

# 肾衰宁片对CKD3~4期患者转归的影响及作用机制

王晓靓, 孙毓蔓\*, 陈琳

(北华大学附属医院, 吉林 吉林 132000)

**[摘要]** **目的:**观察肾衰宁片对CKD3-4期患者转归的影响及对转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), 白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的影响。**方法:**132例慢性肾脏病 (CKD) 3~4期患者随机分为观察组 (67例) 和对照组 (65例), 对照组采用西医综合处理措施, 包括控制血脂、血压、血糖, 纠正贫血及钙磷代谢紊乱等, 并给予复方 $\alpha$ 酮酸片, 6~8片/次, 用餐期间整片吞服, 3次/d; 氯沙坦钾片, 100 mg/次, 1次/d, 口服。观察组在对照组的基础上加服肾衰宁片, 6片/次, 3次/d。连续治疗12个月或至CKD5期需要透析治疗。记录CKD3期转为CKD4期, CKD4转为CKD5期情况; 进行治疗前后中医证候评分和生活质量评分; 于治疗前和治疗6, 12个月检测尿素氮 (BUN), 血肌酐 (SCr), 血红蛋白 (Hb), 血浆白蛋白 (Alb), 24 h尿蛋白定量 (24 h Upr), eGFR, TGF- $\beta_1$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , SOD 和 GSH-Px。**结果:**观察组中医证候疗效总有效率为88.06%, 高于对照组的70.77% ( $P < 0.05$ ); 观察组疾病疗效总有效率为85.07%, 高于对照组的67.69% ( $P < 0.05$ ); 观察组终点事件发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组SF-36量表各维度评分均升高 ( $P < 0.01$ ), 并高于同期对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后6个月, 观察组Alb, Hb和eGFR均高于对照组, SCr低于同期对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后12个月, 观察组Alb, Hb和eGFR高于同期对照组水平 ( $P < 0.01$ ), BUN和SCr低于同期对照组水平 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 两组上述指标治疗后6, 12个月与治疗前差值比较, 组间差异显著 ( $P < 0.01$ ); 治疗后6, 12个月, 观察组TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta_1$ 均低于对照组, SOD和GSH-Px高于对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:**在西医常规综合治疗的基础上, 采用肾衰宁片长期干预CKD3-4期患者, 能起到延缓CKD病程的作用, 能提高患者的临床疗效和生活质量, 其作用机制可能与其减轻炎症反应, 提高机体的抗氧化能力有关。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 转归; 肾衰宁片; 对转化生长因子- $\beta_1$ ; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽过氧化物酶

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0159-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030159

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161117.1617.046.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-17 16:17

## Effect and Mechanism of Action of Shenshuaining Tablet to Prognosis of Patients at CKD3-4 Period

WANG Xiao-liang, SUN Yu-man\*, CHEN Lin

(The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Shenshuaining tablet on patients' prognosis during chronic kidney disease (CKD) at CKD3-4 stage and levels of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), superoxide dismutase (SOD) and glutathion peroxidase (GSH-Px). **Method:** Totally 132 patients at CKD3-4 stage were randomly divided into observation group (67 cases) and control group (65 cases) by random number table. Patients in control group got comprehensive western medicine therapy, including controlling blood lipid, blood pressure and blood glucose, correcting anemia and

