

## · 临床论著 ·

## 黄芪当归合剂对慢性肾脏病 3~4 期患者肾功能及中医证候要素影响的研究

李 深<sup>1</sup> 尹新鑫<sup>1</sup> 苏 涛<sup>2</sup> 曹 灿<sup>3</sup> 李 侠<sup>3</sup> 饶向荣<sup>1</sup> 李晓玫<sup>2</sup>

**摘要** **目的** 评价黄芪当归合剂与慢性肾脏病(CKD)不同原发病、不同 CKD 分期以及不同中医证候疗效间的关系。**方法** 采用多中心、开放标签、患者自身治疗前后对照试验设计,符合纳入标准的 32 例 CKD 3~4 期患者,在维持原 CKD 基本治疗的基础上,加用黄芪当归合剂(黄芪、当归各 30 g),每日 1 剂,疗程 3 个月。比较患者治疗前、治疗 1、2、3 个月末血肌酐(SCr)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、24 h 尿蛋白定量(UTP)、血浆白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)以及相关中医证候要素积分的变化,并分别比较不同原发病(慢性肾小球肾炎、慢性肾小管间质病及高血压肾损害)、不同 CKD 分期(CKD 3 期及 CKD 4 期)以及符合气血两虚证与非气血两虚证的患者上述疗效指标的差异。**结果** 黄芪当归合剂可使 78.12%(25/32)的受试者肾功能得到改善。与治疗前比较,治疗 3 月末患者 SCr 下降[(12.08±10.11)%],eGFR 上升[(21.14±18.55)%],ALB 上升[(2.76±1.97)%],差异有统计意义(均 $P<0.05$ )。中医证候要素积分方面,与治疗前比较,治疗 3 月末患者气虚、血虚及阴虚证积分下降,而湿热、浊毒证积分升高(均 $P<0.05$ )。除了高血压肾损害的阴虚证候要素积分差值较肾小球肾炎和肾小管间质病升高( $P<0.05$ ),不同 CKD 原发病以及不同 CKD 分期患者之间各指标无明显差异( $P>0.05$ )。气血两虚证与非气血两虚证患者 SCr 下降率分别为(19.82±8.30)%和(5.24±10.75)%,气虚两虚证患者 SCr 下降率更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );中医证候要素积分差值方面,与非气血两虚证比较,气血两虚证患者治疗后气虚和血虚证候要素积分差值明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 黄芪当归合剂可改善 CKD 患者肾功能、提高患者 ALB,对 CKD 相关的气虚、血虚及阴虚证亦有改善,尤其适合 CKD 患者中辨证属气血两虚证者。

**关键词** 黄芪当归合剂;慢性肾脏病;中医证候要素

Therapeutic Effect of Astragalus and Angelica Mixture on the Renal Function and TCM Syndrome Factors in Treating Stage 3 and 4 Chronic Kidney Disease Patients LI Shen<sup>1</sup>, YIN Xin-xin<sup>1</sup>, SU Tao<sup>2</sup>, CAO Can<sup>3</sup>, LI Xia<sup>3</sup>, RAO Xiang-rong<sup>1</sup>, and LI Xiao-mei<sup>2</sup> 1 Department of Kidney Disease, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China; 2 Institute of Kidney Disease, Peking University; Department of Nephrology, First Hospital of Peking University, Beijing (100034), China; 3 Department of Kidney Disease, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100076), China

**ABSTRACT** **Objective** To compare the therapeutic effect of Astragalus and Angelica Mixture (AAM) on treating CKD patients according to different CKD primary diseases, staging and TCM syndromes. **Methods** A multicentre, open-label, and self control clinical design was used, and thirty-two patients in line with inclusive criteria were recruited. Based on maintaining their previous basic CKD treatment, patients additionally took AAM (Astragalus and Angelica each 30 g), once a day, three months consisted of one therapeutic course. Serum creatinine (SCr), estimated glomerular filtration rate (eG-

基金项目:首都医学发展基金(中医药类)联合攻关项目资助(No.SF-2009-I-08)

