

补脾温肾汤治疗慢性肾炎脾肾阳虚证临床研究

Treating chronic nephritis with the Bupi wenshen decoction

亓琦 朱琳

(济南市中医医院, 山东 济南, 250012)

中图分类号: R277.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860(2015)30-0017-03 证型: DBGI

【摘要】目的: 观察补脾温肾汤对慢性肾炎脾肾阳虚证患者临床疗效及机制。方法: 将 70 例慢性肾炎脾肾阳虚证患者随机分为治疗组 35 例和对照组 35 例。治疗组采取中药补脾温肾汤治疗; 对照组则采取贝那普利治疗。两组疗程均为 8 周。治疗 8 周后对两组临床治疗效果进行比较, 并观察治疗前后两组 24 h 尿蛋白和血清转化生长因子 (TGF- β 1) 水平的变化。结果: 治疗后, 治疗组总有效率 85.7%, 对照组总有效率 80.0%, 两组无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗组中医证候疗效总有效率 88.9%, 对照组中医证候疗效总有效率 69.4%, 治疗组在改善中医证候方面疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。两组均能显著降低 24 h 尿蛋白定量, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。两组均能显著降低血清 TGF- β 1, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 补脾温肾汤能明显改善慢性肾炎脾肾阳虚证患者的临床症状, 减轻蛋白尿, 下调血清转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 的水平。

【关键词】补脾温肾汤; 慢性肾炎; 脾肾阳虚; 蛋白尿; TGF- β 1

【Abstract】Objective: To observe clinical effect and mechanism of the Bupi WenShen decoction on chronic nephritis. Methods :70 patients with chronic nephritis of Pische Yangxu were randomly divided into two groups, and each group of 35 cases. The control group was given lotensin, while the treatment group was given BuPi WenShen decoction. Results: After treatment, the total efficiency of the treatment group was 85.7% and in the control group was 80.0% ($P > 0.05$); the total efficiency of syndromes were 88.9% in treatment group and 69.4% in control group, respectively. The clinical efficiency in treatment group was better ($P < 0.05$). Both groups could significantly reduce the 24-h urinary albumin, and the treatment group was better than the control group ($P < 0.01$). Both groups could significantly reduce the levels of serum TGF- β 1, and the treatment group was better ($P < 0.05$). Conclusions: BuPi WenShen Decoction could attenuate the albuminuria in patients with chronic nephritis.

【Keywords】BuPi WenShen Tang; Chronic nephritis; Spleen kidney; Yang deficiency; Albuminuria; Transforming growthfactor- β 1
doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2015.30.009

慢性肾小球肾炎 (CGN) 起病隐袭, 病程长, 可有一段无症状期, 发病机制为免疫反应介导的肾小球损伤, 治疗困难,

预后较差,是我国引起慢性终末期肾病(ESRD)的主要疾病^[1]。本文通过运用补脾温肾汤治疗慢性肾炎脾肾阳虚证患者,观察临床疗效及对蛋白尿、血清 TGF-β1 的影响,探讨其治疗慢性肾炎的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 10 月—2014 年 10 月在我院就诊的 CGN 患者 70 例,随机分为对照组和治疗组,其中治疗组 35 例,男性 21 例,女性 14 例,年龄 21~60 岁,平均(38.0±12.0)岁,病程 4 个月~13 年,平均(7.2±2.0)年。对照组 35 例,男性 24 例,女性 11 例,年龄 20~62 岁,平均(37.2±11.6)岁;病程 3 个月~11 年,平均(6.5±1.9)年。两组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:符合中华内科杂志编委会肾脏病专业组于 1992 年 6 月安徽太平会议拟定的慢性肾小球肾炎(CG N)的诊断标准^[2]。起病缓慢,病情迁延,临床表现可轻可重,或时轻时重。随着病情发展,可有肾功能减退、贫血、电解质紊乱等情况出现;可有水肿、高血压、蛋白尿、血尿及管型尿等表现中的一种(如血尿或蛋白尿)或数种。临床表现多种多样,有时可伴有肾病综合征或重度高血压;病程中可有肾炎急性发作,常因感染诱发,发作时有时类似急性肾炎之表现。有些病例可自动缓解,有些病例出现病情加重。中医证候诊断标准:符合《中药新药的临床研究指导原则(试行)》^[3]中慢性肾炎脾肾阳虚证标准。主症:全身浮肿,面色白,畏寒肢冷,腰脊冷痛(腰膝酸痛),纳少或便溏(泄泻、五更泄泻)。次症:精神萎靡,性功能失常(遗精、阳痿、早泄),或月经失调,苔白,舌嫩淡胖有齿痕,脉沉细或沉迟无力。

