

八味肾气丸合八正散加减对中老年反复发作性 尿路感染的调节作用

严旭东¹, 黄超¹, 杨玲^{2*}

(1. 达州职业技术学院附属医院, 四川达州 635000; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 目的:观察八味肾气丸合八正散加减治疗中老年反复发作性尿路感染(RUTI)的临床疗效及对免疫功能和炎症因子的影响。方法:将140例患者,按区组随机分为观察组和对照组各70例。对照组口服盐酸左氧氟沙星片,0.2 g/次,2次/d。连续治疗2周,尿培养阴性后采用头孢氨苄甲氧苄啶胶囊,0.25 g·d⁻¹,睡前服用。观察组在对照组治疗的基础上加用八味肾气丸合八正散加减内服,1剂/d。两组疗程均连续治疗12周。进行治疗前后主要临床症状和生活质量评分;记录6个月内的复发情况;检测治疗前后 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),尿N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平;检测治疗前后T细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)和尿液分泌型免疫球蛋白A(SIgA)水平;检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6), IL-8和降钙素原(PCT)等炎症因子水平。结果:经秩和检验,观察组患者临床疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组各症状评分和总分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组 α_1 -MG, β_2 -MG和NAG水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和SIgA均高于对照组($P < 0.05$), CD8⁺低于对照组($P < 0.05$);观察组TNF- α , IL-6, IL-8和PCT水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组患者生理职能、活力、情感职能和精神健康4个维度评分均高于对照组($P < 0.05$);观察组在6个月随访中平均复发次数少于对照组($P < 0.01$),观察组复发率为37.74%,低于对照组的60.98%($\chi^2 = 5.003, P < 0.05$)。结论:八味肾气丸合八正散加减治疗肾虚湿热型RUTI中老年患者可减轻临床症状、减少复发,提高生活质量,保护肾功能,并具有调节免疫和抗炎效应,近期和远期疗效均优于单纯西医疗疗。

[关键词] 反复发作性尿路感染; 肾虚湿热证; 八味肾气丸; 八正散; 免疫功能; 肾损伤; 炎症因子

[中图分类号] R25; R256; R256.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0195-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181736

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180620.1859.003.html>

[网络出版时间] 2018-06-21 11:21

Regulation Effect of Syndrome Differentiation and Treatment of Bawei Shenqi Wan Combined with Bazhengsan in Patients with Recurrent Urinary Tract Infection and Old Age

YAN Xu-dong¹, HUANG Chao¹, YANG Ling^{2*}

(1. The Affiliated Hospital of Dazhou Vocational and Technical College, Dazhou 635000, China;
2. The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of syndrome differentiation and treatment of Bawei Shenqi Wan combined with Bazhengsan to recurrent urinary tract infections (RUTI) in the middle and old age, and investigate its effects on immunity and inflammatory factors. **Method:** One hundred and forty eligible patients were randomly divided into control group (70 cases) and observation group (70 cases) by using SAS software. Patients in the control group got levofloxacin tablets by oral administration, 0.2 g/time, 2 times/days, for continuous 2

[收稿日期] 20180126(105)

[基金项目] 四川卫生厅科技计划项目(130458)

