

抗纤灵冲剂治疗慢性肾功能衰竭 60 例疗效研究

王 怡¹ 何立群² 郑平东²

摘要 目的:观察活血化瘀、扶正降浊的抗纤灵冲剂治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的疗效。方法:应用抗纤灵冲剂治疗 60 例 CRF 患者(分早、中期和晚期,有血瘀兼证和非血瘀兼证),观察治疗前后血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血红蛋白(Hb)等变化,并观察抗纤灵冲剂及其主药丹参、大黄对 5/6 肾切除制成的 CRF 大鼠的 Scr、BUN 等指标的影响。临床与动物实验均用蒙诺治疗作为对照组观察。结果:抗纤灵冲剂治疗 CRF 患者显效加有效率为 63.2%,其中有血瘀兼证的早中期 CRF 患者显效加有效率达 90%。实验研究显示,与模型组比较,抗纤灵冲剂能降低 CRF 大鼠的 Scr 和 BUN,提高 Hb,丹参、大黄亦有降低 Scr 的作用($P<0.05$)。结论:抗纤灵冲剂能延缓慢性肾功能衰竭的进展,尤其对于早中期有血瘀兼证的 CRF 患者疗效显著。

主题词 肾功能衰竭,慢性/中医药疗法 @ 抗纤灵冲剂

我们通过对抗纤灵冲剂治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的研究,观察活血化瘀、扶正泄浊的抗纤灵冲剂的临床疗效,并通过动物实验来验证,试图为临床提供治疗 CRF 疗效确切的中成药制剂。

1 临床研究

1.1 临床资料

1.1.1 诊断标准:有慢性肾脏病史,出现血肌酐(Scr)增高及 CRF 症状,排除急性肾功能衰竭者,诊断为 CRF,并根据肾功能损害的不同程度,分为 4 个阶段^[1]:(1)肾功能不全代偿期:Scr 133~177 $\mu\text{mol/L}$, (2)肾功能不全失代偿期:Scr 178~442 $\mu\text{mol/L}$, (3)肾功能衰竭期:Scr 443~707 $\mu\text{mol/L}$, (4)尿毒症期:Scr>707 $\mu\text{mol/L}$ 。

瘀血兼证诊断标准:面色晦暗或唇暗,腰痛固定或刺痛,肌肤甲错或肢体麻木,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,脉涩。凡具备任何 2 项者,即辨证为兼有血瘀证。参照中华全国中医学会第三次中医肾病学术会议意见^[2]。

1.1.2 病例选择标准:临床诊断为 CRF,Scr 为 133~884 $\mu\text{mol/L}$ 。其中 Scr 在 133~442 $\mu\text{mol/L}$ 的代偿期和失代偿期 CRF 患者 60 例,随机分为蒙诺对照组(对照组)30 例,抗纤灵冲剂 A 治疗组(A 治疗组)30 例,两组一般情况基本相同。Scr 在 443~884 $\mu\text{mol/L}$ 的进

入 CRF 衰竭期以后的患者 30 例,为抗纤灵冲剂 B 治疗组(B 治疗组)。

1.2 治疗方法:治疗组用抗纤灵冲剂(组成:丹参 15g,大黄 15g,牛膝 10g,当归 10g,桃仁 10g,由本院中药制剂室加工成冲剂,每包 10g),每日 3 次,每次 1 包口服。对照组予蒙诺(成分:福辛普利钠,由中美上海施贵宝制药有限公司生产),每次 10mg,每日 1 次口服。各组患者均采用优质低蛋白饮食、控制血压(治疗组避免使用 ACEI 类及血管紧张素 II 受体拮抗剂降压药)、纠正酸中毒、平衡电解质、抗感染等对症处理。两个月为 1 个疗程,一般观察 1~2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状:神疲乏力、头昏头晕、腰膝酸软、纳呆、恶心、呕吐、水肿、夜尿频多等。

1.3.2 实验室指标:Scr、血尿素氮(BUN)、血红蛋白(Hb)、血浆白蛋白(Alb)等。

1.3.3 统计学方法:数据用均数±标准差表示。同组治疗前后比较用 t 检验。

1.4 治疗结果

1.4.1 疗效标准:根据 1997 年全国中医肾病学术会议疗效标准^[3]。显效:Scr 下降值>30%,自觉症状显著改善,主要症状消失。有效:Scr 下降值 15%~30%,临床症状明显改善。改善:Scr 下降未达 15%,临床症状改善。无效:Scr 及临床症状无改善或加重。

