

芪参活血颗粒辅助治疗危重症患者 急性肾损伤的疗效观察

虞燕波 庄海舟 刘冲 段美丽 张淑文 李昂

摘要 **目的** 探讨应用中药芪参活血颗粒辅助治疗危重症患者急性肾损伤(AKI)的临床疗效。**方法** 选择北京友谊医院重症医学科 AKI 患者 52 例,随机分为 A 组(25 例)给予芪参活血颗粒(成分包括黄芪、丹参、赤芍、川芎、红花、当归等;10 g/袋,每次 10 g,胃管注入,每天 3 次,疗程共 14 天)加血液滤过;B 组(27 例)给予血液滤过治疗。A、B 两组中再根据是否应用机械通气分为 A1 亚组及 B1 亚组,是否应用血管活性药物分为 A2 亚组及 B2 亚组。分析比较 A、B 两组患者肾功能恢复时间、住重症监护病房(ICU)时间、28 天病死率及血清中半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cystatin C) 值的变化。同时比较 A1 亚组与 B1 亚组使用呼吸机时间的变化,以及 A2 亚组与 B2 亚组使用血管活性药物时间的变化。**结果** 与 B 组比较,A 组患者肾功能恢复时间早,血清 Cystatin C 水平由第 10 天开始降低($P < 0.05$);A1 亚组患者较 B1 亚组使用呼吸机时间短($P < 0.05$)。A2 亚组患者较 B2 亚组使用血管活性药物时间短($P < 0.05$);住 ICU 时间及 28 天病死率两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 芪参活血颗粒可缩短肾功能恢复时间,缩短机械通气时间及血管活性药物使用时间,在治疗危重症患者急性肾损伤方面显示了较好的治疗前景。

关键词 芪参活血颗粒;急性肾损伤;机械通气;血管活性药物

Effect of Qishen Huoxue Granule for Auxiliary Treatment of Critical Cases of Acute Kidney Injury YU Yan-bo, ZHUANG Hai-zhou, LIU Chong, et al *Department of Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing (100050)*

ABSTRACT **Objective** To explore the efficacy of Qishen Huoxue Granules (QHG) for auxiliary treatment of critical patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** Fifty-two AKI patients came from critical care medical department of Beijing Friendship Hospital were randomly assigned to two groups: Group A (25 patients) was treated with QHG (consisted of *Radix Astragali*, *Radix Salviae miltiorrhizae*, *Radix Paeoniae rubra*, *Flos Carthami*, and *Radix Angelicae sinensis*, etc., 10 g/bag, administered via gastric perfusion, 3 times per day, 10 g in each time) and continuous renal replacement therapy (CRRT); Group B (27 cases) was treated only by CRRT, all for 14 days. Besides, mechanical ventilation and vasoactive drugs were applied in case of necessary. The time of renal function recovery, days in ICU, 28-day mortality, changes of serum Cystatin C concentration as well as the time of mechanical ventilation (T-V) and vasoactive drugs application (T-D) in patients, who received corresponding treatment were observed. **Results** The renal function recovery time in Group A was markedly earlier than that in Group B ($P < 0.05$), with concentration of serum Cystatin C began to decrease from day 10. T-V and T-D in Group A were markedly shorter than those in Group B, respectively ($P < 0.05$). No significantly statistical difference between the two groups for days in ICU and 28-day mortality was found ($P > 0.05$). **Conclusion** QHG shows favorable prospect in treating critical AKI patients, it can significantly accelerate the renal function recovery time, shorten the duration of mechanical ventilation and vasoactive drugs application.

KEYWORDS Qishen Huoxue Granules; acute kidney injury; mechanical ventilation; vasoactive drugs

近来研究表明^[1],危重症患者肾功能轻度损伤即

可导致病死率增加。目前国际上提出应用急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)来取代传统的急性肾功能衰竭^[2]。据 Hoste EA^[3]报道,540 万住院患者其发生率为 23.8‰,而住 ICU 患者 AKI 的发生率更高达 30%。单纯 AKI 病死率为 45%,而脓毒症合并 AKI 病死率则达到 70%,严重威胁危重患者生命,已成为

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科(北京 100050)

通讯作者:李昂, Tel: 010 - 63014411 转 7551, E-mail: liang_ BJFH68@hotmail.com

危重病医学亟待解决的问题之一。但目前针对 AKI 的治疗手段非常有限,本研究旨在通过观察中药芪参活血颗粒辅助治疗 AKI 的临床疗效,观察中药芪参活血颗粒临床改善肾功能的作用,及对血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)的影响。

