

三草尿毒灵合剂治疗慢性肾衰竭疗效观察 及对晚期糖基化终末产物的影响[※]

● 许正锦¹ 陈进春^{1▲} 邱明山¹ 赵纪生² 郭宇英¹ 张倩¹ 陈德全¹

摘要 目的:观察三草尿毒灵合剂治疗慢性肾衰竭(CRF)的疗效及对晚期糖基化终末产物(AGEs)的影响。方法:将80例符合课题要求的CRF患者按糖尿病与否分层后,随机分为治疗组与对照组,两组均予常规基础治疗,治疗组加服三草尿毒灵合剂,观察治疗前后中医症候积分、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血清AGEs、内生肌酐清除率(Ccr)等指标的变化。结果:治疗组完成疗程38例,其中显效8例、有效17例、稳定8例、无效5例,总有效率86.8%,对照组完成疗程37例,其中显效2例、有效8例、稳定15例、无效12例,总有效率67.6%,治疗组疗效优于对照组($P < 0.01$)。脱落病例按最差意向性治疗分析后,治疗组总有效率82.5%,对照组为70.0%,治疗组疗效仍优于对照组($P < 0.01$)。治疗组治疗后血清AGEs水平明显下降($P < 0.05$),而对照组无明显变化($P > 0.05$)。结论:三草尿毒灵合剂治疗CRF安全有效,且能降低CRF患者血清AGEs水平。

关键词 三草尿毒灵合剂 肾衰竭 慢性 晚期糖基化终末产物 肾纤维化

慢性肾衰竭(CRF)是在各种慢性肾脏疾病的基础上缓慢地出现肾功能减退而致衰竭时所表现出的一种临床综合征,其发病率大致为1/10000,我国每年约有12万新病人^[1],并且呈逐年升高趋势。CRF是严重危害人民健康和生命的常见病,其治疗费用也十分昂贵,因此如何有效延缓CRF进程是临床工作的重要课题。三草尿毒灵合剂是由导师赵纪生教授长期临床工作中应用有效的方剂制成,对CRF证属脾肾气(阳)虚,浊毒瘀阻型患者有较好的治疗效果,本研究观察了三草尿毒灵合剂治疗CRF的临床疗效及对血清晚期糖基化终末产物(AGEs)的影响,现将结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

※基金项目 厦门市卫生局第二批优秀青年中医后备人才基金资助项目(No:2008485)

▲通讯作者 陈进春,主任医师,教授。主要从事中医风湿肾病的临床与研究。E-mail:cjc06@sohu.com

●作者单位 1.福建中医药大学附属厦门市中医院(361009); 2.江西中医学院附属中医院(330006)

1.1.1 一般资料 共收集符合课题要求的CRF患者80例,均为本科2008年1月~2010年10月的门诊与住院患者,按糖尿病与否分层后,随机分为治疗组与对照组各40例。治疗组男18例,女22例,年龄 48.5 ± 12.76 岁,血肌酐(Scr) $350.90 \pm 70.74 \mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率(Ccr) $18.09 \pm 6.78 \text{ml/min}$,症候评分 10.25 ± 3.71 。对照组男20例,女20例,年龄 49.55 ± 10.51 岁,Scr $334.25 \pm 75.06 \mu\text{mol/L}$,Ccr $18.79 \pm 6.62 \text{ml/min}$,症候评分 10.80 ± 3.28 。两组的性别、年龄、病因、Scr、Ccr、症候评分比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.2 入选及排除标准 参照《内科学》第六版(人民卫生出版社)中CRF的诊断标准,选择CRF肾贮备能力下降期与氮质血症期($133 \mu\text{mol/L} \leq \text{Scr} < 450 \mu\text{mol/L}$),年龄在18~65岁之间(含18岁及65岁),性别不限,入选前至少6个月未使用已经实验证实具有抗肾纤维化的中药制剂,无感染、失液、心力衰竭等可逆因素。排除标准:(1)已做血透或腹透者,或者有紧急透析指征者;(2)一年内出现过心肌梗死或脑血管意外者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)有药物过敏或过敏体质者;(6)有精神

