

中药辨证组方对慢性肾脏病 3 期的肾保护作用

——315 例多中心、前瞻性、双盲、随机对照试验

王永钧¹ 何立群² 孙 伟³ 鲁 盈¹ 王小琴⁴ 张佩青⁵ 魏连波⁶ 曹式丽⁷ 杨霓芝⁸
马红珍⁹ 高 菁¹⁰ 李 平¹¹ 陶筱娟¹² 袁发焯¹³ 李 靖¹⁰ 姚 晨¹⁴ 刘旭生⁸

(1 浙江中医药大学广兴医院(杭州市中医院),杭州,310007; 2 上海中医药大学曙光医院,上海,200021; 3 江苏省中医院,南京,210029; 4 湖北省中医院,武汉,430061; 5 黑龙江省中医研究院,哈尔滨,150036; 6 南方医科大学珠江医院,广州,510280; 7 天津中医药大学第一医院,天津,300193; 8 广东省中医院,广州,510120; 9 浙江省中医院,杭州,310006; 10 北京中医药大学东直门医院,北京,100700; 11 北京中日友好医院,北京,100029; 12 杭州市红十字会医院,杭州,310003; 13 第三军医大学新桥医院,重庆,400037; 14 北京大学第一医院统计室,北京,100034)

摘要 目的:观察中药辨证组方对慢性肾小球肾炎 CKD3 期患者的肾保护作用及安全性。方法:对入组人群采用前瞻、双盲、随机对照的研究方法,将符合方案集(Per-protocol, PP)的 315 例患者分成中药辨证组(158 例)和西药苯那普利组(157 例)。中药组按肾气阴两虚、肾络瘀痹、风湿扰肾、湿热内蕴四证予中药辨证组方+苯那普利模拟剂+基础治疗;西药组予西药苯那普利 10 mg/d+中药组方模拟剂+基础治疗,观察 24 h 尿蛋白定量(u-pr/24 h)、尿白蛋白/肌酐比值(U-Alb/Cr)、血肌酐(Scr)、尿素氮(Bun)、尿酸(UA)、钾(K⁺)、估测肾小球滤过率(eGFR·MDRD 公式)、CKD 分期、中医证候与症状积分值、综合疗效分析及安全性。疗程 24 周。结果:中药组治后 Scr 下降,eGFR 升高($P < 0.05 \sim 0.01$),不良反应少,但尿蛋白却较基线有所增高。西药组治后尿蛋白有减少($P > 0.05$),但 Scr 增高($P < 0.01$),其中 31 例(19.7%)增幅>30%,8 例(5.10%)增幅>50%,eGFR 降低,有 27 例(17.2%)由 CKD3 期进展至 CKD4 期。结论:中药辨证组方对慢性肾脏病具有不依赖于减少尿蛋白的肾保护作用,且安全性好。

关键词 慢性肾脏病;肾功能;中药辨证组方

Clinical Research of Traditional Chinese Medicine Combined with Renal Protective Effects of Traditional Chinese Medicine Formula for Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3: A Multi-center, Prospective, Double-blinded, Randomized Controlled Trials of 315 Cases

Wang Yongjun¹, He Liquan², Sun We³, Lu Ying¹, Wang Xiaoqin⁴, Zhang Peiqing⁵, Wei Lianbo⁶, Cao Shili⁷, Yang Nizhi⁸, Ma Hongzhen⁹, Gao Jing¹⁰, Li Ping¹¹, Tao Xiaojuan¹², Yuan Fahuan¹³, Li Jing¹⁰, Yao Chen¹⁴, Liu Xusheng⁸

