

中药调脂方对血液透析患者脂质代谢紊乱的临床研究^{*}

张国胜,段明亮,朱红超,张攀科,徐雪峰,岳改燕
(郑州市中医院肾病风湿科,郑州 450007)

摘要:目的 探究中药调脂方治疗血液透析患者脂质代谢紊乱的临床效果。方法 选择该院 2015 年 11 月至 2017 年 4 月收治的 70 例血液透析患者作为研究对象,将其随机分成对照组和治疗组,每组 35 例。对照组采用辛伐他汀治疗,治疗组采用自拟调脂方联合辛伐他汀治疗,比较两组患者治疗前后的血脂水平、血清炎症因子水平、肾功能和肝功能水平、治疗的总有效率及不良反应发生率。结果 治疗前,两组患者三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂指标,C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等血清炎症因子,以及肾功能指标[尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)]、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组患者的 TG、TC、LDL-C、CRP、IL-6、TNF- α 、BUN、Scr、ALT、AST 等均明显低于对照组,治疗组患者的 HDL-C 水平明显高于对照组,治疗组患者治疗的总有效率明显高于对照组,不良反应发生率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 对血液透析患者采用中药调脂方治疗,调脂效果显著,值得推广。

关键词:调脂方; 辛伐他汀; 血液透析; 脂质代谢紊乱; 临床疗效

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.003 中图法分类号:R259;R446.1

文章编号:1673-4130(2018)12-1417-04 文献标识码:A

Clinical study of Chinese herbal prescription on lipid metabolic disorders in hemodialysis patients^{*}

ZHANG Guosheng, DUAN Mingliang, ZHU Hongchao,
ZHANG Panke, XU Xuefeng, YUE Gaiyan

(Department of Nephrology Rheumatism, Zhengzhou, Henan 450007, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of traditional Chinese medicine on lipid metabolism disorders in hemodialysis patients. **Methods** 70 patients with hemodialysis received in the hospital from November 2015 to April 2017 were enrolled in the study. They were randomly divided into control group and treatment group with 35 cases in each group. The control group was treated with simvastatin and the treatment group was treated with self-made fat recipe combined with simvastatin. The levels of serum lipid, serum inflammatory cytokines, renal function and liver function, the total effective rate of treatment and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** There were no statistical significances in serum lipid indexes such as triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), C reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and other serum inflammatory factors, and renal function indexes, including urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), liver function indexes, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) between two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, the TG, TC, LDL-C, CRP, IL-6, TNF- α , BUN, Scr, ALT and AST levels of the patients in the treatment group were significantly lower than those in the control group; the HDL-C level of the patients in the treatment group was significantly higher than that in the control group; the total effective rate of the treatment group was significantly higher than that in the control group; the incidence of adverse reactions was significantly lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The lipid-lowering effect of treatment of hemodialysis patients with traditional Chinese medicine lipid-lowering treatment is remarkable, and worthy of promotion.

Key words: lipid-lowering treatment; simvastatin; hemodialysis; lipid metabolism disorders; clinical

^{*} 基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2015ZY03012)。

作者简介:张国胜,男,主任医师,主要从事临床肾内科研究。

本文引用格式:张国胜,段明亮,朱红超,等.中药调脂方对血液透析患者脂质代谢紊乱的临床研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):

