

六味地黄汤加减用于血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者的临床研究[△]

曹 蓉*,魏华娟,孙珊珊,秦 娜,刘伟花,李 叶(石家庄市中医医院肾病科,石家庄 050000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0940-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.010



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疲劳状况、免疫调节的影响。方法:选择2020年2月至2022年2月该院诊治的血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者200例,以随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组100例患者给予常规西医联合六味地黄汤加减治疗,对照组100例患者给予常规西医治疗。治疗前后检测两组患者的T淋巴细胞CD4⁺、CD8⁺,B淋巴细胞CD19⁺,调节性B细胞(Breg),血小板膜糖蛋白CD41、CD61,转化生长因子-β1(TGF-β1)、白细胞介素10(IL-10)、干扰素-γ(IFN-γ)、血小板生成素(TPO)和血小板计数(PLT)等指标水平,并计算血小板压积(PCT),测定疲劳评定量表(FAI)评分和中医证候评分,比较两组患者的临床疗效、不良反应发生率。结果:治疗后,治疗组患者的Breg、CD4⁺水平高于对照组,CD19⁺、CD8⁺水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者的IFN-γ、TGF-β1水平低于对照组,IL-10水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者的PLT、PCT水平高于对照组,TPO水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者的血小板膜糖蛋白CD41、CD61水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者的FAI评分,中医证候主症、次症评分较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者的总有效率为97.00%(97/100),高于对照组(84.00%,84/100),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。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,可提高Breg、CD4⁺水平,降低CD19⁺、CD8⁺水平,调节机体免疫,抑制机体TGF-β1水平,促进Th1/Th2细胞保持动态平衡,抑制机体炎症,改善血小板水平,缓解患者疲劳状况及临床症状,提高临床疗效。

关键词 六味地黄汤加减;血液透析;肝肾阴虚型血小板减少症;免疫调节;Th1/Th2平衡;疲劳状况

Clinical Study of Modified Liuwei Dihuang Decoction on Thrombocytopenia of Liver and Kidney Yin Deficiency Type in Hemodialysis[△]

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 fatigue and immune regulation of patients with thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type in hemodialysis. **METHODS:** A total of 200 cases of thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type in hemodialysis treated in the hospital from Feb. 2020 to Feb. 2022 were divided into the treatment group and control group via the random number table method. The treatment group ($n=100$) received conventional western medicine combined with modified Liuwei Dihuang decoction, while the control group ($n=100$) received conventional western medicine. CD4⁺ and CD8⁺ of T lymphocytes and CD19⁺ of B lymphocytes, regulatory B cells (Breg), CD41 and CD61 of platelet membrane glycoproteins, transforming growth factor-β1 (TGF-β1), interleukin-10 (IL-10), interferon-γ (IFN-γ), thrombopoietin (TPO) and platelet count (PLT) before and after treatment were detected. Platelet accumulation (PCT) level was calculated, fatigue assessment instrument (FAI) score and traditional Chinese medicine syndrome score were measured. The clinical efficacy and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the levels of Breg and CD4⁺ in the treatment group were higher than those in the control group, while the levels of CD19⁺ and CD8⁺ were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of IFN-γ and TGF-β1 in the treatment group were lower than those in the control group, and the levels of IL-10 were higher than those in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the levels of PLT and PCT in the treatment group were higher than those in the control group, and the levels of TPO were lower than those in the control group, with statistically significant differences

△ 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:csperaert09@126.com

($P<0.05$)。After treatment, the levels of CD41 and CD61 of platelet membrane glycoproteins in the treatment group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$)。After treatment, the scores of FAI, main syndrome and secondary syndrome of traditional Chinese medicine in the treatment group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$)。The total effective rate of the treatment group was 97.00% (97/100), higher than 84.00% (84/100) of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$)。There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P>0.05$)。CONCLUSIONS: Modified Liuwei Dihuang decoction in the treatment of patients with thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type in hemodialysis can increase the levels of Breg and CD4⁺, reduce the levels of CD19⁺ and CD8⁺, regulate the immunity, inhibit the levels of TGF-β1, promote the maintenance of dynamic balance of Th1/Th2 cells, inhibit inflammation, improve the levels of platelets, alleviate the fatigue status and clinical symptoms, and improve the clinical efficacy.

