

六味地黄汤加减对血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者微炎症状态、血管通路功能及血清 GP II b、PMPs 和 PAIg 的影响^Δ

曹蓉*,魏华娟,孙珊珊,秦娜,刘伟花,李叶(石家庄市中医院肾病科,石家庄 050000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1212-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.012



摘要 目的:观察六味地黄汤加减对血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者微炎症状态、血管通路功能及血清血小板膜糖蛋白(GP II b)、血小板微颗粒(PMPs)和血小板相关免疫球蛋白(PAIg)水平的影响。方法:选择2020年4月至2023年4月该院收治的血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者120例,根据随机数字表法分为观察组及对照组。对照组60例患者给予常规西医治疗,观察组60例患者在对照组的基础上给予六味地黄汤加减治疗。治疗前后检测两组患者Th17/Treg细胞比例、PAIg、GP II b、PMPs、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、血小板活化因子(PAF)、白细胞介素10(IL-10)、血栓调节蛋白(TM)、血小板生成素(TPO)、P-选择素(CD62P)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)和血小板计数(PLT)水平,并计算血小板压积(PCT)、血红蛋白、总胆红素水平,比较两组患者的临床疗效及不良反应发生情况。结果:本研究无脱落病例。治疗后,观察组患者的Th17/Treg、HMGB1、Lp-PLA2、PAF、CD62P、TM、GP II b、PMPs、PAIg、TPO、白细胞总数和总胆红素水平较对照组明显降低,IL-10、PLT、PCT和血红蛋白水平较对照组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的总有效率为96.67%(58/60),较对照组的86.67%(52/60)明显更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组患者均无明显不良反应产生。结论:六味地黄汤加减治疗血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者,可调节患者机体免疫,改善微炎症状态及血管通路功能,降低GP II b、PMPs和PAIg水平,改善血小板水平,调节白细胞总数、总胆红素和血红蛋白水平,提高临床疗效,安全性高。

关键词 六味地黄汤加减;血液透析;血小板减少症;微炎症状态;血管通路功能;血小板相关免疫球蛋白

Effects of Modified Liuwei Dihuang Decoction on Micro-Inflammatory State, Vascular Access Function and Serum GP II b, PMPs and PAIg Levels in Patients with Thrombocytopenia of Liver and Kidney Yin Deficiency Type in Hemodialysis^Δ

CAO Rong, WEI Huajuan, SUN Shanshan, QIN Na, LIU Weihua, LI Ye (Dept. of Nephrology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of modified Liuwei Dihuang decoction on micro-inflammatory state, vascular access function and serum platelet membrane glycoprotein (GP II b), platelet microparticles (PMPs) and platelet-associated immunoglobulin (PAIg) levels in patients with thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type in hemodialysis. **METHODS:** A total of 120 patients with thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type in hemodialysis admitted into the hospital from Apr. 2020 to Apr. 2023 were extracted to be divided into the observation group and control group through the random number table method, with 60 cases in each group. The control group was given conventional Western medicine treatment, while the observation group received modified Liuwei Dihuang decoction based on the control group. The proportion of Th17/Treg cells, PAIg, GP II b, PMPs and high mobility group protein B1 (HMGB1), platelet activating factor (PAF), interleukin-10 (IL-10), thrombomodulin (TM), thrombopoietin (TPO), P-selectin (CD62P), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), platelet count (PLT) levels in both groups were detected before and after treatment. The levels of platelet pressure (PCT), hemoglobin and total bilirubin were calculated. The clinical efficacy and adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** There was no drop-out cases. After treatment, Th17/Treg, HMGB1, Lp-PLA2, PAF, CD62P, TM, GP II b, PMPs, PAIg, TPO, WBC and total bilirubin levels in the observation group were

^Δ 基金项目:河北省中医药管理局中医药科研计划项目(No. 2019429)

* 主治医师。研究方向:肾病的临床治疗。E-mail:lerosetgw002@126.com

significantly lower than those in control group, and IL-10, PLT, PCT and hemoglobin in observation group were significantly higher than those in control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rate of observation group was 96.67% (58/60), significantly higher than 86.67% (52/60) of control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). During treatment, no obvious adverse drug reactions occurred in both groups. CONCLUSIONS: Modified Liuwei Dihuang decoction in the treatment of patients with thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type in hemodialysis can regulate patients' immune system, improve the micro-inflammatory state and function of vascular access, reduce GP IIb, PMPs, and PAIg levels, improve PLT levels, and regulate WBC, total bilirubin and hemoglobin levels, and improve clinical efficacy with higher safety.

