

· 临床论著 ·

益肾清利活血泄浊方延缓慢性肾脏病进展回顾性研究

李青 严谨 孙伟

摘要 **目的** 观察益肾清利活血泄浊方对慢性肾功能不全患者肾功能的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 1—5 月江苏省中医院肾内科慢性肾脏病 5 期(CKD5)的患者,收集患者 CKD3~5 期的临床资料,按照治疗方案分为基础治疗组(对照组,52 例),基础治疗+中药组(观察组,56 例),比较两组治疗过程中血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、血红蛋白(HGB)、白蛋白(ALB),记录两组患者 CKD3 期进入 CKD5 期的时间,通过Kaplan-Meier 生存曲线观察两组患者进入肾脏终点事件(CKD5 期)时间。**结果** 与对照组比较,观察组 CKD3~4 期时间及 CKD4~5 期时间延长($P < 0.05$),患者肾脏生存时间延长($P < 0.05$),5 年、10 年生存率升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。两组 SCr、BUN、eGFR、HBG、ALB 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 益肾清利活血泄浊方能有效延缓 CKD3~4 期患者肾功能进行性减退。

关键词 慢性肾脏病; 益肾清利活血泄浊方; 肾小球滤过率; 终末期肾病

Clinical Retrospective Analysis of Yishen Qingli Huoxue Xiezhuo Recipe on Delaying the Progression of Chronic Kidney Disease LI Qing, YAN Jin, and SUN Wei *Nephrology Division, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing(210029)*

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Yishen Qingli Huoxue Xiezhuo Recipe (YQHXR) on renal function in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** Clinical data of patients with CKD stage 3–5 in renal division of Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine from January 2018 to May 2018 was analyzed retrospectively. Patients were assigned to routine therapy group (control group, 52 cases) and routine therapy combined with YQHXR group (observation group, 56 cases) according to the therapeutic regime. Changes of serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR), hemoglobin (HGB) and albumin (ALB) were determined. Kaplan-Meier survival curve was used to observe the time of entering renal endpoint event (CKD5 stage). **Results** Compared with control group, the progression of CKD stage 3–4 and CKD stage 4–5 were delayed in the observation group ($P < 0.05$), the survival time of CKD patients was also prolonged ($P < 0.05$), the 5-, 10-year survival rates were increased in the observation group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). There was no significant difference in serum SCr, BUN, eGFR, HGB and ALB between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** YQHXR could delay the loss of kidney function in patients with CKD stage 3–4.

KEYWORDS chronic kidney disease; Yishen Qingli Huoxue Xiezhuo Recipe; eGFR; end stage renal disease

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指各种原因造成的慢性进行性肾实质不可逆性损害。

CKD 发病率呈逐年上升趋势,中国 CKD 患病率为 10.8%,预计有 1.195 亿 CKD 患者进入终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),需要进行肾脏替代治疗人群预估为 100 万~180 万^[1]。CKD 常常是不可逆的,因此寻找 CKD 早期的干预措施尤其重要。目前关于延缓 CKD 进展缺乏特效药。中医学认为 CKD 实为脏腑气血亏虚,尤以脾肾阳虚为本,湿浊

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81774245)

作者单位:南京中医药大学附属医院肾内科(南京 210029)

通讯作者:孙伟, Tel: 025-86617141-91203, E-mail: jssun-

wei@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190429.011

邪毒壅阻为标,治疗以补益脾肾,化瘀解毒之法为主^[2,3]。江苏省中医院是全国最早成立肾病专科的单位,对邹云翔、邹燕勤等名老中医学术经验进行继承、发扬,从肾虚湿瘀立论治疗 CKD。孙伟教授基于“护肾延衰”理念,采用“益肾清利和络泄浊”治法有效延缓了 CKD 恶化进展,形成了一套成熟的中西医结合路径^[4,5]。本文回顾性研究益肾清利活血泄浊方延缓 CKD 进展的疗效,以期延缓肾脏病进展提供有效的治疗手段。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 诊断标准及分级参照《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[6],肾功能 CKD3 期,即估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR) 30 ~ 59 mL/min, CKD4 期(GFR 15 ~ 29 mL/min), CKD5 期(GFR < 15 mL/min),病程 ≥ 3 个月。肾虚湿浊证辨证参照参考文献^[7],主症:倦怠乏力,气短懒言,食少纳呆,腰酸膝软。次症:脘腹胀满,大便烂,口淡不渴,舌淡有齿痕,苔腻,脉沉细。具备 2 项主症或 1 项主症和 2 项次症。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合 CKD5 期诊断标准;临床资料完整可靠;年龄 18 ~ 80 岁,性别不限,配合研究并签署知情同意书。排除标准:存在感染、严重的高血压、贫血未控制;妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女;神志异常或精神病,不能合作者;进入 CKD3 期前半年内曾使用过激素及免疫抑制剂。

