18.9) μmol/L,对照组(25.28 ± 13.38) μmol/L,经保元通络方综合治疗,治疗组患者血浆HCY水平明显下降,而对照组无明显变化,从而降低了心血管事件发生的风险。

Hs-CRP是一种相对分子质量为120000的小分子量蛋白质,是低水平炎症的敏感标志物,在肾功能衰竭患者中监测Hs-CRP是出现心血管并发症的强烈预测因子^[10-11]。目前尚没有特异性的治疗能降低Hs-CRP水平。本研究中患者Hs-CRP水平无明显变化,保元通络方对Hs-CRP的影响尚需进一步研究。

我们将新发心血管事件定义为终点事件,对入

(下转第53页)

coronary artery disease[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(1): 54-71.

[9]高泓,谢春光,赵旭. 糖尿病大血管病变的中医病机分析[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(6): 1314-1315.

[10]林兰. 现代中医糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 737-739.

[11]郎江明,魏爱生,方湃,等. 广东省佛山城区成年人糖尿病流行病学调查[J]. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7(3): 175-176.

[12]王莒生,赵文景,夏军,等. 益气养阴活血方对气阴两虚血瘀型糖尿病患者血浆内皮素与一氧化氮水平的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(8): 571-573.

[13]阎秀峰,倪青,陈世波,等. 对林兰糖尿病中医三型辨证理论的探讨[J]. *中医杂志*, 2005, 46(12): 885-887.

[14]李德珍. 施今墨治疗糖尿病探析[J]. *中医杂志*, 2001, 42(5): 261-262.

[15]张晓梅,黄咏齐,陈凤玲等. 糖尿病血清C反应蛋白与大血管并发症关系的探讨[J]. *中国现代应用药学*, 2003, 20(5): 424-426.

[16]Makoto F, Hideki K, Kouichi I, et al. Structure and function of phosphatidylinositol-3, 4 kinase [J]. *Cell Signal*, 2000, 12(3): 135-142.

[17]Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al., Oxidized LDL/beta²-glycoprotein I complexes: new aspects in

atherosclerosis[J]. *Lupus*, 2005, 14(9): 736-741.

[18]杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 619-620.

[19]Morello F, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinase signaling in the vascular system [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(2): 261-271.

[20]Mourani PM, Garl PJ, Wenzlau JM, et al. Unique, highly proliferative growth phenotype expressed by embryonic and neointimal smooth muscle cells is driven by constitutive Akt, mTOR, and p70S6K signaling and is actively repressed by PTEN[J]. *Circulation*, 2004, 109(10): 1299-1306.

[21]Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A Quantitative Coronary Angiography and Three-Dimensional Intravascular Ultrasound Study [J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 192-195.

[22]Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality[J]. *Lancet*, 2002, 359(9306): 619-622.

(收稿日期:2009-09-10;修回日期:2010-01-12)

[编辑:行 之]

(上接第44页)

选患者进行短期内的生存分析。结果显示,患者研究期间未发生心血管事件的生存率,治疗组 45.45%,对照组 28.57%。说明通过保元通络方治疗,短期内可明显降低患者心血管事件的发生率,提高患者短期内的生存率。

总之,本研究提示复方制剂保元通络方可能通过降低血浆HCY水平,提高Hb、ALB水平等,从而改善患者的营养状态,降低心血管事件发生的风险。

参考文献

[1]Cheung AK, Sarnak MJ, Yan S, et al. Cardiac disease in main-tenance hemodialysis Patients: Results of the HEMO study[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2380-2389.

[2]左力. 北京市石景山地区中老年人中慢性肾脏病的流行病学研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(2): 678-679.

[3]Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal diseases in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(6 Suppl 5): 1-230.

[4]Kalantar-Zaden K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenancedialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 798-808.

[5]中华内科杂志编委会肾脏病专业组. 原发性肾小球疾病

分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131.

[6]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 159-165.

[7]Duell PB, Malinow MR. Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerosis vascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 1997, 8(1): 28-34.

[8]Locatelli F, Marcelli D, Conte F. Cardiovascular disease in chronic renal failure: The challenge continues [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(Suppl 5): 69-80.

[9]Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, et al. The significance of atherogenic indices in patients on hemodialysis [J]. *Am J Nephrol*, 2000, 20(2): 107-115.

[10]Zemmerman J, Herrlinger S, Prug A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 1999, 55(2): 648-658.

[11]Menon V, Wang X, Greene T, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 44-52.

(收稿日期:2010-03-26;修回日期:2010-07-10)

[编辑:叶 晨]