

三草尿毒灵合剂对慢性肾衰竭患者血清 TGF- β_1 的影响[※]

● 许正锦^{1*} 徐明¹ 邱明山¹ 徐振兴¹ 陈慧¹ 吴玲艳¹ 林真¹ 王海焯¹ 赵纪生²

摘要 目的:观察三草尿毒灵合剂治疗慢性肾衰竭(CRF)的疗效及对血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)的影响,旨在探讨其抗肾纤维化的机制。方法:将80例符合课题要求的CRF患者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,对照组加服尿毒清颗粒,观察治疗前后中医症状积分、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血清TGF- β_1 、内生肌酐清除率(CCr)等指标的变化。结果:治疗组显效8例、有效15例、稳定11例、无效6例,总有效率85%,对照组显效2例、有效10例、稳定12例、无效16例,总有效率60%,两组比较差异有非常显著性意义($P < 0.01$),治疗组治疗后血清TGF- β_1 水平明显下降($P < 0.05$),而对照组变化无统计学意义。结论:三草尿毒灵合剂能明显降低CRF患者血清TGF- β_1 水平,推测其治疗CRF的作用机制与抗肾纤维化有关。

关键词 三草尿毒灵合剂 肾衰竭 慢性 TGF- β_1 肾纤维化

慢性肾衰竭(chronic kidney disease 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,出现以代谢产物潴留,水电、酸碱失衡,导致全身各系统损害为主要表现的临床综合征。据中国医院协会血液净化管理中心统计,27个省和地区统计了2008年终末期肾病(ESRD)透析患者患病率为79.1/百万人口,其中还未包括非透析患者^[1]。ESRD对患者的生活质量、心理状态带来诸多负面影响,如果通过治疗能有效延缓CRF进程,推迟进入肾替代治疗的时间,势必能大大减少社会、家庭的经济负担。我们的前期工作表明,三草尿毒灵合剂对CRF证属脾肾气(阳)虚,浊毒瘀阻型患者有较好的治疗效果,能有效减少血清透明质酸(HA)、IV型胶原(CO-IV)以及晚期糖基化终末产物(AGEs)的水平,因此推测本方有抗肾纤维化作用^[2-4]。本研究在前期工作的基础上,观察了三草尿毒灵合剂对

CRF患者血TGF- β_1 的影响,以进一步证实其抗肾纤维化的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 病例来源均为我院2013年1月~2014年12月的门诊与住院患者,共收集了符合课题要求的CRF患者80例,采用随机对照的临床研究方法,按随机数字表分成治疗组与对照组,两组各40例。治疗组男19例,女21例,年龄 48.63 ± 12.99 岁,血肌酐(Scr) $349.25 \pm 68.59 \mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率(Ccr) $18.04 \pm 6.2 \text{ml/min}$,症状积分 10.35 ± 3.59 分;对照组男22例,女18例,年龄 49.33 ± 10.69 岁,Scr $334.1 \pm 74.82 \mu\text{mol/L}$,Ccr $18.79 \pm 6.24 \text{ml/min}$,症状积分 10.80 ± 3.28 分。两组的年龄、性别、病因、Scr、Ccr、症状积分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.2 中医辨证标准 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)^[5]。主症:①少气乏力;②腰膝酸软;③夜尿清长;④畏寒肢

※基金项目 福建中医药大学校管课题(No. XB2012038)

*作者简介 许正锦,男,副主任医师,副教授,硕士研究生导师。主要从事中医肾病的临床与科研工作。

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

冷;⑤纳少腹胀;⑥恶心呕吐;⑦舌淡有齿痕。次症:①面色少华;②身重困倦;③面色晦暗或肌肤甲错;④口有尿味;⑤舌苔黄腻;⑥舌质紫暗或有瘀点、瘀斑;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。

1.1.3 纳入及排除标准 纳入标准:①参照第七版《内科学》中CRF的诊断标准^[6],选择代偿期与失代偿期患者($133\mu\text{mol/L} \leq \text{Scr} < 450\mu\text{mol}$);②中医辨证符合脾肾气(阳)虚、浊毒瘀阻证的标准;③ $18 \leq$ 年龄 ≤ 65 岁;④入选前半年内未使用过具有抗肾纤维化作用的中药制剂;⑤无感染、失血、脱水、心功能不全等可逆因素。排除标准:①已行肾替代治疗者,或者有紧急透析指征者;②严重肝功能损害者;③合并心肌梗死或脑血管意外者;④合并严重血液系统疾病或恶性肿瘤者;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥过敏体质者;⑦有精神疾病者。

