

· 专家共识 ·

肾康制剂(肾康注射液、肾康栓)治疗
慢性肾脏病合理应用专家共识中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会
中国中药协会肾病中药发展研究专业委员会

肾康注射液和肾康栓是根据著名中西医结合肾病专家叶传蕙教授治疗慢性肾功能衰竭临床经验研发的复方中药制剂,由大黄、丹参、红花、黄芪四味中药组成,具有降逆泄浊、益气活血、通腑利湿的功效,适用于慢性肾功能衰竭,证属湿浊血瘀者。临床研究证实其能有效降低血肌酐(**serum creatinine, SCr**),减少尿蛋白排泄,改善患者的腰痠、恶心、乏力、纳差等症状。

肾康注射液(国药准字 Z20040110)和肾康栓(国药准字 Z20050482)分别于 2004 年、2005 年由原卫生部国家食品药品监督管理局批准上市。经过十余年的临床应用,积累了一定临床研究证据。由于产品上市时间较早,药品说明书中的适应证“慢性肾功能衰竭”按照 1992 年我国“黄山会议”纪要中有关肾功能分期标准确定^[1],目前国际上采用 2002 年肾脏病预后质量倡议(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI)工作组颁布的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)有关肾功能分期标准^[2-4],肾康制剂上市所用的“慢性肾功能衰竭”的定义及分期标准与国际 CKD 标准相差较大。为指导和规范肾康制剂在 CKD 治疗中的临床应用,笔者组织了国内中西医肾脏病临床、药理和统计学等方面的专家,针对肾康制剂 CKD 适用人群、用法、用量、疗效评价、不良反应、药理作用等,整理和分析了肾康制剂上市前后的相关研究,结合相关专家的临床应用经验,形成本专家共识。

1 肾康制剂成分和作用机制

1.1 肾康制剂成分 肾康注射液、肾康栓以大黄为君,大黄苦寒,归脾、胃、大肠、肝、心包经,功在降逆泄浊、逐瘀排毒,使浊毒既出、壅滞得通,则胃气得

降、脾气得升、升降复常,而腹胀、呕吐等症自消。配以黄芪、丹参和红花为臣。黄芪甘温,功能补气以行血,辅助君药大黄,增其祛瘀之功。丹参苦、微寒,红花辛温,二药均归心、肝经,均能活血祛瘀,共助大黄,增强其祛瘀之功。诸药配伍、相得益彰,紧扣 CKD 湿浊壅塞、瘀血阻络、浊瘀化毒、干犯脏腑的病机,达到标本兼治的作用。

现代医学研究显示,大黄可抑制肾小球系膜细胞增殖,降低肾组织的高代谢状态,增加氮代谢产物的排泄,减少蛋白质分解并降低 SCr。同时,大黄具有良好的清除自由基作用,抑制血清胆固醇的沉积,并可通过抑制炎症细胞因子分泌减轻免疫炎症反应,从而保护肾功能^[5];黄芪可调节脂代谢紊乱,抑制血小板凝集、降低血黏度,减轻或消除肾血管的瘀阻,改善微循环,保护足细胞,抑制肾脏代偿性肥大^[6];丹参、红花也可抑制血小板凝集,缓解血液高凝状态,增加肾血流量,改善肾脏纤维化,延缓慢性肾功能衰竭的肾功能恶化^[7,8]。

1.2 肾康注射液作用机制 肾康注射液可有效延缓 5/6 肾切除大鼠肾功能衰退的进程^[9],其作用机制为减轻肾小球代偿性肥大,改善肾小球高代谢状态,降低硬化率,保护残存肾功能^[10];改善肾小管上皮细胞的修复能力,明显减轻肾小管上皮细胞损伤及间质纤维化^[11]。此外,肾康注射液尚具有免疫调节和改善血液流变性的作用,能提高小鼠免疫抑制状况下单核巨噬细胞的非特异性吞噬功能,增强二硝基氯苯诱导的小鼠迟发型皮肤超敏反应,降低血瘀大鼠的全血黏度、血浆黏度及红细胞聚集性,进而改善血液循环及肾脏等组织器官的血液灌注,改善肾功能^[12]。药物安全性研究显示:肾康注射液三种剂量(6.25、12.5、25 g 生药/kg)大鼠尾静脉、腹腔交替注射,对其体重、主要脏器系数、血液学和血液生化学指标无明显影响^[13]。

肾康注射液多中心随机阳性对照临床研究中,共纳入 4 个中心 200 例 SCr 178 ~ 707 $\mu\text{mol/L}$ 非透析 CKD 患者。采用肾康注射液(100 mL/d)治疗 4 周后,患者 SCr 明显下降,肌酐清除率明显提升。治疗后患

基金项目:北京市科委计划项目(No. D171100002817002, No. D181100000118002)

通讯作者:陈香美, Tel: 010 - 66934562, E-mail: xmchen301@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190520. 017

