

不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭疗效对比观察

李燕敏¹ 占永立^{2*} 连凤梅² 仝小林²

(1. 北京市朝阳区中医医院, 北京市朝阳区工体南路 6 号, 100020; 2. 中国中医科学院广安门医院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2010CB530600)

* 通讯作者: zhanyongli88@sina.com, (010)88001415

[摘要] 目的 观察不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的疗效与安全性。方法 选择 30 例符合纳入标准的 CRF 患者, 随机分为大剂量组、小剂量组, 每组 15 例, 经 4~6 周导入期治疗后, 分别予大、小剂量的大黄附子细辛汤加减方煎剂口服, 于治疗 4 周、8 周、12 周后比较两组中医证候积分、肾功能指标及生存质量积分变化。结果 治疗后两组中医证候积分均下降, 各时间点与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗 8 周及 12 周后, 大剂量组中医证候积分明显低于小剂量组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗 12 周后肾功能指标与治疗前比较, 大剂量组血肌酐(Scr)明显下降($P < 0.01$)、肾小球滤过率(eGFR)显著上升($P < 0.05$), 治疗 12 周后两组 Scr、eGFR 比较有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 12 周后与治疗前比较, 两组生存质量积分均显著提高($P < 0.01$), 治疗 12 周后两组比较, 大剂量组生存质量积分明显高于小剂量组($P < 0.05$)。两组均未出现与治疗有关的不良事件。结论 大黄附子细辛汤具有改善中医证候、稳定肾功能及提高患者生存质量的作用, 与小剂量相比, 大剂量疗效更明显。

[关键词] 大黄附子细辛汤; 慢性肾衰功能竭; 肾功能; 量效关系

Effect of Different Doses of Dahuang Fuzi Xixin Decoction on Chronic Renal Failure

LI Yanmin¹, ZHAN Yongli², LIAN Fengmei², TONG Xiaolin²

(1. Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chaoyang District, Beijing 100020; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe the effect and safety of different doses of Dahuang Fuzi Xixin Decoction [Decoction of Dahuang (*Radix et Rhizoma Rhei*), Fuzi (*Radix Aconiti Praeparata*), and Xixin (*Herba Asari*)] on chronic renal failure (CRF) patients. **Methods** Thirty CRF patients were randomized into large-dose group and small-dose group with 15 in each. After the basic treatment for 4~6 weeks, they were administered large-dose or small-doses of modified Dahuang Fuzi Xixin Decoction respectively. The TCM symptom scores, indices of renal function, and after scores of quality of life of between the two groups was compared 4, 8, and 12 weeks treatment. **Results** After treatment, the TCM symptom scores of both groups decreased, and the comparison of each time points with before treatment showed statistical difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After 8 and 12 weeks' treatment, the TCM symptom score of the large-dose group was significantly lowered than that of the small-dose group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After 12 weeks' treatment, the serum creatinine was significantly lowered ($P < 0.01$) and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly increased ($P < 0.05$) in the large dose group. After 12 weeks' treatment, the comparison of creatinine and eGFR between the two groups was statistically different ($P < 0.05$). After 12 weeks' treatment, the scores of quality of life of both groups were significantly increased ($P < 0.01$) compared with before treatment. After 12 weeks' treatment, the comparison between the two groups showed that the score of quality of life of the large-dose group was higher than that of the small-dose group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was not adverse events related with treatment. **Conclusion** The modified Dahuang Fuzi Xixin Decoction is effective in improving the TCM symptoms, stabilizing the renal function, and improving quality of life of the patients. Compared with the small-dose, the effect of large-dose of Dahuang Fuzi Xixin Decoction is more significant.

Key Words Dahuang Fuzi Xixin Decoction [Decoction of Dahuang (*Radix et Rhizoma Rhei*), Fuzi (*Radix Aconiti Praeparata*), and Xixin (*Herba Asari*)]; chronic renal failure (CRF); renal function; dose-effect relationship

