

六味地黄丸对激素治疗肾病综合征干预作用的临床研究

胡顺金 方琦 刘家生 张莉 曹恩泽

摘要 **目的** 观察六味地黄丸对激素治疗肾病综合征的干预作用。**方法** 两组均给予泼尼松初始剂量 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,晨 8:00 顿服,持续 8~12 周后,每 2 周减 5.0mg ,至 $0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 时,改为 2 天剂量合并隔日顿服,再以每 2~3 周减 5.0mg ,至 $0.4\text{mg}/(\text{kg}\cdot 2\text{d})$ 时维持 6~12 个月,并给予必要的对症处理。治疗组同时加服六味地黄丸每次 8 粒,每天 3 次,至泼尼松减至维持量时。**结果** 治疗组疗效显著优于对照组 ($P < 0.05$);24h 尿蛋白定量,血浆白蛋白、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 等指标两组均改善显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),但均以治疗组为优 ($P < 0.05$);其复发率亦以治疗组为低 ($P < 0.05$)。治疗组出现的阴虚火旺证候积分值及不良反应的发生率均较对照组为低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 六味地黄丸能显著提高激素对肾病综合征的疗效、减少其复发,并能对抗激素的不良反应。

关键词 肾病综合征;六味地黄丸;糖皮质激素

Clinical Study on Intervention of Liuwei Dihuang Pill on Hormonotherapy in Treating Nephrotic Syndrome HU Shun-Jin, FANG Qi, LIU Jia-sheng, et al *Department of Nephropathy, The First Affiliated Hospital, Anhui TCM University, Hefei (230031)*

Objective To observe the intervention of Liuwei Dihuang pill (LDP) on therapeutic effectiveness and adverse reaction of hormonotherapy in treating nephrotic syndrome. **Methods** Patients allocated in two groups were medicated with initial dose of prednisone 1 mg/kg once a day at 8 am in the morning. After being medicated for 8 to 12 weeks, the dose of prednisone was decreased by 5.0 mg every 2 weeks till 0.5 mg/kg per day. Then the medication was changed to that two days' dosage orally take once a day with the daily dose reduced by 5.0 mg/kg every 2 to 3 weeks, and maintained at 0.4 mg/kg once every two days. At same time, necessary symptomatic treatment was given. To the treated group oral administration of LDP 8 capsules was given additionally, 3 times per day until prednisone decreased to maintenance dose. **Results** Therapeutic effect in the treated group was significant better than that in the control group ($P < 0.05$). Urinary protein, plasma albumin, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) in both groups were obviously improved ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). However, as compared with the control group, the improvement was better, and the recurrent rate was lower ($P < 0.05$) in the treated group. Scores of Yin-deficiency caused excessive Fire syndrome and incidence rate of adverse reaction in the treated group were lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** LDP can markedly improve the therapeutic effectiveness and counteract the adverse reaction of hormonotherapy in treating nephrotic syndrome, and reduce the recurrence of the disease.

Key words primary nephrotic syndrome; Liuwei Dihuang pill; glucocorticoid

肾病综合征(简称肾综)为肾内科临床常见症候群之一。目前治疗原发性肾综仍以糖皮质激素(简称激素)为主,但大剂量及长期的使用,常引起诸多不良反应,甚至因此而使激素无法坚持应用,导致疾病难以控制或病情反复。2000 年 6 月—2003 年 3 月,我们采用六味地黄丸联合泼尼松治疗肾综,无论是疗效的取得,

还是减轻其不良反应的发生,均较满意。现报告如下。

临床资料

1 **诊断标准** 原发性肾综参照文献^[1]标准拟定:(1)尿蛋白 $> 3.5\text{g}/24\text{h}$;(2)血浆白蛋白 $< 30\text{g/L}$;(3)明显水肿;(4)高脂血症。其中(1)、(2)项必备,并排除狼疮性肾炎、糖尿病肾病、肾脏淀粉样变性等继发性肾病综合征。

2 **一般资料** 符合诊断标准的 96 例患者,用随

作者单位:安徽中医学院第一附属医院肾内科(合肥 230031)

