

温脾汤合吴茱萸汤加减联合常规西药治疗早中期慢性肾功能衰竭 99 例临床研究

杨丽萍

(温岭市中医院, 浙江温岭 317500)

摘要 目的:观察在常规西医治疗的基础上加用温脾汤合吴茱萸汤加减治疗脾肾阳虚型早中期慢性肾功能衰竭的临床疗效及对血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、人结缔组织生长因子(CTGF)水平的影响。方法:将200例脾肾阳虚型早中期慢性肾功能衰竭患者随机分为治疗组和对照组,每组100例,最终治疗组完成99例,对照组完成98例。对照组予口服复方 α -酮酸片治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用温脾汤合吴茱萸汤加减,2组疗程均为6个月。观察并比较2组患者治疗前后肾功能、血清TNF- α 和CTGF水平及中医证候积分变化情况,并评估临床疗效。结果:治疗后2组患者血肌酐、血尿素氮、24 h尿蛋白、血清TNF- α 、CTGF水平及中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组上述指标均明显低于对照组($P<0.01$)。治疗组总有效率87.88%,显著优于对照组的75.51%($P<0.05$)。结论:在常规西医治疗的基础上加用温脾汤合吴茱萸汤加减治疗脾肾阳虚型早中期慢性肾功能衰竭可改善肾功能和临床症状,并下调炎症因子水平,提高临床疗效。

关键词 慢性肾功能衰竭;脾肾阳虚;温脾汤;吴茱萸汤;复方 α -酮酸片;肿瘤坏死因子- α ;人结缔组织生长因子

中图分类号 R692.505 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2020) 09-0022-03

慢性肾功能衰竭是一种发生于多种慢性肾病晚期的综合征候群,主要临床表现为代谢产物潴留、肾小球滤过率下降等^[1]。临床治疗以替代疗法为主,但透析及肾移植价格昂贵,且存在供肾不足、西药毒副作用大、疗效不满意等问题^[2]。中医学认为慢性肾功能衰竭为本虚标实之证,脾肾衰败为本虚,标实则为本虚、混浊、痰凝、水饮,且标实与本虚互为因果,治疗以扶正祛邪为原则^[3]。中医药能够有效治疗慢性肾功能衰竭,尤其在延缓早、中期的慢性肾功能衰竭患者进入透析期以及提高患者的生活质量等方面优势明显^[3-4]。温脾汤、吴茱萸汤分别出自《备急千金要方》和《伤寒论》,前者攻下冷积、温补脾阳,后者温中补虚、降逆止呕。研究表明,加味温脾汤治疗脾肾阳虚型早中期慢性肾衰竭具有较好的临床疗效^[5]。本研究观察了在常规治疗基础上加用温脾汤合吴茱萸汤加减治疗慢性肾功能衰竭临床疗效及对血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、人结缔组织生长因子(CTGF)水平的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月至2019年1月我院确诊为早中期慢性肾功能衰竭且符合“脾肾阳虚”证候的患者200例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组100例。治疗期间对照组突发衰

竭和确诊肿瘤各1例,治疗组中途转院1例,最终治疗组完成99例,对照组完成98例。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经温岭市中医院伦理委员会批准。

表1 治疗组与对照组一般资料比较

一般资料	治疗组	对照组	t/χ^2	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	62.04 \pm 9.92	61.29 \pm 9.13	0.022	0.291
性别(男/女)/例	60/39	57/41	0.042	0.838
病程($\bar{x}\pm s$)/年	2.30 \pm 0.40	2.39 \pm 0.44	1.502	0.067
原发病/例				
慢性肾小球肾炎	63	61		
糖尿病肾病	20	22	0.062	0.809
高血压肾病	16	15		
临床分期/例				
2期	55	52	0.043	0.835
3期	44	46		

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《内科学》^[6]制定。早期(2期):肾功能轻度下降,肾小球滤过率(GFR)为60~89 mL/min;中期(3期):肾功能中度下降,GFR为30~59 mL/min。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[71]63}“脾肾阳虚”证候辨证标准:畏寒肢冷,倦怠乏力,食少纳呆,气短懒言,腰酸膝软,脘腹胀满,腰部冷痛,大便不实,夜尿清长,舌淡有齿痕,脉沉弱。

1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准以及中医辨证标准;(2)年龄20~70岁;(3)尚未进行透析替代治疗;(4)对本次研究知情,并自愿配合治疗。