[第一作者] 严旭东, 主治医师, 从事中医内科临床与科研工作, E-mail: 1532266036@qq.com

[通信作者] * 杨玲, 副主任医师, 从事中医内科临床与科研工作, E-mail: scyl-114@163.com

weeks. And cefalexin and trimethoprim capsules were given at 0.25 g/day when urine culture showed negative results. Based on the treatment in control group, the patients in observation group additionally got Bawei Shenqi Wan combined with Bazhengsan, 1 dose/day. The treatment course was 12 weeks in both groups. Before and after treatment, scores of the main symptoms and quality of life were graded. Relapse within 6 months was recorded. And the levels of α_1 -microglobulin (α_1 -MG) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), T cell subgroup ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), urine secretory immunoglobulin A (SIgA), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-6) and calcitonin (PCT) were detected. **Result:** As analyzed by rank sum test, the clinical efficacy in observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). Scores of symptoms and the total score were all lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, levels of α_1 -MG, β_2 -MG, NAG, TNF- α , IL-6, IL-8 and PCT were all lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and SIgA in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while level of $CD8^+$ was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of physiological function, vitality, emotional function and mental health in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The average number of recurrence times was less than that in the control group during the 6 months' follow-up ($P < 0.01$), and the recurrence rate in observation group was 37.74%, lower than 60.98% in control group ($\chi^2 = 5.003$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Bawei Shenqi Wan combined with Bazhengsan in the treatment of recurrent urinary tract infections in the middle and old age can relieve clinical symptoms and reduce recurrence rate, improve quality of life, protect renal function and can regulate immunity and anti-inflammatory function, superior to pure western medicine in short and long-term effects.

[**Key words**] recurrent episodes of urinary tract infection; syndrome of kidney deficiency and damp heat; Bawei Shenqi Wan; Bazhengsan; immunity function; renal injury; inflammatory factors

尿路感染(Urinary tract infection)是指病原微生物在肾脏、输尿管、膀胱和尿道异常繁殖所致的急性或慢性炎症,是临床常见的感染性疾病,6个月内发作 ≥ 2 次,或1年内发作 ≥ 3 次,称为反复发作性尿路感染(RUTI),包括细菌持续存在或再感染(自身抵抗力低下出现的新的感染)2种情况。临床表现为尿频、尿急、尿痛、尿道烧灼感、排尿不畅,或有小腹胀痛、腰酸乏力等多种症状。以女性和中老年患者多见,病程较长,迁延难愈,复发率高的特点,严重影响患者的生活质量^[1-2]。RUTI治疗措施包括抗菌药物治疗(低剂量、长疗程抗菌药物治疗)、外科手术治疗等^[1],同时非抗菌药物疗法如免疫刺激药物也备受关注^[3],但长期使用抗生素引发耐药性的产生、菌群失调、以及停药后复发等问题仍是困扰临床的难题。

对于RUTI中医学者归于“劳淋”范畴。其病机本虚标实,虚实夹杂,本虚为元气或肾气虚损,邪实为(湿)热蕴结下焦。治疗上倡导补虚泻实,基本治则是实则清利,虚则补益,采用分期辨证论治,病证结合,中西汇通,衷中参西,从固扶正气、清利实邪、以调理气机等方面着手,在近期和远期疗效方面有明显优势,可抑制病原微生物,能够提高人体局部或全身免疫力,改变尿路黏膜局部的内环境,缓解病

情^[4-5]。本研究以《金匱要略》八味肾气丸合《太平惠民和剂局方》八正散加减治疗RUTI。八味肾气丸温补肾阳,化气行水利小便,学者以本方治疗肾虚型再发性尿路感染取得较好的临床疗效^[6]。八正散清热泻火,利水通淋,学者将补肾通淋之法用于八正散之中,随证加减治疗劳淋收效颇丰^[7]。本研究观察了八味肾气丸合八正散加减治疗中老年RUTI的近期(症状改善)和远期(复发)疗效,并从免疫功能和炎症因子的影响方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选择达州职业技术学院附属医院和成都中医药大学附属医院2016年1月至2017年6月就诊的140例患者作为研究对象。按区组随机数字表法分为对照组和观察组各70例。对照组男性17例,女性53例;年龄45~74岁,平均(60.48 \pm 13.75)岁;病程6~28个月,平均(13.15 \pm 5.75)个月;下尿路感染58例,上尿路感染12例;平均发作次数(4.36 \pm 0.75)次;合并疾病见高血压21例,糖尿病28例,冠心病15例。观察组男性20例,女性50例;年龄47~71岁,平均(62.19 \pm 14.82)岁;病程10~34个月,平均(14.08 \pm 6.24)个月;下尿路感染55例,上尿路感

