

益气活血方对慢性脏病合并高血压患者的 临床疗效研究

李 征¹ 肖凌勇² 于 勤¹ 秦彦强^{3,4} 宋立群⁵

(1 大连大学附属中山医院,大连,116001; 2 北京中医药大学,北京,100029; 3 中国康复研究中心,北京博爱医院,北京,100068;
4 首都医科大学康复医学院,北京,100086; 5 黑龙江中医药大学附属第一医院,哈尔滨,150040)

摘要 目的:探讨益气活血方对慢性肾脏病合并高血压患者生活质量的影响。方法:采用随机、单盲、平行、对照研究设计,选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月大连大学附属中山医院中医科、肾内科收治住院的慢性肾脏病合并高血压患者 93 例,随机分为 2 组:治疗组 48 例,常规治疗的基础上加用益气活血方;对照组 44 例,常规治疗。检测治疗前后患者血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (CysC) 水平,并计算内生肌酐清除率 (CCr)。检测血压达标率,评价患者的临床疗效。结果:治疗后治疗组 SCr、BUN、CysC 水平明显低于对照组, $P < 0.05$; CCr 水平明显高于对照组, $P < 0.05$ 。治疗组血压达标率为 83.6%,对照组为 65.3%。2 组的血压达标率比较, $P < 0.05$ 。治疗组有效率为 83.33%,对照组为 63.64%,2 组比较 $P < 0.05$ 。结论:益气活血方可以改善慢性肾脏病合并高血压患者的临床疗效。提高血压达标率。

关键词 益气活血;高血压;慢性肾脏病

Qi-tonifying and Blood-Activating Formula's Clinical Efficacy in Patients with Chronic Disease with High Blood Pressure

Lizheng¹, Xiao Lingyong², Yu Qin¹, Qin Yanqiang^{3,4}, Song Liqun⁵

(1 Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3 China Rehabilitation Research Center, Beijing Bo'ai Hospital, Beijing 100068, China; 4 Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China; 5 The first hospital affiliated to Heilongjiang University of Chinese medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Objective: To explore the Qi-tonifying and Blood-Activating Formula's effect on the quality of life of hypertension patients with chronic kidney disease. **Methods:** We adopted a random, single blind, parallel and control study design, in which 93 cases of patients with chronic kidney disease with hypertension were randomly divided into two groups: treatment group (48 cases, given Qi-tonifying and Blood-Activating Formula treatment with conventional treatment) and the control group (44 cases, given conventional treatment). Test for serum creatinine (SCr) in patients with urinary inhibition, urea nitrogen (BUN), C (CysC) level was performed before and after treatment, and the endogenous creatinine clearance rate (CCr) was also calculated, as well as blood pressure and the clinical curative effect. **Results:** SCr, BUN, CysC levels of the treatment group after the treatment were significantly lower than the control group, ($P < 0.05$); CCr level obviously is higher than the control group ($P < 0.05$). Blood pressure passing rate of the treatment group was 83.6%, the control group 65.3%. And there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Treatment group's effective rate was 83.33%, the control group 63.64%, showing significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qi-tonifying and Blood-Activating Formula can improve the clinical curative effect of patients with chronic kidney disease with hypertension and regulate patients' blood pressure.

Key Words Qi-tonifying and Blood-Activating; High blood pressure; Chronic kidney disease

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.011

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是我国中老年人常见疾病,随着疾病的发展,常常伴发多种并发症。其中,高血压病与 CKD 常常互为因果,对患者的生活质量产生深刻影响^[1],并且影响患者

预后情况。临床实践过程中发现,中医在治疗和改善 CKD 患者临床症状方面表现优异,推测其对 CKD 具有良好作用。为此,我们设计随机、平行、对照研究,探究益气活血方对 CKD 合并高血压患者的临床

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81273911)——运用差异蛋白质组学方法研究虫草益肾方多靶点调控肾间质纤维化关键信号转导通路防治慢性肾衰竭

