

益肾四妙汤加减治疗痛风性肾病合并肾衰竭的疗效及机制

张蔚¹, 廖晓琴², 邓术一¹, 卢芳秀¹, 袁静^{3*}

(1. 铜仁市人民医院, 贵州 铜仁 554300; 2. 贵州省贵安新区疾控中心, 贵州 贵安 550029; 3. 贵州省人民医院, 贵阳 550002)

[摘要] **目的:**分析益肾四妙汤加减治疗痛风性肾病(GN)合并肾衰竭(RF)的疗效及其作用机制。**方法:**将 2015 年 3 月至 2017 年 12 月就诊于铜仁市人民医院的 96 例 GN 合并 RF 患者,按照随机对照原则分为对照组和观察组,各 48 例。在基础治疗上对照组加用别嘌醇,观察组加用益肾四妙汤加减治疗。治疗 2 个月后对比两组临床疗效、治疗安全性。比较两组治疗前后尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG), α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG), 24 h 尿蛋白定量(24 h urine protein, 24 hUpro)及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)水平。测定比较治疗前后血白蛋白(albumin, ALB)及尿素氮(urea nitrogen, BUN), 肌酐(serum creatinine, SCr), 尿酸(uric acid, UA)水平, 比较两组治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 超敏 C 反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)指标变化。**结果:**观察组的总有效率为 89.58%, 明显高于对照组的 72.92% ($\chi^2 = 4.376, P < 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组的 BUN, SCr, UA 均明显下降, eGFR 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组 ALB 水平明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后两组 β_2 -MG, α_1 -MG, 24 hUpro 均明显下降 ($P < 0.05$), 且观察组的各指标改善均更加明显 ($P < 0.05$)。治疗后两组的 TNF- α , hs-CRP, IL-6 水平均明显降低, 且观察组下降更加明显 ($P < 0.05$)。两组的不良反应发生率差异无统计学意义。**结论:**给予 GN 合并 RF 患者益肾四妙汤加减治疗疗效确切, 可减轻肾小管损伤, 改善肾功能, 改善微炎症状态, 且安全性高。

[关键词] 痛风性肾病; 肾衰竭; 益肾四妙汤; 微炎症状态

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0070-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190820

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190102.1123.015.html>

[网络出版时间] 2019-01-04 9:49

Effect and Mechanism of Yishen Simiaotang on Gouty Nephropathy with Renal Failure

ZHANG Wei¹, LIAO Xiao-qin², DENG Shu-yi¹, LU Fang-xiu¹, YUAN Jing^{3*}

(1. Tongren City People's Hospital, Tongren 554300, China; 2. Gui'an New District CDC, Gui'an 550029, China; 3. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the therapeutic effect and mechanism of Yishen Simiaotang on gouty nephropathy (GN) complicated with renal failure (RF). **Method:** Totally 96 cases of GN with RF treated at our hospital from March 2015 to December 2017 were divided into the control group (48 cases) and the observation group (48 cases) according to the random control principle. In addition to the basic therapy, allopurinol was added to the control group, and Yishen Simiaotang was added to observation group. After 2 months of treatment, the clinical efficacy and safety of two groups were compared. The urinary levels of β_2 -microglobulin (β_2 -MG), α_1 -microglobulin (α_1 -MG), 24 h urine protein (24 hUpro) and glomerular filtration rate (eGFR) were compared between two groups before and after treatment, and the levels of serum albumin (ALB), urea nitrogen (BUN),

[收稿日期] 20180809(018)

[基金项目] 贵州省科技厅科技计划项目(黔科合基础[2019]1194)

[第一作者] 张蔚, 副主任医师, 从事慢性肾脏病研究, E-mail: zhangw9905@163.com

[通信作者] *袁静, 博士, 主任医师, 从事慢性肾脏病的抗纤维化治疗, E-mail: yuanjinger@126.com

serum creatinine (SCr) and uric acid (UA) were detected and compared before and after the treatment. The serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and hypersensitivity C reactive protein (hs-CRP) were compared before and after treatment between two groups. **Result:** The total effective rate of observation group was 89.58%, which was significantly higher than 72.92% of control group ($\chi^2 = 4.376, P < 0.05$). After treatment, BUN, SCr and UA in both groups were significantly decreased, whereas eGFR level was significantly increased than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β_2 -MG, α_1 -MG, 24 hUpro in both groups decreased significantly ($P < 0.05$), while the indexes of observation group improved more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , hs-CRP and IL-6 in both groups were significantly lower than those before treatment, and the decrease in observation group was more obvious than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion:** Yishen Simiaotang is effective in the treatment of GN combined with RF, and can reduce renal tubule injury, improve renal function, regulate the state of micro-inflammation, with a high safety.

