

益肾健脾方对中重度慢性肾脏病患者骨代谢的影响

白云*, 邱楚雄, 薛伟新, 毛辉

(广西中医药大学附属贺州医院, 广西 贺州 542899)

[摘要] **目的:**探讨益肾健脾方对慢性肾脏病脾肾气虚证3,4期(CKD 3,4期)肾功能和骨代谢的影响。**方法:**将80例CKD 3,4期患者随机按数字表法分为对照组和益肾健脾组各40例。对照组给予西医常规治疗,口服骨化三醇胶丸,0.25 μg/次,1次/d;维D₂乳酸钙片,0.16 g/次,1次/d。益肾健脾组在对照组治疗的基础上采用益肾健脾方内服,1剂/d,两组疗程均为3个月。检测治疗前后尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)和24 h尿蛋白定量(24 h Upr),并计算肾小球滤过率(eGFR);每月对脾肾气虚证进行评分;检测治疗前后全段甲状旁腺激素(iPTH)、血清Ca、血清磷(P)、骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(bAP)和瘦素(LP)水平。**结果:**益肾健脾组临床疗效总有效率为52.5%,优于对照组30%($P < 0.05$);益肾健脾组BUN,Scr和24 h Upr比治疗前下降($P < 0.05$),治疗后益肾健脾组Scr低于对照组($P < 0.05$);治疗后2,3个月益肾健脾组脾肾气虚证积分均低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后益肾健脾组血清Ca高于对照组,iPTH、血清磷P和BGP低于对照组($P < 0.05$);治疗后两组bAP和LP水平均比治疗前下降($P < 0.01$),益肾健脾组低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**益肾健脾方能改善CKD 3,4期患者肾功能,并对骨代谢紊乱有一定的调节作用。

[关键词] 慢性肾脏病;骨代谢异常;益肾健脾方;骨碱性磷酸酶;瘦素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0202-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190202

Effect of Yishen Jianpi Decoction on Bone Metabolism in Patients with Moderate and Severe Chronic Kidney Disease

BAI Yun*, QIU Chu-xiong, XUE Wei-xin, MAO Hui

(Hezhou Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Hezhou 542899, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Yishen Jianpi decoction on renal function and bone metabolism in patients with chronic kidney diseases stages 3 and 4 (CKD stages 3 and 4) combined with deficiency of spleen and kidney in Chinese medicinal syndrome. **Method:** Eighty patients were randomly divided into control group and Yishen Jianpi group of 40 patients each. Patients in control group received 0.25 μg of calcitriol pills plus 0.16 g of vitamin D₂ calcium lactate tablets po. Once daily for a total of 3 months as conventional western medicine treatment. Based on the conventional western medicine treatment, patients in Yishen Jianpi group received a modified Yishen Jianpi decoction one dose daily. Blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) and 24-hours urine protein ration (24 h) were detected before and after 3 month treatment. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. Deficiency syndrome of spleen and kidney was graded every month. Levels of intact parathyroid hormone (iPTH), blood calcium, serum phosphorus (P), bone gla protein (BGP), bone alkaline phosphatase (BAP) and leptin (LP) were detected. Before and after treatment. **Result:** The total clinical effective rate of 52.5% in Yishen Jianpi group was better than 30% in control group with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The levels of BUN, Scr and 24 h Upr after treatment in Yishen Jianpi group had a decrease than before treatment ($P < 0.05$), and the Scr in Yishen Jianpi group were lower than those in

[收稿日期] 20140612(172)

[通讯作者] *白云,在职硕士,副主任医师,从事中西医结合治疗糖尿病、脑病、肾病工作,Tel:13978407367,E-mail:yhwgtwg@163.com

control group ($P < 0.05$). The spleen and kidney deficiency scores in Yishen Jianpi group were significantly lower as compared with those after two or three month treatment in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The level of serum Ca in Yishen Jianpi group were higher ($P < 0.05$) and iPTH, serum P, BGP in Yishen Jianpi group were lower after treatment than those in control group ($P < 0.05$). The levels of serum BAP and LP had a decrease in two groups than before ($P < 0.01$), which was lower in Yishen Jianpi group than in control group ($P < 0.01$).

Conclusion: Yishen Jianpi decoction can improve the renal function of patients with CKD stages 3 and 4. Meanwhile, Yishen Jianpi decoction exerts certain adjustment to bone metabolic disorders.