通讯作者:胡顺金, Tel: 0551 - 2838506, E-mail: hushunjin@sohu.com

机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 52 例,男 29 例,女 23 例;年龄 18~58 岁,平均(26.2±14.4)岁;病程 3 天~3 个月,平均(22.5±26.8)天;24h 尿蛋白定量 3.6~12.8g,血浆白蛋白 10.4~29.5g/L;高度浮肿 38 例,其中伴胸水和(或)腹水者 22 例;镜下血尿者 11 例;血压轻度升高(BP≤159/99mmHg)者 8 例;单纯甘油三酯(TG)升高者 11 例,单纯总胆固醇(TC)升高者 8 例,二者均升高者 26 例。对照组 44 例,男 26 例,女 18 例;年龄 19~60 岁,平均(27.4±13.6)岁;病程 2 天~2.5 个月,平均(21.2±24.5)天;24h 尿蛋白定量 3.6~11.9g,血浆白蛋白 11.2~29.8g/L;高度浮肿 31 例,其中胸水和(或)腹水者 18 例;镜下血尿者 8 例;血压轻度升高者 8 例;单纯 TG 升高者 10 例,单纯 TC 升高者 6 例,二者均升高者 20 例。两组肾功能均正常。两组在性别、年龄、病程及病情等方面差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 对照组采用泼尼松初始剂量 1mg/(kg·d),最大剂量不超过 60mg/d,早晨 8:00 顿服,持续 8~12 周后减量,以每 2 周减 5mg 速度至 0.5mg/(kg·d)时,将 2 天剂量合并改隔日顿服,再以每 2~3 周减 5mg 速度至 0.4mg/(kg·2d)时维持,根据具体情况维持 6~12 个月。治疗初始,视病情具体情况,同时给予低分子右旋糖酐(24h 尿量少于 400ml 者,适当给予人体白蛋白)、速尿等静脉滴注或速尿口服均 1~2 周;血浆白蛋白低于 20g/L 者,加用低分子肝素;从治疗初始到激素减至维持量时,配合潘生丁 75mg,每天 4 次口服,并给予必要的对症处理等。在激素减量或维持量过程中,病情反复者,祛除诱因后,给予适应剂量甲基泼尼松冲击治疗。治疗组在对照组治疗的基础上,同时加服六味地黄丸(浓缩丸,每 8 粒含生药 3g,河南宛西制药厂生产)每次 8 粒,每天 3 次口服,至泼尼松减至维持量时。

2 观察方法

2.1 观察浮肿、胸水、腹水等症状、体征的变化;于激素初始剂量减量时评定疗效。

2.2 观察所有病例的口干咽燥、潮热、盗汗、五心烦热、夜寐不宁、舌质红、少苔、脉细数等阴虚火旺表现情况,并参照《新药治疗老年病临床指导原则》中的“中医证候积分法”^[2]计分。

2.3 观察治疗前及治疗后激素初始剂量减量时、激素减至维持量时的血常规、尿常规、尿沉渣、尿蛋白、血浆白蛋白含量、TG、TC、肾功能(BUN、Scr)及肝功

能(ALT)、血糖等变化。

2.4 不良反应观察 观察向心性肥胖、痤疮、精神兴奋、肝功能受损等发生情况。

2.5 随访 对临床缓解病例均随访 1 年。

3 统计学方法 计数资料视情况采用 Ridit 分析或 χ^2 检验,计量资料均采用 t 检验。

结 果

1 疗效评定标准 参照文献标准^[1]。(1)完全缓解:水肿等症状与体征完全消失;治疗后 3 次尿蛋白检查阴性,或 24h 尿蛋白定量持续小于 0.1g;高倍镜下尿红细胞消失,尿沉渣计数正常,血浆白蛋白恢复到 35g/L 以上,血 TG、TC 基本正常,肾功能正常。(2)基本缓解:水肿等症状与体征基本消失;治疗后尿蛋白 3 次检查减少 1~2 个“+”号以上,或 24h 尿蛋白定量持续在 0.1~0.5g 之间;血浆白蛋白在 30~35g/L 之间,血 TG、TC 接近正常,肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%)。(3)有效:水肿等症状与体征明显好转;尿蛋白检查持续减少 1 个“+”号,或 24h 尿蛋白定量持续在 0.51~2g 之间;血 TG、TC 与治疗前相比有所改善,肾功能有所改善。(4)无效:水肿等症状与体征无明显好转;24h 尿蛋白定量 >2g,肾功能无好转。