1.2 治疗方法 两组均采用基础治疗:①优质低蛋白饮食(蛋白摄入量每天予 $0.6 - 0.8\text{g/Kg}$);②降压降糖对症治疗;③补充 α 酮酸;④使用促红素、铁剂纠正贫血。治疗组加用三草尿毒灵合剂(我院制剂室提供,规格: $150\text{ml}/\text{包}$),用法:饭后温服,每次 150ml ,2次/天;对照组加用尿毒清颗粒剂(广州康臣药业有限公司生产, $5\text{g}/\text{包}$),用法:温水冲服,1包/次,4次/天。疗程6个月,或出现复合终点事件(Scr加倍,ESRD或死亡)的时间(Scr水平加倍的定义:两次间隔至少4周测定的血肌酐值都为基线时的2倍;ESRD的定义:需要长期透析或者肾移植)。

1.3 剔除、退出病例处理 各种原因造成剔除的病例不进入疗效分析,但在不良事件分析中仍应包括。各种原因造成退出的病例,疗效评估按意向性治疗分析原则进行,对于疗程过半者,截尾数据进行分析。

1.4 观察指标

1.4.1 中医症状积分 按少气乏力、纳差腹胀、夜尿清长、腰膝酸软、面色少华、畏寒肢冷、身重困倦、恶心呕吐等8个症状进行积分,按程度分为无、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。

1.4.2 疗效及安全性指标 肾功能(Scr、BUN)、电解质(K^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-})、血常规、肝功能。治疗前及治疗后每月抽血静脉血检测一次。Ccr治疗前与疗

程结束后各计算一次(按Cockcroft-Gault公式计算):

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] \times 88.4 / 72 \times \text{Scr}(\mu\text{mol/L}) \quad (\text{女性} \times 0.85)$$

1.4.3 血清TGF- β_1 治疗前与疗程结束后各采集静脉血一次,离心后血清标本 -70°C 冰箱保存,采用ELISA法测定(试剂来源:江苏无锡科美生物科技有限公司),主要流程:①按试剂说明书配制不同浓度的标准品;②每孔加入 $100\mu\text{l}$ 的标准品和待测标本, 37°C 孵育90min,以洗板机洗涤5次并拍干;③每孔加入 $100\mu\text{l}$ 的生物素标记抗体, 37°C 孵育60min,以洗板机洗涤5次并拍干;④每孔加入 $100\mu\text{l}$ 的HRP-avidin, 37°C 孵育30min,以洗板机洗涤5次并拍干;⑤每孔加入 $100\mu\text{l}$ 底物, 37°C 孵育15min。显色后加入 $100\mu\text{l}$ 终止液,酶标仪中以 450nm 波长比色。

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SPSS17.0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》^[7]。显效:①临床症状积分减少 $\geq 60\%$;②内生肌酐清除率增加 $\geq 20\%$;③血肌酐降低 $\geq 20\%$ 。以上①项必备,②③具备1项,即可判定。有效:①临床症状积分减少 $\geq 30\%$;②内生肌酐清除率增加 $\geq 10\%$;③血肌酐降低 $\geq 10\%$ 。以上①项必备,②③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39例,1例治疗4个月后因血肌酐倍增终止,最终显效8例、有效15例、稳定11例、无效6例,总有效率85%,对照组完成疗程38例,1例治疗3个月后血肌酐倍增终止,1例因肾功能恶化进入维持性血透治疗,最终显效2例、有效10例、稳定12例、无效16例,总有效率60%,两组经秩和检验,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),见表1。

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	40	8(20)	15(37.5)	11(27.5)	6(15)	85
对照组	40	2(5)	10(25)	12(30)	16(40)	60

