

加味桂枝茯苓丸治疗带隧道和涤纶套的透析导管 功能不良肾虚血瘀证*

苗少博¹, 刘浩飞¹, 冯睿¹, 刘玲玉¹, 李俊², 陈影¹, 马继伟^{1,3}

1. 河南中医药大学第一附属医院肾病科二区, 河南 郑州 450000; 2. 驻马店市中医院, 河南 驻马店 463000;
3. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000

摘要:目的: 观察加味桂枝茯苓丸治疗肾虚血瘀型带隧道和涤纶套的透析导管(tunnel cuffed catheter, TCC)功能不良患者的临床疗效及安全性。方法: 52例肾虚血瘀型TCC功能不良患者随机平均分为试验组和对照组各26例。对照组发生导管功能不良时给予常规尿激酶溶栓治疗, 试验组在此基础上口服加味桂枝茯苓丸(颗粒剂), 两组均治疗8周。治疗后, 比较两组患者临床疗效, 导管功能不良发生率, 血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板计数(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平, 凝血功能, 中医证候积分及不良反应发生情况。结果: (1) 试验组与对照组有效率分别为91.33%、66.83%, 试验组有效率高于对照组($P < 0.05$)。 (2) 治疗后, 两组导管功能不良发生率分别为36.67%、52.67%, 试验组发生率低于对照组($P < 0.05$); 且试验组治疗8周后导管功能不良发生率(25.33%)低于4周后(36.67%) ($P < 0.05$)。 (3) 治疗后, 试验组BUN(14.07 ± 3.31) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、Scr(431.85 ± 111.89) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、TC(3.52 ± 0.89) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 低于同期对照组($P < 0.05$), 且低于治疗前($P < 0.05$)。 (4) 治疗后, 试验组Hb(119.48 ± 21.48) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 高于同期对照组($P < 0.05$); 治疗后, 两组PLT及凝血功能各指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (5) 治疗后, 试验组中医证候积分为(14.00 ± 3.71)分, 显著低于同期对照组($P < 0.01$), 且试验组中医证候有效率高于对照组($P < 0.01$)。 (6) 安全性评价: 两组患者均无不良事件发生。结论: 加味桂枝茯苓丸可降低肾虚血瘀型TCC功能不良的发生率, 提高临床有效率, 减少体内毒素的积累, 改善血液黏滞状态, 缓解血液高凝, 减轻毒素对红细胞的影响, 提高导管功能不良患者透析时长, 减少导管完全堵塞率, 且有较好的安全性。

关键词: 透析导管功能不良; 加味桂枝茯苓丸; 血液透析; 肾虚血瘀证

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.10.366

中图分类号: R277.592.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2024)10-2239-07

Modified Guizhi Fuling Pill in Treating Tunnel Cuffed Catheter Malfunction with Kidney Deficiency and Blood Stasis Syndrome

MIAO Shaobo¹, LIU Haofei¹, FENG Rui¹, LIU Lingyu¹, LI Jun², CHEN Ying¹, MA Jiwei^{1,3}

1. Nephrology Department Zone Two, the First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. Zhumadian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhumadian Henan China 463000; 3. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy and safety of Jiawei Guizhi Poria Cocos Pill in the treatment of patients with renal deficiency and blood stasis type with tunnel cuffed catheter (TCC) dysfunction. Methods: A total of 52 patients with TCC dysfunction of Kidney deficiency and blood stasis syndrome were randomly divided into the experimental group and the control group, with 26 cases in each group. The control group was given conventional urokinase thrombolytic therapy when catheter dysfunction occurred, and the experimental group was treated orally with Jiawei Guizhi Fuling Pill (granules) for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy, incidence of catheter dysfunction, hemoglobin (HB), platelets (PLT), albumin (ALB), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), serum creatinine