KEYWORDS Modified Liuwei Dihuang decoction; Hemodialysis; Thrombocytopenia of liver and kidney Yin deficiency type; Immune regulation; Th1/Th2 balance; Fatigue status

血液透析是一种血液净化方式,将体内血液引流至体外,经透析器清除体内的代谢废物及过多水分,再将净化的血液回输的过程,进而维持电解质和酸碱平衡^[1]。血液透析为肾衰竭常用治疗方式,而血液透析过程中肝素类药物为最常使用的抗凝血药,可防止血液凝固,部分患者使用肝素类药物易发生肝素诱导性血小板减少症,肝素诱导性血小板减少症的发生是一个免疫应答导致的炎症损伤过程,需及时给予患者治疗措施,但常规西医疗效不甚理想^[2-3]。在中医学中,血小板减少症属“血症”范畴,与患者脏腑功能失调、气血失和有关,肾功能不全患者肾气衰惫,累及肝脏,致肝肾亏虚,病久,损耗阴津,虚火内炎,破血妄行而发病^[4]。六味地黄汤出自《景岳全书》卷五十三,本研究所用六味地黄汤加减具有补肝肾、益气、滋阴养血的功效。本研究旨在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的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2020年2月至2022年2月我院诊治的血液透析肝肾阴虚型血小板减少症患者200例为研究对象。纳入标准:符合《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》^[5]中血小板减少症诊断标准,中医参照《中医内科学》^[6]中肝肾阴虚型相关标准;由维持性血液透析引发血小板减少症;依从性良好(可遵医嘱用药、治疗,愿意坚持至疗程结束),年龄30~80岁;家属及患者签署知情同意书。排除标准:进行透析前即患有血小板减少症者;合并恶性肿瘤、全身感染、免疫系统疾病和严重脏器功能不全者;其他因素引发的血小板减少症者;对本研究药物有用药禁忌证者;精神障碍者;妊娠或哺乳期妇女。

以随机数字表法将研究对象分为两组。治疗组100例患者中,女性52例,男性48例;年龄42~74岁,平均(59.55±3.32)岁;原发病:慢性间质性肾炎26例,高血压肾损害19例,糖尿病肾病33例,肾小球肾炎22例;平均血液透析时间(15.21±1.18) d;平均血小板减少症病程(5.12±0.82) d。对照组100例患者中,女性53例,男性47例;年龄41~73岁,平均(59.43±3.21)岁;原发病:慢性间质性肾炎23例,高血压

肾损害25例,糖尿病肾病31例,肾小球肾炎21例;平均血液透析时间(15.29±1.25) d;平均血小板减少症病程(5.20±0.87) d。两组患者的一般资料具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准文号为0019084)。

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,采用直接凝血酶抑制剂、抗凝血药等治疗,开始口服利伐沙班片(规格:10 mg),1日1次,1次10 mg;注射用比伐卢定(规格:0.25 g),1次0.75 mg/kg,静脉滴注1 h,1日1次,连续治疗3个月。(2)治疗组患者在对照组基础上联合六味地黄汤加减治疗。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20 g;出血者,加三七15 g,仙鹤草15 g;纳差者,加山药30 g;舌燥咽干者,加麦冬15 g,玄参15 g;疲乏无力、精神倦怠者,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,采用流式细胞仪检测T淋巴细胞CD4⁺(正常值:35%~55%)、CD8⁺(正常值:20%~30%)及B淋巴细胞CD19⁺,调节性B细胞(Breg)、血小板膜糖蛋白CD41和CD61水平;采用酶联免疫吸附试验测定转化生长因子-β1(TGF-β1)、白细胞介素10(IL-10)、γ干扰素(IFN-γ)和血小板生成素(TPO)水平;采用全自动血液分析仪检测血小板计数(PLT),并计算血小板压积(PCT)。(2)证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]的中医证候评分,治疗前后根据患者主症(皮肤瘀斑、齿衄和鼻衄)从无至重程度分别计为0~6分,次症(头晕目眩、耳鸣、低热颧红和心烦盗汗)从无至重程度分别计为0~3分。(3)疲劳状况:治疗前后采用疲劳评定量表(FAI)对患者进行评估,该量表包含4个因子,即因子1(疲劳严重程度)、因子2(疲劳导致的心理后果)、因子3(疲劳的环境特异性)和因子4(疲劳对患者睡眠、休息的影响),共29题,总分203分,分数越高,患者疲劳状况越严重。(4)不良反应:记录治疗期间患者恶心、肝功能异常、呕吐和头晕等不良反应的发生情况。