1.3 纳入及排除标准

符合 CGN 西医诊断标准,中医辨证分型标准属于脾肾阳虚证;年龄 18~65 岁;慢性肾脏病分期 I、II 期^[4];血清肌酐(SCr)<221 μmol/L 者;感染、高血压等基础疾病,可有效控制。排除标准:非原发性 CGN 患者,合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者,对本研究相关药物过敏者,治疗前 3 个月内使用过皮质激素或细胞毒性药物者及妊娠期或哺乳期妇女,未按规定服药(如中途中断)者及无法统计疗效者(如资料不全等)。

1.4 治疗方法

两组患者根据病情给予低盐优质低蛋白饮食,纠正水电解质紊乱及对症处理,如抗感染、降血压(治疗组治疗期间不用 ACEI 类药物)。治疗组 35 例患者服用补脾温肾汤,药物组成:黄芪、党参、淫羊藿、枸杞子、菟丝子、茯苓、石韦、车前子、当归、益母草、芡实、甘草,由济南市中医医院制剂室提供,1 剂/d,分 2 次口服,每次 150 ml/袋,早饭前,晚饭后 30 min 口服。对照组 35 例患者服用洛汀新(贝那普利,北京诺华公司生产,批号:国药准字 H20030514),10 mg/次,1 次/d。疗程 8 周。

1.5 观察指标

观察 2 组治疗前后临床疗效、中医证候疗效、24 h 尿蛋白定量、血清转化生长因子-β1(TGF-β1)变化。常规生化方法检测 24 h 尿蛋白定量,酶联免疫(ELISA)法测定血清转化生长因子-β1(TGF-β1)。

1.6 疗效评定标准

①临床疗效标准^[5]:临床控制:尿常规检查蛋白转阴性,或 24 h 尿蛋白定量正常,肾功能正常;显效:24 h 尿蛋白定量减少≥40%,肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%);有效:24 h 尿蛋白定量减少<40%,肾功能正常或有改善;无效:上述实验室检查均无改善或加重。②中医证候疗效标准^[5]:临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%,且<95%。有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%,且<70%。无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%。

1.7 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以(̄x±s)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料比较采用 χ² 检验。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

两组总有效率比较无显著性差异(P>0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 (n, %)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	35	7	11	12	5	85.7 [△]
对照组	35	5	7	15	8	80.0

注:与对照组比较,△P>0.05

2.2 两组中医证候疗效比较

治疗后治疗组中医证候总有效率显著高于对照组(P<0.05)。见表 2。

表 2 两组患者中医证候疗效比较 (n, %)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	35	6	11	15	4	88.9 [△]
对照组	35	1	6	19	10	69.4

注:与对照组比较,△P<0.05

2.3 治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较

两组治疗后 24 h 尿蛋白定量均较治疗前明显降低(P<0.05),且疗效比较无显著性差异(P>0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较 (g/24 h, ̄x±s)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	35	2.02±0.82	0.85±0.69 [△]
对照组	35	1.95±0.79	1.03±0.74 [*]

注:与本组治疗前比较,*P<0.01;与对照组治疗后比较,△P>0.05

2.4 治疗前后血清 TGF-β1 水平比较

两组治疗后血清 TGF-β1 均较治疗前明显下降(P<0.05),两组比较治疗组血清 TGF-β1 下降程度明显高于对照组,差异

有显著统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 TGF- β 1 水平比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	35	22.83 \pm 10.40	14.96 \pm 6.97 [△]
对照组	35	23.54 \pm 11.29	18.75 \pm 8.24 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

现代医学认为慢性肾小球肾炎的发病机理为免疫反应介导的肾小球损伤, 炎症细胞、炎症介质及细胞外基质 (ECM) 间的“交互应答” (cross talk) 作用, 导致肾脏小球损害不断进展^[6]。研究发现, 肾小球硬化和肾间质纤维化是慢性进展性肾病的主要病理过程, 多种免疫细胞、免疫因子和化学因子参与其中, TGF- β 是导致肾小球硬化和肾间质纤维化最重要的细胞因子。TGF- β 有 5 种异构体, TGF- β 1-3 存在于哺乳动物中, 在肾脏中 TGF- β 1 表达最多, 且主要存在于肾小球、肾小管和间质中。TGF- β 的重要生物学作用为诱导了足细胞从肾小球基底膜凋亡和脱离 (减少)、引起系膜扩张增宽、促使内皮细胞间质样转变, 细胞外基质合成导致肾小球硬化; 诱导成纤维细胞增殖, 上皮间质转化, 成纤维细胞的细胞外基质产生, 肾小管萎缩和间质纤维化^[7]。