注:两组经秩和检验, $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后中医症状积分、Scr、BUN、Ccr、TGF- β_1 比较 治疗组1例提前终止,对照组2例提前终止,疗程均过半,截尾数据进行分析。治疗组治疗后与治疗前比较症状积分、Scr显著下降($P < 0.01$),血BUN、TGF- β_1 水平也显著下降($P <$

0.05),Ccr显著升高($P < 0.01$)。对照组治疗后各指标与治疗前比较,除中医症状积分有显著下降外($P < 0.01$),其余均无统计学意义($P > 0.05$)。经组间 t 检验,治疗组中医症状积分改善要明显优于对照组($P < 0.01$),见表2。

表2 两组治疗前后症状积分、Scr、BUN、Ccr、TGF- β_1 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	症状积分	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	Ccr (ml/min)	TGF- β_1 (pg/ml)	
治疗组	治疗前	40	10.35 \pm 3.59	349.25 \pm 68.59	16.75 \pm 3.36	18.04 \pm 6.2	58.38 \pm 41.58
	治疗后	40	6.45 \pm 3.61 ^{Δ}	301.65 \pm 119.71 [*]	13.87 \pm 4.26 [*]	22.62 \pm 9.76 [*]	41.04 \pm 29.77 [*]
对照组	治疗前	40	10.80 \pm 3.28	334.1 \pm 74.82	16.33 \pm 3.61	18.79 \pm 6.24	55.13 \pm 27.79
	治疗后	40	8.93 \pm 3.60	337.83 \pm 105.86	15.05 \pm 5.63	19.12 \pm 6.75	69.89 \pm 96.48

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.01$ 。

2.4 安全性评价 两组各有2例出现轻微恶心呕吐、腹胀等消化道反应,未影响疗程。两组治疗前后血常规、肝功能及电解质变化无统计学差异。

3 讨论

肾纤维化是一个动态发展的过程,标志着不可逆性肾损伤,是影响各类肾脏疾病的治疗及预后的重要因素之一^[8],其机制是多方面的,而TGF- β_1 是最重要的促纤维细胞因子之一,它是一种具有多种生物学效应的细胞因子。当肾脏组织出现炎症损伤后,TGF- β_1 可以被许多炎性细胞合成并释放,TGF- β_1 的释放和活化促使成纤维细胞的分裂、增殖,刺激多种细胞外基质沉积,并阻止细胞外基质降解,导致肾小管间质的纤维化,促使肾小球硬化。因此在损伤、炎症及纤维化之间TGF- β_1 起着连接的作用,在肾纤维化进程中扮演了非常重要的角色^[9]。如果治疗CRF的药物能有效减少血TGF- β_1 的水平,势必能阻肾纤维化的进程,从而有效延缓CRF的进展。

CRF的病机错综复杂,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^[10]。本病病位主要在脾肾,脾肾亏虚是本病的病机关键。治疗若一味泄浊排毒,久必伤及脾肾正气;若一味补益脾肾,又易导致闭门留寇。因此泄浊排毒的同时,还要注重顾护脾肾,匡扶正气,扶正与祛

邪齐头并进,三草尿毒灵合剂组方充分体现了这一治疗原则。方中既有黄芪、葫芦巴健脾温肾以扶正,又有鱼腥草、鹿衔草、积雪草、大黄清热解毒、通腑泄浊以祛邪;配以黄连、半夏、茯苓、枳实顾护脾胃,使中焦枢纽运转正常,以防闭门留寇;又因久病多瘀,佐以川芎活血化瘀,血运通畅有利于浊毒之邪排出。全方共奏健脾益肾、泄浊排毒、活血化瘀之功,可有效延缓CRF证属脾肾气(阳)虚、浊毒瘀阻患者的进程。

前期研究^[3,4]表明,三草尿毒灵合剂不仅治疗CRF安全有效,而且能有效减少血清HA、CO-IV以及AGEs的水平,从而推测本方有抗肾纤维化作用。本研究观察了三草尿毒灵合剂对CRF患者血清TGF- β_1 水平的影响,结果表明其能有效降低CRF患者血清TGF- β_1 水平($P < 0.05$),从而进一步证实了本方的抗肾纤维化作用机制,今后将开展动物实验进行相关研究。

参考文献

[1] 中国医院协会血液净化中心管理分会. 我国面临快速增长的终末期肾病治疗负担[J]. 中国血液净化, 2010, (9): 47-49.
 [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.

