

• 临床研究 •

中医辨证治疗对慢性肾脏病 3 期患者 肾小球滤过率和尿蛋白定量的影响

陈继红¹ 孙 伟^{1*} 魏连波² 刘旭生³ 袁发焕⁴ 周 栋¹

(1. 江苏省中医院肾内科, 南京市汉中中路 155 号; 2. 南方医科大学珠江医院中西医结合肾病中心;

3. 广东省中医院肾内科; 4. 第三军医大学新桥医院肾内科)

基金项目:“十一五”科技支撑计划资助项目(2006BAI04A07-3); 江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

* 通讯作者: sunyb59@yahoo.com.cn, 13505199810

[摘要] 目的 评价中医辨证治疗对慢性肾脏病(CKD)3 期患者的肾小球滤过率(eGFR)及蛋白尿的影响。方法 采用多中心、双盲双模拟、随机对照试验设计方案, 选择慢性肾小球肾炎的 CKD 3 期患者 154 例, 分为中药组(中药颗粒剂+苯那普利模拟剂)、西药组(苯那普利+中药模拟剂)、中西组(中药颗粒剂+苯那普利), 连续治疗 24 周。观察治疗后各组临床疗效, 检测治疗前后不同时间患者 eGFR、24 小时尿蛋白定量的变化。结果 中药组、西药组、中西组临床总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。中药组从治疗后 2 周起, 各时间点 eGFR 与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。西药组各时间点 eGFR 与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。中西组除治疗后 2 周、8 周外, 其余各时间点与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。在治疗后 4 周、12 周、20 周, 中药组 eGFR 均高于西药组($P<0.05$)。中药组治疗后 12 周、24 周 24 小时尿蛋白定量显著上升, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。中西组、西药组治疗期间与治疗前比较尿蛋白定量未见明显上升($P>0.05$)。治疗后 24 周, 中西组 24 小时尿蛋白定量最少, 优于中药组和西药组($P<0.05$)。结论 中医辨证治疗可明显改善 CKD 3 期患者的肾功能状况, 中西药联用效果更好。

[关键词] 慢性肾脏病; 肾小球滤过率; 24 小时尿蛋白定量; 补益气血; 活血祛瘀; 清化湿热; 祛风除湿

Effects of Chinese Medicine on Glomerular Filtration Rate and Urinary Protein Excretion for Chronic Kidney Disease Stage 3

CHEN Jihong¹, SUN Wei¹, WEI Lianbo², LIU Xusheng³, YUAN Fahuan⁴, ZHOU Dong¹

(1. Jiangsu Province Hospital of TCM, Jiangsu Province 210029; 2. Southern Medical University; 3. Guangdong Provincial Hospital of TCM; 4. Xinqiao Hospital, Third Military Medical University)

ABSTRACT Objective To observe the effects of Chinese medicine (CM) on glomerular filtration rate (GFR) and urinary protein excretion for chronic kidney disease (CKD) stage 3. **Methods** A multi-center, double-blind, double-dummy and randomized controlled trial was conducted. Totally 154 CKD stage 3 patients with primary glomerulonephritis were randomized into the CM group, western medicine (WM) group and integrative medicine (IM) group. The CM group was given CM granules and benazepril analog agent. The WM group was given benazepril and CM granules analog agent. The IM group was given CM granules and benazepril. The treatment lasted for 24 weeks. The therapeutic effect, estimated GFR (eGFR) and 24 hour urine protein (24 hUpr) were observed. **Results** There was no significant difference between groups in the therapeutic effect ($P>0.05$). The eGFR in the CM group was significantly increased after treatment, with a significant difference between before treatment and after 2 weeks of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference between before and after treatment in the WM group in eGFR ($P>0.05$). The eGFR in the IM group was significantly increased after treatment except the 2nd and 8th week ($P<0.05$). Comparing with the WM group, the eGFR was significantly increased in the CM group in the 4th, 12th and 20th week ($P<0.05$). The 24 hUpr was significantly increased in the CM group after 12 and 24 weeks of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference between before and after treatment in the WM group and IM group in 24 hUpr ($P>0.05$). Comparing with the CM group and WM group, the 24 hUpr was the lowest in the IM group after 24 weeks of treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Chinese medicine can obviously improve the renal function for CKD stage 3 patients, especially reducing proteinuria and protecting renal function when combined with western medicine.