KEYWORDS Modified Liuwei Dihuang decoction; Hemodialysis; Thrombocytopenia; Micro-inflammatory state; Vascular access function; Platelet-associated immunoglobulin

血液透析治疗是将患者体内血液引出体外,经过透析器滤出体内的代谢废物及过多水分,再将净化的血液回输体内的过程,用于维持水、电解质和酸碱平衡,常用于治疗肾衰竭^[1-2]。血液透析过程中需给予抗凝处理,肝素是最常用的抗凝血药,但部分患者使用肝素易发生血小板减少症,其属于药物免疫介导并发症,可导致血小板计数(PLT)降低、体内高凝状态和血栓形成,需及时给予有效治疗措施,常规西医疗效不甚理想^[3-4]。中医学中,血液透析肝肾阴虚型血小板减少症属“血症”范畴,肾脏疾病患者病久,肾阴衰惫,加上七情内伤,肝郁化火,阴液过度耗伤,内生虚火,迫血妄行,进而诱发疾病。六味地黄汤出自《景岳全书》卷五十三,具有益气养血、补益肝肾的功效。本研究旨在观察六味地黄汤加减小血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2020年4月至2023年4月我院治疗的血液透析血小板减少症患者120例(样本量计算参照《生物医学研究的统计方法》^[5])。(1)诊断标准:①符合血液透析血小板减少症诊断标准,属于Ⅱ型肝炎诱导的血小板减少症^[6];为免疫相关性,伴随PLT显著降低,伴或不伴有严重血栓栓塞风险;外周

血 $PLT<100\times10^9/L$;排除再生障碍性贫血、急性白血病和放射病等其他可导致血小板减少症的原因;伴或不伴出血倾向,如皮肤上有红斑、瘀点或不明原因的鼻出血等表现,严重者伴随内脏出血迹象。②中医分型为肝肾阴虚型^[7],主症为腰膝酸软,头痛,头晕,口干咽燥,五心烦热;次症为尿少色黄,大便干结,舌淡红少苔,脉沉细或弦细。(2)纳入标准:原发病为慢性肾衰竭;符合血小板减少症诊断标准,分型为肝肾阴虚型;由血液透析引发血小板减少症;初始透析患者;血管通路均为动静脉内瘘;所有患者所用肝素、血液净化方式等基础治疗相同;年龄为40~75岁;家属及患者签署知情同意书。(3)排除标准:合并恶性肿瘤、全身感染、血液系统疾病、以往接受有创治疗者;进行透析前就患有血小板减少症者;精神障碍者;其他因素引发的血小板减少症;对本次药物有用药禁忌证者;妊娠期或哺乳期妇女;有明确的出血史者;依从性差者。(4)脱落标准:病情恶化无法配合治疗者;自行停药或换用药物者;自行退出者;搬家不便治疗者。

根据随机数字表法将患者分为观察组及对照组,每组60例。两组患者在性别、年龄、平均血液透析时间、平均血小板减少症病程和原发病等方面具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理批号:20190708010)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男性/女性)/例	年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	血液透析时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	血小板减少症病程/ ($\bar{x}\pm s$,d)	原发病/例		
					高血压肾损害	糖尿病肾病	肾小球肾炎
对照组($n=60$)	33/27	59.63 $\pm$ 3.61	15.45 $\pm$ 1.33	6.22 $\pm$ 0.91	21	22	17
观察组($n=60$)	32/28	59.55 $\pm$ 3.57	15.37 $\pm$ 1.25	6.15 $\pm$ 0.87	20	24	16
t/χ^2	0.034	0.127	0.340	0.431		0.188	
P	0.855	0.899	0.735	0.667		0.910	

