

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201124.1641.008.html\(2020-11-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201124.1641.008.html(2020-11-25))

红花酒改善终末期肾病患者动静脉内瘘临床效果研究进展*

熊燕影, 钟锦, 黎颖 综述, 熊维建[△], 李凡 审校

(重庆市中医院肾病科 400021)

[摘要] 红花酒对动静脉内瘘有一定保护作用,在临床中用于促进终末期肾病(ESRD)患者动静脉内瘘(AVF)的成熟,提升 ESRD 患者生存质量。按照国医大师郑新“肾病多瘀论”,活血化瘀不仅是治疗肾脏疾病的重要方法之一,也是治疗 AVF 并发症的重要手段。本文就红花酒在改善 ESRD 患者 AVF 的临床效果进行综述。

[关键词] 红花酒;动静脉内瘘;终末期肾病;临床效果;研究进展

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1601-04

Study advances in clinical effect of Safflower Wine in improving arteriovenous internal fistula in patients with end-stage renal disease

XIONG Yanying, ZHONG Jin, LI Ying, XIONG Weijian[△], LI Fan

(Department of Nephrology, Chongqing Municipall Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

[Abstract] Safflower Wine has a certain protective effect on arteriovenous internal fistula, and is used in clinical practice to promote the maturation of arteriovenous internal fistula (AVF) in the patients with end-stage renal disease (ESRD) and improve the quality of life in the patients with ESRD. According to the theory of "kidney disease with multiple blood stasis" by master of traditional Chinese medical science ZHENG Xin, activating blood circulation and removing blood stasis is not only one of the important methods to treat kidney disease, but also an important means to treat the complications of AVF. This article reviews the clinical effect of Safflower Wine in improving AVF in patients with ESRD.

[Key words] Safflower Wine; arteriovenous internal fistula; end-stage renal disease; clinical effect; research progress

红花又名黄蓝花、红蓝花,为菊科植物红花(*Carthamus tinctorius* L)的干燥花。红花味辛,性温,无毒,归心、肝经,具有活血通络、散瘀止痛、利水消肿的功效。《本草汇言》:红花,破血、行血、和血、调血之药。现代医学研究发现红花具有扩张血管、增加血流量、改善微循环和抑制血小板聚集、抗血栓的作用。酒精的主要成分是乙醇,具有消炎、活血化瘀功效。二者协同使得红花酒具有活血祛瘀、消肿止痛的功效,并具有杀菌能力,有助于有效成分的吸收,增加血液循环,有效预防血栓的形成。根据最近的研究显示,红花酒对动静脉内瘘(AVF)有一定保护作用,对维持终末期肾病(ESRD)患者生存质量有着重要的作用。

1 AVF 的病理生理机制

AVF 功能不良的病理生理过程包含上游事件

(血管壁的始动损伤)^[1-3]、下游事件(继发于上游损伤的生物学反应)^[4-6]。比较常见的有:手术损伤、静脉-动脉和静脉-移植吻合后导致低应力和非层流模式的血流动力学改变、透析期间针插血管损伤、血管炎症、氧化应激、慢性肾脏病(CKD)、尿毒症慢性并发症内皮功能障碍、球囊血管成形术后血管损伤。从而导致成纤维细胞、平滑肌细胞和肌成纤维细胞被激活并增殖,随后从中膜迁移进入内膜,产生导致内膜增生的产物。推测成纤维细胞、平滑肌细胞、肌成纤维细胞的活化、增殖和迁移过程,受炎症介质、氧化应激和内皮功能的调节。

AVF 手术后的静脉段外向型重塑在瘘管成熟过程中起到重要作用^[7-9]。AVF 建立后,动、静脉血流量和血管壁剪切力(WSS)迅速增加,刺激动脉和静脉

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81904012);重庆市自然科学基金重庆市基础研究的前沿探索项目(cstc2018jcyjAX0783);重庆市自然科学基金科研机构绩效激励引导专项(cstc2018jxjl130048);国家中医药管理局,国医大师郑新工作室(0192)。 作者简介:熊燕影(1986—),主治中医师,硕士,主要从事慢性肾脏病的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail:2270275469@qq.com。

