

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.24.010

健脾清化方对脾虚湿热型慢性肾功能衰竭患者微炎症指标的影响

蒋宇峰, 邹 赞, 唐 英, 刘 昕, 何立群*

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海市普安路 185 号, 200021)

基金项目: 上海市卫生局中医药科研基金资助 (2010L023A); 上海市中医药事业发展三年行动计划项目 (ZYSNXXD-CC-YJXY); 上海市中医临床重点实验室项目资助 (14DZ2273200)

摘要 目的 观察健脾清化方对脾虚湿热型慢性肾功能衰竭 (CRF) 患者肾功能的影响及抗微炎症的可能作用机制。方法 70 例 CRF 患者随机分为中药组和西药组, 每组各 35 例, 并设 10 例健康体检者作为健康对照组。两组患者均给予西医常规治疗, 中药组在此基础上给予健脾清化方治疗。治疗 12 周后, 检测两组患者血肌酐 (Scr)、24 小时尿蛋白定量, 比较健康对照组与两组患者 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)、糖基化终末产物 (AGEs) 水平。结果 治疗前中药组和西药组患者 CRP、IL-6、AGEs 显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), 治疗后中药治疗组 Scr、CRP、IL-6、AGEs 较治疗前显著下降, 且治疗后显著低于西药组 ($P < 0.05$)。中、西药组患者治疗前后 24 小时尿蛋白定量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 健脾清化方结合西医治疗能改善脾虚湿热型 CRF 患者肾功能, 其抗微炎症状态机制可能与调节 CRP、IL-6 及 AGEs 水平有关。

关键词 健脾清化方; 慢性肾功能衰竭; 微炎症; 糖基化终末产物

慢性肾功能衰竭 (chronic renal failure, CRF) 是各种原发性或继发性肾脏疾病引起的肾功能进行性损害, 最后进展为终末期肾病 (ESRD)。微炎症状态普遍存在于肾脏疾病进展到终末期肾功能衰竭的任何时间, 促进肾功能恶化或其并发症出现, 且微炎症的程度被认为是提示 CRF 预后的重要指标^[1]。因此, 明确 CRF 患者体内微炎症发生原因与机制, 对早期检测和干预具有重要意义。既往研究表明, 健脾清化方能有效降低脾虚湿热型慢性肾衰竭患者的血肌酐 (Scr) 和尿素氮 (BUN), 并且能提高此类患者的细胞免疫功能^[2]。本研究进一步观察运用健脾清化方对 CRF 患者微炎症状态的影响以及延缓肾功能恶化的可能机制, 报告如下。

1 资料

1.1 诊断标准

参照美国 2002 年慢性肾脏病临床实践指南的诊断标准^[3]。

1.2 中医辨证标准

参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案)》^[4] 中脾虚湿热标准。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准; 原发病均为原发性慢性肾小球肾炎; 肾小球滤过率 (GFR) 30 ~ 59 ml/min, 慢性肾脏病 3 期 (CKD3 期); 24 小时尿蛋白定量 > 0.2 g; 患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

经过血液透析、肾移植的患者; 妊娠或哺乳期妇女; 合并有心血管、肝和造血系统等严重原发性疾病; 精神病患者; 继发性肾脏病; 已知对试验药物过敏者; 依从性差者。

1.5 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月上海中医药大学附属曙光医院肾内科住院或门诊病例 70 例, 应用 SAS 9.2 软件产生的随机数字表, 将纳入病例随机分为中药组 36 例和西药组 34 例。中药组中男 16 例, 女 20 例; 年龄 25 ~ 73 岁, 平均 (51.02 ± 11.25) 岁; GFR (46.23 ± 10.32) ml/min。西药

* 通讯作者: heliqun59@163.com, (021) 53827368

组中男 14 例, 女 20 例; 年龄 27 ~ 75 岁, 平均 (52.18 ± 10.30) 岁; GFR (45.12 ± 12.10) ml/min。两组患者在性别、年龄、GFR 等方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。另选择年龄、性别匹配, 并排除心肝肾等器质性疾病的健康体检者 10 名作为健康对照组, 其中男性 4 例, 女性 6 例, 平均年龄 (51.45 ± 11.35) 岁。

