

畚药益肾方治疗慢性肾脏病3期患者微炎症状态的临床研究

黄德慧 刘小菊[▲] 章磊 卢浩 金丽丰

浙江省丽水市中医院肾内科,浙江丽水 323000

[摘要] 目的 观察畚药益肾方治疗慢性肾脏病3期患者微炎症状态的临床疗效。方法 选取2018年6月至2020年5月我院脾肾气虚、湿瘀痹阻型CKD 3期患者76例,随机分为治疗组和对照组,每组各38例。对照组给予常规基础治疗,治疗组在对照组基础上联用畚药益肾方,疗程8周。观察两组治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)及中医证候积分的变化。结果 治疗后两组患者TNF- α 、IL-6、hs-CRP较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组TNF- α 、IL-6、hs-CRP明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者Scr、BUN较治疗前明显降低,GFR较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组Scr、BUN明显低于对照组,GFR水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在改善中医证候方面,治疗组的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间两组患者均未发生明显不良反应。结论 畚药益肾方治疗慢性肾脏病3期患者能够较好地减轻微炎症状态、改善中医症状,保护肾功能,不良反应少,安全性好,值得临床推广应用。

[关键词] 畚药益肾方;CKD3期;TNF- α ;IL-6

[中图分类号] R692

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)19-0144-04

Clinical study on *She Medicine Yishen Recipe* in treating microinflammatory state of patients with chronic kidney disease at stage III

HUANG Dehui LIU Xiaojun ZHANG Lei LU Hao JIN Lifeng

Department of Nephrology, Lishui Hospital of Traditional Chinese Medicine in Zhejiang Province, Lishui 323000, China

[Abstract] Objective To observe the clinical effect of *She Medicine Yishen Recipe* on microinflammation in patients with chronic kidney disease(CKD) at stage III. **Methods** A total of 76 patients with CKD at stage III of spleen and kidney qi deficiency and dampness and stasis obstruction type in our hospital from June 2018 to May 2020 were selected. They were randomly divided into the treatment group and the control group, 38 cases in each group. The control group was given routine basic treatment, while the treatment group was combined with *She Medicine Yishen Recipe* on the basis of the control group for 8 weeks. The changes of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and scores of traditional Chinese medicine syndrome before and after treatment were observed in the two groups. **Results** After treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP in the both groups were lower than those before treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP in the treatment group were lower than those in the control group, with statistically significant differences($P<0.05$). After treatment, the Scr and BUN in the two groups were significantly lower than those before treatment, while GFR was significantly higher than that before treatment, with statistical significant difference ($P<0.05$). After treatment, Scr and BUN in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and GFR levels were significantly higher than those in the control group, with statistical significant difference ($P<0.05$). In improving TCM symptoms, the clinical effect in the treatment group was better than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). No obvious adverse reactions occurred in the two groups during the treatment. **Conclusion** *She Medicine Yishen Recipe* can reduce microinflammation, improve symptoms of traditional Chinese medicine, and protect renal function of patients with CKD at stage III, with few adverse reactions and good safety. It is worthy of clinical application.

[Key words] *She Medicine Yishen Recipe*; CKD at stage III; TNF- α ; IL-6

[基金项目] 浙江省中医药科学研究基金项目(2019ZA131);
浙江省丽水市科技计划项目(2019SJZC65)