cal efficacy

慢性肾功能衰竭导致机体出现各种代谢紊乱,其中血脂紊乱又是慢性肾功能衰竭血液透析患者发生心、脑血管事件的主要原因之一,为了有效地改善患者脂质代谢,以及最大限度地减少其心脑血管事件的发生,西医临床多采用他汀类药物对脂质代谢紊乱患者进行治疗,能有效减少患者心血管疾病终点事件和病死率,但有研究表明,他汀药物治疗对患者机体的毒性反应较大^[1]。而中药调脂方对维持血液透析患者脂代谢及微炎症的干预治疗均有良好的效果,且还能有效减低患者治疗期间不良反应发生率。本文主要探究调脂方治疗血液透析患者脂质代谢紊乱的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 11 月至 2017 年 4 月收治的 70 例血液透析患者作为研究对象,均经确诊为慢性肾衰竭尿毒症。纳入标准:(1)患者已行维持性血液透析(MHD),且稳定透析时间>6 个月;(2)血红蛋白(Hb)水平 60~150 g/L。排除标准:(1)近 1 个月接受过降脂药物、免疫抑制剂、静脉注射铁剂、阿司匹林等药物治疗者;(2)既往有重度心衰、心肌梗死、脑血管意外等重大心脑血管疾病,以及既往有恶性肿瘤疾病者。本研究经过医院伦理委员会审核批准,且所有患者均在治疗前签署知情同意书。采用随机分组法将纳入研究的 70 例患者分为对照组和治疗组,每组 35 例。对照组中男 20 例,女 15 例;年龄 23~62 岁,平均(42.6±1.5)岁;治疗组中男 22 例,女 13 例;年龄 21~64 岁,平均(43.2±1.3)岁。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 方法 两组患者均采用一般常规治疗,具体包括:(1)抗感染,纠正水、电解质、酸碱失调,调整血压;(2)饮食宣教,保证适当的休息,避免劳累;(3)预防感冒、感染;(4)采用优质蛋白、低磷、高热量饮食,每日蛋白质摄入量为 0.8 g/kg,保证足够的热量摄入等。对照组患者在此基础上给予口服辛伐他汀片(山东司邦得制药有限公司,国药准字 H20084396)治疗,每次

10 mg,每天 1 次,30 d 为 1 个疗程,连续治疗 180 d。治疗组患者给予自拟调脂方联合辛伐他汀治疗,辛伐他汀治疗方法同对照组,调脂方的药物配方为:葛根 15 g、玉竹 15 g、神曲 15 g、当归 12 g、山楂 15 g、大黄炭 10 g、丹参 15 g、女贞子 12 g,加 250 mL 水煎汁,取汁温服,一剂分 2 次服用,每天 2 次,连续治疗 180 d。

1.3 观察指标 记录和比较两组患者治疗前后的血脂指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、肾功能指标[尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)]和肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)],并比较两组患者治疗的总有效率及不良反应发生率。疗效判定标准参照中药新药临床研究指导原则^[2]。(1)治愈:血脂检验满足 TG<1.7 mmol/L、TC<5.7 mmol/L、LDL-C<3.6 mmol/L 3 项要求;(2)显效:血脂检验满足 TG 下降超过 40%、TC 下降超过 20%、THDL-C/HDL-C 下降超过 20%、HDL-C 上升超过 0.3 mmol/L 中的任一项;(3)有效:血脂检验未满足 TG 下降超过 20%、TC 下降超过 10%、HDL-C/HDL-C 下降 10%~20%、HDL-C 上升 0.1~<0.3 mmol/L 中的任一项;(4)无效:血脂检测未达到上述任意一项标准。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对所得数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前、后的血脂指标对比 治疗前,两组患者的 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组患者的 TG、TC、LDL-C 水平显著低于对照组,治疗组患者的 HDL-C 水平明显高于对照组,两组对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的血脂指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TG(mmol/L)		TC(mmol/L)		HDL-C(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	3.1±0.6	2.9±0.5	6.3±1.5	4.8±0.6	1.2±0.3	1.3±0.4	4.3±1.6	3.7±1.3
治疗组	35	3.2±0.3	1.8±0.6	6.4±1.7	3.0±0.3	1.1±0.5	1.8±0.6	4.2±1.4	3.0±1.1
t		0.336	2.325	0.167	2.582	0.371	3.362	0.526	1.478
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗前后的血清炎症因子对比 治疗前,两组患者的 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组患者的 CRP、IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计