的内皮依赖性血管舒张反应,主要通过一氧化氮(NO)和基质金属蛋白酶(MMPs)的激活介导血管扩张,以使 WSS 恢复到基线水平,并抑制新生内膜增生。此外,氧化应激和炎症介质血红素氧合酶-1(HO-1)在血流动力学损伤的适应性反应中,起重要作用。HO-1 在 AVF 术后早期血流动力学损伤刺激下表达上调。在缺乏 HO-1 的情况下,炎症和细胞外基质相关基因如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、MMP-9、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和血小板源性生长因子 α 均明显上调,可导致早期 AVF 静脉段的新生内膜增生。辛伐他汀通过降低 MMP-9 和 MMP-22 的表达水平抑制静脉内膜增生并增加管腔直径,显示 MMPs 具有双向调节作用^[10]。在小鼠 MCP-1 基因敲除的 AVF 模型中,静脉内膜增生明显减少^[11]。

静脉段狭窄是 AVF 失功最常见的影像学表现^[12-14],常继发于静脉段的新生内膜增生,以成纤维细胞、平滑肌细胞和肌成纤维细胞增殖为特征。在 AVF 的早期成熟障碍和晚期失功进程中,内膜增殖的主要细胞成分为 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)+波形蛋白阳性的肌成纤维细胞,以及少量的 SMA+结蛋白阳性的平滑肌细胞。研究表明,大部分 CKD 患者在血管通路术前,就已存在新生内膜的增生,增生主要为平滑肌细胞^[15-18]。同时还发现,从 CKD 起病到 AVF 构建,一直到 AVF 失功,新生内膜增生贯穿于整个疾病过程^[19]。

内皮细胞在血管重塑和内膜增生的发展中,作用关键^[20]。内皮细胞感觉剪切应力和血流变化,通过分泌重要的血管舒张因子(如 NO)发挥作用。内皮功能障碍影响血管舒张、血管重塑和血管成形术后 WSS 的正常化。当 NO 的生成被 NG-硝基-L-精氨酸甲酯(NO 合酶抑制剂)抑制时,AVF 静脉段的新生内膜增生增加^[21]。同时,CKD 本身可减缓内皮的再生及促进内膜增生,临床上 CKD 和 ESRD 患者术前均有明显的内皮细胞功能不良^[22]。CKD 患者血浆中累积有一种内源性的 NO 合酶抑制剂(非对称二甲基精氨酸)。此外,在接受血管成形术治疗 AVF 功能不良的患者中,更快速出现再狭窄与二甲基精氨酸水平升高相关。因此,晚期 CKD 和 ESRD 患者的基线内皮功能差可能是 AVF 重塑和成熟的关键原因之一,并且可能是未来构建 AVF 之前需要干预的潜在靶点。

2 促进 AVF 成熟的中药组方分析

林燕婷等^[23]检索所有公开发表关于中药促进 AVF 成熟的临床研究,纳入 30 篇文献,组方多以桃红四物汤为底,用药 47 味,其中活血化瘀药使用频率最高(27.70%),累计用药次数最多的前 3 位是红花(26,14.44%),当归(14,7.78%),川芎(14,7.78%)。

张先进^[24]全面系统地检索中国知网、万方、维普等数据库,搜集国内关于活血化瘀药促进 AVF 成熟的文献,提取数据进行 meta 分析及系统评价,发现活

化瘀药在促进 AVF 成熟方面有自己的特色和优势,在 ESRD 患者拟行 AVF 手术术前、术后使用活血化瘀类中药,可极大减少 AVF 成熟时间,并增加 AVF 成熟率和血液透析时内瘘血流量,可有效减少术后并发症发生率,提升首次穿刺成功率,值得深入研究。

3 临床研究进展

3.1 红花酒/红花酊湿敷

有研究采用单味红花酊湿敷进行治疗,观察分析临床上运用单味红花酊维持血液透析患者 AVF 正常功能的临床疗效,发现临床上运用单味红花酊可降低血栓形成,减轻内瘘狭窄,抑制局部炎症反应提高透析患者的生活质量,降低医疗费用,减少并发症,安全性较高^[25-26],值得在临床中推广应用。但上述研究存在不足,样本量偏小,每组 20~33 例患者,还需加大样本量继续观察。

