

• 临床研究 •

抗纤灵方治疗慢性肾脏病 3 期患者 110 例临床研究

张长明¹ 周家俊¹ 何立群^{2*} 吴同茹² 彭文³王云满³ 王浩³ 张先闻⁴ 邓跃毅⁴ 王怡⁵

(1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海市闸北区芷江中路 274 号, 200071; 2. 上海中医药大学附属曙光医院;

3. 上海中医药大学附属普陀医院; 4. 上海中医药大学附属龙华医院; 5. 上海中医药大学附属岳阳医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173219); 科技部中医药行业科研专项(201007005); 高等学校博士学科点专项

科研基金资助项目(20093107110006); 上海市科委创新行动计划项目(11DZ1973100); 上海高校创新团队建设项目

* 通讯作者: heliqu59@yahoo.com.cn, (021)53821650 转 351

[摘要] 目的 观察抗纤灵方对慢性肾脏病(CKD)3 期患者的临床疗效。方法 215 例 CKD 患者随机分成治疗组和对照组。其中治疗组 110 例, 对照组 105 例。两组患者入院后均予基础治疗。治疗组加服抗纤灵方, 每日 2 次。对照组加服氯沙坦 50~100 mg, 晨顿服。两组疗程均为 16 周。治疗前后进行临床症状评分并测定肾功能、血脂及尿蛋白定量水平。观察综合疗效和不良反应。结果 治疗组治疗后腰酸、乏力、纳呆、浮肿、肌肤甲错评分及总积分明显下降($P<0.05$)。对照组治疗后腰酸、乏力、肌肤甲错评分较治疗前下降($P<0.05$)。治疗组腰酸、乏力、纳呆、肌肤甲错评分及总积分下降明显优于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为 77.3%, 对照组为 51.4%, 治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗组治疗后肾功能、血脂及尿蛋白定量显著改善并且优于对照组($P<0.05$)。结论 抗纤灵方对 CKD 3 期患者有良好的临床疗效和较好的安全性。

[关键词] 抗纤灵方; 慢性肾脏病; 肾功能; 血脂; 尿蛋白定量

Clinical Observation on Kangxianling Formula for 110 Cases of Chronic Kidney Disease of Stage III

ZHANG Changming¹, ZHOU Jiajun¹, HE Liqun², WU Tongru², PENG Wen³, WANG Yunman³, WANG Hao³, ZHANG Xianwen⁴, DENG Yueyi⁴, WANG Yi⁵

(1. Shanghai Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200071; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM; 3. Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM; 4. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM; 5. Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Kangxianling Formula (formula for renal fibrosis) for chronic kidney disease (CKD) of stage III. **Methods** Totally 215 CKD patients were randomized into treatment group and control group, with 110 cases and 105 cases in each. There were 19 shedding cases and 110 complete cases in the treatment group. There were 13 shedding cases and 105 complete cases in the control group. Both groups were given basic treatment. The treatment group was given Kangxianling Formula, twice daily. The control group was given 50—100 mg losartan in the morning. The treatment course lasted for 16 weeks. The symptoms, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), glomerular filtration rate (GFR), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and 24-hour urinary protein (24hUP) were detected. The therapeutic effect and side effect were observed. **Results** Backache, fatigue, poor appetite, edema and squamous dry skin were significantly relieved and the total scores were significantly decreased in the treatment group ($P<0.05$). Backache, fatigue and squamous dry skin were significantly relieved in the control group ($P<0.05$). Comparing with the control group, backache, fatigue, poor appetite and squamous dry skin were significantly relieved and the total scores were significantly decreased in the treatment group ($P<0.05$). The total effective rate of the treatment group and the control group was 77.3% and 51.4% respectively, the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of BUN, SCr, TG, TC and 24hUP were significantly decreased ($P<0.05$), but GFR was significantly increased ($P<0.05$) in the treatment group. There was no significant difference in each index between before and after treatment in the control group ($P>0.05$). After treatment, the levels of BUN, SCr, TG, TC and 24hUP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), but GFR in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$).