**[收稿日期]** 20160616(014)

**[基金项目]** 吉林省面向农场和城市社区卫生计生适宜技术推广项目(2014S020)

**[第一作者]** 王晓靓, 硕士, 主管药师, 从事医院药学、临床药学工作, Tel:13844221931; E-mail:xiao3\_005@sina.com

**[通讯作者]** \* 孙毓蔓, 硕士, 副主任医师, 从事肾内科中西医结合临床工作, Tel:13359575333, E-mail:zhangwenyu2014@163.com

calcium-phosphorus metabolism disorder, and were provided with compound keto acid tablets during the meal, 6-8 tablets/time, 3 times/day, and losartan potassium tablets, 100 mg/time, 1 time/day. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Shenshuaining tablet, 6 tablets/time, 3 times/day. Courses of treatment were 12 months, or until the next dialysis treatment at CKD5 period. Patients' conditions from CKD3 to CKD4 and from CKD4 to CKD5 were recorded. Before and after treatment, scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and quality of live were recorded. And levels of blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), hemoglobin (Hb), plasma albumin (Alb), 24 hours' urine protein quantitation (Upr), eGFR, TGF- $\beta_1$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , SOD and GSH-Px were detected before treatment and at the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> month after treatment. **Result:** The total effect rate of TCM symptoms in observation group was 88.06%, which was higher than 70.77% in control group ( $P < 0.05$ ). The total effect rate of disease in observation group was 85.07%, which was higher than 67.69% in control group ( $P < 0.05$ ). And incidence rate of outcome event in observation group was 29.85%, which was lower than 49.23% in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, scores of SF-36 scale in observation group increased ( $P < 0.01$ ), which was higher than that in control group ( $P < 0.01$ ) in the same period. At the 6<sup>th</sup> month after treatment, levels of Alb, Hb and eGFR in observation group were higher than those in control group, and level of SCr was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). At the 12<sup>th</sup> month after treatment, levels of Alb, Hb and eGFR were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), and BUN and SCr were lower than those in control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with the data before treatment, there were statistical significant differences between two groups at the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> months after treatment ( $P < 0.01$ ), and levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and TGF- $\beta_1$  were higher than those in control group, and levels of SOD and GSH-Px were higher than those in control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** In addition to the routine western medicine therapy, Shenshuaining tablet can delay course of disease of patients at CKD3-4, and improve clinical effect and quality of live. Its mechanism of action may be correlated with relief in inflammatory response and improvement of antioxidant capacity.

[**Key words**] chronic kidney disease; prognosis; Shenshuaining tablet; transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); superoxide dismutase; glutathion peroxidase

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经成为全球性威胁健康的一种重要疾病,患病率达 8%~15%,其预后差、医疗费用大,现已成为危害人类健康的沉默杀手和重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。CKD 呈慢性进展性,部分患者发展成终末期肾病(ESRD),虽然透析和肾移植能改善 ESRD 患者症状,维持其生命,但巨大的医疗费用严重影响患者及其家庭成员的生活质量<sup>[1]</sup>。对于 CKD3 期和 CKD4 期患者,治疗原则为评价和治疗并发症,准备肾脏替代治疗,包括在生活方式干预的基础上,严格控制血压和血糖,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物具有降压及其独立于降压的肾脏保护作用,能延缓 CKD 进展,已经得到认可<sup>[2]</sup>。

中医学者根据 CKD 不同表现将其归为“水肿”、“癃闭”、“关格”、“虚劳”、“溺毒”等病证范畴,其病机多为脾肾虚衰,浊毒潴留<sup>[3]</sup>。中医应用整体观念和辨证论治的原则,实际临床中许多患者采用

中医中药治疗,并取得显著的临床效果。临床药理研究显示中药可以改善影响肾小球硬化、肾间质纤维化和肾动脉硬化的增恶因素,从而延缓 CKD 进展<sup>[4]</sup>;临床应用显示中药在改善蛋白水平,改善肾功能,缓解临床症状,提高生活质量,延缓 CKD 病程等方面均具有一定的优势<sup>[5]</sup>。肾衰宁片为上市中成药,具有益气健脾,活血化瘀,通腑泄浊之功,能改善慢性肾衰竭贫血、改善和保护肾功能、保护残存肾单位,延缓疾病进展<sup>[6]</sup>。本研究观察了在西医综合干预的基础上,加用肾衰宁片长期干预 CKD3~4 期患者,以评价其对 CKD3~4 期转归的影响,并从炎症反应方面探讨其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择北华大学附属医院 2013 年 2 月至 2015 年 2 月符合的 CKD3~4 期患者 146 例,以就诊先后按随机数字表分为对照组和观察组,各 73 例。对照组中男性 40 例,女性 33 例;年龄 48~67 岁,平均(56.9±9.4)岁,病程 2~7 年,平均