疾病者。

1.1.3 中医证型标准 符合脾肾气(阳)虚、浊毒瘀阻诊断标准(参考第二次全国肾病专题学术会议拟定的慢性肾衰中医辨证分型判定标准)。主症:(1)少气乏力(2)纳少腹胀(3)夜尿清长(4)腰膝酸软(5)舌淡有齿痕(6)恶心呕吐(7)畏寒肢冷。次症:(1)面色少华(2)面色晦暗或肌肤甲错(3)身重困倦(4)口有尿味(5)舌质紫暗或有瘀点、瘀斑(6)舌苔黄腻(7)脉沉细或脉沉弱。凡符合主症三项以上、次症两项以上者为本证型。

1.2 治疗方法 对照组采用基础治疗:(1)低盐优质低蛋白饮食,蛋白摄入量每天予0.6~0.8g/Kg。(2)纠正酸碱失衡与电解质紊乱。(3)控制血压。(4)纠正贫血:皮下注射促红细胞生长素,并适当补充维生素、叶酸、铁剂等造血原料。(5)补充必需氨基酸。(6)有糖尿病者使用胰岛素控制血糖。治疗组则在对照组治疗基础上加用三草尿毒灵合剂(由鹿衔草、积雪草、鱼腥草、黄芪、胡芦巴、大黄、川芎等组成),我院制剂室提供,150ml/包,用法:150ml,饭后温服,2次/天。观察周期3个月。

1.3 剔除、退出病例处理 入选后发现不符合入选标准的病例,或在随访中发现病人存在排除标准的问题,这部分病例应予剔除,不能进入疗效分析,但在不良事件分析中仍应包括。各种原因造成退出的病例,进行意向性治疗分析。

1.4 观察指标

1.4.1 症候评分 按少气乏力、纳差腹胀、腰膝酸软、夜尿清长、畏寒肢冷、面色少华、恶心呕吐、身重困倦等8个症候进行评分,根据有无及程度分为无、轻、中、重4级,各计0,1,2,3分,治疗前与疗程结束后各评估一次症候总分。

1.4.2 肾功能(Scr、BUN)、电解质(K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺、P³⁻)、血常规(Hb、WBC、PLT)、肝功能(AST、

ALT) 治疗前及治疗后每月抽空腹静脉血检测一次。

1.4.3 血清 AGEs 检测 治疗前与治疗结束后各采集静脉血一次,-70℃冰箱保存患者血清标本,分批进行检测,采用竞争性ELISA法测定(试剂盒由天津瑞爱金生物科技有限公司提供)。

1.4.4 Ccr 治疗前与治疗后每月评估一次,按Cockcroft-Gault公式进行计算:

$$Ccr = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [0.818 \times \text{Scr}(\text{umol/L})] (\text{女性} \times 0.85)$$

1.5 统计学方法 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较与组间比较用t检验。等级资料比较用秩和检验,P < 0.05 视为差异有统计学意义。均采用SPSS13.0统计软件处理。

2 结果

2.1 疗效标准 参考2002年《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》。显效:(1)临床症状积分减少≥60%;(2)内生肌酐清除率增加≥20%;(3)血肌酐降低≥20%。以上(1)项必备,(2)、(3)具备1项,即可判定。有效:(1)临床症状积分减少≥30%;(2)内生肌酐清除率增加≥10%;(3)血肌酐降低≥10%。以上(1)项必备,(2)、(3)具备1项,即可判定。稳定:(1)临床症状有所改善,积分减少 < 30%;(2)内生肌酐清除率无降低,或增加 < 10%。无效:未达上述标准者。