慢性肾功能衰竭(CRF)是各种肾脏疾病的晚期, 由于肾单位的严重损坏, 出现以代谢产物潴留, 水电解质、酸碱平衡失调为主要表现的临床综合

征。慢性肾脏病(CKD)患病率高、病死率高, 已成为重要的公共卫生问题^[1]。临床上治疗 CRF 的方法不少, 但疗效均不甚理想。早、中期 CRF 是中医

药治疗疗效最佳时期,合理的中医药治疗能够有效延缓病程进展,而中药剂量是影响疗效的关键因素。我们以经方大黄附子细辛汤为代表,初步探讨不同剂量大黄附子细辛汤加减治疗 CRF 的疗效与安全性,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:①糖尿病肾病诊断^[2]:糖尿病病史 5 年以上;24h 尿蛋白定量 $>0.5\text{g}$,排除其他可能引起尿蛋白增加的原因;肾功能进行性下降;可伴有糖尿病视网膜膜病变、水肿、高血压等其他糖尿病的慢性合并症。②CKD 分期标准^[3]:CKD 1 期:肾小球滤过率(eGFR) $\geq 90\text{ml/min}$;CKD 2 期: eGFR $89\sim 60\text{ml/min}$;CKD 3 期: eGFR $59\sim 30\text{ml/min}$;CKD 4 期: eGFR $29\sim 15\text{ml/min}$;CKD 5 期: eGFR $<15\text{ml/min}$ 。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定,主症:畏寒肢冷,食少纳呆。次症:倦怠乏力,恶心和/或呕吐,脘腹胀满,肢体困重,腰膝酸软,口中黏腻,夜尿清长。舌脉:舌质淡,舌体偏胖,舌苔腻,脉沉细或细滑。具备主症 2 项,次症 3 项,参照舌脉,可辨证为脾肾阳虚、浊毒内蕴证。

1.2 纳入标准

符合糖尿病肾病、CKD 3 期诊断标准及中医辨证标准者;年龄 $18\sim 65$ 岁;患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

原发病因为其他疾病的 CRF 患者;妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女;有出血性疾病者;合并心、脑、肝和造血系统等严重疾病者;有药物过敏史或过敏体质者。

1.4 一般资料

选择 2010 年 6 月 21 日至 2011 年 2 月 28 日中国中医科学院广安门医院肾病科住院及门诊患者 30 例,采用随机数字表法分为大剂量组和小剂量组,每组 15 例。30 例患者中,男 19 例,女 11 例。年龄 $32\sim 89$ 岁,平均 (60.53 ± 13.09) 岁。病程 $4\sim 26$ 个月,平均病程 14.02 个月。其中大剂量组男 10 例,女 5 例;年龄 $32\sim 89$ 岁,平均 (60.80 ± 14.30) 岁;病程 $5\sim 24$ 个月,平均病程 13.33 个月。小剂量组男 9 例,女 6 例;年龄 $36\sim 86$ 岁,平均 (58.36 ± 11.60) 岁;病程 $4\sim 26$ 个月,平均病程 14.67 个月。2 组患者性别、年龄、病程等方面比较,差异无统计

学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

正式入组前先予 4~6 周的导入期治疗:①饮食控制:低盐、低脂、优质低蛋白 $[0.6\sim 0.8\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 、低磷、适当高热量饮食。②导入期内予对症治疗并达到以下目标:糖化血红蛋白 $\leq 7.0\%$,血压 $\leq 140/90\text{mmHg}$,低密度脂蛋白(LDL) $\leq 2.6\text{mmol/L}$ 、尿酸(UA) $\leq 410\mu\text{mol/L}$ 、血清白蛋白(Alb) $\geq 25\text{g/L}$ 、血红蛋白(Hb) $\geq 80\text{g/L}$ 、碳酸氢盐(HCO_3^-) $\geq 22\text{mmol/L}$,无严重电解质紊乱、无感染。

分组治疗:在导入期治疗的基础上,分别口服不同剂量大黄附子细辛汤加减方治疗,小剂量组:(酒)大黄 9g,(制)附子 9g,细辛 3g,丹参 9g,黄芪 9g;大剂量组:(酒)大黄 30g,(制)附子 24g,细辛 3g,丹参 30g,黄芪 30g。药物购自中国中医科学院广安门医院中药房并由药房统一煎煮,每日 1 剂,早、晚 2 次服用。疗程 12 周,观察期内每 4 周复诊 1 次。

2.2 观察指标

疗效性指标:①中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]并作适当修改。主症:畏寒肢冷、食少纳呆按轻、中、重分别计 2、4、6 分;次症:倦怠乏力、恶心和/或呕吐、脘腹胀满、肢体困重、腰膝酸软、口中黏腻、夜尿清长,按轻、中、重分别计 1、2、3 分。②肾功能指标:包括 eGFR 、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)。 eGFR 计算方法: $\text{eGFR}=186\times\text{Scr}-1.154\times\text{年龄}-0.203$ (男性); $\text{eGFR}=186\times\text{Scr}-1.154\times\text{年龄}-0.203\times 0.742$ (女性);不同人种还需乘以相应的种族系数,中国人乘以系数 1.233。③生存质量积分参照文献^[5]标准。

安全性指标:治疗前及治疗后每 4 周检查 1 次血常规、尿常规、心电图、肝功能及肾功能。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后不同时间中医证候积分比较