作者单位:1. 中国中医科学院广安门医院肾内科(北京 100053);2. 北京大学第一医院肾内科暨北京大学肾脏病研究所(北京 100034);3. 北京中医药大学附属东直门医院肾内科(北京 100076)

通讯作者:李晓玫, Tel:010-83572388, E-mail:xiaomeil@medmail.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2014.07.0780

FR), 24 h urinary total protein (UTP), plasma albumin (ALB), hemoglobin (Hb), and changes of TCM syndrome factor integrals were compared before treatment, at the end of month 1, 2, and 3. The differences in the aforesaid indices were compared between CKD patients with different CKD primary diseases (chronic glomerulonephritis, chronic renal tubulointerstitial disease, hypertensive renal damage), different CKD stages (CKD 3 and CKD 4), and patients of qi-blood deficiency syndrome (QBDS) and non-QBDS. Results AAM could improve 78.12% (25/32) patients' renal function. Compared with before treatment, SCr decreased ( $12.08\% \pm 10.11\%$ ), eGFR increased ( $21.14\% \pm 18.55\%$ ), and ALB increased ( $2.76\% \pm 1.97\%$ ) at the end of 3-month treatment (all  $P < 0.05$ ). As for TCM syndrome factor integrals, compared with before treatment, the integrals for qi deficiency syndrome, blood deficiency syndrome, and yin deficiency syndrome decreased, while the integrals for dampness heat syndrome and turbid-toxin syndrome increased (all  $P < 0.05$ ). There was no obvious difference in all indices except the integral for hypertensive renal damage patients of yin deficiency syndrome ( $P > 0.05$ ). The SCr decreasing percent was  $19.82\% \pm 8.30\%$  for patients of non-QBDS and  $5.24\% \pm 10.75\%$  for patients of QBDS. The latter was higher with statistical difference ( $P < 0.05$ ). As for TCM syndrome factor integrals, the integral differences of qi deficiency and blood deficiency were obviously higher in patients of QBDS, when compared with patients of non-QBDS ( $P < 0.05$ ). Conclusion AAM could improve the renal function of CKD patients, elevate their ALB levels, and ameliorate associated qi deficiency syndrome, blood deficiency syndrome, and yin deficiency syndrome, especially for CKD patients of QBDS.

**KEYWORDS** Astragalus and Angelica Mixture; chronic kidney disease; TCM syndrome factor

黄芪当归合剂是北京大学第一医院肾脏病研究所根据古方“当归补血汤”研制的中药复方合剂,临床研究已证实该药可升高肾病综合征患者的血浆白蛋白、改善其脂代谢紊乱<sup>[1]</sup>,并通过基础研究证实该药可通过全身和肾脏局部的多途径、多环节和多靶点抑制肾间质纤维化<sup>[2]</sup>,将其试用于慢性马兜铃酸肾病患者中,发现该药对此类患者有较好的肾功能保护作用,预示该药可能在慢性肾脏病(CKD)患者肾功能保护中具有良好的应用前景<sup>[3]</sup>。目前 CKD 尚无特异性治疗,按照《肾脏病改善全球预后工作组(KDIGO)CKD 指南》对 CKD 第 3 和 4 期推荐的行动指南仅为:评价和治疗并发症以及肾脏替代治疗的准备<sup>[4]</sup>,而此阶段可能也正是采用中医药延缓 CKD 进展的适宜期。

目前部分 CKD 3~4 期患者正接受着“中、西医结合”的治疗模式,在疾病的治疗上西医强调对“病”的把握,而中医强调“辨证论治”,“方随证出、方证对应”是获得疗效的前提。在 CKD 的防治中,现代医学与传统中医各自对其治疗效果的影响如何,是“中西医结合”的重要现实问题。因此研究黄芪当归合剂对 CKD 3~4 期患者肾功能及相关临床症状的影响以明确该药的适宜患者群具有重要的理论与现实意义。

