

黄葵胶囊治疗慢性肾炎 CKD III期 37 例

沈焯渠¹, 廖顺花¹, 孙悦², 蒋宇锋², 何立群^{2,3*}

(1. 中国人民解放军第一八八医院, 广东 潮州 521000;

2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 210203; 3. 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203)

[摘要] 目的: 探讨黄葵胶囊对湿热型慢性肾炎慢性肾脏病(CKD) III期患者的临床疗效。方法: 按就诊顺序随机分为两组, 最终纳入统计的治疗组 37 例, 对照组 36 例, 对照组针对危险因素等进行一般治疗与营养治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上加用黄葵胶囊(2.5 g/次, 3 次/d, 饭后 30 min 口服)治疗, 检测治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)。结果: 黄葵胶囊治疗组能明显改善慢性肾炎 CKD3 期湿热型患者的临床症状($P < 0.05$), 降低 SCr, 24 h 尿蛋白定量($P < 0.05$), 使 GFR 有显著的增加($P < 0.01$), 两组治疗后比较统计学有显著性差异。结论: 黄葵胶囊能减少蛋白尿, 改善肾功能, 尤其能明显升高 GFR, 具有稳定 GFR 作用。

[关键词] 黄葵胶囊; 湿热型; 慢性肾炎; 慢性肾脏病期

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0205-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014100205

Clinical Research of Huangkui Capsule in Treating Chronic Kidney Disease III Phase of Chronic Nephritis in 37 Cases

SHEN Ye-qu¹, LIAO Shun-hua¹, SUN Yue², JIANG Yu-feng², HE Li-qun^{2,3*}

(1. NO. 188 Hospital of the People's Liberation Army, Chaozhou 521000, China;

2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201203 China; 3. Clinical Key Laboratory of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the curative effects of Huangkui capsule on dampness-heat of chronic kidney disease (CKD) 3 phase. **Method:** The patients were randomly divided into conventional western medicine treated group (control group, 36 cases) and conventional western medicine plus Huangkui capsule treated group (treatment group, 37 cases). The serum-creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), proteinuria (Pro) and glomerular filtration rate (GFR) were examined in 37 cases, compared with conventional medicine treated group with western medicine. **Result:** Combined treatment of Chinese and western medicine can improve symptoms and decrease SCr, proteinuria, and increase the level of GFR in the patients with dampness-heat of CKD 3 period patients. **Conclusion:** Huangkui capsule combined with conventional western medicine can reduce proteinuria and improve renal function, can effectively increased significantly the GFR in the patients with CKD 3 period of chronic nephritis.

[Key words] Huangkui capsule; dampness-heat; chronic nephritis; chronic kidney disease 3 period

[收稿日期] 20130217(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173219);科技部中医药行业科研专项项目(201007005);高等学校博士学科点专项科研基金项目(20093107110006);上海市科委创新行动计划项目(11DZ1973100);上海市高校创新团队建设

[第一作者] 沈焯渠, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治肾脏病的临床及实验研究, Tel: 15976590373/0768-2869023, E-mail: yequshen@126.com

[通讯作者] *何立群, 博士, 主任医师, 博士生导师, 博士后合作导师, 从事肾脏病的基础及临床研究, Tel: 13501911124, E-mail: heliqun59@163.com

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是严重危害人类健康的重大疾病,是人类面临的主要健康问题^[1],其最终会发展为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)。延缓CKD进行性发展是目前肾脏病研究领域的重点和难点,而慢性肾炎是我国肾脏疾病中导致慢性肾功能不全的首要疾病。慢性肾功能不全者,一般多为脾肾亏虚,湿热内蕴,且患者多病程较长,极易感受风寒、湿热等外邪,故在治疗上,向来主张必须急则治其标,祛邪为先,以期迅速控制疾病,待标急缓解后,再针对其原有病机进行治疗。除了给予健脾益肾,清热解毒标本兼治之外,另重用清热化湿通便之品,以期改善肾功能,保护肾脏残余的功能,延长患者生存期^[2]。黄葵胶囊具有清利湿热,解毒消肿的功能。为了探讨黄葵胶囊对慢性肾炎CKDⅢ期的临床疗效,作者应用黄葵胶囊对湿热型慢性肾炎CKDⅢ期进行了临床研究。

1 资料与方法

1.1 病例选择 全部病例来源于2008年3月至2009年9月上海中医药大学附属曙光医院肾内科门诊、病房诊治的患者。

1.1.1 纳入标准 符合原发性慢性肾小球肾炎诊断;根据K/DOQI推荐的慢性肾病肾损害的分级标准CKDⅢ级[肾小球滤过率在 $30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$];24 h尿蛋白定量 $0.2 \sim 2 \text{ g}$;符合中医辨证分型标准为湿热型者;年龄在 $18 \sim 65$ 岁;高血压、严重感染、水、电解质及酸碱平衡紊乱等得到有效控制;未接受透析治疗;凡符合上述标准者,可纳入观察病例。

