

健脾益肾、化痰泄浊法对慢性肾脏病 3—4 期患者甲状旁腺素的影响

王丽莉 王琛 周圆 兰天鹰

(上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203;上海市中医临床重点实验室,上海 201203)

摘要 目的:观察健脾益肾、化痰泄浊法对慢性肾脏病(CKD)3—4 期患者甲状旁腺素的影响。方法:选择 CKD3—4 期患者 80 例,随机分为治疗组和对照组各 40 例,2 组患者均采用西医一体化治疗方案,治疗组在对照组治疗的基础上加用具有健脾益肾、化痰泄浊功效的肾衰 II 号方。2 组均治疗 24 周后观察并比较患者的临床及中医症状疗效、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球率过滤(eGFR)、钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺素(PTH)水平。结果:治疗组临床疗效总有效率为 77.5%,中医症状疗效总有效率为 67.5%,明显高于对照组的 40.0%和 32.5%,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗组治疗后 Scr、BUN 较治疗前有所降低,eGFR 较治疗前有所升高,但无统计学差异($P>0.05$);Ca、P、PTH 较治疗前无统计学差异($P>0.05$);对照组 Scr 较治疗前明显升高($P<0.05$),eGFR 较治疗前明显降低($P<0.05$),BUN、Ca、P 较治疗前无统计学差异($P>0.05$),PTH 较治疗前明显升高($P<0.05$)。治疗后治疗组 Scr、BUN、eGFR、PTH 与对照组比较均有统计学差异($P<0.05$)。结论:在西医一体化治疗方案基础上加用具有健脾益肾、化痰泄浊功效的肾衰 II 号方,可显著提高 CKD 患者的临床疗效,改善其中医症状,有效保护其残余肾功能,降低机体代谢产物滞留,减轻 PTH 毒素,对延缓慢性肾脏病进程具有一定的作用。

关键词 慢性肾脏病 健脾益肾 化痰泄浊 肾衰 II 号方 甲状旁腺素 中西医结合疗法
中图分类号 R692.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)01-0028-04

我国成年人群慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率已高达 10.8%^[1],CKD 的上升趋势已成为全球特别是发展中国家主要的医疗健康问题,如何有效改善和延缓 CKD 进展已刻不容缓。近十余年来的临床及基础研究发现,从 CKD 发展到终末期肾脏疾病(end stage renal disease,ESRD),有多方面的病理机制参与其中,目前西医大多采用对症治疗,但这从根本上难以阻止 CKD 的进展,如何在西医一体化治疗的基础上,充分发挥祖国传统医学的特色,尽可能地延缓 CKD 患者向 ESRD 进展,改善其临床症状,提高其生活质量,避免透析带来的沉重经济负担,无疑具有极大的社会和经济效益。本研究选用王琛教授经多年临床实践总结,在上海市名中医郑平东教授经验方“肾衰冲剂”基础上衍生而成的“肾衰 II 号方”,以传统中医理论为指导,健脾益肾、化痰泄浊并重为治则,辨证治疗脾肾两虚、湿浊瘀阻型 CKD3—4 期患者取得良好的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究对象均为在上海中医药大学附属曙光医院传统中医科及肾病科门诊及病房就治疗者,治疗时间自 2013 年 7 月至 2015 年 1

月,入组患者共 80 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组男 22 例,女 18 例;年龄 28~68 岁,平均年龄(51.50±11.30)岁;病程 4 个月~10 年,平均病程(3.58±2.61)年;血肌酐 125~376μmol/L,平均血肌酐(201.80±67.84)μmol/L。对照组男 21 例,女 19 例;年龄 25~69 岁,平均年龄(51.33±11.73)岁;病程 5 个月~10 年,平均病程(3.61±2.74)年;血肌酐 105~391μmol/L,平均血肌酐(202.60±72.63)μmol/L。2 组患者的性别构成、年龄、病程、血肌酐水平等一般情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 慢性肾脏病诊断及临床分级标准 按照 2002 年美国肾脏病基金会(KF)肾脏病生存质量指导(DOQI)工作组组织撰写的《肾脏病/透析临床实践指南》^[2]中的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[3][6]}拟定。临床症状见倦怠乏力,肢体困重,脘腹胀满,食少纳呆,腰酸膝软,面色晦暗,舌淡有齿痕,舌质紫暗或有瘀点瘀斑,舌苔厚腻,脉沉细或沉细涩者,即可辨为脾肾两虚、湿浊瘀阻证。