▲通讯作者

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)是一种进行性肾脏损伤的常见慢性病,是全球性健康负担^[1]。目前全球 CKD 患病率为 14.3%,而我国成年人为 10.8%^[2]。该病早期隐匿,晚期并发症多,甚至进展为尿毒症,预后极差。早期干预,延缓其进展至终末期肾病(End stage renal disease, ESRD)是关键。研究发现,CKD 患者普遍存在微炎症状态,促进了肾功能的恶化。减轻微炎症的程度是延缓疾病、改善生存质量的关键^[3]。CKD 3 期,是保护肾脏、延缓 CKD 进展的关键时机^[4]。目前西医多采用饮食控制,稳定血压,治疗并发症,维持内环境平衡等措施,难以有效延缓疾病的进展。中医研究发现,CKD 3 期最主要证候是脾肾气虚夹湿夹瘀,且本虚的程度与湿、瘀阻络的程度密切相关,而湿浊、瘀血等病理因素又可加重患者的微炎症程度^[5]。本研究拟应用奋药益肾方治疗脾肾气虚、湿瘀痹阻型 CKD 3 期患者,观察其对 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 以及中医临床疗效的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 5 月本院肾内科门诊及住院部符合脾肾气虚、湿瘀痹阻型的 CKD 3 期患者 76 例,随机分为两组,每组各 38 例。治疗组男 18 例,女 20 例,病程 5~15 年,平均(8.45 \pm 7.87)年,年龄 20~65 岁,平均(48.76 \pm 12.83)岁;对照组男 20 例,女 18 例,病程 4~16 年,平均(9.15 \pm 8.17)年,年龄 21~64 岁,平均(47.16 \pm 12.56)岁。两组患者的性别、病程、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究严格执行医院临床试验研究规范,经医院医学伦理委员会审查批准后执行。纳入标准:①符合慢性肾脏病 3 期诊断,标准参照 2017 版《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[2];②符合中医脾肾气虚、湿瘀痹阻证辨证标准者,分型参照国家中医药管理局医政司制定的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[6]慢性肾衰竭辨证分型;③年龄在 18~65 岁;④知情告知,自愿接受研究方案。排除标准:①不符合以上的纳入标准者;②过敏体质者;③半年内有严重创伤或大手术史者;④精神病,或有肝脏疾病、血液系统疾病者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥合并有糖尿病、甲状腺疾病者;⑦近 3 个月内有急性心脑血管意外、严重器质性心脏病或既往有心脏手术史者;⑧纳入后不配合治疗,无法评估疗效或安全性判断者。

1.2 方法

对照组给予优质蛋白饮食[0.8 g/(kg·d)],降压,

降脂,维持水、电解质、酸碱平衡,纠正肾性贫血等对症治。治疗组在上述基础上加用奋药益肾方。奋药益肾方组成:山蜡梅 10 g,黄芪 30 g,土茯苓 30 g,党参 15 g,菟丝子 15 g,杜仲 12 g,三七 3 g,茯苓 20 g,川芎 15 g,泽兰 12 g,炒白术 10 g。1 剂/d,水煎分温服用。8 周为 1 个疗程。治疗过程中注意两组用药的均衡性,且均不使用影响肾功能的药物。

1.3 观察指标及评价标准

(1)观察治疗前后 TNF- α 、IL-6、hs-CRP、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)等变化及中医证候积分疗效。(2)中医证候积分指标:参照 2002 年版的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定症状积分量化表。主症:①身倦体乏,腰酸膝软,少气纳呆,懒言语;②身热呕恶,口干苦;③面色晦暗,腰痛。次症:脘腹胀满,大便不实,口淡或口黏,肌肤甲错或肢麻。舌脉象:紫暗舌或伴瘀点瘀斑,苔腻,脉沉细或细涩。对主症和次症等症状进行评定,根据分级量表计算两组治疗前后的中医证候总积分。疗效判定:①显效:证候积分减少 70%,症状、体征明显减轻;②有效:证候积分减少 30%,症状、体征均有减轻;③无效:证候积分减少不足 30%,症状、体征未见减轻。计算公式(尼莫地平法)为:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 \times 100%。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 \times 100%。(3)安全性指标:监测治疗前后患者的血常规、肝功能、血脂常规、心肌酶谱、心电图等安全性指标。(4)记录不良反应:观察治疗过程中有无不良反应,如有发生,应积极采取处理措施,并随时在不良反应记录表中详细记录不良反应发生的时间、地点、症状、处理措施及转归等情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较

