

临床 研究

肾衰胶囊延缓失代偿期慢性肾功能衰竭
进展 39 例临床观察

李淑菊* 张佩青* 黄彦彬* 指导:张 琪*

摘要 目的:探讨肾衰胶囊延缓慢性肾功能衰竭(CRF)进展及抗肾间质纤维化的机理。方法:74 例失代偿期慢性肾功能衰竭患者随机分为治疗组和对照组,观察两组血清尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(Ccr)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)的变化,尿蛋白(uPro)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)及临床症状和体征的改善情况。结果:肾衰胶囊治疗后,CRF 患者 BUN、SCr 下降,Ccr 上升,血清 ColⅣ、PCⅢ、LN 下降,尿蛋白、尿 β_2 -微球蛋白下降,除 LN 外,其他各项与对照组比较差异均有显著性($P<0.05$),临床症状和体征改善明显。结论:肾衰胶囊通过降低血清 BUN、SCr,升高 Ccr,改善肾功能,从而延缓慢性肾功能衰竭进展;减少细胞外基质、ColⅣ、LN 的沉积,从而干预肾间质纤维化。

主题词 肾功能衰竭,慢性/中医药疗法 @ 肾衰胶囊

Clinical Observation on Shenshuai Capsule for Delaying Advance of 39 Cases of Chronic Renal Failure at Decompensation Phase

Li Shuju, Zhang Peiqing, Huang Yanbin, et al.

(Heilongjiang Provincial Academy of TCM, Harbin 150036)

Objective: To probe into the mechanism of Shenshuai Capsule in delaying advance of chronic renal failure (CRF) and against interstitial renal fibrosis. **Methods:** 74 cases of CRF at decompensation phase were randomly divided into a treatment group and a control group. Changes of their serum urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr), endogenous creatinine clearance rate (Ccr), collagen Ⅳ (Col Ⅳ), procollagen Ⅲ (PC Ⅲ), laminin (LN), and improvement of urinary protein (uPro), urinary β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and clinical symptoms and signs were observed. **Results:** After treatment of Shenshuai Capsule, BUN, SCr, Col Ⅳ, PC Ⅲ, LN, urinary protein and β_2 -MG decreased and Ccr increased in the treatment group, with a significant differences between the two group in the above mentioned indexes except LN ($P<0.05$); And the clinical symptoms and signs improved. **Conclusion:** Shenshuai Capsule delays the advance of chronic renal failure by means of decreasing BUN, SCr and increasing Ccr and improving renal function; and reduces the deposition of extracellular substrate, Col Ⅳ and LN so as to interfere interstitial renal fibrosis.

Key Words Renal failure, chronic/TCM therapy @ Shenshuai Capsule

慢性肾功能衰竭(CRF)是指所有原发性或继发性慢性肾脏疾患所致进行性肾功能损害所出现的一系列症状或代谢紊乱组成的临床综合征。肾衰胶囊是张琪教授经过多年的临床实践总结出的治疗慢性肾功能衰竭的有效方剂,现通过临床观察研究其治疗机理。

1 临床资料

1.1 一般资料:选择慢性肾功能衰竭脾肾气虚、湿浊瘀血型失代偿期患者 74 例,均为 2002 年 3 月~2004 年 3 月黑龙江省中医研究院肾二科住院和门诊患者,随机分为治疗组和对照组。治疗组 39 例,男 17 例,女 22 例,住院 12 例,门诊 27 例,年龄(45.31±11.92)岁,病程(21.97±10.94)个月。对照组 35 例,男 14 例,女 21 例,住院 11 例,门诊 24 例,年龄(43.20±11.09)