者恶心呕吐、口中黏腻、面色晦暗、腰痛、纳呆、腹胀、肌肤甲错、肢体麻木、身重困倦等症状及中医证候积分均较治疗前改善^[14]。进一步在 53 个中心 2 200 例 CKD 患者的临床观察性研究中证实了同样的疗效^[15]。

1.3 肾康栓作用机制 作为国家Ⅲ类新药的肾康栓,上市前的药效学研究表明:其可降低慢性肾功能衰竭大鼠血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、SCr 及血磷的水平,减轻代偿肾单位的过度肥大,减轻肾小球硬化与间质纤维化,促进肾小管上皮细胞修复。此外,肾康栓能促进环磷酸腺苷诱导的免疫功能低下小鼠单核巨噬细胞的吞噬功能,以及绵羊红细胞致敏小鼠血清溶血素抗体生成,增强二硝基氯苯诱导的小鼠迟发型超敏反应,降低气虚血瘀模型大鼠的血浆黏度。多个单中心小样本随机对照临床试验均表明,肾康栓可降低 CKD 患者 SCr 和 BUN,升高肌酐清除率,改善中医证候^[16-19]。

2 专家共识形成方法

本专家共识文献证据来源为中国知网、万方、维普、Sino-Med、PubMed、Embase 和 Cochrane Library(2016 年第 1 期)中的 Central 数据库,以“肾康”和“ShenKang”为检索词,全文检索各数据库,发表时间为 2004 年 9 月(获生产批号时间)—2017 年 5 月,共检索到 318 篇文献,排除重复及不相关文献,最终获得 155 篇文献,同时收录了肾康制剂的临床研究的 Meta 分析文献^[20,21]。在对以上纳入的研究证据进行定性描述与综合分析的基础上,结合专家临床经验,通过专家访谈、共识会议,形成本专家共识。

3 推荐意见

3.1 适应症 (1)肾康制剂适用于按照国际 CKD 诊断标准 CKD2~5 期非透析患者;(2)中医临床表现为身重困倦、恶心呕吐、食欲减退、腹胀、肢体麻木、舌质紫暗等湿浊血瘀证。

3.2 注意事项 (1)18 岁以下、70 岁以上慎用;(2)高钾血症慎用;(3)急性心功能衰竭者慎用;(4)孕妇及哺乳期女性禁用;(5)对本品中大黄、丹参、红花、黄芪过敏或有严重不良反应病史者禁用;(6)过敏体质者禁用;(7)有出血倾向者禁用,正在使用抗凝、抗血小板聚集药物者慎用;(8)肛周、直肠重度疾病者禁用肾康栓。

3.3 用法用量

3.3.1 肾康注射液 (1)规格:20 mL/支,6 g 生药/支。使用剂量:60~100 mL/d。临床研究结果表明,肾康注射液 100 mL/d 改善中医证候积分、降低蛋白尿效果优于 60 mL/d^[22];(2)使用方法:按照

1:1~1:3 的比例将肾康注射液稀释到溶媒(10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液)中,静脉滴注,滴速为 20~30 滴/分钟;(3)使用疗程:2~4 周为 1 个疗程。

3.3.2 肾康栓 (1)规格:3 g/粒,10 g 生药/粒。使用剂量:肾康栓常规使用剂量为每日 5 粒,早、中、晚各 1 粒,睡前 2 粒。如患者不便于按上述每天 4 次的使用方法,建议早、晚各 2 粒;(2)使用方法:纳入肛内 2 cm 以上;(3)使用疗程:8 周为 1 个疗程。

对于无法使用肾康注射液足疗程者,建议“针栓序贯”或仅使用栓剂^[23]。

3.4 安全性 (1)肾康注射液说明书中提到的主要不良反应是注射部位皮肤发红、瘙痒,胃肠道反应(恶心、呕吐、上腹部不适),口渴,咳嗽,多在用药后 30 分钟内出现^[24,25],且多与溶媒使用不当相关^[24],大样本临床研究中未见^[26]。如出现上述症状,建议停药观察。(2)肾康栓说明书中提到的主要不良反应是腹泻、腹痛、肛门灼热,偶有便血,小样本随机对照临床研究未发现明显不良反应^[17,27]。如出现上述症状,建议停药观察。(3)不推荐将肾康注射液与其他药物在同一容器中混合使用,建议糖尿病患者使用肾康注射液时采用 0.9%氯化钠注射液作为溶媒。(4)建议采用精密过滤输液器,以减少可能出现的输液反应。(5)肾康注射液出现杂质或沉淀物时禁用。

4 专家共识局限性 本专家共识是在目前肾康制剂的基础研究、上市前研究、上市后再评价及文献研究的基础上,结合专家经验,通过多次共识会议形成,但仍缺乏大量循证医学证据支持。希望未来通过多中心大样本随机对照试验或真实世界的队列研究,进一步验证肾康制剂治疗 CKD 的疗效及临床应用的安全性。