1.4 排除标准 (1)精神疾病者;(2)存在心、脑、肝、血液系统疾病严重障碍者;(3)伴恶性肿瘤者;(4)合并严重感染者。

2 治疗方法

2组均进行饮食调整(低盐、低脂、优质低蛋白),控制血糖、血脂、血压,抗感染,纠正水电解质酸碱平衡紊乱,治疗贫血等。

2.1 对照组 给予复方 α -酮酸片(南京白敬宇制药有限责任公司,批准文号:国药准字H20103286,规格:630 mg \times 100片/盒,批号172365)口服,4片/次,3次/d,用餐期间整片吞服。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用中药汤剂温脾汤合吴茱萸汤加减,方药组成:生大黄9 g,生附子6 g,干姜9 g,党参12 g,吴茱萸9 g,生姜15 g,大枣9 g,茯苓12 g,泽泻10 g,木香9 g,大腹皮12 g,怀牛膝12 g。上述药材购自本院药剂科,每日1剂,水煎350 mL,早晚分2次内服。

2组疗程均为6个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 肾功能指标 采用生化分析仪检测2组患者治疗前后血肌酐、血尿素氮、24 h尿蛋白水平变化。

3.1.2 血清生化指标 采用ELISA法检测2组患者治疗前后血清TNF- α 、CTGF水平。

3.1.3 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[71]64}制定临床症状分级量化表,将畏寒肢冷、倦怠乏力、食少纳呆、气短懒言、腰酸膝软按无、轻、中、重分别记0、1、2、4分。

3.2 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[71]67}拟定。显效:血肌酐降低 $\geq 20\%$,脾肾阳虚证减分率 $\geq 75\%$;有效:10% \leq 血肌酐降低 $< 20\%$,30% \leq 脾肾阳虚证减分率 $< 75\%$;稳定:血肌酐不变或降低 $< 10\%$,脾肾阳虚证减分率 $< 30\%$;无效:血肌酐增加,脾肾阳虚证证候积分增加。

3.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,2组间均数比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后肾功能指标比较 治疗后2组患者血肌酐、血尿素氮、24 h尿蛋白水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$),治疗组显著低于对照组($P < 0.01$),见表2。

表2 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	血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮/(mmol/L)	24 h尿蛋白/g
治疗组	99	治疗前	239.11 \pm 26.81	14.04 \pm 2.51	2.55 \pm 0.43
		治疗后	160.21 \pm 20.79** $\Delta\Delta$	9.04 \pm 1.25** $\Delta\Delta$	1.13 \pm 0.16** $\Delta\Delta$
对照组	98	治疗前	240.61 \pm 27.33	13.88 \pm 2.03	2.62 \pm 0.38
		治疗后	177.35 \pm 21.90**	11.41 \pm 1.97**	1.71 \pm 0.24**

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

3.4.2 2组患者治疗前后血清TNF- α 、CTGF水平比较 治疗后2组患者血清TNF- α 、CTGF水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$),治疗组显著低于对照组($P < 0.01$),见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后血清TNF- α 、CTGF水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α /(ng/L)	CTGF/(mg/L)
治疗组	99	治疗前	61.93 \pm 8.72	18.17 \pm 4.49
		治疗后	44.13 \pm 6.09** $\Delta\Delta$	11.79 \pm 1.91** $\Delta\Delta$
对照组	98	治疗前	62.14 \pm 8.33	18.39 \pm 3.15
		治疗后	52.08 \pm 6.43**	14.46 \pm 2.21**

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

3.4.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗组与对照组治疗前中医证候积分分别为(3.03 \pm 0.49)分、(3.09 \pm 0.45)分,治疗后分别为(1.05 \pm 0.19)分、(1.81 \pm 0.27)分,均明显低于本组治疗前($P < 0.01$)。治疗组治疗后中医证候积分明显低于对照组($P < 0.01$)。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 见表4。

表4 治疗组与对照组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效率/%
治疗组	99	34	27	26	12	87.88 Δ
对照组	98	21	25	28	24	75.51

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

4 讨论

慢性肾功能衰竭的发生发展与肾单位高滤过、高代谢及细胞因子等多种因素有关,肾单位受到破坏减少导致肾脏排泄调节功能以及内分泌代谢功能严

重受损,从而出现一系列症状和并发症^[8]。复方 α -酮酸片有补充体内必需氨基酸、抑制尿素产生、减少有毒的氮代谢产物在体内蓄积等作用,但难以有效控制病情进展,患者的生活质量仍呈明显下降趋势^[9]。

慢性肾功能衰竭可归属于中医学“水肿”“癃闭”等范畴,其病位在肾,但与肝、脾、肺诸脏关系密切,病机总属本虚标实,正虚以脾肾阳虚、脾肾气虚为主,标实体现为湿浊毒邪内蕴,以脾肾阳虚、湿浊毒邪内蕴为主要病机^[10]。由于饮食不节、劳倦内伤、情志失调等,或多种肾脏病失治误治,致脾虚运化无权,肾虚开阖失司,日久气损及阳,形成脾肾阳虚之证。脾阳虚运化失常,肾阳虚失于温煦,导致湿浊不化而停留体内,泛滥肌肤,出现水肿、尿少等症状。温脾汤合吴茱萸汤加减方中生附子温壮脾肾之阳,解散寒凝;干姜温中助阳,助生附子温中散寒;党参、大枣补脾益气;吴茱萸可温胃散寒、下气降浊;生姜温胃散寒,和胃止呕;反佐生大黄苦寒降浊;木香、大腹皮理气行水;怀牛膝引药下行,直趋下焦,强壮腰膝;茯苓、泽泻健脾渗湿,利水消肿。诸药协力,使脾肾之阳复,湿浊积滞之邪祛。