1.2 方法

(1)对照组患者给予常规西医治疗,透析患者发生肝素诱导性血小板减少症时,停止使用肝素类药物,血小板非常少、同时伴有血栓形成时,行血小板输注和血浆置换,给予直接凝血酶抑制剂阿加曲班注射液(规格:20 mL:10 mg),前2 d的给药剂量为1日60 mg,加0.9%氯化钠注射液500 mL稀释,24 h持续静脉滴注,随后5 d的给药剂量为1日20 mg,加0.9%氯化钠注射液500 mL稀释,早晚各1次,1次10 mg,每次静脉滴注3 h,连续治疗7 d;给予凝血因子抑制剂达肝素钠注射液(规格:0.3 mL:7 500万IU),静脉快速注射30~40 IU/kg,继而以10~15 IU/(kg·h)的速度静脉滴注,连续治疗7 d;服用抗凝血

药利伐沙班片(规格:10 mg),1日1次,1次10 mg,连续治疗3个月。

(2)观察组患者在对照组基础上给予六味地黄汤加减小治疗。方药组成:熟地黄30 g,山茱萸30 g,牡丹皮12 g,山药30 g,茯苓20 g,泽泻15 g;伴虚热者,加女贞子12 g,生地黄15 g;纳食者,加山药30 g;舌燥咽干者,加麦冬15 g,玄参15 g;疲乏无力者,加黄芪20 g。药物由我院中药制剂室统一煎制,1日1剂,每剂煎制200 mL,分早、晚餐后服用,连续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)治疗前后取患者晨起空腹静脉血5 mL,采用BD

FACSCalibur 型流式细胞仪检测 Th17/Treg 细胞比例、血小板相关免疫球蛋白 (PAIg)、血小板膜糖蛋白 (GP II b) 和血小板微颗粒 (PMPs) 水平。(2) 治疗前后取患者空腹静脉血 3 mL,离心后取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血小板活化因子(PAF)、白细胞介素 10(IL-10)、血栓调节蛋白(TM)、血小板生成素(TPO)和 P-选择素(CD62P)水平。(3)采用散射比浊法检测两组患者脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平;采用 BC-5000 型全自动血液分析仪检测患者 PLT 水平,并计算血小板压积(PCT)。(4)采用 BHA-3000 型血细胞分析仪检测两组患者血红蛋白水平;采用 Hitachi7600 型全自动生化分析仪检测患者总胆红素水平。(5)记录治疗期间两组患者的不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》,患者临床症状明显改善,PLT 水平恢复正常,为显效;患者临床症状改善,PLT 水平升高>50×10⁹/L,为有效;患者临床症状、PLT 水平无

改善,为无效^[7]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据,血液指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示,本研究数据均符合正态分布,通过配对 *t* 检验检测组内数据值,通过成组 *t* 检验检测组间符合正态分布数据值;通过 χ^2 检验检测不良反应发生情况、性别、原发病和临床疗效等。*P*<0.05 为差异有无统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 Th17/Treg、HMGB1、Lp-PLA2 和 IL-10 水平比较