(Scr) and blood urea nitrogen (blood) were compared between the two groups blood urea nitrogen (BUN) level,coagulation function, TCM syndrome score and occurrence of adverse reactions. Results:(1) The effective rates of the experimental group and the control group were 91.33% and 66.83% ,respectively,and the effective rates of the experimental group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). (2) The incidence of catheter dysfunction in the two groups was 36.67% and 52.67% after treatment ,respectively,and the incidence rate of catheter dysfunction in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$),and the incidence of catheter dysfunction in the experimental group after 8 weeks of treatment (25.33%) was significantly lower than that after 4 weeks (36.67%) ($P<0.05$). (3) After treatment,the experimental group had a BUN (14.07 ± 3.31) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,Scr(431.85 ± 111.89) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,TC(3.52 ± 0.89) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$) and significantly lower than that before treatment ($P<0.05$). (4) Hb (119.48 ± 21.48) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ in the experimental group after treatment $\cdot \text{L}^{-1}$ was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$),and there was no significant;there was no significant difference of PLT and all index in coagulation function before and after treatment ($P>0.05$). (5) After treatment, the TCM pattern score of the experimental group was (14.00 ± 3.71),which was significantly lower than that of the control group ($P<0.01$),and the effective rate of TCM syndrome in the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). (6) Safety evaluation:no adverse events occurred in the two groups. Conclusion:Modified Guizhi Fuling Pill can reduce the incidence of TCC dysfunction of Kidney deficiency and blood stasis syndrome,improve the clinical effective rate,reduce the accumulation of toxins in the body,improve blood viscosity,alleviate blood hypercoagulability,reduce the impact of toxins on red blood cells,improve the dialysis duration of patients with poor catheter function,reduce the rate of complete catheter blockage,with high safety level.

Key words:tunnel cuffed catheter (TCC) dysfunction;modified Guizhi Fuling Pill;hemodialysis;renel deficiency and blood stas is syndrome

近年来,慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患病人数快速增长,2017 年中国患病人数为 1.323 亿人^[1]。血液透析已经成为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者肾脏替代治疗的首选方法。截至 2022 年 12 月底,我国接受血液净化治疗的患者总数已经超过 80 万例^[2]。在自体动静脉内瘘(tissue type plasminogen activator, AVF)无法形成的情况下,带隧道和涤纶套的透析导管(tunnel cuffed catheter, TCC)成为大多数患者的最终选择^[3-4]。导管功能不良是 TCC 透析患者最常见并发症之一,可严重影响透析质量。目前,临床主要解决方法是尿激酶导管内封管和更换导管,但会增加更多的风险和治疗成本。中医药治疗导管功能不良在本领域鲜有报道。本研究采用加味桂枝茯苓丸治疗肾虚血瘀型 TCC 功能不良,以探究其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日就诊于河南中医药大学第一附属医院及驻马店市中医院血液净化中心的肾虚血瘀型 TCC 功能不良患者 52 例。采用 SPSS 25.0 软件生成随机数字,并将随机数字装入密闭不透光的信封中,患者依据就诊顺序对应编号入组,1 名研究人员将信封交给治疗医师,治疗医师按信封内随机数字明确分组并进行相应治疗,数据记录及统计分析人员不

参与试验设计、分组及干预分配。最终纳入试验组男 10 例,女 15 例;年龄(69.68 ± 11.44)岁;透析时间(26.40 ± 9.58)个月;糖尿病肾病 10 例,高血压肾病 10 例,慢性肾炎 4 例,其他疾病 1 例。对照组男 14 例,女 11 例;年龄(66.68 ± 10.09)岁;透析时间(23.48 ± 8.86)个月;糖尿病肾病 13 例,高血压肾病 4 例,慢性肾炎 6 例,其他疾病 2 例。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。本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:2023HL-522-01)。

1.2 中西医诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考第 2 版《中国血液透析用血管通路专家共识》^[3]及文献[5]中导管功能不良表现:(1)导管的有效血流量低于 $200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,或者当血泵流速达到 $200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,动脉压力低于 -250 mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)和/或静脉压力超过 250 mm Hg (排除机械故障和管道扭曲等可能因素);(2)使用注射器对导管的动脉端和静脉端进行抽吸,但是血流不顺畅或无法抽出;(3)在透析治疗过程中,不能维持血泵的稳定流速,而出现静脉压力报警情况,即使改变患者的体位或冲洗导管两端依然无效。