(1 GuangXing Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, China; 2 Shuguang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China; 3 Jiangsu TCM Hospital, Nanjing, China; 4 Hubei TCM Hospital, Wuhan, China; 5 Heilongjiang TCM Research Institute, Harbin, China; 6 Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Zhujiang, China; 7 First Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, China; 8 Guangdong Hospital of TCM, Guangzhou, China; 9 Zhejiang Hospital of TCM, Hangzhou, China; 10 Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 11 China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 12 Hangzhou Red Cross Hospital, China; 13 Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, China; 14 Analysis Department of No. 1. Hospital of Peking University, Beijing, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of Chinese medical formula by symptom differentiation and signs on patients with chronic Stage 3 kidney disease. **Methods:** This is a prospective, double blinded, randomized, controlled trial enrolling a total of 315 patients in per-protocol data set assigned to traditional Chinese medicine group (TCM group, 158 cases) or western medicine (benazepril) group (WM group, 157 cases). TCM group received general therapy, benazepril placebo and Chinese medical formula according to the four Chinese medicine patterns including qi yin/xue deficiency patterns, blood stasis in the kidney patterns, wind-dampness interfering in the kidney patterns, endoretenion of damp heat patterns. WM group received 10 mg/d of benazepril, placebo of Chinese medicine formula and general therapy. Finally, 24 h proteinuria, ratio of urinary albumin versus creatinine, serum creatinine, urea nitrogen, uric acid, potassium, evaluated glomerular filtration rate (eGFR), stage of chronic kidney disease, score of Chinese patterns and syndromes, evaluation of composite effects and safety were assessed. Patients were followed up for 24 weeks. **Results:** In TCM group, serum creatinine was decreased while eGFR was increased at week 24 as compared with baseline ($P < 0.05-0.01$) with little side

effects, whereas proteinuria was increased a bit compared with baseline. In WM group, proteinuria was decreased ($P > 0.05$), whereas serum creatinine was increased ($P < 0.01$) as compared with baseline. Of the WM group, serum creatinine in 31 cases (19.7%) increased $>30\%$, 8 cases (5.10%) increased $>50\%$. eGFR was decreased with 27 (17.2%) cases developed CKD Stage 4 from Stage 3. **Conclusion:** Chinese medicine formula by differentiation of symptoms and signs had renal protective effects independent of reducing proteinuria with safety.

Key Words Chronic kidney disease; Kidney function; Chinese medical formula by symptom differentiation

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.09.004

慢性肾小球肾炎(Chronic glomerulonephritis, CGN)是我国最常见的慢性肾脏病(Chronic kidney diseases, CKD),也是导致终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)的主要原因。由于CGN发展至CKD3期及以后疾病进展会加速,心脑血管并发症显著增多,为此我们选择以CGN-CKD3期作为研究对象。近年来应用中药辨证论治或应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗CKD以保护肾功能的研究已有众多文献报告,但仍缺乏中药辨证组方和ACEI两者单用对CKD3期患者肾保护作用的多中心、前瞻性、双盲、随机对照研究。为此我们开展了此项工作。

1 资料

研究方案根据浙江中医药大学广兴医院(杭州市中医院)、上海中医药大学曙光医院、江苏省中医院三家国家中医药管理局中医肾脏病重点学科的临床经验充分讨论后拟定,并经伦理委员会通过、研究对象签署知情同意书。质控及数据管理由世界中医药学会联合会下属立鼎公司作为第三方监查、北京大学附属第一医院统计室参与样本量评估及数据统计、并在中国临床试验中心注册。

1.1 纳入与排除标准 本研究共有13家医院参与。

病例纳入标准:1)年龄18~65岁;2)诊断符合CGN-CKD3期($\text{GFR} 30 \sim 59 \text{ mL/min}$);3)尿蛋白定量 $<2.0 \text{ g/24 h}$;4)入组前未应用过糖皮质激素、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂(ACEI/ARB),或虽曾应用,但已经过2周洗脱;5)经基础降压(使用非ACEI/ARB),血压 $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ 。

排除标准:1)妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女;2)合并有心、脑、肝、肺、造血系统等严重疾病,或肿瘤、活动性肺结核等消耗疾病的患者,乙型肝炎抗原阳性者,或肾移植术后患者;3)诊断不符合CGN-CKD3期或色素 $<8.0 \text{ g/l}$ 者;4)患有精神病难以合作者;5)正参加其他临床药物试验者。

1.2 分组 由统计软件随机分配表分为中药组(基础治疗+中药辨证组方颗粒剂+苯那普利片模拟剂),西药组(基础治疗+中药辨证组方模拟剂+苯那普利片,

10 mg/d)。中药组方的颗粒剂及其模拟剂均由江苏省江阴天江药业有限公司提供,苯那普利片由北京诺华制药有限公司生产。苯那普利模拟剂由杭州康恩贝制药有限公司提供。

2 方法

2.1 基础治疗 1)饮食营养:蛋白摄入量为 $0.6 \text{ g/(kg} \cdot \text{d)}$,其中50%为高生物价蛋白,热量摄入 $30 \sim 35 \text{ kcal/(kg} \cdot \text{d)}$;2)降压:血压 $>140/90 \text{ mmHg}$ 时可使用除ACEI/ARB以外的抗高血压药物,如根据个体化原则选用钙拮抗剂、 β -阻滞剂等,降压目标值为 $125/75 \text{ mmHg}$;3)降脂:如血胆固醇增高可用阿托伐他汀,三酰甘油增高可用非诺贝特。