3 一般资料 本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(No. 2012NL-063-01)。选取 2018 年 1—5 月在南京中医药大学附属医院肾内科治疗的 CKD5 期患者(包括血液透析、腹膜透析及未进入透析)共 108 例。回顾性收集患者 CKD3 ~ 5 期的临床资料及治疗方案。按照治疗方案分为基础治疗组(对照组,52 例)和基础治疗 + 中药组(观察组,56 例)。两组患者 CKD3 期一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

4 治疗方法 两组均采用基础治疗,观察组加用益肾清利活血泄浊方。

4.1 基础治疗 CKD 一体化治疗:优质低蛋白饮食配合 α -酮酸(2 520 mg, 3 次/日)^[8],控制血压、血糖,保护心、脑功能,纠正贫血、纠正酸碱平衡失调及水电解质紊乱^[9],其他中成药治疗(尿毒清、保肾片、海昆喜肾胶囊、肾衰宁等),并对出现的其他并发症进行对症治疗。

表 1 两组患者 CKD3 期一般资料比较

临床指标	观察组(56 例)	对照组(52 例)	F 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54 ± 13	52 ± 15	2.02	0.16
男/女(例)	30/26	26/26	2.47	0.11
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	140.42 ± 25.10	138.91 ± 31.74	1.82	0.18
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	131.75 ± 12.96	131.67 ± 11.66	0.82	0.37
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	73.71 ± 10.59	75.03 ± 12.31	0.01	0.98
UTP(g/24 h, $\bar{x} \pm s$)	1.66 ± 0.89	1.66 ± 0.84	0.22	0.64
eGFR(mL/min, $\bar{x} \pm s$)	45.90 ± 9.46	47.70 ± 11.68	3.48	0.06
原发病[例(%)]				
原发性肾小球肾炎	36(64.3)	34(65.4)	0.26	0.80
糖尿病肾病	9(16.1)	10(19.2)		
其他	11(19.6)	8(15.4)		
基础治疗情况[例(%)]				
α 酮酸	20(35.7)	19(36.5)	0.09	0.84
降压药	51(91.1)	48(92.3)	0.05	0.82
EPO	48(85.7)	44(84.6)	0.03	0.87
中成药	53(94.6)	50(96.2)	0.14	0.71
激素、免疫抑制剂	12(21.4)	10(19.2)	0.08	0.81
合并心脑血管事件[例(%)]	21(37.5)	18(34.6)	0.45	0.56

4.2 中药治疗 益肾清利活血泄浊方组成:生黄芪 30 g 潞党参 15 g 炒白术 15 g 苏梗 12 g 炒当归 15 g 川芎 15 g 石韦 20 g 虎杖 20 g 积雪草 30 g 六月雪 30 g 土茯苓 30 g 泽兰 15 g 泽泻 15 g 厚杜仲 20 g 桑寄生 15 g 怀牛膝 15 g 川断 15 g,随证加减。肾阴虚者改党参为太子参,加制黄精 15 g、制首乌 15 g、山萸肉 15 g 等;肾阳虚者加仙灵脾 15 g、菟丝子 15 g、肉苁蓉 15 g;水肿较重者加茯苓皮 30 g、车前子 30 g;血尿明显者:加大蓟 15 g、小蓟 15 g、焦山栀 15 g;恶心呕吐、食欲不振者加川黄连 3 g、石见穿 15 g、炒陈皮 15 g;口干苦者加麦冬 15 g、川石斛 15 g;尿蛋白明显者加用藤梨根 15 g、白花蛇舌草 20 g、制僵蚕 15 g。汤药由患者按照江苏省中医院统一煎药标准自行煎制,200 mL/次,每日 2 次,无特殊情况长期服用(>6 个月/年)。

5 观察指标 每 3 ~ 6 个月检测 SCr、BUN、HGB、ALB。HGB 检测方法:清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL, XN-10 [B3] 型全自动血液分析仪(日本 SYSMEX 公司)检测;SCr、BUN 和 ALB 检测方法:清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,分离血清,全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司,型号:ACL5800)检测各生化指标。计算 eGFR,即: $eGFR = a \times (SCr/b) c \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。a:女性为 144,男性为 141。b:女性为 0.7,男性为 0.9。c:女性 $SCr \leq 61.88 \mu\text{mol/L}$ 为 -0.329, $SCr > 61.88 \mu\text{mol/L}$ 为 -1.209;男性 $SCr \leq 61.88 \mu\text{mol/L}$ 为 -0.411, $SCr > 61.88 \mu\text{mol/L}$ 为 -1.209。分别记录两组患