2.2 两组临床疗效评价 治疗组完成疗程38例,其中显效8例、有效17例、稳定8例、无效5例,总有效率86.8%;对照组完成疗程37例,其中显效2例、有效8例、稳定15例、无效12例,总有效率67.6%,两组经秩和检验,差异有统计学意义(P < 0.01)。见表1。若脱落病例纳入统计,按最差意向性治疗分析后,治疗组总有效率82.5%,对照组为70.0%,经秩和检验,差异仍有统计学意义(P < 0.01)。见表2。

表1 两组临床疗效评价[例(%)]

组别	n	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)
治疗组	38	8(21.0)	17(44.8)	8(21.0)	5(13.2)	86.8
对照组	37	2(5.4)	8(21.6)	15(40.6)	12(32.4)	67.6

注:两组经秩和检验,P < 0.01。

表2 两组临床疗效的最差意向性治疗分析[例(%)]

组别	n	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)
治疗组	40	8(20.0)	17(42.5)	8(20)	7(17.5)	82.5
对照组	40	2(5.0)	11(27.5)	15(37.5)	12(30)	70.0

注:两组经秩和检验,P < 0.01。

2.3 两组治疗前后症候评分、Scr、BUN、Ccr、AGEs 比较 治疗组治疗后症候评分、Scr 明显下降 ($P < 0.01$), 血 BUN、AGEs 水平也明显下降 ($P < 0.05$), Ccr 明显升高 ($P < 0.01$)。对照组除症候评分有明显

下降外 ($P < 0.01$), Scr、BUN、Ccr、AGEs 治疗前后变化均无统计学意义 ($P > 0.05$)。经组间 t 检验, 治疗组症候评分改善要明显优于对照组 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后症候评分、Scr、BUN、Ccr、AGEs 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	症候积分	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	Ccr (ml/min)	AGEs ($\mu\text{g/ml}$)	
治疗组	治疗前	40	10.25 \pm 3.71	350.90 \pm 70.74	16.85 \pm 3.49	18.09 \pm 6.78	32.59 \pm 13.43
	治疗后	40	6.53 \pm 3.79 ^{**Δ}	292.95 \pm 85.95 ^{**}	13.47 \pm 3.49 ^{**}	22.69 \pm 9.84 [*]	26.78 \pm 12.37 [*]
对照组	治疗前	40	10.80 \pm 3.28	334.25 \pm 75.06	16.40 \pm 3.66	18.79 \pm 6.62	36.34 \pm 13.78
	治疗后	40	8.78 \pm 3.70	326.63 \pm 90.77	15.63 \pm 5.12	19.47 \pm 6.71	37.73 \pm 14.45

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与对照组比较 $\Delta P < 0.01$ 。

2.4 安全性评价 治疗组有 3 例出现轻微腹胀腹泻, 对症处理后即缓解, 未影响观察过程。两组患者治疗前后血 WBC、PLT、AST、ALT 及电解质变化无统计学差异。

3 讨论

CRF 的病机可概括为虚、瘀、浊、毒, 其中包括正虚与邪实两方面, 正虚如气血阴阳的亏虚, 邪实主要指各种浊毒与瘀血。本病病位主要在脾肾, 脾肾亏虚是本病的病机关键。扶正祛邪为本病的治疗原则, 既要重视调理脾肾, 扶助正气, 又要重视泄浊排毒化瘀以祛邪外出。三草尿毒灵合剂共 11 味药组成, 其中黄芪补脾气、消水肿, 葫芦巴温肾阳、暖下元, 二者共奏调理脾肾之功, 合为君药。鱼腥草性偏凉, 既清热解毒, 又凉血活血; 鹿衔草性偏温, 既除湿解毒, 又温肾助阳, 二者相制为用, 解毒力强; 积雪草清热解毒, 利湿消肿; 制大黄通腑泄浊, 使浊毒之邪从大便而解, 四者合为臣药, 共奏解毒泄浊之功。黄连、半夏、茯苓、枳实取黄连温胆汤之意, 起和胃降逆之作用, 对浊毒犯胃引起的胃脘不适、恶心呕吐等症有良效; 因久病多瘀, 瘀血能加重浊毒阻滞, 用川芎活血化瘀可促进浊毒之邪排出, 以上五味为共为佐药。全方共奏健脾益肾、泄浊排毒、活血化瘀之功, 主治 CRF 证属脾肾气(阳)虚、浊毒瘀阻的患者。经过对三草尿毒灵合剂长期的临床观察与随机对照研究, 不仅证实其治疗 CRF 的良好疗效, 而且发现其能有效降低患者的血清透明质酸(HA)、IV 型胶原(CO-IV)等细胞外基质成份的水平^[2,3], 由此推测其延缓 CRF 的机制可能与抗肾纤维化有关。