2.2 辨证论治

2.2.1 证候类型 肾气阴(血)两虚证(肾虚证)。主症:腰酸乏力,或少许泡沫尿(尿蛋白定量 $<0.5 \text{ g/24 h}$)。次症:1)气短懒言,2)易感冒,3)自汗,4)夜尿增多,5)手足心热,6)目睛干涩,7)头晕耳鸣,8)咽干咽痛,9)盗汗。

肾络瘀痹证(瘀痹证)。主症:尿血(指镜下多形性红细胞尿)。次症:1)病久(≥ 3 个月),2)腰痛固定,3)舌下脉络瘀滞,4)皮肤瘀斑、瘀点,5)肢体麻木,6)肌肤甲错。

风湿扰肾证(风湿证)。主症:尿多泡沫(尿蛋白定量 $>0.5 \text{ g/24 h} \sim <2.0 \text{ g/24 h}$)或肉眼血尿。次症:1)水肿,2)腰困、重、痛,3)头身、肌肉、肢节酸楚,4)皮肤湿疹、瘙痒,5)恶风。

湿热内蕴证(湿热证)。主症:舌苔黄腻。次症:1)小便短赤、或尿涩而痛,2)口苦、黏腻,3)皮肤疮疡、疖肿,4)口干,渴不多饮。

凡符合证候主症,或符合次症2条以上(含2条),即可确认该证候的存在。

2.2.2 中药组方 补益气阴(血)方:生黄芪、太子参、当归、女贞子、主治气阴(血)两虚证。肾络瘀痹方:积雪草、丹参、桃仁、制大黄。主治肾络瘀痹证。祛除风湿方:雷公藤、汉防己、鬼箭羽。主治风湿扰肾证。清化湿热方:虎杖、川连、土茯苓、六月雪。主治湿热内蕴证。服法:药证对应,1日2次,每次1袋,开水冲服。

临床研究时针对相应证候,辨证施治,单一证候予单一组方,证候呈 2~3 联时,可按中医理、法、方、药的整体观和个体化原则,予相应组方联合使用。证候转换,组方亦相应转换。

2.3 西药 苯那普利片每日 10 mg,于晨间餐后开水吞服。

2.4 中药辨证组方模拟剂 由乳糖、糊精、食用色素、苦味剂制成颗粒剂,服法同中药辨证组方。

2.5 苯那普利模拟片 由乳糖、淀粉糊精、羟甲淀粉钠、淀粉浆、硬脂酸镁制成片剂,服法同苯那普利片。

2.6 观察指标及疗程 主要观察指标有临床综合疗效评估、中医症状、证候积分值、eGFR、CKD 分期和肾生存率分析(以 Scr 上升 >50% 为终点事件),以及 U-Pro/24 h、U-Alb/Cr、Scr、Bun、UA、K⁺。安全性指标有血、尿、大便常规、肝功能等。疗程 24 周。

2.7 疗效评估

2.7.1 中医证候积分值评估 中医证候积分值的计算,均按症状的轻、中、重程度,分别记 2、4、6 分,主症记分加倍。主症记分和次症记分相加,即为该证候的积分值。统计二组证候积分值的均数 ± 标准差进行中医证候积分评估。

2.7.2 临床综合疗效评估 临床缓解:症状与体征完全消失,尿蛋白持续阴性、或 24 h 尿蛋白定量持续 < 0.4 g/d,eGFR ≥ 基值;显效:症状与体征基本消失,24 h 尿蛋白定量较基线下降 ≥ 50%,eGFR 维持在基值水平(波动 ≤ 5%);有效:与基值比较,24 h 尿蛋白定量下降 25%~49%,GFR 下降 5%~20%;无效:未达上述疗效标准。

2.8 统计分析 统计采用 SPSS18.0 软件进行分析,计数资料采用卡方检验、计量资料先进行正态分布检验及齐性检验,如符合正态分布及方差齐性,则用方差分析,否则采用秩和检验。生存分析采用 kaplan-Meier 方法统计,设定 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 本研究共录入依从性好、试验期间未服禁用药物,完成 CRF 规定填写内容的符合方案(Per-protocol,PP)人群 315 例。中药辨证与西药苯那普利两组患者在基线时的特征无统计学意义。(见表 1)