者从 CKD3 期进入 CKD5 期的时间,通过Kaplan-Meier 生存曲线观察两组患者进入肾脏终点事件(CKD5 期)时间。

6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 进行统计分析,服从正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,计数资料以百分比表示,分类资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者 CKD3 ~ 5 期 SCr、BUN 及 eGFR 比较(图 1) 两组患者 CKD3 ~ 5 期 SCr、BUN、eGFR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

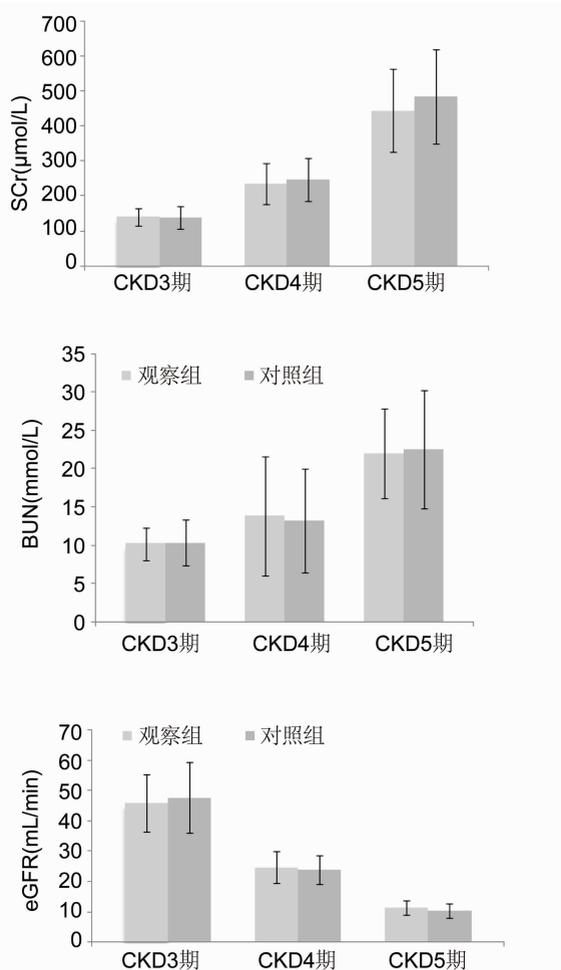


图 1 两组 CKD3 ~ 5 期 SCr、BUN 及 eGFR 比较

2 两组患者 CKD3 ~ 5 期 HGB 及 ALB 比较(图 2) 两组 CKD3 ~ 5 期 HGB、ALB 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组患者 CKD3 ~ 5 期进展时间比较(表 2) 与对照组比较,观察组 CKD3 ~ 4 期时间、CKD4 ~ 5 期时间延长($P < 0.05$)。

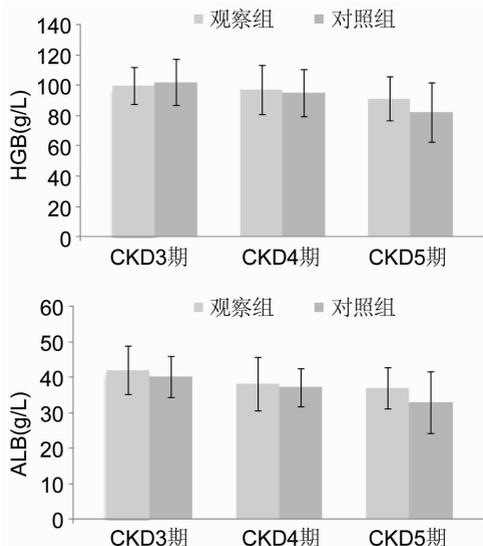


图 2 两组 CKD3 ~ 5 期 HGB 及 ALB 比较

表 2 两组患者 CKD3 ~ 5 期进展时间比较 (月, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CKD3 ~ 4 期	CKD4 ~ 5 期
对照	52	19.55 ± 14.25	10.66 ± 12.06
观察	56	49.26 ± 27.34*	23.57 ± 13.37*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

4 两组肾脏生存时间比较(图 3,表 3) 与对照组比较,观察组患者进入 CKD5 期时间延长[(60.00 ± 6.33)个月 vs. (48.00 ± 5.30)个月],差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 5 年及 1 年肾脏生存率高于对照组($P < 0.01, P < 0.05$)。