基金项目:上海市中医药事业发展三年行动计划(ZYSNXD-CC-MZY044);教育部高等学校博士学科点专项基金项目(2012310711004)

1.3 纳入标准 年龄 18~70 岁;原发性慢性肾小球疾病患者且符合慢性肾脏病 3—4 期诊断标准[15 mL/(min·1.73m²) ≤ eGFR < 60 mL/(min·1.73m²)];感染、电解质紊乱、高血压等得到有效控制且病情稳定的非透析患者;中医辨证属脾肾两虚、湿浊瘀阻者;自愿接受治疗,并签署《知情同意书》。

1.4 排除标准 妊娠或哺乳期妇女;合并有心血管、脑血管、肝和造血系统等严重原发性疾病者,合并恶性肿瘤、结核病等消耗性疾病者,精神病患者;对本药药物成分过敏者;梗阻性肾病患者。

1.5 终点事件 血肌酐翻倍或进入透析治疗。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用西医一体化治疗方案:(1)嘱优质低蛋白饮食(一般为每日 0.6g/kg)、适量的糖类、脂肪,以在不增加氮质潴留的基础上保证营养需要和正氮平衡(热量摄入维持在每日 30~35kcal/kg),低磷饮食。(2)针对原发病进行治疗(如高血压病、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症等),祛除各种诱发和加重肾功能衰竭的因素,如控制感染、心衰,纠正贫血、水电解质紊乱、酸碱平衡失调等,控制血压以钙离子拮抗剂、α受体阻滞剂和/或中枢性降压药为主,钠盐的摄入根据病情与血钠而定,伴有高血压、全身浮肿时,钠盐摄入应限制在每日 3g 左右。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用有健脾益肾、化瘀泄浊功效的肾衰 II 号方治疗,药物组成:党参 15g、仙灵脾 15g、虫草菌丝 5g、丹参 15g、桃仁 15g、川芎 15g、紫苏 15g、黄连 5g、制大黄 15g。血尿明显者加蒲黄炭 15g、茜草根 15g;泡沫尿明显者加米仁根 30g、土茯苓 30g;腰酸明显者加川断 15g、杜仲 15g;水肿明显者加泽兰 15g、车前子 15g;皮肤瘙痒明显者加苦参片 15g、地肤子 15g;口干咽燥明显者加玄参 15g、芦根 30g。每日 1 剂,加水煎煮 2 次,分 2 次温服。

2 组均治疗 24 周后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医症状积分 中医症状量化积分标准参照《中药新药临床研究指导原则》^{[31]64} 拟定。主要观察症状为倦怠乏力、肢体困重、脘腹胀满、食少纳呆、腰酸膝软、面色晦暗,上述症状按轻重分 4 个等级,无症状 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分,治疗前后各统计 1 次。

3.1.2 实验室指标 2 组治疗前后检测血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血清钙(Ca)、血清磷(P)、甲状旁腺素(PTH)。使用简化 MDRD 公式计算治疗前后肾小球率过滤(eGFR)。K/DOQI 推荐的评价 GFR 的简化 MDRD 公式:eGFR [mL/(min·1.73m²)] = 186 ×

(血清肌酐)^{-1.154} × (年龄)^{-0.203} × (0.742 如是女性)。

3.2 疗效评定标准

3.2.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[31]67} 拟定。显效:①临床症状积分减少 ≥ 60%;②内生肌酐清除率(Ccr)或 GFR 增加 ≥ 20%;③Scr 或 BUN 降低 ≥ 20%。有效:①临床症状积分减少 ≥ 30% (< 60%);②Ccr 或 GFR 增加 ≥ 10%;③Scr 或 BUN 降低 ≥ 10%。稳定:①临床症状有所改善,临床症状积分减少 > 0% (< 30%);②Ccr 或 GFR 无降低;③Scr 或 BUN 无增加。无效:①临床症状无改善或加重,临床症状积分减少 ≤ 0%;②Ccr 或 GFR 降低;③Scr 或 BUN 增加。以上均①项必备,②、③项具备一项,即可判定。对于①项具备,但②③项不具备者,其疗效按降级判定。

