

The Association between Blood Stasis Syndrome and Arteriosclerosis in Patients with End Stage Renal Disease

Yuan-Chiang Chu¹, Tzung-Yan Lee¹, Kuo-Hui Wang¹, Shun-Ting Chen¹, Hen-Hong Chang^{1,2*}

¹Graduate Institute of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan

²Center for Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan

Email: *tcmchh@mail.cgu.edu.tw

Received: Dec. 12th, 2012; revised: Dec. 15th, 2012; accepted: Jan. 16th, 2013

Abstract: **Object:** To examine the association between the arterial remodeling and the presentation of blood stasis syndrome (BSS) in the end stage renal disease (ESRD) patients on hemodialysis. **Methods:** Sixty-nine ESRD patients on hemodialysis were separated into two groups, the BSS group (40 cases) and non-BSS group (29 cases). We recorded the history and risk factors of coronary artery disease, the brachial ankle pulse wave velocity (baPWV) as the marker of arteriosclerosis, and ankle brachial index (ABI) as the marker of atherosclerosis in ESRD patients on hemodialysis. **Results:** BSS group in hemodialysis patients is more associated with coronary artery disease ($p < 0.0001$) and diabetes mellitus ($p = 0.018$). Patients in BSS group possess higher baPWV ($p < 0.0001$), systolic blood pressure ($p = 0.019$) and pulse pressure ($p = 0.004$) as well as older age ($p = 0.004$) than patients in non-BSS group. There is no significant difference in the other cardiovascular risk factors between groups. Logistic regression revealed that baPWV was most associated with BSS among the above four significant factors. **Conclusion:** ESRD patients on hemodialysis with BSS exhibit more severe arteriosclerosis process than patients in non-blood stasis group.

Keywords: Blood Stasis Syndrome; Hemodialysis; Arterial Remodeling; Brachial Ankle Pulse Wave Velocity

末期肾病血瘀证患者与动脉硬化的关系

朱元锵¹, 李宗谚¹, 王国辉¹, 陈舜鼎¹, 张恒鸿^{1,2*}

¹长庚大学医学院传统中国医学研究所, 桃园

²长庚纪念医院中医医院, 桃园

Email: *tcmchh@mail.cgu.edu.tw

收稿日期: 2012 年 12 月 12 日; 修回日期: 2012 年 12 月 15 日; 录用日期: 2013 年 1 月 16 日

摘要: **目的:** 探讨末期肾病接受长期血液透析的病患族群, 其血瘀证表现与动脉重塑的关联性。 **方法:** 69 位血液透析病患, 分为血瘀证组 40 例及非血瘀证组 29 例, 比较、记录的项目包括心血管疾病病史及其危险因子, 并以脉波传导速度做为动脉硬化的指标、以足踝 - 肱动脉血压比做为动脉粥样硬化的指标。 **结果:** 在长期血液透析的病患族群, 血瘀证与冠心病($p < 0.0001$)及糖尿病($p = 0.018$)有显着相关; 血瘀证组平均年龄较高($p = 0.004$); 血瘀证组较非血瘀证组, 有较高的脉波传导速度($p < 0.0001$)、收缩压($p = 0.019$)及脉搏压($p = 0.004$); 而在其它心血管疾病危险因子, 两组无显着差异。进一步以 logistic 回归分析, 则发现脉波传导速度是血瘀证最重要的相关因子。 **结论:** 末期肾病血瘀证患者有较严重的动脉硬化的进展。

关键词: 血瘀证; 血液透析; 动脉重塑; 脉波传导速度

*通讯作者。

1. 引言

传统中医认为,慢性肾衰竭病人由于内脏功能衰退,气血阴阳的虚损,以及体内水份、毒素的滞留,可导致体内血液循环系统的障碍,而导致血瘀证,表现的症状包括面色黑、身体疼痛刺痛、麻木、血尿、皮肤干燥或粗如鱼鳞、皮下有瘀斑瘀点等^[1]。部份调查显示血瘀证在慢性肾衰竭患者有很高的盛行率^[2],血瘀也是慢性肾衰竭常见的中医证候要素^[3]。另外,血瘀证与活血化瘀的中医治法,在心血管疾病的研究也占有重要地位^[4]。