本研究无脱落病例。治疗前,两组患者的 Th17/Treg、HMGB1、Lp-PLA2 和 IL-10 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,两组患者的 Th17/Treg、HMGB1 和 Lp-PLA2 水平较治疗前降低,且观察组患者较对照组明显降低;两组患者的 IL-10 水平较治疗前升高,且观察组患者较对照组明显升高,上述差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 Th17/Treg、HMGB1、Lp-PLA2 和 IL-10 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Th17/Treg		<i>t</i>	<i>P</i>	HMGB1/(μ g/L)		<i>t</i>	<i>P</i>	Lp-PLA2/(ng/L)		<i>t</i>	<i>P</i>	IL-10/(ng/L)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(<i>n</i> =60)	0.65±0.17	0.44±0.12	7.817	0.000	79.28±16.79	21.26±5.84	25.282	0.000	5.87±1.35	2.91±0.58	15.605	0.000	2.47±0.50	3.39±0.73	8.054	0.000
对照组(<i>n</i> =60)	0.67±0.19	0.56±0.14	3.610	0.000	79.73±17.25	30.31±8.13	20.074	0.000	5.94±1.41	3.73±0.76	10.687	0.000	2.53±0.55	3.06±0.64	4.865	0.000
<i>t</i>	0.608	5.041			0.145	7.003			0.278	6.644			0.625	2.633		
<i>P</i>	0.545	0.000			0.885	0.000			0.782	0.000			0.533	0.010		

2.2 两组患者 PAF、CD62P 和 TM 水平比较

治疗前,两组患者的 PAF、CD62P 和 TM 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 PAF、CD62P 和 TM 水平较治疗前明显降低,且观察组患者较对照组明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 PAF、CD62P 和 TM 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PAF/(pg/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>	CD62P/(ng/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>	TM/(ng/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(<i>n</i> =60)	216.12±23.81	158.11±17.09	15.332	0.000	84.52±12.30	55.05±10.01	14.394	0.000	11.46±3.08	6.25±1.74	11.408	0.000
对照组(<i>n</i> =60)	215.15±22.85	183.34±20.95	7.948	0.000	84.75±12.75	73.14±11.19	5.301	0.000	11.21±3.13	8.52±2.49	5.210	0.000
<i>t</i>	0.228	7.228			0.101	9.333			0.441	5.788		
<i>P</i>	0.820	0.000			0.920	0.000			0.660	0.000		

2.3 两组患者 GP II b、PMPs 和 PAIg 水平比较

治疗前,两组患者的 GP II b、PMPs 和 PAIg 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 GP II b、PMPs 和 PAIg 水平较治疗前降低,且观察组患者较对照组明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 GP II b、PMPs 和 PAIg 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PAIg/(ng/10 ⁷ PA)		<i>t</i>	<i>P</i>	GP II b/%		<i>t</i>	<i>P</i>	PMPs/(10 ⁴ Plt)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(<i>n</i> =60)	95.58±20.39	53.66±10.74	14.090	0.000	87.87±8.53	67.53±5.16	15.804	0.000	168.33±24.30	75.65±18.15	23.669	0.000
对照组(<i>n</i> =60)	95.03±21.65	72.11±17.13	6.431	0.000	88.19±8.25	73.29±6.11	11.242	0.000	169.39±25.31	101.82±20.22	16.157	0.000
<i>t</i>	0.143	7.068			0.209	5.579			0.234	7.461		
<i>P</i>	0.886	0.000			0.835	0.000			0.815	0.000		

2.4 两组患者 TPO、PLT 和 PCT 水平比较

治疗前,两组患者的 TPO、PLT 和 PCT 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,两组患者的 PLT、PCT 水平

较治疗前升高,且观察组患者较对照组升高;两组患者的 TPO 水平较治疗前降低,且观察组患者较对照组降低,上述差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 TPO、PLT 和 PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TPO/(pg/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>	PLT/(10 ⁹ /L)		<i>t</i>	<i>P</i>	PCT/%		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(<i>n</i> =60)	341.44±26.19	113.16±15.55	58.054	0.000	32.32±7.13	101.05±19.32	25.852	0.000	0.09±0.03	0.18±0.05	11.956	0.000
对照组(<i>n</i> =60)	340.52±25.44	132.95±17.41	52.157	0.000	32.57±7.46	83.42±17.89	20.321	0.000	0.10±0.03	0.13±0.03	5.477	0.000
<i>t</i>	0.195	6.567			0.188	5.186			1.830	6.647		
<i>P</i>	0.846	0.000			0.851	0.000			0.070	<0.001		

