

肾衰 1 号方治疗慢性肾功能衰竭 146 例临床观察

傅 博 祁爱蓉 熊国良 郑义侯 李顺民

(广州中医药大学第四临床医学院, 深圳, 518033)

摘要 目的:观察“肾衰 1 号方”临床疗效。方法:选取 2015 年 5 月至 2017 年 4 月在广州中医药大学第四临床医学院肾病科门诊收治的慢性肾功能衰竭患者 146 例,口服“肾衰 1 号方”治疗 1 个月以上,观察治疗前后患者主要相关症状积分和血肌酐的变化,采用治疗前后自身对照研究。结果:经治疗后,患者的临床症状积分和血肌酐均有明显降低,其中显效患者 27 例,占 18.9%,有效患者 50 例,占 35.0%,稳定患者 42 例,占 29.4%,无效患者 24 例,占 16.7%。结论:“肾衰 1 号方”有较好的临床疗效。

关键词 慢性肾脏病;慢性肾功能衰竭;健脾益肾方;肾衰 1 号方;中医药治疗

Clinical Observation on “No. 1 Decoction for Renal Failure” in Treating 146 Cases of Chronic Renal Failure

Fu Bo, Qi Airing, Xiong Guoliang, Zheng Yihou, Li Shunmin

(Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of “No. 1 Decoction for Renal Failure” on treating chronic renal failure.

Methods: All of 146 patients were took “No. 1 Decoction for Renal Failure” orally for more than one month, and then self-control study was used to observe the major related symptom integrals and changes in blood creatinine before and after treatment. **Results:** After treatment, the clinical symptom and blood creatinine of the patient decreased significantly. A total of 27 cases (18.9%) had marked effective, and 50 cases (35.0%) had effect. 42 cases (29.4%) were stable, and with 24 cases (16.7%) without effect. **Conclusion:** “No. 1 Decoction for Renal Failure” has better clinical outcomes.

Key Words Chronic kidney disease; Chronic renal failure; Jianpi Yishen Fang; No. 1 Decoction for renal failure; Chinese medical therapy

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.034

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是指:肾脏损伤(血、尿成分异常,或影像学检查异常,或病理学检查异常)≥3 个月,有或无肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)异常;GFR < 60 mL/(min · 1.73 m²)) ≥3 个月,有或无肾脏损伤证据。以上 2 条中有 1 条肯定存在即能诊断 CKD^[1]。慢性肾功能衰竭(Chronic Renal Failure, CRF)是指各种肾脏病导致肾功能渐进性不可逆性减退,直至功能丧失所出现的一系列症状和代谢紊乱所组成的临床综合征^[2]。根据我国 2012 年的流行病学调查结果,中国慢性肾脏病的发病率为 10.8%,据此估计我国 18 岁以上人群中大约有 1.2 亿慢性肾脏病患者,其 GFR < 60 mL/(min · 1.73 m²)的患者又占 15%左右^[3],因此,在中国,慢性肾脏病已成为重要的公共卫生问题,而慢性肾脏病起病隐匿,进展至透析阶段后人均年透析费用约 10 万元人民币,治疗所

需的费用巨大,对社会和家庭都是一个沉重的负担,对我国的肾脏病医务人员也是个巨大的挑战。大量的研究及临床实践证实,中医药治疗对延缓慢性肾脏病的进展、减少或改善并发症的发生、提高患者的生命质量等方面均有积极作用。

健脾益肾方为我科治疗慢性肾功能衰竭的经验方,大量的前期临床和实验研究表明,该方有健脾益肾,活血化浊之功效,具有抗纤维化、改善患者营养状况、延缓 CRF 进展的作用^[4-7]。为进一步优化和提高健脾益肾方的临床疗效,我们在原方的基础上进行了适当的调整,并暂命名为“肾衰 1 号方”进行本临床研究,以期为进一步的随机双盲试验打下基础,同时我们还从制剂工艺方面进行了优化^[8]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2017 年 4 月在深圳市中医院肾病科门诊收治的慢性肾功能衰竭