Conclusion Kangxianling Formula is effective and safe for CKD of stage III.**Keywords** Kangxianling Formula(formula for renal fibrosis); chronic kidney disease; kidney function; blood lipid; urinary protein excretion

目前上海地区慢性肾脏病(CKD)18岁以上成年人的发病率为10.8%,而知晓率仅为8.2%^[1]。CKD进展的原因在于有效肾单位进行性毁损,肾纤维化是多种肾脏疾病发展至终末期肾病(ESRD)的共同病理过程,其发病机制迄今仍未得到完全阐明。早期预防和筛查,综合治疗、个体化治疗,改善生活方式、控制体重,严格降压,降低蛋白尿是目前主要的治疗方案^[2]。本研究观察抗纤灵方对CKD患者肾功能、蛋白尿的影响,评价其疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集2011年1月至2012年5月在上海中医药大学附属市中医医院、上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属龙华医院、上海中医药大学附属岳阳医院、上海中医药大学附属普陀医院肾病科住院和门诊CKD患者247例,使用SAS 9.0统计软件随机分为两组。其中治疗组129例,脱落19例,实际完成110例,对照组118例,脱落13例,实际完成105例。最终共有215例进行统计分析。治疗组男53例,女57例;年龄27~75岁,平均(54.1±7.9)岁;肌酐(SCr)115~277 μmol/L,平均(180.7±70.9) μmol/L。对照组男51例,女54例;年龄30~75岁,平均(52.7±8.6)岁;SCr 129~283 μmol/L,平均(177.2±68.8) μmol/L。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:参照文献^[3]标准制定:蛋白尿和/或血尿≥3个月,或者病理检查有肾损害,肾损害是指肾脏的结构或功能异常,表现为下列之一者:①肾脏病理学异常;②具备肾损害的指标,包括血、尿成分或者肾脏影像学检查异常。

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]制定,瘀血证:唇甲紫暗,肌肤甲错,腰痛固定或刺痛,舌紫暗或者有瘀斑、瘀点,脉涩或者细涩。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者;处于CKD 3期:肾小球滤过率(GFR)在30~59 ml/min;原发疾病为慢性肾小球肾炎或肾盂肾炎;24小时尿蛋白定量为0.3~3.5 g;签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并严重心、脑、肝和造血系统疾病者;急性肾

功能衰竭患者;血压低于90/60 mmHg者;入组前2个月内使用过糖皮质激素、雷公藤制剂、免疫抑制剂等。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗:两组患者入院后均予一般处理,即纠正水、电解质紊乱及酸碱平衡失调,纠正心功能衰竭,控制感染,并去除引起肾功能减退的其他可逆因素。两组患者均予优质低蛋白饮食(LPD),控制血压以钙离子拮抗剂(CCB)为主,联合利尿剂、β-受体阻滞剂,及时对症处理。

治疗组给予基础治疗加服抗纤灵方,药物组成:丹参15g,熟地黄15g,桃仁12g,当归12g,川牛膝9g,煮取200 ml,每日分2次温服。对照组给予基础治疗加服氯沙坦(杭州默沙东制药有限公司生产,批号:H20000371)50~100 mg,晨顿服。两组疗程均为16周。

2.2 观察指标及方法

观察患者腰酸乏力、纳呆、浮肿、肌肤甲错、腰痛、肢体麻木等临床症状,参考文献^[5]标准按症状轻重评分:0分,无症状;1分,偶有症状但不明显,不影响日常工作生活;2分,症状较为常见,轻度影响日常工作生活;3分,症状严重,频繁出现,且影响工作及生活。治疗前后测定尿素氮(BUN)、SCr、GFR、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、24小时尿蛋白定量水平。并观察治疗期间患者不良反应。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定:显效:临床症状积分减少≥60%,SCr降低≥20%;有效:临床症状积分减少≥30%,SCr降低≥10%;稳定:临床症状积分减少<30%,SCr无增加或降低<10%;无效:临床症状无改善或加重,SCr增加。显效+有效为总有效。

2.4 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两均数比较用单因素方差分析,并用LSD检验。等级资料用Ridit分析。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表1示,治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较

表2示,治疗组治疗后腰酸、乏力、纳呆、浮肿、

肌肤甲错评分及总积分明显下降($P<0.05$)。对照组治疗后腰酸、乏力、肌肤甲错评分较治疗前下降($P<0.05$)。治疗组腰酸、乏力、纳呆、肌肤甲错评分较治疗前下降及总积分下降均明显优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效
治疗组	110	35(31.8)	50(45.5)	20(18.2)	5(4.6)	85(77.3)
对照组	105	23(21.9)	31(29.5)	38(36.2)	13(12.4)	54(51.4)