Keywords chronic kidney disease; glomerular filtration rate; proteinuria

慢性肾脏病(CKD)已经成为人类面临的主要公共健康问题之一。CKD 不能被早期诊断、早期治疗, 最终将发展成为终末期肾脏病(ESRD), 需依赖

肾脏替代治疗而生存。探讨如何通过非透析手段, 采用中西医综合防治措施, 延缓肾功能衰竭的进程, 有其重要的意义。本研究采用多中心、随机、双盲研

究的方法,观察了中药辨证论治对 CKD 3 期患者的临床疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准及分级标准:参照《慢性肾脏病及透析的实践指南》^[1]及《肾脏病学》^[2]慢性原发性肾小球疾病:肾小球性蛋白尿,伴/不伴肾小球源性血尿,有/无高血压和水肿,并排除了继发性肾小球疾病;肾功能在 CKD 3 期,即肾小球滤过率(GFR) 30~59 ml/min,病程 ≥ 3 个月。

中医辨证参照文献^[3]标准:①肾气阴(血)虚:主症:腰酸乏力;次症:气短懒言、易感冒、自汗盗汗、咽燥咽干、手足心热、头晕耳鸣、目睛干涩、夜尿多;②肾络瘀痹:主症:病久(3 个月以上,含 3 个月);次症:尿血、舌下经络瘀滞、皮肤及口舌瘀斑、肌肤甲错、肢体麻木、腰痛固定;③风湿内扰:主症:泡沫尿;次症:头身肌肉肢节酸痛、皮肤湿疹瘙痒、腰困重、恶风、水肿;④湿热内蕴:主症:舌苔黄腻;次症:口干不多饮、尿短赤涩痛、口苦黏腻、皮肤疮疡疖肿。辨证符合主症,或符合 2 条以上(含 2 条)次症,即可诊断。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准及中医辨证标准;24 小时尿蛋白定量 ≤ 2.0 g 者;血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗者已经两周洗脱期,或入组前未使用 ACEI/ARB 者;经基础降压(使用非 ACEI/ARB 类降压药),血压 $\leq 140/90$ mmHg 者;年龄 18~65 岁;患者签署知情同意书者。

排除标准:妊娠及哺乳期妇女;合并有心、脑、肺、肝、造血系统等严重原发性疾病,或有恶性肿瘤、活动性结核病等消耗性疾病的患者;乙肝检查提示 e 抗原阳性者,或肾移植术后者;精神病患者、不能合作者;参加其他临床药物试验者;中重度贫血,血红蛋白(Hb) < 80 g/L 者。

1.3 一般资料

选择 2006 年 1 月至 2009 年 12 月江苏省中医院、广东省中医院、南方医科大学珠江医院、第三军医大学新桥医院肾内科就诊的 154 例 CKD 患者。利用 SAS 软件模拟产生随机数字,由统计人员完成药品编盲及随机信封的准备工作。其中,中西组 51 例,男 28 例,女 23 例;年龄 28~65 岁,平均(50.2 $\pm$ 11.76)岁;病程 3~324 个月,平均(62.4 $\pm$ 61.69)个

月。中药组 52 例,男 31 例,女 21 例;年龄 29~65 岁,平均(47.9 $\pm$ 10.87)岁;病程 3~287 个月,平均(36.0 $\pm$ 51.46)个月。西药组 51 例,男 28 例,女 23 例;年龄 22~65 岁,平均(47.1 $\pm$ 11.17)岁;病程 3~384 个月,平均(57.0 $\pm$ 68.99)个月。两组患者在性别、年龄、病程、肾功能、尿蛋白定量等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 基础治疗 饮食营养:参照《慢性肾脏病蛋白质营养治疗专家共识》^[4]。蛋白质摄入量为 0.6 g/(kg $\cdot$ d),其中 50%应为高生物价蛋白。在低蛋白饮食的同时,热量的摄入应维持在 30~35 kcal/(kg $\cdot$ d),必要时可加用麦淀粉以补充热量。