3.2 自制红花酒湿敷

林静霞等^[27]在透析结束 24 h 后,采用喜疗妥外涂、自制红花酒湿敷两种方法,研究红花酒湿敷对血液透析患者 AVF 的保护效果,发现红花酒可改善患者内瘘的血管狭窄、血管硬结及瘀斑。该研究存在以下不足:(1)评价指标中仅血管狭窄采用了彩超检测评估;(2)样本量偏小,研究时间较短,无法验证年龄、性别、糖尿病、钙磷乘积、超滤量、低血压、首次穿刺时间、穿刺方式及血肿等因素对结果的影响。

3.3 自制红花丹皮酒湿敷

李香娥等^[28]用红花、丹皮制备红花酒,在透析结束 24 h 后,采用喜疗妥外涂、自制红花酒湿敷两种方法,研究红花酒湿敷对 AVF 并发症的疗效,发现在常规热敷的基础上,红花酒湿敷较喜疗妥外搽更能有效促进血液透析患者自体 AVF 并发皮下血肿的吸收,可改善血流量,缓解局部疼痛,预防和延缓内瘘狭窄及栓塞形成。该研究存在的不足:(1)评价指标比较单一;(2)样本量偏小。

3.4 红花酒精湿敷结合涂抹喜疗妥软膏

吴静等^[29]在透析结束 24 h 后,采用“红花酒精湿敷加涂抹喜疗妥软膏”和“直接涂抹喜疗妥软膏”两种方法,研究红花酒精湿敷加喜疗妥在保护 AVF 血管中的效果,发现红花酒精湿敷加涂抹喜疗妥软膏能有效减少 AVF 患者的血管并发症,延长 AVF 患者寿命,并能降低患者穿刺疼痛感。但该研究穿刺疼痛感采用视觉模拟评分法,具有一定的主观性,疗效评价手段比较单一。

3.5 冷敷结合红花酒精湿敷

段亚平等^[30]在透析后 24 h 内冷敷,24 h 后采用 30% vol、60% vol、90% vol 的红花酒精湿敷,研究红花酒精湿敷对软化血管瘢痕的影响,发现 60% vol 红花酒精湿敷 AVF 能明显减少瘢痕形成及预防血管狭窄;30% vol 红花酒精组疗效欠佳;90% vol 红花

酒精组疗效明显但是容易出现过敏反应。但该研究疗效评价手段比较单一。

3.6 红花酒湿敷配合红外线热辐射仪(TDP)治疗

刘勤等^[31]在透析结束后 24 h,采用自制红花酒(红花+丹皮)与 TDP 结合的方法,研究红花酒湿敷配合 TDP 治疗对内瘘皮下血肿患者康复进度的影响。发现红花酒湿敷配合 TDP 治疗对 AVF 皮下血肿患者疗效明显,可加快患者康复进度,安全性良好。但该研究样本量偏小。

3.7 红花等外敷

高渤^[32]使用丹参、红花等中药外敷,术前 5~7 d 外敷于术侧前臂,术后 2 周伤口拆线后外敷于前臂手术侧肢体,每次 60 min,每天 1 次,至术后第 5 周,共 4 周,探讨中药外敷对 AVF 成熟的促进作用。发现中药外敷可提高 AVF 血流量,促进 AVF 成熟。

4 展 望

传统中医并无 AVF 相关并发症的病名,有观点认为根据其临床表现,属于中医“脉痹、血痹”范畴,凡以血脉瘀滞为主要病证者,均应属本病^[33]。脉痹一名,始见于《黄帝内经》。继后,《金匱要略》等医籍有血痹的记载。血气痹阻与经脉痹阻相关,故血痹与脉痹类同。病因多为脏腑阴阳失调,正气不足,风寒湿热毒邪入侵有关,致血液凝涩,脉道闭阻,而引起的以肢体疼痛、皮肤黯黑、脉搏微弱为主要特征的一种病证,主要应从瘀论治。

