

益肾降浊汤治疗慢性肾功能衰竭的临床观察 及对血清同型半胱氨酸(HCY)的影响[※]

● 阮诗玮^{1*} 白发臣² 丘余良¹ 吴 竞¹ 张明妍¹

摘 要 目的:通过临床观察揭示益肾降浊汤对慢性肾功能衰竭(CRF)患者的治疗效果及对同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。方法:选取肾功能衰竭患者60例,采用随机对照,治疗组(30例)给予口服益肾降浊汤每日一剂加现代医学常规治疗,对照组(30例)单纯用现代医学常规疗法。两组均以2个月为1疗程,观察2组治疗后肾功能以及各项中医症状改善情况。相对治疗组、对照组,正常组的Hcy水平与其余各项指标进行相关性分析。结果:慢性肾功能衰竭时Hcy较正常组($P < 0.01$)明显升高。治疗组及对照组在治疗前后Hcy降低($P < 0.01$),但治疗组与对照组比较疗效更佳($P < 0.05$),两组治疗后症状均较前改善($P < 0.05$),但治疗组与对照组相比改善更明显($P < 0.05$)。结论:益肾降浊汤对慢性肾功能衰竭辨证属脾肾气虚证为主者,能显著改善症状并能有效延缓肾功能衰竭的进展;益肾降浊汤能够提高肾小球滤过率,降低Hcy,从而可能减少慢肾衰患者的心血管并发症,改善患者预后。

关键词 慢性肾功能衰竭 血同型半胱氨酸 益肾降浊汤

一旦肾脏损害以后,肾功能呈进行性恶化,直至发展成终末期肾。最近研究表明[1]在肾功能衰竭时血清同型半胱氨酸(Hcy)明显升高,并与肌酐水平呈正相关,与肌酐清除率呈负相关。高Hcy血症是心血管疾病的一个独立危险因素,随着血中Hcy升高,冠状动脉疾病、心肌梗死和深静脉血栓的发病率也升高。因此Hcy是CRF重要的可逆危险因素,与患者预后密切相关。本课题旨在通过对CRF辨证属脾肾气虚证患者采用益肾降浊汤治疗加现代常规疗法及单用现代常规疗法治疗进行疗效观察,并检测患者血清Hcy的变化,探讨益肾降浊汤的临床疗效及对血清Hcy的影响,从而为中西医结合治疗CRF提供更

多的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

1.1.1 CRF诊断与分期标准 按照中华内科杂志编委会肾脏病专业组1993年拟定标准。

1.1.2 中医证候诊断标准及积分标准 根据2002年《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》(郑筱萸主编)。脾肾气虚证:主症-倦怠乏力,气短懒言,食少纳呆,腰酸膝软;次症-脘腹胀满,大便不实,口淡不渴,舌淡有齿痕,脉沉细。证候表现根据无、轻、中、重度评0、1、2、3分,主症加倍,其累计分数为积分。总积分 ≥ 7 分,脾肾气虚证成立。

1.1.3 病例纳入标准 符合上述CRF诊断前三期标准者(GFR 80~10ml/min, Ser 133~707umol/L)及脾肾气虚证证候诊断标准及积分标准,可纳入试验范畴。

1.1.4 病例排除标准 (1)年龄在14岁以下或65岁以上,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者;(2)合并肝脏和造血系统等严重原发性疾病、严重浮肿、肥胖及精神病患者;(3)凡不符合纳入标准,未按规定用

※基金项目 (福建省卫生厅中医重点课题 No: wzzs0606)

*作者简介 阮诗玮,男,主任医师,教授,博士研究生导师。福建省中医药学会会长,中华中医药学会常务理事,中国中西医结合学会理事;主持福建省教委中标科研课题10余项,发表学术论文80余篇,编著《上卿济生录》《寒湿论治》等,曾获福建省科技进步奖3项和地市科技进步奖1项。擅长中西医结合肾脏病诊治。

•作者单位 1.福建省人民医院(350004)2.福建省三明市中西医结合医院(365000)

药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效判断者;(4)凡存在造成肾功能短暂可逆性下降的因素者,如未控制的高血压、过分摄入蛋白质、严重感染、创伤、损肾药物的应用、尿路梗阻、血容量的不足等;(5)在观察期间用了其他影响肾功能的药物。