染15例;平均发作次数(4.27±0.88)次;合并疾病见高血压17例,糖尿病24例,冠心病16例。以上两组患者临床基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。治疗期间对照组和观察组分别有6例和5例患者脱落。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)—复杂性尿路感染》^[1]和《内科学》^[2]制定标准,①尿路感染6个月内发作≥2次,或1年内发作≥3次;②有尿频、尿急、尿痛、排尿有烧灼感等尿道刺激症表现,也可有排尿不畅,伴有小腹胀痛、腰酸乏力等症状;③清洁中段尿细菌定量检测结果为阳性,菌落数≥10⁵个/mL;④中段尿沉渣镜检,白细胞计数≥10/HP。

1.2.2 肾虚湿热证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》拟定标准,主证为尿频,特别是夜尿增多,余沥难尽;尿急、尿痛或尿道烧灼感;遇劳即发,反复发作;腰膝酸软。次证为腰痛,五心烦热,易汗出,少腹胀胀,可伴肢水肿;乏力,不耐劳累;舌脉,舌质稍红,苔薄白,脉细弦。

1.3 纳入标准 ①符合RUTI西医诊断标准;②符合肾虚湿热证辨证标准;③年龄45~75岁,性别不限;④近3d未采用抗生素治疗,或虽然采用但中段尿细菌仍然为阳性者;⑤患者愿意接受并能完成治疗全过程,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①证实为尿路畸形、结石、积水、肿瘤、肾盂肾盏形态变化等其他尿路器质性疾病导致的尿路感染者;②妇科畸形及妇科生殖道感染等疾病导致的尿路感染者;③糖尿病、慢性肾实质损害或其他全身疾病等没有得到控制者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 两组患者均按文献^[1]给予行为治疗。对照组口服盐酸左氧氟沙星片(上海迪赛诺生物医药有限公司,国药准字H20094079),0.2g/次,2次/d,连续治疗2周;尿培养阴性后采用头孢氨苄甲氧苄啶胶囊[卫材(辽宁)制药有限公司,国药准字H21023673],0.25g·d⁻¹,睡前服用。观察组在对照组治疗的基础上加服八味肾气丸合八正散加减,药物组成有熟地黄20g,山药15g,肉桂5g,白附片10g^(先煎),瞿麦15g,扁蓄15g,茯苓20g,山茱萸10g,车前子15g^(布包煎),泽泻15g,萹蓄15g,党参20g,白术20g,炒苡薏仁30g。随证加减,兼血瘀证加丹参、败酱草各15g;女性肾阳不足者去白附片加淫羊藿、仙茅各15g;兼肝郁者加柴胡

10g,白芍15g,郁金15g;尿急、尿痛或尿道烧灼感去白附片、肉桂加紫花地丁、蒲公英、栀子各15g。1剂/d,药物由各自医院中药房提供,均由医院煎药室,煎煮2次,混合药液至400mL,200mL/次,分早、晚两次温服。两组疗程均为连续治疗12周。

1.6 观察指标 ①治疗前后症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》制定,治疗前后各评价1次。②生命质量调查,采用简明健康状况调查量表(SF-36),治疗前后各评价1次。③早期肾损伤标志物检测,血清α₁-微球蛋白(α₁-MG)和β₂-微球蛋白(β₂-MG),尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG),治疗前后各检测一次。④免疫功能检测,T淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺)和尿液分泌型免疫球蛋白A(SIgA),T淋巴细胞亚群采用流式细胞仪检测(苏州江莱生物研究所,批号20170301A);SIgA采用放射免疫法检测,试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号20170821),治疗前后各检测1次。⑤炎症因子检测,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-6(IL-6),IL-8和降钙素原(PCT),采用酶联免疫吸附测定法检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号20170563),治疗前后各检测1次。⑥复发情况调查,治疗后随访6个月,记录所有患者的发作频率,记录临床治愈患者的复发情况(尿菌转阴后在6周内再出现菌尿,菌种与上次相同或再感染)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准。治愈为尿常规连续3次以上检查无异,临床症状、体征完全消失,中段尿细菌培养为阴性;好转为尿常规检查接近正常,临床症状、体征基本消失,中段尿细菌培养为阴性;无效为尿常规检查无变化,临床症状、体征无改善,中段尿细菌培养为阳性。

