

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.22.015

丹红注射液对血液透析患者凝血功能及炎症因子的影响

卞志翔,陈佩华,顾慧益,朱士建[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏内科 201900)

[摘要] 目的 观察丹红注射液对血液透析患者凝血功能及炎症因子的影响。方法 将 60 例维持性血液透析患者分为对照组($n=30$,常规治疗 2 周)和治疗组($n=30$,常规治疗+丹红注射液治疗 2 周)。比较治疗前后患者血清清蛋白、血浆纤维蛋白原、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白(Apo) A1 和 ApoB、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、Von Willebrand 因子(vWF)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化。结果 治疗组治疗 2 周后血 D-二聚体、vWF、hs-CRP 较治疗前明显下降($P<0.05$)。结论 在维持性血液透析患者中,应用丹红注射液可以有效逆转血栓性凝血现象和内皮损伤,减轻炎症因子表达,且具有较好的安全性。

[关键词] 丹红注射液;血液透析;炎症因子;凝血功能

[中图分类号] R459.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)22-2937-03

Effect of Danhong Injection on coagulation function and inflammatory factors in hemodialysis patients

BIAN Zhixiang, CHEN Peihua, GU Huiyi, ZHU Shijian[△]

(Department of Nephrology, Affiliated Ninth People's Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of Danhong Injection on coagulation function and inflammatory factors in hemodialysis patients. **Methods** Sixty cases of maintenance hemodialysis were divided into the control group ($n=30$, conventional therapy for 2 weeks) and treatment group ($n=30$, routine treatment plus Danhong Injection for 2 weeks). The levels of serum albumin, plasma fibrinogen concentration, cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, lipoprotein Apo A1 and ApoB, fibrinogen, D-dimer, vWF and hs CRP were compared between before and after treatment. **Results** The levels of D- dimer, hs-CRP and vWF after 2-week treatment in the treatment group were significantly decreased compared with those before treatment($P<0.05$). **Conclusion** In the patients with maintenance hemodialysis, using Danhong Injection can effectively reverse thrombotic coagulation phenomenon and endothelial injury, alleviates e inflammatory factor expression, and has good security.

[Key words] Danhong injection; hemodialysis; inflammatory factors; coagulation function

随着社会发展及疾病谱的变化,终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的发病率和患病率正在逐年增加。据统计,英国 ESRD 年发病率约为 109/百万人^[1];而全球 ESRD 患者数量已由 1990 年的 42.6 万人增长至 2000 年的 106.5 万人,预计 2020 年将达 360 余万人^[2]。而我国肾脏疾病发病率与发达国家相近,预计我国 ESRD 患病人数将在数年内达到 200 万人。因此,ESRD,尤其是透析患者的预后成为广为关注的热点问题。尽管透析治疗已成功挽救了众多 ESRD 患者的生命,但总体生存率仍然较低。但目前尚缺乏公认有效的改善透析患者的微炎症状态和凝血功能障碍的治疗方法。本研究拟观察丹红注射液对接受维持性血液透析患者的炎症因子和凝血功能

的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 6 月至 2016 年 6 月在本院(北部)肾脏内科血液透析中心,共计有 60 例维持性血液透析的 ESRD 患者参与了本研究。本研究由本院伦理委员会审核通过且所有研究对象均签署了知情同意书。排除标准:急性肾功能不全、急性炎症、感染或其他急性并发症的患者。所有患者在观察期间生活能自理,无明显水肿,采用药物控制血压、血糖,采用促红细胞生成素和铁剂纠正肾性贫血。60 例患者中男 28 例,女 32 例;年龄 21~72 岁,平均(49.57±18.42)岁;维持性血液透析的中位持续时间为 26 个月(3~97 个月)。原发病因包括糖尿病肾病

18 例、慢性肾小球肾炎 15 例、高血压良性小动脉肾硬化 22 例和其他病因 5 例。两组患者入组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 治疗方法 采用随机数字表将患者分为对照组及治疗组,每组各 30 例,两组患者疗程均为 8 周。对照组仅予常规基础治疗未给予丹红注射液及类似功效药物。治疗组在常规基础治疗的基础上给予丹红注射液 30 mL(步长制药有限公司,批号国药准字 Z2016866,每支 10 mL)加入 100 mL 氯化钠注射液中静脉滴注,1 次/d;治疗期间根据患者病情,同时口服降压药、复方 α 酮酸、活性维生素 D 制剂及铁剂,规律皮下注射促红细胞生成素。