学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后的肾功能和肝功能指标对比 治疗前,两组患者的 BUN、Scr、ALT、AST 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组

患者的 BUN、Scr、ALT、AST 水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗的总有效率及不良反应发生率对比 治疗组患者治疗的总有效率明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗期间对照组 2 例

患者有恶心呕吐症状, 1 例患者有腹泻症状, 治疗组 1 例患者有呕吐症状, 治疗组患者不良反应发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)		IL-16(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	12.1 \pm 3.6	9.5 \pm 1.5	1.6 \pm 0.3	1.3 \pm 0.4	280.8 \pm 9.6	200.5 \pm 4.2
治疗组	35	11.6 \pm 2.9	6.4 \pm 1.8	1.5 \pm 0.8	0.8 \pm 0.2	283.3 \pm 9.8	163.7 \pm 4.5
t		0.326	2.352	0.264	3.473	0.447	3.429
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前后的肾功能和肝功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(U/L)		Scr(U/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	121.1 \pm 8.7	84.9 \pm 5.6	96.3 \pm 5.5	81.8 \pm 2.2	84.2 \pm 2.3	62.5 \pm 1.3	52.2 \pm 1.4	40.2 \pm 1.3
治疗组	35	123.2 \pm 8.5	63.8 \pm 4.3	98.4 \pm 5.6	60.3 \pm 2.6	84.6 \pm 2.5	41.8 \pm 1.6	53.7 \pm 1.9	29.8 \pm 1.5
t		0.235	2.325	0.238	2.472	0.395	3.426	0.268	1.473
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗总有效率及不良反应发生率对比

组别	n	疗效				总有效 [n(%)]	不良反应 [n(%)]
		治愈 (n)	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)		
对照组	35	18	8	5	4	31(88.6)	3(8.6)
治疗组	35	27	5	2	1	34(97.1)*	1(2.9)*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

慢性肾功能衰竭易导致患者机体出现各种代谢紊乱, 其中血脂紊乱又是引发患者在血液透析治疗期间发生心脑血管事件的主要原因之一, 而心脑血管事件极易引发患者出现肢体不同程度的伤残, 甚至死亡, 因此改善患者的脂质代谢紊乱对降低患者心脑血管事件的发生率, 以及提高患者的生存质量均有重要的作用和意义^[4-7]。血液透析是慢性肾衰竭患者主要替代治疗方式, 其虽能有效改善患者肾功能衰竭症状, 但亦会引起或加重患者的动脉粥样硬化, 从而易引起患者出现脂质代谢异常情况, 可能机制如下。(1)透析膜影响: 维持性血液透析患者选用透析膜的种类对其血脂水平有重要影响。有研究表明, 使用血仿膜或聚砜膜的患者血液中高密度脂蛋白(HDL)及其结构蛋白水平降低程度低于使用生物相容性差的 AN-69 和铜仿膜的患者。生物相容性差的透析膜可导致高脂血症的发生, 原因是此类透析膜导致了更多的脂蛋白脂酶抑制物产生; 透析过程中血液与透析液和透析膜长期接触, 因为碳酸氢盐透析液易被革兰阴性杆菌污染, 其产生的代谢产物可通过扩散等方式到达血液侧, 代谢产物产生的致热原可激活单核巨噬细胞系统产生 CRP、IL-6 等炎症因子, 从而进一步影响脂质代谢。近来研究显示, 使用高通量透析膜行血液透析的患者血清 TG 水平低于常规使用低通量透析

膜的患者, 与其生物相容性好, 使脂蛋白水解抑制物产生减少有关^[8-10]。(2)肝素的影响: 血液透析患者每次透析肝素的使用量为 1~2 mg/kg 体质量, 血液透析时长期使用普通肝素钠抗凝不仅抑制外周血管内皮细胞合成脂蛋白脂酶, 而且消耗体内脂蛋白脂酶和肝脂肪酶, 造成脂蛋白的分解代谢缺陷, 使 TG 升高; 低分子肝素钠可能改善脂蛋白酶的释放和清除应用, 采用低分子肝素钠抗凝的患者比使用普通肝素抗凝患者血中的 TG 出现中等程度的降低可能与之有关^[11]。