1.8 统计学处理 数据采用SPSS 21.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后,经秩和检验,观察组患者临床疗效优于对照组($Z = 2.578$, $P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	治愈	好转	无效
对照	64	41	18	5
观察	65	53	12	0

2.2 两组患者治疗前后临床症状评分及总分比较
与治疗前相比较,治疗后两组患者临床症状(小便频数、尿急、小便涩痛、腰膝酸软等症)评分和总

分均较治疗前明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组患者临床症状评分和总分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of main symptoms in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	小便频数	尿急	小便涩痛	腰膝酸软	疲倦乏力
对照	64	治疗前	2.46 ± 0.58	2.01 ± 0.52	2.11 ± 0.54	2.15 ± 0.57	1.82 ± 0.46
		治疗后	0.85 ± 0.31 ¹⁾	0.73 ± 0.26 ¹⁾	0.71 ± 0.28 ¹⁾	0.84 ± 0.33 ¹⁾	0.72 ± 0.28 ¹⁾
观察	65	治疗前	2.51 ± 0.62	1.95 ± 0.47	2.08 ± 0.58	4.19 ± 0.62	1.94 ± 0.63
		治疗后	0.41 ± 0.18 ^{1,2)}	0.35 ± 0.19 ^{1,2)}	0.36 ± 0.21 ^{1,2)}	0.29 ± 0.14 ^{1,2)}	0.33 ± 0.15 ^{1,2)}

组别	例数	时间	小腹坠胀	腰痛	五心烦热	尿道灼热	总分
对照	64	治疗前	1.92 ± 0.61	1.86 ± 0.54	1.73 ± 0.49	1.69 ± 0.43	22.45 ± 3.76
		治疗后	0.69 ± 0.23 ¹⁾	0.63 ± 0.21 ¹⁾	0.58 ± 0.17 ¹⁾	0.60 ± 0.24 ¹⁾	8.73 ± 2.19 ¹⁾
观察	65	治疗前	1.87 ± 0.59	1.84 ± 0.47	1.75 ± 0.44	1.77 ± 0.52	21.98 ± 3.82
		治疗后	0.38 ± 0.17 ^{1,2)}	0.36 ± 0.20 ^{1,2)}	0.18 ± 0.08 ^{1,2)}	0.24 ± 0.12 ^{1,2)}	3.82 ± 0.93 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3,5 同)。

2.3 两组患者治疗前后 α_1 -MG, β_2 -MG 和 NAG 水平变化比较
与治疗前相比较,治疗后两组患者 α_1 -MG, β_2 -MG 和 NAG 均较治疗前明显降低($P < 0.01$);治疗后观察组患者 α_1 -MG, β_2 -MG 和 NAG 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 α_1 -MG, β_2 -MG 和 NAG 变化比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of levels of α_1 -MG, β_2 -MG and NAG in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	β_2 -MG /mg·L ⁻¹	α_1 -MG /mg·dL ⁻¹	NAG /U·L ⁻¹
对照	64	治疗前	5.19 ± 0.65	38.72 ± 6.59	22.36 ± 4.52
		治疗后	3.83 ± 0.47 ¹⁾	23.58 ± 3.72 ¹⁾	11.43 ± 2.88 ¹⁾
观察	65	治疗前	5.13 ± 0.67	40.16 ± 6.83	21.85 ± 4.43
		治疗后	3.15 ± 0.43 ^{1,2)}	17.33 ± 2.29 ^{1,2)}	8.05 ± 1.94 ^{1,2)}