中医辨证分型标准,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]。湿热型主症:恶心,呕吐,身重困倦,食少纳呆,口干,口苦;次症:脘腹胀满,口中黏腻,舌苔黄腻。以上证型主症具备3项或以上,次症有2项(包括1项舌象)以上即可诊断。

1.1.2 病例随机分配方法 采用随机平行对照法。使用Excel软件产生随机数(1-80),产生相应随机编号。根据患者进入临床观察先后顺序,选择相应随机编号,分为治疗组和对照组观察。

1.2 分组情况 共有76例患者纳入本课题临床观察,其中治疗组38例,对照组38例。观察中有3例脱落,最终共有73例符合病例分析,其中治疗组37例,对照组36例。

治疗组37例:男性18例,女性19例。年龄 $30 \sim 65$ 岁,平均年龄 (49.54 ± 10.45) 岁。对照组36

例:男性15例,女性21例。年龄 $29 \sim 64$ 岁,平均年龄 (48.11 ± 9.52) 岁。两组患者在年龄、性别、临床表现等客观指标方面无明显差异,具有可比性。

1.3 治疗

1.3.1 一般治疗 各组患者均先给予一般处理,缓解其余各种诱发和加重病情的因素,如控制纠正贫血、水电解质紊乱、酸碱平衡失调等,控制血压以钙离子拮抗剂或中枢性降压药为主。

1.3.2 营养治疗 蛋白质及必需氨基酸的供给:优质低蛋白饮食,一般为 $0.5 \sim 0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,适量的糖类、脂肪,以保证足够的热量,低磷饮食。适当的维生素与微量元素给予。全身浮肿时,钠量应限制在每日3 g左右。

1.3.3 治疗组 在一般治疗与营养治疗的基础上给予黄葵胶囊治疗(江苏省苏中制药厂,批号09052009)。2.5 g/次,3次/d,饭后30 min口服。

1.3.4 对照组 只给予一般治疗与营养治疗。

1.3.5 疗程 两组患者均以12周为1个疗程,观察指标疗效。

1.4 疗效标准^[3] 显效:①临床症状积分减少 $\geq 60\%$;②GFR增加 $\geq 20\%$;③SCr或BUN降低 $\geq 20\%$ 。有效:①临床症状积分减少 $\geq 30\%$ ($< 60\%$);②GFR增加 $\geq 10\%$;③SCr或BUN降低 $\geq 10\%$ 。稳定:①临床症状有所改善,临床症状积分减少 $> 0\%$ ($< 30\%$);②GFR无降低,或增加 $< 10\%$;③SCr或BUN无增加,或降低 $< 10\%$ 。无效:①临床症状无改善或加重,临床症状积分减少 $\leq 0\%$;②GFR降低;③SCr或BUN增加。[注:以上均①项必备,②,③具备1项,即可判定。对于①项具备,但②,③项不具备者,其疗效按降级判定。]

1.5 观察指标及检测方法 血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),24 h尿蛋白定量(24 hUPro)、肾小球滤过率(GFR)。SCr, BUN用BECKMAN CX4生化自动仪测定,肾小球滤过率(GFR)用简化的MDRD公式计算。

MDRD公式:GFR [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] = $186 \times (\text{血清肌酐})^{-1.154} \times (\text{年龄}) - 0.203 \times (0.742, \text{女性})$

1.6 统计学方法 计数资料采用卡方检验;等级资料采用Ridit分析;计量资料采用t检验,组内治疗前后计量资料的比较采用配对样本t检验,组间计量资料的比较采用独立样本t检验,检测标准采用双向95%有效区间检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有统计学处理均由SPSS 13.0软件完成。 $P < 0.05$ 为具

有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 从表 1 可以看出,治疗组疗效为 78.38%,其疗效明显高于对照组,有统计学差异($P < 0.05$)。可见在改善湿热型慢性肾脏病诱发因素的基础上加用黄葵胶囊辨证治疗临床疗效明显提高,显示黄葵胶囊治疗组比对照组远期疗效好。

2.2 两组治疗前后肾功能指标的变化 治疗前,治疗组与对照组的血 SCr, BUN 比较, T 分别为 0.541, 0.251, 治疗前二组 SCr, BUN 均无显著性差异,说明二组慢性肾脏病患者的肾功能在进入临床观察前具有可比性。治疗组治疗前和治疗后血 SCr, BUN 比