( $3.8 \pm 2.6$ )年;原发病:慢性肾小球肾炎 17 例,糖尿病肾病 15 例,高血压肾病 16 例,狼疮性肾炎 10 例,梗阻性肾病 10 例,其他 5 例;其中 CKD3 期 41 例,CKD4 期 32 例。观察组中男 38 例,女 35 例;年龄 45~70 岁,平均( $57.2 \pm 10.5$ )岁,病程 2.5~9 年,平均( $4.0 \pm 2.9$ )年;原发病:慢性肾小球肾炎 18 例,糖尿病肾病 15 例,高血压肾病 17 例,狼疮性肾炎 8 例,梗阻性肾病 8 例,其他 7 例;其中 CKD3 期 39 例,CKD4 期 34 例。两组患者年龄、病程、原发病、疾病分期等基线资料比较均无统计学意义,具有可比性。在观察随访期间对照组和观察组分别有 8 例和 6 例患者因转院、搬迁等原因无法联系而失访或脱落,对照组最终完成 65 例,观察组最终完成 67 例。

**1.2 诊断标准** ①CKD 诊断标准参照 2002 年美国国家肾脏基金会(NKF)制定的慢性肾脏病诊断和分期标准(K/DOQI 指南)<sup>[7]</sup>,CKD3 期,GFR  $30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;CKD4 期,GFR  $15 \sim 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,CKD5 期,GFR  $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 或透析。②脾肾气虚兼湿浊或(和)瘀血证参照 2006 年中华中医药学会肾病分会制定的《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》<sup>[8]</sup>。脾肾气虚,主证为腰膝酸软,倦怠乏力,浮肿难消,纳呆腹胀。次证为畏寒喜暖,夜尿清长,大便稀溏。舌淡紫。脉细涩,沉迟。湿浊证,恶心呕吐,口干口苦,纳呆腹胀,便干尿少。舌苔黄腻厚或干。脉弦滑。瘀血证,唇甲紫暗,肌肤甲错,腰痛固定或刺痛。舌质紫暗或舌有瘀点、瘀斑。脉涩或细涩。证型诊断需具备主证 2 项或次证 1 项,次证 2 项即可。

**1.3 纳入标准** 符合 K/DOQI 指南 CKD3~4 期诊断标准;符合脾肾气虚证辨证者,兼湿浊或(和)瘀血证者;年龄 45~70 岁,男女不限,原发病不限;能配合门诊随访,配合治疗,不加用方案规定外药物干预者;对饮食等非药物管理依从性良好,并取得患者知情,签署知情同意书。

**1.4 排除标准** 急性肾损伤,或肾移植术后;感染、酸中毒、电解质紊乱,血压( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ,  $1 \text{ mmHg} = 133.32 \text{ Pa}$ ),血糖(糖化血红蛋白 $\geq 7\%$ )等没有有效控制者;近 3 个月内使用过糖皮质激素、雷公藤制剂、免疫抑制剂治疗者;合并其他系统严重疾病需要紧急治疗者,精神病患者;对已知药物成分过敏者;妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女;同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组参照 K/DOQI 指南,给予

患者优质低蛋白、低磷饮食;口服复方 $\alpha$ 酮酸片(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字 H20041442),6~8 片/次,用餐期间整片吞服,3 次/d;控制血脂、血压、血糖,纠正贫血及钙磷代谢紊乱,维持水、电解质、酸碱平衡,防治感染。同时口服氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 H20000371),100 mg/次,1 次/d,口服。

观察组西医综合处理措施同对照组,并加用肾衰宁片(药物组成:太子参、黄连、制半夏、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草,山西德元堂药业有限公司,国药准字 Z20060030),6 片/次,3 次/d。疗程:连续 12 个月或至 CKD5 期需要透析治疗。研究期间若发生低血压( $90/60 \text{ mmHg}$ ),则暂停氯沙坦钾。