慢性肾衰竭病人族群以心血管疾病为最重要的罹病率、死亡率病因^[5];慢性肾衰竭的病人,由于高血压、体液的滞留、氧化压力、慢性发炎状态、钙磷不平衡等等因素,血管加速进行着重塑的病理过程,包括血管壁增厚、管腔扩大、血管弹性与顺应性(compliance)变差,这个阶段的动脉重塑即是动脉硬化(arteriosclerosis)。而动脉重塑的病理过程,其中一个容易测量、具临床代表性的指标就是脉波传导速度(pulse wave velocity, PWV)。脉波传导速度代表着血管的僵硬程度(arterial stiffness),PWV 愈快,代表血管的弹性、顺应性愈差^[6]。在末期肾病, PWV 的升高与心血管疾病的死亡率密切相关^[7]。

在动脉硬化愈来愈严重的过程中,血管内皮细胞进行着增生、增厚及无菌性发炎反应,进而产生动脉粥样硬化(atherosclerosis)、阻塞性动脉疾病。正常人下肢的动脉收缩压应大于上肢,若踝-肱动脉血压比(ankle brachial index, ABI)小于 0.9,就可能是下肢动脉有了狭窄或阻塞。因此,若 $ABI < 0.9$ 可视为动脉粥样硬化的指标^[8]。

本研究以 PWV 及 ABI 做为动脉重塑(arterial remodeling)的指标,并记录心血管疾病病史及危险因素,目的即在探讨末期肾病接受长期血液透析的病患族群,其血瘀证表现与心血管疾病关联性。

2. 方法

2.1. 受试者的筛选与记录

本研究是一横断面的探讨(cross-sectional study)。病人筛选的条件为:1) 20 岁以上成年末期肾病病患,已接受三个月以上血液透析,治疗情况稳定,同意接

受本观察研究,并签署受试者同意书;2) 最近一个月未曾有急性心血管疾病发作,例如心肌梗塞、不稳定心绞痛、脑卒中等;3) 最近一个月未曾因其它严重疾病住院。

对每一位病人,记录其冠心病的诊断、心血管疾病的危险因素、以及血瘀证的表现。冠心病的记录条件为符合以下任一项者:1) 过去病史曾有心肌梗塞、不稳定心绞痛;2) 曾接受冠状动脉绕道手术或心导管冠状动脉整形术;3) 在十二导程心电图或运动心电图曾发现 ST-T 节段有明显缺血性变化;4) 曾接受心导管血管摄影检查发现有意义的狭窄变化,或核医学摄影检查发现有明显缺血性变化。

心血管疾病的危险因素记录包括性别、年龄、糖尿病、血压、血脂(cholesterol and triglyceride)、body mass index(BMI)、抽烟习惯等。中医血瘀证的诊断主要依据:中国中西医结合研究会于 1986 年修订的《血瘀证诊断标准》^[9],凡具有主要依据二项以上;或具有主要依据一项,加其它依据二项,均判断为血瘀证(附录)。为了检测《血瘀证诊断标准》在操作上的一致度,针对 24 位病人,由两位中医师在同一天独立检查并做出是否为血瘀证的诊断。

2.2. 脉波传导速度的测量

病人于血液透析前接受测量,受测前,先平躺约 10 分钟,然后以 Colin VP-1000 非侵入性动脉硬化检测仪测量 baPWV 及 ABI。提供透析血管通路的手臂不可用来测量血压与脉波;若两侧手臂都有可用的血管通路,或两下肢都已接受截肢手术,则此病人将被排除于 VP-1000 的检查。测量出的两侧 brachial ankle PWV(baPWV),选较高的数值当做病人的记录数值;而 Ankle brachial index(ABI)则是选较低侧的数值,因为较严重的数值较能代表病人身体的整体病况。当 $ABI < 0.9$ 时,由于周边动脉狭窄,使下肢脉波传导受阻,所以其同侧的 baPWV 会被低估,数据应舍弃。