3.2 肾小球滤过率估算值 中药组在治疗 24 周时 eGFR 较基线时有明显改善($P < 0.01$),与西药组比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。由此使 CKD 分期从 3 期减轻至 2 期者,中药组 29 例(18.40%),西药组 11 例(7.00%)。由 CKD3 期进展

至 4 期者,中药组 12 例(7.60%),西药组 27 例(17.20%),进一步分析,在基线时有 147 例 eGFR 45~59 mL/min 的 CKD3A 期患者(中药组 75 例,西药组 72 例)和 168 例 eGFR 30~44 mL/min 的 CKD3B 期患者(中药组 83 例、西药组 85 例),经 24 周治疗,其中中药组 12 例,西药组 13 例由 3A 期进展至 3B 期;两组各有 1 例由 3A 期进展至 4 期;中药组 11 例,西药组 26 例由 3B 期进展至 CKD4 期,提示稳定和改善 eGFR 的作用中药组较西药组为好($P < 0.05$)。

表 1 二组患者基线时的一般情况(PP 集)

项目	中药组(n=158)	西药组(n=157)
性别(男/女)	86/72	74/83
年龄(岁)	47.35 ± 10.86	48.70 ± 10.52
体重(kg)	63.68 ± 12.67	62.57 ± 11.36
肾活检(例)	49	33
平均动脉压(MAP)	94.82 ± 7.06	94.01 ± 6.96
Hb(g/L)	127.75 ± 17.60	126.86 ± 19.30
Scr(μmol/L)	145.04 ± 28.75	145.08 ± 31.07
eGFR(mL/min)	44.78 ± 8.32	43.85 ± 8.80
U-Pro(mg/24 h)	715.00(297.50,1371.75)	700.00(288.50,1174.00)
UAlb/Cr(mg/mg)	0.27(0.09,0.83)	0.34(0.09,0.70)

表 2 二组患者 eGFR 疗效比较(mL/min,均数 ± 标准差)

组别	基线	第 24 周
中药组(n=158)	44.78 ± 8.32	47.79 ± 14.48 ^{*△}
西药组(n=157)	43.85 ± 8.80	42.76 ± 12.24

注:与基线时比较,^{*} $P < 0.01$,与西药组比较,[△] $P < 0.01$ 。

3.3 血肌酐、尿素氮、尿酸及血钾 中药组治后 24 周 Scr 降低,而西药组反趋上升($P < 0.05$ 或 < 0.01)。其中治后 Scr 增高 > 30% 者,西药组 31 例(19.7%),中药组 13 例(8.2%)。西药组治后的 Bun、K⁺ 亦较基线增高($P < 0.05$ 或 < 0.01),而中药组未有增高,详见表 3。

表 3 二组患者 Scr、Bun、UA、K⁺ 检测结果(均数 ± 标准差)

项目	中药组(n=158)		西药组(n=157)	
	基线	第 24 周	基线	第 24 周
Scr(μmol/L)	145.04 ± 28.75	143.14 ± 42.15 ^{△*}	145.08 ± 31.07	153.37 ± 38.58 ^{**}
Bun(mmol/L)	8.73 ± 2.74	8.70 ± 3.20	8.57 ± 2.40	9.12 ± 3.05 ^{**}
UA(μmol/L)	422.86 ± 107.98	429.26 ± 106.27	426.51 ± 102.16	432.66 ± 93.42
K ⁺ (mmol/L)	4.39 ± 0.48	4.37 ± 0.48 ^{△△}	4.44 ± 0.47	4.53 ± 0.45 [*]

注:与西药组比较,[△] $P < 0.05$,与基线时比较,^{*} $P < 0.05$,与基线时比较,^{**} $P < 0.01$,与西药组比较,^{△△} $P < 0.01$ 。

3.4 UPro/24 h 及 UAlb/Cr 比值 西药组的 UPro/24 h 及 UAlb/Cr 比值在治后均有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。中药组在 24 周时 UPro/24 h 及 UAlb/Cr 比值均趋增高。不论与基线时比较,以及和西药组的组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 二组治疗前后 UPro/24 h 及 UA1b/Cr 比值
(中位数,25%,75%)