[Key words] chronic kidney diseases; bone metabolic abnormalities; Yishen Jianpi decoction; bone alkaline phosphatase; leptin

慢性肾脏病(CKD)3,4期,是指肾小球滤过率(GFR)波动于 $15 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的阶段,是进展至终末期肾衰竭的关键时期,是防治尿毒症、延缓患者进入替代治疗的重要关口^[1]。现代医学对于早中期主要是控制饮食和对症治疗,以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物控制血压、保护肾脏,而对于终末期则是采用替代疗法,目前尚无根治本病的有效方法。继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)是CKD常见的并发症,表现为高甲状旁腺激素血症和钙磷代谢紊乱,引起矿物质-骨代谢异常,导致肾性骨营养不良(ROD)的出现,引起骨病及血管钙化后,增加心血管事件的发病率和死亡率,严重影响着患者的生存质量。钙磷代谢紊乱在早期即存在,且随疾病的进展而恶化,目前已经受到学者的重视^[2]。中医药在改善肾功能、延缓CKD进展、缓解患者临床症状、提高其生活质量等方面起着重要作用,近年来越来越受到学者的关注。脾肾不足是CKD病机根本,浊毒潴留是标实。中医认为肾主骨生髓,肾气的不足是导致ROD的原因^[2-3]。益肾健脾方是我科治疗CKD的临床经验方。本研究观察了益肾健脾方对中、重度CKD患者肾功能和骨代谢生化指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80例患者均来自贺州市中医医院肾病科2011年8月—2014年2月,随机按数字表法分为对照组和益肾健脾组各40例。对照组男25例,女15例;年龄 $43 \sim 66$ 岁,平均 (48.3 ± 9.5) 岁;病程 $5 \sim 14$ 年,平均 (7.6 ± 3.5) 年;CKD 3期26例,CKD 4期14例;原发病:慢性肾炎21例,高血压肾病9例,糖尿病肾病10例。益肾健脾组男23例,女17例;年龄 $41 \sim 69$ 岁,平均 (47.7 ± 10.2) 岁;病程 $5.5 \sim 17$ 年,平均 (8.2 ± 3.1) 年;CKD 3期25例,CKD 4期15例;慢性肾炎19例,高血压肾病12例,糖尿病肾病9例。两组患者年龄、性别、病程、病情

程度、原发病等一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国肾脏病学会2002年NKF-K/DOQI指南的慢性肾脏病诊断和分期标准^[4]:肾脏损伤超过3个月,伴或不伴肾小球滤过率下降,有肾脏病理学检查存在异常或有肾脏损伤的证据,CKD 3期:GFR $30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;CKD 4期:GFR $15 \sim 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.2.2 中医诊断标准(脾肾气虚证) 参照“慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定”^[5]。主证:腰膝酸软,倦怠乏力,浮肿难消,纳呆腹胀。次证:畏寒喜暖,夜尿清长,大便稀溏。

1.3 自拟纳入标准 ①符合CKD 3,4期西医诊断标准,且中医辨证为脾肾气虚证者;②年龄 < 70 岁;③全段甲状旁腺激素(iPTH) $> 7.7 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血清Ca $< 2.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,钙磷乘积 $< 4.52 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;④均取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①非高血压或慢性肾炎或糖尿病所致的CKD;②合并心、脑、肺、肝、造血系统等严重疾病;③合并恶性肿瘤、精神病患者和活动性结核病等疾病者;④合并其他疾病,需要长期接受免疫抑制治疗者;⑤已行透析治疗及肾移植患者。

1.5 治疗方法 两组均采用低磷、低盐饮食、优质低蛋白饮食;维持水、电解质和酸碱平衡;纠正肾性贫血,控制血糖、血脂;并用ACEI类或ARB类药物控制血压;骨化三醇胶丸(青岛正大海尔制药有限公司,批号200030491), $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,1次/d;维D₂乳酸钙片(通化兴华药业有限责任公司,批号22025916), $0.16 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,1次/d。益肾健脾组在对照组治疗的基础上内服益肾健脾方,基本方:党参30g,白术15g,山药15g,太子参30g,茯苓30g,杜仲15g,女贞子15g,补骨脂15g,淫羊藿10g,丹参20g,莪术10g,千斤拔15g。随证加减:湿浊肿甚者加