在慢性肾功能衰竭病程中体内的各种补体、免疫复合物可刺激并激活单核巨噬细胞系统,继发性引起机体分泌TNF- α 等炎症细胞因子^[11]。TNF- α 可结合受损的肾组织细胞,并沉积于肾小球、肾小管间质等,损伤肾固有细胞,激活肾素-血管紧张素系统,上调转化生长因子- β (TGF- β)表达,刺激成纤维细胞增殖与细胞外基质沉积,促进肾小球硬化以及肾间质纤维化,加重病情^[12-13]。CTGF是TGF- β 下游调节细胞基质代谢的细胞因子,介导TGF- β 的促进细胞增殖、细胞外基质合成等作用^[14]。实验研究表明,温脾汤能改善肾功能衰竭模型动物蛋白尿,降低肾小球内TGF- β 的mRNA及蛋白表达水平,减少肾小球细胞外基质成分中I、IV型胶原聚集^[15]。吴茱萸汤通过多种组分作用于肿瘤坏死因子受体、B细胞受体等多种信号通路的关键下游,参与调控炎症介质及细胞因子的表达,达到治疗疾病的目的^[16]。

综上所述,温脾汤合吴茱萸汤加减联合常规西药治疗脾肾阳虚型早中期慢性肾功能衰竭的疗效明显并能下调血清TNF- α 、CTGF水平。下一步将联合其他医院进行设计严谨的多中心随机对照研究,并探寻温脾汤合吴茱萸汤对慢性肾功能衰竭患者血清TNF- α 、CTGF水平影响的机制所在。

参考文献

[1] 徐占芳.慢性肾功能衰竭的临床诊断和治疗[J].名医,2018(8):19.
[2] 王婷,钟丽娟,何紫阳,等.慢性肾功能衰竭中医外治法的

研究概况[J].中医药通报,2016,15(3):57.

[3] 杨波,乔延恒,赵岩茹,等.从十年文献分析探寻中医药诊治慢性肾衰竭病因病机[J].辽宁中医杂志,2016,43(1):58.
[4] 麻志恒,倪建俐,高志生,等.补阳还五汤加减联合基础治疗对早中期慢性肾功能衰竭患者的临床疗效[J].中成药,2018,40(9):1939.
[5] 杨蕾,韩林露,白牧鑫,等.温脾汤加味联合常规治疗对早中期慢性肾衰竭脾肾阳虚证的疗效及氧化应激水平的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):416.
[6] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:550.
[7] 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.
[8] 李佳,庄乙君,李军,等.羟苯磺酸钙胶囊联合前列地尔注射液治疗慢性肾衰竭的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(15):1789.
[9] 阮明磊.低蛋白饮食联合复方 α -酮酸片治疗慢性肾功能衰竭的效果[J].临床医学研究与实践,2019,4(25):33.
[10] 詹文彦,张军华,魏福玲,等.慢性肾衰竭不同中医证候分型患者钙磷代谢和尿素氮、血清肌酐、肌酐清除率比较[J].现代中西医结合杂志,2018,27(13):1432.
[11] KORDINAS V, TSIRPANLIS G, NICOLAOU C, et al. Is there a connection between inflammation, telomerase activity and the transcriptional status of telomerase reverse transcriptase in renal failure?[J].Cell Mol Biol Lett, 2015,20(2):222.
[12] FEDULOV A V, SES T P, GAVRISHEVA N A, et al.Serum TGF-beta 1 and TNF-alpha levels and cardiac fibrosis in experimental chronic renal failure[J].Immunol Investig, 2005,34(2):143.
[13] 车丽双,黄荣桂.TGF- β 1与CTGF在肾间质纤维化中的作用[J].医学综述,2013,19(4):624.
[14] 管海玉.丹参川芎嗪辅助治疗对慢性肾功能衰竭患者肾功能、肾血流灌注及CTGF、TGF- β 1含量的影响[J].海南医学院学报,2017,23(1):59.
[15] 章洁,万毅刚.温脾汤延缓慢性肾衰竭进展的机制[J].中国中药杂志,2006,31(17):1473.
[16] 刘鑫旭,吴嘉瑞,蔺梦娟,等.基于网络药理学的吴茱萸汤作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(16):203.

第一作者:杨丽萍(1984—),女,本科学历,主治中医师,研究方向为痛风性肾病、肾病综合征以及肾衰竭的中西医基础与临床研究。
yypingyang@21cn.com

修回日期:2020-05-16

编辑:蔡强