表 1 示,治疗后两组中医证候积分均下降,各时间点与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后 8 周及 12 周,大剂量组中医证候积分明显低于小剂量组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。 <http://www.cnki.net>

表 1 两组患者治疗前后不同时间中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
大剂量组	15	17.90 $\pm$ 3.60	12.22 $\pm$ 2.49*	7.51 $\pm$ 2.07** Δ	3.22 $\pm$ 1.14** $\Delta\Delta$
小剂量组	15	18.01 $\pm$ 3.46	13.93 $\pm$ 2.28*	9.54 $\pm$ 2.01**	5.70 $\pm$ 4.27**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与小剂量组同时时间点比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后不同时间肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	eGFR(ml/min)
大剂量组	治疗前	15	156.98 $\pm$ 23.37	10.75 $\pm$ 1.97	38.68 $\pm$ 9.05
	治疗后 4 周	15	144.95 $\pm$ 23.11	10.64 $\pm$ 2.46	42.90 $\pm$ 12.09
	治疗后 8 周	15	144.99 $\pm$ 27.04	11.32 $\pm$ 2.58	43.29 $\pm$ 12.77
	治疗后 12 周	15	132.33 $\pm$ 29.76** Δ	9.94 $\pm$ 2.42	48.24 $\pm$ 14.11** Δ
小剂量组	治疗前	15	144.50 $\pm$ 14.39	10.58 $\pm$ 2.19	42.17 $\pm$ 8.72
	治疗后 4 周	15	142.30 $\pm$ 15.76	10.66 $\pm$ 2.40	42.97 $\pm$ 8.40
	治疗后 8 周	15	153.70 $\pm$ 36.26	10.38 $\pm$ 2.39	41.13 $\pm$ 12.72
	治疗后 12 周	15	158.60 $\pm$ 42.64	10.53 $\pm$ 2.23	40.21 $\pm$ 13.33

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与小剂量组同时点比较, $\Delta P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后生存质量积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周
大剂量组	15	16.53 $\pm$ 2.01	24.21 $\pm$ 2.49	29.50 $\pm$ 2.07	38.44 $\pm$ 2.55** Δ
小剂量组	15	19.12 $\pm$ 2.64	21.94 $\pm$ 2.28	26.52 $\pm$ 2.01	34.93 $\pm$ 4.89*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与小剂量组同时点比较, $\Delta P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后不同时间肾功能指标比较

表 2 示,治疗 12 周后与治疗前比较,大剂量组 Scr 明显下降($P<0.01$)、eGFR 显著上升($P<0.05$)、BUN 变化差异无统计学意义($P>0.05$),而小剂量组 Scr、eGFR 及 BUN 均无明显变化($P>0.05$);治疗 12 周后两组比较,Scr、eGFR 差异有统计学意义($P<0.05$),而 BUN 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后不同时间生存质量积分比较

表 3 示,治疗 12 周后与治疗前比较,两组生存质量积分均显著提高($P<0.01$);治疗 12 周后两组比较,大剂量组生存质量积分明显高于小剂量组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 不良反应

大剂量组中 1 例患者用药后出现腹泻,减少大黄用量后症状消失;2 例患者服药后出现口唇发麻,考虑与药物煎煮时间较短有关,延长煎煮时间后症状消失。

4 讨论

CRF 多属中医学“水肿”、“虚劳”等范畴。本病基本病机为本虚标实证,本虚包括阴、阳、气、血、五脏六腑的虚损,标实则有外邪、水湿、湿热、瘀血、风动、痰饮寒化或热化等诸多变化^[6]。《医宗必读》曰:

“肾本水脏,元阳寓焉。命门火衰,既不能自利阴寒,又不能温养脾土,则阴不从阳而精化为水,故水肿之证,多属火衰也。”脾肾功能失常,湿浊不化,久蕴成毒,浊邪弥漫三焦,加速肾功能恶化。由此可见,脾肾阳虚、浊毒内蕴是糖尿病肾病、CRF 的核心病机。大黄附子细辛汤又名大黄附子汤,出自《金匮要略·腹满寒疝宿食病脉证治第十》:“胁下偏痛,发热,其脉紧弦,此寒也,以温药下之,宜大黄附子汤”。全方寒热并用、攻补兼施,既可以温补脾肾治其本,又可泄浊排毒化瘀治其标,既无“闭门留寇”之弊,又免伤正之虞,是治疗脾肾阳虚、浊毒内蕴的临床常用方剂。因此,我们以经方大黄附子细辛汤为代表,初步探讨药物剂量变化对 CRF 疗效与安全性的影响。