资料与方法

1 AKI 诊断标准 AKI 定义为:突发(48 h 内)的肾功能减退,即血清肌酐(SCr)绝对值增加 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ 或较基线增加 $> 50\%$,或尿量减少 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续 $6 \text{ h}^{[4]}$ 。针对 AKI,2002 年急性透析治疗倡议活动(acute dialysis quality initiative, ADQI)制订了 AKI/ARF 的 RIFLE 分级诊断标准^[5]。

2 纳入标准 (1)符合 2005 年 9 月急性肾损伤网络(acute kidney injury network, AKIN)制定的 AKI 诊断标准,并处于 RIFLE 分级^[5]的损伤期(I 期)或衰竭期(F 期);(2)急性生理及慢性健康评分 II(A-PACHE II)评分^[6] > 10 分;(3)年龄 > 18 岁, ≤ 80 岁;(4)序贯器官衰竭估计(SOFA)评分^[7] > 8 分;(5)无慢性肾功能衰竭病史。

3 排除标准 (1)肾前性肾功能衰竭,经扩容后肾功能好转;(2)肾后性肾功能衰竭,解除梗阻后肾功能好转;(3)慢性肾功能衰竭、肾移植者;(4)合并恶性肿瘤患者。

4 一般资料 52 例均来源于 2007 年 6 月—2008 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科收治的 AKI 患者,按随机数字表法分为两组,芪参活血颗粒联合血液滤过组(简称 A 组)25 例,其中男 16 例,女 9 例;平均年龄 (68.49 ± 15.51) 岁;A-PACHE II 评分 (18.3 ± 1.6) 分;SOFA 评分 (15.1 ± 2.4) 分。血液滤过组(简称 B 组)27 例,男 19 例,女 8 例;平均年龄 (69.37 ± 13.71) 岁;APACHE II 评分 (19.3 ± 1.3) 分;平均 SOFA 评分 (17.1 ± 1.2) 分。两组各项资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

A 组中应用机械通气者为 A1 亚组(15 例),其中男 8 例,女 7 例;平均年龄 (71.26 ± 17.15) 岁;A-PACHE II 评分 (16.3 ± 1.2) 分;SOFA 评分 (13.1 ± 1.8) 分。应用血管活性药物者为 A2 亚组(14 例),其中男 6 例,女 8 例;平均年龄 (72.14 ± 19.63) 岁;A-PACHE II 评分 (16.7 ± 1.8) 分;SOFA 评分 (14.1 ± 1.2) 分。

B 组应用机械通气者为 B1 亚组(18 例),其中男 11 例,女 7 例;平均年龄 (69.87 ± 17.15) 岁;A-PACHE II 评分 (17.4 ± 1.9) 分;SOFA 评分 $(14.6 \pm$

2.1) 分。应用血管活性药物者为 B2 亚组(14 例),其中男 9 例,女 5 例;平均年龄 (7.35 ± 14.28) 岁;A-PACHE II 评分 (16.4 ± 1.4) 分;SOFA 评分 (13.9 ± 1.7) 分。虽然两亚组中存在交叉病例,但是数量较少,各项资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 两组均采用 PRISMA 血液滤过机床旁血液滤过治疗(滤器型号为 M100,金宝公司产品),持续静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)模式,透析量 1000 mL/h ,置换量 1000 mL/h 。

A 组在进行血液滤过治疗基础上加用芪参活血颗粒(组成:黄芪、丹参、赤芍、川芎、红花、当归等,10 g/袋,长城制药厂生产,批号 060901)10 g,胃管注入,每天 3 次,共 14 天。其中 A1 亚组患者应用灵智呼吸机机械通气治疗,初始模式为 P-SIMV 模式,脱机模式为 SPONT 模式,脱机时吸入氧浓度为 35%,PEEP $5 \text{ cm H}_2\text{O}$,PS $5 \text{ cm H}_2\text{O}$,氧合指数 ≥ 300 。A2 亚组应用血管活性药物治疗,为静脉泵入单一药物多巴胺(每支 20 mg,广州白云山明兴制药有限公司生产)治疗,最大剂量 $\leq 20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,最小剂量 $\geq 3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。B 组患者除不用芪参活血颗粒治疗外,其他治疗同 A 组。

6 观察指标及检测方法

6.1 Cystatin C 水平测定 于治疗前及治疗后 3、5、10、14 天采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定,试剂盒由美国 ADL 公司进口原装,均按说明书操作。

6.2 记录患者每小时尿量。

6.3 使用呼吸机的时间。

6.4 应用血管活性药物的时间。

6.5 住 ICU 时间。

6.6 28 天病死率。

7 统计学方法 使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验。计数资料应用四格表 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组治疗后不同时间 Cystatin C 水平比较(表 1) A 组较 B 组患者肾功能恢复时间早,血清 Cystatin C 水平由第 10 天开始降低,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 两组尿量恢复时间比较 根据文献[2],当尿量 $> 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 时提示肾功能开始恢复,本试验 A 组为 (8.00 ± 1.02) 天, B 组为 (13.00 ± 0.95) 天,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 A 组