基金项目:《天津市中医药研究院张大宁国医大师中医药防护肾脏疾病团队》项目(深圳“医疗卫生三名工程”深圳卫计委[2016]23 号);深圳市科创委项目(重 2014-125)——健脾益肾丸治疗慢性肾衰竭的临床研究

作者简介:傅博(1979.09—),男,医学博士,副主任中医师,研究方向:中医肾内科以及血液净化,E-mail:doctorfb@126.com

通信作者:李顺民(1955.02—),男,医学博士,主任医师,二级教授,博士研究生导师,博士后合作导师,师从国医大师邓铁涛教授,享受国务院政府特殊津贴专家,全国第五批老中医药专家学术经验继承指导老师,广东省名中医,深圳市中医院肾病科学科带头人,研究方向:擅长治疗肾、胃、脑等内科疑难杂症,E-mail:zyylshunmin@126.com

患者 146 例,其中男 105 例,女 41 例,年龄 19 ~ 85 岁,其中 CKD 5 期 32 例,CKD 4 期 23 例,CKD 3 期 61 例,CKD 2 期 30 例,均采用治疗前后自身对照研究。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:肾脏结构或功能异常超过 3 个月,且这种结构或功能的异常对健康有影响,GRF < 90 mL/(min · 1.73 m²)^[9]。中医诊断标准:中医辨证为脾肾气虚证(参照 2002 年版《中药新药治疗慢性肾功能衰竭临床研究指导原则》制定的辨证分型标准),症见:倦怠乏力,气短懒言,食少纳呆,腰酸膝软,舌淡有齿痕,脉沉细^[11]。

1.3 纳入标准 1)根据 CKD-EPI 公式^[11]筛选慢性肾脏病(CKD)2-5 期非透析患者(eGFR < 90 mL/(min · 1.73 m²)),且中医辨证为脾肾气虚证^[10];2)感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等得到有效控制,且治疗期间未服用其他中药或中成药;3)无其他严重病史,男女均可,年龄 ≥ 18 岁。

1.4 排除标准 1)妊娠或哺乳期妇女;2)合并有心、脑、肝等严重原发性疾病、已知对研究中某种药物过敏或无法耐受的患者;3)无法合作者,如精神病患者;4)需立即行肾脏替代治疗的患者。

1.5 脱落与剔除标准 不能坚持完成规定全部疗程的患者,严重高钾血症或血肌酐升高需急诊透析者,未能采集全必要指标者。

1.6 治疗方法 在基础治疗(口服降压药、铁片、叶酸片等药物)不变的基础上加用肾衰 1 号方水煎服,日 1 剂,早晚 2 次餐后服,疗程 ≥ 1 个月,处方可随症稍作加减,但药物变动不可超过 3 味。

1.7 观察指标 1)主要相关症状积分:参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭指导原则》^[10]症状分级量表制定,每个症状根据其严重程度分为轻、中、重 3 度,轻度积分 1 ~ 3 分,中度积分 3 ~ 6 分,重度积分 7 ~ 9 分。主要观察症状有 4 个:倦怠乏力、气短懒言、食少纳呆、腰酸膝软,其程度用记分法表示,于治疗前后观察记录 1 次。2)肾功能(血肌酐,Scr):于治疗前后各检查记录 1 次。

1.8 疗效判定标准 1)显效:①临床症状积分减少 ≥ 60%;②内生肌酐清除率增加 ≥ 20%;③血肌酐降低 ≥ 20%,以上项①必备,②、③具备 1 项,即可判定。2)有效:①临床症状积分减少 ≥ 30%;②内生肌酐清除率增加 ≥ 10%;③血肌酐降低 ≥ 10%;④治疗前后以血肌酐的对数或倒数,用直线回归方程分析,其斜率有明显意义者,以上①项必备,其他具备 1 项,即可判定。3)稳定:①临床症状有所改善,积分

减少 < 30%;②内生肌酐清除率无降低,或增加 < 10%;③血肌酐无增加,或降低 < 10%,以上①项必备,②、③具备 1 项,即可判定。4)无效:①临床症状无改善或加重;②内生肌酐清除率降低;③血肌酐增加,以上①项必备,②、③具备 1 项,即可判定^[10]。