[**Key words**] gouty nephropathy; renal failure; Yishen Simiaotang; micro-inflammatory state

痛风性肾病 (GN) 是一种以尿酸结石、间质性肾炎为主要病变的疾病, 主要由尿酸盐在血中浓度呈过饱和状态而沉积肾脏所致, 随着病情不断进展, 最终可导致肾衰竭 (RF) 发生, 严重威胁患者生命健康^[1-2]。目前, 临床常针对 GN 的治疗主要包括抑制尿酸合成、促进尿酸排泄, 其药物主要包括别嘌醇^[3]、苯溴马隆等, 然而随着患者肾功能的下降, 特别是 GN 合并慢性肾脏病 (CKD) 3~4 期的非透析患者, 其临床应用受到限制, 且可发生过敏、心血管事件^[4] 等较为严重的不良反应, 应用风险较高。因此目前西医尚无明显降尿酸且改善肾功能的药物。近年来研究显示中医药能明显改善 GN 患者的血尿酸水平及肾小管间质损伤指标, 疗效较好^[5]。GN 合并 RF 属于“淋证”“水肿”“腰痛”等范畴, 有报道以当归拈痛汤治疗湿热阻络型 GN 可明显改善肾功能, 降低尿蛋白定量^[6], 而以补血活血法治疗痛风性肾病, 较常规治疗亦可明显降低血尿酸水平^[7], 李成伟等^[8] 报道益肾泄浊方能明显降低痛风性肾病并慢性肾衰竭患者的血尿酸及肌酐水平, 岑洁等^[9] 以三五独活寄生汤治疗 GN 可明显改善临床症状, 降低尿蛋白, 且可明显改善患者的微炎症状态, 减少痛风发作。然而以往文献对 GN 合并 CKD 3~4 期患者的中医药治疗的机制研究报道较少。本课题组根据 GN 合并慢性肾衰竭的脾肾气虚、湿浊瘀阻的病机特点^[10], 在《张伯臾医案》补脾益肾汤及《丹溪心法》四妙汤基础上加减而成益肾四妙汤, 自 2015 年将益肾四妙汤加减用于 GN 合并 RF 患者的临床治疗中, 本文在既往文献研究的基础上重点观察了益肾四妙汤对 CKD 3~4 期的 GN 患者患者尿酸、肾功能的影响, 探讨其临床疗效, 并通过测定血

清炎症因子的变化, 探讨其对微炎症状态的影响, 旨在对其作用机制进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 3 月至 2017 年 12 月就诊于铜仁市人民医院并符合纳入标准的 96 例 GN 合并 RF 患者纳入研究, 96 例患者中男 52 例, 女 44 例, 年龄 19~75 岁, 平均年龄 (54.31 ± 12.97) 岁, GN 病程 2~21 年。96 患者按照入组顺序根据完全随机数字表法随机分为对照组及观察组, 每组 48 例, 其中对照组男 27 例, 女 21 例; 年龄 21~75 岁, 平均 (54.73 ± 13.87) 岁, GN 病程 2~21 年, 观察组联合组 48 例, 男 25 例, 女 23 例; 年龄 19~75 岁, 平均 (53.88 ± 14.76) 岁, GN 病程 2~19 年。研究过程中, 两组均无脱落病例, 两组患者在性别构成、平均年龄, GN 病程, CKD 分期, 合并疾病等一般资料上差异无统计学意义, 具有可比性 (表 1)。本研究经铜仁市人民医院伦理委员会同意 (编号 2015 院伦审第 013 号), 纳入患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 GN 的诊断符合 1977 年美国风湿病协会制定的痛风性肾病的诊断标准^[11], ①有原发性高尿酸血症 (男 > 416 mmol·L⁻¹, 女 > 357 mmol·L⁻¹), 排除其他肾病、血液病、肿瘤放疗、化疗或噻嗪类利尿药等所致的继发性高尿酸血症; ②至少有下列肾脏损害之一, 蛋白尿、血尿、一项或多项肾功能损害, 并排除其他病因所致肾损害。CKD 诊断标准参照准按国际通用慢性肾脏病 (CKD) 3~4 期标准^[12], 即符合慢性肾脏病的诊断标准 [任何原因造成的肾脏损伤或 GFR < 60 mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻², 持续 ≥ 3 个月], 且肾小球滤过率 (eGFR) 为 15~59 mL·min⁻¹。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别/例 /男/女	年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	病程($\bar{x} \pm s$) /年	CKD 分期 /3 期/4 期	合并疾病/例					
					痛风性关节炎	肾结石	高血压	糖尿病	高脂血症	冠心病
对照	27/21	54.73 ± 9.87	13.65 ± 6.24	26/22	16	11	17	3	10	6
观察	25/23	53.88 ± 9.76	13.89 ± 5.13	28/20	14	9	21	5	13	7