2 方法

2.1 治疗方法

西药组接受常规治疗, 低盐、优质低蛋白饮食; 其他包括控制血糖, 血糖高者予降糖药格列喹酮片控制血糖, 控制欠佳者皮下注射胰岛素; 血压高者予氨氯地平片, 如控制欠佳, 可联合其他降压药物 (血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂类抗高血压药物除外); 调整水、电解质及酸碱平衡等。治疗期间基础治疗措施不变, 除原发病治疗, 去除可逆的加剧因素如酸中毒, 予碳酸氢钠片, 现代营养治疗予 α -酮酸, 纠正贫血, 肾性骨病等并发症治疗。

中药组在西药组基础上予健脾清化方。组成: 党参 15 g、黄芪 15 g、草果仁 6 g、苍术 10 g、黄连片 3 g、酒大黄 9 g, 水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次服。两组疗程均为 12 周。

2.2 观察指标及方法

所有患者及健康体检者分别于清晨空腹采血。CRF 患者采用自动生化仪测定法观察 Scr、24 小时尿蛋白定量以判断患者肾功能变化; C 反应蛋白 (CRP) 应用免疫速率散射比浊法测定, 糖基化终末产物 (AGEs) 及白细胞介素 6 (IL-6) 应用竞争性 ELISA 法检测, 作为微炎症观察指标。10 例健康对照组受试者检测血 CRP、IL-6、AGEs 水平。

安全性评价: 观察胃肠道反应、皮疹, 治疗前后同时检测血常规、便常规、肝功能、电解质、心电图等指标。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验和多组间方差分析。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 Scr、24 小时尿蛋白定量变化比较

表 1 示, 治疗 12 周后, 中药组患者 Scr 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 西药组与治疗前

比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后, 中药组 Scr 水平显著低于西药组 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后, 两组患者 24 小时尿蛋白定量与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 24 小时尿蛋白定量组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组脾虚湿热型 CRF 患者治疗前后 Scr、24 小时尿蛋白定量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	24 小时尿蛋白定量 (g)
中药组	治疗前	36	185.61 ± 65.84	1.02 ± 5.14
	治疗后	36	166.43 ± 45.67 ^{△▲}	0.99 ± 4.37
西药组	治疗前	34	187.58 ± 79.15	1.03 ± 6.45
	治疗后	34	183.56 ± 23.54	1.01 ± 3.04

注: 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后 CRP、IL-6 水平比较

表 2 示, 两组患者与健康对照组比较, CRP 与 IL-6 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 治疗 12 周后, 中药组患者的 CRP、IL-6 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 西药组与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后, 中药组 CRP、IL-6 水平显著低于西药组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组脾虚湿热型 CRF 患者治疗前后 CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/L)
健康对照组	—	10	1.61 ± 0.32	15.35 ± 24.18
中药组	治疗前	36	7.22 ± 1.12 [*]	274.90 ± 48.87 [*]
	治疗后	36	6.01 ± 0.12 ^{*△▲}	258.03 ± 41.35 ^{*△▲}
西药组	治疗前	34	6.96 ± 1.03 [*]	278.15 ± 35.10 [*]
	治疗后	34	6.68 ± 0.35 [*]	270.35 ± 36.45 [*]

注: 与健康对照组比较, $* P < 0.01$; 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后 AGEs 水平比较

表 3 示, 两组患者与健康对照组比较, AGEs 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 治疗 12 周后, 中药组患者的 AGEs 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后, 中药组 AGEs 显著低于西药组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组脾虚湿热型 CRF 患者治疗前后 AGEs 水平比较 ($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
健康对照组	10	13.24 ± 1.45	—
中药组	36	60.20 ± 4.44 [*]	56.15 ± 5.34 ^{*△▲}
西药组	34	59.49 ± 4.59 [*]	58.93 ± 4.67 [*]

注: 与健康对照组比较, $* P < 0.01$; 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 两组患者安全性比较

