

参乌益肾片对慢性肾脏病4-5期肾间质纤维化和微炎症状态的影响观察

王敏¹, 张立元^{1*}, 马国平², 董洪民¹, 尹晶³

(1. 连云港市第一人民医院, 江苏连云港 222002; 2. 江苏省中医院, 南京 210029;
3. 江南大学附属医院, 江苏无锡 214122)

【摘要】 目的:评价参乌益肾片治疗慢性肾脏病(CKD)4-5期非透析脾肾气虚证患者的疗效与安全性,及对肾间质纤维化(RIF)和微炎症状态的影响。方法:将120例患者随机按数字表法分为观察组和对照组各60例。对照组除去脱落/失访2例,完成58例,观察组脱落/失访1例、剔除1例,完成58例。两组均给予西医综合治疗。对照组口服参乌益肾片模拟药,4片/次,3次/d;观察组口服参乌益肾片,4片/次,3次/d。两组疗程均连续治疗6个月或至肾替代治疗,并随访6个月。每月测量血肌酐(SCr),并计算肾小球滤过率(eGFR);记录12个月内肾替代(透析或肾移植)情况,进展情况(CKD 4期进展至CKD 5期),减轻情况(CKD5期转为4期或4期转为3期);检测治疗前后尿素氮(BUN),血红蛋白(Hb),血浆白蛋白(ALB),尿蛋白定量(24 h Up)和尿酸(UA)水平;进行治疗前后脾肾气虚证评分;检测治疗前后转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),结缔组织生长因子(CTGF),血清Klotho蛋白,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1(Lkn-1)和白细胞介素-12(IL-12)水平,并进行安全性评价。结果:治疗后3个月和6个月,两组患者SCr持续升高($P<0.01$),eGFR持续下降($P<0.01$);与对照组比较,观察组SCr低于同期对照组($P<0.01$),eGFR高于同期对照组($P<0.01$);在12个月观察期间,观察组CKD减轻率为13.79%(8/58),高于对照组的1.72%(1/58),CKD进展率为11.43%(4/35),低于对照组的31.58%(12/38)($P<0.05$);观察组BUN,24h Up和UA水平均低于对照组($P<0.01$),Hb和ALB水平均高于对照组($P<0.01$);观察组疾病疗效优于对照组($Z=2.051, P<0.05$);观察组TGF- β_1 ,CTGF水平均低于对照组($P<0.01$),Klotho水平高于对照组($P<0.01$);观察组TNF- α ,IL-6,Lkn-1和IL-12水平均低于对照组($P<0.01$);研究期间未发现与参乌益肾片相关不良反应。结论:参乌益肾片治疗CKD4-5期非透析(脾肾气虚证)患者能延缓肾功能下降和CKD进展的速度,并能逆转部分患者肾功能进展,降低疾病进展的风险因素,并具有减轻微炎症状态和抗RIF,保护或改善肾功能作用,临床疗效优于安慰剂,且使用安全。

【关键词】 慢性肾脏病;脾肾气虚证;参乌益肾片;肾间质纤维化;微炎症状态;疾病转归

【中图分类号】 R289;R25;R256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2020)23-0125-06

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20200931

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200618.0850.001.html>

【网络出版日期】 2020-6-18 10:52

Effect of Shenwu Yishenpian on Renal Interstitial Fibrosis and Micro-inflammatory State in Chronic Kidney Disease 4-5 Stage

WANG Min¹, ZHANG Li-yuan^{1*}, MA Guo-ping², DONG Hong-min¹, YIN Jing³

(1. The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China;

2. Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

【Abstract】 **Objective:** To discuss the efficacy and safety of Shenwu Yishenpian on stage 4-5 chronic kidney disease-nondialysis (CKD) with deficiency of spleen and kidney Qi, and the effect on renal interstitial

【收稿日期】 20200527(015)

【基金项目】 江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(CXLX11_0745)