2 疗效分析 治疗组和对照组完全缓解分别为 29、17 例,基本缓解分别为 13、9 例,有效分别为 6、10 例,无效分别为 4、8 例。两组疗效比较,差异有显著性($P<0.05$),治疗组疗效显著优于对照组。

3 两组不同时间点阴虚火旺证候积分值比较 见表 1。激素初始剂量减量时及减至维持量时,治疗组阴虚火旺证候积分值均显著低于同时时间点的对照组($P<0.01$);两组减至维持量时的积分值较初始剂量减量时各自下降幅度均显著($P<0.05, P<0.01$),而治疗组下降幅度亦显著大于对照组($P<0.01$)。

表 1 两组不同时间点阴虚火旺证候积分值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	初始剂量减量时	减至维持量时	下降幅度
治疗	52	10.16±5.98 [△]	4.07±5.36 ^{△**}	6.09±8.21 [△]
对照	44	13.48±6.07	10.62±5.91*	2.86±7.32

注:与本组初始剂量减量时比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,[△] $P<0.01$

4 两组治疗前后 24h 尿蛋白定量、血浆白蛋白含量及血脂比较 见表 2。至初始剂量减量时及减至维持量时,两组尿蛋白定量、血浆白蛋白含量、TG、TC 改善均显著($P<0.05, P<0.01$);至上述两个时间点时,上述 4 项指标,治疗组均较对照组为优($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 24h 尿蛋白定量、血浆白蛋白含量及血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24h 尿蛋白 (g)	血浆白蛋白 (g/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
治疗	52	治疗前	4.80 ± 1.26	23.86 ± 4.62	3.01 ± 0.42	8.63 ± 1.38
		初始剂量减量时	0.81 ± 1.54** [△]	33.25 ± 6.81** [△]	2.21 ± 0.56** [△]	6.76 ± 1.44** [△]
		减至维持量时	0.75 ± 1.62** [△]	35.24 ± 7.05** [△]	2.15 ± 0.59** [△]	6.53 ± 1.48** [△]
对照	44	治疗前	4.78 ± 1.21	24.01 ± 4.48	2.98 ± 0.44	8.66 ± 1.34
		初始剂量减量时	1.52 ± 1.65**	30.32 ± 7.02**	2.51 ± 0.61*	7.38 ± 1.46*
		减至维持量时	1.45 ± 1.73**	32.16 ± 7.36**	2.47 ± 0.63*	7.21 ± 1.50*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同时时间点比较,[△] $P < 0.05$

5 两组不良反应发生率比较 向心性肥胖发生率两组均最高,至初始剂量减量时,治疗组和对照组分别为 31 例(59.62%)、36 例(81.82%);至减至维持量时,治疗组和对照组分别为 21 例(40.38%)、28 例(63.64%);同时点比较,均以治疗组为低($P < 0.05$)。痤疮、精神兴奋、肝功能受损,至初始剂量减量时,治疗组分别为 3 例、2 例、0 例,对照组分别为 6 例、8 例、4 例;其总发生率治疗组为 9.62% (5/52),对照组为 40.91% (18/44),经 χ^2 检验,治疗组显著低于对照组($P < 0.01$);至减至维持量时,治疗组均为 0 例,对照组分别为 2 例、2 例、1 例,其总发生率治疗组为 0,对照组为 11.36% (5/44),治疗组仍显著低于对照组($P < 0.05$)。

6 肝肾功能的变化 两组治疗前后,肾功能均在正常范围;肝功能对照组在初始剂量减量前有 4 例出现轻度异常,经服用肝泰乐后,3 例恢复正常,1 例减至维持量时仍轻度异常,均未影响治疗,其余病例肝功能均正常。

7 随访结果 治疗组复发 3 例(3/42),对照组复发 8 例(8/26),两组复发率比较,治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。

讨 论

激素治疗肾综的原则是初始剂量要足,减药要慢,维持时间要长^[3]。大剂量和长期使用激素往往生热助阳,耗伤阴液,而引起阴虚火旺之征。但随着激素剂量的变化,即“初始量→减量→维持量→停用”,其机体亦相应出现“阴虚火旺→气阴两虚→阳虚→阴阳两虚”的病理变化^[4]。因而在激素之“初始量”和“减量”阶段,中医给予滋养肾阴法为其正治,故选用具有滋阴补肾之六味地黄丸配合激素前两阶段的治疗,是有其理论依据的。