中药组 3 例和西药组 2 例患者出现血钾升高,经控制饮食、降钾治疗后,恢复正常。中药组 1 例,对照组 2 例患者出现头晕,血压控制欠佳,查头颅 CT 未提示异常,经联合控制血压后症状缓解。西药组 1 例患者出现胸闷不适,经动态心电图监测及心功能检测排除心血管疾病,后对症处理自行缓解。中药组 1 例患者大便隐血实验阳性,肠镜检查无异常,后复查阴性,同前观察治疗。

4 讨论

微炎症状态属于全身性慢性免疫性炎症,是以全身循环中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-6 等单细胞衍生的细胞因子和 CRP 等正相急性时相反应物轻度持续增高,趋化一系列复杂的细胞、生化反应,引起低强度、慢性进展的非显性炎症状态,其实质是免疫性炎症^[5]。Schoming 等^[6]首先提出尿毒症患者普遍存在非微生物感染性质的慢性炎症状态,以 CRP、TNF- α 等单细胞衍生的细胞因子触发的急性时相反应为特征,与心血管并发症密切相关,显著增加终末期肾病的死亡风险。对慢性肾病患者的肾功能与微炎症相关性的研究表明,微炎症状态在多种肾脏病早期就已出现,原发及各种继发肾脏疾病发生发展过程中始终伴随着炎症因子的异常表达^[7]。微炎症状态与 CRF 的发生发展相互作用,互为因果。因此,微炎症状态的控制作为慢性肾脏病防治及预后尤为重要。慢性肾衰状态下,蛋白质非酶促糖基化所形成的糖基化终产物具有广泛的致病作用,血清和组织 AGEs 水平与慢性肾衰微炎症的发生密切相关^[8]。AGEs 通过受体依赖途径,与诱导单核细胞趋化和氧化应激反应,激活信号转导通路,释放细胞分子 CRP、TNF- α 等,引起炎症反应^[9]。在患者血清中,较健康者 AGEs 水平明显升高,因此血清,肾脏组织 AGEs 水平可成为监测慢性肾脏病进展和评价疗效的重要指标。

本研究提示 CRF 患者血中前炎症因子 IL-6、CRP、AGEs 水平较正常健康人明显升高,证明患者体内确存在微炎症状态。其可能机制为终末期肾病患者体内晚期糖基化终末产物和晚期脂质氧化产物积聚导致炎症反应,它们可以与单核/巨噬细胞表面特异性受体结合,分泌大量的黏附分子,并激活 NF- κ B,分泌大量炎症细胞因子如 IL-6、IL-1 及 TNF- α 等,肝脏在这些炎症细胞因子刺激下,分泌

大量急性时相蛋白如 CRP、淀粉样蛋白 (ALL) 等,而 CRF 患者肾脏对炎症因子清除率下降,慢性心功能衰竭、动脉粥样硬化、持续感染、酸中毒均可加剧炎症反应。

中医虽无微炎症状态的病名,但微炎症状态的病理物质是炎症因子,因此可归为中医学“浊毒”“湿热”范畴^[10]。大多数医家认为湿热、痰浊、瘀血和浊毒为主,且一般认为湿热为邪实之首^[11-12]。因此湿热不仅是病理产物,又是新的致病因素,是一种病势胶着、顽固不愈的病理概念。CRF 微炎症状态即可谓是湿热内蕴,所以脾虚则水湿代谢障碍,水湿蕴久而化热,故临床上均存在不同程度的恶心、纳差、呕吐、口苦、口中黏腻等湿热症状。所以推测健脾化湿,则微炎症状态可得到改善。

健脾清化方为治疗 CRF 的有效复方^[13],方中以党参、黄芪健脾益气,黄连、大黄、苍术、草果仁降阴火、清湿热,集清燥、淡渗、和中为一体,具有益气和中、清热化湿之功效。本研究结果表明,健脾清化方在有效降低 Scr 的同时,也能显著降低 CRP 及炎症细胞因子 IL-6 水平,还可降低血浆 AGEs 水平。推测其通过降低 AGEs 的表达,来调控降低 IL-6、CRP 的水平,从而改善肾衰患者微炎症状态。但目前仍缺乏大规模、多中心、随机双盲临床研究,未能监测本方对其他炎症细胞因子及蛋白表达水平的影响,有待于继续从细胞与分子水平进行深入研究。