## 材料与方法

**1 诊断标准** 符合 KDIGO 对 CKD 3~4 期的定义,即:不论何种原因,存在肾损害或肾功能下降,且持

续时间 $\geq 3$ 个月,同时根据 CKD-EPI 公式<sup>[5]</sup>,估算的肾小球滤过率(eGFR)在  $15 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  之间的临床确诊非糖尿病肾病的 CKD 患者。CKD 3 期者为 eGFR  $30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , CKD 4 期者为 eGFR  $15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>、《中医诊断学》<sup>[7]</sup>及文献[8,9]报告,自拟本研究的《CKD 患者中医症状和中医证候要素分级量化评分表》,以 CKD 最常见的 7 个中医证候要素:气虚、血虚、阴虚、阳虚、湿热、浊毒和血瘀为主要观察指标,根据气虚证候要素及血虚证候要素积分均 $\geq 5$ 分时辨证为气血两虚证,其余均为非气血两虚证。

**2 纳入标准** 年龄 18~75 岁;原发病稳定,无需特殊药物(如糖皮质激素、免疫抑制剂)治疗;入选前 3 个月内,血肌酐(SCr)相对稳定,变化不超过 15%;血压稳定在  $140/90 \text{ mm Hg}$  以下至少 2 周;血红蛋白(Hb)  $> 100 \text{ g/L}$ ;无严重酸中毒情况(血  $\text{HCO}_3^- > 20 \text{ mmol/L}$ );自愿加入本研究并签署知情同意书。

**3 排除标准** 恶性肿瘤;活动性感染及各种传染病(结核、病毒性肝炎等);活动期的消化性溃疡;免疫相关性肾病;严重心脑血管疾病;存在手术、创伤、妊娠、精神疾患等。

**4 退出与终止标准** 治疗期间出现排除疾病;治疗期间出现严重并发症;对治疗药物过敏、出现不良反应、不坚持用药或自行停药、失访等;治疗期间患者出现

eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 或 SCr 较基线升高  $> 50\%$ 。

5 一般情况 2011 年 7 月—2013 年 5 月期间共纳入 32 例在北京大学第一医院、中国中医科学院广安门医院及北京中医药大学附属东直门医院肾病科门诊规律随访的 CKD 患者,全部完成了 3 个月的观察,无退出或失访病例。其中男性 14 例,女性 18 例,平均年龄(49.23 ± 12.91)岁;病程最短为 6 个月,最长 74 个月,中位数病程 26 个月;肾功能处于 CKD 3 期 17 例,4 期者 15 例;导致 CKD 的原发病构成:慢性肾小球肾炎 12 例(局灶增生及局灶增生硬化性 IgA 肾病 10 例,局灶节段性肾小球硬化症 1 例,系膜增生性肾炎伴缺血性肾损伤 1 例),慢性小管间质病 12 例,高血压肾损害 8 例。辨证符合气血两虚证者 15 例,非气血两虚证者 17 例。本研究采用多中心(北京大学第一医院、中国中医科学院广安门医院及北京中医药大学附属东直门医院)、开放的、自身前后对照的试验设计,研究方案经上述 3 家医院伦理委员会批准。

6 给药方法 维持患者原有的饮食及生活行为方式管理、控制血压、纠正贫血、钙磷代谢紊乱及代谢性酸中毒等 CKD 合并症的治疗方案;加用黄芪当归合剂每日 1 剂(免煎颗粒剂,北京康仁堂药业有限公司提供,经质控检测相当于生黄芪、当归饮片各 30 g),共服药 3 个月,在此期间停用其他治疗 CKD 的中药(包括处方中药饮片和中成药)。

## 7 观察指标及疗效评价方法

7.1 一般情况及不良反应观察 在患者治疗前及治疗期间进行体重指数(BMI)及血压、心率变化等检查,患者服药期间发生任何不适以及上述指标的变化均予记录。

7.2 中医证候要素积分及其差值 在患者治疗前、治疗 1、2、3 个月末分别进行中医证候要素评分,观察患者中医证候要素积分变化情况,同时比较不同 CKD 分期患者、不同原发病患者、气血两虚证与非气血两虚证患者治疗前后中医证候要素积分差值。中医证候要素积分差值 = 中医证候要素积分<sub>治疗前</sub> - 中医证候要素积分<sub>3月末</sub>,正值为相关证候减轻,负值为加重。