较的 T 分别为 1.936, 0.489, 对照组治疗前和治疗后血 SCr, BUN 比较的 T 分别为 1.423, 0.378; 治疗组和对照组治疗后血 SCr, BUN 比较的 T 分别为 1.163, 0.775, 均无统计学上的差异。但治疗组治疗后血 SCr 比治疗前下降,而对照组则上升,故治疗组治疗后的血 SCr 下降要优于对照组治疗后,见表 2。

表 1 两组临床总体疗效比较

组别	n	显效 /例	有效 /例	稳定 /例	无效 /例	总有效率/%
治疗	37	7	10	12	8	78.38 ¹⁾
对照	36	3	5	15	13	63.89

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2, 4 同)。

表 2 两组治疗前后的血 SCr, BUN 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	37	149.22 \pm 28.81	140.92 \pm 38.86 ¹⁾	8.55 \pm 2.74	8.71 \pm 2.74 ¹⁾
对照	36	145.56 \pm 29.03	151.31 \pm 37.41	8.39 \pm 2.49	8.21 \pm 2.80

2.3 两组治疗前后 GFR 的变化 治疗组与对照组治疗前 GFR 比较,无显著性差异,具有可比性。治疗组治疗后 GFR 较治疗前明显升高($P < 0.01$);对照组治疗后 GFR 较治疗前降低。治疗组和对照组治疗后 GFR 比较,无统计学差异,见表 3。

表 3 两组治疗前后 GFR 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	
		治疗前	治疗后
治疗	37	41.22 \pm 7.30	45.21 \pm 10.03 ¹⁾
对照	36	41.91 \pm 7.69	41.37 \pm 11.35

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量的变化 治疗组与对照组治疗前 24 h 尿蛋白定量比较,无显著性差异,具有可比性。治疗组治疗前和治疗后 24 h 尿蛋白定量比较,对照组治疗前和治疗后 24 h 尿蛋白定量比较,均无统计学差异。治疗组和对照组治疗后 24 h 尿蛋白定量比较有统计学差异($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h 尿蛋白定量/g	
		治疗前	治疗后
治疗	34	0.98 \pm 0.55	0.84 \pm 0.63 ¹⁾
对照	33	1.09 \pm 0.57	1.35 \pm 0.92

3 讨论

3.1 湿热是 CKD 的一个主要特征 慢性肾炎缠绵难愈反复发作,除责之于脾肾亏损外,湿热病邪已成为突出的矛盾。因为肺脾肾气化不利,水湿滞留是肾小球疾病的病理基础,水湿郁久易于化热,湿与热合即为湿热之邪;感受热毒之邪,热淫水湿蕴结,则湿从热化;气阴两虚者,气虚易留湿,阴虚易蕴热,故成湿热,而湿热之邪,亦易耗气伤阴,使之弥留难消;长期使用激素,或过用温补之品,使阴阳失调,气机拂郁,水湿不得宣行,湿与热合,亦成湿热之邪^[2]。慢性肾小球肾炎文本挖掘结果显示在挖掘提取到 103 个慢性肾小球肾炎证型中的湿热型出现频次较多,排名靠前(排第 7 名)^[4]。故慢性肾炎伴肾功能损害过程中,湿热是一个很重要的病邪,是 CKD 的一个主要特征。

3.2 肾病湿热特性及病机变化 慢性肾炎湿热型患者病情反复多变,迁延日久,缠绵难愈,无不是由湿热致病的特性所决定的。湿热为合邪,湿热胶织,缠绵于肾络,而发肾病。湿热合邪所引起的湿热证具有双重致病的特点,湿为阴邪,易阻气机,湿性重浊、黏滞、趋下,易袭阳位;热邪炎热燔灼。在慢性肾脏病病变进展过程中,湿热之邪起到了根本的作用,是其基本环节。肾为水脏,肾气不足,失于蒸腾气化,不能分清泌浊,以致水湿浊邪内聚,因虚致实。而邪实又常常损伤脾胃,脾为后天之本,脾虚运化失健,水湿内停,日久蕴而成浊,留贮体内。因肾不能

藏精泄浊,失于泄浊则肌酐、尿素氮等浊邪难除而堆积。浊邪犯中则恶心、吐逆,浊邪泛溢肌肤则见水肿。湿、水、浊等是慢性肾衰竭的常见病理产物,直接影响慢性肾衰竭的邪正消长和病程进展。

