

丹参川芎嗪注射液联合中药灌肠 对慢性肾脏病的疗效及作用机制研究

金晟*

(湖北省中山医院肾内科, 武汉 430033)

[摘要] **目的:**观察丹参川芎嗪注射液联合中药灌肠对慢性肾脏病(CKD)的疗效及对内皮素(ET),6-酮前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF $_{1\alpha}$)及血栓素 B_2 (TXB $_2$)的影响。**方法:**70例CKD 3期、4期患者随机分为观察组和对照组各35例。对照组给予常规西医对症处理及大黄液灌肠治疗,每次注入200 mL,保留灌肠1~2 h,以灌入距离肛门大约20 cm处为标准。1次/d。观察组加用丹参川芎嗪注射液15 mL,以生理盐水100 mL稀释,静脉滴注。连续10 d;休息2 d再行下1个疗程。共2个疗程。于治疗前后检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),ET,6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ 及TXB $_2$ 水平。**结果:**观察组总有效率71.43%,优于对照组的45.71%($P < 0.05$);治疗后观察组BUN和SCr水平均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后两组ET和TXB $_2$ 水平下降,6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 水平上升,观察组ET和TXB $_2$ 均低于对照组,而6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**丹参川芎嗪注射液能降低CKD 3期、4期患者血BUN和SCr水平,提高临床疗效,并能改善患者高凝状态,保护血管内皮功能。

[关键词] 慢性肾脏病;丹参川芎嗪注射液;内皮素;6-酮前列腺素 $F_{1\alpha}$;血栓素 B_2

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0287-03

[doi] 10.11653/syjf2013080287

Effect of *Salvia Miltiorrhiza* and *Ligustrazine* Injection in Combination with Traditional Chinese Medicine Enema on Chronic Kidney Disease and its Mechanism

JIN Cheng*

(Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Wuhan 430033, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of *salvia miltiorrhiza* and *ligustrazine* injection in combination with traditional Chinese medicine enema on chronic kidney disease (CKD), endothelin (ET), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) and thromboxane B_2 (TXB $_2$). **Method:** Seventy patients with stage 3-4 CKD were randomly divided into observation group and control group ($n = 35$ each). Control group was received western medicine therapy and rhubarb fluid enema. 200 mL rhubarb fluid were given via retention enema for 1-2 h and inserted into the intestine 20cm daily. The patients in observation group, on the basis of control group, were received *salvia miltiorrhiza* and *ligustrazine* injection 15 mL, diluted with 100 mL saline, iv, for 10 days. After two days' rest, the patients were received another course. There were two courses. Serum creatine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), ET, 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ and TXB $_2$ were tested before and after treatment. **Result:** The total effective rate of observation group (71.43%) was higher than control group (45.71%) with a significant difference ($P < 0.05$). BUN and SCr in observation group were lower than control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); After treatment, ET and TXB $_2$ were decreased, and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ increased in two groups. ET and TXB $_2$ in observation group were lower than those in control group, however, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** *Salvia miltiorrhiza* and *ligustrazine* injection can decrease BUN and SCr in patients with

[收稿日期] 20121130(621)

[通讯作者] *金晟, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合肾病临床工作, Tel: 15901110091, E-mail: pink-wei@163.com

stage 3-4 CKD, improve clinical efficacy, ameliorate hypercoagulative state and protect vascular endothelial function.

[Key words] chronic kidney disease; *salvia miltiorrhiza* and *ligustrazine* injection; ET; 6-Keto-PGF_{1α}; TXB₂

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指所有原发或继发性慢性肾脏疾病所致的进行性肾功能损害, 病程呈慢性进展性、不可逆性, 最终可导致终末期肾病 (ESRD), 不但严重影响患者的生活质量, 还消耗巨大的社会卫生资源^[1]。我科应用 (丹参川芎嗪注射液) 联合大黄液灌肠治疗 CKD 3, 4 期患者, 取得了较好的临床效果, 并探讨了对内皮素 (ET)、6-酮前列腺素 F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α})、血栓素 B₂ (TXB₂) 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择湖北省中山医院肾病科 2010 年 7 月至 2012 年 5 月的 CKD 3 期、4 期 70 例患者作为研究对象, 按随机数字表分为观察组和对照组各 35 例。观察组男 17 例, 女 18 例; 年龄 (47.4 ± 12.8) 岁, 病程 (12.6 ± 4.4) 年; 3 期 19 例, 4 期 16 例; 慢性肾小球肾炎 22 例, 高血压肾病 10 例, 高尿酸性肾病 2 例, 系统性红斑狼疮 (SLE) 肾损害 1 例。对照组男 19 例, 女 16 例; 年龄 (46.8 ± 13.5) 岁, 病程 (11.7 ± 4.9) 年; 3 期 20 例, 4 期 15 例; 慢性肾小球肾炎 23 例, 高血压肾病 10 例, 高尿酸性肾病 2 例。两组年龄、性别、病因、病程等方面比较均无显著差异, 具有可比性。

