肾衰Ⅱ号方联合西医一体化治疗方案治疗CKD3-4期肾性贫血32例临床研究

周　圆　王　琛　邵命海　曹晓娟
(上海中医药大学附属曙光医院肾病一科,上海 200021)

摘　要　目的:观察在西医一体化治疗方案基础上加用肾衰Ⅱ号方对慢性肾脏病(CKD)3-4期肾性贫血患者血细胞、肾功能及炎症因子的影响。方法:选择CKD3-4期肾性贫血患者62例,随机分为治疗组(32例)和对照组(30例)。2组患者均采用西医一体化治疗方案,治疗组在上述治疗基础上加用肾衰Ⅱ号方,2组均治疗8周。于治疗前后检测2组患者红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的变化情况。结果:治疗后治疗组患者Scr、BUN较治疗前明显降低($P<0.05$),GFR较治疗前明显升高($P<0.05$),而对照组上述指标与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组改善效果明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后2组患者RBC、Hb、HCT均较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组较对照组疗效更佳($P<0.05$)。治疗后治疗组患者TNF-α显著降低($P<0.01$),亦明显低于对照组治疗后($P<0.01$),对照组TNF-α与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:肾衰Ⅱ号方可以通过下调CKD3-4期肾性贫血患者炎症因子TNF-α,改善炎症状态,纠正贫血,延缓CKD进展。

关键词　肾衰Ⅱ号方　慢性肾疾病　肾性贫血　肾功能　肿瘤坏死因子-α　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(2017)02-0039-03

肾性贫血是指由各类肾脏疾病造成促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)相对或者绝对不足、铁利用障碍导致贫血,是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)最常见的并发症之一。可在慢性肾衰(chronic renal failure,CRF)早期出现,其严重程度与肾功能减退程度呈正相关[1],且是发生心血管并发症的独立预测因子,并可显著增加患者心血管病事件、终末期肾衰和死亡的发生风险[2]。因此,纠正CRF患者的贫血具有重要的临床意义,目前EPO和铁剂的应用是治疗贫血的主要手段。微炎症状态是CRF患者发生贫血、影响EPO疗效的重要因素之一,改善微炎症状态对于纠正肾性贫血具有重要的意义[3]。本研究观察了在西医一体化治疗方案基础上加用肾衰Ⅱ号方对CKD3-4期肾性贫血患者血细胞、肾功能及炎症因子的干预效果,现将结果报道如下。

1　临床资料

1.1　一般资料　收集2015年3月至2016年6月上海中医药大学附属曙光医院肾病科门诊及病房收治的肾性贫血患者62例,按照随机数字表分为治疗组与对照组。治疗组32例:男18例,女14例;年龄36~65岁,平均年龄(51.38±9.88)岁;病程1~9年,平均病程(4.9±0.60)年;血肌酐122~301μmol/L,平均血肌酐(177.32±68.82)μmol/L;平均血红蛋白(89.33±8.40)g/L。对照组30例:男15例,女15例;年龄42~64岁,平均年龄(48.56±10.33)岁;病程1~12年,平均病程(5.1±0.81)年;血肌酐(142~337μmol/L),平均血肌酐(169.65±53.58)μmol/L;平均血红蛋白(90.23±9.74)g/L。2组患者的性别构成、年龄、病程、肌酐水平、贫血程度等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2　诊断标准　慢性肾脏病诊断及临床分级标准参照2002年NKF-K/DOQI对CKD的定义及分期拟定[4]。(1)肾脏损伤(肾脏结构或功能异常)3个月,伴或不伴有肾小球滤过率(GFR)下降,肾脏病理学检查异常或肾脏损伤(血尿成分或影像学检查异常);(2)估算肾小球滤过率(eGFR)<60mL/(min·1.73m^2)超过3个月,有或无肾脏损伤证据。eGFR=186×(Scr,mg/dL)$^{-1.154}$×(年龄)$^{-0.203}$(×0.742女性)。

慢性肾脏病贫血诊断参照《肾脏病学》[5]肾性贫

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573946);上海中医药事业发展三年行动计划资助项目(ZY3-CCCX-2-1003);上海市卫计委科研基金资助项目(201540199)

血诊断标准。贫血定义为：成年女性 Hb<110g/L，男性 Hb<120g/L。轻度贫血为 Hb 90~100g/L，中度贫血为 Hb 60~89g/L，重度贫血为 Hb 30~59g/L，极重度贫血为 Hb<30g/L。

1.3 纳入标准 符合 CKD 诊断标准及脾肾两虚、湿浊瘀阻证辨证标准[6]；原发病为原发性慢性肾小球肾炎，eGFR 15~59mL/(min·1.73m²)，属 CKD3-4 期；符合慢性肾脏病贫血诊断标准；年龄 18~70 岁。