泽泻、石韦各 15 g; 湿热者加薏苡仁 30 g, 川牛膝 15 g; 热毒内结者加生大黄 10 g^(后下), 虎杖 15 g; 瘀血者加桃仁、川芎、当归各 10 g。常规水煎 2 次, 1 剂/d, 分早晚 2 次服用。两组疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标 ①肾功能监测 检测治疗前后尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和 24 h 尿蛋白定量(24 h Upr), 并计算肾小球滤过率(eGFR)。②脾肾气虚证评分^[5] 分为无、轻、中、重 4 级 0 分: 无症状; 1 分: 偶有症状但不明显, 不影响日常工作生活; 2 分: 症状较为常见, 轻度影响日常工作生活; 3 分: 症状严重, 频繁出现, 且影响工作及生活。每月评价 1 次。③iPTH、血清 Ca、血清磷(P)和骨钙素(BGP), 治疗前后各检测 1 次。④采用琼脂糖凝胶电泳法检测血清骨碱性磷酸酶(bAP)和采用酶联免疫吸附试验检测血清瘦素(LP), 治疗前后各检测 1 次。

1.7 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.8 疗效标准 临床疗效标准^[5] 显效: 临床症状积分减少 $\geq 60\%$, 内生肌酐清除率或肾小球滤过率增加 $\geq 30\%$, 血肌酐降低 $\geq 30\%$; 有效: 临床症状积分减少 $\geq 30\%$, 内生肌酐清除率或肾小球滤过率增加 $\geq 15\%$, 血肌酐降低 $\geq 15\%$ 。稳定: 临床症状有所改善, 积分减少 $< 30\%$, 内生肌酐清除率或肾小球滤过率无降低, 或增加 $< 15\%$, 血肌酐无增加, 或降低 $< 15\%$; 无效: 临床症状无改善或加重, 内生肌酐清除率或肾小球滤过率降低, 血肌酐增加。

总有效率 = (显效 + 有效 + 稳定) / 总例数 $\times 100\%$

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 益肾健脾组临床疗效总有效率为 52.5%, 对照组为 30%, 益肾健脾组优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 ($n = 40$)

组别	显效 /例	有效 /例	稳定 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	3	9	17	11	30.0
益肾健脾	6	15	13	6	52.5 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后肾功能检测比较 治疗后对照组 BUN, SCr 和 24 hUpr 比治疗前有一定的下降, 但差异无统计学意义, 益肾健脾组 BUN, SCr 和 24 hUpr 比治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗后益肾健脾组 SCr 低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 eGFR 均呈下降趋势, 但组间差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组不同时点脾肾气虚证积分比较 治疗后 2, 3 个月对照组脾肾气虚证积分比治疗前下降 ($P < 0.05, P < 0.01$), 益肾健脾组治疗 1, 2, 3 个月脾肾气虚证积分均比治疗前下降 ($P < 0.05, P < 0.01$); 治疗后 2, 3 个月益肾健脾组均低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 3。

2.4 两组治疗前后 iPTH, Ca, P 和 BGP 水平比较 治疗后两组 Ca 上升, iPTH, P 和 Ca, P 下降 ($P < 0.05$), 对照组 BGP 变化不明显, 益肾健脾组 BGP 下降; 治疗后益肾健脾组 Ca 高于对照组, iPTH, P 和 BGP 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 两组治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹	24 hUpr/mg	eGFR/mL·min ⁻¹
对照	治疗前	11.73 \pm 2.84	301.3 \pm 61.8	1653 \pm 475	33.9 \pm 10.2
	治疗后	10.85 \pm 3.03	278.5 \pm 52.9	1592 \pm 517	29.4 \pm 12.7
益肾健脾	治疗前	11.69 \pm 2.78	294.9 \pm 57.6	1661 \pm 493	34.1 \pm 10.8
	治疗后	10.24 \pm 2.91 ¹⁾	251.3 \pm 50.2 ^{1,2)}	1417 \pm 443 ¹⁾	31.5 \pm 11.6