2.5 两组患者白细胞总数、总胆红素和血红蛋白水平比较

治疗前,两组患者的白细胞总数、总胆红素和血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的白细胞总数、总胆红素水平较治疗前降低,且观察组患者较对照组明显降低;两组患者的血红蛋白水平较治疗前升高,且观

察组患者较对照组明显升高,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表6。

2.6 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率较对照组明显升高(96.67% vs. 86.67%),差异有统计学意义($\chi^2=2.401, P=0.009$),见表7。

表6 两组患者治疗前后白细胞总数、总胆红素和血红蛋白含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	白细胞总数/($\times 10^9/L$)		<i>t</i>	<i>P</i>	总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)		<i>t</i>	<i>P</i>	血红蛋白/(g/L)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组($n=60$)	6.89 $\pm$ 0.45	5.58 $\pm$ 0.34	17.991	0.000	8.68 $\pm$ 0.69	7.66 $\pm$ 0.44	9.655	0.000	112.07 $\pm$ 4.38	135.52 $\pm$ 8.58	18.856	0.000
对照组($n=60$)	6.94 $\pm$ 0.42	6.17 $\pm$ 0.36	10.782	0.000	8.63 $\pm$ 0.65	8.01 $\pm$ 0.53	5.726	0.000	112.54 $\pm$ 4.21	123.78 $\pm$ 6.67	11.038	0.000
<i>t</i>	0.630	9.229			0.408	3.936			0.599	8.368		
<i>P</i>	0.530	<0.001			0.684	0.000			0.550	0.000		

表7 两组患者临床疗效比较

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组($n=60$)	33	25	2	96.67
对照组($n=60$)	20	32	8	86.67

2.7 不良反应

治疗期间,两组患者均无明显不良反应发生。

3 讨论

血液透析是临床常用治疗手段,可帮助患者净化体内血液,改善水、电解质、酸碱平衡紊乱,血液透析过程中需采用肝素进行抗凝,但部分患者使用肝素可能产生肝素诱导的血小板减少症,致使机体PLT异常降低^[8-9]。血液透析中肝素诱导的血小板减少症有2种分型,I型肝素诱导血小板减少症属于非免疫介导反应,主要发生于初次使用肝素治疗的1~3 d,该类患者缺乏肝素依赖抗体,肝素可使纤维蛋白原结合血小板,引起血小板轻微减少,表现为PLT一过性轻微降低,继续使用肝素治疗,机体PLT会逐渐恢复;II型肝素诱导血小板减少症多在肝素应用后5~14 d发生,属于自身免疫反应,患者机体中PLT较基础值下降50%,临床表现很少有出血,患者伴随病理性血栓产生,病情较重^[10-11]。研究结果显示,II型肝素诱导血小板减少症是免疫系统识别肝素-血小板因子4复合物所致,血小板因子4存在于血小板表面,肝素分子带负电荷,血小板因子4与肝素分子的亲和性很高,两者结合形成肝素-血小板因子4复合物,改变血小板因子4的构象,诱导其产生抗原性,进而刺激机体产生多种特异性抗体;免疫球蛋白G是其中最为重要的抗体,在血小板表面可与肝素-血小板因子4复合物结合,进一步活化血小板,促进机体血小板聚集形成血栓^[12-14]。肝素-血小板因子4复合物具有免疫原性,可刺激抗血小板4因子-肝素复合物抗体,加强免疫原性作用,激活血小板,并促进血小板聚集,PLT急剧下降,加速上皮细胞损伤,产生炎症反应,加重病情^[15-16]。

在中医领域内,血液透析肝素诱导引起的血小板减少症属“血症”范畴,肾脏疾病患者多伴随先天禀赋不足,加上七情内伤、房劳过度和久病失治等因素,导致肝、肾损伤,以肾阴衰惫为甚,致使患者分清泌浊失职;患者久病,阴液过度耗伤,致使阴液不足,内生虚火,灼伤血脉发病^[17]。季景^[18]研究发现,血