1.4 疗效评定标准

参考《血液病诊断及疗效标准》(第3版)^[8],患者无出血倾向,PLT水平恢复正常,为显效;患者出血倾向改善,PLT水平升高 $>50\times 10^9/L$,为有效;患者出血倾向、PLT水平无改善,为无效。总有效率(%)=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,将疗效情况、中医证候积分、T淋巴细胞分布以及血清学指标录入软件,以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示计量资料并采用 t 检验;临床疗效进行秩和检验,不良反应发生率进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后CD8⁺、CD4⁺、CD19⁺和Breg水平比较

治疗前,两组患者CD8⁺、CD4⁺、CD19⁺和Breg水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的Breg、CD4⁺水平升高,研究组患者的Breg、CD4⁺水平高于对照组,差异均

有统计学意义($P<0.05$);两组患者的CD19⁺、CD8⁺水平降低,研究组患者的CD19⁺、CD8⁺水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后TGF-β1、IL-10和IFN-γ水平比较

治疗前,两组患者TGF-β1、IL-10和IFN-γ水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的IFN-γ、TGF-β1水平降低,研究组患者的IFN-γ、TGF-β1水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的IL-10水平升高,研究组患者的IL-10水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后TPO、PLT和PCT水平比较

治疗前,两组患者TPO、PLT和PCT水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的PLT、PCT水平升高,研究组患者的PLT、PCT水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组的TPO水平降低,研究组的TPO水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 两组患者治疗前后CD8⁺、CD4⁺、CD19⁺和Breg水平比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD19 ⁺		Breg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组($n=100$)	21.02±2.71	35.11±5.09 ^a	34.82±4.10	26.05±3.01 ^a	27.66±5.08	13.25±2.74 ^a	1.78±0.33	3.16±0.74 ^a
对照组($n=100$)	21.15±2.85	29.34±3.95 ^a	34.55±4.35	30.14±3.49 ^a	27.91±5.13	16.52±3.49 ^a	1.82±0.36	2.55±0.59 ^a
t	0.331	8.956	0.452	8.875	0.346	7.370	0.819	6.445
P	0.741	<0.001	0.652	<0.001	0.730	<0.001	0.414	<0.001

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表2 两组患者治疗前后TGF-β1、IL-10和IFN-γ水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TGF-β1/(pg/mL)		IL-10/(ng/L)		IFN-γ/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组($n=100$)	1 428.27±44.04	1 217.39±30.06 ^a	2.47±0.50	3.39±0.73 ^a	4.37±0.96	2.25±0.65 ^a
对照组($n=100$)	1 427.26±45.03	1 277.32±41.05 ^a	2.53±0.55	3.06±0.64 ^a	4.45±1.06	2.92±0.77 ^a
t	0.160	11.779	0.807	3.399	0.559	6.649
P	0.873	<0.001	0.421	0.001	0.577	<0.001

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表3 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)		PLT/($10^9/L$)		PCT/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组($n=100$)	341.38±26.59	110.16±15.04 ^a	33.15±10.76	104.15±27.04 ^a	0.13±0.04	0.18±0.05 ^a
对照组($n=100$)	342.02±27.63	138.95±17.19 ^a	33.66±10.71	83.46±20.68 ^a	0.12±0.04	0.16±0.04 ^a
t	0.167	12.605	0.336	6.078	1.768	3.123
P	0.868	<0.001	0.737	<0.001	0.079	0.002

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.4 两组患者治疗前后血小板膜糖蛋白CD41、CD61水平比较