从临床疗效看,治疗组无论是总体疗效及其相关实验室指标的改善情况,还是随访的复发率,均显著优于对照组,表明六味地黄丸能显著提高泼尼松的临床治疗效果,减少病情的复发。就其机理,由于激素对肾

综的疗效,与血清中激素受体水平的高低有关,与其受体结构异常以及因抗激素受体抗体存在所致的受体功能异常也有一定的关系^[5];并有研究发现^[6],肾综患儿血清中激素受体水平有不同程度偏低,而六味地黄丸与激素合用,能减轻应用激素后其受体下降的程度,从而保证了激素与其受体结合的水平。现代药理研究又表明^[7],六味地黄丸对肾脏有良好的药理作用并具有明显的优势;其汤剂能提高缺血肾中的超氧化物歧化酶,对缺血肾脏起到一定的保护作用。这些作用可能与它提高激素的临床疗效有着十分密切的关系。同时,疗效结果还与聂莉芳采用六味地黄汤治疗肾体会^[8]相一致,即补肾固精能消蛋白尿、育养肾阴能消水肿、善后调理以防复发。

从临床出现的不良反应结果看,治疗组无论是中医阴虚火旺证候的积分,值还是向心性肥胖等不良反应的发生率,均显著低于其对照组,表明六味地黄丸能显著干预泼尼松的不良反应。有研究认为^[9],六味地黄汤方的水提取物能降低糖尿病大鼠的血糖;对实验性高血脂症家兔的血清胆固醇及甘油三酯有显著降低作用,并使内脏器官脂肪沉积减少;且六味地黄丸能兴奋肾上腺皮质功能,明显降低大鼠肾上腺维生素 C 含量,进而对抗糖皮质激素引起的肾上腺功能减退。同时六味地黄丸对消化系统的重要脏器肝脏具有保护作用,有助于恢复和改善肝脏的正常解毒排泄功能^[7]。这些对泼尼松引起向心性肥胖、肝功能损害等不良反应的干预,无疑起到了重要的作用。而对中医阴虚火旺证候及精神兴奋、痤疮等的抑制,正体现在其具有滋阴降火的功效上。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993:158—162.
Issued by Ministry of Health, People's Republic of China. Guidance principle of clinical study on new drug of TCM. 1st vol. 1993:158—162.
- 2 陈贵廷,薛赛琴. 最新国内外疾病诊断标准. 北京:学苑出版社,1991:803—804.

Chen GT, Xue SQ. Newest Chinese and international standards for diagnosis and treatment of diseases. Beijing: Academic Press, 1991:803—804.

3 吴金玉, 鲍华英. 叶任高教授治疗肾病综合征经验. 实用中医内科杂志 1988;12(3):5—6.

Wu JY, Bao HY. Experience of professor Ye Ren-gao treating nephritic syndrome. J Practical Tradit Chin Inter Med 1988; 12(3):5—6.

4 杨霓芝, 黄春林主编. 泌尿科专病中医临床诊治. 北京: 人民卫生出版社, 2000:86.

Yang NZ, Huang CL, editors. The diagnosis and treatment of traditional Chinese medicine on specialized urinary diseases. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000:86.

5 王培荣, 王芝, 杨兴季, 等. 原发性肾病综合征患儿外周血糖皮质激素水平与糖皮质激素疗效探讨. 中国实用儿科杂志 1996;11(3):163—164.

Wang PR, Wang Z, Yang XJ, et al. Relationship between therapeutic effect of glucocorticoid and its receptor's level in peripheral plasma in children with primary nephritic syndrome. Chin J Pract Pediatr 1996;11(3):163—164.

6 马以泉. 六味地黄丸对肾病综合征患儿外周血糖皮质激素受

体水平的影响. 浙江中医学院学报 2000;24(3):49.

Ma YQ. The effect of bolus of six drugs including rehmannia on glucocorticoid receptor (GCR) level in the nephrotic syndrome (NS) patients' s blood. J Zhejiang Coll Tradit Chin Med 2000;24(3):49.

