

血液灌流联合血液透析治疗尿毒症顽固性皮肤瘙痒 不同证候间疗效的临床观察

钟 剑 李 靖 曹 钊 于 琴 生 赵 虎 康

(北京中医药大学附属东直门医院透析室,北京,100700)

摘要 目的:观察血液灌流联合血液透析(HDP)治疗尿毒症皮肤瘙痒患者不同证候间的疗效差异。方法:将 58 例尿毒症顽固性皮肤瘙痒患者,按证候量表分为湿毒内停组、血虚生风组,采用血液灌流联合血液透析治疗,每月 4~8 次,共治疗 8 周。治疗前后测定各组瘙痒评分及血清全段甲状旁腺激素(iPTH)和磷、镁等阳离子血清水平。结果:治疗后两组患者瘙痒症状均有明显缓解,尤以血虚生风组疗效显著,且与湿毒内停组疗效相比差异有统计学意义。结论:血液灌流联合血液透析能有效地改善患者皮肤瘙痒症状,且不同证候间疗效存在差异,这一结果为进一步寻找中医证候的生物学标记及临床治疗均提供了参考。

关键词 血液灌流联合血液透析;中医证候;尿毒症皮肤瘙痒

Clinical Observation on Curative Effect of Hemoperfusion Combined with Hemodialysis in the Treatment of Intractable Pruritus of Uremia with Different Syndromes

Zhong Jian, Li Jing, Cao Po, Yu Qinsheng, Zhao Hukang

(Dialysis Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To observe the different curative effects of hemoperfusion combined with hemodialysis (HDP) therapy treating patients with uremic cutaneous pruritus with different syndromes. **Methods:** According to the syndrome scale, fifty eight cases of uremia patients with intractable pruritus were divided into inside stasis of wet poison group, and blood deficiency generating wind group. Patients were given hemoperfusion combined with hemodialysis therapy, four to eight times a month, for eight weeks. Pruritus score before and after treatment and cationic serum levels such as serum segment parathyroid hormone (iPTH) and phosphorus, magnesium etc were measured in each group. **Results:** After treatment, pruritus were obviously relieved on patients in both groups, especially for blood deficiency generating wind group, and the curative effect was statistically different from that of the inside stasis of wet poison group. **Conclusion:** Hemoperfusion combined with hemodialysis can effectively improve patients' pruritus symptoms, and curative effect is different among different syndromes. These results can provide reference for further biological markers of TCM syndromes and the clinical treatments.

Key Words Hemoperfusion combined with hemodialysis; TCM syndrome; Uremic cutaneous pruritus

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.018

维持性血液透析(Maintenance Hemodialysis, MHD)患者常患有多种并发症,从而导致其生活质量下降。由于长期单纯血液透析而使得中、大分子毒素的清除率较低,是产生这一后果的重要原因之一。有研究显示在对尿毒症患者的血液净化治疗方式中,大分子毒素的清除率以血液透析联合血液灌流最高,而单纯血液透析最低^[1-3]。在尿症患者中,皮肤瘙痒是极为常见也是极其顽固,而且难以通过一般治疗手段达到缓解的并发症之一。造成尿毒症瘙痒的原因是多方面的,治疗方法虽然多种多样,但其确切效果及机制尚需大量研究。对尿毒症瘙痒和其患者生存率之间关系的相关研究表明,瘙痒评分与三年生存率显著相关,分数越高死亡率越高^[2,4]。血液透析联合血液灌流相较单纯血液透析而言,对尿毒症瘙痒具有更好的治疗效果,目前已被大量临床观察所证实^[5-7]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2011 年 12 月在

东直门医院门诊及病房行维持性血液透析治疗的尿毒症并发顽固性皮肤瘙痒患者共 58 例。其中男性 24 例,女性 34 例,年龄 33~82 岁,平均(59.9±11.9)岁,维持性血液透析病程 14~118 个月,平均病程(43.3±21.4)个月。基础肾脏病:慢性肾小球肾炎 32 例,糖尿病肾病 16 例,多囊肾 5 例,肾癌术后 4 例,药物性肾损害 1 例。入选标准:患者维持血液透析时间>13 个月;皮肤瘙痒发作≥3 个月,严重影响生活、工作和睡眠,经常规治疗效果不佳。排除合并严重肝脏疾病,心脏疾病等严重并发症患者。

1.2 分组方法 将 58 例患者依照证候量表评分分为湿毒内停组 28 例,其中男性 13 例,女性 15 例,年龄 36~77 岁,平均(57.9±10.8)岁,维持性血液透析病程 22~103 个月,平均病程(43.7±19.4)个月;血虚生风组 30 例,其中男性 11 例,女性 19 例,年龄 33~82 岁,平均(61.1±13.1)岁,维持性血液透析病程 14~118 个月,平均病程(42.9±22.1)个月。