控制血压:具体降压用药原则参照《中国高血压防治指南》^[5]推荐,首先用钙离子拮抗剂(CCB)如氨氯地平,以后按顺序应用 β -阻断剂、 α -阻断剂进行二、三联降压,直至血压控制至入选目标,治疗随访期间平均血压控制水平应为 125/75 mmHg。

控制血脂:对高脂血症患者,参照文献^[6]对总胆固醇 > 5.72 mmol/L(> 220 mg/dl)和/或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) > 3.64 mmol/L(> 140 mg/dl),和/或甘油三酯 > 2.26 mmol/L(> 200 mg/dl)的患者,对以总胆固醇或 LDL-C 增高为主者首选他汀类调脂药物如阿托伐他汀;对以甘油三酯高为主者首选贝特类药物如非诺贝特。治疗目标值为总胆固醇 < 5.72 mmol/L(< 220 mg/dl),LDL-C < 3.64 mmol/L(< 140 mg/dl),甘油三酯 < 2.26 mmol/L(< 200 mg/dl)。应用后仍不达标者,继续使用直至研究结束,并详细记录。

2.1.2 分组治疗 中西组在基础治疗的同时服用中药颗粒剂。①肾气阴(血)两虚证给予补益气血方:黄芪、太子参、当归、女贞子,按照 3:2:1:1 的比例配伍;②肾络瘀痹证给予活血祛瘀方:丹参、桃仁、积雪草、制大黄,按照 1:1:3:0.8 的比例配伍;③风湿内扰证给予祛风除湿方:雷公藤、汉防己、鬼箭羽,按照 1.5:1:1.5 的比例配伍;④湿热内蕴证给予清化湿热方:土茯苓、六月雪、虎杖、黄连,按照 3:3:1.5:0.3 的比例配伍。以上颗粒剂由江阴天江药业公司生产(批号 0610078)。苯那普利胶囊(10 mg/粒,北京诺华制药有限公司生产,国药准字 H20000292)。中药按当次访视证候选用不同组方,每日 2 次。苯那普利胶囊,每次 1 粒,每日 1 次。

中药组在基础治疗的同时服用中药颗粒剂,按当次访视证候选用不同组方,每日 2 次;苯那普利模拟剂(外观同苯那普利胶囊),每次 1 粒,每日 1 次。

西药组在基础治疗的同时服用中药模拟剂(分别为补益气血模拟剂、活血祛瘀模拟剂、祛风除湿模拟剂、清化湿热模拟剂,在外观与口味上分别与补益气血方、活血祛瘀方、祛风除湿方、清化湿热方一致。由江阴天江药业公司生产,批号 0608135),每日 2 次;苯那普利胶囊每次 1 粒,每日 1 次。

各组总疗程均为 24 周。

2.2 观察指标和方法

每日测 1 次肾小球滤过率(eGFR)。根据简化 MDRD 方程^[7]计算: $eGFR (ml/min/1.73m^2) = 186 \times [Pcr]^{-1.154} \times [年龄(岁)]^{-0.203} \times [女性 \times 0.742]$,其中 $Pcr(mg/dl) = Scr/88.4$ 。

尿蛋白定量于治疗前及治疗后每 3 个月各检测 1 次。

2.3 疗效判定标准

参照文献^[8]拟定。临床缓解:症状与体征完全消失,尿蛋白持续阴性或 24 小时尿蛋白定量 $< 0.4 g/d$,eGFR 高于基值。显效:症状与体征基本消失,24 小时尿蛋白定量持续较基值下降 $> 50\%$;或 eGFR 维持在基值(波动 $< 5\%$)。有效:与基值相比,24 小时尿蛋白定量下降 $25\% \sim 50\%$;或 eGFR

下降 $5\% \sim 20\%$ 。无效:未达上述疗效标准。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,根据资料性质不同,分别采用 t 检验、 χ^2 检验、秩和检验。

3 结果

3.1 各组患者治疗前后不同时间 eGFR 水平比较

表 1 示,中药组从治疗后 2 周起,各时间点 eGFR 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。西药组各时间点 eGFR 与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。中西组除治疗后 2 周、8 周外,其余各时间点与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在治疗后 4 周、12 周、20 周,中药组 eGFR 均高于西药组($P < 0.05$)。