表 1 各组及亚组治疗后 Cystatin C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cystatin C (mg/L)				
		1	3	5	10	14 天
A	25	6.70 ± 3.02	6.62 ± 2.59	5.95 ± 3.37	4.80 ± 3.87*	4.59 ± 2.96*
	A1	4.63 ± 2.76	6.84 ± 2.73	4.22 ± 1.18	4.63 ± 2.09	3.85 ± 0.67 [△]
	A2	6.34 ± 1.89	5.86 ± 2.37	5.26 ± 1.81	3.64 ± 2.16	2.98 ± 0.79 [▲]
B	27	5.83 ± 2.84	8.92 ± 3.22	6.80 ± 3.34	8.92 ± 3.52	7.79 ± 3.44
	B1	5.76 ± 2.26	5.22 ± 2.47	5.03 ± 2.02	5.04 ± 2.61	6.75 ± 3.66
	B2	4.76 ± 2.45	6.19 ± 2.74	5.75 ± 1.25	4.95 ± 2.01	4.81 ± 1.03

注:与 B 组同期比较,* $P < 0.05$;与 B1 组同期比较,[△] $P < 0.05$;与 B2 组同期比较,[▲] $P < 0.05$

肾功能开始恢复时间早于 B 组。

3 两组机械通气时间及使用血管活性药物时间比较(表 2) A1 亚组应用机械通气时间较 B1 亚组明显缩短。A2 亚组应用血管活性药物时间较 B2 亚组明显缩短。

表 2 两组机械通气及应用血管活性药物时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	机械通气时间(h)	应用血管活性药物时间(h)
A	25	—	—
	A1	216.7 ± 26.8*	—
	A2	—	221.6 ± 27.4 [△]
B	27	—	—
	B1	309.4 ± 22.5	—
	B2	—	323.1 ± 30.2

注:与 B1 组比较,* $P < 0.05$;与 B2 组比较,[△] $P < 0.05$

4 两组住 ICU 时间比较 A 组患者住 ICU 时间为(19.00 ± 2.15)天, B 组为(21.00 ± 2.57)天,两组比较,差异无统计学意义($P = 0.386$)。

5 两组 28 天病死率比较 A 组患者 28 天病死率为 12% (3/25), B 组为 29.6% (8/27), A 组较 B 组有降低趋势,但差异无统计学意义($P = 0.177$)。

讨 论

在危重患者中急性肾损伤是一种常见的临床问题,并且对患者的预后有明显的影响^[8]。以往肾功能损伤程度可由血清肌酐水平及尿量判定,目前大量研究发现^[9-12], Cystatin C 具有良好的敏感性,已成为诊断急性肾损伤新的标志物。其产生率恒定,可经肾小球自由滤过,肾脏是清除循环中 Cystatin C 的唯一器官。国内外各项研究显示,血清 Cystatin C 与 SCr 呈正相关,并且其与肾功能相关性优于 SCr^[13-16]。由于本实验患者均应用血液滤过治疗,血清肌酐水平已不能判定肾功能,因此应用尿量及血清 Cystatin C 值进行监测。

芪参活血颗粒主要成分包括黄芪、丹参、赤芍、川芎、红花、当归等。其中黄芪具有补气固表,利尿脱毒的作用;丹参具有活血作用;赤芍清热凉血;川芎活血行气;红花活血通经;当归补血活血。故芪参活血颗粒

是以益气活血为主要功效的复方中药制剂。

脏器功能受损多数由全身炎症反应及微血栓形成导致,其中对肾功能影响更为明显,目前已有大量临床及实验室研究表明^[17,18],芪参活血颗粒成分中的黄芪、当归、红花可促进单核-巨噬细胞系统功能,促进 T、B 淋巴前体细胞的增生,促进抗体生成。黄芪、当归性味甘温,能扶助机体正气,具有良好的抗炎作用。以往动物实验亦证明了这一点^[19]:给予中药 912 液(芪参活血颗粒前体)干预后,大鼠血浆内毒素水平及血浆 TNF 水平明显降低,抑制过度炎症反应,维持细胞膜的完整性,减少肾脏中免疫复合物沉积,减轻肾功能损害程度。

同时芪参活血颗粒主要成分均具有抗血小板聚集作用,可抑制血小板释放反应,从而有效抑制血小板聚集,降低血液黏度及红细胞聚集性,促进红细胞变形能力,扩张肾血管,纠正高凝状态,改善微循环,增加肾血流量,提高肾小球滤过率,从而改善肾功能^[20,21]。