岁,病程(21.82±11.81)个月。治疗组原发病为慢性肾小球肾炎 18 例,慢性肾盂肾炎 12 例,高血压肾病 2 例,药物性肾损害 7 例。对照组原发病为慢性肾小球肾炎 17 例,慢性肾盂肾炎 11 例,高血压肾病 1 例,药物性肾损害 6 例。两组患者性别、年龄、病程及原发病经统计学分析差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准:西医诊断标准参照《中华内科杂志》编委会肾脏病专业组 1993 年拟定标准^[1]制定。(1)慢性肾功能衰竭诊断标准:内生肌酐清除率(Ccr)<80ml/分钟;血肌酐(SCr)>133 μ mol/L;有慢性肾脏疾病或累及肾脏的系统性疾病病史。(2)慢性肾功能衰竭临床分期标准:肾功能不全代偿期 Ccr50~80ml/分钟,SCr133~177 μ mol/L;肾功能不全失代偿期 Ccr20~50ml/分钟,SCr178~442 μ mol/L;肾功能衰竭期 Ccr10~20ml/分钟,SCr443~707 μ mol/L;尿毒症期 Ccr<10ml/分钟,SCr>707 μ mol/L。中医证候诊断标准参照

* 黑龙江省中医研究院肾二科,黑龙江省哈尔滨市香坊区三辅街 142 号(150036)

收稿日期:2004-09-28;修回日期:2004-12-28

《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》^[2]。(1)脾肾气虚证主症:倦怠乏力,气短懒言,食少纳呆,腰酸膝软;次症:脘腹胀满,大便不实,口淡不渴,舌淡有齿痕,脉沉细。(2)湿浊证主症:恶心呕吐,肢体困重,食少纳呆;次症:脘腹胀满,口中黏腻,舌苔厚腻。(3)血瘀证主症:面色晦暗,腰痛;次症:肌肤甲错,肢体麻木,舌质紫暗或有瘀点瘀斑,脉涩或细涩。

1.3 病例纳入标准:(1)符合慢性肾功能衰竭失代偿期、脾肾气虚兼夹湿浊、血瘀证的辨证标准,辨病与辨证相结合。(2)感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等得到有效控制。(3)年龄 18~65 岁。

1.4 排除标准:(1)年龄在 18 岁以下或 65 岁以上。(2)妊娠或哺乳期妇女,或对本治疗措施不能耐受者。(3)伴有心血管、肝脏和造血系统等严重原发性疾病者,过敏体质或对多种药物过敏者。(4)无法合作者,如精神病患者。(5)因可逆性因素造成的一过性肾功能不全者(如肾病综合征伴有一过性氮质血症)。(6)未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。(7)排除慢性肝病、肺间质纤维化等影响纤维化指标的疾病。(8)接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者。(9)对慢性肾功能不全有加重因素的患者。

2 治疗及观察方法

2.1 基础治疗:包括严格控制血压,纠正水、电解质紊乱和酸碱平衡,纠正贫血,优质低蛋白、低磷、高钙饮食,预防感冒,禁用肾毒性药物,尽量卧床休息。

2.2 观察方法:治疗组在基础治疗基础上口服肾衰胶囊(组成:太子参、白术、茯苓、菟丝子、熟地黄、淫羊藿、

黄连、大黄、草果仁、半夏、桃仁、红花、赤芍、丹参、甘草,黑龙江省中医研究院院内制剂),每次 10 粒(0.5g/粒),每日 3 次;对照组在基础治疗基础上口服尿毒清颗粒剂(广州康臣药业有限公司生产,批号:Z10970122),每次 1 袋(5g/袋),每日 4 次。疗程均为 6 个月。

2.3 统计学方法:计量资料用 t 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,等级资料用 $Ridit$ 分析。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准

3.1.1 肾功能判定标准:参照《实用肾脏病学》^[3]有关标准。(1)肾功能改善:血肌酐水平能逐渐下降,月下降值 $\geq 0.884 \mu\text{mol/L}$;Ccr 增加 $\geq 10\%$ 。(2)肾功能稳定:血肌酐月下降值平均 $< 0.884 \mu\text{mol/L}$ 或月上升值平均 $0.884 \mu\text{mol/L}$;Ccr 无降低或增加 $< 10\%$ 。(3)无效:血肌酐月上升值平均 $\leq 0.884 \mu\text{mol/L}$;Ccr 降低。Ccr 用血肌酐值推算。

