

淡渗利湿法对慢性肾炎血清肾脏纤维化指标的影响

邱 波¹ 刘善军¹ 刘志华²

(山东省济宁医学院附属医院, 济宁, 272000; 2 山东省济宁市中医院, 济宁, 272000)

摘要 目的:本研究以淡渗利湿法立论,旨在初步评价其在治疗慢性肾炎蛋白尿以及预防肾脏纤维化的作用,为慢性肾炎蛋白尿的治疗提供有效方法。方法:选取济宁市中医院住院收治的慢性肾炎患者 56 例,随机分为观察组和对照组,每组 28 例;对照组采用氯沙坦钾治疗,观察组在对照组治疗的前提下,联合淡渗利湿中药方治疗 6 个月后,采用酶联免疫吸附法测定血清 LN、CIV、TIMP-1 指标的值,全自动生化仪测定 24 h 尿蛋白定量。比较 2 组治疗前、后以及 2 组间血清 LN、CIV、TIMP-1 指标以及 24 h 尿蛋白定量的变化。结果:2 组治疗后的 24 h 尿蛋白定量均较治疗前明显减少,血清 LN、CIV、TIMP-1 水平较治疗前减少差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 LN、CIV、TIMP-1 水平较对照组明显减少 ($P < 0.05$)。结论:淡渗利湿法联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎合并蛋白尿患者,可以明显减少蛋白尿,对于预防肾间质纤维化具有一定的临床意义。

关键词 淡渗利湿法;慢性肾炎;蛋白尿;纤维化

Effect of Inducing Diuresis with Bland Drugs on Renal Fibrosis Indexes of Chronic Nephritis Albuminuria

Qiu Bo¹, Liu Shanjun¹, Liu Zhihua²

(1 Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China; 2 Jining Hospital of TCM, Jining 272137, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of inducing diuresis with bland drugs in treating chronic nephritis albuminuria and its function of preventing renal fibrosis. **Methods:** Fifty-six patients with chronic nephritis were randomly divided into Chinese medicine (CM) group and western medicine (WM) group with 28 cases in each group. WM group was treated with losartan potassium 100 mg/d, while CM group was treated with prescription with the function of inducing diuresis combined with losartan. After 6 months treatment, 24-hour urine protein, the value of serum laminin (LN), type IV collagen (CIV), and tissue inhibitor of matrix metallo proteinase-1 (TIMP-1) were compared between the two groups. **Results:** 24-hour urine protein of the both groups decreased obviously after treatment compared with that before the treatment ($P < 0.05$). The level of LN, CIV and TIMP-1 after the treatment decreased obviously compared with those before the treatment ($P < 0.05$). The level of LN, CIV and TIMP-1 of CM group decreased obviously compared with those of the WM group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Treatment of inducing diuresis with bland drugs may reduce 24-hour urine protein effectively compared with western medicine and possibly prevent fibrosis of kidney interstitium.

Key Words Weak permeability lishi method; Chronic nephritis; Proteinuria; Fibrosis

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.028

慢性肾小球肾炎起病隐匿、病程迁延、常合并蛋白尿、血尿以及进行性肾功能衰退,目前,普遍认为蛋白尿与肾脏纤维化、肾功能衰退密切相关^[1]。持续大量的蛋白尿会加重患者的肾损害,故对蛋白尿的治疗是慢性肾炎治疗的关键,通过降低慢性肾炎患者蛋白尿,能够延缓肾间质纤维化的进程,从而延缓慢性肾功能不全的进展。针对慢性肾炎蛋白尿的治疗,目前西医主要采用糖皮质激素、环孢素、骁悉、环磷酰胺或其他细胞毒类药物治疗,虽然在慢性肾炎的治疗中取得一些疗效,但长期使用这些药物所带来的不良反应,限制了这类药物的使用^[2]。近年

来,中药在慢性肾小球肾炎蛋白尿以及延缓肾间质纤维化的治疗方面取得了较大进展,本研究用淡渗利湿法联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿,观察治疗后 24 h 尿蛋白定量以及肾脏纤维化指标层粘连蛋白(LN),IV 型胶原(CIV),组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)变化,研究显示氯沙坦钾片联合淡渗利湿法治疗慢性肾炎可以明显减少尿蛋白,取得降低肾脏纤维化血清学指标的良好效果,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 11 月

基金项目:济宁市中医药科技项目(编号:LC2012023)

作者简介:邱波(1978.12—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肾脏疾病,E-mail:25644935@qq.com

通信作者:刘善军(1973.08—),男,博士研究生,副主任医师,研究方向:中医药治疗肾脏疾病,E-mail:qiubo197828@163.com

在济宁市中医院住院的慢性肾炎 56 例,分为观察组和对照组,每组 28 例。观察组患者中男 16 例,女 12 例;年龄 30 ~ 63 岁,平均年龄(42.4 ± 10.1)岁。对照组患者中男 17 例,女 11 例;年龄 31 ~ 65 岁,平均年龄(42.8 ± 9.8)岁。2 组患者一般资料在年龄、性别、症状等方面差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:1)符合慢性肾炎西医诊断标准;2)中医诊断标准。水湿证:局部或全身水肿,腰脊酸胀痛,舌苔白腻或白滑。脾肾气虚证:腰痛,疲倦乏力,或水肿,大便溏,尿频或夜尿多,舌质淡红、有齿痕,苔薄白。