中医诊断标准参照中华中医药学会肾病分会拟定的《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[13]中关于 GN 的中医辨证标准,并结合中国医药科技出版社《中药新药临床研究指导原则》^[14]中关于慢性肾衰竭的中医辨证标准确立 GN 合并肾衰竭中脾肾气虚兼湿浊瘀阻证的辨证标准,主证为①面色无华,腰膝酸软,食少纳呆;②关节疼痛,关节肿胀;③颜面或/和下肢浮肿。次证为①口中黏腻,肢体困重;②关节痛风石形成,关节变形;③腰及关节刺痛,痛有定处;④皮肤紫暗。符合主证中的两项及次证中的任意两项,其中主证①是必选项,参照舌脉(舌淡胎白滑或腻,有瘀点,脉沉细或涩),则诊断为脾肾气虚、湿浊瘀阻证。

1.3 纳入标准 ①符合 GN 诊断标准;②符合 CKD 3~4 期诊断标准;③符合中医脾肾气虚、湿浊瘀阻辨证标准;④年龄范围 18~75 岁;⑤知情同意并签订知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重心力衰竭、肝功能不全的患者;②合并精神障碍性疾病的患者;③对本研究所用药物过敏者;④妊娠哺乳期患者;⑤甲状腺功能亢进、感染、急性及继发性尿酸性肾病者;合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、凝血功能障碍及血液疾病者;⑥已行血液净化治疗的患者。

1.5 方法 所有患者均根据中华医学会风湿病学分会制定的《原发性痛风诊治指南(草案)》^[15]给予基础治疗,低嘌呤饮食,禁烟酒;适当增加饮水量,蛋白质摄入量控制在 $0.8 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对照组在基础处理措施上给予抑制尿酸生成、碱化尿液治疗,别嘌醇片(广东彼迪药业有限公司,国药准字 H44021368,0.1 g/片,批号 20161019)0.1 g,口服,1 次/d,碳酸氢钠片[上海玉瑞生物科技(安阳)药业有限公司,国药准字 H41024197,0.5 g/片]1 g,口服,3 次/d(*tid*),尿毒清颗粒(康臣药业有限责任公司,国药准字 Z20073256),5 g,口服,*tid*。观察组在基础处理措施上给予益肾四妙汤加减,中药材均由铜仁市人民医院中药房提供,该院中药房副主任药

师杨胜斌鉴定,药物组成:党参片 30 g,黄芪 30 g,薏苡仁 20 g,黄柏 10 g,苍术 15 g,牛膝 12 g,当归尾 10 g,赤芍 12 g,川芎 10 g,茜草 12 g,车前子(包煎)12 g,甘草片 6 g。湿浊为重者,加草薢 12 g,泽泻 12 g;脾肾不足明显者山药 10 g,枸杞子 12 g;瘀血为重者加红花 6 g,丹参 20 g;水肿明显者加车前草 12 g,金钱草 12 g。取 1 剂药材运用水 500 mL 淹没药材后,浸泡 30 min,煮沸 30 min,取煎液 200 mL,再次加入水 250 mL,煮沸后 15 min,取煎液 200 mL,将两次混合后 400 mL,早晚各服用 200 mL,1 剂/d,每日分 2 次服用,共治疗 2 个月。