3.2 各组患者治疗前后不同时间 24 小时尿蛋白定量检测结果比较

表 2 示,中药组治疗后 12 周、24 周 24 小时尿蛋白定量显著上升,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中西组、西药组治疗期间与治疗前比较 24 小时尿蛋白定量未见明显上升($P > 0.05$)。治疗后 24 周,中西组 24 小时尿蛋白定量最少,优于中药组和西药组($P < 0.05$)。

3.3 各组患者治疗后不同时间临床疗效比较

表 3 示,治疗后 12 周和 24 周各组间总有效率

表 1 各组患者治疗前后不同时间 eGFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 12 周	治疗后 16 周	治疗后 20 周	治疗后 24 周
中西组	51	43.70 $\pm$ 8.55	44.18 $\pm$ 12.40	46.33 $\pm$ 12.30▲	45.15 $\pm$ 13.96	46.53 $\pm$ 12.88▲	46.55 $\pm$ 12.32▲	47.5 $\pm$ 14.38▲	47.73 $\pm$ 13.63▲
中药组	52	45.48 $\pm$ 8.13	48.26 $\pm$ 11.72▲	47.86 $\pm$ 11.30▲*	48.64 $\pm$ 12.08▲	49.05 $\pm$ 12.65▲*	48.71 $\pm$ 12.69▲	48.62 $\pm$ 11.81▲*	49.18 $\pm$ 12.59▲
西药组	51	46.56 $\pm$ 9.78	46.22 $\pm$ 12.49	45.06 $\pm$ 11.68	47.01 $\pm$ 13.81	45.26 $\pm$ 11.02	46.19 $\pm$ 12.97	45.7 $\pm$ 12.59	46.43 $\pm$ 13.65

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与西药组同时间比较,* $P < 0.05$

表 2 各组患者治疗前后不同时间 24 小时尿蛋白定量水平比较(mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 12 周	治疗后 24 周
中西组	51	604.38 $\pm$ 541.15	604.38 $\pm$ 1260.27	604.38 $\pm$ 1307.25
中药组	52	836.70 $\pm$ 635.11	1268.16 $\pm$ 1150.80▲	1559.88 $\pm$ 2026.90▲*
西药组	51	854.27 $\pm$ 625.48	792.84 $\pm$ 768.57	1142.18 $\pm$ 2055.30*

注:与本组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;与中西组同时间比较,* $P < 0.05$

表 3 各组患者治疗后 12 周和 24 周临床疗效比较[例(%)]

组别	时间	例数	临床缓解	显效	有效	无效	总有效
中西组	治疗后 12 周	51	12(23.53)	17(33.33)	14(27.45)	8(15.69)	43(84.31)
	治疗后 24 周	51	10(19.61)	23(45.10)	7(13.73)	11(21.57)	40(78.43)
中药组	治疗后 12 周	52	13(25.00)	18(34.62)	9(17.31)	12(23.08)	40(76.92)
	治疗后 24 周	52	12(23.08)	15(28.85)	7(13.46)	18(34.62)	34(65.38)
西药组	治疗后 12 周	51	7(13.73)	14(27.45)	19(37.25)	11(21.57)	40(78.43)
	治疗后 24 周	51	7(13.73)	13(25.49)	16(31.37)	15(29.41)	36(70.59)

比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

中医药在延缓肾功能不全进展方面有独特的优势,但一直缺乏大样本、随机对照的临床研究,缺乏令人信服的数据。本研究在多中心、大样本、随机双盲、对照研究中证实了中药的有效性。尽管在控制蛋白尿方面,中药组效果弱于苯那普利治疗组,但中药在增加 GFR 方面,明显优于西药组,说明其发挥肾保护作用是不依赖于减少蛋白尿而存在的,这也为中医药治疗 CKD 提供了新的切入点。同时我们可以看出,以中药辨证组方联合苯那普利,在减少尿蛋白方面,优于单用西药组,显示中西药联用,有协同肾保护作用。