**1.6 观察指标** ①主要结局指标,记录 CKD3 期转为 CKD4 期和 CKD4 转为 CKD5 期情况。②次要结局指标,中医证候评分和生活质量。中医证候评分参照 Stanghellini 标准<sup>[8]</sup>,分为 4 级,分别记录 0~3 分;生活质量采用健康状况调查量表(SF-36),包括生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能、精神健康 8 个维度,各维度总分均为 100 分,得分越高表明生活质量越好。治疗前后各评价 1 次。③理化指标,包括尿素氮(BUN),血肌酐(SCr),血红蛋白(Hb),血浆白蛋白(Alb),24 h 尿蛋白定量(24 h Upr),并根据 SCr 计算 eGFR,  $eGFR = 175 \times [\text{肌酐}(\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1})]^{-1.234} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.179} \times \text{性别}(\text{男性} = 1, \text{女性} = 0.79)$ 。分别于治疗前、治疗后 6,12 个月各评价 1 次。④细胞因子,包括转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),其中 IL-6, TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta_1$  采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由南京建成生物科技公司提供,批号均为 20150641;SOD 和 GSH-Px 采用分光光度法测定,试剂盒由上海华医生物科技公司提供,批号均为 2015A0617。分别于治疗前、治疗后 6,12 个月各评价 1 次。⑤安全性评价,记录两组治疗期间发生不良事件,检测治疗前后肝功能和心电图。

**1.7 疗效标准**<sup>[8]</sup> 中医证候疗效标准,痊愈,证候疗效 $\geq 90\%$ ;显效,证候疗效 $\geq 70\%$ ,且 $< 90\%$ ;有效,证候疗效 $\geq 30\%$ ,且 $< 70\%$ ;无效,证候疗效 $< 30\%$ 。证候疗效 $= (\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) / \text{治疗前总积分} \times 100\%$ 。疾病疗效标准,显效,临床症状积分减少 $\geq 60\%$ ,SCr 降低 $\geq 20\%$ ;

有效,临床症状积分减少  $\geq 30\%$ , SCr 降低  $\geq 10\%$ ; 稳定,临床症状有所改善,积分减少  $< 30\%$ , SCr 无增加/降低  $< 10\%$ ; 无效,临床症状无改善或加重, SCr 增加。总有效率 = (显效 + 有效 + 稳定) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布资料的组间均数比较采用  $t$  检验,不符合正态分布的数据需采用非参数检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候疗效比较** 观察组中医证候疗效总有效率为 88.06%,高于对照组的 70.77% ( $\chi^2 = 6.062, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of effect of traditional Chinese medicine symptoms in two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	12	14	20	19	70.77
观察	67	26	22	11	8	88.06 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2,3 同)。

**2.2 两组患者疾病疗效比较** 观察组疾病疗效总有效率为 85.07%,高于对照组的 67.69% ( $\chi^2 =$

5.547,  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者疾病疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy in two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	15	17	12	21	67.69
观察	67	24	20	13	10	85.07 <sup>1)</sup>

**2.3 两组患者疾病转归情况比较** 观察组终点事件发生率为 29.85%,对照组为 49.23%,观察组终点事件发生率低于对照组 ( $\chi^2 = 5.191, P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者疾病转归情况比较

Table 3 Comparison of patients' prognosis in two groups

组别	例数	转为 CKD4 期/例	转为 CKD5 期/例	SCr 翻倍 /例	终点事件 发生率/%
对照	65	15	12	5	49.23
观察	67	10	7	3	29.85 <sup>1)</sup>