因此,推断芪参活血颗粒可能通过降低炎症因子水平,减轻炎症因子对肾脏等器官造成的损害,减少内皮损伤、微血栓形成,降低血液黏稠度,维持肾脏有效循环,改善肾脏血液供应,发挥其促进组织愈合的作用,加快肾脏恢复进程,促进肾功能恢复。具体机制可进一步研究加以证实。

有研究报道^[17]芪参活血颗粒对改善预后有一定作用,与本观察结果不符,同时 A 组及 B 组住 ICU 时间差异无统计学意义,考虑此结果与本实验入选病例数量较少有关,可通过扩大样本量继续进行针对性研究。

参 考 文 献

[1] 梅长林,叶朝阳,赵学智,等.实用透析手册[M].北京:人民卫生出版社,2003:230-239.
Mei CL, Ye CY, Zhao XZ, editors. Practical dialysis manual [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 230-239.

- [2] 王海燕, 侯凡凡, 梅长林, 等. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 2026-2032.
Wang HY, Hou FF, Mei CL, editors. Nephrology [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 2026-2032.
- [3] Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(4): 1022-1030.
- [4] Ronco C, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): report on an initiative [J]. Int J Artif Organs, 2007, 30(5): 373-376.
- [5] Bellomo R, Bonco C, KeUum JA, et al. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group [J]. Crit Care, 2004, 8(4): 204-212.
- [6] Knaus WA, Draper EA, Wanger DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(3): 818-829.
- [7] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure [J]. Intensive Care Med, 1996, 22(7): 707-710.
- [8] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. JAMA, 2005, 294(7): 813-818.
- [9] Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury [J]. Contrib Nephrol, 2007, 156(1): 203-212.
- [10] Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers [J]. Contrib Nephrol, 2007, 156(1): 213-219.
- [11] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(12) [Epub ahead of print]: 2151-2157.
- [12] 黄丝敏. 血清胱抑素 C 测定对慢性肾功能不全的诊断价值 [J]. 实用预防医学, 2009, 16(2): 571-572.
Huang SM. Diagnostic value of serum cystatin C determination for chronic renal insufficiency [J]. Pract Prev Med, 2009, 16(2): 571-572.
- [13] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. Crit Care, 2007, 11(2): 30-31.
- [14] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure [J]. Lancet, 2005, 365(11): 417-430.
- [15] Palevsky PM. Epidemiology of acute renal failure: the tip of the iceberg [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(5): 6-7.
- [16] 彭先强, 史伟, 叶智明. 检测血清胱抑素 C 诊断急性肾衰的研究 [J]. 新医学, 2005, 36(10): 570-571.
Peng XQ, Shi W, Ye ZM. A study on diagnostic value of serum cystatin C in detecting acute renal failure [J]. New Chin Med, 2005, 36(10): 570-571.
- [17] 苏艳丽, 王红, 张淑文, 等. 中药芪参活血颗粒治疗重度脓毒症的疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 209-211.
Su YL, Wang H, Zhang SW, et al. Effect of Qishen Huoxue Granule in treating severe sepsis [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(3): 209-211.
- [18] 齐文杰, 任爱民, 张淑文, 等. 血清促炎、抗炎因子在急性感染患者中的动态变化及中药干预的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(11): 824-827.
Qi WJ, Ren AM, Zhang SW, et al. Dynamic changes of serum proinflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines in patients with acute infection and the effect of Chinese herbal medicine intervention [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2000, 20(11): 824-827.
- [19] 毕铭华, 张淑文, 王宝恩, 等. 内毒素血症对大鼠肝细胞线粒体质子 ATP 酶的影响及中药 912 液的干预作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(9): 533-535.
Bi MH, Zhang SW, Wang BN, et al. The effect of endotoxin on hepatic mitochondria H⁺-ATPase synthesis and the therapeutic action of traditional Chinese medicine 912 in rats [J]. Chin Criti Care Med, 2001, 13(9): 533-535.
- [20] 王红, 赵立业, 张淑文, 等. 中药 912 液防治大鼠内毒素所致急性 DIC 的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 265-268.
Wang H, Zhao LY, Zhang SW, et al. Experimental study on therapeutic and preventive effect of compound 912 on endotoxin-induced DIC in rats [J]. Chin J Integr Med, 2004, 24(6): 265-268.
- [21] 姜开余, 顾振纶, 阮长耿. 丹参素对 CD11b、P-selectin、ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 682-685.
Jiang KY, Gu ZL, Yuan CG. Effects of danshensu on expression of CD11b, P-selectin, ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin *in vitro* [J]. Chin Pharmacol Bull, 2000, 16(6): 682-685.

(收稿: 2010-05-20 修回: 2010-06-05)