撰写专家:陈香美、李平、孙雪峰、何娅妮、占永立、刘玉宁、程小红、吕继成

参与讨论专家(按姓氏笔画排序):丁小强、王力宁、王彩丽、毛炜、邓跃毅、史伟、孙伟、牟姗、杜金行、李文歌、李锋、杨洪涛、何泽云、汪年松、沈志秀、陈志强、陈孟华、林珊、林洪雨、赵宗江、胡文博、费宇彤、倪兆慧、高学敏、程庆砾、程虹、童安荣、谢院生、詹思延、蔡广研、魏连波

征求意见专家(按姓氏笔画排序):方敬爱、刘旭生、阳晓、李伟、李英、何立群、宋立群、陈明、邵凤民、苗里宁、袁发焕、聂立芳、郭志勇、梁萌、鲁盈、樊均明

执笔人:段殊伟、尹智炜、严美花、文玉敏

利益冲突:本专家共识的制定基于现有基础、临床研究证据,撰写专家、参与讨论专家、征求意见专家、执笔人与药物企业均无利益关系。

参 考 文 献

- [1] 陈香美主编. 临床诊疗指南·肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 218-228.
- [2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 suppl 1): S1-S266.
- [3] Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2089-2100.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3: 1-150.
- [5] 肖炜, 邓虹珠, 马云. 大黄治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究概述[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(4): 241-244, 262.
- [6] 牟姗, 张庆怡, 倪兆慧, 等. 黄芪注射液对体外培养的人肾间质成纤维细胞 C-met 表达的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(2): 137-139.
- [7] Fan HY, Yang MY, Qi D, et al. Salvianolic acid A as a multifunctional agent ameliorates doxorubicin-induced nephropathy in rats[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12273.
- [8] 唐英, 朱伟, 王东, 等. 黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能衰竭大鼠肾组织转化生长因子 $\beta 1$ 和结缔组织生长因子 mRNA 的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(2): 144-147.
- [9] 赵宗江, 张新雪, 师锁柱, 等. 肾康注射液延缓 5/6 肾切除大鼠慢性肾功能衰竭进展的机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(10): 16-20.
- [10] Zhang YU, Zhou N, Wang H, et al. Effect of ShenKang granules on the progression of chronic renal failure in 5/6 nephrectomized rats[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(6): 2034-2042.
- [11] Wu X, Guan Y, Yan J, et al. ShenKang injection suppresses kidney fibrosis and oxidative stress via transforming growth factor- β /Smad3 signalling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(8): 1054-1065.
- [12] 易明娟, 徐涛, 谢子清, 等. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1991, 2(3-4): 18-23.
- [13] 闫明, 李萍, 才猛, 等. 肾康注射液大鼠长期毒性试验研究[J]. 医药产业资讯, 2006, 3(14): 246-248.
- [14] 黄明, 孟爱军. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 100 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(1): 15-16.
- [15] 蒋志伟, 吕延英, 夏结来, 等. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的 IV 期临床观察研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(10): 941-945.
- [16] 吕勇, 王亿平, 张莉, 等. 肾康栓剂治疗慢性肾衰竭湿浊血瘀证临床研究[J]. 中成药, 2006, 28(7): 987-989.
- [17] 毛婷彧. 肾康栓治疗慢性肾功能不全 (CKD) III-IV 期临床疗效观察及其对血清 PAI-I 的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [18] 黄馨, 白瑜, 于李汀, 等. 肾康栓对于慢性肾脏病的治疗效果及临床应用[J]. 医学与哲学, 2017, 38(8B): 35-49.
- [19] 韩英行. 肾康栓治疗慢性肾衰竭的临床疗效观察及其对纤维化指标影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [20] 邓金华, 张奉莲, 王定勇, 等. 肾康注射液治疗慢性肾衰竭的 Meta 分析[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 595-599.
- [21] 谢欣颖, 张萌, 张莹莹, 等. 肾康注射液治疗 III 期糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3676-3679.
- [22] 袁晓英. 不同剂量的肾康注射液治疗慢性肾脏疾病临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(12): 59-60.
- [23] 郭阳, 左巍, 刘俊. 肾康注射液、肾康栓治疗慢性肾功能衰竭的疗效分析[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(5): 778-779.
- [24] 慕佳冶, 邵丹, 谢程. 451 例肾康注射液用药合理性分析[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1252-1254.
- [25] 郑秋. 34 例肾康注射液不良反应报告[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(6): 650-652.
- [26] 王丽, 周玮, 杨新建, 等. 2013—2016 年天津市中医药研究院附属医院肾康注射液的上市后安全性再评价[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(11): 1846-1851.
- [27] 何劲松. 肾康栓治疗慢性肾脏疾病 (CKD3-5 期) 的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(9): 812-813.

(收稿: 2019-03-01 在线: 2019-06-04)

责任编辑: 赵芳芳