【第一作者】 王敏,副主任中药师,从事中成药在临床应用中不良反应监测工作,E-mail:lygzhangjian99@163.com

【通信作者】 *张立元,博士,主任医师,从事急慢性肾病的临床诊疗工作,E-mail:365380858qq.com

fibrosis (RIF) and microinflammation. **Method:** One hundred and twenty patients were randomly divided into observation group and control group. A total of 58 patients in control group completed the treatment (including 2 patients falling off or lost). And 58 patients in observation group completed the treatment (including 1 patient was falling off or lost visit, and 1 eliminated). Both groups got comprehensive treatment of western medicine. Patients in control group got simulated medicine of Shenwu Yishenpian, 4 pieces/time, 3 times/day. Patients in observation group got Shenwu Yishenpian, 4 pieces/time, 3 times/day. The treatment lasted for 6 months until the renal replacement therapy, and the 6-month follow-up was recorded. For every month, blood creatinine (SCr) was detected, and glomerular filtration rate (eGFR) were calculated. The 12-month renal replacement (dialysis or kidney transplantation), progress (CKD4 to CKD5) and mitigation (CKD5 to CKD4 or CKD4 to CKD3) were recorded. Before and after treatment, levels of urea nitrogen (BUN), hemoglobin (HB), plasma albumin (ALB), urine protein quantity (24 hUp) and blood uric acid (UA) levels were detected, deficiency of spleen kidney Qi was scored, and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), connective tissue growth factor (CTGF), serum Klotho, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (Lkn-1) and interleukin-12 (IL-12) were detected. And the safety was evaluated. **Result:** At the 3th and 6th after treatment, SCr in two groups increased ($P<0.01$), while eGFR decreased ($P<0.01$). Compared with control group, SCr was less than that in control group ($P<0.01$), whereas eGFR was higher than that in control group ($P<0.01$). During 12 months of observation, the reduction rate of CKD was 13.79% (8/58), which was higher than 1.72% (1/58) in control group. The progress rate of CKD was 11.43% (4/35), which was lower than 31.58% (12/38) in control group ($P<0.05$). Levels of BUN, 24 hUp and UA were lower than those in control group ($P<0.01$), while levels of Hb and ALB were higher than those in control group ($P<0.01$). Effect in observation group was better than that in control group ($Z=2.051$, $P<0.05$). And levels of TGF- β_1 , CTGF, TNF- α , IL-6, Lkn-1 and IL-12 were lower than those in control group ($P<0.01$), and level of Klotho was higher than that in control group ($P<0.01$). There was no adverse reaction relating to Shenwu Yishen Pian. **Conclusion:** Shenwu Yishenpian can delay the progress of renal function and CKD, reverse the progress of renal function in some patients, reduce the risk factors of disease progress, reduce the state of micro inflammation and resist RIF, and protect or improve renal function. Its clinical effect is better than placebo, and it is safe to use.

[Key words] chronic kidney disease; deficiency of spleen and kidney Qi; Shenwu Yishenpian; renal interstitial fibrosis; micro inflammatory state; prognosis of disease

慢性肾脏病(CKD)是以肾脏结构异常和功能逐渐丧失为特征的慢性进展性疾病,调查显示我国城镇居民CKD未标化患病率为13.21%,农村居民为11.90%,且总体患病率被低估^[1]。除高患病率外,CKD还具有知晓率低、预后差和医疗费用高的特点,可进展至终末期肾病(ESRD),最终需要靠透析或肾移植来维持生命,成为严重危害人类健康的疾病^[2]。根据肾小球滤过率(eGFR)将CKD分为5期,当病情进展至3期,病情进展较快,eGFR下降速率持续大于每年 $5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,目前临床无特异的治疗措施,主要以控制危险因素为主,并给予调整生活方式、防治并发症等处理,以延缓CKD进展,若至尿毒症阶段可选择透析治疗^[2-3]。

根据CKD不同临床表现,可归为中医学水肿、尿血、肾风、癃闭、关格、肾劳等病证,名医邹云翔,

国医大师邹燕勤、朱良春等教授认为本病乃外感六淫、疮毒及药毒等损伤肾气,形成虚实夹杂之证,病情反复、迁延不愈,以脾肾两虚为本,脾气散精,藏精于肾,脾肾气虚则转输无力,水液内停,滋生湿热,湿热蕴结,变生瘀血,关键病机在于脾肾虚衰,浊毒滞留,浊毒主要是指湿、瘀、毒等标实,是加重病变的重要病理要素,因此以益肾为本,辅以健脾,并注重化湿泄浊、祛瘀通络之法^[4-5]。中医在整体观念和辨证论治指导下诊治CKD,对延缓肾功能的进行性减退,推迟或者阻止ESRD发生,延缓肾替代时间,改善并发症,提高生活质量等方面显示了独特的疗效^[6]。参乌益肾片为上市中成药,具有补肾健脾,活血利湿之功,用于慢性肾衰竭非透析患者的治疗,本品正是基于邹云翔教授的“保肾甲丸”“保肾乙丸”验方开发而成,实验研究显示本品具有