治疗前,两组患者血小板膜糖蛋白CD41、CD61水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血小板膜糖蛋白CD41、CD61水平升高,研究组患者血小板膜糖蛋白CD41、CD61水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者治疗前后疲劳状况、中医证候评分比较

治疗前,两组患者FAI评分、中医证候主症和次症评分的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的FAI评

分、中医证候主症和次症评分降低,研究组患者的FAI评分、中医证候主症和次症评分较对照组低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.6 两组患者的临床疗效比较

治疗组患者的总有效率(97.00%)高于对照组(84.00%),差异有统计学意义($Z=2.578,P=0.005$),见表6。

2.7 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间,对照患者中,1例伴随肝功能异常,1例出血,

表 4 两组患者治疗前后血小板膜糖蛋白 CD41、CD61 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, %)

Tab 4 Comparison of levels of CD41 and CD61 of platelet membrane glycoproteins between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, %)

组别	CD41		CD61	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 ($n=100$)	73.57 $\pm$ 5.53	97.53 $\pm$ 7.16 ^a	75.50 $\pm$ 15.15	99.61 $\pm$ 7.38 ^a
对照组 ($n=100$)	74.19 $\pm$ 5.25	88.29 $\pm$ 6.11 ^a	75.21 $\pm$ 15.83	87.93 $\pm$ 6.11 ^a
t	0.813	9.817	0.132	12.191
P	0.417	<0.001	0.895	<0.001

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表 5 两组患者治疗前后疲劳状况和中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)
Tab 5 Comparison of fatigue status and traditional Chinese medicine syndrome score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	FAI 评分		中医证候主症评分		中医证候次症评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 ($n=100$)	124.18 $\pm$ 17.09	78.66 $\pm$ 11.74 ^a	8.16 $\pm$ 1.01	4.58 $\pm$ 0.64 ^a	8.25 $\pm$ 1.17	4.14 $\pm$ 0.71 ^a
对照组 ($n=100$)	124.53 $\pm$ 17.15	90.31 $\pm$ 13.13 ^a	8.27 $\pm$ 1.23	5.94 $\pm$ 0.87 ^a	8.11 $\pm$ 1.12	5.61 $\pm$ 0.92 ^a
t	0.145	6.614	0.691	12.592	0.864	12.649
P	0.885	<0.001	0.490	<0.001	0.388	<0.001

注:与本组治疗前比,^a $P<0.05$ 。
Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表 6 两组患者临床疗效比较
Tab 6 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例	总有效率/%
治疗组 ($n=100$)	57	40	3	97	97.00
对照组 ($n=100$)	41	43	16	84	84.00

增长,血液透析可帮助患者净化体内血液,改善水、电解质及酸碱平衡,但血液透析患者易伴随血小板减少症^[11-13]。血液透析诱发血小板减少症的原因具体如下:血液透析过程中所用肝素与引发血小板减少症密切相关,肝素是血液透析过程中常用的抗凝血药,其诱导的血小板减少症是一个免疫应答导致的炎症损伤过程,肝素进入机体后,会结合血小板因子 4,产生分子构象发生变化的血小板因子 4-肝素循环复合物,该复合物具有免疫原性,可刺激抗血小板因子 4-肝素复合物抗体,诱导加强免疫原性作用,与 Fc γ R II a 受体结合,活血血小板,并促进血小板聚集,加速损伤上皮细胞,导致患者外周血中 PLT 水平急剧降低;另外,血液透析中透析器、继发性抗卵磷脂抗体阳性、透析无法清除的骨髓抑制毒素在体内蓄积、营养不良、炎症等因素均与血小板减少症的发生密切相关^[14-16]。

血小板减少症在中医学中属“血症”范畴,慢性肾衰竭者多由于先天禀赋不足,加上七情内伤、饮食失常、久病失治、房劳过度、外邪侵袭,致使脾、肝、肾虚损,尤以肾气衰惫为甚,导致分清别浊功能失职,湿毒内留;患者久病,耗伤阴液,致使阴液不足,虚火内炽,灼伤血脉发病;患者久病,正气不足,加上湿邪内留,久而成瘀,加重病情^[17-18]。六味地黄汤中,熟地黄益精填髓,补肝肾之阴、补血,常用于治疗阴虚血少证,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,泻君相之伏火,凉血退蒸,并制山茱萸之温涩;山药补中益气,生津益脾,补肾涩精;茯苓利水渗湿,健脾益肾,养心

