

益肾健脾化痰泄浊法对CKD3~4期患者氧化应激及微炎症状态的影响^{*}

文 / 喻慧, 徐斌权, 颜小香, 饶克瑛

【摘要】目的: 研究益肾健脾化痰泄浊法对慢性肾脏病3~4期脾肾气阴两虚、湿浊血瘀症患者氧化应激及微炎症状态的影响, 并评价此疗法对此证型患者的临床疗效。方法: 以随机分组对照为原则将入组对象分为对照组、治疗组各30例。在规范基础治疗的基础上, 对照组予尿毒清颗粒口服联合尿毒清颗粒灌肠治疗, 治疗组予益肾健脾化痰泄浊汤内服联合本方灌肠治疗。研究时间为8周, 观察并记录两组治疗前后中医证候积分及超敏C-反应蛋白、超氧化物歧化酶、白细胞介素-6、尿素氮、血肌酐的变化。结果: 在临床总有效率及中医证候疗效方面, 治疗组均高于对照组($P < 0.05$)。在改善超敏C-反应蛋白、白细胞介素-6、血肌酐、尿素氮方面, 治疗组较对照组疗效更优($P < 0.05$); 在改善超氧化物歧化酶方面, 治疗组显著优于对照组($P < 0.01$)。结论: 运用益肾健脾化痰泄浊综合疗法治疗脾肾气阴两虚、湿浊血瘀型的慢性肾脏病3~4期患者, 可明显改善患者超氧化物歧化酶、超敏C-反应蛋白、白细胞介素-6水平, 降低血肌酐、尿素氮, 改善症状, 延缓肾功能恶化, 故此综合疗法可一定程度上改善患者的氧化应激及微炎症状态, 延缓疾病进展, 提高生活质量。

【关键词】慢性肾脏病; 益肾健脾化痰泄浊法; 氧化应激; 微炎症

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是指各种原因引起的肾脏结构和功能障碍 ≥ 3 个月^[1]。CKD患者的数量正在随着人们生活方式的不断改变而迅速增长^[2], 加上CKD的并发症多、治疗花费大, 一旦不幸进入终末期就需要长期依赖血液透析或腹膜透析等肾脏替代治疗来维持生命, 这不仅给患者及家属带来了不可小觑的心理负担和经济负担, 也对医保基金造成了不小的压力。可见, 对CKD患者及社会而言, 积极采取能有效延缓疾病进展的措施就显得尤为重要。在治疗方面, 西医主要以病因治疗及对症治疗为主, 而中医则以中药内服及中医特色外治法为主, “内外”配合可以提高疗效, 减轻症状。本研究在常规基础治疗的基础上提出了益肾健脾化痰泄浊综合疗法治疗CDK3-4期脾肾气阴两虚、湿浊血瘀症患者, 效果满意,

现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机将60例来自2020年11月至2021年5月在深圳市宝安中医院肾内科住院部或门诊就诊的患者分为2组, 各30例。治疗组男性17人, 性13人, 年龄35~69岁, 平均年龄(54.35 ± 6.40)岁, CKD3期10人, CKD4期20人。对照组男、女各15人, 年龄33~67岁, 平均年龄(56.73 ± 6.43)岁; CKD3期7人, CKD4期23人。两组资料经统计学处理, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断与纳入、排除标准西医诊断标准

参照王海燕《肾脏病学》第3版^[3]“慢性肾脏病”的诊断标准:(1)肾脏结构和功能异常 ≥ 3 个月, 有或无肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)降低; 可表现为: 肾脏病理形态学异常; 或具备肾脏受损的指标, 包括肾脏影像学检查异常或血、尿成分的异常;(2) $GFR < 60 \text{ ml} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \geq 3$ 个月, 有或无肾脏结构和功

【作者单位】深圳市宝安区中医院

【作者简介】喻慧(1991~), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为中医药防治肾脏病。

表 1 疾病疗效判定标准

疗效	临床症状积分	内生肌酐清除率	血肌酐
显著有效	减少 $\geq 60\%$	增加 $\geq 20\%$	降低 $\geq 20\%$
有效	减少 $\geq 30\%$	增加 $\geq 10\%$	降低 $\geq 10\%$
稳定	有所改善, 减少 $<30\%$	无降低或增加 $<10\%$	无增加或降低 $<10\%$
无效	无改善或加重	降低	增加