2.3. 统计方法

实验结果属连续变项的部份,以平均数±标准差表示。进行两组平均数的比较,若数据呈常态分布,采用独立样本 *t* 检定;当数据不呈常态分布,则用无母数分析(Mann-Whitney test)。实验结果类别变项的部

份,以卡方检定观察两组类别变项的相关性。有关病人患血瘀证与否之多变量分析,是采用 logistic 复回归的向前法来决定哪些自变量应包含在模式内。连续变项有统计意义的部份,先予以适当分层再与因变项做卡方趋势检定,并以此分层进行 logistic regression 检定。关于《血瘀证诊断标准》操作的一致度,由于其记录结果为类别数据,所以使用 kappa statistics 检定。本文使用 SPSS 10.0 版进行统计分析。显著水平为 0.05, p 值为双尾。

3. 结果

本研究在台湾基隆市某一地区医院血液透析中心进行。由两位中医师在同一天独立观察 24 位血液透析病人,计算其记录的一致度。发现有 10 位病人同时被两位中医师诊断为血瘀证,有 11 位病人同时被两位中医师判定为非血瘀证组,有 3 位病人被一位中医师诊断为血瘀证但被另一位中医师判定为非血瘀证组。Kappa 统计量数为 0.753, $p < 0.0001$ 。故本研究〈血瘀证诊断标准〉操作的一致度良好。

本研究收案血液透析病患 69 人,其中血瘀组有 40 人(占 58.0%),非血瘀组有 29 人(42.0%)。在接受 VP-1000 检查后,发现共有 11 位病患,因为其两侧的 ABI 均小于 0.9,或已接受单侧下肢截肢手术而其另一健侧的 ABI 亦小于 0.9,故将其 baPWV 的数据舍弃,剩下 58 个数据,其中血瘀组有 32 人,非血瘀证有 26 人。在基本临床数据方面,血瘀证与性别及抽烟习惯没有明显关系,而与冠心病($p < 0.0001$)及糖尿病($p = 0.018$)有显著相关(表 1)。

血瘀组和非血瘀组相比,有较高的年龄($p = 0.004$)、收缩压($p = 0.019$)、脉搏压 pulse pressure ($p = 0.004$)及 baPWV($p < 0.0001$)。而 ABI、血脂肪、血红

Table 1. Comparison between BSS group and non-BSS group in hemodialysis patients: classification variables
表 1. 血液透析病人血瘀组与非血瘀组的比较: 类别变项

	血瘀组(-) n (%)	血瘀组(+) n (%)	p 值*	OR
男性	17 (50%)	17 (50%)	0.186	0.52
抽烟	5 (38.5%)	8 (61.5%)	1.000	0.99
冠心病	3 (9.7%)	28 (90.3%)	<0.0001	20.22
糖尿病	4 (18.2%)	16 (81.8%)	0.018	4.17

*卡方检定。

素、血比容、BMI 则在两组间无明显差异(表 2、表 3)。

将年龄、收缩压、脉搏压及 baPWV 进一步分层,分别对血瘀证变项作卡方趋势检定,可见年龄、收缩压、脉搏压及 baPWV 愈高者,患血瘀证的比率也愈高(p 值分别为 0.009, 0.021, 0.036, <0.0001)(表 4)。将以上单变量分析统计分层后,对血瘀证变项进行 logistic 复回归。发现只有 baPWV 变项达统计显著差异($p = 0.001$)(表 5)。也就是说血瘀证 baPWV 的相关性可以统合说明年龄、收缩压、脉搏压的信息。