项目	中药组(n=158)		西药组(n=157)	
	基线	第24周	基线	第24周
UPro/24 h(mg)	715.00 (297.50,1371.75)	1020.00* [△] (438.95,1909.25)	700.00 (288.50,1174.00)	530.00 (220.00,1300.00)
UA1b/Cr (mg/mg.Cr)	0.27 (0.09,0.83)	0.50* [△] (0.11,0.98)	0.34 (0.09,0.70)	0.28 (0.04,0.70)

注:与西药组比较,* $P<0.05$,与基线时比较,* $P<0.05$ 。

3.5 疗效分析 临床综合疗效分析见表 5,似以中药组略优,但统计学处理两组间无统计学意义($P>0.05$)。中医证候积分值(表 6)与基线时比较两组治后均有显著改善($P<0.01$)。设 Scr 升高 $>50\%$ 为终点事件,则中药组到达终点事件 3 例(1.90%)、西药组 8 例(5.10%),生存分析详见图 1,组间比较采用 log rank 检测($P=0.13$),以中药组生存率为好。

表 5 二组患者综合疗效比较(%)

组别	例数	缓解	显效	有效	无效	秩均值
中药组	158	22(13.92)	68(43.04)	45(28.48)	23(14.56)	243.01*
西药组	157	17(10.83)	54(34.39)	61(38.85)	25(15.92)	268.79

注:与西药组比较,* $P>0.05$ 。

表 6 二组患者中医证候积分比较(均数±标准差)

组别	基线	第12周	第24周
中药组	39.13±13.88	28.75±11.76**	22.32±10.65** [△]
西药组	38.36±14.93	27.07±11.30**	22.15±11.70** [△]

注:与基线时比较,** $P<0.01$,与12周比较,[△] $P<0.05$ 。

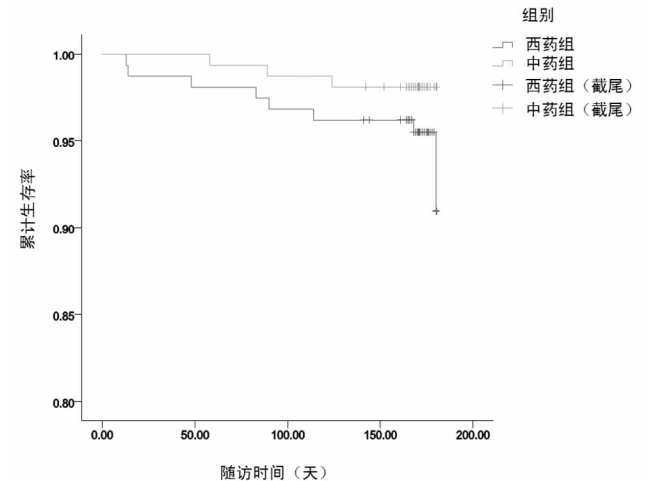


图 1 生存分析图

表 7 二组患者治疗过程中的不良反应

项目	中药组(n.%)	西药组(n.%)
血白细胞减少	7(4.43)	8(5.10)
肝酶增高	2(1.27)	9(5.73)
血钾增高	7(4.43)	10(6.37)
干咳	0(0)	5(3.18)
合计	16(10.13)	32(20.38)

3.6 不良反应 两组共出现与药物相关的不良反应

48 例(表 7),西药组 32 例,中药组仅 16 例。除 2 例西药组患者干咳难忍而中止观察外其余病例程度均轻,且对症处理后不良反应消失,能继续参与研究直至疗程结束。