3.2.2 中医症状疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[31]67} 拟定。临床控制:中医临床症状、体征消失或基本消失,症状有效率 ≥ 90%;显效:中医临床症状、体征明显改善,症状有效率 ≥ 70% (< 90%);有效:中医临床症状、体征均有好转,症状有效率 ≥ 30% (< 70%);无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,症状有效率 < 30%。症状有效率(尼莫地平法) = [(治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分] × 100%。

3.3 统计学方法 数据采用 SPSS21.0 统计软件进行统计处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料采用率表示。计量资料统计采用 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料统计采用卡方检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 临床疗效 见表 1。

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效率
治疗组	40	4	17	10	9	77.5%**
对照组	40	0	8	8	24	40.0%

注:**与对照组比较,*P* < 0.01。

3.4.2 中医症状疗效 见表 2。

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	40	1	5	21	13	67.5%**
对照组	40	0	2	11	27	32.5%

注:**与对照组比较,*P* < 0.01。

3.4.3 2 组患者治疗前后肾功能指标比较 治疗组患者治疗后 Scr、BUN 较治疗前有所降低,eGFR 较治疗前有所升高,但无统计学差异(*P* > 0.05);对照组患者治疗后 Scr 较治疗前明显升高 (*P* < 0.05),eGFR 较治疗前明显降低 (*P* < 0.05),BUN 较治疗前有升

高,但无统计学差异($P>0.05$);治疗后治疗组 Scr、BUN 明显低于对照组 ($P<0.05$),eGFR 明显高于对照组($P<0.05$)。提示在西医一体化治疗方案基础上加用肾衰 II 号方,能有效保护慢性肾脏病患者的残余肾功能,降低机体代谢产物滞留。见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		eGFR[mL/($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40	201.80 \pm 67.84	198.30 \pm 75.37*	10.98 \pm 3.82	10.18 \pm 3.90*	32.11 \pm 11.28	34.08 \pm 14.20*
对照组	40	202.60 \pm 72.63	243.18 \pm 112.68#	11.19 \pm 4.00	12.28 \pm 5.06	31.99 \pm 10.70	27.98 \pm 11.80#

注:*与对照组比较, $P<0.05$;#与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.4.4 2 组患者治疗前后 Ca、P 代谢及 PTH 水平比较 治疗组患者治疗后 Ca、P、PTH 较治疗前无统计学差异($P>0.05$);对照组患者治疗后 Ca 较治疗前有降低,P 较治疗前有升高,但无统计学差异($P>0.05$),PTH 较治疗前明显升高($P<0.05$);治疗后治疗组患者 PTH 水平明显低于对照组($P<0.05$)。提示在西医一体化治疗方案基础上加用肾衰 II 号方,能有效减轻患者体内 PTH 毒素进行性升高。见表 4。

表 4 治疗组与对照组治疗前后 Ca、P、PTH 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Ca(mmol/L)		P(mmol/L)		PTH(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40	2.19 \pm 0.15	2.20 \pm 0.14	1.46 \pm 0.18	1.45 \pm 0.17	72.41 \pm 35.84	75.12 \pm 38.25*
对照组	40	2.18 \pm 0.16	2.14 \pm 0.18	1.46 \pm 0.16	1.52 \pm 0.22	73.43 \pm 32.72	109.28 \pm 84.80#

注:*与对照组比较, $P<0.05$;#与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

随着医学发展,透析替代疗法和肾移植等治疗手段不断完善,ESRD 的疗效已有显著提高,但如何延缓 CKD 进程,至今医学界尚无突破性进展。CKD 患者多于透析病人数量,如何对 CKD 进行早期防治,减慢 CKD 进展,已成为肾脏病研究者目前面临的重要课题。从中医药角度探索 CKD 的辨证治疗,对延缓 CKD 进展,改善患者临床症状,具有重要意义和广阔前景。