表 1 两组患者治疗前指标的基线值比较

项目	治疗组($n=30$)	对照组($n=30$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	49.23 \pm 17.45	50.75 \pm 18.19
男/女(n/n)	14/16	14/16
血液透析持续时间(月)	27(3~98)	25(3~96)
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	16.4 \pm 4.92	15.9 \pm 6.16
肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	411.6 \pm 101.7	405.9 \pm 102.8
Kt/V($\bar{x}\pm s$)	2.01 \pm 1.26	1.97 \pm 1.16
CCr($\bar{x}\pm s$,L/周)	63.5 \pm 14.8	64.6 \pm 15.1

1.3 观察指标 治疗前和治疗后于非透析日(为避

表 2 基线和 8 周后的实验室参数($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组($n=30$)		对照组($n=30$)	
	基线	治疗 2 周	基线	治疗 2 周
TC(mmol/L)	5.78 \pm 1.41	5.69 \pm 1.57	5.71 \pm 1.56	5.59 \pm 1.36
TG(mmol/L)	1.68 \pm 0.77	1.57 \pm 0.64	1.44 \pm 0.68	1.52 \pm 0.75
HDL-C(mmol/L)	1.55 \pm 0.82	1.57 \pm 0.64	1.52 \pm 0.86	1.51 \pm 0.88
ApoA1(g/L)	1.37 \pm 0.79	1.31 \pm 0.91	1.34 \pm 0.83	1.37 \pm 0.72
ApoB(g/L)	0.99 \pm 0.51	1.02 \pm 0.73	1.01 \pm 0.71	1.10 \pm 0.74
ALB(g/L)	33.81 \pm 9.14	34.13 \pm 10.57	34.69 \pm 11.38	35.21 \pm 12.92
Fib(μ g/mL)	4.61 \pm 0.92	4.72 \pm 1.24	4.91 \pm 1.22	4.85 \pm 0.87
D-二聚体(μ g/mL)	1.17 \pm 0.85	0.61 \pm 0.56*	1.14 \pm 0.91	1.19 \pm 1.35
vWF(%)	146.00 \pm 41.00	115.00 \pm 33.00*	139.00 \pm 27.00	135.00 \pm 26.00
hs-CRP(mg/L)	1.57 \pm 0.72	1.01 \pm 0.84*	1.49 \pm 0.66	1.47 \pm 0.73

*: $P<0.05$,与基线比较

3 讨论

hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,是一种全身性的炎症因子的标志物^[5]。炎症在动脉粥样硬化斑块的发生、发展及脱落过程中有至关重要的作用,全身和粥样斑块局部的炎症反应可促进斑块破裂和血栓形成,进而导致心脑血管疾病的发生^[6]。研究显示其是多种心脑血管疾病强有力的、独立的、预测性的危险因素。而在透析患者中,更是微炎症状态的标志物质^[7]。vwF 是参与血小板黏附和聚集反应的黏附蛋白,参与止血作用。多项研究表明,vWF 是血栓

免抗凝剂影响检验结果)分别检测各患者血清清蛋白(ALB)、血浆纤维蛋白原、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白(Apo)A1 和 ApoB、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、vWF、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,并观察有无与丹红注射液相关的不良反应。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验及方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组血脂状况、ALB、纤维蛋白原、D-二聚体、vWF 和 hs-CRP 水平的基线值类似。对照组中 TG、TC、HDL-C、ApoA1、ApoB、ALB、Fib、D-二聚体、vWF 和 hs-CRP 水平在为期 2 周的研究中没有变化。治疗组给予丹红注射液 2 周后患者凝血功能指标中的 D-二聚体水平和 vWF 水平明显下降($P<0.05$)。反映炎症因子的指标 hs-CRP 水平也明显下降($P<0.05$)。相比之下,应用丹红注射液 2 周并未影响到 TC、TG、HDL-C、ApoA1、ApoB、ALB、Fib 的水平(表 2)。

性疾病的独立危险因素,亦与血小板功能亢进,凝血时间延长有关。因此 vWF 升高显示患者的高凝状态及血管内皮损伤。

同样的,血浆 D-二聚体是一种纤维蛋白单体的特异性降解产物,血管栓塞性疾病、恶性肿瘤、感染、手术、创伤等均可导致 D-二聚体水平不同程度的增高。D-二聚体的升高反映了凝血系统和或纤溶系统的激活,是深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)、弥散性血管内凝血(DIC)的关键指标,可以作为体内血栓前状态和血栓形成的分子标志物之一^[8]。有研究证实,外周

血 D-二聚体水平变化与心力衰竭患者的预后有明显相关性,当 D-二聚体水平超过 0.25 ng/L 时则心力衰竭患者的死亡率增加 4 倍,因此认为 D-二聚体可作为心力衰竭患者发生相关心血管意外事件的独立危险因素。

