

补肾化瘀清泄法联合西药治疗慢性肾脏病 3-4 期 肾虚血瘀湿热证 30 例临床研究

刘瑶¹ 王赛²

(1.山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; 2.新泰市中医院, 山东新泰 271200)

指导:李伟

摘要 目的:观察补肾化瘀清泄法联合西药治疗慢性肾脏病(CKD) 3-4期肾虚血瘀湿热证患者的临床疗效。方法:选取60例慢性肾脏病3-4期肾虚血瘀湿热证患者,随机分为治疗组和对照组,每组30例。对照组予西医基础治疗,治疗组予西医基础治疗联合加味芪黄四物汤口服,2组均治疗12周。比较2组患者治疗前后24h尿蛋白定量(UPQ)、肾功能、肾小球滤过率(eGFR)及临床症状的变化情况,并评估临床疗效。结果:治疗组总有效率83.3%,明显优于对照组的70.0% ($P<0.05$);2组治疗后临床症状总积分均较治疗前明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),且治疗组积分明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);2组治疗后肾功能、UPQ、eGFR均较治疗前明显改善($P<0.05$, $P<0.01$),且治疗组改善情况明显优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:西医治疗基础上运用以补肾化瘀清泄法立方的加味芪黄四物汤治疗慢性肾脏病3-4期肾虚血瘀湿热证患者具有较好疗效,可缓解患者临床症状,改善肾功能,减少蛋白尿,值得临床推广应用。

关键词 慢性肾脏病;肾虚血瘀;湿热;补肾化瘀清泄;加味芪黄四物汤;中西医结合疗法;尿蛋白定量;肾小球滤过率

中图分类号 R692.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)09-0027-03

基金项目 山东省重点研发计划项目(2018GSF119017)

慢性肾脏病(CKD)是指各种原因引起的肾脏结构和功能异常超过3个月,包括肾脏损伤指标或不明原因的肾小球滤过率($eGFR$) $<60\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,且这种结构和功能的异常对健康有影响^[1],是继心脑血管疾病、糖尿病和恶性肿瘤之后又一全球性的公共健康问题。近年来CKD患病率逐年升高,全球一般人群患病率高达14.3%,我国横断面流行病学研究显示,18岁以上人群CKD患病率为10.8%^[2-3]。现代医学对CKD发病机制的研究虽渐趋深入,但仍无行之有效的措施延缓其发展至终末期肾脏病(ESRD)的时间。血液净化、肾移植等肾脏替代疗法虽可延长ESRD患者的生命,但高昂的治疗费用、严重的并发症及生活质量的下降给患者带来巨大的经济及精神负担。CKD 3-4期患者病程时间长,肾功能渐趋衰退,是进入ESRD前的必经之路,亦是肾脏非替代治疗的关键阶段。若在此时采取及时安全的治疗措施,可较好控制病情,延缓CKD进展。

中医以整体观念和辨证论治为特色,强调辨病与辨证相结合,突显个体化的治疗方式,在西医治疗的基础上,将中医药理念恰当运用到CKD的防治中。李伟教授以“补肾化瘀清泄”立法,补肾固本培元,

化瘀清泄祛邪,创制经验方加味芪黄四物汤,并结合西医基础治疗,对CKD 3-4期肾虚血瘀湿热证患者有较好疗效,现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年11月至2017年3月于山东中医药大学附属医院肾病科门诊就诊的确诊为CKD 3-4期肾虚血瘀湿热证的患者,通过就诊顺序编号,随机分为治疗组和对照组,每组30例。治疗组男16例,女14例;平均年龄(48.97 ± 10.52)岁;平均病程(3.17 ± 2.19)年;其中CKD 3期11例,CKD 4期19例。对照组男18例,女12例;平均年龄(47.57 ± 11.35)岁;平均病程(2.65 ± 2.17)年;其中CKD 3期14例,CKD 4期16例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 西医诊断标准 参考2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的《CKD评估与管理临床实践指南》中对CKD的定义^[1]。GFR估算公式采用2009年CKD流行病学协作组提出的CKD-EPI公式^[4],用以计算eGFR。CKD分期标准根据2012年KDIGO依据eGFR水平提出^[1],本研究选取CKD 3-4期患者。

1.3 中医辨证分型标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^{[51]63}中CKD肾虚血瘀湿热证拟定。主症：神疲乏力、气短懒言、肢体困重、腰膝酸软、食少纳呆；次症：面色晦暗、面睑或肢体浮肿、口中黏腻、恶心呕吐、夜尿频多；舌暗红、苔黄腻、脉沉细涩。满足2项主症加2项次症或3项主症，并结合舌苔、脉象即可诊断。