1.4.2 近期疗效观察结果:对照组 30 例患者中,显效 5 例,有效 6 例,好转 10 例,无效 9 例,显效加有效率 36.7%。服用抗纤灵冲剂的治疗组 60 例患者中,显效 9 例,有效 29 例,好转 11 例,无效 11 例,显效加有效率 63.2%,与对照组比较,具有统计学意义($P<0.05$)。其中 Scr $\leq$ 442 $\mu\text{mol/L}$ 的 A 治疗组 30 例患者中,显效 7 例,有效 17 例,好转 3 例,无效 3 例,显效加有效率 80%,与对照组比较,具有显著的统计学意义($P<0.01$)。Scr 在 443~884 $\mu\text{mol/L}$ 的 B 治疗组 30 例患者中,显效 2 例,有效 12 例,好转 8 例,无效 8 例,显效加有效率 46.7%。

1.4.3 3 组 CRF 患者治疗前后肾功能指标变化比较:表 1 示,对照组 Scr、BUN 治疗前后比较无统计学差异($P>0.05$);A 治疗组患者治疗后 Scr 及 BUN 较治疗前有降低,具有统计学意义($P<0.05$),而其血

基金项目:教育部骨干教师资助计划项目(200035)

1 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肾内科,上海市虹口区甘河路 110 号(201500)

2 上海中医药大学附属曙光医院肾内科

收稿日期:2002-08-05;修回日期:2002-10-20

表 1 3 组 CRF 患者肾功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	Hb(g/L)	Alb(g/L)
对照组	治疗前	30	257.80±82.84	11.66±4.62	93.92±21.76	39.05±5.63
	治疗后	30	236.67±111.31	11.24±4.81	91.23±16.55	39.72±6.05
A 治疗组	治疗前	30	272.27±84.40	14.03±4.67	91.14±26.19	40.03±5.41
	治疗后	30	216.97±106.14*	11.12±4.71*	96.71±14.94	39.50±5.35
B 治疗组	治疗前	30	609.43±137.97	23.62±8.25	79.68±22.55	39.53±4.33
	治疗后	30	553.20±143.06	20.59±7.06	80.73±17.76	38.87±4.12

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。下表同

表 2 两治疗组 CRF 血瘀证及非血瘀证患者肾功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	分型		例数	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
A 治疗组	血瘀证	治疗前	20	269.40±83.15	13.42±4.53
		治疗后	20	192.30±84.13* ^a	10.10±4.55*
	非血瘀证	治疗前	10	278.00±91.12	15.26±4.96
		治疗后	10	266.30±131.52	13.17±4.57
B 治疗组	血瘀证	治疗前	19	552.68±92.76	21.51±5.08
		治疗后	19	482.32±108.16*	18.02±5.17*
	非血瘀证	治疗前	3	485.33±8.39	13.53±2.15
		治疗后	3	582.33±75.88	17.90±4.42
	血瘀证	治疗前	8	790.75±61.67	32.41±8.36
		治疗后	8	710.63±103.62	27.71±7.28

Hb、Alb 虽略有增高,但无统计学意义($P > 0.05$);进入衰竭期以后的 CRF 患者应用抗纤灵冲剂治疗后,SCr 及 BUN 无统计学意义。

90 例 CRF 患者中,有瘀血兼证者 66 例,占 73.3%。其中 60 例 SCr $\leq$ 442 $\mu\text{mol/L}$ 的早中期 CRF 患者,兼有血瘀证者 39 例(其中对照组 19 例,A 治疗组 20 例)占 65%。22 例衰竭期(晚期)CRF 患者,有血瘀兼证者 19 例,占 86.4%。8 例尿毒症期(终末期)慢性 CRF 患者均有血瘀兼证。服用抗纤灵冲剂的 60 例治疗组患者中有血瘀兼证者 17 例,显效 8 例,有效 24 例,好转 10 例,无效 5 例,显效加有效率 68.1%。其中 20 例早中期 CRF 有血瘀兼证患者中,显效 6 例,有效 12 例,好转 2 例,显效加有效率达 90%。60 例治疗组 CRF 患者治疗前后肾功能变化按有无血瘀兼证进行比较。表 2 示,与治疗前比较,用抗纤灵冲剂治疗后,早中期及晚期(衰竭期)有血瘀兼证的 CRF 患者 SCr、BUN 均有下降,具有统计学意义($P < 0.05$);有血瘀兼证的终末期 CRF 患者 SCr、BUN 略有下降,但因例数少、离均差大,无统计学意义($P > 0.05$);而无血瘀兼证的各期 CRF 患者肾功能均无明显改善。

