

泻下通瘀法治疗流行性出血热急性 肾功能衰竭的临床研究

南京中医学院 周仲瑛 金妙文 符为民 汪君梅 周珉 王志英

急性肾功能衰竭临床表现为少尿或尿闭、代谢紊乱、尿毒症等一组危重综合征,是导致死亡的主要原因之一。流行性出血热(下简称出血热)少尿期多有不同程度的急性肾功能衰竭。据其临床表现,属于中医学“癃闭”、“小便不通”、“关格”等病证范围,主要病机为瘀热水毒壅阻下焦,并有不同程度的阴津或津气的耗伤。为此,我们采用泻下通瘀为主,兼以滋阴利水的治法,研制成中药泻下通瘀合剂,于1982~1988年先后治疗出血热急性肾功能衰竭202例,自1985~1988年,随机设西药对照77例,经临床观察中药疗效满意,现分析总结如下。

一、临床资料

1. 一般资料:本组均为住院病例,共279例。其中中药治疗组(下简称治疗组)202例,男性134例,女性68例;年龄最大78岁,最小11岁,平均年龄 38.42 ± 16.83 岁(均值±标准差,下同);入院时间最早为第3病日,最迟者为第10病日,而以第5~8病日为多共152例(75.2%)。西药对照组(下简称对照组)共77例,其中男性54例,女性23例;年龄最大71岁,最小12岁,平均年龄为 43.08 ± 14.38 岁;入院时间最早为第3病日,最迟为第9病日,而以第5~8病日为多共62例(80.5%)。

2. 实验室检查:治疗前两组患者均作必要的化验检查。其中治疗组具少尿倾向(<1000 ml/24 h)者58例、少尿(<400 ml/24 h)者113例、尿闭(<100 ml/24 h)者31例;而对照组分别为21例、44例、12例。血尿素氮(BUN)在 30 mg%以上者治疗组164例(81.2%),对照组59例(76.6%);血肌酐(Cr)在 2 mg%以

上者治疗组93例(检测107例,占86.9%),对照组61例(79.2%);尿蛋白++以上者治疗组197例(97.5%),对照组77例(100%)。

3. 出血热分期:治疗组处于少尿期73例、发热少尿两期重叠87例、低血压少尿两期重叠12例、发热低血压少尿三期重叠30例;对照组分别为30例、32例、5例、10例。

4. 诊断标准:参考卫生部药政管理局主编新药(中药)临床试验指导原则,制订本研究的急性肾衰诊断标准如下:(1)24小时尿量 <1000 ml者;(2)有明显肾脏损害,尿蛋白定性+~++以上并持续2~3天以上,尿检有红细胞、管型或肉眼血尿及尿膜,BUN >20 mg%,Cr >2 mg%者;(3)肾区有叩击痛,小腹胀满或拒按,烦躁或神志不清,呕恶频繁,外渗现象明显者。

二、治疗方法

治疗组:以中药泻下通瘀为主,兼以滋阴利水,方宗桃仁承气汤(《温疫论》)、增液承气汤、导赤承气汤等加减。处方:大黄30克,枳实10克,芒硝20克(冲),生地30克,麦冬30克,白茅根30克,桃仁10克,猪苓12克。每剂药制成50 ml,成人每次25 ml,儿童8~10岁每次15 ml,11~14岁每次20 ml,均一日4次口服。危重病人可改为一日6次服。连用3~5天为一疗程,必要时可重复一个疗程。若呕吐频繁不能进药可鼻饲,剂量同上;或行保留灌肠,每次150 ml,一日1~2次。呕吐减轻后改为口服。

对照组:成人每次口服硫酸镁20克,20%甘露醇100 ml,每4~6小时1次,静脉注射;用20~120 mg速尿加入50%葡萄糖液40 ml

内, 酌情 2~12 小时静滴一次。连用 3~5 天为一疗程, 必要时可重复一个疗程。有些患者须作腹膜透析。

两组基础治疗相同。严格控制补液量, 当日补液量为前一日出量加 500~600 ml, 注意纠正电解质紊乱及酸碱平衡, 每日蛋白质摄入控制在 20 克以下, 热能在 2500 千卡左右, 并采用丙酸睾酮或苯丙酸诺龙以促进蛋白合成。