4 讨论

近年来我国学者积极探索运用中医药延缓早中期 CKD 的病情进展,在实验研究、辨证思维、临床疗效和减少药物不良反应等方面,已取得不少可喜成效。如本项研究补益气阴(血)方的黄芪、当归等,能抗肾纤维化,保护肾功能^[1],并发现这与促进肾组织中肝细胞生长因子(HGF)表达、抑制 TGF- β 、NF- κ B、TNF- α 和抗氧化损伤等机制有关^[2-5]。活血祛瘀方的积雪草、桃仁、制大黄等,能抑制肾小球系膜细胞增值、减少细胞外基质沉积、下调肾组织中 Col-IV、FN、LN、TGF- β 1 和 TIMP-1 表达^[6]。对 UUO 模型鼠能显著抑制肾小管间质骨架蛋白 α -SMA、Vimentin 的基因和蛋白表达,减轻肾间质纤维化^[7]。其有效组积分积雪草苷及大黄素能抑制 TNF- α 诱导肾小管上皮细胞 C3 及 TLR-4 的过度产生、减轻肾脏的失控性炎症反应,从而达到肾保护作用^[8-9]。祛除风湿方的雷公藤及其主要有效组分雷公藤甲素具有明确的抗炎和免疫抑制作用,对多种炎症、自身免疫疾病具独特疗效,且能减轻肾小球足细胞损伤,减少蛋白尿^[10],其相关药效、药理、毒理已有众多文献报告。汉防己和以汉防己、黄芪为主药的防己黄芪汤能有效促进足细胞屏障功能的修复^[11]。清热化湿方的虎杖及其主要成分虎杖苷,对肾缺血再灌注损伤过程中产生的 ICAM-1(即 CD54)表达呈抑制作用,且能减轻血清中 TNF- α 含量,从而对肾结构及功能起到保护^[12]。更有学者发现 CGN-CKD3 期患者,以及 CGN 中最常见的 IgA 肾病患者,从虚、瘀、风湿论治,较之按原辨证方案论治取得更为优良的临床疗效^[13-14]。但从总体上看,中医药治疗 CKD 的临床研究还比较薄弱,为此我们开展本项工作,并在辨证思维上进行了探索,对肾气阴(血)两虚、肾络瘀痹、风湿扰肾三个证候,重视“尿象”观察,并结合尿液检测赋予主症客观和量化的指标,处方遣药则以证候为单元,组成简练的小复方,每方仅 3~4 味中药,这样既利于辨证加减,又使之有一定的规范可循。从揭盲后 13 家医院疗效分析的可重复性,充分显示经过优化的中医辨证方案是可以应用 RCT 这一严谨方法进行临床研究的。

研究结果显示:158 例中药组患者治后,中医证候积分值较基线明显降低($P<0.01$),综合疗效评估略优于西药组,但统计学处理,差异无统计学意义($P>$

0.05)。中药组患者 Scr 降低, eGFR 增高 ($P < 0.01$)。CKD 分期有 29 例 (18.4%) 由 3 期减轻至 2 期, 仅 12 例 (7.6%) 进展至 4 期, 较西药组为优 ($P < 0.01$)。中药组终点事件发生率仅 1.90%, 不良反应少, 治疗中血尿酸、尿素氮、血钾无明显改变, 无 1 例干咳发生, 但减少尿蛋白的疗效不理想。结合文献及既往的实验和临床研究, 我们认为其疗效与中药组方中的黄芪、当归、积雪草、桃仁、制大黄、汉防己等的抗氧化、抗微炎症、抗纤维化和调脂、抗凝等综合作用和正确的辨证施治有关, 且具有不依赖于减少尿蛋白的肾保护作用。这与 Cho ME 等观察的一些现象相似, 即治疗虽然对减少尿蛋白并不理想, 但能够有效阻止 CKD 的进展^[15]。

关于 CKD, 章次公、任继学等老一辈著名的中医学专家都认定它即是《内经》在“奇病论”“风论”“评热病论”中称之为“肾风”的疾病。认为其病因是风、病位在肾^[16], 在发生发展过程的不同阶段可出现水肿、尿少、尿血以及腰脊酸痛、神倦懒言、多汗恶风、纳少、呕恶、侧卧则咳、脉弦等症状和体征。在病的晚期尚可出现“善惊、惊已心气痿者死”等心脑血管病证与终点事件。近代中医则发现尿泡沫增多是该病最常见的症状之一, 它是缘由人体内的蛋白质这一精微物质从尿中丢失增多的临床现象, 若进一步检测尿常规、24 小时尿蛋白排出量、尿微量蛋白, 则能正确定性和定量, 其病机与风湿扰肾, 肾失封藏, 精微下泄有关^[17]。所以祛除风湿、固护肾气是重要的治则。本文中药组, 具有风湿扰肾证者 108 例 (包括单一证及多联证), 均加用祛风湿颗粒剂 (雷公藤、汉防己、鬼箭羽) 内服, 但治后发现不仅减少蛋白尿的作用不如我们在预试验及以往临床应用时明显, 而且与雷公藤有关的不良反应, 如肝功能异常、白细胞减少、月经紊乱等亦极少见, 后经多次相关检测证实, 该颗粒剂内未能检测到雷公藤的主要有效成分——雷公藤甲素, 这可能与雷公藤的原药材质量及炮制工艺有关。启示中药材的采购、中成药生产及临床应用时, 至少应加强对主要中药已知有效成分的质量控制。