注: 以上“临床症状积分”项必备, 其余具备 1 项即可判定。

能异常的表现。被纳入本研究的患者其 $GFR \geq 15$ 且 $ml/(min \cdot 1.73m^2) < 60$ ($ml/min \cdot 1.73m^2$)。

中医诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4] 诊断为慢性肾功能衰竭, 辨证属脾肾气阴两虚、湿浊血瘀证; 主症: (1) 倦怠乏力、口干咽燥、五心烦热、腰膝酸软、腰痛; (2) 肢体困重、面色晦暗; (3) 食少纳呆、恶心呕吐。次症: 肌肤甲错、口中黏腻、肢体麻木、腕腹胀满、夜尿清长; 舌脉: 舌质淡或紫暗, 或有齿痕、瘀点瘀斑, 舌苔厚腻; 脉涩或沉细。在确诊为慢性肾功能衰竭的基础上, 只要具备主症(1), 另兼有主症中(2)中的任一项, 以及次要症状中的任一项者, 综合舌、脉即可诊断。并参照此原则拟定中医症状量化分级和评分标准。

纳入标准: (1) 符合上述诊断标准; (2) 年龄在 18~75 岁之间; (3) 由慢性肾小球肾炎或高血压或糖尿病或慢性肾盂肾炎或痛风导致慢性肾脏病的患者; (4) 知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1) 不符合上述诊断标准; (2) 妊娠或哺乳期女性; (3) 既往有肿瘤、艾滋病、乙型病毒性肝炎、精神病患者及其他结缔组织疾病者, 或合并有严重疾病者; (4) 对药物成分过敏者; (5) 近期有服用肾毒性药物者; (6) 有出血倾向者; (7) 合并肠道或肛区出血、直肠溃疡、结肠溃疡、痔疮等相关肠道疾病或肠道手术后的患者; (8) 不能耐受灌肠治疗者。

1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗

(1) 两组均予西医基础治疗, 参照 K/DOQI 及《临床诊疗指南—肾脏病学分册》制定方案: 优质低蛋白、低磷饮食; (2) 对症治疗: 纠正电解质、水及酸碱平衡紊乱; 控制血压、血糖; (3) 禁用肾毒性药物。

1.3.2 治疗组在基础治疗基础上口服益肾健脾化痰泄浊汤并联合此方灌肠

益肾健脾化痰泄浊汤组成为: 党参 10g、炙黄芪 30g、生地黄 12g、茯苓 15g、山茱萸 10g、怀山 30g、泽兰 10g、法半夏 10g、陈皮 10g、蒲公英 15g、生大黄 10g 后下、桃

仁 10g、红花 10g、六月雪 30g、红景天 6g。上述中药每袋 200ml, 由我院中药制剂室统一煎制。口服方法: 每次 1 袋, 每日两次。灌肠方法: 患者排空大便后, 取屈膝侧卧位, 护士或家属将软质肛管润滑后由肛门缓慢插入, 置入约 20~30cm, 将温度适宜的益肾健脾化痰泄浊汤 200ml 分数次由注射器缓慢注入。注入完成后, 将肛管撤出, 嘱患者尽量保留药液, 以保留 2h 后排便最佳, 尽量不少于 30min。隔日 1 次, 疗程 8 周。

1.3.3

对照组在基础治疗基础上口服尿毒清颗粒(国药准字: Z20073256, 产品编号: C14000003809, 生产企业: 康臣药业(内蒙古)有限责任公司), 4 次/日, 早中晚各 5g, 睡前 10g, 冲服, 并用尿毒清颗粒 20g 溶于 0.9% 氯化钠溶液 200ml 中, 加热至适宜温度灌肠, 方法及疗程同治疗组。

1.4 观察指标

(1) 实验室指标: 超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、超敏 C-反应蛋白(High Sensitivity C-reactive Protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、血肌酐(Serum Creatinine, Scr)。上述指标在实验前后各检查一次并记录, 由深圳市宝安区中医院检验科协助完成; (2) 中医证候疗效观察: 按照疾病的主症及次症分别于治疗前后评判并记录。其舌、脉象只用于评价, 不计入证候积分; (3) 安全性项目: 心率、脉率、呼吸频率、上肢血压、肝功能、大便常规、尿常规、心脏彩超、常规十二导联心电图。

1.5 疗效判定标准

疾病疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定。见表 1。

总有效率(%) = [(显效例数 + 有效例数 + 稳定例数) / 总例数] × 100%。中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定中医证候疗效判定标准: 证候积分减少 $\geq 95\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $<30\%$ 分别为痊愈、