排除标准:1)排除原发性肾炎中合并其他非湿热型或脾肾气虚型患者;2)排除其他继发性肾小球疾病,如:狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、糖尿病肾病、乙肝相关性肾炎等;3)排除其他合并感染、肿瘤、免疫系统疾病等。

1.3 治疗方法 对照组:口服氯沙坦钾(杭州默沙东制药有限公司,批号:2011101620A,50 mg × 7 片)50 mg/次,1 次/d。1 个疗程为 6 个月。观察组:在对照组治疗的基础上,采用淡渗利湿法治疗。主方组成:杏仁、白蔻仁、薏苡仁、草薢、泽兰、益母草、芡实、滑石、茯苓。湿热甚者加金银花、黄柏等;气虚者

加四君子汤;阳虚加巴戟天、狗脊等;阴虚者加二至丸;血瘀甚者加丹参、当归等;伴血尿者加白茅根、茜草等。水煎服,日 1 剂,饭后 20 min 分 3 次口服,1 个疗程为 6 个月。

1.4 标本监测方法 血清肌酐、24 h 尿蛋白定量采用日立 7600-120 全自动生化分析仪监测。TIMP-1 采用酶联免疫吸附试验,LN、CIV 采用放射免疫法测定。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析处理,计数资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2 组治疗前、治疗后 24 h 尿蛋白定量、肌酐、LN、CIV、TIMP-1 水平 观察组治疗后的 24 h 尿蛋白定量、肌酐、LN、CIV、TIMP-1 水平较治疗前显著下降($P < 0.05$)。对照组治疗后的 24 h 尿蛋白定量、肌酐、LN、CIV、TIMP-1 水平亦较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗前 24 h 尿蛋白定量、肌酐、LN、CIV、TIMP-1 水平无明显差别,但是,治疗后观察组的 24 h 尿蛋白定量、肌酐、LN、CIV、TIMP-1 水平与对照组比较,较对照组显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组尿蛋白定量、肌酐、LN、CIV、TIMP-1 水平

组别	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿蛋白定量(g/24 h)	1.80 ± 0.96	0.90 ± 0.83 *	1.83 ± 0.95	1.24 ± 0.90 [△]
肌酐(μmol/L)	125.3 ± 18.2	80.6 ± 13.5 *	130.1 ± 20.5	123.8 ± 21.3 [△]
LN(μg/mL)	67.6 ± 10.5	52.3 ± 9.5 *	68.2 ± 10.8	65.1 ± 10.5 [△]
CIV(μg/mL)	76.6 ± 10.3	60.2 ± 9.5 *	74.6 ± 10.8	71.2 ± 12.0 [△]
TIMP-1(μg/mL)	1.7 ± 0.5	1.1 ± 0.3 *	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.2 [△]

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

3 讨论

慢性肾小球肾炎病程长,迁延难愈,肾脏慢性纤维化,最终发展至终末期肾病,需要行血液透析、腹膜透析、或者肾移植手术,极大影响了患者的生活质量,给国家带来各方面经济负担。所以减少慢性肾炎患者蛋白尿,延缓肾间质纤维化,延缓慢性肾功能不全进展速度,成为慢性肾炎治疗的重要内容。慢性肾炎病机变化多样,临床表现复杂。“方因法立,法随证变”,相应的,中医药在慢性肾炎的治疗方面也积累了大量的经验。本研究旨在探讨淡渗利湿法对慢性肾小球肾炎合并蛋白尿的影响,以及对肾脏纤维化指标的影响。

本研究结果显示,经过治疗后,单用氯沙坦以及

氯沙坦联合淡渗利湿法治疗组的患者的 24 h 尿蛋白量均明显减少,氯沙坦联合淡渗利湿法治疗后 24 h 尿蛋白定量减少的幅度明显高于对照组,提示氯沙坦联合淡渗利湿法治疗慢性肾炎蛋白尿较单用氯沙坦较少蛋白尿用更明显的优势。推测其原因:首先氯沙坦降低肾小球滤过率,降低肾小球内压^[5]。大量研究证实,血管转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类通过扩张肾小球出球动脉,直接引起肾小球囊内跨膜压的下降,减轻了对肾小球基底膜的损伤,从而蛋白滤出减少,再者,ACEI/ARB 类药物可以减轻血管紧张素Ⅱ导致的肾小球滤过膜电荷和结构屏障损害,从而减少了蛋白尿的排出,ACEI/ARB 还可以通过抑制肾小球内细