1.4 排除及剔除标准 已行透析治疗的患者；近 1 个月有严重感染、营养状态差、严重高血压的患者；非慢性肾脏病引起的贫血患者；不能完成治疗、不能按要求治疗者，或治疗过程中不得以输血者，治疗过程中表现出较重的不良反应而中断治疗者。

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(每日 0.6g/kg)，适量的糖类、脂肪，以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)；(2)有高血压、全身浮肿时，钠盐摄入量应限制在每日 3g 左右，水的摄入量应根据尿量而定；(3)针对原发病进行治疗，祛除各种诱发和加重肾功能衰竭的因素，如水电解质紊乱、酸碱平衡失调，以促红细胞生成素纠正贫血(益比奥 1 万单位/次，1 次/周)，以钙离子拮抗剂、α 受体阻滞剂和(或)中枢性降压药为主控制血压(130~140/75~85mmHg)。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用肾衰Ⅱ号方(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、当归 15g)。每日 1 剂，水煎分 2 次温服，每次 200mL。

2 组疗程均为 8 周。

3 疗效观察

3.1 观察指标及方法 检测治疗前后 2 组患者的血常规，包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)；肾功能，包括肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)；肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。

3.2 统计学方法 数据采用 SPSS 21.0 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。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 Ridit 分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组患者治疗前后肾功能指标比较 见表 1。

3.3.2 2 组患者治疗前后血常规指标比较 见表 2。治疗后 2 组患者的 RBC、Hb、HCT 均明显升高，同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$)；且治疗组对上述观察指标改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。

表 1 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	时间	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	GFR[mL/(min·1.73m²)]
治疗组	32	治疗前	177.32±68.82	10.96±3.26	33.78±13.77
		治疗后	165.59±66.21△*	9.34±2.93△*	36.72±16.07△*
对照组	30	治疗前	169.65±53.58	11.92±4.81	34.11±13.83
		治疗后	178.44±72.66	12.99±5.31	30.66±11.05

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

表 2 治疗组与对照组治疗前后血常规指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	RBC(×10¹²/L)	Hb(g/L)	HCT(%)
治疗组	32	治疗前	2.76±0.33	89.33±8.40	24.21±3.21
		治疗后	3.38±0.41△*	101.42±11.26△*	32.54±2.93△*
对照组	30	治疗前	2.81±0.41	90.23±9.74	24.42±3.81
		治疗后	3.02±0.48*	97.48±12.00*	29.99±2.34*

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

3.3.3 2 组患者治疗前后 TNF-α 水平比较 见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后 TNF-α 水平比较 pg/mL

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	32	20.95±9.82	17.45±6.29△△**
对照组	30	22.53±8.74	23.28±7.32

注：** 与本组治疗前比较，$P<0.01$；△△与对照组治疗后比较，$P<0.01$。

4 讨论

近年来对肾性贫血研究不断深入，发现微炎症状态是 CRF 患者发生贫血和影响 EPO 疗效的重要因素。微炎症是指机体在微生物、内毒素、补体、免疫复合物等刺激下，以单核巨噬细胞系统激活，相关促炎症细胞因子释放为中心的缓慢发生和持续存在的轻微炎症反应[7]。

有研究证实，炎症状态下炎症信号降低机体对红细胞生成素的敏感性，抑制内源性红细胞生成素的合成，同时激活巨噬细胞，加快红细胞在循环中的清除率，使红细胞的寿命缩短，血红蛋白浓度下降；炎症反应还能上调铁调素，抑制机体对铁的吸收，加重贫血[8-9]。本研究检测的 TNF-α 是一种强效的促炎症细

胞因子,是参与炎症性组织损伤的重要介质[10]。TNF-α主要存在于近端肾小管上皮细胞，通过减少肾脏的血流、肾小球滤过率,改变毛细血管壁的屏障功能,形成毛细血管血栓,影响血细胞结构等途径参与肾脏损伤[11]。在肾组织炎症反应中,TNF-α趋化单核细胞、中性粒细胞向炎症部位聚集，诱导内皮细胞表达黏附分子,增强巨噬细胞的细胞毒性,调节其他炎症细胞因子如白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)等的释放[12]。TNF-α还是红细胞生成的负性调节因子，抑制红细胞形成,降低骨髓对EPO的反应性,从而加重贫血[13]。