**2.4 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较** 与治疗前比较,治疗后对照组除生理功能、情感职能、精神健康外, SF-36 量表其他各维度评分均升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组 SF-36 量表各维度评分均升高 ( $P < 0.01$ ), 并高于同期对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 SF-36 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of scores of SF-36 scale in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	生理功能	生理职能	身体疼痛	总体健康
对照	65	治疗前	67.2 $\pm$ 14.8	65.1 $\pm$ 13.2	66.2 $\pm$ 16.8	66.8 $\pm$ 15.7
		治疗后	72.5 $\pm$ 18.3	73.2 $\pm$ 17.7 <sup>1)</sup>	77.9 $\pm$ 17.6 <sup>1)</sup>	75.6 $\pm$ 19.8 <sup>1)</sup>
观察	67	治疗前	65.8 $\pm$ 13.9	66.3 $\pm$ 14.7	65.8 $\pm$ 15.3	67.2 $\pm$ 14.8
		治疗后	85.0 $\pm$ 19.7 <sup>2,3)</sup>	83.9 $\pm$ 20.5 <sup>2,3)</sup>	88.6 $\pm$ 18.1 <sup>2,3)</sup>	89.6 $\pm$ 20.1 <sup>2,3)</sup>
组别	例数	时间	生命活力	社会职能	情感职能	精神健康
对照	65	治疗前	64.2 $\pm$ 16.1	64.2 $\pm$ 13.7	66.9 $\pm$ 15.6	62.5 $\pm$ 17.2
		治疗后	77.3 $\pm$ 18.5 <sup>1)</sup>	73.7 $\pm$ 17.5 <sup>1)</sup>	72.2 $\pm$ 20.4 <sup>1)</sup>	76.2 $\pm$ 20.3
观察	67	治疗前	63.5 $\pm$ 15.7	62.8 $\pm$ 14.9	65.3 $\pm$ 16.2	63.9 $\pm$ 15.7
		治疗后	88.4 $\pm$ 20.4 <sup>2,3)</sup>	87.4 $\pm$ 19.6 <sup>2,3)</sup>	90.2 $\pm$ 21.7 <sup>2,3)</sup>	89.0 $\pm$ 19.4 <sup>2,3)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与治疗后对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.5 两组患者 Alb, Hb, 24 h Upr, BUN, SCr 和 eGFR 变化情况比较** 治疗后 6 个月, 对照组 BUN 和 SCr 水平较治疗前升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), eGFR 水平较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ); 观察组 BUN 较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), eGFR 较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ); 与同期对照组比较, Alb, Hb 和 eGFR 均高于对照组, SCr 低于同期对照组 ( $P < 0.05$ )。

治疗后 12 个月, 对照组 Alb, Hb, eGFR 较治疗

前下降, 24 h Upr, BUN, SCr 较治疗前升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 观察组 Alb, Hb, BUN, SCr 较治疗前升高, eGFR 较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ); 观察组 Alb, Hb 和 eGFR 高于同期对照组水平 ( $P < 0.01$ ), BUN 和 SCr 低于同期对照组水平 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 5。

**2.6 两组患者治疗后血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta_1$ , SOD 和 GSH-Px 水平比较** 治疗后 6 个月, 对照组

表 5 两组患者不同时间点 Alb, Hb, 24 h Upr, BUN, SCr 和 eGFR 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of levels of Alb, Hb, 24 h Upr, BUN, SCr and eGFR in two groups at different time point ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Alb/g·L <sup>-1</sup>	Hb/g·L <sup>-1</sup>	24 h Upr/mg	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	SCr/μmol·L <sup>-1</sup>	eGFR/mL·min <sup>-1</sup>
对照	65	治疗前	36.3 ± 4.8	96.3 ± 12.4	1 841 ± 482	18.8 ± 4.2	426.5 ± 61.8	39.5 ± 7.1
		疗后 6 个月	35.7 ± 5.9	92.7 ± 11.8	1 810 ± 416	21.6 ± 5.1 <sup>1)</sup>	501.6 ± 75.2 <sup>2)</sup>	33.1 ± 6.2 <sup>2)</sup>
		疗后 12 个月	34.2 ± 6.3 <sup>1)</sup>	88.2 ± 13.5 <sup>1)</sup>	1 995 ± 394 <sup>1)</sup>	24.7 ± 5.7 <sup>2)</sup>	651.5 ± 84.9 <sup>2)</sup>	24.6 ± 4.4 <sup>2)</sup>
		疗后 6 个月 - 疗前	-1.3 ± 0.5	-4.5 ± 2.1	-28.6 ± 13.5	2.9 ± 0.9	74.9 ± 34.5	-6.5 ± 1.8
		疗后 12 个月 - 疗前	-2.0 ± 0.8	-8.1 ± 2.4	152.1 ± 60.3	6.0 ± 1.4	228.7 ± 46.8	-15.3 ± 3.0
观察	67	治疗前	36.5 ± 5.0	95.8 ± 11.7	1 849 ± 455	18.6 ± 4.3	436.7 ± 65.9	38.8 ± 6.8
		疗后 6 个月	37.8 ± 5.5 <sup>3)</sup>	100.5 ± 13.2 <sup>3)</sup>	1 741 ± 393	20.1 ± 5.5 <sup>1)</sup>	451.6 ± 72.1 <sup>3)</sup>	35.6 ± 5.7 <sup>1,3)</sup>
		疗后 12 个月	40.3 ± 6.1 <sup>2,4)</sup>	101.3 ± 12.6 <sup>1,4)</sup>	1 796 ± 347	22.7 ± 5.0 <sup>2,3)</sup>	572.1 ± 79.4 <sup>2,4)</sup>	27.6 ± 6.4 <sup>2,4)</sup>
		疗后 6 个月 - 疗前	1.3 ± 0.4 <sup>4)</sup>	4.7 ± 0.9 <sup>4)</sup>	-104.3 ± 38.6 <sup>4)</sup>	1.6 ± 0.5 <sup>4)</sup>	16.3 ± 6.8 <sup>4)</sup>	-3.3 ± 0.7 <sup>4)</sup>
		疗后 12 个月 - 疗前	3.8 ± 0.7 <sup>4)</sup>	5.8 ± 1.2 <sup>4)</sup>	-153.2 ± 49.4 <sup>4)</sup>	4.0 ± 0.9 <sup>4)</sup>	134.8 ± 30.6 <sup>4)</sup>	-11.3 ± 2.4 <sup>4)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与同期对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 6 同)。