7.3 实验室指标检测 在患者治疗前、治疗 1、2、3 个月末进行 Hb、SCr、血清白蛋白(ALB)、24 h 尿蛋白定量(UTP)检测。HGB 检测方法:抽取静脉血 3 mL,XE-2100 型全自动血液分析仪(生产商:SYS-MEX)检测;SCr 和 ALB 的检测方法:清晨空腹抽取静脉血 3 mL,分离血清,全自动生化分析仪(贝克曼 AU640)检测;UTP 检测方法:收集患者 24 h 混合尿标

本,记录 24 h 总尿量,采用英国朗道公司蛋白检测试剂盒(双缩脲法)联合全自动生化分析仪(贝克曼 AU640)检测;上述检验标本送北京大学第一医院检验科完成检验。eGFR 的计算采用 CKD—EPI 公式<sup>[5]</sup>,即:  $eGFR = a \times (SCr/b)^c \times (0.993)^{age}$  (a:根据性别、人种分别采用如下数值,黑人女性 = 166,男性 = 163;白人及其他人种女性 = 144,男性 = 141。b:女性 = 0.7,男性 = 0.9。c:女性 SCr  $\leq 0.7$  mg/dL = -0.329, SCr  $> 0.7$  mg/dL = -1.209;男性 SCr  $\leq 0.7$  mg/dL = -0.411, SCr  $> 0.7$  mg/dL = -1.209)。对治疗前与治疗 3 月末差异具有统计学意义的实验室指标,进一步比较该指标治疗前后变化率,即:指标变化率 = (指标<sub>治疗前</sub> - 指标<sub>3月末</sub>)/指标<sub>治疗前</sub> × 100% (正值为下降,负值为升高)。

8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。所有的统计检验均采用双侧检验,符合正态分布资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后比较采用配对的  $t$  检验;不同肾功能分期及原发病间比较采用独立样本  $t$  检验及方差分析;非正态分布资料以中位数(25 分位数,75 分位数)表示,治疗前后比较采用配对秩和检验,组间比较采用独立样本的秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 一般情况及不良反应发生情况 纳入时受试者 BMI 为(24.57 ± 3.48) kg/m<sup>2</sup>,观察期内所有受试者体重变化均  $\leq 1\%$ ;纳入时受试者血压平均收缩压为(132.21 ± 11.32) mm Hg,平均舒张压为(71.66 ± 9.84) mm Hg,观察期内所有受试者血压变化幅度均  $\leq 5\%$ ;纳入时受试者诊室测量平均心率(74.10 ± 12.21)次/min,观察期内所有受试者诊室测量心率变化幅度均  $\leq 10\%$ ;观察期内 1 例患者报告大便次数较受试前每日增加 1 次,余无不良事件报告。

2 实验室指标及中医证候要素积分比较(表 1、2) 25 例受试者(78.12%)肾功能得到改善。与治疗前比较,治疗 3 月末患者 SCr 下降[(12.08 ± 10.11)%],eGFR 上升[(21.14 ± 18.55)%],ALB 上升[(2.76 ± 1.97)%],差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。UTP 及 HGB 无明显变化( $P > 0.05$ )。中医证候要素方面,气虚、血虚和阴虚证候要素积分呈逐月下降趋势,湿热、浊毒证候要素积分呈逐月升高趋势,治疗 3 月末上述中医证候要素积分与治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

3 不同原发病患者 SCr 下降率及中医证候要素积分差值比较(表 3) 治疗后肾小球肾炎、肾小管间质病和

高血压肾损害 3 种不同原发病患者 SCr 下降率分别为: (8.56 ± 12.65)%、(11.76 ± 11.85)% 和 (17.81 ± 10.63)%,虽然高血压肾损害者 SCr 下降率较另外 2 种原发病高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。中医证候要素积分差值方面,与肾小球肾炎和肾小管间质病比较,高血压肾损害者的阴虚证候要素积分差值较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其他各中医证候要素积分差值在 3 种原发病间均无明显差异( $P>0.05$ )。