1.9 不良反应 出现明显过敏反应,严重高钾血症(K⁺ ≥ 6.5 mmol/L)需急诊血液透析,血肌酐升高 ≥ 30% 等。

1.10 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,计量资料采用均值($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料的比较采用单因素方差分析,本研究采用治疗前后自体对照研究,用配对 *t* 检验进行统计分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 指标比较 患者疗程为 1 ~ 17 个月,与治疗前比较,经治疗后患者的临床症状积分和血肌酐均有明显降低,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 1、表 2。

表 1 治疗前后临床症状积分变化表($\bar{x} \pm s, n = 143$, 分)

时间	倦怠乏力	气短懒言	食少纳呆	腰酸膝软
治疗前	5.77 ± 1.57	5.71 ± 1.81	5.45 ± 1.69	5.57 ± 1.69
治疗后	3.16 ± 1.50 *	2.16 ± 1.00 *	2.42 ± 1.30 *	2.32 ± 1.23 *

注:与治疗前比较, * *P* < 0.01

表 2 治疗前后血肌酐变化表($\bar{x} \pm s$)

时间	血肌酐(μmol/L)
治疗前	248.9 ± 210.4
治疗后	223.9 ± 179.9 *

注:与治疗前比较, * *P* < 0.01

通过对 CKD2-5 期各亚组治疗前后疗效分析,可以看出 CKD 2-3 期患者治疗前后差异有非常显著性,CKD 4 期患者治疗前后差异无统计学意义(*P* > 0.05),CKD 5 期患者治疗前后差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 治疗前后各 CKD 分期血肌酐变化表($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

分期	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
CKD 2(<i>n</i> = 29)	115.67 ± 8.79	96.83 ± 10.73	9.544	0.00
CKD 3(<i>n</i> = 59)	149.75 ± 26.05	133.18 ± 27.44	6.958	0.00
CKD 4(<i>n</i> = 23)	256.15 ± 56.58	245.09 ± 74.61	1.040	0.310
CKD 5(<i>n</i> = 32)	547.31 ± 268.28	490.93 ± 195.05	2.265	0.031

2.2 临床疗效比较 经“肾衰 1 号方”治疗后,显效患者 27 例,占 18.9%,有效患者 50 例,占 35.0%,稳定患者 42 例,占 29.4%,无效患者 24 例,占 16.7%。

2.3 病例退出和剔除情况 观察期间有 3 例患者

检查资料未收集完整影响分析(CKD 3 期 2 例,CKD 2 期 1 例),予剔除。

2.4 不良反应 治疗期间未发现血钾明显升高,有 2 例患者血肌酐升高超过 30%,但未行肾脏替代治疗。

3 讨论

慢性肾功能衰竭的中医病机主要考虑脾肾亏虚和湿浊毒瘀等实邪留滞 2 个方面,正虚方面主要为脾肾气虚或阳虚,余艳林^[12]、赵静^[13]、赵刚^[14]等调查发现,虚证中脾肾气虚和脾肾阳虚之证最为常见;徐军建^[15]临床治疗慢性肾功能衰竭,以健脾补肾为基本原则,在此基础上再根据症状舌脉进行综合分析,辨证施治;周恩超^[16]主张正虚为本,益肾以救先天之本,健脾,以后天滋先天,强调维护肾气、调理脾胃功能必须贯穿始终;赵振昌^[17]认为慢性肾衰要标本兼治,特别注重脾肾,肾为先天之本,脾为后天之本,在肾衰时,需要以后天养先天。

“脾肾相关”学说理论依据源于邓铁涛教授提出的“五脏相关”学说。1988 年邓铁涛教授发表了“略论五脏相关取代五行学说”一文,明确提出了“五脏相关”学说的概念。所谓“五脏相关”,就是指人体大系统中心、肝、脾、肺、肾及其相应的六腑、四肢、五官七窍等组织分别组成五个以五脏为中心的小系统。在生理情况下,本脏腑系统内部、脏腑系统与脏腑系统之间,存在着横向、纵向和交叉的多维联系,相互促进与制约,以发挥不同的功能,协调机体的正常活动。在病理情况下,五脏系统又相互影响。邓老认为五脏是一个整体,治一脏可以调四脏;调四脏可以治一脏。“脾肾相关”学说是“五脏相关”学说的重要组成部分,其核心思想是肾脏病可以从脾论治,反之脾胃病也可以从肾论治。“脾肾相关”学说是“五脏相关”学说的细化和完善,也是“五脏相关”学说在临床上的具体应用。“脾肾相关”学说有着丰富的理论内涵和内容,对中医的病因病机学说及脏腑辨证理论的发展具有深远的影响。