1.6 评价指标

1.6.1 疗效评定 根据中华中医药学会肾病分会拟定的《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[13]疗效标准,临床控制,主要症状、体征消失,24 h 尿蛋白定量及肾功能正常;显效,症状体征消失,尿酸降低 > 20%,24 h 尿蛋白定量降低 $\geq 40\%$,SCr 正常或降低 $\geq 50\%$;有效,主要症状减轻,尿酸降低 10%~19%,24 h 尿蛋白定量降低 < 40%,SCr 降低 20%~49%;无效,主要症状无改善或加重,24 h 尿蛋白定量及尿酸无明显变化,SCr 下降 < 20%。比较两组患者的总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 血白蛋白及肾功能指标 分别于治疗前 1 d,治疗 2 个月后取患者清晨空腹状态下静脉血 15 mL 及留取晨起中段尿。静脉血 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取上层血清,BS-220 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血尿酸(UA),尿素氮(BUN),肌酐(SCr),白蛋白(ALB)水平,剩余血清 -80 °C 保存待测。以 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率(eGFR)水平。测定并比较两组尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG), α_1 -微球蛋白(α_1 -MG),24 h 尿蛋白定量(24 hUpro)水平。

1.6.3 炎症因子水平 免疫比浊法测定治疗前后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)含量。

试剂盒均购自武汉博士德生物有限公司,批号分别为 20171121A,20171123A,20171109A。

1.6.4 不良反应 观察两组治疗期间是否发生轻度腹泻,头晕、大便次数、皮疹等不适。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。计数资料以例(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组的疗效等级明显优于对照组($Z = 2.086, P < 0.05$),观察组的总有效率为 89.58%,明显高于对照组的 72.92% ($\chi^2 = 4.376, P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例(%)			
	显效	有效	无效	总有效
对照	13(27.08)	22(45.83)	13(27.08)	35(72.92)
观察	20(41.67)	23(47.92)	5(10.42)	43(89.58) ¹⁾

注:两组临床控制均为 0 例;与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 BUN, SCr, UA, ALB, β_2 -MG, α_1 -MG, 24hUpro, eGFR 比较 与本组治疗前比较,两组的 BUN, SCr, UA 均明显下降, eGFR 水平明显升高 ($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组的 BUN, SCr, UA 降低, eGFR 水平升高 ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,对照组的 ALB 无明显变化,而观察组 ALB 水平明显升高 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 BUN, SCr, UA, ALB, eGFR 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison of BUN, SCr, UA, ALB and eGFR levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹	UA/mmol·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹
对照	治疗前	18.62 \pm 5.58	273.36 \pm 38.46	530.64 \pm 34.87	30.64 \pm 4.87
	治疗后	13.11 \pm 4.27 ¹⁾	231.16 \pm 31.35 ¹⁾	451.95 \pm 35.97 ¹⁾	32.95 \pm 5.97
观察	治疗前	18.04 \pm 6.07	281.05 \pm 51.37	537.17 \pm 36.79	31.17 \pm 4.79
	治疗后	9.23 \pm 3.58 ^{1,2)}	184.64 \pm 39.46 ^{1,2)}	372.69 \pm 46.02 ^{1,2)}	39.69 \pm 6.02 ^{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⁾ $P < 0.05$ (表 4,5 同)。

与本组治疗前比较,两组的 β_2 -MG, α_1 -MG, 24 hUpro 均明显下降 ($P < 0.05$);治疗后与对照

组比较,观察组下降程度更加明显 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 β_2 -MG, α_1 -MG, 24 hUpro 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 4 Comparison of β_2 -MG, alpha 1-MG and 24 hUpro levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	β_2 -MG/mg·L ⁻¹	α_1 -MG/mg·L ⁻¹	24 hUpro/g	eGFR /mL·min ⁻¹ ·(1.73 m) ⁻²
对照	治疗前	3.76 \pm 1.32	82.52 \pm 12.57	1.67 \pm 0.37	23.92 \pm 7.21
	治疗后	2.65 \pm 1.36 ¹⁾	73.61 \pm 11.23 ¹⁾	1.32 \pm 0.31 ¹⁾	27.16 \pm 7.36 ¹⁾
观察	治疗前	3.81 \pm 1.37	83.41 \pm 11.69	1.69 \pm 0.41	22.17 \pm 7.97
	治疗后	1.73 \pm 1.31 ^{1,2)}	61.58 \pm 13.57 ^{1,2)}	1.03 \pm 0.25 ^{1,2)}	35.47 \pm 6.29 ^{1,2)}