3.1.2 证候疗效判定标准:参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》^[2]的症状分级量化表计分。其中无症状记为 0 分,轻度记为 1 分,中度记为 2 分,重度记为 3 分。改善:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;稳定:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

计算公式(尼莫地平法):(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

3.2 两组总疗效比较:治疗组 39 例,改善 18 例,稳定

表 1 两组患者治疗前后临床症状、体征比较

项 目	治疗组(39 例)					对照组(35 例)				
	治疗前	改善	稳定	无效	有效率(%)	治疗前	改善	稳定	无效	有效率(%)
倦怠乏力	33	25	5	3	90.91	31	13	9	9	70.97
气短懒言	20	12	6	2	90.00	19	5	7	7	63.16
食少纳呆	22	11	8	3	86.36	20	6	6	8	60.00
脘腹胀满	17	9	5	3	82.35	15	3	6	6	60.00
大便不实	23	12	3	8	65.22	18	9	2	7	61.11
腰膝酸软	34	24	6	4	88.24	28	8	9	11	60.71
肢体困重	13	6	4	3	76.92	15	3	6	6	60.00
肢体麻木	8	5	2	1	87.50	9	1	3	5	44.44
恶心呕吐	9	3	3	3	66.67	10	3	3	4	60.00
口中黏腻	12	5	3	4	66.67	16	7	3	6	62.50
便 干	22	10	5	7	68.18	19	8	1	7	63.16
面色晦暗	26	17	5	4	84.62	25	8	8	9	64.00
腰 痛	19	10	7	2	89.47	14	3	5	6	57.14
舌淡胖有齿痕	29	16	8	5	82.76	29	8	10	11	62.07
舌边瘀点瘀斑	5	1	3	1	80.00	3	1	1	1	66.67
舌质紫暗	7	3	2	2	71.43	5	1	2	2	60.00
舌苔白厚腻	30	15	5	10	66.67	32	18	2	12	62.50

表2 两组患者治疗前后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	Ccr(ml·min)
治疗组	39	治疗前	11.92 $\pm$ 1.53	296.98 $\pm$ 83.23	37.35 $\pm$ 9.22
		治疗后	9.77 $\pm$ 1.02 [△]	237.02 $\pm$ 71.09 [*]	43.37 $\pm$ 8.91 [*]
对照组	35	治疗前	14.78 $\pm$ 5.22	302.44 $\pm$ 83.23	35.87 $\pm$ 8.89
		治疗后	11.49 $\pm$ 3.18 [*]	273.98 $\pm$ 80.81 [△]	39.09 $\pm$ 8.16

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后 uPro、尿 β_2 -MG 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	uPro(g·24h)	尿 β_2 -MG(mg·L)
治疗组	39	治疗前	1.54 $\pm$ 0.91	3.07 $\pm$ 1.39
		治疗后	0.95 $\pm$ 0.65 [△]	2.27 $\pm$ 0.72 [△]
对照组	35	治疗前	1.71 $\pm$ 0.97	3.10 $\pm$ 1.19
		治疗后	1.28 $\pm$ 0.76 [*]	2.70 $\pm$ 0.71

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。下表同

表4 两组患者治疗前后血清纤维化指标比较(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PC-Ⅲ	ColⅣ	LN
治疗组	39	治疗前	241.90 $\pm$ 30.89	129.01 $\pm$ 32.24	90.22 $\pm$ 10.35
		治疗后	224.29 $\pm$ 11.15 [△]	94.91 $\pm$ 11.93 [△]	84.46 $\pm$ 5.18 [*]
对照组	35	治疗前	242.55 $\pm$ 25.75	128.27 $\pm$ 32.47	91.53 $\pm$ 6.74
		治疗后	230.13 $\pm$ 12.02 [*]	103.24 $\pm$ 16.71 [△]	88.27 $\pm$ 5.51 [*]