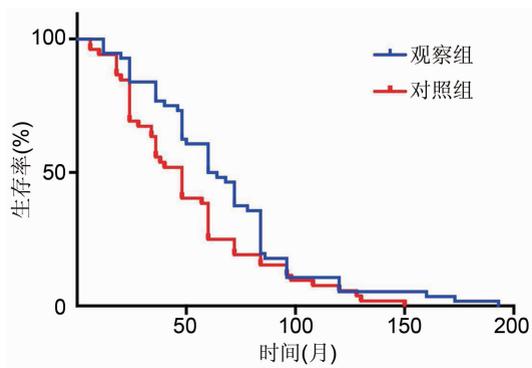


图 3 两组肾脏Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 两组各时间点肾脏生存率比较 [例(%)]

组别	例数	2 年生存	5 年生存	10 年生存
对照	53	38(71.7)	15(28.3)	4(7.5)
观察	56	47(83.9)	31(55.4)*	13(23.2)**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

慢性肾功能不全一旦发生便不可逆转,根据原发

病不同,慢性肾功能不全患者 eGFR 每年下降 2 ~ 10 mL/min,随着 eGFR 的下降部分患者不可避免进入 ESRD,给社会及家庭带来极大的经济负担^[10]。现代医学关于 CKD 机制认识仍然不是很清楚,治疗手段很有限。中医学认为慢性肾脏病气虚证为本,瘀血、浊毒、湿热证为标,涉及肾肝、脾胃、肺、膀胱、三焦等脏腑^[7]。

孙伟教授以“肾虚湿热瘀毒”立说认为脾肾亏虚是肾脏病根本,湿热瘀毒滞留是中医病机的基本环节,治疗上提倡益肾健脾同时配合清利活血、泄浊解毒之法,共奏扶正祛邪之功,在临床中西医结合治疗 CKD 过程中积累了一定的经验^[11]。该方生黄芪、潞党参、炒白术、苏梗健脾益气,顾护后天之本;怀牛膝、厚杜仲、桑寄生、川断补益肾气,温而不燥;川芎、炒当归活血养血,补而不滞;积雪草、虎杖、石韦清利湿热,活血化瘀。土茯苓、六月雪、泽兰、泽泻利水泄浊。诸药相合,共奏“益肾清利、活血泄浊”之功^[4,11]。

本研究通过回顾性收集患者 CKD3 ~ 5 期临床资料发现,两组患者同一肾功能分期 eGFR 无明显差异情况下,基础治疗 + 益肾清利活血泄浊方能延长 CKD3 ~ 4 期及 CKD4 ~ 5 期的时间。本研究中因两组患者并未完全进入肾脏替代治疗,因此暂未得出两组从 CKD5 期进入肾脏替代治疗的时间差异,在后续长期随访中将进一步研究。观察组总体生存曲线优于对照组,观察组患者进入 CKD5 期的时间长于对照组。本研究入组的患者原发病构成无明显差异,血压控制基本达标,24 h UTP 水平无明显差异,排除血压及蛋白尿对肾功能的影响。因此,笔者认为益肾清利活血泄浊方配合基础治疗能有效延缓 CKD3 ~ 4 期的进展,延迟 CKD 进入 ESRD 的时间。

心血管事件是 CKD 进展过程中的重要并发症,往往影响患者的预后。本研究观察了在疾病发展过程中两组间心脑血管并发症,暂未发现益肾清利活血泄浊方在心脑血管保护方面的优势。本病例资料尚有限,

未来需要有大规模、多中心的临床研究证实益肾清利活血泄浊方治疗 CKD 的有效性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] 刘旭生, 揭西娜, 卢钊宇, 等. 补脾益肾法治疗慢性肾脏病的特色与优势[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(6): 471-472.
- [3] 龚学忠, 周令芳, 王骞, 等. 川黄 1 号方对慢性肾脏病 3 期患者肾功能及微炎症状态的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(2): 137-141.
- [4] 赵静, 陈继红, 侯娅, 等. 益肾清利和络方颗粒剂对慢性肾脏病 3 期患者尿蛋白定量、血肌酐和 eGFR 的临床疗效观察[J]. *中药材*, 2017, 40(11): 2701-2705.
- [5] 孙伟. 益肾清利活血治疗慢性肾脏病精粹[J]. *江苏中医药*, 2011, 43(2): 1-4.
- [6] 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.
- [7] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评价[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(8): 8-9.
- [8] 周巧玲. 慢性肾脏病营养临床实践[J]. *内科理论与实践*, 2007, 2(6): 405-407.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
- [10] Jaber BL, Madias NE. Progression of chronic kidney disease: Can it be prevented or arrested? [J]. *Am J Med*, 2005, 118(12): 1323-1330.
- [11] 李青, 赵静, 陈继红, 等. 益肾清利、活血泄浊法延缓慢性肾衰竭的临床疗效分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(12): 1099-1100.

(收稿: 2018-11-13 在线: 2019-05-23)

责任编辑: 赵芳芳