近年来提出血液透析患者体内存在微炎症状态, 它们与动脉粥样硬化、心血管疾病相关联, 导致血液透析患者心血管疾病的高发病率, 严重影响患者的长期生存^[12-14]。出现微炎症状态的原因为维持性血液透析患者机体在微生物、内毒素、各种化学物质、补体、免疫复合物等的刺激下, 激活单核巨噬细胞系统, 释放以 CRP 和 IL-6 和 TNF- α 等为主的促炎症细胞因子, 引发持续存在的轻微炎症反应。这种微炎症状态可造成终末期肾病患者动脉硬化和血管钙化, 导致营养不良, 加重贫血等, 从而介导体内产生级联炎症反应, 导致多器官、多组织损伤, 同维持性血液透析患者的微炎症密切相关^[4, 15-17]。

本研究中, 对两组维持性血液透析患者分别采用辛伐他汀及辛伐他汀联合调脂方进行治疗, 均能有效改善患者的脂质代谢紊乱症状, 原因是辛伐他汀属于三羟基三甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, 其对 HMG-CoA 活性具有显著的抑制作用, 从而能有效降低细胞内游离的胆固醇, 并增强细胞表面 LDL 受体活性, 使 LDL 的分解与清除速率加快, 进而

使血清中胆固醇水平降低,辛伐他汀还能有效降低患者机体的 TG 水平,原因是其能有效降低脂肪源性细胞因子血清淀粉样蛋白 A 水平,除此之外,其还具有维持粥样硬化斑块稳定性、抑制平滑肌细胞、泡沫细胞及炎症细胞分泌基质金属蛋白酶、减少泡沫细胞的脂纹面积和大小等多种功效,进而有助于降低维持性血液透析患者血清中的 IL-6 及 CRP 水平^[18]。但是在血液透析治疗期间,仅采用单一的辛伐他汀药物,易发生他汀逃逸现象。中药调脂方是以消滞化浊和益肾化瘀为治疗原则,其中的主要成分葛根、玉竹具有除烦、养阴润燥的功效,当归能和血及补血,丹参具有活血祛瘀、清热解毒、调节脾胃之功效,大黄炭不仅能凉血解毒,且能清热泻火,山楂、神曲能消食化积,方中女贞子具有滋补肝肾的功效;此外,丹参酮 II A 还具有抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、改善血液流变性和降低血黏度、扩张血管等多种功效;山楂可使胆固醇 7 α -羟化酶的表达水平显著提高,且能有效增加低密度脂蛋白受体(LDLR)水平和抑制胆固醇酰基转移酶的活性,对多种脂肪代谢酶都具有调控作用,因此能达到调脂的治疗目的;当归的主要药物成分为阿魏酸,其不仅能使前列环素的生物活性提高,且能有效抑制血栓素 A₂ 的生物活性,从而达到抗动脉粥样硬化和抑制血小板聚集的作用^[19-21]。本研究结果显示,两组患者的血脂水平、血清炎症因子水平、肝功能及肾功能指标在治疗前均无显著差异,而治疗后,治疗组患者 TG、TC、LDL-C、CRP、IL-6、TNF- α 、BUN、Scr、ALT、AST 水平均明显低于对照组, HDL-C 水平、治疗总有效率均明显高于对照组,不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与王冬梅等^[22]的研究结果基本一致。说明中药调脂方联合他汀药物能有效改善维持性血液透析患者的脂质代谢紊乱。临床对调脂方改善血液透析患者微炎症状态的研究结果报道较为少见,本研究表明,调脂方能有效降低患者血清中炎症因子的水平。