作者简介:李征(1980.08—),女,医学硕士,主治医师,研究方向:中医治疗肾病,E-mail:lizhengkl@sina.com

通信作者:宋立群(1957.01—),男,医学博士,主任医师,教授,科主任,研究方向:中医治疗肾病,E-mail:qunli@sina.com

疗效,为进一步推广应用奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部临床研究病例均来自大连大学附属中山医院中医科、肾内科,选取2013年1月至2015年6月住院并符合条件的患者95例。按照入院顺序,采用随机数字表法随机分配到治疗组和对照组,其中治疗组48例,对照组47例。共有92例完成临床试验,治疗组剔除1例,脱落1例;对照组剔除1例。所有患者年龄27~73岁。2组患者的性别、年龄、CKD分期及合并糖尿病等构成的一般资料,经 χ^2 检验,结果 $P > 0.05$,提示2组病例具有可比性。见表1。

表1 2组病例的一般资料(例)

	性别		年龄段		CKD分期		合并糖尿病
	男	女	27~49岁	50~73岁	2期	3期	
治疗组	25	23	24	24	23	25	15
对照组	23	21	25	23	22	22	14

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照KDIGO2012,CKD的评估和管理标准制定^[2]。将肾脏结构或功能异常大于3个月称为CKD。CKD标准见表2,GFR分级标准见表3。

表2 CKD标准(以下任何一项出现>3个月)

肾脏损伤标志(一项或以上)	
蛋白尿(AER ≥ 30 mg/24 hr; ACR ≥ 30 mg/g)	尿沉渣异常
由于小管病变导致的电解质和其他异常	组织学检查异常
影像学检查出的结构异常	肾脏移植病史
GFR下降[GFR < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m ²)]	

表3 GFR分级标准

GFR级别	GFR [mL/(min $\cdot 1.73$ m ²)]	描述
1	>90	正常或高
2	60~89	轻度下降
3a	45~59	轻到中度下降
3b	30~44	中到重度下降
4	15~29	重度下降
5	<15	肾功能衰竭

1.3 纳入标准 1)符合CKD诊断标准者;2)GFR分级2、3a级者;3)年龄28~73岁;4)血压达标:经降压治疗舒张压稳定在90 mmHg和(或)收缩压稳定在140 mmHg以下者;5)患者或具有法定效率的监护人愿意参加该研究,并自愿签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)合并乙型肝炎相关性肾小球肾炎;紫癜肾;SLE;多发性骨髓瘤;其他肿瘤等;2)合并难治性水肿;3)24 h尿蛋白大于10 g,血清白蛋白低于25 g/L;4)合并肾血管性高血压;5)6个月内

恶性高血压、脑梗死、脑出血、心肌梗死、糖尿病酮症酸中毒等危急重症病史者;6)充血性心力衰竭Ⅲ~Ⅳ级者;7)妊娠及对治疗方案中相关药物过敏等不适合接受本治疗方案者。

1.5 剔除标准 1)复查后发现不符合纳入标准者;2)无任何检测记录者;3)未能坚持按时用药者;4)采用其他药物或疗法治疗者;5)研究期间参加其他临床试验者;6)研究过程中发现患有其他疾病,并需要接受其他药物或非药物治疗者。

1.6 脱落标准 1)所有纳入临床研究病例,在研究结束之前无论何时、何故退出,均被视为脱落;2)研究过程中,患者依从性差,对临床研究有效性和安全性评价有影响者;3)研究过程中,因患者病情需转科或转院治疗者。

1.7 治疗方法

1.7.1 一般治疗 1)注意休息,避免劳累,低盐、低脂、低磷、优质蛋白饮食。2)积极治疗原发病,高血压者根据患者自身特点给予降压药,糖尿病患者给予口服降糖药或皮下注射胰岛素。3)积极控制感染等并发症,纠正严重的水电解质紊乱及酸碱失衡。