1.4 纳入标准 符合CKD 3-4期诊断及中医辨证标准者；年龄在18~65周岁之间者；性别不限；依从性良好者。

1.5 排除标准 合并心脑血管、造血系统及其他脏器严重原发性疾病及恶性肿瘤、急性危重感染、精神异常者；预期行或已行颅脑及胸腹部重大手术者；妊娠或哺乳期女性；对所用药物过敏者；近3个月内参加过或正在参加本研究以外的其他临床试验者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予常规西医基础治疗，主要包括营养支持和对症治疗，嘱低盐低脂低磷、优质蛋白质饮食。根据患者病情合理选用降压、降糖、降脂药物，纠正酸碱失衡及水、电解质紊乱，调节骨矿物质和钙磷代谢紊乱。

2.2 治疗组 在对照组西医治疗基础上联合中药加味芪黄四物汤口服。药物组成：黄芪30g，熟地10g，丹参20g，白芍20g，当归10g，积雪草15g，大黄9g（后下），菟丝子20g，党参15g，莪术10g，川芎15g，黄芩9g，甘草6g。每剂水煎400mL，早晚各1次，饭后温服。

2组患者均治疗12周后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 实验室指标 治疗前后采用酶联免疫吸附法测定2组患者血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿酸(UA)水平以反映肾功能变化；根据CKD-EPI公式估算肾小球滤过率(eGFR)，明确2组患者CKD分期情况；采用终点法测定24h尿蛋白定量(UPQ)，比较2组患者治疗前后尿蛋白情况。

3.1.2 临床症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[51]64}记录治疗前后2组患者的临床症状积分，将主症倦怠乏力、气短懒言、肢体困重、腰膝酸软、食少纳呆按无、轻、中、重分别记为0、3、6、9分，记分后取平均值用于统计学分析。

3.1.3 安全性指标 治疗前后分别行血、尿、大便常规加隐血、肝功能、凝血系列及心电图检查；每周测1次血压。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[51]67}拟定。显效：临床症状积分减少 $\geq 60\%$ ，eGFR增加 $\geq 30\%$ ，血肌酐或尿素氮降低 $\geq 30\%$ ；有效：临床症状积分减少 $\geq 30\%$ ，eGFR增加 $\geq 15\%$ ，血肌酐或尿素氮降低 $\geq 15\%$ ；稳定：临床症状积分减少 $<30\%$ ，eGFR增加 $<15\%$ 或无降低，血肌酐或尿素氮降低 $<15\%$ 或无增加；无效：临床症状无改善或加重，eGFR无降低，血肌酐增加。

3.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件对数据进行分析，计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用t检验；计数数据采用 χ^2 检验、秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 见表1。

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)
治疗组	30	12	6	7	5	83.3 [#]
对照组	30	7	8	6	9	70.0

注：与对照组比较，[#] $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后肾功能比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后肾功能比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	Scr (umol/L)		BUN (mmol/L)		UA (umol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(n=30)	248.24±73.32	216.86±73.61 ^{##}	15.24±4.39	10.65±3.19 ^{##}	426.32±91.19	364.42±53.58 ^{##}
对照组(n=30)	231.21±74.65	211.41±77.05 [#]	14.51±3.33	11.09±4.32 [#]	390.76±89.58	376.18±86.50 [#]

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后24h UPQ、eGFR比较 见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后24h UPQ、eGFR比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	24h UPQ (g)		eGFR [mL/(min·1.73m ²)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	2.51±1.28	1.24±0.84 [#]	29.36±13.51	35.84±18.04 ^{##}
对照组	30	2.48±1.40	1.97±1.96 [#]	32.12±14.02	32.33±16.83 [#]

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ 。

3.4.4 2组患者治疗前后临床症状积分比较 见表4。

表4 治疗组与对照组治疗前后临床症状积分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

症状	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
神疲乏力	4.21±1.35	2.59±1.04 ^{##}	4.79±1.77	3.28±1.34 [#]
气短懒言	2.61±2.78	1.11±1.45 ^{##}	2.83±1.97	2.36±1.11
肢体困重	2.29±1.27	1.86±1.24 [#]	2.86±1.94	2.56±2.12 [#]
腰膝酸软	2.84±0.67	1.12±1.44 ^{##}	2.77±0.82	2.53±2.20
食少纳呆	3.14±1.96	0.71±1.27 ^{##}	3.96±2.51	1.76±2.67 [#]
总积分	15.8±9.05	8.46±6.82 ^{##}	14.4±6.52	11.8±6.33 [#]

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ 。

3.4.5 2组患者安全性指标比较 治疗前后2组患者血、尿、大便常规加隐血、肝功能、凝血系列及心电图均未发现明显变化 ($P>0.05$), 所有入组患者均未出现与试验相关的严重不良事件。

4 讨论

CKD发病机制复杂, 病理类型多样, 病情迁延不愈, 临床上常呈缓慢且不可逆的进行性发展, ESRD是其最终归宿。CKD 3-4期是延缓肾功能进行性恶化的关键时期, 也是临床上早期防治至关重要的阶段。