综上所述,对血液透析患者采用中药调脂方治疗,不仅能有效改善患者机体的血脂水平、炎症状态,同时还能有效改善患者的肝功能和肾功能,且其在治疗过程中对患者机体造成的毒性反应较少。因此,中药调脂方是一种安全、高效的治疗方案,值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] 姜春玲,原佳.他汀类药物的副作用与临床观察[J].中国实用医药,2016,11(1):193-194.
- [2] 文川元,马展飞,柳泽坤,等.除湿降脂汤联合舒降之治疗高血脂症的疗效观察[J].中国中医药科技,2015,22(3):307-308.
- [3] RENSTROM F, KOIVULA R W, VARGA T V, et al. Season-dependent associations of circadian rhythm-regulating loci (CRY1, CRY2 and MTNR1B) and glucose homeostasis: the GLACIER Study[J]. Diabetologia, 2015, 58(5):997-1005.
- [4] 胡旭光,郭姣,贝伟剑,等.复方贞术调脂胶囊对 MS 大鼠胰岛素抵抗及胰岛素信号 PI-3K 的影响[J].中药新药与临床药理,2012,23(2):140-143.
- [5] 张沛然,郭改会.高脂血症的发病机制及分类[J].中国临床医生,2012,40(3):18-20.
- [6] 黄惠明.2008-2013 年他汀类药物致横纹肌溶解症文献分析[J].中国药物应用与监测,2014,11(2):107-110.
- [7] 詹会霞,叶碧娟,荣向路,等.复方贞术调脂方对高脂血症小鼠甘油三酯代谢的影响[J].中药新药与临床药理,2015,26(6):781-785.
- [8] 朴胜华,郭姣,胡竹平.高脂血症住院患者中医证候临床研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(10):1322-1325.
- [9] 朱春水,王来友,郭姣,等.昼夜节律调控糖脂代谢的研究进展[J].广东药学院学报,2016,32(3):398-402.
- [10] 王萌萌,梅振东,张森,等.葛根提取物对高脂血症大鼠血脂及抗氧化能力的影响[J].食品工业科技,2015,36(11):369-372.
- [11] 范柳芳,陈金水,吴天敏,等.健脾降脂方治疗高龄高脂血症患者的临床疗效及安全性观察[J].中国继续医学教育,2014,6(8):172-173.
- [12] 郭东杰,袁肖寒,蔡曼,等.降血脂西药与中药研究现状与展望[J].黑龙江医药,2014,26(1):31-37.
- [13] 张玉颖,张暉.山楂对低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠脂代谢的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2014,35(1):120-123.
- [14] 胡林骅.不同剂量阿托伐他汀治疗冠心病伴高脂血症的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2014,22(9):51.
- [15] WANG X Y, XUE J, YANG J, et al. Timed high-fat diet in the evening affects the hepatic circadian clock and PPAR α -mediated lipogenic gene expressions in mice[J]. Genes Nutr, 2013, 8(5):457-463.
- [16] 梁嘉晖,胡经航,韦继政.瑞舒伐他汀治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病合并高脂血症的机制研究[J].重庆医学,2016,45(1):112-114.
- [17] 张冰,王莉莉.他汀类药物的临床应用及不良反应研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(05):560-564.
- [18] 李丹,李玉洁,杨庆,等.血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):272-276.
- [19] 白云,谢明映,黄波铃,等.养生益肾汤对早期糖尿病肾病气阴两虚证的防治研究[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):169-174.
- [20] MALYSZKO J. New therapeutic perspectives on protein-bound uremic toxins in chronic kidney disease[J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(2):109-113.
- [21] 甘我挺,孙丽,韩欣,等.中药对内皮型一氧化氮合酶转录的调控作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):323-327.
- [22] 王冬梅,李嵩岩,李良.通脉调脂方联合瑞舒伐他汀治疗冠心病并高脂血症的临床疗效及其对血清炎症因子水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(9):84-87.