4. 讨论

4.1. 血瘀证与冠心病、糖尿病

血瘀证在冠心病^[10]、糖尿病^[11]的中医辨证论治,一向扮演重要的角色。本研究显示,这样的关联性在末期肾病血液透析的病人依然存在。糖尿病是冠心病的重要危险因子,也是肾衰竭的首要原发病因^[12]。心血管疾病是肾衰竭病人最多见的死因。而尿毒症因子

Table 2. Comparison between BSS group and non-BSS group in hemodialysis patients: continuous variables
表 2. 血液透析病人血瘀组与非血瘀组的比较: 连续变项

	非血瘀组 n = 29	血瘀组 n = 40	p
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 3.0	22.1 ± 3.5	0.356*
Age (years)	57.6 ± 13.1	67.0 ± 13.6	0.004*
TG (mg/dL)	146.3 ± 94.4	150.3 ± 86.8	0.627†
Chol (mg/dL)	170.9 ± 38.3	172.3 ± 48.3	0.896*
Hct (%)	30.8 ± 4.2	31.4 ± 3.5	0.516*
Hb (g/dL)	10.0 ± 1.4	10.3 ± 1.1	0.486*
SBP (mmHg)	138.1 ± 22.2	153.2 ± 25.7	0.019*
PP (mmHg)	59.2 ± 14.5	72.0 ± 19.4	0.004*
ABI	1.08 ± 0.16	0.98 ± 0.24	0.098†

*独立样本 t 检定; †Mann-Whitney 检定, BMI = body mass index, TG = triglyceride, Chol = cholesterol, Hct = hematocrit, Hb = hemoglobin, SBP = systolic blood pressure, PP = pulse pressure, baPWV = brachial ankle pulse wave velocity, ABI = ankle brachial index.

Table 3. Comparison between BSS group and non-BSS group in hemodialysis patients: baPWV
表 3. 血液透析病人血瘀组与非血瘀组的比较: baPWV

	非血瘀组 n = 26	血瘀组 n = 32	p
baPWV(cm/s)	1676.0 ± 333.4	2313.1 ± 505.9	<0.0001*

*独立样本 t 检定; baPWV = brachial ankle pulse wave velocity.

Table 4. Chi square trend test association with BSS group in hemodialysis patients

表 4. 血液透析病人血瘀证相关变项分层与卡方趋势检定

	非血瘀组 n (%)	血瘀组 n (%)	p
年龄(年)			0.009
≤50	11 (68.8%)	5 (31.3%)	
51~69	15 (38.5%)	24 (61.5%)	
≥70	3 (21.4%)	11 (78.6%)	
SBP (mmHg)			0.021
<140 mmHg	16 (59.3%)	11 (40.7%)	
140~165 mmHg	9 (34.6%)	17 (65.4%)	
>165	4 (25.0%)	12 (75.0%)	
PP(mmHg)			0.036
<60 mmHg	14 (51.9%)	13 (48.1%)	
60~79 mmHg	12 (48.0%)	13 (52.0%)	
>79 mmHg	3 (17.6%)	14 (82.4%)	
baPWV(cm/s)			<0.0001
<1750	15 (83.3%)	3 (16.7%)	
1750~2350	10 (35.7%)	18 (64.3%)	
>2350	1 (8.3%)	11 (91.7%)	

Table 5. Logistic regression test for BSS group as the dependent variable

表 5. 以患血瘀证与否为依变量的 Logistic 复回归分析结果

	n	血瘀证比例	OR	95%CI	p [*]
baPWV (cm/s)					0.001
<1750	3	16.7%	Ref.		
1750~2350	18	64.3%	9.0	2.9~38.8	0.003
>2350	11	91.7%	55.0	5.0~602.1	0.001

Ref. = 参考组。

也参与了心血管病的病理过程^[13]。因此,糖尿病、慢性肾病、冠心病之间存在着互为因果的密切关系,这当中,诸如微循环障碍、血管内皮损伤等等病理生理学变化也重叠在各个疾病里。而在这环环相扣的疾病谱里,血瘀证作为一个微循环障碍的表征^[14],或许是一个贯穿者的角色。