西药组 157 例患者采用基础用药 + 苯那普利片 10 mg/d 治疗。由于苯那普利是 ACEI, 所以在使用的初始阶段, Scr 会轻度升高, 我国《血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用的专家共识》^[18]认为: “用药头两个月血清肌酐 (Scr) 可轻度上升 (升幅 $< 30\%$), 为正常反应, 勿停药; 但是, 如果用药过程中 Scr 上升过高 (升幅 $> 30\% \sim 50\%$), 则为异常反应, 应停用 ACEI。”本文西药组患者经应用苯那普利 24 周后, 24 h 尿蛋白

定量较基线有减少, 尿白蛋白/肌酐比值亦有改善, 但统计学处理差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与中药组治后尿蛋白反增高比较, 则差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。苯那普利亦能显著减少中医证候的积分值 ($P < 0.01$)。eGFR 在苯那普利治疗 12 周和 24 周时, 均较基线时降低 ($P < 0.01$), 与中药组 eGFR 增高比较, 差异都十分显著 ($P < 0.01$), 其中 27 例 (17.2%) 由 CKD3 期进展至 4 期, 而减轻至 2 期者仅 11 例 (7.00%)。关于 Scr 上升虽然大多数患者在正常反应之内, 但有 31 例 (19.70%) Scr 升幅 $> 30\%$, 属异常反应, 其中 8 例 (5.10%) Scr 升幅 $> 50\%$, 进入本研究预设的终点事件。此外, 该组治后血钾与血尿素亦较基线时增高 ($P < 0.05 \sim < 0.01$), 值得关注。

以上研究显示: 基础用药 + 中药辨证组方对 CKD3 期患者经 24 周治疗, 能明显改善证候积分值, 降低 Scr, 提升 eGFR, 有不依赖于减少尿蛋白的肾保护作用, 尤其中药辨证组方的不良反应少, 安全性大, 深受患者欢迎, 较之西药苯那普利组, 具有一定优势, 并提示在此基础上若能进一步重视对中药材及其炮制工艺的质量控制, 尚有望减少尿蛋白, 进一步提高临床疗效。但本研究观察期较短, 其长期疗效有待继续探索。

致谢: 向陈洪宇主任医师, 朱斌副主任医师, 以及 13 家医院所有参与本项研究的全体同仁, 对您们付出的辛勤劳动和热情支持, 在此表示深切谢意!

参考文献

- [1] 黄海长, 闵亚丽, 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.
- [2] 张敏鸥, 卜爽剡, 王永钧, 等. 加味当归补血汤对肾小管上皮细胞 TGF- β 1/SMADs 信号转导通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(9): 503 - 506.
- [3] 左川, 邱红渝, 谢席胜, 等. 黄芪对 UUO 模型大鼠肝细胞生长因子表达的影响[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(1): 100 - 105.
- [4] 王文花, 戴恩来, 崔笑梅. 黄芪注射液对肾炎大鼠肾皮质细胞 Nf- κ B 表达影响的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(8): 450 - 452.
- [5] 戴芹, 曲小璐, 汤家铭, 等. 黄芪对慢性肾功能衰竭大鼠抗氧化作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(4): 223 - 225.
- [6] 朱晓玲, 王军, 周大为, 等. 复方积雪草防治肾小球硬化的实验研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2001, 6(3): 199 - 200.
- [7] 杨汝春, 王永钧, 周大为, 等. 复方积雪草煎剂对单侧输尿管结扎小鼠肾小管间质骨架蛋白 α -SMA、vimentin 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(9): 1021 - 1025.
- [8] 朱晓玲, 王永钧, 杨汝春, 等. 复方积雪草有效组分对人肾小管上皮

药汤剂,3 日 1 剂,煎服法同前。药物组成如下:生芪 90g、升麻 30 g、车前子 30 g、车前草 30 g、土茯苓 30 g、荠菜花 30 g、半枝莲 60 g、女贞子 30 g、墨旱莲 30 g、生地炭 30 g、杜仲炭 30 g、金樱子 30 g、败酱草 60 g、苈麻根 60 g、蒲公英 60 g、黄芩 60 g、生甘草 30 g、仙鹤草 90 g、寄生 30 g、芡实 30 g、淫羊藿 30 g。2) 补肾扶正胶囊,2 粒/次,3 次/d。

五诊日期:2013 年 4 月 3 日。时有腰酸,但不明显,舌质红苔薄白,脉沉细。化验:尿常规:BLD ± RBC (-)。尿相差镜检:RBC 6900/mL,均为肾小球性;WBC1200/mL。