2 实验研究

2.1 材料:成年雄性 SD 大鼠 80 只,6~8 周龄,体重 180 $\pm$ 10g。

2.2 方法及观察指标

2.2.1 模型制作:大鼠适应 1 周后,其中 70 只采用

Platt 法 5/6 肾切除制作大鼠 CRF 模型。假手术组 5 只同期手术,仅背部切口分两次剥离左右肾包膜,保留肾上腺。

2.2.2 分组给药:80 只大鼠均自由饮水,普通饲料喂养。其中 70 只肾切除大鼠根据手术两周后断尾采血所测血肌酐平均分为模型组、蒙诺组、复方组、丹参组、大黄组。每组 14 只,组间无统计学差异。根据大鼠剂量 1:20 换算给药。蒙诺组予以蒙诺溶液灌胃。复方组予以抗纤灵冲剂配成溶液灌胃。丹参组予以丹参水煎剂灌胃,大黄组予以大黄水煎剂灌胃,模型组、假手术组(5 只)和正常组(5 只未进行手术)同时开始每天蒸馏水灌胃 1 次。灌胃 2 个月后结束。

2.2.3 观测指标:腹主动脉无菌采血 5~8ml 备测。检测血 BUN、SCr、Hb 等指标。并取出肾脏,切取部分组织 HE 和 PAS 染色,光镜观察。另取一条肾组织做电镜观察。

2.2.4 统计学方法:数据用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较用 t 检验。

2.3 结果:在实验过程中有些大鼠在实验中期死亡,经统计死亡率分别为:模型组 3/14、蒙诺组 2/14、复方组 2/14、丹参组 2/14、大黄组 4/14。各组 CRF 实验大鼠治疗、观察 2 个月后的 SCr、BUN 及 Hb 等指标的统计数据及比较见表 3。因假手术组与正常组所观察的各项指标均比较接近,因此在统计时我们把这两组归为一组。

表 3 各组实验大鼠治疗后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)
正常及假术组	10	42.60 $\pm$ 11.96**	9.10 $\pm$ 1.24**	172.50 $\pm$ 5.56**	7.48 $\pm$ 0.77*
模型组	11	185.91 $\pm$ 62.54	33.44 $\pm$ 13.05	131.27 $\pm$ 19.82	6.21 $\pm$ 1.20
蒙诺组	12	129.08 $\pm$ 35.07*	27.23 $\pm$ 9.57	148.58 $\pm$ 23.02	6.77 $\pm$ 1.14
复方组	12	116.00 $\pm$ 23.35**	22.82 $\pm$ 6.15*	150.18 $\pm$ 15.18*	7.28 $\pm$ 0.64*
丹参组	12	128.67 $\pm$ 64.79*	26.33 $\pm$ 12.12	142.82 $\pm$ 21.29	7.06 $\pm$ 0.66*
大黄组	10	129.10 $\pm$ 36.30*	25.06 $\pm$ 9.69	139.60 $\pm$ 16.48	7.00 $\pm$ 0.94

与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

从表 3 可看出,模型组和正常及假术组比较,SCr、BUN、Hb、血 RBC 均有显著变化,说明 5/6 肾切除制造的 CRF 模型成功。各治疗组较模型组比较,SCr 均有下降,有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);其中抗纤灵复方组 SCr 下降明显,而且复方组大鼠的 BUN、Hb、血 RBC 与模型组比较均有改善,具有统计学意义($P < 0.05$),而其他治疗组的这些指标与模型组比较无统计学差异($P > 0.05$)。