液透析治疗期间给予中医药治疗可改善血液透析患者的临床症状,降低治疗期间应激反应,提升睡眠质量及机体免疫功能,从而提高维持性血液透析患者的生活质量,抑制血液透析产生的胸闷、便秘和疲倦等多种并发症。本研究所用六味地黄汤中,熟地黄补肝肾之阴、益精填髓、补血,常用于治阴虚血少,为君药;山茱萸补益肝肾、涩精固脱、生津止渴,为臣药;牡丹皮活血化瘀、退虚热,制山茱萸之温涩,山药益气补肾,茯苓利水渗湿、益肾,为佐药;泽泻利水渗湿、泻热,为使药。伴虚热者,加女贞子、生地黄补肾养阴、清热凉血;纳食者,加山药健脾、滑润滋润、生精;舌燥咽干者,加麦冬、玄参养阴生津、润燥;疲乏无力者,加黄芪补气养血。研究发现,熟地黄含有地黄苷、地黄素等有效成分,可调节患者免疫^[19];山茱萸含有环烯醚萜及其苷、鞣质等有效成分,可调节循环系统、免疫系统,抑制机体炎症^[20]。

血液透析血小板减少症患者多伴随免疫失衡及微炎症,Th17为辅助性T细胞,可分泌促炎细胞因子;Treg为调节性T细胞,是保护机体的自身屏障;当机体产生异常,可导致Th17/Treg失衡,诱导炎症产生;Lp-PLA2可促进炎症因子聚集及血栓形成^[21];HMGB1可刺激炎症细胞,产生微炎症^[22];IL-10可抑制机体炎症。本研究结果表明,观察组患者治疗后的Th17/Treg、HMGB1和Lp-PLA2水平较对照组明显降低,IL-10水平较对照组明显升高,说明六味地黄汤加减治疗血液透析血小板减少症患者,可调节患者机体免疫,改善微炎症状态。TM由血管内皮细胞分泌,可调控凝血及炎症,保护血管内皮细胞,进而维持血管通路正常功能,在血管通路异常患者中呈高表达;CD62P可介导单核细胞及内皮细胞黏附,产生炎症反应,加重血管损伤;PAF可促进炎症产生,当血管壁破损时,引起的炎症反应可促进多种细胞产生PAF,促进炎症,加重血管损伤;三者均与持续血液透析患者血管通路功能密切相关^[23]。本研究中,观察组患者治疗后的PAF、CD62P和TM水平较对照组明显降低,说明六味地黄汤加减治疗可改善血液透析血小板减少症患者的血管通路功能。

GPⅡb、PMPs和PAIg与血小板减少症患者病情密切相关,其水平升高可损伤血小板,破坏血小板活性^[24]。本研究中,观察组患者治疗后的GPⅡb、PMPs和PAIg水平较对照组

明显降低。TPO 主要由巨噬细胞增殖、分化产生,可介导生成血小板,在血液透析血小板减少症患者中呈升高状态^[25]。本研究中,观察组患者治疗后的 PLT/PCT 水平高于对照组,TPO 水平低于对照组,说明六味地黄汤加减治疗可改善血液透析血小板减少症患者的 PLT 水平。王敏茹等^[26]研究发现,血液透析血小板减少症病情与血红蛋白水平呈负相关,与白细胞总数、总胆红素水平呈正相关。本研究中,观察组患者治疗后的白细胞总数、总胆红素水平较对照组明显降低,血红蛋白水平较对照组明显升高,说明六味地黄汤加减治疗血液透析血小板减少症患者,可调节白细胞总数、总胆红素和血红蛋白含量。本研究结果显示,观察组患者的总有效率较对照组明显更高,说明六味地黄汤加减治疗可提升血液透析血小板减少症患者的临床疗效。

综上所述,六味地黄汤加减治疗血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者,可调节患者机体免疫,改善微炎症状态,改善血管通路功能,降低 GPⅡb/PMPs 和 PAIg 水平,改善 PLT 水平,调节白细胞总数、总胆红素和血红蛋白水平,提升临床疗效。

参考文献

[1] 中华护理学会血液净化专业委员会,上海市护理学会血液净化专业委员会. 血液透析安全注射临床实践专家共识[J]. 中华护理杂志, 2022, 57(7): 785-790.