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 3 两组不同时点脾肾气虚证评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	脾肾气虚证/分			
	治疗前	疗后 1 月	疗后 2 月	疗后 3 月
对照	16.6 \pm 4.3	15.7 \pm 4.2	14.8 \pm 4.5 ¹⁾	12.4 \pm 4.1 ²⁾
益肾健脾	17.0 \pm 5.1	14.2 \pm 4.5 ¹⁾	12.1 \pm 3.8 ^{2,3)}	7.4 \pm 3.6 ^{2,4)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与对照组同期比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表4 两组治疗前后 iPTH, Ca, P 和 BGP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	iPTH/pmol·L ⁻¹	Ca/mmol·L ⁻¹	P/mmol·L ⁻¹	Ca, P	BGP/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	9.47 ± 1.12	1.81 ± 0.24	1.61 ± 0.17	2.88 ± 0.53	7.41 ± 1.82
	治疗后	8.09 ± 0.85 ¹⁾	2.15 ± 0.29 ¹⁾	1.47 ± 0.15 ¹⁾	3.24 ± 0.61 ¹⁾	7.14 ± 1.73
益肾健脾	治疗前	9.53 ± 1.28	1.79 ± 0.22	1.60 ± 0.16	2.85 ± 0.48	7.36 ± 1.78
	治疗后	7.54 ± 0.72 ^{1,2)}	2.43 ± 0.25 ^{1,2)}	1.35 ± 0.12 ^{1,2)}	3.29 ± 0.50 ¹⁾	6.04 ± 1.15 ^{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⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后血清 BAP 和 LP 水平比较
治疗后两组血清 BAP 和 LP 水平均比治疗前有所下降 ($P < 0.01$), 益肾健脾组水平明显低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

表5 两组治疗前后血清 BAP 和 LP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	BAP/U·L ⁻¹	LP/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	46.7 ± 7.25	24.7 ± 4.22
	治疗后	40.2 ± 6.73 ¹⁾	20.5 ± 4.63 ¹⁾
益肾健脾	治疗前	48.3 ± 8.16	24.3 ± 4.36
	治疗后	31.9 ± 7.71 ^{1,2)}	16.8 ± 3.95 ^{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⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

CKD 包括钙、磷、iPTH、维生素 D 代谢异常, 骨转换、矿化、体积强度或线性生长异常, 血管或其他软组织钙化等几方面。CKD 中医学可归为“虚劳”、“骨痿”、“骨枯”等范畴。肾生骨髓, 其充在骨。《医经精义》曰:“骨内有髓、骨者髓所生, 肾藏精, 精生髓, 故骨者, 肾之所合也”。肾之精气的盛衰决定骨的强弱。而脾气不足, 则气血生化乏源, 后天之本不足, 肾失充养, 则髓不充骨, 导致骨的代谢障碍。而湿浊瘀毒阻滞经络, 骨失去正常血液的濡养作用。CKD 的治疗主要是防止高血磷、保持血钙水平在正常范围以及防止过多 iPTH 分泌, 维持体内钙、磷等矿物质代谢平衡, 保护骨骼健康。现代医学主要采取对症治疗, 包括饮食疗法, 磷结合剂, 活性维生素 D 类似物的应用, 合理调整血钙、磷、全段甲状旁腺激素水平, 这些疗法能改善部分症状, 但远期疗效仍然欠佳。

益肾健脾方中以党参、太子参、山药健脾益气; 白术、茯苓健脾、燥湿、利水; 补骨脂、淫羊藿补肾壮阳; 杜仲补肾强腰; 女贞子滋补肝肾; 千斤拔祛风湿、

强腰膝; 丹参、莪术活血化瘀。全方共奏健脾益气, 补肾壮骨, 化湿活血之功, 并根据不同的兼证随证加减。本组资料显示治疗后益肾健脾组 BUN, SCr 和 24 h Upr 比治疗前下降, 其中 SCr 水平明显低于对照组; 益肾健脾组在治疗后 2, 3 个月脾肾气虚证积分均明显低于对照组; 益肾健脾组临床疗效总有效率为 52.5% 优于对照组的 30%。BAP 是成骨细胞成熟和具有活性的标志, 是反映骨转换敏感性和特异性较强的指标, 与骨密度呈负相关。CKD 患者因 eGFR 下降多合并高 LP 血症, 后者促进了 CKD 患者骨量的丢失和肾性骨病的发展, 还能促进血管钙化^[12]。本研究显示治疗后益肾健脾组血清 Ca 高于对照组, iPTH, P, BGP, BAP 和 LP 水平低于对照组, 提示了益肾健脾方能改善 CKD 3, 4 期患者骨代谢紊乱的状况, 对肾性骨病具有一定的防治作用。

[参考文献]

- [1] 黎创, 徐鹏, 毛炜, 等. 论调补脾肾在慢性肾脏病 4 期治疗中的必要性[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2013, 15(5): 987.
- [2] 张凌. 慢性肾脏病钙磷代谢紊乱及骨病的处理[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(2): 113.
- [3] 傅奕. 中医药治疗慢性肾功能不全研究概况[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 1112.
- [4] Levey A S, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Ann Intern Med, 2003, 139(2): 137.
- [5] 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.

[责任编辑 何希荣]