1.7.2 分组治疗 1)对照组:仅采用上述一般治疗。2)治疗组:在上述一般治疗的基础上,加用益气活血方药。处方如下:党参20 g、黄芪20 g、焦白术15 g、茯苓40 g、焦三仙各15 g、鸡内金15 g、大黄7 g、丹参15 g、生牡蛎30 g、藿香15 g、草果10 g、草豆蔻15 g、砂仁10 g、猫须草20 g、五爪龙15 g、罗布麻15 g、川牛膝15 g、炙甘草15 g。持续用药2个月。

1.7.3 随访 治疗结束后每月进行1次随访。共计随访3次。

1.8 观察指标 肾功能评价:分别于治疗前及治疗结束后采集患者静脉血,检测血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(CysC),并计算内生肌酐清除率(CCr)。血压达标率:以不高于140/90 mmHg为达标标准,计算两组患者的血压达标率。

1.9 疗效判定标准 参照2002年版《中药新药临床研究指导原则》^[3]进行疗效判定:显效:临床症状积分减少 $\geq 60\%$;内生肌酐清除率增加 $\geq 20\%$;血肌酐降低 $\geq 20\%$ 。有效:临床症状积分减少 $\geq 30\%$;内生肌酐清除率增加 $\geq 10\%$;血肌酐降低 $\geq 10\%$ 。稳定:临床症状有所改善;积分减少 $< 30\%$;内生肌酐清除率无降低,或增加 $< 10\%$;血肌酐无增加,或降低 $< 10\%$ 。无效:临床症状无改善或加重;内生肌酐清除率降低;血肌酐增加。以上临床症状一项具备,并且内生肌酐清除率试验或血肌酐情况具备一项即

可明确。

1.10 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能 治疗前及治疗结束后采集患者静脉血,送生化室检测血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (CysC) 水平,并计算内生肌酐清除率 (CCr)。2 组间比较采用 t 检验。研究结果发现,治疗前,治疗组与对照组间 SCr、BUN、CysC、CCr 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,治疗组 SCr、BUN、CysC、CCr 水平明显低于对照组, $P < 0.05$; CCr 水平明显高于对照组, $P < 0.05$ 。提示益气活血方对慢性肾功能不合并高血压患者血清肌酐、尿素氮、胱抑素 C 水平及内生肌酐清除率均有改善作用。见表 4。

表 4 2 组间 SCr、BUN、CysC、CCr 水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	单位	对照组		治疗组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SCr	mmol/L	198.3 \pm 31.6	178.5 \pm 28.4	195.1 \pm 30.7	143.2 \pm 29.7*
BUN	mmol/L	15.01 \pm 3.22	13.82 \pm 2.91	14.71 \pm 3.54	10.21 \pm 2.82*
CysC	mg/L	6.31 \pm 1.43	5.41 \pm 1.29	6.42 \pm 1.91	3.22 \pm 1.24*
CCr	mL/min	20.88 \pm 11.21	24.02 \pm 12.38	21.09 \pm 12.01	29.28 \pm 14.19*

注:与对照组比较, * $P > 0.05$ 。

2.2 2 组血压达标率比较 计算 2 组患者的血压达标率。治疗前,治疗组与对照组的血压达标率经统计学检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 个月后,2 组的血压达标率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示益气活血方对慢性肾功能不合并高血压患者血压具有改善作用。可以大大提高患者血压达标率。见表 5。

表 5 血压达标率 (%)

组别	对照组	治疗组
治疗前	52.1	49.7*
治疗后	65.3	83.6*

注:与对照组比较, * $P > 0.05$ 。

表 6 2 组疗效评价结果 [n (%)]

组别	对照组	治疗组
例数	44	48
显效	4	12
有效	10	16
稳定	14	12
无效	16	8
有效率	63.64%	83.33%*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组疗效比较 对照组有效率为 63.64%,而治疗组有效率为 83.33%,2 组结果经秩和检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示益气活血方对慢性肾功能不合并高血压患者血压具有良好的疗效。见表 6。