1.2.2 中医诊断标准 符合文献[6]及 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[7]中关于肾虚血瘀证的诊断:主症:腰膝酸软,倦怠乏力,浮肿难消,畏寒肢冷,夜尿清长,大便稀溏。次症:面色黧黑或晦

暗,腰痛固定或刺痛。唇甲紫暗,肌肤甲错,出现癩、狂、躁等神志异常。舌质胖嫩或紫暗有瘀点、瘀斑。脉沉、涩、弱或细弱。

1.3 病例纳入标准 (1)CKD5 期患者行规律性血液透析 ≥ 3 个月,置管方式为 TCC,每周 3 次透析,每次 4 h;(2)既往发生过导管功能不良;(3)符合导管功能不良诊断及中医证型;(4)自愿配合治疗并签署知情同意书。

1.4 病例排除标准 (1)肾移植及变换透析方式者;(2)入组前有连续 3 次出现导管完全堵塞史,需要更换导管者;(3)存在出血倾向(血小板 $< 60 \times 10^9 L^{-1}$),凝血功能严重不正常者;(4)在过去的 2 周内抗凝药物的口服史、手术、病理组织检查和外伤的病史及全身感染或导管感染者;(5)对尿激酶和中药过敏者;(6)肝素相关血小板减少、严重肝功能异常、脑卒中、恶性肿瘤者;(7)严重高血压、高血糖、高血脂未控制者;(8)服用其他中药或中成药者。

1.5 剔除标准 (1)治疗及观察过程中连续 3 次出现导管完全堵塞而无法继续透析,需要更换导管的患者;(2)未曾使用试验药物或自行更改治疗方式者;(3)临床资料丢失及失访者。

1.6 样本量计算 样本量计算公式为 $n = (Z\alpha + Z\beta)2P(1 - P)/(P1 - P2)^2 \approx 23$,其中 $P = (P1 + P2)/2$,公式中 $Z\alpha = 1.645$, $Z\beta = 1.282$, $P1$ 、 $P2$ 分别代表两组有效率,前期临床观察两组有效率分别为 83%、41%。参考上述样本量估算公式, $n = 23$ 例,预估脱落率 10%,最终计算 $n \approx 26$,观察组和对照组各 26 例,预计总例数为 52 例。

1.7 治疗方法

1.7.1 一般治疗 给予饮食及生活方式指导,控制体质量;低盐低脂优质低蛋白饮食(每日蛋白质摄入为 $1.0 \sim 1.2 g \cdot kg^{-1}$);纠正水电解质平衡紊乱、高钾血症、代谢性酸中毒、低钙及高磷血症、贫血,控制血压、血脂、血糖等治疗。

1.7.2 对照组 给予常规尿激酶溶栓(注射用尿激酶)(南京南大药业有限责任公司,批准文号:国药准字 H10920040,每瓶 $10 \times 10^5 U$,每盒 5 瓶),发生导管功能不良时每次使用 1 瓶。

1.7.3 试验组 在对照组治疗基础上给予加味桂枝茯苓丸(桃仁 15 g,牡丹皮 12 g,人参 6 g,赤芍 15 g,炒白芍 12 g,桂枝 12 g,茯苓 15 g,附子 6 g,水蛭 9 g),早晚饭后 0.5 h 各 1 次,100 mL 温水冲服。两组均连续用药 8 周。

1.7.4 溶栓方法及并发症处理 尿激酶溶栓方法:

尿激酶仅在发生导管功能不良时使用,首先采用碘附对导管的动静脉端口进行消毒,接着使用 5 mL 注射器从动静脉的两端分别吸尿管腔内的封管溶液和血块。如果导管被完全堵塞,应尽量将管腔内的封管液完全取出。接下来,护理人员使用 4 mL 的生理盐水溶解 $10 \times 10^5 U$ 的尿激酶,然后取 $1.6 \sim 1.9 mL$ 的溶液注入导管两端内封管,30 min 后取出溶液,成功后继续行血液透析治疗。若两组中有患者溶栓后依然发生导管功能不良,甚至需要结束透析,结束透析后给予尿激酶封管,保留至下次透析时抽出。若溶栓后透析顺利或能继续透析者,透析结束后按常规程序采用低分子肝素钠或肝素封管。

溶栓并发症的处理:对于轻微出血,如皮肤和黏膜出血、导管周围出血、大便出血等,排除其他原因后,进行对症处理;如果出现严重出血,如大量咯血、消化道大出血、血性腹腔及胸腔液等,应立即停止使用尿激酶。在紧急情况下,可以考虑使用氨甲环酸和氨甲苯酸止血,甚至行输血治疗。

1.8 观察指标

1.8.1 疗效指标 (1)计算治疗前 4 周、治疗第 1—4 周、治疗第 5—8 周期间患者导管功能不良发生率。(2)全自动生化分析仪测定两组治疗前后血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板计数(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)水平;(3)凝血功能;(4)两组治疗前后中医证候积分情况(以上血液指标均在透析前抽取)。

导管功能不良发生率($\%$) = 4 周内全部患者导管功能不良的出现次数/4 周内全部患者总透析次数 $\times 100\%$

1.8.2 安全指标 观察治疗过程中患者一般情况及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平;观察有无出血、导管相关血流感染事件,观察过程中随时监测并记录。

1.9 临床疗效判定标准 (1)显效:透析过程中未发生导管功能不良,透析过程中导管顺畅,能顺利完成透析;(2)有效:经尿激酶溶栓后透析过程中再次发生导管功能不良,但能完成透析或完成 3 h 以上;(3)无效:经尿激酶溶栓后透析过程中再次发生导管功能不良,透析时长小于 3 h,须提前结束透析^[6]。

有效率($\%$) = (显效 + 有效)/ $n \times 100\%$

1.10 统计学方法 采用SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对于符合正态分布且方差齐性的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用成对样本 t 检验;若不符合正态分布,则采用中位数和四分位数[$M(Q_{25}, Q_{75})$]描述,组间比较采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 试验组及对照组患者治疗8周透析总次数均为600次,试验组患者的有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 [次(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效率
对照组	25	293(48.83)	108(18.00)	199(33.17)	(66.83)
试验组	25	414(69.00)	134(22.33)	52(8.67)	(91.33)*
χ^2 值					19.629
P 值					<0.005

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	时间	ALB($\rho/g \cdot L^{-1}$)	BUN($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$)	Scr($c/\mu\text{mmol} \cdot L^{-1}$)	TG($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$)	TC($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$)
对照组	25	治疗前	38.87±4.31	18.69±4.85	532.58±177.53	4.58±0.92	1.39±0.69
试验组	25	治疗前	41.52±6.05	18.14±4.34	549.65±185.43	4.65±1.08	1.83±1.29
t 值			1.782	-0.428	0.333	0.252	1.501
P 值			0.081	0.671	0.741	0.802	0.140
对照组	25	治疗后	39.26±4.94	18.35±5.57	524.65±120.65	4.23±1.05	1.77±0.74
试验组	25	治疗后	38.55±4.67	14.07±3.31**	431.85±111.89**	3.52±0.89**	1.63±0.75
t 值			-0.520	-3.307	-2.820	2.579	-0.680
P 值			0.605	0.002	0.007	0.013	0.500

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同期对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后血液及凝血指标比较 治疗后,试验组血红蛋白水平高于对照组($P < 0.05$);