表2 两组患者临床疗效比较 (n)

分组	n	显著有效	有效	稳定	无效	总有效率	χ^2	P
治疗组	30	15	11	0	4	86.67% [◆]	8.538	0.036
对照组	30	5	15	1	9	70.00%		

注:与对照组比较,◆P<0.05。

表3 两组中医证候疗效比较 (n)

分组	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率	χ^2	P
治疗组	30	2	13	11	4	86.67% [◆]	8.742	0.033
对照组	30	0	5	15	10	66.67%		

注:与对照组比较,◆P<0.05。

表4 两组治疗前后SOD、hs-CRP、IL-6情况的比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组 (n=30)		对照组 (n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SOD (U/ml)	84.67±7.83 [*]	107.60±7.86 ^{△◇}	85.63±7.29	90.47±8.55 [▲]
hs-CRP (mg/L)	4.66±0.95 [*]	3.50±1.11 ^{△◆}	4.77±0.93	4.10±1.15 [▲]
IL-6 (pg/ml)	158.83±34.84 [*]	128.98±16.63 ^{△◆}	153.70±37.14	138.52±14.73 [▲]

注:与同期对照组比较,◇P<0.01,◆P<0.05,*P>0.05;与同组治疗前比较,△P<0.01,▲P<0.05,*P>0.05。

表5 两组患者Scr、BUN变化情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组 (n=30)		对照组 (n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Scr ($\mu\text{mol/L}$)	224.97±58.05 [*]	188.20±51.38 ^{△◆}	229.50±63.88	218.63±57.22 [▲]
BUN (mmol/L)	12.50±2.08 [*]	10.13±1.57 ^{△◆}	12.23±1.94	11.03±1.67 [▲]

注:与同期对照组比较,◆P<0.05,*P>0.05;与同组治疗前比较,△P<0.01,▲P<0.05。

显效、有效、无效。

1.6 统计学分析

所有资料采用SPSS19.0软件包统计处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用t检验;计数资料用 χ^2 检验(P<0.05)为差异具有统计学意义,P<0.01,为具有极显著性差异。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组总有效率为86.67%,优于对照组的70.0%,两组患者治疗前后临床疗效的比较,经卡方检验,差异有显著性意义(P<0.05)。详见表2。

2.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗组总有效率为86.67%,优于对照组的66.67%,两组患者在治疗后中医证候疗效的比较上,差异有显著性意义(P<0.05)。详见表3。

2.3 两组治疗前后血清SOD、hs-CRP、IL-6情况的比较

治疗前两组血清SOD、hs-CRP、IL-6比较(P>0.05),无统计学意义,具有可比性。治疗后,两组血清SOD、hs-CRP、IL-6较前均有改善,差异具有统计学意义(P<0.05),且治疗组改善程度优于对照组,差异有统计意义(P<0.05)。详见表4。

2.4 两组治疗前后Scr、BUN变化情况比较

治疗前,两组患者Scr、BUN分别进行比较,差异无意义(P>0.05),可进行比较。治疗后,两组血清Scr和BUN较前均有改善,差异均有非常显著性意义(P<0.01),且治疗组改善程度优于对照组,差异有统计意义(P<0.05)。详见表5。