AGEs 是体内蛋白质的氨基组与糖的醛基组在无酶的条件下发生反应, 形成相对稳定的糖基化产物, 并进一步与其他蛋白质、核酸大分子物质以及脂类形成巨交联物, 成为脂褐素的基本成分, 脂褐素被溶酶体吞噬后, 在细胞内堆积, 干扰细胞正常代谢, 影响细胞功能并产生细胞毒性作用^[4]。CRF 患者出现 AGEs 滞留的具体机制尚不明确, 但 AGEs 的滞留与 CRF 的多种并发症密切相关得到许多研究的证实, 因而被认为是一种新发现的“尿毒症毒素”。许多研究^[5-7]还表明它可通过多种途径促进肾纤维化的形成, 如促进 ECM 的合成、促进近端肾小管上皮细胞向成纤维细胞的转化、促进纤维细胞因子如转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的表达。因此, AGEs 在肾纤维化的发生发展中扮演了重要角色。目前临床上尚无有效降低血 AGEs 的药物, 血液透析与滤过也不能有效清除 AGEs, 因此, 对 CRF 患者血清 AGEs 的干预是临床工作的难点。

本研究在疗效观察的同时, 观察了三草尿毒灵合剂对 CRF 患者血清 AGEs 水平的影响。由于高血糖对血清 AGEs 水平的显著影响, 本研究将糖尿病作为分层因素, 避免由此带来的系统误差。结果表明, 若不纳入脱落病例进行统计, 三草尿毒灵合剂的有效率达 86.8%, 对照组为 67.6%, 具有统计学差异。若纳入脱落病例进行统计, 按最差意向性治疗分析, 治疗组总有效率 82.5%, 对照组为 70.0%, 仍然具有统计学差异, 说明治疗组的效果优于对照组。另外, 三草尿毒灵合剂还能明显降低患者的血清 AGEs 水平 ($P < 0.05$), 而对对照组治疗前后血清 AGEs 水平并无明显

(下转第 15 页)

两即9g,既能增强干姜温肺化饮作用,又能制约芍药、五味子益阴补血而不恋邪气,所以用小青龙汤治疗肺寒证选择细辛最佳用量为三两即9g。王付教授运用小青龙汤,不论肺寒饮证有无表证,均可应用“麻黄、桂枝、细辛”,若病有表证,它们发挥解表散寒作用;若无表证它们发挥宣肺温肺散寒作用,即麻黄、桂枝、细辛因病证表现不同而发挥不同的治疗作用。张仲景设小青龙汤用法“上八味,以水一斗,先煮麻黄,减二升,去上沫,内诸药,煮取三升,去滓。温服一升。”即先煎麻黄10分钟,再纳入其余药煎煮25分钟,然后去滓,每日分3服。王教授结合临床应用小青龙汤辨治阻塞性肺疾病、支气管哮喘等病证体会,认为每剂药煎2次,每日分3次温服,以续药力,则治疗效果最为明显。