根据肾性贫血的症状特点,可归于中医“虚劳”“肾劳”“血虚”范畴,正虚邪实为其基本特点。脾气亏虚,无以运化水谷精微;肾气亏虚,无以生髓、温煦脾土。“气为血之帅,血为气之母。”气虚则新血不生,可致血虚;气虚无力推动血行,血必因之而凝滞而致血瘀。脾肾气虚,升降开合失常,水液代谢失司,湿浊经久不去,蕴积体内酿为浊毒,湿浊毒邪入络,与血相搏,阻滞气机。瘀血、水湿、浊毒壅塞络脉加重气机的阻滞,气血伐伤更甚。故治疗上以“气血互根”理论为指导,基于阳气与阴血互根互用的关系,拟以培扶正气,滋养阴血,化瘀泄浊,邪正兼顾,寓于气血同调。

肾衰Ⅱ号方为王琛教授在上海市名中医郑东平教授研制的“肾衰冲剂”基础上加味而成的改良复方。全方以党参、仙灵脾为君,取党参健脾益气、仙灵脾温补肾气之功，寓培本固源以扶助正气;“一味丹参,功同四物”足见其活血、养血之功,当归补血活血,两药共用为臣,具有协同养血活血之效;血可载气,血行不畅,气滞而不行,故用川芎入血分,理血中之气,与诸补血药相配,使补中有散,散中有补,配以桃仁破血行瘀,可增强行气化瘀之功效,再予大黄清热泄浊活血、推陈致新;佐紫苏散血中之毒,黄连苦寒坚阴、清热解毒以泄浊。纵观全方寒热并用,补泻兼施,气血同调。

既往临床研究也已证实肾衰Ⅱ号方能改善肾功能、降低甲状旁腺素、降低炎症因子、延缓肾纤维化进展[14-16];本研究结果显示,肾衰Ⅱ号方可降低CRF肾性贫血患者炎症因子TNF-α的水平，且在慢性肾脏病一体化治疗的基础上加用肾衰Ⅱ号方,对改善肾性贫血、肾功能有更好的效果。由此推测,肾衰Ⅱ号方可能通过下调TNF-α表达,改善CRF肾性贫血患者微炎症状态,发挥促进内源性红细胞生成素合成、提高机体对红细胞生成素敏感性的作用,从而有利改善贫血,延缓CKD进程。下一步拟就肾衰Ⅱ号方改善微炎症状态和肾性贫血的作用靶点及细胞生物学信号转导通路做深入研究。

参考文献

[1] CORESH J,SELVIN E,STEVENS L A,et al.Prevalence of chronic kidney disease in the United States [J]. JAMA,2007,298(17):2038.

[2] TSUBAKIHARA Y,NISHI S,AKIBA T,et al.2008 Japanese society for dialysis therapy:guidelines for renal anemia in chronic kidney disease[J]. Therap Apheresis Dialysis,2010,14(3):240.

[3] 马立萍,陈宪英,陈凤慧,等.微炎症状态对血液透析患者促红细胞生成素疗效的影响[J].中国血液净化,2010,9(12):669.

[4] EKNOYAN G,LEVIN N W.Impact of the new K/DOQI guidelines[J].Blood Purif,2002,20(1):103.

[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,2002:162.

[6] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:121.

[7] STENVINKEL P,ALVESTRAND A.Inflammation in end-stage renal disease:sources,consequences,and therapy[J]. Semin Dial,2002,15(5):329.

[8] 徐雁,邹建洲,刘中华,等.血清铁调素与血液透析患者铁负荷及微炎症状态相关[J].上海医学,2012,35(3):242.

[9] KALANTAR-ZADEH K,MCALLISTER C J,LEHN R S,et al.Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis,2003,42(4):761.

[10] VIELHAUER V,MAYADAS T N. Functions of TNF and its receptors in renal disease:distinct roles in inflammatory tissue injury and immune regulation [J].Semin Nephrol,2007,27(3):286.

[11] BAUD L,ARDAILLOU R.Tumor necrosis factor in renal injury[J].Miner Electrolyte Metab,1995,21(4-5):336.

[12] 吴金珠.TNF-α在慢性肾小球肾炎中的作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(12):144.

[13] 陈婷,江黎明,唐德燊,等.单核因子与终末期肾脏病并发症[J].国外医学(泌尿系统分册),2004,24(2):254.

[14] 周圆,王琛,庞欣,等.肾衰Ⅱ号方治疗CKD 3-4期患者的临床疗效观察[J].上海中医药大学学报,2011,25(4):37.

[15] 杨婧,严睿俊,王琛,等.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.

[16] 王丽莉,王琛,周圆,等.健脾益肾、化瘀泄浊法对慢性肾脏病3-4期患者甲状旁腺素的影响[J].江苏中医药,2016,48(1):28.

第一作者:周圆(1985—),女,医学硕士,主治医师,研究方向为中医药治疗慢性肾功能不全。

通讯作者:王琛,医学博士,主任医师,博士研究生导师。chenwang8@hotmail.com

收稿日期:2016-11-15

编辑:吴　宁