[2] 中国康复医学会肾脏病康复专业委员会,中关村肾病血液净化联盟肾康复专业委员会,中国医师协会康复医师分会肾康复治疗专业委员会. 我国成人血液透析患者康复治疗的专家共识[J]. 中国血液净化, 2021, 20(11): 721-727.

[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] LIM M Y, FOSTER J, ROURK A, et al. Initial and long term impact of a multi-disciplinary task force in the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 45(1): 130-134.

[5] 方积乾. 生物医学研究的统计方法[M]. 北京: 高等教育出版社, 2007: 288.

[6] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(6): 408-417.

[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, 2002:163-167.

[8] CUKER A, AREPALLY G M, CHONG B H, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism; heparin-induced thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3360-3392.

[9] 刘中洁, 李莹. 肝素诱导的血小板减少症诊断及治疗研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(33): 108-111.

[10] 马力, 阎军, 王培红, 等. 维持性血液透析出现肝素诱导血小板减少症 1 例[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2020, 6(5): 463-

466.

[11] 闫姝洁, 卞璐瑜, 滕媛, 等. 肝素诱导血小板减少症成人体外循环管理临时专家共识[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(2): 82-86.

[12] 张明, 刘德敏, 崔炜. 肝素诱导的血小板减少症治疗的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1219-1223.

[13] WARKENTIN T E, ARNOLD D M, KELTON J G, et al. Platelet-activating antibodies are detectable at the earliest onset of heparin-induced thrombocytopenia, with implications for the operating characteristics of the serotonin-release assay[J]. Chest, 2018, 153(6): 1396-1404.

[14] LINKINS L A, DANS A L, MOORES L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e495S-e530S.

[15] 严廷菊. 维持性血液透析治疗血小板减少症的危险因素分析[J]. 医药前沿, 2020, 10(9): 97-98.

[16] 齐浩山, 赵俊成, 李大林, 等. 新发Ⅱ型肝素诱导的血小板减少症及相关血栓的临床治疗[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2022, 8(3): 353-356, 362.

[17] 程婉红, 康仁洪, 陈云杰, 等. 中西医结合治疗维持性血液透析患者合并重症特发性血小板减少性紫癜的思考[J]. 中国中医急症, 2022, 31(4): 730-732, 745.

[18] 季景. 中医药在血液透析患者中的应用情况与需求[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(14): 163-165.

[19] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. 中国处方药, 2017, 15(1): 14-15.

[20] 周迎春, 张廉洁, 张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 114-120.

[21] 牟洪宾, 周刚, 赵传燕, 等. FGF23/Klotho 蛋白及 Lp-PLA2 水平与血液透析患者微炎症状态、钙磷代谢紊乱的关系分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 224-227.

[22] 杨晶, 王健, 穆雅琴, 等. 免疫性血小板减少症患者外周血中高迁移率族蛋白 B1 对 Th17/Treg 平衡的调节作用[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(1): 53-56.

[23] 党彦龙, 徐玉祥, 李江. 维持性血液透析患者血清 TM、CD62P、PAF 表达水平与血管通路功能的关系[J]. 海南医学, 2021, 32(17): 2193-2196.

[24] 徐丹, 计成阜, 陈超, 等. 地塞米松联合咖啡酸片治疗 ITP 患者对 PAIgG 及 GPⅡb/Ⅲa 抗体的影响[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(4): 368-371.

[25] 翁美玲, 汪敏, 顾晔, 等. 血清 TPO 及 HPA 水平检测联合血栓弹力图对预测血小板减少症预后的临床价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 747-749.

[26] 王敏茹, 张东亮. 维持性血液透析病人血小板减少症的相关因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 324-326.

(收稿日期:2023-12-29 修回日期:2024-05-21)