1.2 正常健康对照组(以下简称正常组)选择标准 健康体检经详细体检及胸透、心电图、血常规、血糖、肝、肾功能等理化检查,评定无心、脑、肝、肾、肺和内分泌等主要器官系统的实质性病变者。

1.3 研究对象来源 CRF组来源于2006年2月至2007年2月间福建省人民医院肾内科住院及门诊病人。正常组来源于福建省人民医院的健康体检者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组CRF病例治疗方法 (1)接受严格的饮食治疗,原则为优质低蛋白、低磷、低脂。蛋白质每日摄入量0.6~0.8g/kg体重;磷的摄入量不超过每日10mg/kg体重;每日热卡入量为147KJ/Kg体重;(2)有合并高血压者予以西药降压并控制血压在135/85mmHg以下;(3)有合并血糖升高以胰岛素皮下注射控制血糖在7mmol/L以下;(4)并纠正水、电解质、酸碱平衡失调、纠正钙磷代谢紊乱。

1.4.2 治疗组治疗方法 治疗组在对照组基础上加益肾降浊汤(太子参15g、茯苓15g、白术6g、黄芪15g、桑寄生15g、桑椹15g、六月雪15g、车前子6g、当归6g、丹参15g、怀牛膝10g、陈皮6g、生大黄6g),其中大黄用量以患者大便次数调整,以大便每日1~2次为佳,日1剂,水煎2次共约250ml,混匀,分2次服。疗程为2个月。两组均未采用叶酸,维生素B6、B12治疗。

1.5 观测项目 所有受试者均于上午7:00~7:30空腹采集肘静脉血,其中CRF组(治疗组及对照组)于治疗的当日和结束次日清晨抽血各1次,观测尿素氮、血肌酐、血浆白蛋白、血红蛋白、内生肌酐清除率、血同型半胱氨酸(Hcy)。其中内生肌酐清除率按Cockcroft公式计算。正常组抽血1次。Hcy含量测定:清晨空腹取静脉血2ml分离血清,置-20℃冰箱低温保存待测。测定前置室温下复融混匀,4℃

3000rpm离心5min,取上清液测定。采用酶修饰法测定,为避免批间差,所有标本为同一批测定。由专人按试剂盒说明书操作。Hcy试剂来自北京九强生物制剂有限公司,操作程序严格按说明书。计量单位为umol/L。

1.6 判定标准 临床疗效判定标准:根据2002年《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》(郑筱萸主编)。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经Ridit检验, $P=0.015 < 0.05$,二者差异有显著性,说明益肾降浊汤治疗慢性肾功能衰竭疗效比对照组疗效好。见表1。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	稳定	无效
治疗组	30	12	10	5	3
对照组	30	10	7	7	6

注:经Ridit检验, $P=0.015 < 0.05$ 二者差异有显著性,说明益肾降浊汤治疗慢性肾功能衰竭疗效比对照组疗效好。

2.2 两组临床症候疗效比较 经Ridit检验, $P=0.011 < 0.05$ 二者有显著差异,说明益肾降浊汤治疗慢性肾功能衰竭的临床症候疗效优于对照组。见表2。

表2 两组临床症候疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效
治疗组	30	14	10	6
对照组	30	3	8	19

注:经Ridit检验, $P=0.011 < 0.05$ 二者有显著差异,说明益肾降浊汤治疗慢性肾功能衰竭的临床症候疗效优于对照组。

2.3 两组中医临床主要症状疗效判定结果 经有效率经秩和检验,临床症状倦怠乏力($P=0.00 < 0.01$)、气短懒言($P=0.036 < 0.05$)、食少纳呆($P=0.024 < 0.05$)、腰酸膝软($P=0.004 < 0.01$)等症,治疗组与对照组二者之间差异有显著性,说明益肾降浊汤治疗慢性肾衰改善患者症状(倦怠乏力、气短懒言、食少纳呆、腰酸膝软)疗效比单用现代疗法好。见表3。

表3 两组中医临床主要症状疗效判定结果(n)