7 彭平建, 唐民一. 六味地黄丸现代药理研究及临床应用进展. 时珍国医国药 2002;13(2):102—103.

Peng PJ, Tang MY. The latest progress of pharmacology research and clinical application on Liuwei Dihuang pill. Lishizhen Med Materia Medica Res 2002;13(2):102—103.

8 聂莉芳. 六味地黄汤治疗肾病的体会. 中国医药学报 1993;8(2):35.

Nie LF. The realization of kidney disease treated with Liuwei Dihuang decoction. China J Tradit Chin Med Pharmacy 1993; 8(2):35.

9 陈敏, 宋琪雯, 张力. 六味地黄丸(汤)药理研究进展. 中国新医药 2004;3(1):48—50.

Chen M, Song QW, Zhang L. Progress of the pharmacology research on Liuwei Dihuang Pill (decoction). China New Med 2004;3(1):48—50.

(收稿:2004-08-27 修回:2004-12-12)

第二届国际中西医结合、中医肿瘤学术研讨会在广州召开

由中国中西医结合学会肿瘤专业委员会主办, 广东省中医院(广州中医药大学第二附属医院)承办的“第二届国际中西医结合、中医肿瘤学术研讨会”, 于2004年9月9—12日在广州召开。

大会开幕及学术交流期间, 中国中西医结合学会会长、中国科学院院士陈可冀教授, 著名老中医朱良春教授, 广东省卫生厅副厅长兼中医管理局局长彭炜教授, 广州中医药大学副校长徐志伟教授到会出席。陈可冀会长、彭炜局长、徐志伟校长在开幕式上发言, 对中西医结合肿瘤工作给予了高度评价, 并指出今后的学术研究方向。本次大会的名誉副主席韩国裴元植先生和日本的室贺昭三先生发来了贺电。

会议代表近200名, 国内代表来自21个省、自治区、直辖市及香港、台湾地区, 国外代表分别来自韩国、日本、印度尼西亚、意大利及新加坡等国家。会议共收到论文169篇, 大会交流22篇, 分组交流32篇。

中国中西医结合学会肿瘤专业委员会主任委员朴炳奎教授全面总结了中医药在肿瘤综合治疗中的优势、特色及地位, 强调应用循证医学的理念和方法进行研究, 将对传统中医学与世界接轨产生深远影响, 指出有计划地把中医治疗与手术治疗、放射治疗、化学治疗相结合, 仍然是今后中西医结合治疗肿瘤的方向。与会的中外学者对中西医结合、中医肿瘤学近年来的新进展及未来的发展前景做了精彩的发言。

临床研究方面: 既有对肿瘤病因、病机、治则、治法内在规律的探讨, 又有中西药对比疗效研究。临床科研设计较以往更加科学化、规范化, 突出的特点是注意了循证医学方法的应用。与会代表一致认为中医药治疗肿瘤的优势在于增效减毒、维护生命质量, 延长生存期。但由于目前研究多为小样本或个案报道, 大样本临床研究较少, 尚缺乏充分的循证医学证据。“中医肿瘤规范化治疗方案”是临床研究重要的基础。“中医药系统评价”的广泛开展将会有助于中医药科研成果被世界所承认, 有助于中医药走向世界。

实验研究方面: 以现代分子生物学理论为指导, 在中医理论框架内, 应用放免分析、免疫组化、原位杂交、定量PCR、流式细胞术、激光共聚焦等方法, 通过体内、体外试验, 对肿瘤的发病机理、中医药的作用机制进行深入研究, 多学科的交叉研究和从不同角度进行的研究大大提高了中医基础实验水平, 很多结果为中药实验研究提供了新思路。

会议论文有广度、有深度; 既有理论探讨, 又有临床总结; 既有传统中医理论的继承和发掘, 又有现代实验及科研方法研究。与会代表发言踊跃、交流充分, 会议气氛热烈。在委员会会议上还对下一步工作进行了讨论。

本次大会对近年来中西医结合、中医肿瘤学实验及临床研究成就做了全面总结, 对进一步发展形成了共识, 会议结合了老一代经验和青年一代的创新意识, 大家相信通过此次会议将有力推动中西医结合、中医肿瘤学的发展。

(花宝金 唐晓娟)

(收稿:2004-10-08)