2.3 两组患者血清 TNF- α , hs-CRP, IL-6 水平比较 与本组治疗前比较,两组 TNF- α , hs-CRP, IL-6 水平均明显降低 ($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组下降更加明显 ($P < 0.05$),见表 5。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗过程中观察组出现轻度腹泻 1 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 4.17% (2/48);对照组出现轻度腹胀 2 例,大便次数增加 2 例,不良反应发生率为 8.33% (4/48)。两组的不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

GN 的主要肾脏病变为尿酸结石、间质性肾炎。目前主要治疗药物包括别嘌醇、苯溴马隆、非布司他等。因苯溴马隆等可加重尿酸在肾小管中沉积,不宜在中重度肾功能损害的患者中应用,目前别嘌醇仍为临床常用药,然而在应用中 3% ~ 10% 的患者会出现过敏反应,严重时可发生别嘌醇过敏综合征^[16],且在 CKD 患者中需调整剂量,其应用同样受限。非布司他作为新型的非嘌呤类降尿酸药,其在

表 5 两组患者治疗前后 TNF- α , hs-CRP, IL-6 水平水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

Table 5 Comparison of inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

组别	时间	TNF- α /ng·L ⁻¹	hs-CRP/mg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	6.63 \pm 2.18	5.53 \pm 1.42	16.74 \pm 4.01
	治疗后	5.05 \pm 1.21 ¹⁾	3.47 \pm 1.15 ¹⁾	10.74 \pm 3.71 ¹⁾
观察	治疗前	7.01 \pm 2.25	5.27 \pm 1.34	16.58 \pm 3.81
	治疗后	2.64 \pm 0.97 ^{1,2)}	2.09 \pm 0.86 ^{1,2)}	7.14 \pm 2.46 ^{1,2)}

轻中度慢性肾衰竭患者中无需调整剂量,然而随机对照研究显示非布司他的心血管不良事件发生率是别嘌醇组的 1.7 倍^[17],提示其存在潜在的心血管风险,而且在重度肾功能不全患者的应用仍无明确证据^[18]。目前针对 GN 合并肾衰竭的患者单纯西药治疗对保护肾功能、延缓肾脏纤维化等方面并无明确药物。

中医学在辨证论治基础上根据患者不同证候分型治疗,具有独特优势^[19]。中医虽无 GN 及慢性肾衰竭的病名,但根据其临床症状及表现将其纳入“淋证”“水肿”“腰痛”等范畴。中医认为,肾为先天之本,主水,可分清泌浊,脾主运化,为后天之本,若脾失健运,肾气不足,可致水湿内停,气血运行不畅,肾络瘀阻。元代朱丹溪在《格致余论·痛风论》中提出“痛风者,四肢百节走痛……大率有痰,风热,风湿,血虚。”因此本病以脾肾亏虚为本,湿浊瘀等为标^[20]。故临床治疗中多以健脾补肾、利湿祛浊、活血化瘀等为治疗原则。本文所用益肾四妙汤是在《张伯臾医案》补脾益肾汤及《丹溪心法》四妙汤基础上加減而成。方中保留补脾益肾汤中党参片、黄芪片、菖蒲、茜草、黄柏等药以健脾化湿、利湿祛浊、清解血热,四妙汤中苍术、薏苡仁、牛膝以利湿祛浊,并加用当归尾、赤芍、川芎以活血化瘀、行气通络,车前子利湿通淋并引药入肾,全方共奏健脾补肾、利湿祛浊、活血化瘀之效。

本文结果显示,治疗后两组的 BUN, SCr, UA 均较治疗前明显下降, ALB, eGFR 水平较治疗前明显升高,尿 β_2 -MG, α_1 -MG, 24 hUpro 均较本组治疗前明显下降,说明别嘌醇及益肾四妙汤均可起到降低尿蛋白、减轻肾小管损伤,起到保护肾功能的作用。但各指标的改善程度对照组均不及观察组,且观察组临床有效率为 89.58%,明显高于对照组的 72.92%,提示益肾四妙汤能更好的减轻肾功能损伤,减少尿蛋白水平,延缓肾衰竭进展。