3.3 黄葵胶囊治疗慢性肾病的理论基础 黄葵胶囊为黄蜀葵花单方制剂,黄蜀葵花为《中国药典》2010 年版收载品种,功能清热利湿、消肿解毒,与慢性肾炎的病机合拍。现代药理学研究表明,黄葵的主要化学成分为 5 种黄酮类化合物单体,即槲皮素-3-洋槐双糖苷、槲皮素-3'-葡萄糖苷、金丝桃苷、梅斗皮素、杨梅黄素。黄葵胶囊具有减少尿蛋白^[5]、改善血脂紊乱^[6]、保护肾小管功能^[7]、减轻小管间质纤维化的病变程度、改善肾功能^[8]等作用,另发现应用黄葵胶囊联合激素和/或免疫抑制剂治疗有降低激素副作用的趋势^[9]。研究表明:黄葵胶囊能明显改善慢性肾炎湿热型患者的临床症状,降低 Scr、24 h 尿蛋白定量,使 GFR 有显著的增加^[10],并可改善 CKD III 期患者的微炎症状态^[11]。

3.4 黄葵胶囊对湿热型慢性肾炎 CKD III 期的疗效探讨 作者近期临床疗效观察显示:服用黄葵胶囊结合西药针对加重慢性肾脏病进展的危险因素治疗 37 例患者中,总有效率 78.38%,单用西药针对加重慢性肾脏病进展的危险因素治疗 36 例患者中,总有效率为 63.89%,两组比较具有统计学差异($P < 0.05$)。参看二组的 Ridit 值,可认为黄葵胶囊治疗组比对照组远期疗效好一些。二组治疗前血 SCr, BUN, GFR, 24 h 尿蛋白定量无显著性差异,说明二组慢性肾炎 CKD III 期患者的肾功能在进入临床观察前具有可比性。尽管二组治疗后血 SCr 没有统计学上的差异,但治疗组治疗后血 SCr 比治疗前下降,而对照组则上升,故治疗组治疗后的血 SCr 下降要优于对照组治疗后。治疗组治疗后 GFR 较治疗前明显升高($P < 0.01$)。治疗组治疗后的 24 h 尿蛋白定量下降要优于对照组治疗后($P < 0.05$)。本临床

研究观察 37 例患者经黄葵胶囊治疗后血 SCr、24 h 尿蛋白定量降低, GFR 明显升高; GFR 明显升高具有统计学意义。本研究表明黄葵胶囊能减少蛋白尿,改善肾功能,尤其能明显升高肾小球滤过率,具有稳定肾小球滤过率作用。

[参考文献]

- [1] 王海燕. 提高对于慢性肾脏病的认识、临床工作和研究水平[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(1): 1.
- [2] 何立群. 肾脏病中医辨治新探[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 97, 13.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 164.
- [4] 展俊平, 郑光, 姜森, 等. 文本挖掘探索慢性肾小球肾炎“证-症-方-药”相应规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 315.
- [5] 蒋易容, 张紫媛, 文集, 等. 黄葵胶囊治疗 IgA 肾病疗效和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(9): 1135.
- [6] 曹珊, 胡江平, 孙新宇. 黄葵胶囊对糖尿病肾病血脂成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 229.
- [7] 周红霞, 赵丽萍, 葛婷婷, 等. 黄葵胶囊对慢性肾脏疾病患儿肾小管功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(23): 2930.
- [8] 徐延平, 宋剑, 李彦华, 等. 黄葵胶囊对 5/6 肾切除大鼠肾间质纤维化中炎症因子表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(6): 533.
- [9] 陈万欣, 胡晓燕, 张志民, 等. 黄葵胶囊治疗原发性肾病综合征 30 例[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(3): 289.
- [10] 唐新妹, 曹和欣. 黄葵胶囊治疗湿热型慢性肾炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(16): 280.
- [11] 王锋, 范亚平, 俞燕, 等. 黄葵胶囊对慢性肾脏病 3 期患者微炎症状态的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(10): 1709.

[责任编辑 邹晓翠]

天津中医药大学期刊编辑部 2014 年征订启事

《天津中医药》月刊, 每期 8 元, 年定价 96 元, 联系电话: 022-59596310, 联系人: 张震之。邮局订阅: 邮发代号 6-83 电子邮件: zhongyiyao@vip.126.com, xuebaobj@126.com, 网址: http://www.tjzhongyiyao.com, 地址: 天津市南开区鞍山西道 312 号, 邮政编码: 300193。

《天津中医药大学学报》双月刊, 每期 6 元, 年定价 36 元, 联系电话: 022-59596310, 联系人: 张震之。邮局订阅: 邮发代号 6-153, 电子邮件: xuebaobj@vip.126.com, xuebaotxd@126.com, 网址: http://www.tjzhongyiyao.com, 地址: 天津市南开区鞍山西道 312 号, 邮政编码: 300193。