2.5 安全性分析及不良反应

两组患者在安全性项目方面,治疗前后比较无明显差

别,且未出现任何不良反应,表明益肾健脾化痰泄浊综合疗法安全可靠。

3 讨论

氧化应激是指机体在受到伤害时,机体不能正常代谢活性氧自由基及活性氮自由基,使其过度沉积于组织中而损伤机体^[5]。中医学中无氧化应激一词,但氧化应激从一方面反映了人体内环境的稳态,这与中医阴阳学说反映平衡,即内环境稳态相似。微炎症状态是指由非病原微生物引起的慢性炎症反应。中医学虽无微炎症状态的病名,但由于脏腑虚损能产生浊毒邪实,浊毒又能成为新的致病因素而导致脏腑虚损,而发生慢性肾脏病时,患者体内多种炎症因子分泌增多,增多的炎症因子又可促进CKD的进展,二者极为相似,故可将“微炎症状态”归入“浊毒、湿热、瘀血”等范畴。目前,研究发现CKD发生发展的机理有多种,其中氧化应激及微炎症状态贯穿CKD的整个病程,并随着肾功能的下降而加重,而两者又参与并促进了肾功能的进一步恶化,形成恶性循环。此外,氧化应激及微炎症状态对多种并发症的发生发展也起着重要作用^[6]。氧化应激状态可对肾脏组织细胞中的脂质和蛋白质、血管内皮、线粒体DNA等造成直接损害,导致细胞膜正常生理状态被破坏、肾小球基底膜通透性升高、微血管通透性增加、肾小管间质纤维化等^[7]。同时,受损的肾组织细胞能与循环中高水平的炎症因子,如hs-CRP、IL-6、肿瘤坏死因子- α 等结合,并沉积于肾脏中,导致转化生长因子- β 表达上调,肾素-血管紧张素系统活性升高,细胞外基质成分过度沉积,导致肾脏纤维化^[8]。因此,氧化应激反应及微炎症状态在CKD的发生及进展中具有重要作用。在祖国医学中,慢性肾衰多属于“关格”“癃闭”等范畴,本虚标实为其主要病机,以脾肾亏损为本虚,以湿浊、瘀血为主要标实,而CKD3~4期患者由于久病不愈,正气不足,渐致脾肾虚损,湿浊、瘀血等浊邪瘀滞。究其病机,提出益肾健脾化痰泄浊方以治之,方中党参、炙黄芪后天以助先天,又可补益肺脾之气,生地黄可入肾经而滋阴降火,故此三者为君药共奏益肾健脾之效;茯苓健脾气,利湿气,山茱萸补益肾精,且能助阳,山药补脾肺肾之气,滋养脾肺肾之阴,泽兰除活血化瘀之效外,可利水消肿,此四味药共为臣药;桃仁、红花、生大黄、蒲公英、陈皮、法半夏为佐;六月雪、红景天为使以健脾活血化痰。纵观全方,攻补兼施、扶正祛邪,共奏益肾健脾,化痰泄

浊之功效。同时在治疗时应给邪以出路,祛邪以安正。肾脏、大肠、小肠、膀胱同居下焦,故予中药灌肠使药物直达病所,遂使位于中下焦之浊毒瘀血,因势利导,邪气经肠腑而出,充分发挥局部治疗之功效^[9]。因此确立了益肾健脾化痰泄浊综合疗法,以此法治疗CKD3~4期脾肾气阴两虚、湿浊血瘀症患者,疗效满意。

本研究中,治疗组临床总疗效及中医证候疗效均明显优于对照组($P<0.05$),治疗组治疗后血清SOD、hs-CRP、IL-6、Scr、BUN的改善程度同样优于对照组($P<0.05$),说明本综合疗法能改善CKD患者氧化应激及微炎症状态,并且可能通过改善氧化应激及微炎症状态来减轻肾脏损害,延缓肾功能进一步恶化。可见运用益肾健脾化痰泄浊综合疗法治疗CKD3~4期脾肾气阴两虚、湿浊血瘀型患者疗效肯定,为延缓CKD进展,减轻其病痛、提高生活质量,提供了新思路。^[10]

【通讯作者】饶克璐,邮箱:jzrk1@163.com。

【基金项目】宝安区中医药基金会项目(立项编号:2020KJCX-KTYJ-68)

【参考文献】

- [1] 葛均波,徐永健,梅长林,等. 西医内科学[M]. 第八版. 北京:人民卫生出版社,2013:524.
- [2] 陈英兰,毕礼明,杜浩昌. 中医古文献对慢性肾衰竭病名的认识[J]. 中国中医急症,2010,19(6):1011-1012.
- [3] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2008:1815-1816.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 中国医药科技出版社,2002:157-162.
- [5] 朱蓓,宋卫国,彭璘. 糖尿病肾病微炎症及氧化应激的中医药研究进展[J]. 江西中医药,2016,47(7):72-74.
- [6] 沈文清,邢艳芳,黄丽,等. 微炎症及氧化应激对慢性肾脏病患者肾功能的影响[J]. 中国临床医学,2012,19(5):500-501.
- [7] 梁晓静,廖蕴华,朱荃,等. 大黄和尿毒清对大鼠肾组织抗氧化应激作用的比较研究[J]. 内科,2011,6(5):402-405.
- [8] 晏子友. 慢性肾功能衰竭微炎症状态的研究概况[J]. 中国医药科学,2013,3(2):9-11.
- [9] 李青,王晓娜,丁振华,等. 结肠透析配合中药灌肠治疗早、中期慢性肾衰竭疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2010,25(11):1908-1910.