参考文献

- [1] 郭茹叶,胡顺金.微炎症状态与慢性肾衰竭关系及中医药干预作用的研究进展 [J]. 中医临床杂志,2010,22(3):272-274.
- [2] 吴锋,孙悦,张彤,等.健脾清化方对 CKD2~3 期患者慢性微炎症状态的随机对照多中心研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(6):504-506.
- [3] National Kidney Foundation. K/DOQ Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J kidney Dis, 2002, 39(2 suppl 1): S1-226.
- [4] 中华中医药学会肾病分会.慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8-9.
- [5] 许俊福.维持性透析患者微炎症状态的相关因素分析 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(3): 42-44.
- [6] Schoming M, Eisenhardt A, Ritz E. The micro inflammatory

- state of uremia [J]. Blood Purif, 2000, 18(4): 327-332.
- [7] 孙悦, 何立群. 清热化湿改善慢性肾功能衰竭微炎症状态研究进展 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 440-442.
- [8] 杨爱华, 张小云, 张满生, 等. 慢性肾功能衰竭患者血清晚期糖基化终产物与颈动脉粥样硬化、微炎症的关系 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(21): 3888-3891.
- [9] 文平凡, 黄桂琼. 黄连四物汤治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察及对血清 AGEs 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 921-923.
- [10] 朱辟疆, 周逊, 赵华, 等. 慢性肾功能衰竭微炎症状态与中医证型关系研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(15): 652-653.
- [11] 丁英钧, 王聪慧, 许庆友, 等. 赵玉庸治疗慢性肾功能衰竭经验 [J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1098-1100.
- [12] 王晓光. 张琪教授治疗慢性肾功能衰竭经验介绍 [J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 101-102.
- [13] 陈刚, 何立群. 健脾清化方治疗慢性肾衰竭 53 例临床观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 3(4): 591-593.

Effect of Jianpi Qinghua Formula on Micro-Inflammatory Indicators in Chronic Renal Failure Patients with Spleen Deficiency and Dampness-Heat Syndrome

JIANG Yufeng, ZOU Yun, TANG Ying, LIU Xin, HE Liquan

(Shanghai Shuguang Hospital of Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai, 200021)

ABSTRACT Objective To observe the influence of *Jianpi Qinghua Formula* on renal function of chronic renal failure (CRF) patients with spleen deficiency and dampness-heat syndrome and the possible anti-micro-inflammation mechanism of the formula. **Methods** Seventy cases of CRF patients were randomly divided into a traditional Chinese medicine (TCM) group and a western medicine group, with 35 cases in each. Another 10 people with healthy physical examination results were admitted into a healthy control group. Patients of two groups were given conventional western medicine treatment, while in addition, the TCM group was treated with *Jianpi Qinghua Formula*. After a 12-week treatment, serum creatinine (Scr) and 24-hour urine protein quantity in two groups were tested. Levels of C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and advanced glycationend products (AGEs) were compared in three groups. **Results** Levels of CRP, IL-6 and AGEs in both TCM group and western medicine group were significantly higher than that in healthy control group before treatment ($P < 0.05$). After treatment, levels of Scr, CRP, IL-6, and AGEs in TCM group were significantly decreased and were significantly lower than those in western medicine group ($P < 0.05$). There were no statistical differences in 24-hour urinary protein quantity before and after treatment in either TCM or western medicine groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Jianpi Qinghua Formula* combined with western medicine can improve renal function of CRF patients with spleen deficiency and dampness-heat syndrome, and its anti-micro-inflammation mechanism might be related with regulating the levels of CRP, IL-6 and AGEs.

Keywords *Jianpi Qinghua Formula*; chronic renal failure; micro-inflammation; glycationend products

(收稿日期: 2014-04-17; 修回日期: 2014-08-18)

编辑: 焦爽

欢迎邮购 《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年 (半月刊), 每册 9.80 元 (缺 5、6 期), 2011-2013 年合订本 (每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年上半年合订本 (共 2 本) 200 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700

电话: (010) 64014411-3036, 网址: <http://www.jtcm.net.cn>