4 CKD 3 期与 4 期患者中医证候要素积分差值比较(表 4) 治疗后 CKD 3 期与 4 期患者 SCr 下降率分别为:(9.68 ± 11.35)% 和 (14.79 ± 12.64)%,

差异无统计学意义( $P>0.05$ )。中医证候要素积分差值方面,各证候要素差值在 CKD 3 期与 4 期患者之间均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

5 气血两虚证与非气血两虚证患者中医证候要素积分差值比较(表 5) 治疗后气血两虚证者与非气血两虚证患者比较, SCr 下降率分别为 (19.82 ± 8.30)% 和 (5.24 ± 10.75)%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );ALB 上升率分别为 (4.33 ± 6.56)% 和 (0.98 ± 3.57)%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。中医证候要素积分差值方面,与非气血两虚证比较,气血两虚证患者治疗后气虚和血虚证候要素差值明显升高,

表 1 32 例患者治疗各时段实验室指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 时间      | SCr(μmol/L)      | eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | HGB(g/L)       | ALB(g/L)       | UTP(g/24h)  |
|---------|------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| 治疗前     | 197.08 ± 63.86   | 31.14 ± 9.39                      | 122.83 ± 11.50 | 42.09 ± 2.99   | 0.93 ± 0.88 |
| 治疗 1 月末 | 185.73 ± 62.16   | 34.62 ± 11.02                     | 122.91 ± 10.98 | 42.59 ± 3.09   | 0.94 ± 0.83 |
| 治疗 2 月末 | 177.86 ± 61.46   | 36.27 ± 11.72                     | 123.11 ± 10.88 | 43.02 ± 3.11   | 0.95 ± 0.89 |
| 治疗 3 月末 | 172.18 ± 64.37 * | 37.11 ± 11.83 *                   | 123.30 ± 12.88 | 43.22 ± 3.43 * | 0.96 ± 0.92 |

注:与治疗前比较, \* $P<0.05$

表 2 32 例患者治疗各时段中医证候要素积分比较 [中位数(25 分位数,75 分位数)]

| 时间      | 中医证候要素积分           |                   |                   |                  |                   |                   |                 |
|---------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
|         | 气虚(26 例)           | 血虚(16 例)          | 阴虚(16 例)          | 阳虚(15 例)         | 浊毒(18 例)          | 湿热(14 例)          | 血瘀(17 例)        |
| 治疗前     | 16.00(12.25,20.00) | 6.00(2.00,9.50)   | 4.00(2.00,6.00)   | 8.00(2.25,10.00) | 2.00(0.00,4.00)   | 0.00(0.00,2.00)   | 2.00(0.00,4.00) |
| 治疗 1 月末 | 13.00(10.25,18.75) | 4.00(1.75,7.75)   | 3.00(1.50,4.50)   | 8.00(2.50,10.50) | 2.00(1.00,5.00)   | 1.00(0.25,2.50)   | 2.00(0.00,4.50) |
| 治疗 2 月末 | 9.00(8.25,16.75)   | 2.00(1.25,6.00)   | 2.00(0.75,5.00)   | 7.50(3.00,10.50) | 2.50(2.00,5.50)   | 1.00(0.50,3.50)   | 1.50(0.00,4.00) |
| 治疗 3 月末 | 8.00(6.00,10.50) * | 2.00(1.25,5.00) * | 2.00(0.00,4.00) * | 7.50(4.25,10.75) | 2.50(2.00,5.75) * | 2.00(0.00,4.00) * | 1.50(0.00,3.75) |

注:与治疗前比较, \* $P<0.05$

表 3 不同原发病患者中医证候要素积分差值比较 [中位数(25 分位数,75 分位数)]

| 原发病    | 例数 | 中医证候要素积分差值       |                 |                    |                  |                   |                   |                  |
|--------|----|------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|        |    | 气虚               | 血虚              | 阴虚                 | 阳虚               | 浊毒                | 湿热                | 血瘀               |
| 肾小球肾炎  | 12 | 8.50(3.25,14.00) | 2.00(0.50,3.75) | 2.00(-1.50,3.00) * | 0.00(-2.75,2.50) | -2.00(-4.00,0.00) | 0.00(-2.25,0.00)  | 0.00(-1.75,0.00) |
| 肾小管间质病 | 12 | 8.00(3.00,15.50) | 2.00(0.00,4.00) | 2.00(-1.25,2.00) * | 0.00(-2.50,2.50) | -1.00(-4.00,1.50) | -2.00(-4.00,0.25) | 0.00(-2.00,1.50) |
| 高血压肾损害 | 8  | 8.75(4.25,16.00) | 4.50(1.00,7.50) | 4.00(3.00,5.75)    | 0.50(-2.75,3.00) | 0.00(-3.50,1.50)  | 0.00(-1.75,1.50)  | 0.00(-0.75,1.00) |