2 例头晕,不良反应发生率为 4.00% (4/100);治疗组患者中,1 例伴随恶心,1 例头晕,不良反应发生率为 2.00% (2/100)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.172$, $P=0.678$)。

3 讨论

血液中的血小板具有止血作用,防止受伤后血液流失,同时也维护毛细血管壁,血小板减少症患者的 PLT<100 $\times$ 10⁹/L,患者可能发生自发性出血现象,如牙龈出血、鼻出血和皮下瘀斑等,严重时还可伴随内脏及消化道出血^[9-10]。血液透析为临床常用治疗方法,在我国,血液透析患者数以每年 11% 的速度

安神,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,补肝肾,清热凉血,养阴生津;出血者,加三七、仙鹤草,化瘀止血,补虚;纳差者,加山药健脾,生精;舌燥咽干者,加麦冬、玄参,养阴生津,润燥;疲乏无力、精神倦怠者,加黄芪补气。研究表明,熟地黄含有地黄苷、地黄素、糖类、梓醇和氨基酸,具有提高免疫功能、促进造血等药理作用^[19];山茱萸中含有环烯醚萜及其苷、鞣质、有机酸、黄酮、三萜和多糖等有效成分,可作用于循环系统、免疫系统等,具有调节机体免疫、抗炎等药理作用^[20]。

血液透析患者发生血小板减少症与免疫调节密切相关,CD8⁺为抑制性 T 淋巴细胞,CD4⁺为辅助 T 淋巴细胞,当机体 CD8⁺水平升高,CD4⁺水平降低,患者免疫功能降低;CD19⁺属于 B 淋巴细胞,可分泌 TGF- β 1,在免疫应答中产生负性调节,与血小板减少症发生关系密切;Breg 可提升机体免疫功能,促进分泌 IL-10,促进调节性 T 细胞分化^[21-22]。本研究结果表明,研究组患者治疗后的 Breg、CD4⁺水平高于对照组,CD19⁺、CD8⁺水平低于对照组,说明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,可提高 Breg、CD4⁺水平,降低 CD19⁺、CD8⁺水平,调节机体免疫。研究表明,血小板减少症与 Th1/Th2 细胞失衡密切相关,IFN- γ 由 Th1 细胞分泌,IL-10 由 Th2 细胞分泌,二者共同参与免疫应答,当二者表达失衡,可诱发机体免疫失衡及炎症损伤^[22-24];TGF- β 1 可通过抑制 Th2 细胞参与免疫应答,加重患者病情^[25-26]。本研究中,研究组患者治疗后的 IFN- γ 、TGF- β 1 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组,说明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,可抑制机体者 TGF- β 1 水平,促进 Th1/Th2 细胞保持动态平衡,抑制机体炎症。TPO 是主要在肾远曲小管、骨髓基质细胞和肝细胞中合成,由巨噬细胞增殖、分化产生

的细胞调节因子,可介导生成血小板,与靶细胞膜上特异性受体结合发挥效应,并通过该受体介导的细胞吞噬,进而摄入至靶细胞,当细胞内凝血酶降解,会导致 TPO 失活,血小板、巨噬细胞以及表面受体水平升高,TPO 水平降低^[27]。本研究中,研究组患者治疗后的 PLT、PCT 水平高于对照组,TPO 水平低于对照组,血小板膜糖蛋白 CD41、CD61 水平均高于对照组,说明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,可改善血小板、血小板膜糖蛋白 CD41、CD61 水平。另外,研究组患者治疗后的 FAI 评分、中医证候主症和次症评分较对照组低,总有效率高于对照组,说明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,可缓解疲劳状况及临床症状,提高临床疗效。治疗期间,对照组有 1 例患者伴随肝功能异常,1 例患者出血,2 例患者头晕,均由凝血因子抑制剂、直接凝血酶抑制剂所致,经过剂量调节,患者症状消失;治疗组有 1 例患者伴随恶心,1 例患者头晕,经过控制药物剂量、予以胃肠道药物治疗,患者症状消失。

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,可提高 Breg、CD4⁺ 水平,降低 CD19⁺、CD8⁺ 水平,调节机体免疫,抑制机体 TGF-β1 水平,促进 Th1/Th2 细胞保持动态平衡,有助于提高疗效。但本研究存在样本量小、研究时间短的缺陷,无法关注长期疗效,今后研究需加以完善。

参考文献

[1] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34): 2748-2753.