保护肾小管、肾间质作用,减轻肾小球损害,抑制肾小球硬化,可改善血液动力学、抑制细胞增殖,抑制系膜细胞增殖和促使其凋亡的作用;多中心临床研究显示用于慢性肾衰竭(代偿期、失代偿期和衰竭期)非透析患者可降低尿素氮(BUN),血肌酐(SCr)水平,减少尿蛋白丢失,提高内生肌酐清除率,还能改善营养状况,且安全性好^[7-8]。本研究进一步评价了参乌益肾片对于CKD4-5期非透析(脾肾气虚证)患者肾功能的保护机制及对病情转归的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料 研究经连云港市第一人民医院伦理委员审查批准(批号20160208-01)。共纳入2016年4月至2019年3月该院肾病科的120例符合要求的患者作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各60例。对照组男33例,女27例;年龄45~70岁,平均(58.24±6.37)岁,病程4~10年,平均(5.37±0.62)年;CKD 4期38例,CKD 5期22例;原发病有慢性肾小球肾炎/肾盂肾炎26例,高血压肾病16例,糖尿病肾病10例,其它原因8例。观察组男30例,女30例;年龄47~70岁,平均(59.16±6.53)岁,病程3~12年,平均(5.44±0.65)年;CKD 4期35例,CKD 5期25例;原发病:慢性肾小球肾炎/肾盂肾炎25例,高血压肾病15例,糖尿病肾病11例,其他原因9例。两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 慢性肾脏病(CKD)诊断标准与分期参照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)制定慢性肾脏病定义及分期标准^[9]。肾脏结构或功能异常>3个月,肾损伤标志或GFR持续异常超过3个月,可诊断为CKD。临床分期标准为CKD 4期,肾小球滤过率(eGFR) (15~29)mL·min⁻¹·1.73 m⁻², CKD 5期,GFR<15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。

1.2.2 脾肾气虚证诊断标准 参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定》^[10]制定。主证见腰膝酸软,倦怠乏力,神疲懒言,浮肿难消,纳呆腹胀。次证见畏寒喜暖,夜尿清长,大便稀溏,舌质淡紫。脉细涩,沉迟。主证3项+次证2项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合CKD诊断标准,CKD 4期或CKD 5期患者;②eGFR在5~29 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²的非透析期患者;③符合脾肾气虚辨证标准;④年龄45~70岁,性别不限;⑤近3个月SCr变化在15%之内,血红蛋白(Hb)>100 g·L⁻¹,无严重酸中毒

发生;⑥糖尿病、高血压等原发病控制稳定;⑦患者同意本研究治疗,加入慢性病管理,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并急性感染、慢性传染病如结核者,存在手术、创伤应激者;②已经采用肾移植者或有急性肾损伤者;③合并心血管、肝功能、血液系统、神经系统、消化系统、呼吸系统严重疾病者;④近3个月使用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者;⑤恶性肿瘤、精神病、沟通认知功能障碍者;⑥严重过敏体质,对研究已知药物有使用禁忌者;⑦同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 参照指南^[2,9]给予调整生活方式、营养治疗、控制风险因素(血脂、高尿酸、血压、血糖等)和防治并发症的综合处理措施。控制蛋白尿口服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217),80 mg/次,1次/d;和复方 α -酮酸片(南京白敬宇制药有限责任公司,国药准字H2010328)6片/次,用餐期间整片吞服,3次/d。对照组口服参乌益肾片模拟药(由淀粉、糊精、调味剂、色素等组成,连云港市第一人民医院制剂室,批号201601001),4片/次,3次/d。观察组口服参乌益肾片(江苏聚福康缘医药有限公司,国药准字Z20100051),4片/次,3次/d。两组疗程均连续治疗6个月或至肾替代治疗,并随访6个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①测量SCr采用贝克曼全自动生化分析仪,早晨空腹抽取静脉血2 mL进行酶法检测,试剂盒(惠氏公司,批号201810074),每个月检测1次。并采用CKD-EPI公式计算eGFR^[9]。②CKD转归情况,记录12个月内肾替代(透析或肾移植)情况,进展情况(CKD4期进展至CKD5期),减轻情况(CKD5期转为4期或4期转为3期)。