前后 CD3⁺ 水平变化无统计学差异,见表 4。

2.4 两组患者治疗前后 T 细胞亚群和 SIgA 变化情况比较
与治疗前相比较,治疗后两组患者 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 SIgA 均有升高($P < 0.05$), CD8⁺ 下降($P < 0.05$);治疗后观察组患者 T 细胞亚群(CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺) 和 SIgA 均高于对照组($P < 0.05$), CD8⁺ 低于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗

表 4 两组患者治疗前后 T 细胞亚群和 SIgA 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of T cell subgroup and SIgA in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	SIgA / mg·L ⁻¹
对照	64	治疗前	66.45 ± 7.05	35.24 ± 4.62	32.26 ± 4.55	1.08 ± 0.17	0.76 ± 0.11
		治疗后	68.73 ± 7.81	39.37 ± 5.56 ¹⁾	28.79 ± 3.62 ¹⁾	1.31 ± 0.25 ¹⁾	0.93 ± 0.19 ¹⁾
观察	65	治疗前	65.89 ± 7.53	34.69 ± 4.82	32.67 ± 4.38	1.06 ± 0.16	0.75 ± 0.10
		治疗后	70.67 ± 8.26	44.37 ± 5.81 ^{1,2)}	25.29 ± 3.16 ^{1,2)}	1.53 ± 0.27 ^{1,2)}	1.08 ± 0.14 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

2.5 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-6, IL-8 和 PCT 水平变化情况比较
与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 TNF- α , IL-6, IL-8 和 PCT 水平均有下降($P < 0.01$);治疗后观察组 TNF- α , IL-6, IL-8 和 PCT 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较
与治疗前相比较,治疗后两组患者 SF-36 量表各维度评分均明显升高($P < 0.05$);治疗后观察组患者生理职能、活力、情感职能和精神健康 4 个维度评分均高于对照组($P < 0.05$),见表 6。

表 5 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-6, IL-8 和 PCT 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-6	IL-8	PCT
对照	64	治疗前	24.81 \pm 3.74	19.63 \pm 2.86	18.76 \pm 3.05	376.85 \pm 49.24
		治疗后	16.47 \pm 2.85 ¹⁾	14.78 \pm 2.58 ¹⁾	14.23 \pm 2.58 ¹⁾	150.91 \pm 32.16 ¹⁾
观察	65	治疗前	25.13 \pm 3.58	20.35 \pm 3.11	19.41 \pm 3.34	385.13 \pm 52.85
		治疗后	12.82 \pm 2.53 ^{1,2)}	11.06 \pm 2.39 ^{1,2)}	11.53 \pm 2.49 ^{1,2)}	115.75 \pm 28.37 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康
对照	64	治疗前	72.73 \pm 15.58	59.28 \pm 10.82	78.64 \pm 17.63	67.49 \pm 15.14
		治疗后	83.78 \pm 18.79 ¹⁾	72.26 \pm 17.33 ¹⁾	89.75 \pm 18.24 ¹⁾	84.62 \pm 20.93 ¹⁾
观察	65	治疗前	71.15 \pm 14.74	60.36 \pm 11.18	79.08 \pm 16.82	68.18 \pm 16.75
		治疗后	85.49 \pm 18.26 ¹⁾	81.52 \pm 16.65 ^{1,2)}	91.43 \pm 20.25 ¹⁾	90.43 \pm 21.42 ¹⁾