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

症状	治疗组(110例)		对照组(105例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰酸	2.85 $\pm$ 1.01	2.16 $\pm$ 0.88*▲	2.72 $\pm$ 0.99	2.43 $\pm$ 0.89*
乏力	2.39 $\pm$ 0.99	1.54 $\pm$ 0.82*▲	2.52 $\pm$ 1.00	1.93 $\pm$ 0.83*
纳呆	2.46 $\pm$ 0.97	2.07 $\pm$ 0.90*▲	2.42 $\pm$ 0.95	2.11 $\pm$ 0.91
浮肿	1.97 $\pm$ 0.82	1.67 $\pm$ 0.81*	2.26 $\pm$ 0.98	2.12 $\pm$ 0.95
肌肤甲错	2.16 $\pm$ 0.88	1.23 $\pm$ 0.82*▲	1.93 $\pm$ 0.83	1.64 $\pm$ 0.83*
腰痛	1.87 $\pm$ 0.87	1.97 $\pm$ 0.92	2.19 $\pm$ 0.90	2.52 $\pm$ 0.99
肢体麻木	0.52 $\pm$ 0.71	0.69 $\pm$ 0.82	0.62 $\pm$ 0.83	0.59 $\pm$ 0.70
总积分	13.90 $\pm$ 8.13	11.50 $\pm$ 6.65*▲	14.60 $\pm$ 6.98	13.20 $\pm$ 8.91

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组治疗后比较,

▲ $P<0.05$

3.3 两组患者治疗前后肾功能、血脂、尿蛋白定量比较

表 3 示,治疗组治疗后 BUN、SCr、TG、TC、尿蛋白定量显著下降、GFR 显著升高($P<0.05$)。对照组治疗后各项指标变化差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后 BUN、SCr、TG、TC、尿蛋白定量显著低于对照组、GFR 显著高于对照组($P<0.05$)。

3.4 不良反应

治疗组 7 例患者出现腹泻、腹痛,停药 1~3 天自行缓解,无肝肾功能、血液系统损伤。对照组 3 例出现轻微的头晕、体位性低血压,暂停服用 1~2 天后恢复正常。

表 3 两组患者治疗前后肾功能、血脂及尿蛋白定量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	GFR(ml/min)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	尿蛋白定量(g/24h)
治疗组	治疗前	115	9.47 $\pm$ 3.84	180.7 $\pm$ 70.9	44.6 $\pm$ 10.9	2.07 $\pm$ 1.56	5.64 $\pm$ 2.10	1.29 $\pm$ 1.20
	治疗后	115	8.32 $\pm$ 2.72*▲	168.5 $\pm$ 66.2*▲	47.7 $\pm$ 11.8*▲	1.69 $\pm$ 1.08*▲	4.64 $\pm$ 1.59*▲	1.08 $\pm$ 1.04*▲
对照组	治疗前	110	10.70 $\pm$ 4.21	177.2 $\pm$ 68.8	44.2 $\pm$ 10.7	2.27 $\pm$ 1.44	5.80 $\pm$ 1.70	1.32 $\pm$ 0.98
	治疗后	110	10.24 $\pm$ 3.79	201.2 $\pm$ 70.8	40.5 $\pm$ 14.6	1.97 $\pm$ 1.29	5.29 $\pm$ 1.58	1.19 $\pm$ 0.89

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

4 讨论

CKD 3 期属于中医“水肿”、“虚劳”等范畴。认为慢性肾功能衰竭共同特征为肾小球部分或全球硬化、肾小球数目减少,肾间质纤维化,导致肾功能进行性下降,最终导致 ESRD。从早期开始,由于肾小球内高灌注、高滤过、高跨膜压,毒素刺激,脂代谢异常,血流动力学因素、细胞因子活化,在肾脏内形成“微瘢痕”,加上细胞外基质(ECM)合成增多,降解减少,过度沉积而导致肾间质纤维化^[7]。现代医学对慢性肾功能衰竭“血瘀”的认识在于管腔阻塞、组织缺氧缺血、纤维组织增生等病理变化,其最终结局是肾脏纤维化的发展、肾小球硬化等,存在不同程度血液流变学高浓、黏、凝、聚状,这些病理变化和中医的血瘀相一致^[8]。故提出慢性肾功能衰竭发病机制:血行不畅,络脉失养,气血瘀滞,津凝痰结,络毒蕴结,活血化瘀通络贯彻慢性肾功能衰竭治疗的全过程。抗纤灵方以丹参、桃仁、当归养血活血祛瘀,大黄活血祛瘀、通腑泻浊、荡涤胃肠、推陈致新,牛膝补肾活血,诸药合用,共奏养血活血、通腑泻浊之功效。现代药理研究表明^[9],丹参、桃仁、当归可调节花生四烯酸包括前列腺素和血栓素 A₂,使得血小板解聚,血管扩张,减少肾组织缺血低氧,提高机体抗缺氧能力,清除自由基,改善血液动力学,调节高脂血症,改善高凝状态。大黄含有蒽醌类化合物,可增加尿素氮、肌酐等毒物质的排泄,调整脂质紊乱,抑制肾小管高代谢,抑制肾小球硬化和肾脏纤维化^[10],改善肾脏微循环。