4.2. 血瘀证与年龄

本研究中血瘀组的平均年龄显著高于非血瘀组;且随着年龄增长,血瘀证的比率也有明显上升的趋

势。此与《灵枢·天年篇》:「血气虚,脉不通,真邪相攻,乱而相引,故中寿而尽也。」所见一致,可能在人体老化的过程中,潜在着血瘀的病机^[15]。在近十几年,由于医药卫生的进步,增加到末期肾病的族群以老年人口最多。而老年人由于气虚、阴虚、久病等因素,也促进了血瘀的变化。所以末期肾病老年人口的血瘀证,是值得重视的特征。

4.3. 血瘀证与高血压

高血压的辨证论治里,血瘀证占有一定的比重,特别是久病入络的考虑^[16]。血瘀证常代表着某种程度的微循环障碍,而高血压与高脉搏压主要透过三种方式影响微循环:1) 小血管的血管张力增加、血管收缩;2) 小血管管壁增厚、管壁/管腔比值增大;3) 微循环中许多小血管极度收缩到没有血流的状态,从而这些血管消失(rarefaction)。而另一方面,微循环的障碍造成周边阻力增加,进一步导致了高血压与微循环病变之间的恶性循环^[17]。在末期肾病透析病人,血压的波动往往和体液的增加、盐份的摄取有关。而本研究的结果发现,高血压病人较多出现于血瘀证组,这是否意味着水湿造成的血瘀,在末期肾病有一定的重要性?这其中的微循环变化,值得进一步研究。

4.4. 血瘀证与脉搏压

血管的压力波主要由左心室收缩将血打到主动脉,再传递到周边动脉的收缩期正向波,以及正向波传到末梢小动脉(arteriole)后,反弹回主动脉的舒张期反弹波所组成。脉搏压即为收缩压减去舒张压。其升高可能是因为收缩压升高而舒张压没有升高,或甚至下降。常出现在动脉硬化,弹性变差或组织的微循环障碍、小动脉收缩,导致在舒张期血管压力波回弹变快,因此回弹的压力波就更靠近由主动脉传来的收缩期压力波,甚至重叠上去,导致收缩压上升而舒张压降低^[18]。在末期肾病血液透析患者,出现血瘀证时其微循环的障碍,可能也和这种脉搏压上升的病理过程有关。

4.5. 血瘀证与脉波传导速度

在本研究,血瘀证组有较高的脉波传导速度。所以血瘀证不仅是微循环的障碍,在长期透析病人族群,血瘀证也和大血管(conduit arteries)的功能变化有

重要关联。

就现代医学的了解,脉波传导速度是一个重要的动脉硬化指标,表示了血管壁增生、变厚、弹性与顺应性变差,甚至血管钙化的程度。而这个血管重塑的过程中,除了对血压的适应性变化之外,各种微循环障碍也参与其中。例如,脉波传导速度就被报导与 NO^[19], endothelin^[20]等改变有相关性。而我们的研究以 logistic regression 来分析各个变项,发现 baPWV 与血瘀证有最显着的相关。因此也可以设想到,当末期肾病微循环障碍表现出血瘀证的变化时,其动脉硬化的过程也较严重。

5. 结论

在末期肾病血液透析族群,其血瘀证的盛行率较高,且与冠心病、糖尿病史有显着相关。在心血管疾病的危险因子与动脉重塑指标方面,血瘀组有较高的年龄、收缩压、脉搏压及脉波传导速度。以 logistic 回归分析显示,脉波传导速度是血瘀证最重要的相关因素,显示动脉硬化在末期肾病血液透析病人血瘀证的重要性。建议进一步研究其相关的微循环障碍特点。

6. 致谢

本研究受台湾经济部技术处学界科专项目办公室资助(案号 T 100-EC-17-A-19-S1-163)。

参考文献 (References)

[1] 皮持衡, 谢胜. 慢性肾功能衰竭血瘀病机探析[J]. 北京中医, 1997, 5: 989.
[2] 王纁, 李国贤. 慢性肾衰竭患者血液流变学指标及血液黏滞综合征与血瘀证关系的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(2): 92-95.