组别	例数	时间	活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照	64	治疗前	67.34 \pm 13.78	69.43 \pm 14.54	65.75 \pm 15.63	66.83 \pm 14.92
		治疗后	80.17 \pm 17.25 ¹⁾	85.72 \pm 16.86 ¹⁾	79.23 \pm 17.83 ¹⁾	80.62 \pm 17.31 ¹⁾
观察	65	治疗前	68.27 \pm 14.49	70.26 \pm 15.38	66.32 \pm 14.81	65.59 \pm 15.23
		治疗后	92.44 \pm 19.36 ^{1,2)}	91.61 \pm 17.14 ¹⁾	91.79 \pm 18.06 ^{1,2)}	92.73 \pm 19.45 ^{1,2)}

2.7 两组患者 6 个月随访期复发情况比较 治疗后,观察组在 6 个月随访中平均复发次数少于对照组 ($P < 0.01$);观察组复发率为 37.74%,低于对照组的 60.98% ($\chi^2 = 5.003, P < 0.05$),见表 7。

表 7 两组患者 6 个月随访期复发情况比较

Table 7 Comparison of relapse in two groups during 6 months' follow-up

组别	例数	平均复发 ($\bar{x} \pm s$)/次	复发/例	复发率/%
对照	64	0.95 \pm 0.23	25/41	60.98
观察	65	0.61 \pm 0.18 ²⁾	20/53	37.74 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

由于中老年患者的各个器官发生退行性变,膀胱和尿道功能减退,尿路黏膜抗菌防御机制降低等诸多因素,导致尿路感染的发病率大幅增高^[8],而女性的生理结构、行为活动、绝经后易感因素等使得尿路感染更好发于同年男性。指南推荐在急性发作控制后,采用低剂量、长疗程的给 RUTI 抗菌药物的原则。采用抗菌药物正规治疗具有起效快、能在短期内有效控制感染的优势,但一旦停药容易再次发作,导致病情迁延难愈^[9-10]。RUTI 治疗除了指南强

调的行为治疗外,非抗菌药物疗法也受到重视,提高机体免疫功能减少尿路感染复发,而局部应用雌激素可减少女性 RUTI 患者的发作^[11]。

《景岳全书·淋浊》也载:“淋之初病,则无不由乎热剧,无容辨矣。但有久服寒凉而不愈者……此惟中气下陷,及命门不固之证也。故必以脉以证,而察其为寒、为热、为虚,庶乎治不致误。”指出久病、误治导致脾肾亏虚,导致病情缠绵,反复发作,治疗上应当辨证施治^[12]。国医大师张琪教授从祖国医学辨证思维的整体观及正邪观着眼,认为 RUTI 急发阶段为关键病机为膀胱湿热,多有湿热毒邪蕴结下焦,致膀胱气化不利发病;转化阶段正气耗伤,脾肾不足,气阴两虚,湿热之邪留滞,导致病情缠绵反复;恢复阶段以虚为主,多见脾肾两虚^[13]。

本组八味肾气丸合八正散加减汤中,以肉桂、白附片补肾助阳;熟地黄补肾填精,补血滋润;山茱萸补益肝肾,收涩固脱;山药补脾养胃,生津益肺,补肾涩精;党参、白术、炒薏苡仁、茯苓健脾益气,化湿浊;瞿麦、扁蓄利尿通淋;车前子清热利尿通淋;泽泻利水渗湿泄热。全方标本兼顾,共奏补肾健脾,益气养阴,清热化湿,利尿通淋之功。

本研究显示治疗后观察组患者小便频数等症状

评分和总分均低于对照组;经秩和检验,观察组患者临床疗效优于对照组,提示了在西医治疗的基础上,服用八味肾气丸合八正散加减可改善 RUTI 临床症状,近期疗效优于单纯西医治疗。治疗后观察组患者 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 NAG 水平均低于对照组,SF-36 量表生理职能、活力、情感职能和精神健康 4 个维度评分均高于对照组,提示了八味肾气丸合八正散加减可保护 RUTI 肾功能,改善患者的生活质量。经 6 个月的随访,观察组平均复发次数少于对照组,复发率为 37.74%,低于对照组的 60.98%,提示了八味肾气丸合八正散加减远期可减少 RUTI 复发。