注:与高血压肾损害比较, \* $P<0.05$

表 4 CKD 3 期与 4 期患者中医证候要素积分差值比较 [中位数(25 分位数,75 分位数)]

| CKD 分期  | 例数 | 中医证候要素积分差值       |                 |                 |                  |                   |                   |                  |
|---------|----|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|         |    | 气虚               | 血虚              | 阴虚              | 阳虚               | 浊毒                | 湿热                | 血瘀               |
| CKD 3 期 | 17 | 8.00(4.00,13.50) | 2.00(0.00,5.00) | 2.00(0.00,3.50) | 0.00(-4.50,5.00) | 0.00(-4.00,0.00)  | -2.00(-2.50,0.00) | 0.00(-1.50,1.50) |
| CKD 4 期 | 15 | 7.50(3.00,13.00) | 2.00(0.00,4.00) | 2.00(0.00,5.00) | 1.00(-4.00,5.25) | -2.00(-4.00,0.00) | 0.00(-4.00,0.00)  | 0.00(0.00,2.00)  |

表 5 气血两虚证与非气血两虚证患者中医证候要素积分差值变化比较 [中位数(25 分位数,75 分位数)]

| 中医辨证  | 例数 | 中医证候要素积分差值          |                   |                  |                   |                   |                   |                  |
|-------|----|---------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|       |    | 气虚                  | 血虚                | 阴虚               | 阳虚                | 浊毒                | 湿热                | 血瘀               |
| 气血两虚  | 15 | 10.00(5.00,15.00) * | 4.00(2.00,5.00) * | 3.00(2.00,4.00)  | 0.75(-3.00,4.00)  | 0.00(-4.00,2.00)  | 0.00(-2.00,0.00)  | 0.00(0.00,2.00)  |
| 非气血两虚 | 17 | 6.00(1.50,11.00)    | 0.00(-2.50,3.00)  | 2.00(-1.00,3.00) | -0.50(-4.00,3.50) | -2.00(-4.00,0.00) | -2.00(-3.50,0.00) | 0.00(-2.00,0.00) |

注:与非气血两虚证比较, \* $P<0.05$

差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 气血两虚证组在血瘀证改善方面有优于非气血两虚组的趋势( $P = 0.06$ ), 但和其余证候要素差值, 两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

黄芪当归合剂源于古方“当归补血汤”, “当归补血汤”中黄芪与当归剂量之比为 5:1, 取“阳生阴长”, 意在“有形之血不能自生, 生于无形之气故也”<sup>[10]</sup>; 而“黄芪当归合剂”黄芪与当归按 1:1, 更侧重以当归之阴润以“补血生血”, 本研究结果表明, 黄芪当归合剂 3 个月的疗程后可使患者血浆 ALB 轻度升高, 与以往在肾病综合征患者中观察到的结论一致, 基础研究表明其机制在于促进肝脏和肌肉白蛋白合成<sup>[1]</sup>, 患者自身治疗前后对照研究的结果表明, 患者“气虚、血虚、阴虚证”均有改善, 而“阳虚”改善不明显, 这种“益气养血、生血”作用与“黄芪当归合剂”之中医功效相符, 体现中医“理、法、方、药”一致的特点。