表4 两组患者治疗前后血液及凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	时间	Hb($\rho/g \cdot L^{-1}$)	PLT/ $10^9 \cdot L^{-1}$	PT(t/s)	APTT(t/s)	INR
对照组	25	治疗前	103.76±22.40	197.68±48.3	12.28±2.50	30.19±4.57	1.02±0.21
试验组	25	治疗前	105.64±21.88	187.72±46.5	12.16±1.66	31.66±7.08	1.09±0.19
t 值			0.300	-0.743	-0.186	-0.600	1.245
P 值			0.765	0.461	0.853	0.551	0.219
对照组	25	治疗后	105.08±18.52	191.48±43.40	12.20±1.81	32.83±5.68	1.15±0.34
试验组	25	治疗后	119.48±21.48**	184.60±44.07	13.03±1.72	33.13±6.59	1.15±0.25
t 值			2.539	-0.556	1.665	0.175	0.038
P 值			0.014	0.581	0.102	0.862	0.381

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同期对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗后,试验组及对照组患者中医证候积分均低于治疗

2.2 两组患者导管功能不良发生率比较 两组所有患者在3个时间段内透析总次数均为300次。治疗后4周、8周,试验组患者导管功能不良发生率低于对照组($P < 0.05$);试验组患者治疗后4周及8周导管功能不良发生率降低,且试验组患者治疗后8周导管功能不良发生率低于治疗后4周($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者导管功能不良发生率比较 [次(%)]				
组别	<i>n</i>	治疗前4周	治疗第1—4周	治疗第5—8周
对照组	25	154(51.33)	158(52.67)	149(49.67)
试验组	25	159(53.00)	110(36.67)*	76(25.33)**

注:与同期对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后4周比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后生化指标比较 治疗后,试验组患者BUN、Scr、TG水平低于对照组($P < 0.05$);试验组治疗后BUN、Scr、TG水平低于治疗前($P < 0.05$),见表3。

与治疗前比较,试验组治疗后血红蛋白水平升高($P < 0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后血液及凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	时间	Hb($\rho/g \cdot L^{-1}$)	PLT/ $10^9 \cdot L^{-1}$	PT(t/s)	APTT(t/s)	INR
对照组	25	治疗前	103.76±22.40	197.68±48.3	12.28±2.50	30.19±4.57	1.02±0.21
试验组	25	治疗前	105.64±21.88	187.72±46.5	12.16±1.66	31.66±7.08	1.09±0.19
t 值			0.300	-0.743	-0.186	-0.600	1.245
P 值			0.765	0.461	0.853	0.551	0.219
对照组	25	治疗后	105.08±18.52	191.48±43.40	12.20±1.81	32.83±5.68	1.15±0.34
试验组	25	治疗后	119.48±21.48**	184.60±44.07	13.03±1.72	33.13±6.59	1.15±0.25
t 值			2.539	-0.556	1.665	0.175	0.038
P 值			0.014	0.581	0.102	0.862	0.381

前($P < 0.01$);试验组患者中医证候积分低于同期对照组($P < 0.01$),见表5。

表5 两组患者治疗前后中医
证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	25	33.24 ± 5.83	19.52 ± 5.25 *	8.744	<0.001
试验组	25	32.88 ± 5.95	14.00 ± 3.71 * #	13.460	<0.001
t 值		-0.216	-4.293		
P 值		0.830	<0.001		

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与同期对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 安全性指标及不良事件 两组患者治疗前后 ALT、AST 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表6。本研究中两组患者均未发生出血、导管相关感染等情况,研究期间两组患者生命体征稳定。

表6 两组患者肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT/U · L ⁻¹		AST/U · L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	16.96 ± 4.43	15.83 ± 4.16	19.17 ± 3.67	19.53 ± 4.58
试验组	25	16.11 ± 3.67	15.50 ± 4.22	17.38 ± 4.10	19.08 ± 4.14
t 值		-0.741	-0.280	-1.628	-0.363
P 值		0.463	0.781	0.110	0.718