机体免疫功能下降是 RUTI 反复发作的重要原因。研究显示 RUTI 外周血 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 下降, $CD8^+$ 升高^[14]。 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 是 T 淋巴细胞亚群中重要的亚群,二者相互作用,相互调节,保持相对平衡, $CD4^+/CD8^+$ 平衡被打破,使机体的免疫功能出现紊乱,是导致老年 RUTI 反复重要原因^[15]。SIgA 为重要的免疫球蛋白,是细菌和病毒的抗体,是机体黏膜上一种特异性的防御因素,防止细菌在尿路上皮细胞的黏附,尿路黏膜增加 SIgA 分泌量可防止尿感发生,反之则易造成尿感反复发作、迁延不愈^[16]。本组资料显示治疗后观察组患者 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 和 SIgA 均高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组,提示了八味肾气丸合八正散加减可提高患者全身和局部免疫功能作用。

同时尿路感染时可诱导泌尿道局部产生大量炎症因子,其介入炎症及免疫反应的主要机制为通过淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞合成或自分泌,与其靶细胞表面受体结合,发挥其生物活性,产生相互重叠交错的不同作用,造成组织和细胞的损伤^[17]。研究显示 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 PCT 水平在 RUTI 中均升高^[14,17],本组资料显示治疗后观察组 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 PCT 水平均低于对照组,可见八味肾气丸合八正散加减可抑制 RUTI 致炎因子的表达,具有调节免疫和抗炎效应,减轻尿路损伤,近期和远期疗效均优于单纯西医治疗;从而起到改善症状和保护肾功能的作用。

[参考文献]

[1] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)—复杂性尿路感染[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 241-244.

[2] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京:人民卫生

出版社, 2008:674-675.

[3] Beerepoot M A J, Geerlings S E, Haarst E P V, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Urol, 2013, 190(6):1981-1989.

[4] 王伟明,王磊,苏全新,等. 浅议中医药治疗反复尿路感染的优势和对策[J]. 世界中医药, 2016, 11(3):539-540.

[5] 李雪玲,钟逸斐. 慢性尿路感染的中医药治疗进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8(33):101-104.

[6] 姜元吉,王庆美,孙晓红. 肾气丸配合穴位贴敷治疗再发性尿路感染 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(11):47-48.

[7] 陈爱霞,王欣,吴春晓,等. 八正散加减对痔瘘术后湿热下注型尿潴留患者排尿时间及自行排尿能力恢复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 169-173.

[8] 陈修德. 前言——老年下尿路感染研究进展[J]. 实用老年医学, 2016, 30(7):531-532.

[9] 中国女医师协会肾脏病与血液净化专委会. 中国女性尿路感染诊疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(36):2827-2893.

[10] 刘蕊,陈敏,王怡. 由赵献可“命门火衰论”谈中老年女性慢性尿路感染的防治[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(4):249-250.

[11] 乔庐东,郑波,郑军华. 无症状菌尿、孕期尿路感染和反复发作尿路感染有关争议问题的再阐述[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(11):801-803.

[12] 马艳春,王丽,韩宇博,等. 针灸治疗尿路感染的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(2):80-83.

[13] 高燕翔,张琪. 张琪教授治疗复发性尿路感染的临证经验[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(8):1802-1804.

[14] 袁明殿. 滋肾清利法对反复发作尿路感染血清 α -1-MG、 β -2-MG 及细胞免疫影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(10):147-150.

[15] 黄冉冉,楼黎明. 劳淋汤加味联合左氧氟沙星对老年慢性尿路感染免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(8):721-722.

[16] 孙怡婕,贺敏,金若敏,等. 尿感方治疗尿路感染的主要药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24):144-146.

[17] 李艳玲,安山,冯文静,等. 降钙素原及炎性指标在 ICU 导管相关尿路感染患者中的表达意义分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(8):1743-1746.

[责任编辑 何希荣]