国医大师郑新的“肾病多瘀论”认为,在肾脏病的发生、发展演变过程中皆可致瘀。一般来说,因虚致瘀常常是血瘀形成的始因,实邪则是加重血瘀的继发因素。然而,不论是诱发或是继发,一旦导致血瘀形成,常常是虚实相兼,相互致瘀。另一方面,血瘀之变反过来既影响气血阴阳等正气的化生,又使水湿、湿热、湿浊之邪愈加猖狂肆虐。外邪、湿热、瘀血、脾肾双亏、气阴两虚直接影响血液的正常运行产生或加重血瘀。因此,郑新大师认为,血瘀不单是肾脏疾病的基本病因病机之一,而且是肾脏疾病持续发展、肾功能进行性减退的重要环节之一,而活血化瘀则是治疗肾脏疾病的重要方法之一。

在 AVF 建立过程中,手术对机体血管的损伤加重正虚,正气亏虚则无力推动血液。《医林改错》提到:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气必停留而为瘀”,故正虚血瘀,脉管痹阻。而透析过程中反复穿刺,损伤脉络,导致皮下瘀血,局部气血运行不畅,瘀血痹阻。《备急千金要方》提到:“气血瘀滞则痛,脉道阻塞则肿”,与 AVF 并发症中“皮下血肿、通路相关性窃血综合征、血栓形成”相对应。《灵枢·经脉》曰:“脉为营……脉道以通,气血乃行”,故在 AVF 并发症治疗过程中,应以通为原则,从瘀论治,活血化瘀。

目前,研究红花酒在 AVF 手术中使用较少,存在临床样本量少、观察时间短、探讨作用机制的较少、难

以揭示红花酒作用的确切机制、疗效评价手段较少等问题。因此,科学系统的研究红花酒对 AVF 的改善效果,探讨红花酒对 AVF 改善作用的机制,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] KAMAR F, QUINN R R, OLIVER M J, et al. Outcomes of the first and second hemodialysis fistula: a cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(1): 62-71.
- [2] VOORZAAT B M, VAN DER BOGT K E A, JANMAAT C J, et al. Arteriovenous fistula maturation failure in a large cohort of hemodialysis patients in the netherlands [J]. *World J Surg*, 2018, 42(6): 1895-1903.
- [3] SHARMA A, POWER A H, DEROSE G, et al. Preoperative point-of-care ultrasound and its impact on arteriovenous fistula maturation outcomes [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(4): 1157-1165.
- [4] LEE T. Novel paradigms for dialysis vascular access: downstream vascular biology-is there a final common pathway? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2194-2201.
- [5] MARTINEZ L, ESTEVE V, YESTE M, et al. Neuromuscular electrostimulation: a new therapeutic option to improve radio-cephalic arteriovenous fistula maturation in end-stage chronic kidney disease patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(9): 1645-1652.
- [6] SADAGHIANLOO N, YAMAMOTO K, BAI H, et al. Increased oxidative stress and hypoxia inducible factor-1 expression during arteriovenous fistula maturation [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 41: 225-234.
- [7] ALI K, YIANNIS P. S-shaped versus conventional straight skin incision: impact on primary functional maturation, stenosis and thrombosis of autogenous radiocephalic arteriovenous fistula: impact of incision on maturation, stenosis & failure of rcavf. study design: prospective observational comparative [J]. *Ann Med Surg*, 2017, 22: 16-21.
- [8] LV L, QI H, GUO X J, et al. Long noncoding RNA uc001pwg. 1 is downregulated in neointima in arteriovenous fistulas and mediates the function of endothelial cells derived from pluripotent stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 4252974.
- [9] LEE T, QIAN J, MAE THAMER M, et al. Tr-