本研究即分析了丹红注射液对维持性血透患者凝血功能及炎症因子的影响。结果显示丹红注射液对 hs-CRP 水平降低效果显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明丹红注射液在控制炎症反应方面具有一定优势。且治疗组在应用丹红注射液 2 周后 D-二聚体、vWF 水平降低显著 ($P < 0.05$)。透析患者自身防御机制易被破坏,易导致组织和血管内皮损伤,造成凝血——纤溶系统紊乱,而丹红注射液在纠正凝血功能方面亦有良好效果。

丹红注射液作为一种依托现代制药工艺提取中药丹参和红花有效成分而制成的中药水针剂,其主要药效成分为水溶性的酚酸类物质。现代药理研究表明,丹参、红花是临床常用的活血化瘀类中药,丹参具有祛瘀止痛、活血通经之效,丹参酮 II A、磺酸钠及丹参素为其主要有效成分。研究发现,丹参多酚酸盐不仅具有扩张冠状动脉,增加血流量,改善心功能的作用,还可抑制凝血,抑制血小板的黏附、聚集,改善机体的高凝状态,防止动脉血栓的形成,稳定毛细血管壁通透性,提高氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,达到抗自由基作用,对保护细胞,控制炎症反应有一定效果^[9]。药理实验证实,丹参可影响血浆 D-二聚体负向调节、降低自主分泌水平,而这也是丹参具有活血化瘀作用的重要机制之一^[10-11]。《本草纲目》记载红花性温,味辛,入心、肝经,有活血通经、化瘀止痛之效,其有效成分红花苷和红花黄色素具有抑制血小板聚集、降低血液黏稠度、改善微循环、扩张小动脉和增强纤维蛋白溶解活性的功能,并且能减少脂质过氧化物(LPO)生成,具有清除氧自由基,保护细胞的作用^[12]。

因此有大量临床研究^[13]表明,丹红注射液对于各类心脏疾病、缺血性脑病、周围神经病变、肺栓塞、下肢深静脉血栓均有一定的治疗作用。但对于透析患者的炎症因子与凝血功能的研究相对较少,而本研究结果表明,应用丹红注射液可以有效降低维持性血液透析患者的 D-二聚体、vWF 和 hs-CRP 水平,改善患者的凝血功能和微炎症状态。且在研究过程中未发现不能耐受的不良反应。

综上所述,本项研究证明应用丹红注射液可以有效逆转维持性血液透析患者的血栓性凝血现象和内皮损伤,且具有良好的安全性,极具临床推广应用

价值。

参考文献

- [1] 中国人民解放军肾脏病专业协作组. 2001 例血液透析患者病因分析及高血压和贫血治疗状况[J]. 中国血液净化, 1994, 4(1): 51-52.
- [2] 谌贻璞, 王海燕. 迎接“世界肾脏日”: 重视慢性肾脏病的早期诊断与防治[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(10): 649-651.
- [3] 张志坚, 陈涵枝, 孙铸兴, 等. 高通量透析对终末期肾衰患者 FGF-23 及微炎症状态的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(26): 2074-2078.
- [4] SUCHITRA M M, ASHALATHA V L, SAILAJA E, et al. The effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters, inflammatory and nutritional markers in maintenance hemodialysis patients[J]. Saud J Kid Dis Transpl, 2011, 22(6): 1155-1159.
- [5] LEDERER S R, SCHIFFL H. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation [J]. Nephron, 2002, 91(3): 452-455.
- [6] 陈建辉, 廖永强, 周军, 等. IL-1、IL-6、TNF- α 、CRP 联合检测在维持性血液透析患者微炎症治疗中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 2986-2987.
- [7] OHATA S, ISHIBASHI Y, SHIMADA T, et al. Effects of oral beraprost Sodium, a prostaglandin I₂ analogue, on endothelium dependent vasodilatation in the forearm of patients with coronary artery disease[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(4): 381-387.
- [8] HAO P P, CHEN Y G, WANG J L, et al. Meta-analysis of the role of high-dose statins and ministered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(4): 496-500.
- [9] 胡安义, 刘莉. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 医药导报, 2011, 30(3): 319-321.
- [10] 谢婧, 魏有东. 阿托伐他汀抑制急性脑梗死患者炎症反应与增强血管修复[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(6): 82-84.
- [11] 肖勇, 曹登瑞. 丹红对急性冠脉综合征患者介入治疗术后血管内皮功能的影响[J]. 西部医学, 2010, 22(7): 1214-1215.
- [12] 王会玲. 红花黄色素的现代研究概述[J]. 中国中医药科技, 1998, 5(5): 333-334.
- [13] 耿银东, 范萍, 耿崇. 丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(24): 297-298.