病理观察:光镜下正常组和假手术组肾皮质内肾小球形态、结构正常。模型组肾小球有不同程度的萎缩、玻璃样变,小球基底膜增厚,囊周纤维化,肾小管有扩张和萎缩,刷状缘 PAS 反应减弱,间质有大量炎症细胞浸润,伴明显的纤维增生。抗纤灵冲剂复方组少数肾小球有上述病变,多数肾小球未明显萎缩,轻度玻璃样变,基底膜较薄,肾小管扩张和萎缩较轻,刷状缘 PAS 反应较强,间质可见少量炎症细胞浸润和轻度纤维增生。蒙诺组、大黄组、丹参组均有一定程度的改善。电镜下正常组和假手术组内皮细胞胞质结构完好。模型组见足细胞之足突广泛融合甚至消失,基底膜增厚,间质细胞胞质区见大量无定形空变,线粒体严重破坏模糊,溶酶体增多。抗纤灵冲剂复方组足突结构清晰,基本正常,部分区域可见轻度融合,基底膜增厚不明显,系膜细胞、内皮细胞、上皮细胞的结构基本正常或接近正常。其它各组可见与模型组类似的病变,但有改善。

3 讨论

慢性肾功能衰竭总属正虚邪实。肾病日久,气血亏虚,气机不畅,气滞血瘀,络脉阻塞,最后导致肾脏瘀血内阻,而致肾病益甚。邪实诸证中,一般均认为血瘀证占标证之首^[4,5]。临床病例表现,亦多见血瘀证如舌质暗或有瘀斑瘀点、脉涩、面色晦暗等,并伴有正气亏虚、邪浊内滞的表现。我们本次研究观察的 90 例 CRF 患者中,辨证有血瘀证者 66 例,占 73.3%。在疾病进行性发展过程中,随着肾功能衰减,血瘀兼证率进行性上升,衰竭期及尿毒症期血瘀兼证率显著高于代偿期和失代偿期,验证了“久病入络为血瘀”的中医观点。基于

此,我们研制了在扶正祛邪基础上着重活血化瘀的抗纤灵冲剂。方中丹参、制大黄为主药,丹参益气补血活血,制大黄清热泻浊活血,配以当归、牛膝益肾补血活血、桃仁加强祛瘀活血之功。其中丹参、大黄性偏寒,当归性温,牛膝、桃仁性平。纵观全方,以活血为特征,兼以扶正泻浊,攻补兼施,温凉并用,使泻而不伤正,补而不滞邪。

我们的近期临床疗效观察显示,服用抗纤灵冲剂的治疗组 60 例患者中,显效加有效率 63.2%;其中 SCr $\leq 442\mu\text{mol/L}$ 的 30 例 CRF 患者中,疗效尤为显著,显效加有效率达 80%;SCr443~884 $\mu\text{mol/L}$ 的 30 例 CRF 衰竭期及尿毒症期患者中,疗效相对较差,显效加有效率为 46.7%。蒙诺治疗的 30 例 SCr $\leq 442\mu\text{mol/L}$ 的早中期 CRF 患者中,显效加有效率为 36.7%。我们的实验研究显示,抗纤灵冲剂和蒙诺均有显著降低 SCr 和 BUN 的作用。目前国内外研究发现 ACEI 类药物能改善肾小球硬化和间质纤维化,能延缓 CRF 的进展^[6]。蒙诺作为 ACEI 类的代表药物之一,已广泛应用于临床。从我们的临床观察来看,抗纤灵冲剂治疗 CRF 的近期疗效优于蒙诺,尤其对于早中期 CRF 疗效显著。实验研究显示,与模型组相比,抗纤灵冲剂还有提高 RBC 和 Hb 的作用。

单味药实验研究发现,丹参和大黄均有降低 SCr 和 BUN 的作用,对于改善贫血效果不显著。抗纤灵冲剂复方组在动物实验中有改善贫血作用,可能与其复方中含有当归等补血药物有关。此需我们再进一步作其它单味药研究证实。

参考文献

- 1 王海燕. 肾脏病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:1385.
- 2 何绍芳. 现代中医内科学. 第 2 版. 北京:中国中医药科技出版社,1991:369.
- 3 中国中医药与中医肾病专业委员会. 第十二届全国中医肾病学术会议论文汇编. 1997:75.
- 4 中国中医药学会内科肾病专业委员会. 中医临床肾脏病学. 上海:上海科学技术出版社,1997:53.
- 5 阳晓,朱文峰,周小舟,等. 慢性肾衰患者不同阶段病机证候特点临床分析. 中医杂志,2000,41(6):350-352.
- 6 张丹煜. 肾脏疾病 ACEI 的应用进展. 国外医学泌尿系统分册,1998,18(1):14-17.