(下转第63页)

“夫通者不痛，理也。但通之之法，各有不同。调气以和血，调血以和气，通也……虚者助之使通，寒者温之使通，无非通之之法也。若必以下泄为通，则妄矣。”^[3]

4 心气大虚扩张型心肌病案

左某某，男，50岁，2014年04月04日初诊。主诉：胸闷、气短3~5个月。两人扶入门诊，自诉发病前曾反复感冒，现胸闷、气短，夜间胸闷甚至憋醒，不耐劳作，劳作稍重则气喘，面色青黑，畏寒，大便常，伴夜间少量汗出，双下肢无浮肿。舌质暗红，苔薄黄，脉沉细重按无力。辅助检查：心脏超声：扩张性心肌病，双心室受累；全心扩大；全心功能减退；二尖瓣返流（少量）；三尖瓣返流（少中量）。心电图：P波异常，异常Q波，室性逸搏，II度房室传导阻滞，ST-T改变，QRS肢导联低电压。辨证属心

气大虚，鼓动无力，兼有血瘀。处方：生黄芪90g，制附片6g（先煎），丹参30g，麦冬10g，三七粉3g（冲服），银杏叶6g。14剂，水煎服，日1剂，少量频服。

二诊（04月25日）：自诉服药后胸闷憋气消失，行走气短不明显，仍四肢发凉，睡眠时已可左侧卧位，食欲正常，面色较前好转，舌质暗，苔薄黄，脉沉缓重按无力。处方：效不更方，守上方，加桂枝6g，五味子3g。14剂，水煎服，日1剂，少量频服。

三诊（07月04日）：自诉气喘消失，无胸闷，可从事轻微体力活动，下肢无浮肿，面色暗红，心电图示：左心室肥大，多发室早。舌质嫩红，苔薄白，脉沉细重按无力。辨证属心气阴两虚，兼有血瘀。处方：生黄芪120g，丹参30g，桂枝6g，当归12g，瓜蒌皮15g，麦冬10g，五味子6g。14剂，水煎服，日1剂，少量频服。

按 心为“五脏六腑之大主”，具气血阴阳，而心气主鼓动血液运行之功。初诊所见均为心气大虚，鼓动无力，兼有血瘀之象。病重药亦重，非大剂生黄芪不能峻补其心气之大亏，麦冬养心阴，小剂制附片鼓动心阳，佐丹参、三七粉、银杏叶活血化瘀。后续以此方加味，并加重黄芪剂量为120g，前后服用3个月，诸症若失。值得注意的是本方服法当“重剂缓服”，以使药力相继，缓慢振奋阳气，如春临大地，万物日渐复苏；若一剂顿服，恐壅塞气机，反生内热，若春日应温而反大热，烈日以曝，反生草木自燃之害。

参考文献

- [1] 叶天士. 叶天士医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 87, 154.
- [2] 朱丹溪等. 金元四大家医学全书[M]. 山西太原: 山西科学技术出版社, 2012: 494.
- [3] 高世祚. 医学真传[M]. 江苏科学技术出版社, 1983: 54.

（上接第56页）

- [4] 许正锦, 陈进春, 邱明山, 等. 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[J]. 中医药通报, 2011, 10(3): 45-47.
- [5] 全国中医肾衰研讨会. 刘宏伟整理. 慢性肾衰中医辨证分型和疗效判定标准[S]. 中医药信息, 1991, (2): 27-28.
- [6] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 549.
- [7] 郑筱萸. 中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则[M]. 北

京: 中国医药科技出版社, 2002: 167.

- [8] 穆立芹. 肾脏疾病的基因治疗[J]. 国外医学·泌尿系统分册, 2005, 25(1): 104-108.
- [9] Scott PG, Chahary A, Tredget EE. Molecular and cellular aspects of fibrosis following thermal injury[J]. Hand Clin 2000, 16(2): 271.
- [10] 许正锦, 邱明山, 郭宇英, 等. 慢性肾脏病的中医病因病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 137-139.

悦读《中医药通报》 感受中医药文化

欢迎订阅(邮发代号:34-95)