慢性肾小球肾炎属于中医“水肿”“虚劳”“腰痛”“尿血”等病范畴, 其病机特点为本虚标实, 虚实夹杂。本虚是以肺脾肾三脏虚损为主, 标实是以湿浊、瘀血为重。依据 11 位医家对 453 例慢性肾炎患者的证候分型规律的调查结果显示: 脾肾阳虚证最为常见, 总共 138 例, 占 30.5%^[8]。

补脾温肾汤针对慢性肾炎脾肾阳虚的病机, 由黄芪、党参、淫羊藿、茯苓、枸杞子、菟丝子、石韦、车前子、当归、益母草、芡实、甘草精心组方而成。方中黄芪、党参补脾益气, 淫羊藿温益肾阳, 共为君药; 茯苓补气健脾燥湿利水、枸杞子、菟丝子补肾阴以助肾阳、当归补血活血共为臣药, 石韦、车前子利湿消肿、益母草活血利水、芡实补脾固肾, 助气涩精共为佐药, 甘草补脾益气、调和诸药为使药。全方温肾固摄、健脾利水, 兼有活血之功效。现代药理研究证明, 黄芪可减少转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 及其他细胞因子的表达而降低 24 h 尿蛋白定量, 保护肾小管^[9]。以黄芪和当归组方的黄芪当归合剂可以减少炎症细胞反应和 TGF- β 1 表达, 继后可减少肾脏固有细胞转化、分化及 ECM 成分沉积, 进而减轻肾间质纤维化的发生发展进程^[10]。枸杞可提高肾组织的抗氧化酶活性, 加快自由基的清除; 能通过减低凋亡相关蛋白 Bax 和增强 Bcl-2 的表达, 保护肾脏^[11]。淫羊藿中药单体可抑制活化的成纤维细胞和

系膜细胞的增殖和 TGF- β 的表达, 有效防治肾纤维化^[12]。

本临床研究证实, 补脾温肾汤可明显改善慢性肾炎脾肾阳虚证患者的临床症状, 降低尿蛋白, 抑制慢性肾炎患者血清 TGF- β 1 的水平, 表明补脾温肾汤可能是通过抑制 TGF- β 1 的表达来发挥作用, 从现代医学的角度提示补脾温肾汤片具有防治肾小球硬化和间质纤维化、延缓肾小球肾炎进展的作用。

参考文献:

[1] 叶任高, 李幼姬, 刘冠贤. 临床肾脏病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007, 2: 197.

[2] 王海燕, 郑法雷, 刘王春, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131-134.

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 157-158.

[4] Eknoyan G, Levin NW, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): 1-266.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 162.

[6] Sedor JR, Konieczkowski M, Huang S, et al. Cytokines, mesangial cell Activation and glomerular injury [J]. Kidney Int Suppl. 1993; 39: 565-70

[7] López-Hernández F J, López-Novoa J M. Role of TGF- β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects [J]. Cell and tissue research, 2012, 347(1): 141-154.

[8] 魏敏, 孙晓敏, 赵晓山, 等. 慢性肾小球肾炎中医辨证分型荟萃分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(3): 328-329

[9] 徐中菊, 张悦. 补益类中药抗肾纤维化作用及机制研究概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(1): 184

[10] 孟立强, 屈磊, 李晓玫. 黄芪当归合剂对肾间质纤维化的多靶点抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3): 296-302.

[11] 汪君民, 郭朝霞, 袁礼峰. 枸杞对运动大鼠肾脏凋亡蛋白 Bcl-2、Bax 表达及血管紧张素的影响 [J]. 山东体育学院学报, 2010, 26(10): 49-55

[12] 王东, 张江, 吴同茹, 等. 淫羊藿有效单体对活化的肾成纤维细胞株和系膜细胞株的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(11): 956-959

作者简介:

亓琦 (1973-), 女, 通讯作者, 硕士学位, 主治医师, 研究方向: 中西医结合肾病。

朱琳, 女, 主治医师, 硕士学位。

编辑: 白莉 编号: EB-15092412F (修回: 2015-09-28)