[2] 罗继红. 血液透析治疗慢性肾衰竭的疗效及对患者血清肌酐和尿素氮与总蛋白及血红蛋白水平的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(11): 177-178.

[3] DOI Y, KOGA K, SUGIOKA S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia among incident hemodialysis patients anticoagulated with low molecular weight heparin: a single-center retrospective study[J]. Nefrologia (Engl Ed), 2021, 41(3): 356-358.

[4] 高丽霓, 孔晓琳, 刘冠男, 等. PCI 术后肝素诱导的血小板减少症 I 型与 II 型的中医证候特征及证候差异性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(13): 1383-1386, 1395.

[5] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 498-510.

[6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.

[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: 180-183.

[8] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[J]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 33-36.

[9] 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.

[10] 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.

[11] FLORENS N, BORDET J C, GIANNOLI C, et al. Cyclic thrombocytopenia related to erythropoietin-dependent anti-platelet anti-GPIV/IIIb antibody in hemodialysis[J]. J Nephrol, 2022, 35

(5): 1525-1529.

[12] 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.

[13] LEVIN S R, FARBER A, SIRACUSE J J. Preservation of heparin-bonded prosthetic graft for hemodialysis in the setting of early heparin-induced thrombocytopenia[J]. Ann Vasc Surg, 2020, 65: 282. e1-282. e3.

[14] GUO Q Y, LOU Y, LIU L H, et al. How can I manage thrombocytopenia in hemodialysis patient? A review [J]. Ther Apher Dial, 2020, 24(4): 352-360.

[15] YUNG K C, XU C W, ZHANG Z W, et al. Investigation on glucocorticoid receptors within platelets from adult patients with immune thrombocytopenia[J]. Hematology, 2020, 25(1): 37-42.

[16] PARMAR M S. Thrombocytopenia in a home hemodialysis patient with NxStage system[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(1): 189-190.

[17] 吴晓勇, 陈广雷, 王云龙, 等. 中医药治疗免疫性血小板减少症的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 213-219.

[18] 何颖颖, 艾国, 王骁, 等. 加减归脾汤联合环孢菌素 A+泼尼松对特发性血小板减少性紫癜患者血小板水平、中医证候积分及出血停止时间的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(5): 103-106.

[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] GRUEL Y, VAYNE C, ROLLIN J, et al. Comparative analysis of a French prospective series of 144 patients with Heparin-Induced thrombocytopenia (FRIGTIH) and the literature [J]. Thromb Haemost, 2020, 120(7): 1096-1107.

[22] 郝立君, 许腾, 李智伟, 等. Breg 细胞与 Treg 细胞在免疫性血小板减少症患者外周血中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1074-1078.

[23] LI Q Z, LIU Y, WANG X J, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(15): 1688-1697.

[24] 陶红, 何正梅, 史玉叶, 等. 重组人血小板生成素治疗老年免疫性血小板减少症的疗效与安全性分析及对 Th1/Th2 相关细胞因子的调控作用研究[J]. 中国医药科学, 2021, 11(2): 22-24, 29.

[25] STIMPSON M L, LAIT P J P, SCHEWITZ-BOWERS L P, et al. IL-10 and IL-17 expression by CD4⁺ T cells is altered in corticosteroid refractory immune thrombocytopenia (ITP) [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(10): 2712-2720.

[26] 岳昭蓉, 谢飞, 王欣, 等. 脾多肽注射液对治疗原发性血小板减少症的作用途径研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1229-1236.

[27] 翁美玲, 王敏, 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.

(收稿日期:2022-11-04 修回日期:2023-05-03)