1.6.2 次要疗效指标 ①理化指标检测尿素氮(BUN),血红蛋白(Hb),血浆白蛋白(ALB),24 h尿蛋白定量(24 hUp),血尿酸(UA)。治疗前后各比较1次。②脾肾气虚证评分参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[10],各症状分为无、轻、中、重4级,主证记0,2,4,6分,次证记0,1,2,3分。治疗前后各比较1次。

1.6.3 机制探讨 ①抗肾间质纤维化(RIF)作用检测治疗前后转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),结缔组织生长因子(CTGF)和血清Klotho蛋白,均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(武汉华美生物工程公司,批号分别为201811082,201811341,20181205723)。

②对微炎症状态的影响,检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1(Lkn-1)和白细胞介素12(IL-12),均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号分别为201902406,201902758,201902362,201902825)。

1.7 安全性评价 记录治疗期间不良反应,检测治疗前后肝功能、心电图等安全指标。

1.8 疗效标准 参照文献[10]制定。显效为脾肾气虚证积分减少 $\geq 60\%$,eGFR增加 $\geq 30\%$;有效为脾肾气虚证积分减少 $\geq 30\%$,eGFR增加 $\geq 15\%$;稳定为脾肾气虚证症状有所改善,积分减少 $< 30\%$,eGFR增加 $< 15\%$;无效为脾肾气虚证症状无改善或加重,eGFR下降。

1.9 统计学处理 数据采用SPSS 20.0统计软件分析,计数资料以 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用t检验,多个时点比较,采用重复测量的方差分析,方差不齐采用秩和检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例完成情况 对照组除去脱落/失访2例、剔除0例,完成58例,观察组脱落/失访1例、剔除1例,完成58例。

2.2 两组患者不同时点SCr和eGFR变化比较 治疗后3个月和6个月,两组患者SCr持续升高($P<0.01$),eGFR持续下降($P<0.01$);观察组治疗后3个月和6个月SCr低于同期对照组($P<0.01$),eGFR高于同期对照组($P<0.01$)。见表1。

2.3 两组患者CKD转归情况比较 在12个月观察期间,观察组CKD减轻率为13.79%(8/58),高于对

表1 两组患者不同时点SCr和eGFR变化比较($\bar{x}\pm s, n=58$)

Table 1 Comparison of changes of SCr and eGFR at different time points ($\bar{x}\pm s, n=58$)

| 组别 | 时间 | SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | eGFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$ |
|----|-------|--|---|
| 对照 | 治疗前 | 477.62 \pm 54.18 | 19.71 \pm 2.14 |
| | 疗后3个月 | 581.15 \pm 62.43 ¹⁾ | 16.53 \pm 1.87 ¹⁾ |
| | 疗后6个月 | 657.52 \pm 71.72 ¹⁾ | 14.09 \pm 1.75 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 481.98 \pm 52.69 | 19.63 \pm 2.19 |
| | 疗后3个月 | 543.05 \pm 59.37 ^{1,2)} | 18.21 \pm 1.95 ^{1,2)} |
| | 疗后6个月 | 602.46 \pm 65.38 ^{1,2)} | 15.43 \pm 1.66 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P<0.01$ 。

照组的1.72%(1/58);观察组CKD进展率为11.43%(4/35),低于对照组的31.58%(12/38),比较差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者肾替代治疗率差异无统计学意义。见表2。

表2 两组患者CKD转归情况比较

Table 2 Comparison of prognosis of CKD between two groups

| 组别 | 减轻情况 | 进展情况 | 肾替代 例(%) |
|----------|----------|--------------|-------------|
| 对照 | 1(1.72) | 12/38(31.58) | 20(34.48) |
| 观察 | 8(13.79) | 4/35(11.43) | 18(31.03) |
| χ^2 | 4.336 | 4.322 | 0.156 |
| P | 0.037 | 0.038 | 0.692 |