本项研究是整合国内多家中医肾病专科的有效经验,优化中医辨证方案而成。其中筛选的中药均经过临床及相关的实验证实了其治疗肾脏病的有效性。如补益气血方中的黄芪、当归,可通过抑制 TGF- β_1 和骨桥蛋白的上调,减轻单核/巨噬细胞的浸润与肾内固有细胞的活化,下调 CTGF 的表达,延缓肾纤维化的进展,与 ACEI 有相似的疗效^[9-10];活血祛瘀方中的丹参可调节肾组织一氧化氮合酶活性,促进再灌注后肾功能的恢复^[11];丹参还可通过影响肾脏细胞凋亡及凋亡相关蛋白使肾小球细胞外基质积聚减少,从而改善肾功能^[12]。

肾气阴(血)两虚、肾络瘀痹、湿热内蕴等长久以来被公认为是肾脏病中常见的证型^[13],本次研究的特点之一是把风湿内扰作为一个独立的证型引入进来^[14],经过分析,风湿内扰证所占比例达 70.1%,甚至高于湿热证所占的比例 62.9%,提示了“风湿”在慢性肾脏病发病中不可忽视的作用。较早用于治疗肾脏病的祛风湿药雷公藤、乃至后来的甲花片^[15]、火把花根片^[16]、正清风痛宁^[17]等,均显示了一定的临床治疗效果,亦证实了祛风化湿疗法治疗肾脏病的有效性。

该研究中,所有入组的患者分成了四种不同的证型,各证型都有相对应的 3~4 味中药组成的处方,在出现两种或两种以上证型组合时,可联合相应的处方,而当患者证型发生变化时,也可及时调整处方,该治疗方案与以往使用固定的成方成药治疗 CKD 不同,充分体现了中医辨证论治的特点,这也是本研究的特点之一。唯一不足的是,该研究方案没有制定阳虚证的证型及处方用药,导致部分阳虚证病例的缺失,将在今后的研究中进一步弥补。

参考文献

- [1] National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: valuation, classification and stratification Kidney Disease Outcome Quality Initiative [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(Suppl 2): S1—S246.
- [2] 王海燕, 刘平, 张鸣和, 等. 肾脏病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 697—699.
- [3] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评价[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8—9.
- [4] 陈楠, 陈香美, 谌贻璞, 等. 慢性肾脏病蛋白质营养治疗专家共识[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2005, 25(6): 437—438.
- [5] 中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南[J]. 中国循环杂志, 2001, 16(5): 390—392.
- [6] 方圻, 王钟林, 宁田海, 等. 血脂异常防治建议[J]. 中华心血管病杂志, 1997, 25(3): 169—172.
- [7] Eknoyan G, Levin N. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines: update 2000. Foreword[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(suppl 1): S5—S6.
- [8] 王海燕, 郑法雷, 刘玉春, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准座谈会纪要[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131—132.
- [9] 赵雅妮, 李惊子, 余凌, 等. 黄芪当归合剂对大鼠慢性肾硬化中骨桥蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(8): 613—617.
- [10] 黄海长, 阎亚丽, 李惊子, 等. 黄芪当归合剂及依那普利对结缔组织生长因子在肾间质纤维化中表达的比较研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(3): 133—136.
- [11] 梁国标, 沈寅初, 阎勇, 等. 丹参对大鼠缺血再灌注肾组织一氧化氮及其合成酶的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8(2): 107—110.
- [12] 李春香, 张艳玲, 顾连方. 丹参对慢性肾衰竭大鼠肾脏细胞凋亡及 Fas-FasL 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(2): 101—102.
- [13] 陈继红, 高坤, 孙伟以肾虚湿瘀立论揭示慢性肾脏病发病机制[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(4): 420.
- [14] 王永钧. 慢性肾小球疾病的风湿证候[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 12(8): 683—685.
- [15] 郑霞, 熊宁宁, 龚丽娟, 等. 甲花素治疗原发性肾小球疾病的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(增刊): 41—43.
- [16] 李夏玉, 李友第, 林维勤. 火把花根片合益气养阴方剂治疗 IgA 肾病 45 例——附雷公藤治疗 32 例对照[J]. 浙江中医杂志, 2000, 11(7): 472—474.
- [17] 杨金国, 刘江. 正清风痛宁辅助治疗 IgA 肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 8(6): 484—485.

(收稿日期: 2012—07—10; 修回日期: 2012—10—21)

[编辑: 叶 晨]