2.7 剔除患者分析 在试验过程中,对照组及试验组各有1例患者因在治疗及观察过程中连续3次出现导管完全堵塞而无法继续透析,需要更换导管而被剔除。

3 讨论

血管通路在血液透析中的重要性越来越明显^[8]。许多 ESRD 患者由于受到自身血管状况、心脏功能等多重因素的制约,无法进行 AVF 手术。因此,他们需要依赖 TCC 进行持续的血液透析,这也使得 TCC 得到了广泛应用^[9]。研究显示,TCC 成为血液透析患者最常选择的长期血管通道^[10-11]。

TCC 功能不良主要与血栓和纤维蛋白鞘的形成和发展密切相关,可能受到多种因素的影响,其中包括导管材质的选择、导管直径与静脉的比值^[12]、静脉穿刺对内皮的损伤以及导管尖端所处具体位置等^[13]。血栓的形成和变化主要是由于血流的异常改变、血管内皮的损伤和血液高凝所致^[14]。尿激酶的半衰期为 20 min 左右,并且只有在与血栓发生接触的情况下才会发挥作用。它能够直接穿透导管的内壁和凝固的纤维蛋白层,发挥水解功能,快速抑制血小板的聚集,从而发挥溶栓的作用^[15]。

导管功能不良可归属于“血瘀”范畴。一方面,

血液透析患者肾脏病程长,患病日久后,耗伤人体气血精气,气虚则无力推动血行,血行涩滞而成血瘀,血瘀日甚,气血不畅,终成瘀血,瘀血内结,妨碍气血新生,机体虚弱更甚;另一方面,肾虚日久,肾阳虚衰,火不暖土,脾阳受损,致脾肾阳虚。阳虚导致水湿不运,三焦气化功能受遏,脾胃升降失衡,影响气血运行,从而导致瘀血、水湿、浊毒的发生。肾虚为本,瘀血为标,本虚标实之下最终形成肾虚血瘀之证候。清代王清任创立“血瘀论”,在活血化瘀的同时还强调了扶正的重要性,结合病因病位进行具体治疗^[16]。

本团队基于导管功能不良病机,总结“补肾助阳、活血化瘀”治法,化裁而成“加味桂枝茯苓丸”。方中桃仁味苦甘平,活血化瘀,为化瘀消癥之要药;辅以牡丹皮助桃仁以化瘀;赤芍、白芍共用,以养血和血、祛瘀生新;桂枝温通血脉而行瘀滞,即可助桃仁之力,又可得白芍以调和气血;佐以茯苓淡渗利湿,渗湿健脾,利而行之,寓有湿祛血止之意;水蛭破血通经、逐瘀消癥,助桃仁、牡丹皮去除恶血;附子补肾助阳,散寒除湿,助桂枝以温经脉行瘀滞;人参大补元气,温补脾肾,生津养血,生扶正祛邪之意,助诸药直达病所,鼓邪外出。诸药合用,共奏补肾助阳、活血化瘀通络之功。

现代药理学研究显示,从桃仁中提取的油脂醚及其提取的脂肪酸和油酸对凝血酶有明显的抑制作用^[17-18]。牡丹皮具有降血脂、消炎、抗肿瘤、降血糖、抗凝血作用^[19]。赤芍和白芍能改善血瘀证大鼠血液和血管功能,降低大鼠血液黏度^[20]。茯苓能减少高脂血症模型小鼠血清中的总胆固醇、三酰甘油水平^[21]。人参具有抗氧化、免疫调节、降血脂及抗疲劳等多种药理作用^[22],可抗糖尿病肾病大鼠肾组织纤维化、提高肾功能,且与 Rh2 调控 TGF - β 1/Smads 通路相关^[23-24]。附子可扩张血管、增加血流和改善血液循环^[25]。桂枝具有抗炎、抗肿瘤、保护血管内皮等多种药性成分,可从多方面发挥对肾脏的保护作用^[26]。水蛭具有抗血栓、抗凝血、抗动脉粥样硬化、降血脂等多种药理作用。水蛭素可与游离的凝血酶结合,阻止血栓的形成和发展,从而发挥抗血栓作用^[27]。