2.4 两组患者治疗前后BUN,Hb,ALB,24 hUp和UA水平变化情况比较 治疗后两组患者BUN,Hb,24 hUp水平均升高($P<0.01$),UA水平下降($P<0.01$);对照组ALB治疗前后变化无统计学意义,观察组ALB较治疗前升高($P<0.01$);治疗后观察组BUN,24 hUp和UA水平均低于对照组($P<0.01$),Hb和ALB水平均高于对照组($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后BUN,Hb,ALB,24h Up和UA水平变化情况比较($\bar{x}\pm s, n=58$)

Table 3 Comparison of changes of BUN, Hb, ALB, 24h Up and UA between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=58$)

| 组别 | 时间 | 24 hUp/g | ALB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | Hb/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | UA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|----|-----|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 1.64 \pm 0.23 | 39.26 \pm 4.37 | 17.49 \pm 2.35 | 103.65 \pm 9.74 | 561.48 \pm 59.75 |
| | 治疗后 | 2.02 \pm 0.31 ¹⁾ | 40.37 \pm 4.49 | 21.36 \pm 2.75 ¹⁾ | 114.16 \pm 12.42 ¹⁾ | 491.86 \pm 55.13 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 1.65 \pm 0.21 | 39.15 \pm 4.46 | 17.36 \pm 2.23 | 102.37 \pm 10.49 | 569.26 \pm 62.18 |
| | 治疗后 | 1.87 \pm 0.24 ^{1,2)} | 43.64 \pm 4.82 ^{1,2)} | 19.22 \pm 2.40 ^{1,2)} | 125.46 \pm 13.85 ^{1,2)} | 447.52 \pm 46.84 ^{1,2)} |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与治疗前对照组比较²⁾ $P<0.01$ (表5,6同)。

2.5 两组患者疾病疗效比较 经秩和检验,观察组疾病疗效优于对照组,比较差异有统计学意义($Z=2.051, P<0.05$)。见表4。

2.6 两组患者治疗前后TGF- β_1 , CTGF和Klotho蛋白变化比较 治疗后两组TGF- β_1 , CTGF水平

表4 两组患者疾病疗效比较

Table 4 Comparison of effect disease between two groups

| 组别 | 显效 | 有效 | 稳定 | 无效 |
|----|----|----|----|----|
| 对照 | 3 | 17 | 16 | 22 |
| 观察 | 11 | 22 | 10 | 15 |

下降($P<0.01$), Klotho蛋白水平升高($P<0.01$); 治疗后观察组 TGF- β_1 , CTGF 水平均低于对照组($P<0.01$), Klotho 水平高于对照组($P<0.01$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后 TGF- β_1 , CTGF 和 Klotho 蛋白变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=58$)

Table 5 Comparison of levels of TGF- β_1 , CTGF and Klotho between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=58$)

| 组别 | 时间 | TGF- $\beta_1/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | CTGF/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ | Klotho/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|----|-----|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 44.34±5.13 | 41.63±4.59 | 476.37±52.44 |
| | 治疗后 | 40.61±4.27 ¹⁾ | 37.72±4.14 ¹⁾ | 646.46±79.31 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 44.83±5.09 | 41.58±4.37 | 481.29±94.18 |
| | 治疗后 | 35.97±4.39 ^{1,2,4)} | 32.70±3.76 ^{1,2)} | 802.74±90.28 ^{1,2)} |

2.7 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-6, Lkn-1 和 IL-12 水平变化比较 治疗后两组患者 TNF- α ,

表6 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-6, Lkn-1 和 IL-12 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=58$)

Table 6 Comparison of levels serum of TNF- α , IL-6, Lkn-1 and IL-12 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=58$)

| 组别 | 时间 | Lkn-1/ $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$ | IL-12/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ | IL-6/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ | TNF- $\alpha/\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|----|-----|--|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 对照 | 治疗前 | 186.56±20.42 | 16.47±2.19 | 39.79±4.85 | 36.26±4.70 |
| | 治疗后 | 167.24±17.39 ¹⁾ | 11.58±1.74 ¹⁾ | 33.61±4.37 ¹⁾ | 30.46±4.51 ¹⁾ |
| 观察 | 治疗前 | 189.33±21.16 | 16.23±1.96 | 40.15±4.76 | 37.09±4.68 |
| | 治疗后 | 141.68±15.53 ^{1,2)} | 8.87±1.14 ^{1,2)} | 29.25±3.48 ^{1,2)} | 26.38±3.32 ^{1,2)} |