胞生长因子的基因表达,从而延缓肾间质纤维化以及肾小球硬化的速度,延缓慢性肾功能不全的进展速度^[6]。

LN 是细胞外基质中的重要组成成分,其与胶原一起构成基底膜的成分,可作为检测慢性肾病纤维化程度的指标^[7]。CIV 是一种结构蛋白,是构成基底膜的重要成分,其已经成为评判肾小球硬化的一个比较重要的指标^[8]。肾间质纤维化是多种原因所致的肾脏疾病发展至终末期肾病的共同通路,以大量细胞外基质在肾间质的过度沉积为主要特征。金属蛋白酶组织抑制物 (TIMPs) 目前也被证实与肾间质纤维化的形成有关^[9]。上述 3 个肾脏纤维化指标的联合监测,可以预测肾间质纤维化的程度,该研究提示治疗后 2 组肾脏纤维化指标:LN, CIV, 组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 较治疗前下降,氯沙坦联合淡渗利湿法治疗后肾脏纤维化指标水平下降较单用氯沙坦组更明显,提示氯沙坦联合淡渗利湿法治疗可以延缓肾脏纤维化进程,延缓慢性肾衰竭的发展。推测其机制与减轻肾小球内免疫炎症反应有关,通过免疫抑制作用,起到保护肾小球功能,延缓肾间质纤维化、肾小球硬化,但具体的作用机制尚不明确,有待进一步深入研究。对于肾功能的影响方面,对照组氯沙坦治疗 6 个月后血清肌酐较前下降,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。氯沙坦联合淡渗利湿法治疗后,患者血清肌酐水平较治疗前明显下降,提示氯沙坦联合淡渗利湿法联合治疗较单一氯沙坦治疗,在慢性肾炎肾功能保护方面有更积极的意义。

本研究所用中药成分中,杏仁含有杏仁油、苦杏仁甙,文献报道有效降低大鼠血脂水平,并对高血脂大鼠心、肝、肾组织有抗氧化作用,可显著降低氧化应激对肾小管的损害,阻止肾间质的纤维化的发生^[10-11]。研究表明草薢水提物可降低尿酸性肾病模型大鼠肾组织中 TNF- α 、MCP-1 和 ICAM-1 的表达及血清 MCP-1 的起到延缓肾功能损伤的进展,从而发挥肾脏保护作用^[12]。泽兰能明显改善慢性肾功能衰竭,减轻 TNF- α 对肾脏的纤维化损害,保护肾功能;泽兰可改善肾小球血液微循环,具有抑制血小板聚集、改善微循环的作用^[13]。益母草可增加肾脏组织血流量,降低血液黏度,改善肾内血流动力学。茯苓含有茯苓多糖,对免疫应答有明显的抑制

作用,这也起到了抑制肾小球内免疫炎症反应的作用^[14]。

综上所述,对于湿热型或脾肾气虚性慢性肾小球肾炎合并蛋白尿的治疗,淡渗利湿中药方联合氯沙坦钾治疗,能有效降低患者尿蛋白量,有效降低肾间质纤维化的血清学指标,推测可以起到延缓肾间质纤维化的速度,保护肾功能。但本研究由于样本量小,随访时间短,对远期肾功能的影响如何,以及抑制肾间质纤维化的分子生物学机制尚不明确,还需进一步深入研究来证实^[15]。

参考文献

- [1] 陈翠萍, 王子耀. 消蛋白方联合西药治疗慢性肾炎蛋白尿 46 例 [J]. 福建中医药, 2008, 39(3): 10-11.
- [2] 王晓红, 魏冬梅. “温肾消翳汤”治疗慢性肾炎蛋白尿 34 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(4): 22-23.
- [3] 廖履坦. 慢性肾小球肾炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2264-2267.
- [4] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案) [S]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 8-9.
- [5] 李翠香, 梁捧元. 贝前列素钠联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎蛋白尿的疗效观察 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(3): 58-59.
- [6] 吕丽萍. 百令胶囊联合缬沙坦治疗慢性肾炎轻中度蛋白尿的临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(17): 2061-2063.
- [7] 王茂盛, 郝蕾. 慢性肾病患者血清及尿透明质酸、层粘连蛋白的表达及临床意义 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(24): 62-64.
- [8] 王环君, 王爱民, 雷闽湘, 等. 血糖波动与持续性高血糖对糖尿病大鼠肾脏病理改变及 IV 型胶原表达的影响 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(8): 818-823.
- [9] 曹微, 李均, 师晶丽. 温阳活血方对单侧输尿管梗阻模型大鼠肾组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 和基质金属蛋白酶-3 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(3): 225-228.
- [10] 肖朝霞, 蒋萌蒙, 王向军. 杏仁的功能性及其药理研究进展 [J]. 农产品加工: 综合刊, 2011, 50(11): 71-73.
- [11] 邢国秀, 李楠, 杨美燕, 等. 天然苦杏仁苷的研究进展 [J]. 中成药, 2003, 25(12): 1007-1009.
- [12] 刘君. 泽兰的化学成分及药理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(1): 23-24.
- [13] 苏筠霞, 李建华, 刘天喜, 等. 草薢水提物对尿酸性肾病大鼠 TNF- α 、MCP-1 和 ICAM-1 表达的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 1088-1091.
- [14] 张敏, 高晓红, 孙晓萌, 等. 茯苓的药理作用及研究进展 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2008, 9(1): 63-68.
- [15] 陈晶, 张博华, 代晓光. 单味中药抗肾间质纤维化的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 266-267.

(2015-12-26 收稿 责任编辑: 王明)