“辨证论治”是中医诊疗疾病的基本方法与重要特色, 其对 CKD 总的认识为: 气虚证为本, 瘀血、浊毒、湿热证为标, 涉及肾肝、脾胃、肺、膀胱、三焦等脏腑<sup>[11]</sup>, 有虚实互见, 病证复杂的特点, 而实际诊疗辨证中又有“八纲、脏腑、经络、六经、卫气营血、三焦以及气血津液等辨证”, 方法多样, 难以统一; 结合其他学者对慢性肾衰竭证候研究所采取的方法以及相关结果<sup>[10]</sup>, 本研究以“证候要素”这一证候的最小分类单元为切入点, 以 CKD 最常见的 7 个中医证候要素: “虚证”分“气、血、阴、阳”, “实证”分“瘀血、浊毒、湿热”, 先定病性虚实再定病位所及脏腑, 以各证候要素积分为观察指标评价“黄芪当归合剂”的中医疗效。在“病”的研究上则重点就该药对 3 种导致 CKD 的不同原发病及不同的 CKD 分期中医证候要素积分差值是否不同进行讨论。

据统计, 导致我国终末期肾脏病(ESRD)的病因前三位依次为: 肾小球肾炎、糖尿病和高血压<sup>[12]</sup>, 由于部分糖尿病肾病者更易出现其他合并症难以长期观察, 故本研究中未包括糖尿病肾病的患者。笔者在纳入 CKD 患者的选择上, 仅选取了原发病为: 肾小球肾炎、高血压和慢性肾小管间质病者。本研究的结果提示: 上述 3 种不同原发病的 CKD 患者(表 2), 经黄芪当归合剂治疗, 各项疗效指标除“阴虚证”外, 余无明显差异( $P$  值均  $> 0.10$ ); 按肾功能分期不同, CKD 3 期与 4 期患者各项疗效指标均无差异( $P$  值均  $> 0.20$ ), 可见, 现代医学之“病”不同, 对中医药治疗效果可能无明显影响。做为筛选“黄芪当归合剂”肾脏

保护的无创性疗效靶标研究的临床基础, 本研究纳入病例较少, 上述结论尚待更大样本的研究证实。

本研究中有肾脏病理诊断者以增生硬化性 IgA 肾病为主, 其余样本量小, 患者肾活检距纳入本研究时间间隔较长(3~12 年), 故未讨论肾小球肾炎不同病理改变对治疗结果有无影响, 有待增加样本量或将来前瞻性选取不同病理类型者进行观察及总结。而高血压肾损害者“阴虚证”的改善较肾小球肾炎慢性肾小管间质病者明显, 这与笔者在以往的研究中发现 CKD 3 期以上的高血压者常容易出现“阴虚”的结果相吻合<sup>[13]</sup>, 当归性“阴润”, 故对高血压肾损害之“阴虚”有改善作用。

另外根据本研究的结果, 可见影响中医药疗效的重点在“方”与“证”相应。黄芪当归合剂功效为益气补血, 适用于气血两虚证者, 本研究中符合气血两虚证者, 即方证相应, SCr 下降幅度为 19.82%, 疗效明显好于非气血两虚证者, 即方证不相应(SCr 下降幅度仅为 5.24%), 且在 ALB 上升幅度方面也显示出了优于方证不相应组的趋势。在中医证候要素改善方面, 气虚和血虚改善程度优于非气血两虚证者, 即: 黄芪当归合剂适用于 CKD 患者中属气血两虚证者。

虽然本研究中患者总体治疗前后血瘀证无明显差异, 但气血两虚证组在血瘀证改善方面有优于非气血两虚组的趋势( $P = 0.06$ ), 这可能与“气为血帅”, 气虚推动无力则血瘀; 此外“血虚”, 血脉枯否亦可致“瘀”, 而“气虚血瘀”是 CKD 患者基本特点<sup>[14]</sup>, “黄芪当归合剂”益气养血, “当归”又有活血作用, 正中病机, 故较非气血两虚组疗效较好。然而 CKD 患者的中医辨证基本特点是“虚实夹杂”, 单纯“补益”对“湿热、浊毒”等标实证不利, 故本研究中, 见受试者之“湿热、浊毒”证有加重趋势。

同时, 中医证候的改善与实验室指标改善存在一定关联, 即: 气虚、血虚的改善与 SCr 下降、ALB 上升相关, 这又提示现代医学之“病”与中医“证”又有一定关联; 但获得疗效关键在于诊疗过程中辨证准确以及中医“理、法、方、药”一致。