李顺民教授在继承邓老五脏相关学术思想基础上,挖掘整理中医脾肾相关理论的学术渊源,积极倡导并提出“脾肾相关”学说,创立“健脾益肾法”并广泛应用于临床,确立“脾肾相关”学说在肾脏病治疗的特殊地位和意义。李顺民教授近 20 多年来组织全科人员围绕“脾肾相关”学说、以“健脾益肾法”为突破点进行了深入的基础与临床研究,从临床、动物实验和分子生物学水平多次层、多角度研究“健脾益肾法”的作用机制^[4-7,18-19],极大的丰富和完善了“脾

肾相关”学说的理论内涵,并在大量临床实践中进一步总结出肾病治脾八法:健脾摄血、健脾固精、健脾固表、健脾升阳、健脾降浊、健脾祛湿、健脾益肾、健脾疏肝等。以此理论为指导,我们以“健脾益肾法”为肾病治疗大法,开发出“健脾益肾方”用于慢性肾功能衰竭的治疗,临床证明该法(方)可明显改善患者肾功能及营养状况,减轻临床症状、延长生存期,疗效确切、可靠。

“肾衰 1 号方”由“玉屏风散”、《圣济总录》“四精丸”、《金匱要略》之“大黄甘草汤”3 方加减而成,主要药物有黄芪、白术、山药、肉苁蓉、生大黄等。全方有健脾益肾、通腑泻浊之效,可降低各种尿毒症毒素,改善临床症状,延缓 CRF 的进展,其机制可能是通过增加有效肾单位,提高肌酐清除率,提高机体清除毒素的能力,以达到祛邪的目的。

本次研究结果显示,经治疗后患者症状积分、Scr 均较治疗前明显下降,说明“肾衰 1 号方”可以改善 CRF 患者的临床症状,有效降低 CRF 患者 Scr 水平,从而改善肾功能,改善患者的整体状况。从 CKD 各亚组间疗效分析来看,CKD 4 期患者治疗前后差异无统计学意义,考虑与该患者数量较少有关,待下一步研究时增加样本量以明确“肾衰 1 号方”对 CKD 各期的疗效。本研究进一步验证了“肾衰 1 号方”的临床疗效,为下一步的临床研究奠定了基础,同时,本研究也存在一些不足,如研究中“肾衰 1 号方”进行了加减,未加工成固定剂型,未行随机对照,观察周期短等,这些问题将在后续研究中进行修正,同时也将继续对本方进行优化,以期达到更好的临床疗效。

参考文献

- [1] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (2 Suppl 1): S1-266.
- [2] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 1269.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [4] 傅博, 李顺民, 祁爱蓉, 等. 健脾益肾方对 5/6 肾切除大鼠尿转化生长因子- β 1 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14 (7): 599-600.
- [5] 庞鹏飞, 姜在波, 周斌, 等. 颈动脉海绵窦瘘 28 例诊疗分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(21): 1458-1462.
- [6] 易无庸, 易铁钢, 李顺民, 等. 健脾益肾方降低慢性肾衰营养不良患者脂调素水平的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(3): 133-134.

(下接第 3005 页)

枝汤治疗慢性特发性荨麻疹的作用机制可能与上述 2 个因子有密切关联。25 羟维生素 D 是机体主要代谢物,近年来 25 羟维生素 D 与过敏性疾病的关系逐渐受到重视,已有文献证实 25 羟维生素 D 的缺乏是诱发哮喘的主要危险因素,因此我们认为 25 羟维生素 D 浓度下降对于慢性特发性荨麻疹而言属于一种诱因^[11-15],其水平的变化诱发免疫炎症反应而导致此病。此外,我们还发现降低 MMP-9 的水平可一定程度改善慢性特发性荨麻疹的病情,有研究表明 MMP-9 可破坏细胞基膜,导致炎症反应细胞进一步浸润更深层次的组织,由此加剧本病。