中医辨证分型标准参考《中药新药研究指导原则》(2002)中慢性肾功能不全尿毒症期的相关证型编制证候分型量表。湿毒内停组主症为瘙痒持续,夜间尤甚。皮损处皮肤粗糙增厚,或伴苔藓化、色素沉着等。次症为恶心呕吐、肢体困重、食少纳呆、脘腹胀满、口中黏腻,舌胖大苔厚腻、脉沉滑或有力。血虚生风组主症为瘙痒时发时止,时轻时重。皮损处以抓痕为主。次症为倦怠乏力、头晕心悸、面色淡白萎黄,舌淡苔薄脉沉细。

1.3 治疗方法 给予血液灌流串联血液透析治疗,每周1~2次;每次使用丽珠 HA80 树脂吸附灌流器串联尼普洛 130 U 透析器,灌流透析 2 h 后,灌流器吸附饱和,取下灌流器,继续透析 2 h。血液流速灌流治疗时为 200~220 mL/min,透析治疗时为 240~280 mL/min。均采用碳酸氢盐透析液,透析液流速均为 500 mL/min。均使用普通肝素抗凝,首剂 20~25 mg,维持量灌流治疗时 7 mg/h,透析治疗时 3~5 mg/h。各组患者在治疗期间均接受常规对症治疗,每次透析后均能达到干体重。

1.4 疗效判定标准 瘙痒改善程度使用 Mettang 等改良的 Duo 氏瘙痒评分法。程度:瘙痒轻微无需搔抓时记 1 分,需要搔抓但无皮肤抓伤时记 2 分,搔抓后瘙痒持续无法缓解时记 3 分,抓伤皮肤后瘙痒仍持续不解时记 4 分,瘙痒导致烦躁不安时记 5 分;部位:单一部位记 1 分,分散多部位记 2 分,全身性分布记 3 分;频率:每出现四次短时发作(<10 min/次)或一次长时间发作(>10 min/次)时记 1 分,最高 5 分;干扰睡眠:因为皮肤瘙痒而苏醒每出现一次记 2 分,最多记 14 分。上午和下午分别对瘙痒程度、部位、频率计分,最高评分为(5+3+5)×2=26分,对睡眠的干扰评分最高 14 分,24 h 最高评分为(26+14)=40 分^[8]。完全缓解:皮肤瘙痒基本消失,积分下降≥80%;部分缓解:皮肤瘙痒好转,35%≤积分下降<80%;无效:皮肤瘙痒无明显好转,积分下降<35%。完全缓解和部分缓解计为有效。湿毒内停组 28 例,改良 Duo 氏瘙痒积分(30.3±6.5)分;血虚生风组 30 例,改良 Duo 氏瘙痒积分(31.9±7.2)分。两组患者在病情、病程、年龄、性别分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 治疗前后血清 iPTH 和 P^{2+} 、 Mg^{2+} 比较

组别	例数	血清 iPTH(pg/mL)		血清 P^{2+} (mmol/L)		血清 Mg^{2+} (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
湿毒内停组	28	307.3±291.5	114.7±93.6	1.98±1.17	1.26±0.73	1.15±0.22	1.14±0.29
血虚生风组	30	331.6±317.4	98.9±85.2	2.11±0.97	1.23±0.66	1.13±0.29	1.17±0.34

血清 iPTH 治疗前后配对 t 检验 $P<0.05$, 差异有

1.5 其他观察指标 血清全段甲状旁腺激素(iPTH)和磷、镁等阳离子血清水平。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以例数及百分数表示。治疗前后计量资料比较采用配对 t 检验。组间比较采用重复测量方差分析,率的比较用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 8 周后的临床疗效 经统计学检验,治疗 8 周后血虚生风组疗效略好于湿毒内停组。两组差异有统计学意义。

表 1 治疗 8 周后的临床疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效	显效率	总有效率
湿毒内停组	28	10	8	10	35.71%	64.28%
血虚生风组	30	17	10	3	56.67%	90.00%

显效率 χ^2 检验:湿毒内停组与血虚生风组综合比较, $P<0.05$,差异有统计学意义;总有效率 χ^2 检验:湿毒内停组与血虚生风组综合比较, $P<0.05$,差异有统计学意义。

2.2 两组各时点改良 Duo 氏瘙痒积分比较 经统计学检验,治疗 4 周后两组皮肤瘙痒均明显好转,Duo 积分明显降低,治疗 8 周后,Duo 积分进一步下降。前后比较差异有统计学意义($P<0.01$)。且两组间比较血虚生风组积分下降更为明显。见表 2。