13例,无效8例,总有效率为79.49%。对照组35例,改善11例,稳定9例,无效15例,总有效率为57.14%。治疗组总疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后临床症状、体征比较:表1示,治疗组在改善倦怠乏力、气短懒言、腰膝酸软、食少纳呆等方面均明显优于对照组,两组比较差异具有显著性($P < 0.05$)。在改善湿浊证如恶心、呕吐、口干黏腻等方面与治疗组相当($P > 0.05$)。说明肾衰胶囊在补脾补肾方面优于尿毒清颗粒。

3.4 两组患者治疗前后肾功能比较:表2示,两组在降低BUN方面,治疗前后比较差异均有显著性($P < 0.01$),且治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗组在降低SCr、升高Ccr方面有明显疗效($P < 0.01$),而对照组疗效不明显。

3.5 两组患者尿蛋白(uPro)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)比较:表3示,两组治疗后尿蛋白下降,与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。尿 β_2 -微球蛋白治疗后下降,治疗组治疗前后比较差异有显著性($P < 0.01$),对照组治疗前后差异无显著性,两组治疗后比较差异有显著性($P < 0.05$)。说明肾衰胶囊可明显降低尿蛋白、尿 β_2 -微球蛋白,其疗效显著优于尿毒清颗粒。

3.6 两组患者血清纤维化指标比较:表4示,两组治疗后血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)、层粘连蛋白(LN)含量明显降低,与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组间比较,治疗后PCⅢ、ColⅣ含量差异有显著性($P < 0.05$),但LN含量差异无显著性($P > 0.05$)。

4 讨论

通过大量临床观察及实践,张琪教授认为,慢性肾功能衰竭脾肾两虚贯穿疾病始终,其病机复杂,多呈正虚邪实、虚实夹杂、寒热互见之证,其中脾肾衰败,湿浊水毒潴留,正虚邪实是病机的关键。在辨治过程中,当分清标本缓急,攻补兼施,正邪两顾,以补脾肾、泻湿浊、解毒活血为法。肾衰胶囊方中太子参补气健脾,既补脾气又养胃阴,为清补之品,熟地黄补血滋阴,益精填髓,大黄色味苦寒,攻积导滞,解毒活血,三药共奏补脾肾,泻湿浊,解毒活血之功。白术苦温燥湿,健脾补中,与太子参相伍可补中气,燥脾湿,正合CRF患者脾虚不运、湿浊中阻之证;茯苓健脾补中,淡渗利湿,三药伍以甘草成四君子汤,可达“气足脾运,饮食倍进”,“余脏受荫而色泽身强”之效。菟丝子性甘温,温而不燥;淫羊藿辛甘而温,温肾助阳,与熟地黄三味药阴阳并补,补肾填精,滋阴养血。治疗CRF患者气血不足、脾肾虚弱、阴阳俱虚而见乏力倦怠,精力不振,稍劳则剧的症状。黄连苦寒,可泻热解毒,有助大黄泄热解毒之功。草果仁辛温燥烈,善除中焦脾胃之寒湿,CRF患者因氮质潴留而湿毒内蕴者,非此不除,但多湿蕴化热,故与大黄、黄连共用,既不苦寒伤胃,又无辛燥耗阴之弊,使湿浊毒热得以蠲除。

现代医学研究证实,CRF患者存在高凝血症状态。方中桃仁、红花、丹参、赤芍俱为活血化瘀之品,四药同用,不寒不热,无凉遏热郁之弊,共奏活血化瘀之功,改善肾血液流量,增加肾小球滤过率,抑制肾间质纤维化。半夏归脾、胃经,燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结,与草果仁同为辛温性燥之品,治疗CRF脾失健运,湿浊中阻证。诸药合用,扶正祛邪,消补兼施,补与泻熔为一炉,扶正不留邪,祛邪不伤正,平补平泻,相得益彰,共奏补脾肾、泻湿浊、解毒活血之效,为治疗慢性肾衰竭的有效方剂。

参考文献

- 1 原发性肾小球疾病分型与治疗诊断标准专题座谈会纪要. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131~134.
- 2 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163~164, 167.
- 3 董德长. 实用肾脏病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 1354.