本研究结果显示:抗纤灵方可明显改善腰酸、乏力、纳呆、浮肿、肌肤甲错等临床症状,降低血脂,减少蛋白尿,改善肾功能,疗效明显优于氯沙坦。临床上,不同类型肾小球疾病患者体内存在着高凝状态,其程度往往与肾脏病变严重性和活动性相一致。外来异种抗原引起体内产生大量相关抗体,形成抗原抗体复合物,沉积于肾小球毛细血管壁,可引起炎症反应及微血栓形成,导致肾小球内毛细血管和全身

血液出现高凝状态和血瘀现象。因此通过活血化瘀通络可以调节血脂,改善肾功能。研究期间出现不良反应,停药后自行缓解。综上所述,抗纤灵方对CKD3具有良好的临床疗效和较好的安全性。

参考文献

- [1]黄燕萍,王伟铭,裴道灵,等.上海城市社区成年人群慢性肾脏病流行病学研究[J].中华肾脏病杂志,2008,24(12):872-877.
- [2]张璐霞,王海燕.中国慢性肾脏病的现状及挑战——来自中国慢性肾脏病的流行病学调查的启示[J].中华内科杂志,2012,51(7):497-498.
- [3]NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis,2002,39(Suppl 1):S1-266.
- [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,2006,4(8):8.
- [5]Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, et al. Fasting

and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia[J]. Gut,1992,33(2):184-190.

- [6]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-164,167.
- [7]Razzaque MS, Taguchi T. Cellular and molecular events leading to renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Med Electron Microsc,2002,35(2):68-80.
- [8]Kim JH, Ha IS, Hwang CI, et al. Gene expression profiling of anti GBM glomerulonephritis model: the role of NF κ B in immune complex kidney disease[J]. Kidney Int, 2004,66(5):1826-1837.
- [9]吴锋,何立群,张新志.抗纤灵冲剂对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织氧化应激反应的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(12):1042-1045.
- [10]朱辟疆.肾脏纤维化与抗纤维化治疗研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2004,5(2):114-117.

(收稿日期:2012-08-03;修回日期:2012-10-08)

[编辑:王利芬]

关于举办“中医药 SCI 论文写作与发表” 提高班的通知

《中医杂志》英文版于2010年被SCI-E收录,是SCI收录的20余种全科医学和替代医学期刊中唯一一本中国传统医学期刊,也是MEDLINE收录的第一份中国出版的中医学期刊。在本刊来稿中发现很多不符合相关要求的问题。为进一步提高中医药科研及相关人员的论文写作能力,满足其在SCI杂志发表论文的需要,中医杂志社拟于2013年5月在北京举办“中医药SCI论文写作与发表”提高班,就中医药论文写作与如何在SCI杂志上发表等有关问题,邀请SCI杂志相关主编与权威专家开展专题讲座与研讨,欢迎广大科研人员、大专院校师生参加,参加培训人员将获中医药继续教育学分。现将有关事宜通知如下:

一、培训内容:1. 中医药SCI论文写作的基本规则和要求;2. 中医药SCI论文特点及其在SCI杂志发表的难点分析与应对策略;部分中医药论文在SCI杂志成功发表的经验总结与分析;3. 中医药科研设计与难点探讨;4. 医药学相关科研中常用统计方法的分析与探讨;5. 介绍SCI杂志投稿的程序与技巧、常见问题及注意事项。二、培训对象:1. 承担国家级、省部级中医药项目的科研人员;2. 医疗机构、医药院校、科研机构等从事科研并有志于发表SCI论文者;3. 其他有志于中医药研究的科技工作者。三、培训时间与地点:2013年5月25日至26日两天,5月24日报到。培训地点:北京。四、联系人:黄编辑、曲编辑、王编辑,电话:010-64014411转3049,传真:010-64050201,地址:北京东直门南小街16号《中医杂志》英文版,邮编:100700。五、其他事项:其他信息请于官网(<http://www.journalctcm.com>)查询,报名请下载回执,填好发送至jtcmsci@126.com

欢迎邮购《一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近10万首方剂中,筛选出583首古方及其相关验案5500余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从10万首方中最终优选出500余首方,其比例约为200选1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《一选方治验实录》。全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。

本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医侍诊,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治病的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《一选方治验实录》(上下册),为16开精装本,1584页,已由人民卫生出版社于2011年1月出版。上册定价99元,下册定价108元,全套207元。邮购汇款地址:北京市东直门南小街16号中医杂志社海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411转3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费10元,全套及2册以上免邮费。欢迎邮购。