辨证施治是中医组方用药的基本原则,而药物剂量是影响疗效的重要因素,“中医不传之秘在于量”,量小则病重药轻,过量则有伤正之虞,因此,探讨“证—量—效”三者的关系具有十分重要的意义。由于古代度量衡制度的变革,经方的实际药量已成为不解之谜,“一两等于多少克”,至今尚无定论。目前较为公认的说法有三种^[7]:一是一两等于 3g,源于明代李时珍《本草纲目》:“今古异制,古之一两,今用一钱也”。换成公制计量单位,即汉制一两相当于

(下转第 2118 页)

- small-cell lung cancer; AVAIL[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1227-1234.
- [5]陈学彰,沈秋萍,田华琴,等. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 中医药学报, 2009, 37(4): 89.
- [6]陈红涛. 华蟾素注射液治疗晚期消化系统恶性肿瘤的临床观察[J]. 中国医药指南, 2008, 6(24):202.
- [7]Mountain CF. Revisions in the international System for Staging Lung Cancer[J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [8]陶志广,周岱翰,周宜强. 中晚期非小细胞肺癌脾虚证的预后分析[J]. 新中医, 2007, 39(7):102-103.
- [9]孙红,马瑾璐,秦天洁,等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期肝癌的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(12):1630-1632.
- [10]王少彬,陈俊辉,曹伟华,等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期肝癌疗效观察[J]. 实验医学杂志, 2005, 21(11): 1207-1209.
- [11]郁皓,华东. 吉西他滨联合顺铂治疗老年非小细胞肺癌效果观察[J]. 山东医药, 2007, 47(36):70.
- [12]Manegold C. Gemcitabine (Gemzar) in non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2004, 4(3):345-360.
- [13]Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer [J]. Cancer, 2006, 106(6):1339-1346.
- [14]李新权,鲍英春. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(1):60-61.
- [15]左小东,崔永安. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3):232-234.
- [16]胡振斌,熊静,荣震,等. 华蟾素注射液治疗中晚期肿瘤的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10):836-837.
- [17]李戈,王利. 华蟾素配合 DF 方案治疗晚期鼻咽癌的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(5):559-560.
- [18]张红卫,高红芳,胡艳,等. 多西紫杉醇联合华蟾素治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(4):305-307.

(收稿日期:2011-03-23;修回日期:2011-07-10)

[编辑:叶晨]

(上接第 2108 页)

现在 3g,这种观点对后世影响颇大,似成官制。二是一两约合 6.969g,源自 1959 年出版的《伤寒论语译》。三是柯雪帆以现藏于中国历史博物馆的东汉“光和大司农铜权”为依据,考证经方一两应折合 15.625g。目前,临床医家多将一两折合 3g 应用经方,然而在治疗急、危、重证及某些疑难疾病时,常常出现用经方而无经方疗效的现象,令医者颇为困惑。因此,在保证安全的前提下,探讨药物剂量与疗效的关系具有重要的临床实际意义。临床研究证实,大黄附子细辛汤可以降低 S_{Cr}、BUN,延缓 CRF 的进展^[8-10],但对于其剂量却没有统一的标准,而且方中大黄为峻药,附子、细辛为毒性药物,因此,临床在保证患者安全性的基础上选择合理用药剂量使其发挥最大效用是亟需研究的问题。初步结果显示,在一定的剂量范围内,随着整方药物剂量的增加,大黄附子细辛汤加减方具有改善中医证候、稳定肾功能及提高患者生存质量的作用,与小剂量组相比,大剂量组疗效更明显。由于本研究的观察时间较短,观察患者病例数较少,虽取得初步疗效,但其研究结果有待于进一步证实。

参考文献

- [1]Port FK, Pisoni RL, Bommer J, et al. Improving outcomes for dialysis patients in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(2):246-255.
- [2]李平,谢院生. 糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2009:161.
- [3]谌贻璞. 肾内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:240.
- [4]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:163-168.
- [5]方积乾. 生存质量测定方法及应用[M]. 北京:北京医科大学出版社, 2000:263-267.
- [6]赵宇,占永立,饶向荣,等. 460 例慢性肾功能衰竭患者中医证候特征分析[J]. 中医杂志, 2009, 50(5):446-448.
- [7]郭险峰,魏清芳. 古今经方剂量差异的探讨[J]. 内蒙古中医药, 2006, 25(4):4.
- [8]彭保,李雄根. 大黄附子汤加味治疗尿毒症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2000, 1(2):106-107.
- [9]徐俊业. 大黄附子汤治疗慢性肾功能不全 46 例[J]. 成都中医药大学学报, 1999, 22(2):24-25.
- [10]刘桂芳,周强. 全小林教授采用温通泄浊法治疗慢性肾衰竭的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(7):631-633.

(收稿日期:2011-08-11;修回日期:2011-08-25)

[编辑:侯建春]