三、治疗结果和疗效分析

1. 疗效标准: 参考卫生部药政管理局主编新药(中药)临床指导原则, 制订标准如下。

(1) 显效: 药后 4 天内症状及体征消失, 每日尿量 >1000 ml, BUN <20 mg%, Cr <2 mg%, 尿蛋白消失或降至 $\pm \sim +$, 肾功能恢复正常; (2) 有效: 药后 5 天内主症及体征消失或明显减轻, 每日尿量 >400 ml, BUN 下降 60 mg% 以上, Cr 下降 6 mg% 以上, 尿蛋白减少 $++$ 以上, 肾功能明显改善; (3) 无效: 药后 5 天, 症状及体征无改善或加重, 实验室指标变化不明显, 肾功能损害无减轻甚至加重或死亡者。

2. 治疗结果: 表 1 示, 治疗组显效率为 88.6%、总有效率为 96%; 对照组分别为 42.9%、78%。两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。

(1) 肾功能的恢复: 服药后开始排尿时间治疗组为 3.15 ± 2.91 小时, 对照组为 7 ± 2.80 小时, 两组比较差异显著 ($P < 0.01$)。尿量、尿蛋白、血尿素氮及血肌酐的恢复正常时间见表 2, 两组比较以治疗组为短(均为 $P < 0.01$)。

(2) 免疫功能的改善: 两组各对 31 例患者于药前和药后第 7 天、第 15 天各进行细胞免疫功能测定。测定采用 PHA(植物血凝素)皮试法。结果表明, 药前皮试阳性者治疗组 2 例(6.5%), 对照组 1 例(3.2%)。药后 7 天阳性者治疗组 26 例(83.9%), 对照组 20 例

表 1 两组疗效比较

组 别	总例数	显效例 (%)	有效例 (%)	无效例 (%)
治疗组	202	179(88.6)	15(7.4)	8(4.0)
对照组	77	33(42.9)	27(35.1)	17(22.0)

表 2 肾功能实验室指标恢复正常时间(天)比较

实验室指标	对照组(77例) 均值 $\pm$ 标准差	治疗组(202例) 均值 $\pm$ 标准差
尿 量	2.77 ± 1.55	$1.69 \pm 1.05^*$
尿 蛋 白	7.58 ± 5.13	$4.61 \pm 2.57^*$
血尿素氮	9.11 ± 5.93	$5.07 \pm 3.73^*$
血 肌 酐	8.24 ± 4.91	$4.63 \pm 4.04^*$

* 与对照组比较 $P < 0.01$

(64.5%); 药后 15 天阳性者治疗组 31 例(100%), 对照组 24 例(77.4%), 治疗组阳性率明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

治疗组 47 例患者于药前和药后 10 天检测补体 C_3 和 C_3 裂解产物, 同时检测 30 名正常人为对照组。结果显示: 血清补体 C_3 正常人组为 127.2 ± 13.8 mg%, 治疗组药前为 70.68 ± 11.5 mg%, 药后为 102.11 ± 14.21 mg%; 治疗组药前和药后测值均显著低于正常人组(均为 $P < 0.01$), 药后测值较药前有显著提高 ($P < 0.01$)。 C_3 裂解产物正常人组无一人阳性, 治疗组药前 44 例阳性, 药后 8 例阳性; 治疗组药前、药后与正常人组比较均有显著性差异 ($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$), 药后阳性率较药前有明显降低 ($P < 0.01$)。以上结果表明, 出血热病人补体大量消耗, C_3 裂解产物阳性率大幅度增加, 提示病人补体 C_3 分解与合成同时存在, 其补体被激活的程度与临床症状一致, 补体的激活直接影响病程的发展, 尤其是 C_3 裂解产物阳性与肾衰的形成有密切关系。

治疗组中有 35 例于药前、药后 10 天检测了血清 IgE, 同时检测 34 名正常人为对照组。检测结果正常人组为 381.4 ± 151.2 IU/ml, 治疗组药前和药后分别为 2633.63 和 269.4 IU/ml。药后血清 IgE 含量大幅度下降, 提示泻下通瘀合剂具有抗过敏作用, 对过敏性抗体的产生有抑制和调整作用。

(3) 对血液流变学的影响: 两组病例中各有 30 例作血液流变学检测, 检测项目有全血比粘度(高切、低切)、血浆比粘度、红细胞压积、红细胞电泳、血沉等。药前检测一次, 药后隔日检测一次, 直至正常。血液流变学异常