3 讨论

CKD 是危害人类健康的疾病之一,高血压是 CKD 的常见并发症之一。高血压能够对肾小球毛细血管内压和血流量产生直接的影响,导致系膜损害及肾小球硬化,高血压肾损伤出现后,如不及时干预可进一步加重高血压,二者互为恶化因素,最终进展为终末期肾病或其他靶器官损伤,因此应对其积极治疗,以延缓其进展^[4],对保护患者剩余肾功能具有重要意义。有研究发现,应用血管紧张素转化酶抑制剂贝那普利,可以改善 CKD 患者的肾脏血液循环,降低肾血管阻力,提高肾功能保护能力^[5]。但是患者长期应用贝那普利等药物出现低血压风险、咳嗽等不良反应限制了药物的应用。因此选用安全有效的药物治疗,对提高 CKD 患者肾功能保护具有积极作用^[6-7]。

对 CKD 治疗领域,中医中药具有显著优势。可以减少 CKD 患者的尿蛋白,改善肾功能^[8]。并且可以改善 CKD 患者的临床症状,提高患者生活质量^[9]。中医认为,CKD 是一正虚邪实的病症^[10],虽以脾肾亏虚为本,湿浊瘀血内停为标,但脾肾亏虚包含有气血阴阳之不同,标证中有湿浊、瘀血孰轻孰重之别^[11]。在辨证论治基础上,有针对性的抓住主要病机,采用相应方药治疗,往往可以收到意想不到的效果。临床中发现,抓住慢性肾功能气虚血瘀,湿毒内蕴病机,灵活应用益气活血方,对患者临床不适主诉改善疗效显著,因此,以益气活血方为主,设计临床研究,观察其对 CKD 合并高血压患者肾功能、血压达标率的影响,并进行疗效评价,以明确益气活血方在 CKD 合并高血压患者中的应用价值。益气活血方由四君子汤为主,加用大黄、丹参、生牡蛎、川牛膝,活血祛瘀,清泄湿热,养血活血祛瘀,防止血栓形成,防止肾萎缩;藿香、草果、草豆蔻温中行气燥湿,针对水肿有利水消肿的作用;猫须草、五爪龙抗炎固摄蛋白;焦三仙、鸡内金、砂仁醒脾和胃,防养阴药滋腻碍胃^[12],增进食欲,助药力运行;罗布麻平肝抑阳,清热利尿降血压。

本研究证实应用益气活血方,不仅可以使患者肌酐、尿素氮降低,同时发现益气活血方 CysC 及肌酐清除率产生影响。CysC 又称 a 微量蛋白,是一种

低分子非糖基化蛋白质^[13],当肾小球有轻微损伤时,CysC 浓度就会迅速升高,它是反映肾小球滤过率(GFR)变化的新标记物^[14]。研究发现,经过2个月服用益气活血方后,CKD 合并高血压患者 CysC 水平降低至(3.22 ± 1.24) mg/L,内生肌酐清除率提高到(29.28 ± 14.19) mL/min。明显优于对照组。提示益气活血方可以改善肾小球滤过率,改善肾功能。同时观察服用益气活血方后,CKD 合并高血压患者血压达标情况,结果发现,治疗组达标率达到83.6%,而对照组仅为65.3%。充分肯定了益气活血方对本病血压控制的良好作用,也为控制病情进展奠定了基础。只有很好的控制血压,才可有效的延缓患者肾功能衰竭的进展,提高肾功能不全患者的生活质量^[15]。

本研究还对益气活血方对 CKD 合并高血压患者临床疗效进行评价,采用2002年版《中药新药临床研究指导原则》作为评价标准,分别从临床症状积分、内生肌酐清除率、血肌酐水平方面进行评价,结果,对照组有效率为63.64%,而治疗组有效率为83.33%,近秩和检验发现,2组差异有统计学意义,提示益气活血方对 CKD 合并高血压患者临床疗效显著。

由于中药处方方法的特殊性,本研究未能采用双盲的实验设计,样本量较小、随访时间短是其缺陷。未来应采用随机、双盲、多中心的设计,延长随访期、甚至将生命终点作为结局指标来评价本方的真实疗效。

参考文献

[1]郭秋花. 硝苯地平缓释片在高血压治疗中的应用分析[J]. 吉林医学,2012,33(27):5892-5892.