在 GN 的发生发展过程中,尿酸不仅是作为病理产物参与疾病的进展,更作为一种前炎症因子,导致机体处于微炎状态,并进一步导致肾脏血管内皮的损伤,从而加重肾损伤程度^[21]。多种炎症因子参与血管内皮损伤及血管重构,其中 TNF- α , IL-6 为常见的促炎性细胞因子,可通过激活其他细胞因子而参与肾组织纤维化,导致血管内皮因子释放,加重肾损伤;C 反应蛋白作为一种急性时相反应蛋白主要成分,hs-CRP > 5 mg·L⁻¹ 表明微炎症状态存在。本研究结果显示,治疗后观察组 TNF- α , hs-CRP, IL-6 水平均较对照组下降更加明显,说明益肾四妙汤加減治疗更助于改善患者的微炎状态。且观察组血 ALB 在治疗后明显升高,提示益肾四妙汤可在一定程度上改善患者的营养状态,其机制可能与微炎症状态的改善有关。从安全角度而言,观察组治疗期间仅出现轻度腹泻、头晕各 1 例,表明益肾四妙汤加減治疗具有较高的安全性,患者可耐受。

综上所述,给予 GN 合并 RF 患者益肾四妙汤加減治疗疗效确切,可明显减轻肾小管间质损伤,改善肾功能,调节微炎症状态,且安全性高。然而本文对其作用机制的研究尚不深入,有待对肾脏病理的相关机制途径作进一步探讨。

[参考文献]

[1] XING R L, MENG D M, REN W. Exploration on the establishment of animal models for gouty nephropathy complicated with chronic renal failure [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2011, 31(10):1409-1413.

[2] Pschowski R, Briegel S, Haehling S V, et al. Effects of dialysis modality on blood loss, bleeding complications and transfusion requirements in critically ill patients with dialysis-dependent acute renal failure [J]. Anaesth Intensive Care, 2015, 43(6):764-770.

[3] 吴文英,张如峰,马凤英,等. 别嘌醇治疗痛风性肾病疗效及血肌酐、尿素氮水平的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9):170-172.

[4] 杨雪,薛愉,邹和建. 非布司他临床应用及不良反应 [J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(3):168-170.

[5] 张均,赵景宏,刘力,等. 健脾益肾泄浊方联合西医疗慢性肾衰竭对患者免疫功能及微炎症状态的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35):3906-3908.

[6] 黄上. 当归拈痛汤加減治疗湿热阻络型痛风性肾病 51 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2012, 18(9):48-49.

[7] 王元,邓跃毅. 补肾活血法治疗痛风性肾病的疗效观察 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(6):374-375.

[8] 李成伟,卜国林,于鹏飞. 益肾泄浊方治疗痛风性肾

- 病并慢性肾衰竭32例[J]. 中国药业, 2014, 23(18): 96-97.
- [9] 岑洁, 王海林, 须冰. 三五独活寄生汤对尿酸性肾病微炎症状态影响的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(5): 423-425.
- [10] 王元, 邓跃毅. 107例痛风性肾病患者的中医证候分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(6): 509-512.
- [11] Wallace S L, Robinson H, Masi A T, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 20(3): 895-900.
- [12] 王海燕. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 203-208.
- [13] 中华中医药学会肾病分会. 尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(1): 23-25.
- [14] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-167.
- [15] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(3): 178-181.
- [16] 郑海兰, 郑茂, 任安, 等. 慢性肾脏病患者别嘌醇过敏综合征三例报告[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(3): 286-287.
- [17] Singh J A. Advances in gout: some answers, more questions[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(5): 1-3.
- [18] 杨雪, 薛愉, 邹和建. 非布司他临床应用及不良反应[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(3): 168-170.
- [19] 王永军, 闫宝环, 陈颜强, 等. 自拟益肾利湿方配合西医常规疗法治疗痛风性肾病临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(7): 605-609.
- [20] 张向伟, 柳红芳, 胡济源, 等. 痛风性肾病的辨机论治[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(9): 790-792.
- [21] Herbert F, Tchitchek N, Bansal D, et al. Evidence of IL-17, IP-10, and IL-10 involvement in multiple-organ dysfunction and IL-17 pathway in acute renal failure associated to *Plasmodium falciparum* malaria [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 369-379.

[责任编辑 张丰丰]