治疗前两组患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/mL)		IL-6(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	38	2.77 \pm 0.28	1.57 \pm 0.18*	209.92 \pm 11.18	148.56 \pm 14.87*	4.50 \pm 0.29	1.46 \pm 0.33*
对照组	38	2.85 \pm 0.29	2.30 \pm 0.44*	211.73 \pm 9.22	191.77 \pm 10.74*	4.56 \pm 0.30	3.33 \pm 0.29*
t 值		0.785	2.453	0.326	3.896	0.342	3.325
P 值		0.673	0.034	0.732	0.031	0.653	0.021

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 表 2 两组患者治疗前后 Scr、BUN 及 GFR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		GFR[mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	38	143.92 \pm 8.32	119.20 \pm 8.72*	12.33 \pm 1.91	9.83 \pm 1.90*	41.86 \pm 3.18	65.27 \pm 4.90*
对照组	38	142.41 \pm 8.40	128.67 \pm 9.64*	12.26 \pm 1.85	11.21 \pm 1.83*	41.82 \pm 3.04	56.80 \pm 5.04*
t 值		0.569	4.643	0.659	2.753	0.253	2.783
P 值		0.875	0.032	0.563	0.025	0.521	0.042

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后 Scr、BUN 及 GFR 比较

治疗前两组患者 Scr、BUN 及 GFR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者 Scr、BUN 较治疗前明显降低,GFR 较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 Scr、BUN 明显低于对照组,GFR 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗后证候疗效比较

经治疗后治疗组在改善中医证候的疗效方面优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后证候疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	38	14(36.8)	18(47.4)	6(15.8)	32(84.2)
对照组	38	8(21.0)	16(42.1)	14(36.9)	24(63.1)
Z 值				2.141	
P 值				0.032	

2.4 不良反应

治疗期间两组患者均未发生明显不良反应。

3 讨论

慢性肾脏病是严重影响人类健康的常见慢性病之一。有研究认为,慢性肾脏病患者普遍存在微炎症状态,并与肾功能损害的程度相关,其本质是一种免疫性炎症^[8]。CKD 的进展可加重微炎症状态,而微炎症状态的存在又会促进肾性贫血、营养不良、冠状动脉粥样硬化型心脏病等并发症的发生,加速肾脏病的进展,甚至导致终末期肾病而危及生命^[9]。CKD3 期是患者病情加重、炎症因子升高的关键时期。目前,临床上常用 TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 反映 CKD 患者的微炎症水平^[10]。TNF- α 是一种重要的促炎细胞因子,可

促进机体的免疫反应,与肾功能呈独立负相关^[11]。hs-CRP 是一种全身性炎症反应急性期的非特异性蛋白质,其血清水平的升高与微炎症程度呈正相关,与肾功能呈负相关^[12]。IL-6 是一种具有调节 B 淋巴细胞功能的炎症因子,有研究报道 IL-6 可刺激肾脏系膜细胞的增殖和分泌,进而引起球硬化及间质纤维化^[13]。三者的高表达与 CKD 患者的肾脏损伤程度、心血管风险及死亡率相关^[14]。

中医认为慢性肾脏病属于“水肿”“虚劳”“溺毒”等范畴。归其病机为本虚标实。脾肾亏虚为本,湿浊、瘀血为标。湿浊和瘀血作为病理因素与患者的微炎症程度密切相关。本研究应用畜药益肾方,治疗后治疗组 TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 较对照组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),提示畜药益肾方能够减轻 CKD3 期患者的微炎症状态,保护肾功能。方中用黄芪益气扶正,菟丝子、杜仲补肾固精,党参、茯苓、炒白术健脾,助黄芪增强培土之力,三七、川芎、泽兰活血化瘀消癥,配合畜族医药山蜡梅、土茯苓化湿泄浊。诸药合用可达到标本兼顾、益气健脾补肾、活血化湿泄浊的功效。动物实验表明,抑制 TNF- α 等炎症因子的表达可调节内皮细胞功能,减少 TGF- β_1 ,进而减轻肾脏的炎症反应和纤维化^[15]。网络药理学研究表明,黄芪多糖能够抑制肾损伤大鼠 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放,减轻对肾脏系膜细胞的刺激,下调 TGF- β_1 ,改善肾小球硬化和肾间质纤维化^[16-17]。三七中的活性成分三七皂苷具有抗凝、改善微循环、调节免疫和抗纤维化功能^[18],能明显降低 CKD 大鼠 IL-6、TNF- α 和 TGF- β_1 水平,减轻大鼠肾脏纤维化程度,改善其病理损伤^[19-20]。山蜡梅又称柳叶蜡梅,研究发现,其具有抗炎、抗氧化和调节免疫的功能^[21]。因此,畜药益肾方保护肾功能的作用可能与其下调炎症因子水平,进而