通过五诊的系统治疗,患者临床化验基本正常,临床治疗痊愈。患者表示可否更换剂型不服汤剂。张大宁教授认为该患者已经临床治愈,可以把汤剂变换为中药丸剂口服,并加大中药胶囊的用量,以巩固疗效。治疗:1) 中药炼为丸,9 g/丸,2 丸/次,3 次/日。药物组成如下:生芪 120 g、升麻 30 g、车前子 30 g、车前草 30 g、土茯苓 30 g、荠菜花 30 g、半枝莲 60 g、女贞子 60 g、墨旱莲 60 g、生地炭 60 g、杜仲炭 60 g、败酱草 90 g、蒲公英 90 g、黄芩 60 g、苈麻根 60 g、生甘草 30 g、仙鹤草 90 g、仙茅 30 g、寄生 30 g、淫羊藿 30 g、茜草 60 g、覆盆子 90 g、白花蛇舌草 30 g。2) 补肾扶正胶囊,3 粒/次,3 次/日。

按:单纯性血尿为表现的原发性隐匿性肾炎,中医属“血证”范畴,多见于儿童和青壮年。其特点是病情

缠绵、反复发作。现代医学对于本病仅仅能够预防和治疗感染及避免使用损害肾脏药物,而没有有效治疗的药物或手段。中医药对于本病的治疗效果明显,充分体现了自身的优势。张大宁教授通过多年对血尿的临床研究,认为单纯性血尿的中医病机是肾虚血热妄行,其中肾虚以肝肾阴虚为主。治疗若在补肾滋阴,清热止血的基础上加入适量升麻,辅佐诸药升降归属,治疗血尿效果更加。方中生芪、仙茅、淫羊藿、补脾肾之阳,女贞子、墨旱莲、覆盆子滋肝肾之阴,肾阴阳双调扶正为本,有助于调节机体的免疫力,提高抗病力。蒲公英、黄芩、败酱草、半枝莲清热凉血,土茯苓、荠菜花、苈麻根、生甘草、清热止血、生地炭、杜仲炭属于炭类止血并且有滋阴清热之效。升麻的加入使清阳之气上升,浊阴之气下降,辅佐诸要补益祛邪,有效减少血尿。

参考文献

- [1] 李振吉,贺兴东,王思成,等. 名老中医临床经验、学术思想传承研究的战略思考[J]. 世界中医药,2012,7(1):1-4.
- [2] 张大宁. 补肾活血法与肾脏疾病[M]. 北京:华文出版社,2005:67-68.
- [3] 张勉之,李树茂,何璇. 张大宁名老中医学术思想及思辨特点研究报告[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(8):662-665.
- [4] 张勉之. 补肾活血法在慢性肾脏病中的应用[J]. 创新技术,2010,2:18-19.

(2013-08-15 收稿)

(上接第 1005 页)

- 细胞补体 C3 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2007,8(3):131-134.
- [9] 朱晓玲,王永钧,杨汝春,等. 复方积雪草有效组分干预肾小管上皮细胞 Toll 样受体 4 表达的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2009,14(2):171-174.
- [10] 秦卫松,刘志红,曾彩虹,等. 雷公藤甲素对 Heymann 肾炎模型足细胞病变的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(2):101-109.
- [11] 俞东容,杨汝春,林宜,等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及足细胞病变的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2009,10(4):295-298.
- [12] 李均,李莹莹. 虎杖及其有效成分虎杖苷对肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 环球中医药,2010,3(4):249-252.
- [13] 王永钧,殷佳珍. 辨证分型治疗 39 例慢性肾小球肾炎 CKD3 期的临

床分析[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(5):678-680,685.

- [14] 王永钧,陈洪宇,周柳沙,等. 从虚、瘀、风湿论治 IgA 肾病 123 例临床分析—附 69 例 5 型辨治及 65 例本虚为主辨治的疗效对照[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,9(10):879-882.
- [15] Cho Me, Smith DC, Branton MH, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2007,2:906-913.
- [16] 王永炎,张天,李迪臣,等. 临床中医内科学[M]. 北京:北京出版社,1040.
- [17] 王永钧. 慢性原发性肾小球疾病的风湿证候[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2007,8(12):683-685.
- [18] 《血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用》专家协会组. 血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(1):57-58.

(2013-09-22 收稿)