表 2 各时点改良 Duo 氏瘙痒积分比较

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周
湿毒内停组	28	30.3±6.5	19.6±4.7	12.4±3.1
血虚生风组	30	31.9±7.2	10.1±5.2	5.7±2.4

各组组内配对 t 检验,治疗 4、8 周后积分分别与治疗前比较, $P<0.01$,差异有统计学意义;两组组间 t 检验,治疗 4、8 周后积分比较, $P<0.05$,差异有统计学意义。

2.3 两组治疗前后血清全段甲状旁腺激素(iPTH)和磷、镁等阳离子血清水平变化 经统计学检验,血清 iPTH 及血清 P^{2+} 在治疗前后有显著下降,有统计学意义。血清 Mg^{2+} 治疗前后变化无统计学意义。三组指标治疗前后组间比较均没有统计学意义。见表 3。

统计学意义;组间 t 检验 $P>0.05$, 差异无统计学意义。

义;血清 P^{2+} 治疗前后配对 t 检验 $P < 0.05$, 差异有统计学意义;组间 t 检验 $P > 0.05$, 差异无统计学意义;血清 Mg^{2+} 治疗前后配对 t 检验 $P > 0.05$, 差异无统计学意义;组间 t 检验 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

3 讨论

尿毒症瘙痒 (Uremic Pruritus, UP) 是尿毒症患者最为不适的症状之一。其主要表现包括全身或局部不同程度的瘙痒,多发生于额部、项背部和前臂手掌部。瘙痒时发时止,持续时间长短不一,但多可自行缓解。夏季瘙痒阈值降低,可更为严重。尿毒症患者常在开始透析前即已出现瘙痒。有文献报道透析前尿毒症瘙痒的发生率已为 36.1%^[9],开始透析后瘙痒的发生率甚至可达到 60~90%^[10]。可能导致尿毒症瘙痒的病因包括以下几方面:

3.1 皮肤中二价离子浓度的增高 大多尿毒症患者均存在不同程度的高镁血症、高磷血症,患者皮肤中存在的二价阳离子,即 Mg^{2+} 、 P^{2+} 的浓度也随之升高。Carmichael^[11] 等的研究显示,尿毒症瘙痒患者在血液透析前血浆中磷或镁的浓度,尤其是离子产物和皮肤瘙痒程度之间存在显著相关性。另外尽管血浆硫酸盐浓度与瘙痒程度无明显关系^[12],但汗液当中排出的硫酸盐增多与瘙痒程度间存在有关性。由此推断二价阳离子刺激皮肤柱状细胞释放出过多的组织胺及五羟色胺等致痒物质,可能是导致瘙痒的原因。

3.2 皮肤中血浆组织胺水平的升高 组织胺主要存在于肥大细胞及嗜碱性粒细胞中,在皮肤、支气管黏膜和肠黏膜中含量较高,在人体中经肾脏清除。终末期肾病时组胺排出减少并在体内蓄积。有报道称,与无皮肤瘙痒的透析患者相比,存在皮肤瘙痒者血浆组胺水平较高,由此推测尿毒症患者中皮肤柱状细胞数量的增加可能导致了组胺水平的增高。然而这些研究也提出,无论患者是否存在皮肤瘙痒,其柱状细胞的数量没有差别。虽然有研究表明^[13],存在皮肤瘙痒的尿毒症患者对于组胺的敏感性有所增高,但同时因组胺所导致的炎症反应却是减弱的。以上结论也可以说明为什么抗组胺药物在治疗尿毒症皮肤瘙痒时大多疗效欠佳。

3.3 皮肤中水分的减少 皮肤干燥是尿毒症患者最常见的皮肤表现之一。皮脂腺或汗腺的萎缩所致其外分泌功能缺陷,可能是引起瘙痒的原因。有对于透析患者与对照组的临床研究提示,前者皮肤较为干燥。但多家研究对比中,皮肤含水量的多少与瘙痒程度的相关性结论差异较大。Yosipovitch 等^[14] 未发现皮肤瘙痒与皮肤水分含量间的相关性,同时 Stahle - Back-

dahl M 等^[13] 也没有发现存在皮肤瘙痒的尿毒症患者与没有瘙痒的患者间,皮肤含水量有任何差异。然而,另外一些研究者却提出皮肤干燥是导致尿毒症皮肤瘙痒的原因之一。Szepietowski JC 等^[9] 研究表明,存在皮肤瘙痒的透析患者,其皮肤角质层水分减少,而血液透析患者中皮肤瘙痒的发生率也与皮肤干燥程度有显著相关性。从研究过程来看,各自观察指标的变化、纳入条件的差异以及患者受检部位的不同,可能是导致差异出现的原因。