减轻肾小球硬化及肾间质纤维化的程度相关,其具体机制尚需进一步研究。

综上所述,畚药益肾方结合西药治疗不仅能够降低 TNF- α 、IL-6、hs-CRP,改善患者的微炎症状态,而且能够明显改善 CKD 3 期患者的临床症状,有效降低患者的血肌酐、尿素氮,升高 GFR,保护肾功能,延缓肾衰竭的进展,其安全性好,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158765.
- [2] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34.
- [3] Olivier V, Dunyach-Remy C, Lavigne JP, et al. Micro-inflammation and digestive bacterial translocation in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Ther*, 2018, 14(3): 135-141.
- [4] 武一婷, 张国胜, 李东洋, 等. CKD3~5 期患者微炎症状态与瘦素、脂联素及生存质量关系研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(8): 701-703.
- [5] 张荣东, 赖子建, 林莺, 等. 300 例 3 期慢性肾脏病中医体质分布特点及其与证候的相关性研究[J]. *中医临床杂志*, 2019, 31(4): 606-608.
- [6] 国家中医药管理局医政司著. 22 个专业 95 个病种中医临床路径合订本[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 167-193.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 人民出版社, 2003: 123-124.
- [8] Wu J, Guo N, Chen X, et al. Coexistence of micro-inflammatory and macrophage phenotype abnormalities in chronic kidney disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(2): 317-323.
- [9] 刘静, 黄萱, 李素华, 等. 慢性肾脏病非透析患者缺铁和微炎症的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(6): 453-455.
- [10] Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease[J]. *Blood Purif*, 2015, 39(1-3): 84-92.
- [11] 黄德绪, 黄盛玲, 吴琼, 等. 脂肪因子促进慢性肾脏病进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(4): 310-313.
- [12] Khunte SK, Kumar J, Khunte P. Role of high sensitivity C-reactive protein as a marker of inflammation and its prognostic significance in chronic kidney disease patients[J]. *International Journal of Advances in Medicine*, 2019, 6(2): 335.
- [13] Su H, Lei C, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: An update[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 405.
- [14] Amdur RL, Feldman HI, Dominic EA, et al. Use of measures of inflammation and kidney function for prediction of atherosclerotic vascular disease events and death in patients with CKD: Findings from the CRIC Study[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2019, 73(3): 344-353.
- [15] Matoba K, Kawanami D, Ishizawa S, et al. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 402(4): 725-730.
- [16] Ji Y, Yan X, Yang H, et al. Influence of astragalus polysaccharide on kidney status and fibrosis indices of a rat model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *Traditional Medicine Research*, 2018, 3(4): 173-180.
- [17] Guo MF, Dai YJ, Gao JR, et al. Uncovering the mechanism of astragalus membranaceus in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 5947304.
- [18] 童晔玲, 任泽明, 陈璇, 等. 三七总皂苷对 TNF- α 诱导的肾小球系膜细胞增殖及 MMPs/TIMPs 表达的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(6): 820-823.
- [19] 王露, 王丽, 刘晓燕, 等. 黄芪三七合剂改善结肠机械屏障紊乱治疗慢性肾病大鼠的初探[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(6): 779-785.
- [20] 郑丽阳, 桂定坤, 汪年松. 三七及其活性成分防治肾脏病的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(10): 2357-2360.
- [21] 张晓芹, 刘忠达, 王慧玉. 基于文献综述对畚药食凉茶研究趋势的探讨[J]. *中医药管理杂志*, 2018, 26(15): 5-7.

(收稿日期: 2020-11-11)