国医大师邹燕勤教授指出“肾气不足”是发病关键,如《黄帝内经·灵枢·百病始生》所言:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人”,邹老认为肾气不足之体,病邪易侵于内,从而可导致CKD的发生,并指出“肾虚湿瘀”是CKD核心病因病机,并创益肾清利活血法治疗本病^[4-5]。同时邹老也认为脾胃的运化、转输的关键,脾失健运,湿邪留恋,则可导致或加重水肿、癃闭、关格等,脾的固摄功失调,精微物质下泄,因而出现蛋白尿、血尿等情况,因此在补肾、固肾“保肾气”的同时也重视脾(胃)之气的充盛^[13]。李蔚等^[14]认为“肾虚血瘀”病机为肾虚与CKD免疫功能低下有关,炎症反应与湿热有关,瘀血病机与微循环障碍相关,而益肾清利活血之法能减轻慢性肾脏病肾脏损伤,延缓肾病进展。

参乌益肾片正是基于上述CKD病机研制的新药,方中菟丝子滋补肝肾、固精缩尿,制何首乌补肝肾、益精血、化浊降脂,枸杞子补肾益精,牛膝补肝肾、活血化瘀,太子参补气健脾、养胃生津,茯苓健脾化湿,苍术燥湿健脾,泽泻、车前子利水渗湿、泄热通淋,泽兰活血利水,熟大黄泻浊解毒、活血祛瘀。全方共奏补肾健脾,活血利湿之功。前期的临床与试验研究显示本品具有较好保护肾功能的效

果,且使用安全,无明显毒副作用^[7]。

2.8 安全性评价 研究期间未发现与参乌益肾片相关不良反应。

3 讨论

CKD 是全球重要的公共卫生问题,进展至 ESRD 比例呈攀升趋势,影响 CKD 进展的因素诸多,如营养不良,药物毒性,贫血,蛋白尿的加重,血糖、血脂、尿酸、血压等因素未控制好,感染,心血管事件等等^[11],现代医学的防治措施正是基于对这些危险因素的干预,从而延缓 CKD 进展,推迟至 ESRD 阶段的时间。因此早防范、早干预、控制甚至逆转影响 CKD 的风险因素具有重要意义^[12]。

果,且使用安全,无明显毒副作用^[7]。

本组资料显示,在治疗后3个月和6个月,两组患者 SCr 持续升高, eGFR 持续下降,但观察组 SCr 低于同期对照组, eGFR 高于同期对照组,并且在12个月的观察期间,观察组 CKD 减轻率高于对照组,而 CKD 进展率低于对照组,观察组疾病疗效优于对照组,以上结果表明了参乌益肾片用于 CKD 4-5 期患者可以起到延缓肾功能下降和 CKD 进展的速度,并且能逆转部分患者肾功能的进展,其临床效果优于安慰剂;两组患者的肾替代治疗率差异无统计学意义,经分析主要为本组纳入 CKD 5 期患者进展所致,也提示了参乌益肾片可能对于 CKD 4 期患者可能更能获益。

本组资料也显示治疗后观察组 BUN, 24 hUp 和 UA 水平低于对照组, Hb 和 ALB 水平高于对照组,提示了参乌益肾片可降低 BUN, 蛋白尿和 UA 水平,能改善患者的营养状况和贫血情况,从而有利于控制 CKD 的病情进展。

肾间质纤维化(RIF)是CKD进展至ESRD共同途径,RIF结果是肾小球硬化,使肾脏结构的破坏、肾单位毁损和功能逐渐丧失,因此,抑制RIF是保护肾功能最主要策略。TGF- β_1 是最强的致RIF因子,

能使肾小球细胞外基质(ECM)的合成并沉积,使纤维连接蛋白、胶原蛋白的表达增强,引发或加重RIF^[15]。CTGF为TGF- β_1 下游因子,除了促进多促纤维化效应外,可以通过细胞外信号调节激酶3/蛋白激酶B途径上调肾间质成纤维细胞中组织型转谷氨酰胺酶和Ⅲ型胶原蛋白相对表达量,在肾间质纤维化中起重要作用^[16]。Klotho蛋白具有抑制肾脏纤维化的作用,还具有抗炎、抗氧化应激作用,研究显示血清Klotho水平与CKD终点事件发生密切相关^[17]。本组资料显示治疗后观察组TGF- β_1 、CTGF水平均低于对照组,Klotho水平高于对照组,提示了参乌益肾片具有抗RIF效应,从而起到保护残存肾组织功能的作用^[7]。