PTH 是机体钙磷代谢调节的重要激素,随着 CKD 患者肾功能的进行性下降,肾脏排磷减少,血磷升高,血钙下降,反馈性刺激甲状旁腺合成和分泌 PTH,最终导致体液中 PTH 水平不断升高。而一旦 PTH 升高,可促使细胞内钙含量增高,引起细胞线粒体丧失功能并导致细胞死亡,使机体广泛受损^[4]。钙磷代谢紊乱与继发性甲旁亢作为 CKD 的常见临床症状,是导致 CKD 患者血管钙化和心血管疾病的重要原因,容易增加 CKD 患者的死亡风险^[5]。此外,有研究报道 PTH 除导致钙、磷代谢紊乱及肾性骨病之外,还可导致肾间质纤维化,使肾小球系膜细胞增殖及分泌胶原类物质增多,最终导致肾纤维化程度不

断加重,是致使 GFR 降低的重要原因之一^[6-7]。因此,积极控制钙磷代谢紊乱、防治继发性甲旁亢对改善 CKD 患者预后意义重大。

中医学认为,本病或因禀赋素弱,或因劳累过度,或因饮食失节,或因复感外邪,或因久治不愈,渐致正气日衰,脏腑虚损,脾运不健,肾用失司,湿浊瘀阻,正虚邪实,寒热错杂,诸症丛生。针对 CKD 患者脾肾两虚、湿浊瘀阻的病机特点,本研究宗健脾益肾、化痰泄浊之旨,在西医一体化治疗方案基础上加用肾衰 II 号方。方中君以党参健脾补气,仙灵脾益肾温阳,脾肾同调,培本固源;臣以丹参活血养血,去滞生新,大黄破积行瘀,推陈致新,补泻兼施,补而不滞邪,泻而不伤正;佐以紫苏理气和营,宣散血脉之邪,黄连苦寒坚阴、清血解毒,寒温互用,温而不伤阴,寒而不抑阳;使以桃仁破血行瘀、川芎行气活血,增祛瘀活血之力,更有虫草菌丝壮命火,益精髓,补肺肾,拯虚损。

既往动物实验及临床研究已证实肾衰 II 号方能有效降低慢肾衰大鼠机体代谢产物滞留,防治肾小球硬化,减轻肾小管损伤及肾间质炎性细胞浸润,能提高残余肾组织的肾血流量,降低肾内氧耗,改善肾功能,延缓 CKD 进展,可通过降低炎症因子水平抑制 CKD3—4 期患者的微炎症状态,从而改善临床症状及肾功能^[8-10]。

本研究结果表明,在西医一体化治疗方案基础上加用肾衰 II 号方治疗 CKD3—4 期患者,除了能显著提高临床疗效,改善临床症状,降低机体代谢产物滞留外,同时具有减轻体内 PTH 毒素进行性升高的作用,结合肾衰 II 号方组成方义来看,该方有效作用机制可能与其健脾助运加强胃肠道对营养物质的吸收,益肾培本保护残肾功能,化痰泄浊增加机体代谢产物排泄的整合作用有关,后续将开展动物实验予以进一步研究。

参考文献

- [1] 代晓光,封娟霞,陈晶.中医药治疗慢性肾脏病的辨证论治[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):933.
- [2] National Kidney Foundation.K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation,classification,and stratification[J].Am J Kidney Dis,2002,39(2 Suppl 1):S1.
- [3] 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.