根据CKD的病因病机及临床表现, 中医学常将其归属于“水肿”“虚劳”“关格”“肾风”等范畴。其病位多在肾, 与其他脏腑息息相关。病机多以本虚标实为主, 虚实夹杂。肾藏先天之精, 为脏腑阴阳之本, 生命之源。久病及肾, 肾病多虚, 肾虚是CKD发生的内在基础。肾脏虚衰, 精气亏乏, 元阴、元阳间的相对平衡遭到破坏, 出现眩晕耳鸣、腰膝酸软、遗精、舌红少津等肾阴虚症候, 或出现神疲乏力、形寒肢冷、小便清长不利、舌质淡等肾阳虚症候。肾主水, 司机体水液代谢, 肾脏虚损, 连及他脏, 三焦气化不利, 机体水液输化障碍, 水湿内停, 郁久化热, 湿热内生; 湿性黏腻重浊, 易阻滞气机, 久病气血推行不利, 血络之中必有瘀凝; 血滞为瘀, 瘀血不去, 新血不生, 肾失濡养, 虚损渐趋加重。故李伟教授谨守慢性肾脏病“虚、瘀、毒”的根本病机, 认为CKD肾虚、血瘀、湿热互为因果, 三大因素贯穿病程始终, 治疗上以“补肾化瘀清泄”立法, 在扶正固本培元的基础上佐以活血化瘀、清泄湿热祛邪^[6-7]。加味芪黄四物汤以黄芪、党参、熟地、菟丝子补肾益脾; 丹参、莪术、川芎、当归、白芍养血活血, 行气化瘀止痛; 大黄、黄芩、积雪草清热利湿解毒; 炙甘草调和诸药。全方共奏补脾肾、行气血、清湿热之效。药理研究证实, 大黄、黄芪、党参、丹参、莪术、积雪草等药物或其单体可下调转化生长因子- $\beta 1$ 及结缔组织生长因子mRNA的表达, 阻断TGF- β 信号传导, 减轻肾间质纤维化损伤, 降低血清BUN、Scr水平, 保护肾功能^[8-10]。

本研究结果显示治疗组在西医治疗基础上应用以“补肾化瘀清泄法”立方的中药加味芪黄四物汤治疗CKD 3-4期患者临床疗效显著, 优于单用西药治疗的对照组 ($P<0.05$)。肾功能改善方面, 2组治疗后Scr、BUN、UA水平均较治疗前明显降低 ($P<0.01, P<0.05$), 且治疗组治疗后肾功能改善情况明显优于对照组 ($P<0.01, P<0.05$)。2组治疗后24h UPQ、eGFR均较治疗前改善 ($P<0.01, P<0.05$), 且治疗组改善程度优于对照组 ($P<0.01, P<0.05$)。

2组治疗后临床症状总积分均较治疗前明显降低 ($P<0.05, P<0.01$), 且治疗组积分明显低于对照组 ($P<0.01$)。表明西药治疗基础上应用加味芪黄四物汤能较好改善CKD 3-4期肾虚血瘀湿热证患者临床症状, 提高生活质量, 改善肾功能, 降低蛋白尿, 延缓病情进展, 从而缩短住院时间, 减轻患者经济负担。但本研究入选病例观察时间较短, 具体作用机制尚不明确, 日后应在上述研究的基础上开展多中心、大样本的随机对照研究, 为CKD的治疗提供科学合理的理论依据。

参考文献

- [1] KDIGO.KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3 (1) .
- [2] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al.Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4 (5): e312.
- [3] ZHANG L X, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J].*Lancet*, 2012, 379 (9818): 815.
- [4] LEVEY A S, STEVENS L ASCHMID C Het al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (9): 604.
- [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.
- [6] 齐振强, 李伟.李伟教授运用补肾化瘀清泄法治疗慢性肾脏病经验[J].*中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18 (12): 1038.
- [7] 周乐, 李伟.李伟从虚毒瘀论治慢性肾衰竭经验及常用药对[J].*辽宁中医杂志*, 2018, 45 (7): 1364.
- [8] 唐英, 朱祎, 王东, 等.黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能衰竭大鼠肾组织转化生长因子 $\beta 1$ 和结缔组织生长因子mRNA的影响[J].*中医杂志*, 2014, 55 (2): 144.
- [9] 王文文, 程锦国.温莪术对大鼠肾间质纤维化的保护作用及其机制研究[J].*中华中医药学刊*, 2014, 32 (1): 145.
- [10] 赵王钲, 朱晓玲.积雪草及其复方防治肾纤维化的研究[J].*长春中医药大学学报*, 2014, 30 (2): 228.

第一作者: 刘瑶 (1988—), 女, 博士研究生, 研究方向为中西医结合治疗肾脏疾病。

通信作者: 李伟, 医学博士, 主任医师, 博士生导师。lweidw@163.com

收稿日期: 2019-03-18

编辑: 强雨叶