1.2 诊断和纳入标准 CKD 3, 4 期诊断标准参照《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》^[1], 即 3 期 [肾小球滤过率 (GFR 30 ~ 59 mL · min⁻¹)], 4 期 (GFR 15 ~ 29 mL · min⁻¹)。

1.3 入选标准 ①符合 CKD 3, 4 期诊断标准; ②年龄 < 75 岁; ③取得知情同意。

1.4 排除标准 ①严重过敏体质、对药物不能耐受者; ②合并严重心、肝等系统并发症者; ③精神及神志异常者; ④行血液透析或腹膜透析者; ⑤糖尿病所致肾损害者; ⑥合并肠道内及肛区出血、严重痔疮出血、直肠狭窄、结肠炎、肠道肿瘤等肠道病变者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予优质低蛋白、低磷饮食及基础治疗 (血压、酸中毒、贫血、血糖等对症处理), 并给予灌肠治疗。灌肠液: 大黄 30 g, 加水 420 mL, 煎药机熬制成 400 mL 汤剂, 塑料真空包装, 200 mL/袋。每次注入 200 mL, 保留灌肠 1 ~ 2 h, 以灌入距离肛门大约 20 cm 处为标准, 1 次/d。以病

人每天排便 2 ~ 3 次为宜。观察组加用 (丹参川芎嗪注射液, 恒形, 贵州拜特制药有限公司) 15 mL, 以生理盐水 100 mL 稀释, 静脉滴注。连续 10 d; 休息 2 d 再行下 1 个疗程。

1.6 观察指标 血肌酐 (SCr), 尿素氮 (BUN), 内皮素 (ET), 6-酮前列腺素 F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α}) 及血栓素 B₂ (TXB₂), 分别于治疗前后进行检测。

1.7 疗效标准 参照《中药新药治疗尿毒症临床研究指导原则》制定^[2]。显效: 临床症状积分减少 ≥ 60%, SCr 降低 ≥ 20%; 有效: 临床症状积分减少 ≥ 30%, SCr 降低 ≥ 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 / 总例数

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, 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。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率 71.43%, 优于对照组的 45.71% (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 (n = 35)

组别	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
观察	9	16	7	3	71.43 ¹⁾
对照	5	11	14	5	45.71

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05 (表 3 同)。

2.2 两组生化指标比较 治疗后两组 BUN, SCr 水平都均较治疗前下降; 治疗后观察组 BUN, SCr 水平均低于对照组, 差异显著 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 见表 2。

表 2 两组患者血生化指标变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	BUN/mmol · L ⁻¹	SCr/μmol · L ⁻¹
观察	治疗前	18.2 ± 6.7	375.2 ± 125.4
	治疗后	10.7 ± 5.3 ²⁾	301.5 ± 87.3 ¹⁾
对照	治疗前	17.9 ± 5.6	379.5 ± 123.1
	治疗后	14.9 ± 6.5	337.4 ± 88.5

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01。

2.3 两组治疗前后 ET, 6-Keto-PGF_{1a}, TXB₂ 的变化比较 治疗后两组 ET, TXB₂ 水平下降, 6-Keto-PGF_{1a} 水平上升; 治疗后观察组 ET, TXB₂ 水平均低于对照组, 6-Keto-PGF_{1a} 水平高于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 ET, 6-Keto-PGF_{1a} 及 TXB₂ 变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	ET / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	6-Keto-PGF _{1a} / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TXB ₂ / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	治疗前	63.51 ± 13.28	41.15 ± 15.84	172.51 ± 22.16
	治疗后	52.54 ± 11.32 ¹⁾	54.26 ± 15.52 ¹⁾	149.72 ± 19.24 ¹⁾
对照	治疗前	63.15 ± 13.44	42.37 ± 15.92	175.19 ± 23.47
	治疗后	57.67 ± 12.55	48.74 ± 15.17	161.92 ± 20.52