本研究结果显示,试验组患者有效率高于对照组。治疗 8 周后,试验组患者导管功能不良发生率

降低,表明加味桂枝茯苓丸可减少导管功能不良发生率、提高导管功能不良患者透析时长。血液透析能够替代肾脏清除体内毒素,缓解患者尿毒症症状。而导管功能不良的发生会影响体内毒素的清除。治疗后,试验组患者 BUN 及 Scr 水平降低($P<0.05$)。与治疗前比较,试验组治疗后 BUN 及 Scr 水平降低($P<0.05$)。目前,TC 及 TG 的相关研究主要集中在心脑血管领域,血脂增高与动脉粥样斑块的发生成正比,而动脉粥样硬化可进一步促进人体内凝血系统的激活^[28]。血脂增高更容易发生血液黏滞,进入高凝状态,引起导管功能不良发生的概率增加^[29]。治疗后,试验组患者 TG 水平降低($P<0.05$)。这表明加味桂枝茯苓丸可能通过降低 TG 水平改善血液高凝状态,降低血液黏滞,从而减少导管功能不良的发生。白蛋白的水平与透析患者营养状态和血浆胶体渗透压息息相关。白蛋白的浓度对维持人体免疫功能及抵抗力具有重要作用^[30]。同时,白蛋白可以维持血浆渗透压,进而维持中心静脉压,从而避免导管贴壁的发生,减少导管功能不良发生次数^[31]。

研究发现,透析脱水的过程会加重血液浓缩,而 Hb 水平增高会进一步加剧血液黏稠^[32]。因此,维持性血液透析患者的 Hb 水平应在正常前提下保持低水平。但本研究治疗后试验组患者 Hb 水平升高($P<0.05$),这可能是因为加味桂枝茯苓丸可改善毒素蓄积水平,减少毒素对红细胞寿命的影响,患者食欲水平及饮食质量提升,从而提高 Hb 水平。两组患者治疗前后 PLT、凝血功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者无不良反应发生,提示加味桂枝茯苓丸安全性较高,无出血风险。

综上所述,加味桂枝茯苓丸可降低肾虚血瘀型 TCC 患者导管功能不良的发生率,提高临床有效率,减少体内毒素的积累,改善血液黏滞状态,缓解血液高凝,减轻毒素对红细胞的影响,提高导管功能不良患者透析时长,减少导管完全堵塞率,且有较好的安全性。

参考文献:

[1] POOLE J E, SRIVATSA U N. Global voices [J]. Heart Rhythm O2,2022,3(2):119.
[2] 张朝阳,蔡广研. 老年血液透析患者预后影响因素研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(11):913-916.

[3] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)[J]. 中国血液净化,2019,18(6):365-381.
[4] 缪鹏,谭正力,田然,等. 人工血管动静脉内瘘透析疗效及长期随访研究[J]. 中华医学杂志,2017,97(6):468-470.
[5] 车伟伟. 蚓激酶肠溶胶囊联合尿激酶封管治疗维持性血液透析患者带隧道和涤纶套导管功能不良分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(9):817-819.
[6] 何立群. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2006,40(8):8-9.
[7] 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.
[8] WANG L H, JIA L, JIANG A L. Pathology of catheter-related complications: what we need to know and what should be discovered [J]. J Int Med Res, 2022, 50(10): 3000605221127890.
[9] PISONI R L, ZEPEL L, PORT F K, et al. Trends in US vascular access use, patient preferences, and related practices: an update from the US DOPPS practice monitor with international comparisons[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(6): 905-915.
[10] 付大鹏,安鑫,丁锦辉,等. 全腔内治疗人造血管透析通路血栓形成的临床治疗疗效的研究[J]. 中国血液净化,2020,19(7):476-477.
[11] 李健,普亚军,赵宇亮. 隧道式 Cuff 血液透析导管相关血流感染的预防和治疗[J]. 国际泌尿系统杂志,2023,43(1):188-191.
[12] BAHL A, MIELKE N, XING Y Y. Risk of midline catheter-related thrombosis due to catheter diameter: an observational cohort study[J]. Thromb Res, 2023, 228: 172-180.
[13] BJORKANDER M, BENTZER P, SCHOTT U, et al. Mechanical complications of central venous catheter insertions: a retrospective multicenter study of incidence and risks[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(1): 61-68.
[14] AMANVERMEZ S D, AYDN G A, CAM F S, et al. Genes predisposing tunneled catheter thrombosis in hemodialysis patients [J]. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg, 2022, 30(4): 517-524.
[15] RASMUSSEN L J H, PETERSEN J E V, EUGEN-OLSEN J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12: 780641.
[16] 杨艳红,李银鑫,胡方林. 王清任活血化瘀理论及运用[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(13):63-65.