血清 TNF-α, IL-6, SOD 和 GSH-Px 水平较治疗前均下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 观察组 TNF-α, IL-6 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平较治疗前下降, 并低于同期对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 观察组 SOD 和 GSH-Px 高于同期对照组水平 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

治疗后 12 个月, 对照组血清 TNF-α, IL-6, SOD

和 GSH-Px 水平低于治疗前 ( $P < 0.01$ ), TGF-β<sub>1</sub> 水平较治疗升高 ( $P < 0.01$ ); 观察组 TNF-α, IL-6, TGF-β<sub>1</sub> 和 GSH-Px 低于治疗前, 并低于同期对照组 ( $P < 0.01$ ); GSH-Px 高于同期对照组水平 ( $P < 0.01$ ); 观察组 SOD 水平高于同期对照组水平 ( $P < 0.04$ )。见表 6。

表 6 两组患者治疗后血清 TNF-α, IL-6, TGF-β<sub>1</sub>, SOD 和 GSH-Px 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of levels of TNF-α, IL-6, TGF-β<sub>1</sub>, SOD and GSH-Px in two groups at different time point ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	TNF-α/ng·L <sup>-1</sup>	TGF-β <sub>1</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	GSH-Px/U·L <sup>-1</sup>
对照	65	治疗前	125.8 ± 31.9	119.7 ± 42.5	1 105.3 ± 218.3	69.2 ± 11.4	187.2 ± 19.5
		疗后 6 个月	95.4 ± 24.7 <sup>2)</sup>	84.6 ± 19.1 <sup>2)</sup>	1 067.8 ± 202.6	63.7 ± 9.9 <sup>1)</sup>	169.8 ± 15.1 <sup>2)</sup>
		疗后 12 个月	101.5 ± 20.2 <sup>2)</sup>	93.13 ± 16.5 <sup>2)</sup>	1 241.2 ± 251.7 <sup>1)</sup>	58.3 ± 10.5 <sup>2)</sup>	154.6 ± 15.8 <sup>2)</sup>
观察	67	治疗前	131.7 ± 36.7	115.3 ± 40.7	1 172.6 ± 225.8	70.7 ± 12.1	181.4 ± 20.8
		疗后 6 个月	81.2 ± 20.5 <sup>2,4)</sup>	70.3 ± 15.2 <sup>2,4)</sup>	949.6 ± 181.6 <sup>2,3)</sup>	68.4 ± 10.1 <sup>3)</sup>	174.8 ± 16.3 <sup>3)</sup>
		疗后 12 个月	80.8 ± 19.4 <sup>2,4)</sup>	69.9 ± 12.6 <sup>2,4)</sup>	1 062.6 ± 221.8 <sup>1,3)</sup>	65.6 ± 12.7 <sup>4)</sup>	169.6 ± 15.1 <sup>1,3)</sup>