4 临床应用疗效确切

王付教授临床案例繁多,疗效确切,现举例如下:樊某,女,65岁,郑州人。慢性支气管炎20余年,6年前又患有肺气肿,服用中

西药虽能控制病情,喘与痰多未见明显改善,近因气喘、痰多明显而前来诊治。症见:气喘,胸闷,痰多清稀色白,时有粘白痰,倦怠乏力,下肢水肿,手足不温,不欲饮食,脘闷恶心,大便不调,无汗,恶寒,舌淡红,苔薄白略腻,脉沉弱。辨为脾虚肺寒证,其治当温肺化饮、降逆平喘、温脾益气,给予小青龙汤与苓桂术甘汤合方加味:麻黄10g,细辛9g,半夏12g,茯苓24g,桂枝10g,白术12g,白芍10g,干姜10g,红参10g,五味子12g,炙甘草10g。6剂,第1次煎30分钟,第2次煎20分钟,每日1剂,分3次温服。二诊:气喘、痰多略有减轻,又以前方6剂。三诊:下肢水肿减轻,手足转温,又以前方6剂。之后,守方适当加减变化治疗服用共40余剂,诸证基本解除。复以前方变汤剂为散剂,每次10g,每日3服,巩固治疗3个月。随访半年,一切尚好。

按 患者支气管炎病史多年,根据气喘、痰多清稀色白辨为肺寒饮,再根据不欲饮食、脘闷恶心辨为脾胃气虚,以此辨为脾虚肺寒

证。遵《伤寒论》40条:“伤寒表不解,心下有水气,干呕……少腹满,或喘者,小青龙汤主之。”之旨。方用小青龙汤温肺化饮平喘,因肺病日久,子盗母气,“谷入而胃不能散其精,则化而成痰;水入而脾不能输其气,则凝而为饮^[2]”,互为因果,然痰饮为阴邪,温则易散,内属脾胃温则能运,故合用苓桂术甘汤温阳化饮,健脾利湿。方中麻黄宣肺平喘,细辛、干姜温肺化饮,半夏降肺化痰,茯苓益气健脾利湿,桂枝温肺化饮降逆,白术健脾益气燥湿,红参补益肺气,五味子收敛肺气,白芍益阴血,并制约温燥药伤阴,炙甘草益气和中。另,红参与干姜、桂枝、白术、甘草寓桂枝人参汤之意,益气健脾温中;又,红参与白术、茯苓、甘草构成四君子汤共奏“培土生金”之功,方药相互为用,以取得较好治疗效果。

参考文献

- [1]王付.经方临证答疑[M].北京:人民卫生出版社,2009:89.
- [2]尤在泾.金匱要略心典[M].上海:上海人民出版社,1975:79.

(上接第47页)

变化,本结论可推测三草尿毒灵合剂延缓CRF进展的机制还可能与降低血清AGEs水平有关。对于三草尿毒灵合剂降低CRF患者血清HA、CO-IV、AGEs水平与抗肾纤维化之间的关系,今后将展开动物实验做进一步研究。

参考文献

- [1]沈清瑞,叶任高主编.血液净化与肾移植[M].北京:人民卫生出版社,1999:2.
- [2]许正锦.三草尿毒灵合剂治疗慢性肾功能衰竭60例[J].新中医,2002,4(34):57-58.
- [3]吴国庆,赵纪生.三草尿毒灵合剂治疗慢性肾功能衰竭疗效观察及

- 对细胞外基质的影响[J].江西中医学院学报,2005,5(17):28-29.
- [4]Ulrich P,Cerami A. Protein glycation diabetes and aging[J]. Recent Prog Horm Res,2001,56:1-21.
- [5]Zhou GH,Li C,Cai L. Advanced glycation end products induce connective tissue growth factor-mediated renal fibrosis predominantly through transforming growth factor beta independent pathway[J]. Am J Pathol,2004,165:2033-2043.
- [6]HY Lan. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens,2003,12(1):25-29.
- [7]Wendt T,Tanji N,Guo JC,et al. Glucose, glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2003,14:1383-1395.