项目	治疗组					对照组				
	n	显效	有效	无效	有效率(%)	n	显效	有效	无效	有效率(%)
倦怠乏力	30	13	14	3	90**	29	6	13	10	65
气短懒言	23	9	11	3	86*	24	4	5	15	37.5
食少纳呆	22	9	10	3	86*	23	3	5	15	34.7
腰酸膝软	28	11	13	4	82**	26	3	5	18	50
脘腹胀满	18	6	8	4	78	19	3	6	10	47
口淡不渴	11	3	5	3	73	13	2	2	9	31

注:治疗组与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.4 两组实验室指标比较 (1)治疗前两组各项指标组间比较差异无显著性($P > 0.1$),说明二者有可比性。(2)治疗组血肌酐、尿素氮、肌酐清除率治疗前后有显著差异($P < 0.01$)。对照组尿素氮治疗前后无明显差异,血肌酐、肌酐清除率治疗前后有显著差异;治疗组与对照组组间比较三项($P < 0.05$)差异明显。说明益肾降浊汤治疗后患者血肌酐、尿素氮及肌

酐清除率明显改善,与对照组比较差异更明显。(3)治疗组血清同型半胱氨酸水平治疗前后有显著差异($P < 0.01$),治疗组与对照组组间对比有显著差异($P < 0.05$)。说明慢性肾衰患者采用益肾降浊汤治疗降低血清同型半胱氨酸水平效果显著,与对照组相比差异明显。

表4 两组实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿素氮(mmol/L)	18.58 ± 6.69	15.67 ± 4.59* ^Δ	18.85 ± 8.10	18.29 ± 7.65
肌酐(umol/L)	389.62 ± 159.06	340.61 ± 160.61** ^Δ	383.00 ± 162.51	350.10 ± 159.98*
血红蛋白(g/L)	92.89 ± 16.54	94.37 ± 17.07	91.90 ± 22.63	94.40 ± 20.85
白蛋白(g/L)	34.50 ± 5.16	34.39 ± 5.14	32.37 ± 7.84	32.83 ± 7.30
肌酐清除率(ml/min)	21.47 ± 13.86	25.75 ± 15.92** ^Δ	22.43 ± 15.43	25.64 ± 18.40**
同型半胱氨酸(umol/l)	26.81 ± 6.06	21.87 ± 5.48** ^Δ	26.98 ± 7.57	24.32 ± 7.50*
胆固醇(mmol/L)	6.06 ± 1.89	6.03 ± 1.61	5.84 ± 3.35	5.36 ± 2.50
甘油三脂(mmol/L)	2.27 ± 1.17	2.11 ± 0.89	2.28 ± 1.87	1.79 ± 0.79
尿酸(umol/l)	515.19 ± 80.17	509.09 ± 82.07	519.23 ± 125.92	494.10 ± 110.18

注:治疗前与治疗后比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;治疗组与对照组组间比较 $\Delta P < 0.05$ 。

2.5 正常组与CRF患者组(包括治疗组与对照组)同型半胱氨酸比较 经两个样本t检验, $P < 0.01$ 二者有显著差异,正常组与CRF患者组组间比较差异有非常显著性,说明慢性肾衰患者血清同型半胱氨酸水平明显高于正常人。见表5。

表5 正常组与CRF患者组(包括治疗组与对照组)同型半胱氨酸比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	同型半胱氨酸(umol/L)
正常组	30	9.02 ± 1.62
CRF患者	60	26.81 ± 6.06**

注:与正常对照组比较,** $P < 0.01$ 。

2.6 CRF 患者血清 Hcy 与各实验室指标的相关性分析 慢性肾衰患者同型半胱氨酸与肌酐清除率有显著负相关,与血肌酐、胆固醇有显著正相关,与尿素氮、甘油三脂无相关性。见表 6。

表 6 CRF 患者血清 Hcy 与各实验室指标的相关性分析

统计数值	肌酐清除率	肌酐	尿素氮	胆固醇	甘油三脂
n	60	60	60	60	60
r	-0.394	0.555	0.019	0.337	0.273
P	0.002**	0.000**	0.888	0.008**	0.035