- adeoffs in vascular access selection in elderly patients initiating hemodialysis with a catheter [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(4): 509-518.
- [10] JANARDHANAN R, YANG B, VOHRA P, et al. Simvastatin reduces venous stenosis formation in a murine hemodialysis vascular access model [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(2): 338-352.
- [11] JUNCOS J P, GRANDE J P, KANG L, et al. MCP-1 contributes to arteriovenous fistula failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 43-48.
- [12] LEE T, HAQ N U I. New developments in our understanding of neointimal hyperplasia [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(6): 431-437.
- [13] VEDRAN P, TVRTKO H, JOSIP P, et al. Hypoproteinemia as a prognostic risk factor for arteriovenous fistula failure [J]. *Hemodial Int*, 2018, 22(1): 37-44.
- [14] MARQUES M G, PONCE P. Pre-operative assessment for arteriovenous fistula placement for dialysis [J]. *Semin Dial*, 2017, 30(1): 58-62.
- [15] LEE T, WANG Y, AREND L, et al. Comparative analysis of cellular phenotypes within the neointima from vein segments collected prior to vascular access surgery and stenotic arteriovenous dialysis accesses [J]. *Semin Dial*, 2014, 27(3): 303-309.
- [16] ALEKSANDAR J, TATJANA D, ZIVKA D, et al. Calcification in arteriovenous fistula blood vessels may predict arteriovenous fistula failure: a 5-year follow-up study [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(5): 881-887.
- [17] BENZ K, VARGA I, DANIEL NEUREITER D, et al. Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 27: 57-67.
- [18] VERVLOET M C, SEZER S, MASSY Z A, et al. The role of phosphate in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(1): 27-38.
- [19] LEE T, SOMARATHNA M, HURA A, et al. Natural history of venous morphologic changes in dialysis access stenosis [J]. *J Vasc Access*, 2014, 15(4): 298-305.
- [20] SEQUEIRA A, NALJAYAN M, VACHHARAJANI T J. Vascular access guidelines: summary, rationale, and controversies [J]. *Tech Vasc Int Radiol*, 2017, 20(1): 2-8.
- [21] CROATT A J, GRANDE J P, HERNANDEZ M C, et al. Characterization of a model of an arteriovenous fistula in the rat; the effect of L-NAME [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5): 2530-2541.
- [22] LIANG A, WANG Y, HAN G, et al. Chronic kidney disease accelerates endothelial barrier dysfunction in amouse-model of an arteriovenous fistula [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(12): F1413-1420.
- [23] 林燕婷, 吴禹池, 杨敏, 等. 中医药促进血液透析患者动静脉内瘘成熟的用药规律 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(3): 224-227.
- [24] 张先进. 活血化瘀药对尿毒症患者动静脉内瘘成熟影响的 Meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [25] 熊江艳, 王松, 熊元梅, 等. 单味红花酊维持血液透析患者动静脉内瘘正常功能的临床研究 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(11): 2691-2693.
- [26] 王松, 熊江艳, 杨梅, 等. 红花酊湿热敷治疗早期动静脉内瘘的临床研究 [J]. *中医外治杂志*, 2018, 27(3): 3-4.
- [27] 林静霞, 吴萌, 何志仁, 等. 红花酒湿敷保护维持血液透析患者动静脉内瘘的效果评价 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(12): 1104-1105.
- [28] 李香娥, 胡兰芳, 曾锦, 等. 红花酒精湿敷治疗自体动-静脉内瘘并发症的疗效 [J]. *江苏医药*, 2016, 42(16): 1792-1794.
- [29] 吴静, 甘晓英. 红花酒精湿敷加喜辽妥在保护动静脉内瘘血管中的应用 [J]. *江西中医药大学学报*, 2016, 28(6): 35-36.
- [30] 段亚平, 熊江艳, 张霓, 等. 红花酒精湿敷 AVF 对软化血管瘢痕的影响 [J]. *酿酒科技*, 2013(1): 39-40, 45.
- [31] 刘勤, 吕丽梅, 何卓妍. 红花酒湿敷配合 TDP 治疗对内瘘皮下血肿患者康复进度的影响 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2019, 25(2): 74-76.
- [32] 高渤. 中药外敷对动静脉内瘘成熟的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [33] 杨翠萍, 王荣宝, 祝晶. 活血通络法预防血液透析患者动静脉内瘘并发症 [J]. *杏林老中药*, 2018, 38(2): 174-177.