3 讨论

不同原发病所致的 CKD 患者有不同的病理生理及发病机制, 发展至 ESRD 的机制是多因素共同作用的结果, 但是临床所见几乎所有类型肾脏病均见有高凝状态^[3]。肾小球疾病的发生与血液的高凝高黏状态、血液流变性异常及肾脏微循环障碍有关, 且其程度往往与肾脏病变的严重性和活动性相平行^[4]。最近学者的研究^[5]显示 CKD 进展与血管内皮损伤、TXA₂/PGI₂ 的代谢异常导致的高凝状态有着密切关系, 尤其是 CKD 4 期患者凝血障碍明显加重^[6]。TXA₂/PGI₂ 是肾内重要的生物活性物质, 两者的产生及释放处于动态平衡, 从而维持内环境的稳定^[5], 因 TXA₂/PGI₂ 不稳定, 故检测其终末代谢产物 TXB₂, 6-Keto-PGF_{1a}。

CKD 的结局包括发展至 ESRD 和心血管疾病的进展, 中晚期 CKD 更容易合并更多更严重的心血管疾病高危因素, 内皮细胞功能紊乱在其中起着极其重要的作用^[7], 对 CKD 患者血管内皮功能的保护有利于提高患者的生存质量, 降低病死率及致残率^[8]。研究显示 CKD 3 期和 4 期患者血 ET 均较正常人及 CKD 2 期明显升高^[5]。

国内外研究报道, CKD 的患病率在 10% 左右, 目前除血液净化、腹膜透析和肾移植外, 尚无理想治疗方法。近年来中医药治疗 CKD 的临床研究已凸显优势, 目前已有较多报道并且疗效卓越^[9]。

大黄液灌肠治疗是利用肠道黏膜作为半透膜, 通过弥散和渗透原理, 清除体内滞留的水分及代谢产物, 且大黄可通过降低肾小球的高灌注和高滤过, 抑制肾脏代偿性肥大, 保护残余肾单位; 影响炎症介质及细胞因子; 改善氮质代谢紊乱, 降低 BUN, SCr,

促进蛋白质合成, 从而延缓 CKD 的进展^[10]。研究显示丹参川芎嗪注射液能改善慢性缺血性肾病患者血液的高凝状态, 降低血液中 ET, 升高 NO 含量, 能改善患者肾功能^[11]。

本组资料结果显示丹参川芎嗪注射液用于 CKD 3 期和 4 期患者能降低血 ET 水平, 保护血管内皮功能, 从而有利于减少心血管疾病高危因素; 丹参川芎嗪注射液也升高 6-Keto-PGF_{1a}, 降低 TXB₂, 从而有利维持内 TXA₂/PGI₂ 环境的稳定, 改善 CKD 3 期和 4 期患者高凝状态; 本组资料也显示, 丹参川芎嗪注射液能降低血 BUN, SCr 水平, 提高 CKD 3 期和 4 期患者临床疗效。

【参考文献】

- [1] 刘章锁, 王沛. K/DOQI 指南关于慢性肾脏病分期的临床指导意义[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(1):21.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:167.
- [3] 叶任高, 沈清瑞. 肾脏病诊断与治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996:1251.
- [4] 吴广礼. 微循环血液流变学与肾脏病[M]. 香港: 香港科技出版社, 2000:282.
- [5] 林钐, 邓跃毅. 慢性肾脏病各期 ET, TXA₂-2, PGI₂ 的临床观察及与血瘀证关系的探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(7):615
- [6] 吴雪娣, 罗利飞. 川芎嗪对妊娠期高血压综合征患者血浆血栓素 A₂/前列环素平衡的调节作用[J]. 临床医学, 2008, 28(7):6.
- [7] 毕礼明, 朱冬云, 马济佩. 中药对慢性肾脏病血管内皮功能影响研究认识[J]. 中国中医急症, 2010, 19(12):2115.
- [8] 刘伦志. 百令胶囊对慢性肾脏病患者血管内皮功能及动脉粥样硬化的影响[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2012, 29(1):14.
- [9] 聂玲辉, 孙升云, 伍志勇, 等. 金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11):5.
- [10] 邹川, 吴禹池, 罗丽, 等. 中药大黄复方灌肠对慢性肾脏病 5 期(非透析)肠道菌群和肠道屏障功能影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7):1309.
- [11] 潘丽萍, 王晞, 杨桂鲜. 丹参川芎嗪治疗慢性缺血性肾病临床疗效及对血流参数等的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(5):37.

【责任编辑 何伟】