3.4 继发性甲状旁腺功能亢进 (Secondary Hyperparathyroidism, SHPT) 中甲状旁腺激素的升高 已有很多临床报道中提到,在行甲状旁腺切除术或用药物治疗降低甲状旁腺激素 (Parathyroid Hormone, PTH) 水平后,瘙痒可以得到“迅速而神奇”的减轻。但与此相对的是,很多存在继发性甲状旁腺功能亢进的患者却没有瘙痒症状,而部分手术切除甲状旁腺的患者,尽管 PTH 水平明显降低,但顽固性的皮肤瘙痒却未见缓解^[11]。对于 SHPT 导致瘙痒的原因,一项对大鼠的实验研究显示,高水平的 PTH 可以诱发皮肤柱状细胞增生,并进一步刺激柱状细胞导致组织胺和五羟色胺分泌增多^[15],但其发现结论还有待于进一步证实。

在本次观察中发现,不同证候间甲状旁腺激素水平及离子水平未见明显差异,而治疗后组间对比也未发现差异。提示这些指标对于证候的辨别暂不能提供参考。

瘙痒一证,中医认为其病因可归为外感、内伤及金创蚊虫所伤。外感之邪为风、寒、湿、热,或单独为病或杂合为病;内伤为脾虚、血虚所生之内湿、内风为病;而金创初愈、蚊虫叮咬亦致瘙痒。现多将瘙痒分为七种常见证型^[16-17]:风寒型、风热型、风湿型、湿热型、顽湿型、血虚风燥型、虫毒致痒型。而对于尿毒症瘙痒的中医辨证特点,有研究者^[18] 认为其主要病机为湿毒内聚、血虚生风,并以自制息风止痒汤治疗获效;也有辩证分为湿热壅滞、血虚风燥、瘀血阻滞三型,然后分别给予对症中药治疗而获效者^[19];更多中医治疗倾向于使用药浴、熏洗、刺灸等外治法,以便控制入量、减少不良反应。而辩证立法亦不外健脾肾、泄湿毒^[20]。综合文献所述,我们最终确定以脾肾衰败所致的湿毒内停、血虚生风两证为主。经进一步结合中药新药临床研究指导原则中慢性肾功能衰竭部分,编制出相关证候评定量表。以此对尿毒症瘙痒患者进行分组。

研究结果显示:在经过同一治疗方式的干预后,虽然两组瘙痒症状均有明显改善,但血虚生风组的变化更为显著,且与湿毒内停组相比有统计学意义上的显

著性差异。患者治疗前后体现出显著性差异的生化指标,如血磷和血清全段甲状旁腺激素,其治疗前后的组间比较却未发现显著性差异。也就是说,这两项指标不能体现两组证候的差异。曾有研究者^[21]将五羟色胺(5 - hydroxytryptamine, 5 - HT)、血小板活化因子(Platelet Activation Factor, PAF)等与尿毒症皮肤瘙痒中的血虚风燥证相联系,但依靠的仅仅是可能的致病因素加上相关症状进而推导证候类型这一思路,却未能给出相关依据。本次观察结果提示我们,在尿毒症性皮肤瘙痒患者中,不同证候间可能具有不同的生物学标记,而这些生物学标记又应该与众多的炎性介质因子、大分子毒素或蛋白结合类毒素有关。因为血液灌流清除的恰恰是这一类毒素。

本次研究仅为阶段性成果,后续研究应当选取具有代表性的炎性介质因子、大分子毒素或蛋白结合类毒素进行深入观察。同时,这一研究也显示出中医辨证施治对现代医学治疗所具有的参考价值。

参考文献

[1] 陈香美, 初启江. 不同血液净化方式对蛋白结合类毒素的清除作用[J]. 中国血液净化杂志, 2005, 4(11): 581 - 584.

[2] Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and beta 2 - microglobulin kinetics with three different dialysis modalities[J]. Int J Artif Organs, 2006, 29: 949 - 955.

[3] Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Removal of the protein - bound solute p - cresol by convective transport: a randomized crossover study[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44: 278 - 285.

[4] Carmichael AJ, McHugh MI, Martin AM. Renal itch as a indicator of poor outcome[J]. Lancet, 1991, 337: 1225 - 1226.

[5] 关玉珍. 血液透析联合血液灌流治疗顽固性尿毒症性皮肤瘙痒[J]. 中国血液净化杂志, 2006, 5(3): 169.