2.7 安全性评价 对照组和观察组分别有 3 例和 2 例患者出现头晕、头痛, 判断均可能与氯沙坦钾有关; 两组均分别有 2 例患者出现咳嗽, 程度均为轻度, 判断均与氯沙坦钾有关。未发现与肾衰宁片有关不良反应。两组均无严重不良事件发生。

### 3 讨论

氯沙坦为 ARB 类药物, 通过阻断血管紧张素受体, 抑制肾素血管紧张素系统 (RAS) 系统, 能扩张出球小动脉降低肾小球内压和肾小球滤过压, 有利于达到降低蛋白尿、保护肾功能目的; 还能阻断 RAS 激活引起肾小球细胞系膜增多、系膜基质增多、近端小管细胞肥大或增殖, 抑制肾小球硬化及间质纤维化, 延缓肾功能损伤的进展; 还能抑制全身或肾脏局部免疫炎症反应, 抑制肾小球系膜细胞增生, 减轻肾小管间质炎症细胞浸润, 减轻肾小球硬化及小管间质纤维化; 起到保护肾脏、延缓肾脏病进展的作用<sup>[9-10]</sup>。但不管是 ARB 还是 ACEI 类药物, 其作用

均有限, 特别是对 CKD4 期患者, 其肾功能的损害呈进行性进展, 因此临床需要采取更多积极有效的措施以干预 CKD 的进展, 延缓病程。中医认为 CKD 各期患者均为本虚标实, 本虚均以脾肾气虚证为主要证候, 标实均以湿浊、血瘀出现频次数为高, 由于脾肾俱病导致气机失调、血行失畅、水液代谢紊乱, 从而产生了新的病理产物, 在 CKD 患者中常见的有湿、浊、瘀、毒等, 从 CKD3 期到 5 期, 随着病情的加重, 脾肾阳虚证、浊毒内蕴证的临床表现逐渐明显, 且各证兼杂较常见<sup>[11-12]</sup>。

肾衰宁片由太子参、大黄、丹参等 10 味中药组成, 方中太子参益气健脾补肺, 冬虫夏草扶正培元, 补益脾肺; 法半夏、陈皮、茯苓燥湿健脾, 红花、丹参、牛膝活血化瘀通络, 黄连、大黄清热燥湿, 通下泻浊, 甘草调和诸药, 全方标本兼治, 共奏健脾益气, 扶正培元, 清湿热, 降湿浊, 通血脉之功。前期的研究显示肾衰宁各种制剂单独或联合中、西药广泛于各期

各种 CKD 的治疗,均显示出一定的疗效,且安全,但多个研究均是短期观察(3 个月左右),鲜见超过 6 个月的评价,结局指标也鲜见有终点指标,多用以替代指标<sup>[13]</sup>,本研究观察了 CKD3~4 期患者在 12 个月的周期中服用肾衰宁片后对疾病转归的影响,旨在为临床使用肾衰宁片提供证据。

本研究显示治疗后观察组终点事件(CKD3 期转为 CKD4 期,CKD4 转为 CKD5 期)发生率低于对照组,呈负相关,提示了肾衰宁片的使用,延缓了 CKD 的进程,减少了终点事件的发生,患者长期服用肾衰宁片,获益显著。治疗后观察组中医证候疗效总有效率高于对照组;观察组疾病疗效总有效率高于对照组,提示肾衰宁片的使用提高了疾病和中医证候疗效。治疗后观察组 SF-36 量表各维度评分均升高,并高于同期对照组,说明了肾衰宁片提高了患者的生活质量。

治疗后 6 个月,观察组 Alb, Hb 和 eGFR 均高于对照组, SCr 低于同期对照组,在治疗后 12 个月,观察组 Alb, Hb 和 eGFR 高于同期对照组水平, BUN 和 SCr 低于同期对照组水平。提示肾衰宁片使用对患者的 Alb, Hb 具有稳定和升高的作用,可能与本品发挥健脾益气作用有关;同时也提示了肾衰宁片对患者的肾功能具有稳定和保护作用。