注: **指 Hcy 与肾功能作相关性分析, P < 0.01。

3 讨论

CRF 进入终末期肾病时,则患者的并发症和病死率进一步提高。心血管系统病变是 CRF 患者的主要死因,余海峰等^[3]通过对 148 例 CRF 患者观察发现 CRF 患者高 Hcy 与心衰指数(HFI)呈显著正相关,提示 Hcy 是判断早期心衰的一个有效指标。余月明等^[4]对 160 例 CRF 患者调查结果表明 CRF 患者血浆 Hcy 增高发生率高达 82.5%。本研究发现益肾降浊汤不但能够早期降低血清 Hcy,预防 CRF 患者心血管并发症,而且能够有效改善患者症状,起到延缓慢肾衰进展的疗效。其机制可能是通过改善肾脏滤过功能,增加同型半胱氨酸(Hcy)从肾脏的排出,同时修复受损的肾小管,促使胱硫醚 β 合成酶及胱硫醚 γ 水解酶分泌,改善了同型半胱氨酸的代谢,以减少 Hcy 的生成,从而减少了 Hcy 对心血管的损害作用。

CRF 的主要病机“脾肾虚衰,浊毒滞留为关键,本虚标实;肾虚虚损、脾气衰败是本,水湿、湿浊、毒邪、血瘀是标。”应补中有泻,补泻并用,泻后既补,或长期补泻同用。益肾降浊汤针对慢性肾衰主要病机,以黄芪、太子参、茯苓、白术、健脾益气,桑寄生、桑椹滋补肾元,佐以六月雪、大黄、车前子利湿泻浊,当归、丹参、怀牛膝活血化瘀,陈皮为使理气助运,全方具有补益脾肾、降浊祛瘀的综合功效,使肾的蒸腾气化作用,

脾运化水液的功能恢复,同时利湿泻浊、活血化瘀,促进尿毒症毒素排出,达到标本兼治的目的。本课题研究结果表明益肾降浊汤治疗组对患者主要症状倦怠乏力、食少纳呆、腰酸膝软等症有非常显著的作用,表明该方具有健脾益肾的作用。益肾降浊汤治疗前后患者血清尿素氮、肌酐、同型半胱氨酸水平明显降低,肌酐清除率显著升高,表明该方有祛邪降浊的作用。

益肾降浊汤治疗 CRF 主要针对 CRF 辨证属脾肾气虚证为主者,可改善患者的预后,延缓病情进展的速度。另一方面,患者经益肾降浊汤治疗后血清 Hcy 水平明显下降。降低的机理可能是通过改善肾功能、提高肾小球滤过率,增加其清除能力等,但由于中药机理繁多,目前类似研究尚少,需待进一步进行研究。

参考文献

[1] 郑法雷,章有康,陈香美,等. 肾脏病临床与进展[M]. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社,2005:239 - 257.
 [2] Buccianti G, Baragetti I, Bamonti F, Furiani S, Dorighet V, Patrosso C. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease[J]. J Nephrol. 2004, May - Jun;17(3):405 - 10.
 [3] 余海峰. 慢性肾衰者同型半胱氨酸与心衰指数关系研究[J]. 中华现代临床医学杂志,2004,2(5A):586 - 587.
 [4] 余月明,候凡凡,张训,等. 慢性肾功能患者的高同型半胱氨酸血症[J]. 中华肾脏病杂志,2002,18(1):34 - 37.

(上接第 27 页)

治疗有效,宗原法出入。处方:生黄芪 30g,生熟地各 15g,山萸肉 12g,淮山药 30g,丹皮 6g,茯苓 15g,泽泻 15g,白花蛇舌草 30g,土茯苓 30g,龙葵 15g,黄柏 9g,知母 12g,生米仁 30g,仙茅 6g,仙灵脾 12g,白花蛇舌草 30g,龙葵 15g,蜀

羊泉 30g。

2005 年 12 月 6 日三诊:药后合度,目前无明显不适主诉,纳佳,大便欠畅,夜寐安,舌淡红,苔薄白,脉细。治疗有效,宗原法出入。处方:生黄芪 30g,生熟地各 15g,山萸肉 12g,淮山药 30g,丹皮 6g,

茯苓 15g,泽泻 15g,白花蛇舌草 30g,白英 15g,龙葵 15g,益母草 30g,制川军 9g。

2007 年 4 月随访,患者生活自如,无不适主诉,2007 年 2 月曾全身复查,未发现异常情况。