CKD在各种微生物、内毒素、化学物质、免疫复合物、补体等刺激下,处于“微炎症状态”,这种免疫炎症损伤是CKD重要病理特征,也是导致RIF重要机制之一,这种状态属于中医浊毒、瘀血范畴,TNF- α 、IL-6、IL-12等是引起炎症损伤重要促炎因子,Lkn-1能通过趋化激活单核/巨噬细胞,促进单核/巨噬细胞聚集诱发炎症反应,引发肾脏组织损伤^[18-19]。本组资料显示观察组TNF- α 、IL-6、Lkn-1和IL-12均低于对照组,提示了参乌益肾片能减轻CKD患者微炎症状态,调节机体免疫功能,减轻了炎症损伤,从而起到改善肾功能的效果。

综上,参乌益肾片治疗CKD 4-5期(脾肾气虚证)患者能延缓肾功能下降和CKD进展的速度,并能逆转部分患者肾功能的进展,并可减轻微炎症状态和抗RIF,保护或改善肾功能作用,且使用安全。但本研究为单中心研究,结果外推需要慎重;CKD病程长,近期的获益还要进一步的研究。

[参考文献]

[1] 王善志,朱永俊,李国铨,等. 中国成人慢性肾脏病患病率的Meta分析结果及对比[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(8): 579-586.

[2] 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.

[3] SARNAK M J, AMANN K, BANGALORE S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(14): 1823-1838.

[4] 王钢,邹燕勤,王玥. 邹氏肾科对慢性肾脏病中医临床研究的沿革及展望(上)[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(3): 189-191.

[5] 赵静,何伟明,高坤,等. 慢性肾脏病“肾虚湿瘀”核心病机理论渊源[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1085-1088.

[6] 饶向荣. 慢性肾脏病的中西医结合防治[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 781-783.

[7] 王钢,邹燕琴,孔薇,等. 邹云翔教授治疗慢性肾衰竭名方参乌益肾片新药开发总结[J]. 世界中医药, 2013, 8(9): 989-993.

[8] 朱晓雷. 邹燕勤教授运用益肾健脾、和络泄浊法治疗慢性肾衰竭的理论及临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.

[9] 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.

[10] 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.

[11] TSAI W C, WU H Y, PENG Y S, et al. Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: a systematic review and exploratory Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3013.

[12] 王芳,马登艳,刁永书. 慢性肾脏病患者肾衰竭风险评估防范的研究进展[J]. 中国血液净化, 2018, 17(11): 766-768.

[13] 周迎晨,周恩超,易岚,等. 国医大师邹燕勤治疗肾病经验撷粹[J]. 江苏中医药, 2017, 49(12): 13-14.

[14] 李蔚,高坤,赵静,等. 慢性肾脏病肾虚湿瘀病机科学内涵及益肾清利活血法的作用机理[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1041-1047.

[15] LAWSON J S, LIU H H, SYME H M, et al. The cat as a naturally occurring model of renal interstitial fibrosis: characterisation of primary feline proximal tubular epithelial cells and comparative pro-fibrotic effects of TGF- β_1 [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202577.

[16] 刘森炎,钱一欣,卞蓉蓉,等. 结缔组织生长因子通过上调肾间质成纤维细胞组织型转谷氨酰胺酶和Ⅲ型胶原蛋白促进肾间质纤维化[J]. 上海医学, 2017, 40(3): 173-178.

[17] ZOU D, WU W, YE Y, et al. The role of klotho in chronic kidney disease [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 285-190.

[18] 张万里,李保华. 中医药对慢性肾脏病微炎症状态研究进展[J]. 新疆中医药, 2019, 37(2): 121-123.

[19] 于文会,段书众,臧亚茹,等. 百令胶囊联合氯沙坦钾片对慢性肾脏病患者相关炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(8): 819-822, 834.

[责任编辑 何希荣]