[2]郭玮,潘柏申. 从 K/DOQI 2002 到 KDIGO 2012 慢性肾脏疾病诊疗指南中实验室检测项目相关应用建议的解读[J]. 检验医学,2015,30(7):663-667.

[3]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国中医药科技出版社,2002:164.

[4]钟建,史伟,赵宁博,等. 温阳通络法对 CKD4 期慢性肾衰竭临床疗效的观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,35(3):225-227.

[5]黄洁平,邓行江,何敏,等. 贝那普利治疗肾功能不全临床应用研究[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(16):3649-3650.

[6]邹宏昌,蔡斌. 肾衰宁胶囊治疗慢性肾功能不全的疗效分析[J]. 中国医药指南,2013,11(25):508-509.

[7]卜训亚. 肾衰宁治疗慢性肾功能不全 36 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2012,10(12):29-29.

[8]许春国,尚国涛,石田田. 尿毒清颗粒联合前列地尔治疗肾功能不全 30 例[J]. 陕西中医,2015,36(1):52-53.

[9]徐莹银. 益肾清利、和络泄浊法对延缓慢性肾功能不全(CKD3-5 期)病情进展的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2014.

[10]张新苹. 活血养阴泄浊方灌肠法对慢性肾功能不全患者血、尿中胱抑素 C 及肾功能的影响[D]. 苏州:苏州大学,2014.

[11]王钢,邹燕琴,孔薇,等. 邹云翔教授治疗慢性肾衰竭名方参乌益肾片新药开发总结[J]. 世界中医药,2013,8(9):989-993.

[12]刘学文,杨卫彬,荆志伟. 益肾化浊颗粒对腺嘌呤饲喂法所致慢性肾衰大鼠血清中 Bun, Crea 含量的影响[J]. 世界中医药,2013,8(12):1474-1477.

[13]沈清,甘华. 一种新的反映肾小球滤过功能的指标:cystatin C [J]. 国外医学泌尿系统分册,2002,2(1):6.

[14]李玉艳,扬振坤. 胱抑素 C 在临床中的应用进展[J]. 国外医学杂志,2006,27(9):812.

[15]巩贵宏,王国良. 高血压伴肾功能不全降压治疗的临床研究[J]. 中国社区医师:医学专业,2010,12(34):37-38.

(2015-10-28 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 44 页)

[7]Li Dechuan, Bao Xiuqi, Sun Hua, et al. Research progress in the study of protective effect of tanshinone IIA on cerebral ischemic stroke [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2015, 50(6):635-639.

[8]萨础拉,解素花,姜艳艳,等. 清脑宣窍方有效组分对缺血性脑中风大鼠血脑屏障上 P-糖蛋白表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(4):242-245,后插 1.

[9]胡仕强. 益气活血通络汤治疗缺血性脑中风 160 例临床分析[J]. 中医临床研究,2015,7(18):35-36.

[10]曾云峰,赵玉祥. 通络祛风汤 1 号治疗缺血性脑中风 276 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2011,30(16):42-43.

[11]周超杰. 益气活血通络汤治疗缺血性脑中风 64 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(7):237-238.

[12]吴仁擎. 浅谈活血化瘀通络法治疗缺血性脑中风安全性[J]. 北

方药学,2015,12(8):146-147.

[13]唐建新. 活血化痰通络法治疗缺血性脑中风 56 例临床分析[J]. 按摩与康复医学:下旬刊,2012,3(5):195.

[14]崔志刚,高岭. 疏血通注射液对缺血性脑卒中患者 TNFα 和 IL6 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(6):709-710.

[15]袁虎. 中医综合治疗缺血性脑中风临床疗效分析[J]. 中医临床研究,2013,5(14):66-67.

[16]姬长锁,洪天一. 疏血通注射液对缺血性脑卒中患者凝血指标的影响[J]. 山西中医学院学报,2014,15(1):68-69.

[17]谢光兴. 益气活血通络汤治疗缺血性脑中风临床分析[J]. 中医临床研究,2015,7(13):90-91.

(2016-05-13 收稿 责任编辑:王明)