本研究结果还发现, 应用相对固定的黄芪当归合剂治疗 CKD 疗程于 2 个月左右时是中医证候及实验室指标改善最明显的时刻, 其后续治疗可能是在“巩固疗效”。这一结果提示对于需要长期维持性治疗者, 有可能采用适当减少药量或间断性服药的方式来“巩固疗效”, 同时可能降低治疗成本。这一推论需要更多样本量以及延长疗程的试验设计进一步验证, 可以成为今后 CKD 中西医结合研究的方向之一。

## 参 考 文 献

- [1] 王海燕, 李惊子, 潘缉圣, 等. 中药黄芪当归合剂对肾病综合征肾损伤的保护作用及对代谢紊乱的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2002, 34(5): 542-552.
- [2] 孟立强, 屈磊, 李晓玫. 黄芪当归合剂对肾间质纤维化的多靶点抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3): 296-302.
- [3] 李晓玫, 苏涛, 杨莉, 等. 黄芪当归合剂延缓慢性马兜铃酸肾病进展的疗效研究[A]. 中华医学会肾脏病学分会 2006 年学术年会论文集[C]. 厦门, 2006.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[J]. Kidney International, 2013, 3 (Suppl): 1-150.
- [5] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-168.
- [7] 朱文锋主编. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 158-173.
- [8] 王天芳, 李志更, 吴秀艳, 等. 基于信息熵关联度系数法的慢性肾功能衰竭中医症状组合的探索[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(7): 493-495.
- [9] 屈凯, 王天芳, 赵燕, 等. 慢性肾衰竭证候要素相关四诊信息专家问卷调查研究[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(3): 274-277.
- [10] 许济群主编. 方剂学[M]. 第 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 99-100.
- [11] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8-9.
- [12] 肖月, 隋宾艳, 赵琨. 我国终末期肾病现状及透析技术的应用、费用及支付情况分析[J]. 中国卫生政策研究, 2011, 4(5): 29-33.
- [13] 侯丕华, 方静, 李深, 等. IgA 肾病合并高血压的中医证型分布特点及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1080-1084.
- [14] 李深, 王素霞, 饶向荣, 等. 174 例原发性肾小球疾病患者血瘀证与临床及病理的相关性分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(6): 487-491.

(收稿: 2013-07-19 修回: 2014-04-25)

## 全国中西医结合影像学术交流会征文通知

中国中西医结合学会医学影像专业委员会定于 2014 年 8 月 21-25 日在福建省武夷山市召开第十三次全国学术会议。会议同期将举办国家级继续教育项目“全国中西医结合影像学研究进展学习班”, 届时将邀请国内知名专家前来讲学, 并授予国家级继续教育学分。欢迎广大学者撰写论文, 与会交流经验。现将有关征文事项通知如下。

**征文内容** (1) 中西医结合影像学基础与临床应用研究; (2) 影像学(包括 X 线、CT、MRI、超声及核医学等)的临床应用; (3) 介入技术的临床应用; (4) 其他传统医学, 如针灸等方面的影像学研究和有关信息的交流; (5) 影像学最新进展介绍及有关信息的发布。

**征文要求** (1) 文稿字数请尽量控制在 3000 字左右, 并附摘要; (2) 论文请附作者简介, 内容包括“姓名、出生年月、性别、民族、籍贯、工作单位、学历学位、职称、研究方向、联系电话(若有 E-mail 请写出)”;(3) 本次会议征文统一采用电子文档, 以 E-mail 发送至 ptchenyp@163.com, 邮件主题请注明“中西医结合影像学征文”字样。

**投稿须知** (1) 来稿未在公开发行的刊物上发表, 署名无争议, 不涉密, 图片分辨率 300 dpi 以上, 请自留底稿; (2) 来稿经会议学术委员会评审通过, 将收录论文汇编, 优秀论文将推荐到《中国中西医结合影像学杂志》优先发表。

**截稿日期** 2014 年 7 月 31 日

**联系人** 陈一平(福建医科大学附属第一医院介入科), Tel: 13805066904。