总之,通过分子生物学层面的探析我们进一步证实桂枝汤治疗慢性特发性荨麻疹有明确临床疗效,并且安全可靠,临床建议进一步推广运用。

参考文献

- [1] 黄桃源,杨文林,尹嘉文,等. 急性时相反应标志物及凝血、纤溶标志物与慢性荨麻疹的相关性研究[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(7):473-476.
- [2] 尹嘉文,杨文林. 慢性自发性荨麻疹患者血清维生素 D 与基质金属蛋白酶 9 的检测[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(11):815-816.
- [3] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 4 版. 南京:江苏科学技术出版社,2003:615-619.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 康俊. 玉屏风散合桂枝汤治疗寒冷性荨麻疹 87 例[J]. 光明中

医,2009,24(4):673-673.

- [6] 方建亚. 桂枝汤加味治疗寒冷性荨麻疹 35 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报,2007,31(1):98.
- [7] 陈金鹏,周敏,刘兴静,等. 中药治疗慢性荨麻疹临床研究的系统评价[J]. 上海中医药杂志,2012,46(9):57-60.
- [8] 黄智微. 桂枝汤治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2013,47(2):55-56.
- [9] 陈和,陈旭文. 加味桂枝汤治疗慢性荨麻疹 41 例疗效观察[J]. 新中医,2009,41(11):58-59.
- [10] 张冰凌. 桂枝汤加减配合针刺疗法治疗慢性荨麻疹 30 例临床疗效观察[J]. 海南医学,2013,16(24):2449-2450.
- [11] Nicolas JM. The metabolic profile of second-generation antihistamines[J]. Allergy,2000,55(60):46-52.
- [12] Woo YR, Jung KE, Koo DW, et al. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis[J]. Ann Dermatol,2015,27(4):423-430.
- [13] Rorie A, Goldner WS, Lyden E, et al. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2014,112(4):376-382.
- [14] Huang TY, Yang W L, Yin JW, et al. Biomarkers for acute-phase response and coagulation/fibrinolysis in patients with chronic urticaria: a correlation study[J]. Chin J Dermatol,2014,47(7):473-476.
- [15] Grzanka A, Machura E, Mazur B, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticarial[J]. J Inflamm(Lond),2014,11(1):2.

(2017-05-11 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 3001 页)

- [7] 李顺民,周小舟,郑义候,等. 健脾益肾方对慢性肾功能衰竭大鼠营养状态的影响[J]. 广州中医药大学学报,2003,20(3):230-232.
- [8] 陈剑平,张尚斌,郑平,等. 正交试验优化健脾益肾丸的水提工艺[J]. 中国药房,2016,27(34):4833-4834,4835.
- [9] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med,2013,158(11):825-830.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
- [11] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m²[J]. Am J Kidney Dis,2010,56(3):486-95.

- [12] 余艳林,黄雪霞,王琳. 广西地区 100 例慢性肾衰竭中医证型分布调查研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(6):153-155.
- [13] 赵静,刘宝利,孟元. 中成药治疗慢性肾衰竭现状分析[J]. 北京中医药,2014,33(5):368-369.
- [14] 唐君,赵刚. 赵刚教授补脾益肾软坚散结法治疗慢性肾衰竭临床经验[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(5):216-217.
- [15] 赵园园. 徐军建治疗慢性肾功能衰竭经验[J]. 实用中医药杂志,2016,32(6):605-605,606.
- [16] 姚敏,周恩超. 从虚与毒论治慢性肾衰竭[J]. 四川中医,2016,34(11):34-36.
- [17] 冯培云,刘冰冰,张守琳. 赵振昌教授以瘀立法治疗慢性肾衰经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(6):64-66.
- [18] 韦弦,李顺民. 李顺民从脾论治五脏病医案 4 则[J]. 新中医,2016,48(12):145-146.
- [19] 宋高峰. 李顺民辨治糖尿病肾病经验撷英[J]. 江西中医药,2016,47(9):32-33.

(2017-08-03 收稿 责任编辑:张文婷)