[3] 屈凯, 王天芳, 赵燕等. 基于专家咨询问卷调查的慢性肾功能衰竭常见中医证候要素的研究[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(12): 1147-1152.
[4] 陈维养. 陈可冀医学选集——七十初度[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2002: 304-348.
[5] R. N. Foley, P. S. Parfrey and M. J. Sarnak. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Disease*, 1998, 32(5): S112-S119.
[6] G. M. London, S. J. Marchais, A. P. Guerin, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002, 17: 1713-1724.
[7] A. P. Guerin, J. Blacher, B. Pannier, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*, 2001, 103: 987-992.
[8] P. G. Greenland, J. Abrams, G. P. Aurigemma, et al. Prevention Conference V-Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patients for primary prevention, noninvasive tests for atherosclerosis burden. *Circulation*, 2000, 101: 16-22.
[9] 中国中西医结合研究会第二次全国活血化瘀研究学术会议, 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.
[10] 高铸烨, 张京春, 徐皓等. 用复杂网络挖掘分析冠心病证候-治法-中药关系[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 238-243.
[11] 杨峰, 方淑媛. 应用活血化瘀法治疗糖尿病与血液流变学之关系的临床观察[J]. 中医函授通讯, 1994, 2: 38-39.
[12] I. H. De Boer, T. C. Rue, Y. N. Hall, et al. Temporal trend in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2011, 305(24): 2532-2539.
[13] R. A. Wolfe, V. B. Ashby, E. L. Milford, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341: 1725-1730.
[14] 陈可冀, 张之南, 梁子钧等. 血瘀证与活血化瘀研究[M]. 台北: 知音出版社, 1999: 391-397.
[15] 赵燕. 脾肾两虚和瘀血痰浊与衰老机理的关系探要[J]. 中医药学, 2003, 21(5): 783.
[16] 谷万里, 史载祥, 余云旭等. 原发性高血压的中医证型特征[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(9): 842-847.
[17] B. I. Levy, G. Ambrosio, A. R. Pries and H. A. J. Struijker-Boudier. Microcirculation in hypertension—A new target for treatment? *Circulation*, 2001, 104(6): 735-740.
[18] M. E. Safar, B. I. Levy and H. A. J. Struijker-Boudier. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation*, 2003, 107(22): 2864-2869.
[19] K. Scott, A. C. Mark, E. Mariko, et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries *in vivo*. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1049-1053.
[20] D. Karine, B. Jacques, P. G. Alain, et al. Endothelin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998, 13(2): 375-383.

附录 血瘀证诊断标准

主要依据：

舌质紫暗或舌体瘀斑、瘀点，舌下静脉曲张瘀血

固定性疼痛，或刺痛，或腹痛拒按

病理性肿块，包括内脏肿大，新生物，炎性或非炎性，组织增生

血管异常，人体各部位的静脉曲张，毛细血管扩张，血管痉挛，唇及肢端紫绀，血栓形成，血管阻塞

血不循经而停滞及出血后引起的瘀血、黑粪、皮下瘀斑等，或血性腹水

月经紊乱、经期腹痛、色黑有血块、少腹急结等

面部、唇、齿龈及眼周遭紫黑者

脉涩或结代，或无脉

其它依据：

肌肤甲错(皮肤粗糙、肥厚、鳞屑增多)

肢体麻木或偏瘫

精神狂躁

黏膜征阳性(血管曲张、色调紫暗)

判断标准：凡符合以下条件者可诊断为血瘀证：

1. 具有主要依据二项以上
 2. 具有主要依据一项，加其它依据二项
-