微炎症状态是导致慢性肾功能衰竭并发心脑血管疾病、营养不良的主要因素,也是 CKD 进展或死亡的重要原因。TNF- $\alpha$  和 IL-6 均是重要的致炎因子,在 CKD 进展中起着重要的作用<sup>[14]</sup>。氧化应激也在肾病的发生和发展及其并发症的发生中具有十分重要的作用, SOD 和 GSH-Px 均是抗氧化剂,代表着机体清除自由基的能力,能够阻断脂质过氧化的链式反应,清除有害氧自由基的毒性<sup>[15-16]</sup>。TGF- $\beta_1$  是最强的致肾纤维化的细胞因子之一,能促进系膜区基质沉积,促进肾小球进行性硬化<sup>[17]</sup>。本组资料显示治疗后 6, 12 个月观察组 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 TGF- $\beta_1$  均低于对照组, SOD 和 GSH-Px 高于对照组,提示肾衰宁片减轻了微炎症反应,具有提高抗氧化能力,减轻肾的纤维化。

综上,在西医常规综合治疗的基础上,采用肾衰宁片长期干预 CKD3 期和 CKD4 期患者,能起到延缓 CKD 病程的作用,可提高临床患者的临床疗效和生活质量,安全性良好,其作用机制可能与其减轻炎症反应,提高机体的抗氧化能力有关。

[参考文献]

[1] 谢院生,章友康.慢性肾脏病非透析治疗专家圆桌会

议纪要[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(1):1-2.

- [2] Levey A S, de Jong P E, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1):17-28.
- [3] 白云,邱楚雄,薛伟新,等.益肾健脾方对中重度慢性肾脏病患者骨代谢的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(19):202-205.
- [4] 窦晨辉,万毅刚,孙伟,等.中药延缓慢性肾脏病进展的机制[J].*中国中药杂志*, 2009, 34(8):939-943.
- [5] 赵珍,麻金木,程松.中医药治疗慢性肾脏病 3~4 期研究进展[J].*湖南中医杂志*, 2013, 29(9):137-139.
- [6] 汤伟.肾衰宁片治疗慢性肾衰竭临床研究[J].*西部中医药*, 2011, 24(12):1-3.
- [7] Eknayan G, Levin N W. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(1):S1-S266.
- [8] 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):8-10.
- [9] 高波,刘昌华,徐道亮.氯沙坦对肾小管损害保护作用的观察[J].*海南医学院学报*, 2012, 18(12):1739-1740.
- [10] 陈欣,谢玉贤,祝远婷,等.氯沙坦钾联合金水宝胶囊治疗 2 型糖尿病肾病的疗效观察[J].*皖南医学院学报*, 2010, 29(5):352-354.
- [11] 张蕾,刘旭生.195 例慢性肾脏病 3~5 期中医证候分布规律探析[J].*辽宁中医杂志*, 2012, 39(6):980-983.
- [12] 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):987-989.
- [13] 陈子林.肾衰宁治疗慢性肾功能衰竭的系统评价[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [14] 成晓萍,于小勇,程小红,等.益血降浊汤对慢性肾脏病 4 期微炎症状态的影响[J].*陕西中医*, 2015, 36(4):399-401.
- [15] 王荣珍,梁昭红,刘天喜.慢性肾脏病患者肾功能与微炎症及氧化应激的相关性[J].*兰州大学学报:医学版*, 2011, 37(1):62-66.
- [16] 沈文清,邢艳芳,黄丽,等.微炎症及氧化应激对慢性肾脏病患者肾功能的影响[J].*中国临床医学*, 2012, 19(5):500-501.
- [17] 陶志虎,曹秋彩,谢永祥,等.白芍总苷胶囊对慢性肾脏病患者 IL-6、TGF- $\beta_1$  的影响[J].*中医杂志*, 2014, 55(9):772-774.

[责任编辑 张丰丰]