[17]裴瑾,颜永刚,万德光,等. 桃仁油对动物血液流变学及微循环的影响[J]. 中成药,2011,33(4):587-589.

[18]YANG N Y,LIU L,TAO W W,et al. Antithrombotic lipids from Semen persicae[J]. Nat Prod Res,2011,25(17):1650-1656.

[19]章丽,赵冰洁,袁嘉瑞,等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究[J]. 中草药,2016,47(15):2676-2683.

[20]乐娜,周雪,费文婷,等. 赤芍、白芍及芍药苷、芍药内酯苷对急性血瘀证大鼠血液流变学及血管内皮功能的影响[J]. 环球中医药,2019,12(9):1302-1307.

[21]毛跟年,张诗韵,付超,等. 茯苓皮总三萜的降血脂活性研究[J]. 陕西科技大学学报:自然科学版,2015,33(3):130-134.

[22]杨珊,赵暖暖,杨鑫,等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2023,29(1):105-107,116.

[23]KANG O H,SHON M Y,KONG R,et al. Anti-diabetic effect of black ginseng extract by augmentation of AMPK protein activity and upregulation of GLUT2 and GLUT4 expression in db/db mice[J]. BMC Complement Altern Med,2017,17(1):341.

[24]JEONG Y J,HWANG M J,HONG C O,et al. Anti-hyperglycemic and hypolipidemic effects of black ginseng extract containing increased Rh4,Rg5,and Rk1 content in muscle and liver of type 2 diabetic db/db mice[J]. Food Sci Biotechnol,2020,29(8):1101-1112.

[25]尹玉柱,石岩殊. 附子的应用体会与功效机制的现代研究[J]. 中国医药指南,2013,11(12):272-273.

[26]何丹,李强,孙继佳,等. 桂枝抗肾病综合征作用机制的网络药理学研究[J]. 中成药,2022,44(6):2014-2020.

[27]柳志诚,方永晟,杨国华,等. 水蛭素的药理作用研究进展[J]. 中国医药科学,2022,12(21):56-59,115.

[28]WANG X,DONG Y,QI X Q,et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke;a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke,2013,44(7):1833-1839.

[29]陈芳,邹荣,陈丹,等. 血液透析患者带隧道带涤纶套导管功能不良的影响因素分析[J]. 临床肾脏病杂志,2020,20(9):706-710.

[30]陈静. 血液透析患者钙磷水平变化及与 SGA、血清白蛋白、血脂水平的相关性研究[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2020,17(3):186-189.

[31]王博,王立华,张瑞宁,等. 血液透析长期中心静脉导管留置功能不良的影响因素分析[J]. 临床荟萃,2013,28(11):1216-1219.

[32]李京,戴晓霞,张宜默,等. 血液透析长期中心静脉留置导管功能不良发生率及影响因素分析[J]. 中国血液净化,2010,9(4):178-181.

收稿日期:2024-05-21

作者简介:苗少博(1997-),男,河南平顶山人,医学硕士,研究方向:中西医结合防治肾脏疾病。

通信作者:马继伟(1974-),男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事中西医结合防治肾脏疾病的基础与临床研究。E-mail:jiwei193074@126.com

编辑:秦小川