的恢复正常天数, 治疗组(3.56 ± 1.67 天)较对照组(4.67 ± 2.84 天)快, 但经统计学处理两组无显著性差异($P > 0.05$)。

(4) 对甲皱微循环的影响: 两组各对20例作甲皱微循环检测。药前检测一次, 药后隔日检测一次, 直至正常。检测项目有血管形态、清晰度, 管径长短, 血流速度, 外渗, 出血, 按十分法计算。治疗组药前为 7.12 ± 1.43 , 对照组为 6.84 ± 2.56 , 两组情况基本相同($P > 0.05$)。治疗后甲皱微循环障碍恢复正常时间治疗组为 3.14 ± 2.34 天, 对照组为 5.28 ± 3.24 天; 两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

(5) 药后越期情况: 越过多尿期者治疗组有57例(占28.2%), 对照组有5例(占6.5%); 两组比较差异非常显著($P < 0.01$)。

四、毒副反应

据临床观察在服用中药泻下通瘀合剂过程中, 患者绝大多数无明显毒副反应, 其中仅少数病人有恶心呕吐, 但可能与本病自身的消化道症状有关; 个别病人腹泻频多, 经适当减少剂量即可缓解。

五、讨论

本病系由温邪入里, 热毒由气传及营血, 热郁血瘀, 瘀热壅阻下焦, 导致血结水阻所酿成。出血热少尿期的病机主要表现为三实一虚, 三实指热毒、血毒、水毒, 一虚指阴津的耗伤。临床常虚实错杂互见。

应用泻下通瘀合剂后, 若能大便通利, 腑气通畅, 小溲亦可随之增多, 下焦瘀热壅结的病理状态可以得到好转, 肾的气化功能也可获得相应改善。动物实验表明, 本品能增加血清白蛋白, 增加胶体渗透压, 从而减轻肾间质水肿, 使肾血流量明显增加; 同时能降低内脏心、肺、肝、肾脂质过氧化物含量, 从而减轻对内脏细胞的损伤, 有利于肾功能的恢复。

温为阳邪最易伤阴。肠腑津伤, 无水行舟, 故大便秘结不行; 肾阴耗伤, 化源涸竭, 故尿少或闭。滋阴不但可“增水行舟”, 通利腑气, 且可助肾化水, 通利小便。

瘀热下泄, 邪从腑出, 可以达到存阴保津

的目的。据临床观察, 若在发热期一旦出现少尿倾向时, 立即施用下法, 可以减少少尿的发生, 缩短少尿期病程; 即使在发热中、后期亦未见导致低血压休克的情况。动物实验提示泻下通瘀合剂有短暂的升压作用, 故对低血压少尿两期重迭患者仍可应用本药, 这与温病“下不厌早”和“下中有补”等论点颇相符合。实验研究亦表明本品有增加细胞免疫, 缓解补体被激活程度, 并具有抗过敏作用, 使血清IgE产生受到抑制, 肾衰的III型变态反应得到缓解和控制, 从而调节了机体的免疫紊乱, 减轻了脏器损伤, 提高了抗病能力, 有利于肾损的恢复并减少并发症的发生, 这与中医理论是相一致的。

出血热少尿期多有微循环障碍, 常合并有不同程度的出血, 严重者呈多腔道出血。这是由于瘀热里结, 灼伤血络, 迫血妄行所致, 应用凉血化瘀药, 抑阳和阴, 不但无动血之弊, 且可取得散血、止血的效果。若“蓄血”在肾和膀胱, 因血瘀而水停致尿少或闭者, 应用通瘀之品可疏通肾脏壅结的瘀热, 达到通利小便的目的。故在少尿期应用泻下通瘀合剂后, 血细胞的聚集性、粘滞性及甲皱微循环均能明显改善, 说明本药有改善微循环, 防止或减轻腔道出血的作用。

出血热少尿期, 因瘀热壅结, 水津失于输布而致下焦“蓄水”或水毒泛溢肌肤影响他脏者, 在泻下、通瘀、滋阴的同时, 配合行水利尿, 既可促使“邪水”的排泄, 且有助于三焦气化的宣通, 纠正因水津不能敷布而导致的伤阴现象。

总之, 对出血热少尿期的治疗, 主要以泻下通瘀为原则, 它包括下邪热、下瘀血、下水毒等方面, 与滋阴生津法配合, 具有增液通腑、通瘀散结、滋阴利水等多种综合作用。实验研究提示, 泻下通瘀合剂的作用是多方面的, 它能调节机体免疫功能紊乱, 减轻内脏细胞损伤, 改善微循环, 增加血清白蛋白及肾血流量, 恢复肾功能等, 表明本品不仅作用于病变脏器, 而且具有整体综合效应。