[6] 程晓媚, 谢金芝, 聂燕. 血液灌流联合血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(20): 2779 - 2780.

[7] 李九胜, 张喜生, 胡慧娟. 血液灌流联合血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 250.

[8] Sergio D, Emanuela C, Danilo V, et al. Relief of Pruritu and Decrease in Plasma Histamine Concertrations during Ery 2 Thropoietin Therapy in Patients with Uremis[J]. N Engl J Med, 1992, 326(15): 969 - 974.

[9] Szepietowski JC, Sikora M, Kusztal M, et al. Uremic pruritus; a clinical study of maintenance hemodialysis patients[J]. J Dermatol, 2002, 29(10): 621 - 627.

[10] Idit FS, Adrian I. Urimic pruritus[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14: 834 - 839.

[11] Carmichael AJ, Mottugh MM, Martin AM. Serological markers of renal itch in patients receiving longterm hemodialysis[J]. Br Med J, 1988, 296: 1575.

[12] Cole DEC, Boucher MJ. Increased sweat sulfate concentrations in chronic renal failure[J]. Nephron, 1986, 44: 92 - 95.

[13] Stahle - Backdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. Acta Derm - Venereol, 1988, 68: 531 - 544.

[14] Yosipovieth G, Tur E, Morduchowitz G, er al. Skin surface ph, moisture and pruritus in hemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 1993, 8: 1129 - 1132.

[15] Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A, et al. Uremic prurire and skin mast cells[J]. Nephron, 1992, 61: 5 - 9.

[16] 赵炳南, 张志礼. 简明中医皮肤病学[M]. 北京: 中国展望出版社, 1983.

[17] 赵炳南. 赵炳南临床经验集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1974.

[18] 马卫国. 息风止痒汤辅助治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(4): 44.

[19] 马绍恒. 中药辨证治疗血液透析患者顽固性皮肤瘙痒症 31 例[J]. 临床医学, 2009, 29(3): 122.

[20] 赵惠, 周春祥. 尿毒症皮肤瘙痒中医外治概览[J]. 中医外治杂志, 2011, 20(5): 50 - 51.

[21] 杨慧敏, 徐佳, 杨岚等. 皮肤瘙痒的发生机理与中医辨证施治相关性探讨[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2006, 5(3): 175 - 181.

(2013 - 09 - 17 收稿)

(上接第 1182 页)

病乘脾而气短乏力、神疲纳差,水液不运,气血不行,脉弱舌淡苔薄白,为脾肾两虚证,故应以参苓白术散加减以温肾行水、健脾敛液。本研究数据显示,治疗组近期和远期疗效、胸水排出量、胸水完全消退时间、安全性均优于对照组,提示辨证施治因人制宜、因证制宜,标本兼治,扶正祛邪,在消除症状的同时改善患者体质,综合疗效较好。

辨证施治辅助治疗结核性胸膜炎,标本兼治,扶正祛邪,可迅速缓解症状,缩短病程,减少并发症,减轻药物不良反应,综合疗效确切,值得临床进一步研究推广。

参考文献

[1] 张敦荣. 现代结核病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 261 - 263.

[2] 曹武奎, 袁贵玉, 范玉强, 等. 中西医结合实用传染病学[M]. 天津: 天

津科学技术出版社, 2008: 736 - 739.

[3] 薛黎君. 中西药联合应用治疗结核性胸膜炎 50 例[J]. 现代中医药, 2010, 30(6): 33.

[4] 曹月琴, 朱明林. 胸膜腔微创置管引流并尿激酶注入对结核性胸膜炎疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(5): 786.

[5] 熊友乐. 中西医结合治疗结核性胸膜炎的临床报道[J]. 中外医学研究, 2011, 9(34): 72 - 73.

[6] 曹建欣, 王守法. 自拟化痰通络汤治疗结核性胸膜炎 62 例临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(14): 88 - 89.

[7] 李盛. 中西医结合治疗结核性胸膜炎 48 例临床分析[J]. 中外医学研究, 2009, 7(7): 67 - 68.

[8] 郝建国, 严志刚, 郭燕蓉, 等. 结核性渗出性胸膜炎不同阶段中医辨证治疗的临床研究[J]. 中国科技成果, 2009, 10(19): 29 - 30.

[9] 杨斌. 结核性胸膜炎治疗新进展[J]. 中国医药导报, 2012, 9(3): 8 - 10.

[10] 李乔, 卢家胜, 班文明, 等. 自拟消饮汤对结核性胸膜炎的治疗作用观察[J]. 中医临床杂志, 2012, 24(9): 837 - 838.

(2013 - 04 - 02 收稿)