(下转第 33 页)

疗效显著^[9]。仙灵脾又名淫羊藿,辛、甘、温,入肝、肾经,《医学入门》谓其“补肾虚,助阳”,为君;巴戟天甘、温,入脾、肾经,补肾纳气、化痰止咳为臣,其作用补肾气但偏重于肾中之阴,吴教授认为仙灵脾为肾中阳药,阳中之阳,巴戟天为肾中阳药,阳中之阴,两者相合,是补肾阳、助肾气、益精血之佳配;蛇床子性辛温,在《神农本草经》中归于上品,温肾祛寒、健脾化痰为使,并引诸药入肺经^[10]。

COPD 不仅是局限于肺脏本身的疾病,可发展至以肺部和全身炎症为特征的复杂的多成分的综合症^[1],使患者活动能力受限,生活质量下降,社会活动减少,甚至出现抑郁、焦虑、畏惧甚至厌世等心理,进一步影响疾病的预后,因此测评 COPD 患者生理、心理及社会活动等是评估患者生活质量,衡量疗效的重要内容^[11]。本研究结果表明,加入止喘颗粒治疗后及疗程结束 12 个月后均能有效改善患者日常生活能力、抑郁心理状态及焦虑心理状态,帮助提升患者生活质量。

本研究结果证实止喘颗粒联合西医常规疗法能够有效改善中重度肾虚型 COPD 稳定期患者中医临床症候,提高患者生活质量,尤其远期疗效更为显著。相较于单用西药治疗,联合止喘颗粒治疗对于患者病情的长期控制有着较好的作用,值得临床推广。下一步我们将加大样本量,以获得止喘颗粒临床推广更有力的证据。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):1.
[2] 上海市卫生局.上海市中医病证诊疗常规(第 2 版)[S].上

海:上海中医药大学出版社,2003:7.

[3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J].中医杂志,2012,53(1):81.
[4] 蔡映云,梁永杰,汪钟贤,等.慢性阻塞性肺病患者肺功能和生活质量的研究[J].中国康复医学杂志,1997,12(6):244.
[5] 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,2002:387.
[6] 中华人民共和国卫生部.2012 中国卫生统计年鉴[Z].北京:中国协和医科大学出版社,2012:89.
[7] QURESHI H,SHARAFKHANEH A,HANANIA N A. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications[J].Ther Adv Chronic Dis,2014,5(5):212.
[8] 陈乾,刘代顺.呼吸道合胞病毒感染与慢性阻塞性肺疾病研究进展[J].实用医学杂志,2013,29(18):3082.
[9] 方泓,王丽新,吴银根.止喘胶囊对哮喘大鼠气道重建的 TGF-β1 及 Smads 蛋白表达的影响[J].中国新药与临床杂志,2007,26(3):161.
[10] 吴银根.吴银根经验撷英[M].上海:上海中医药大学出版社,2009:139.
[11] 申海燕,梁建忠,邓丽文,等.应用 CAT 问卷评估 COPD 患者生活质量的临床研究[J].当代医学,2013,19(19):162.
第一作者:唐凌(1989—),女,医学硕士,主要从事中医药防治呼吸系统疾病临床研究工作。
通讯作者:方泓,博士,主任医师,硕士研究生导师。15000297742@163.com

收稿日期:2015-08-23

编辑:吴宁

(上接第 30 页)

[4] 王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2001:1385.
[5] 廖常志,张静,何强,等.慢性肾脏病患者血清 iPTH 及钙磷异常的发生率[J].四川医学,2011,32(9):1338.
[6] SLATOPOLSKY E,DELMEZ J A.Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism[J].Nephrol Dial Transplant,1996,11(Suppl 3):130.
[7] 赵学智,吴俊,徐成钢,等.慢性肾衰竭血清甲状旁腺素与肾小球滤过率的相关性探讨[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(5):278.
[8] 王丽莉,王琛,郑平东,等.肾衰 2 号方对 5/6 肾切除大鼠肾组织形态学的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(6):320.
[9] 杨婧,王琛,邵命海,等.肾衰 II 号方对 5/6 肾切除大鼠肾

血流量和肾内氧耗影响及其作用机制[J].中国中西医结合肾脏病杂志,2011,12(7):578.

[10] 杨婧,严睿俊,王琛.肾衰 II 号方对慢性肾脏病患者肾功能及炎症因子的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(12):15.
第一作者:王丽莉(1980—),女,医学硕士,主治医师,从事中医综合疗法辨证治疗内科疾病的研究。
通讯作者:王琛,博士,主任医师,博士研究生导师。chenwang8@hotmail.com

收稿日期:2015-08-19

编辑:吴宁