

观察补肾化痰清利法治疗早期慢性肾衰竭 (CKD2-3 期) 量效关系临床研究

刘睿¹ 周庆华^{1*} 谈政² 崔益雯¹ 王迪¹ 冯煜²

1.上海市浦东新区人民医院

2.上海市浦东新区中医医院

DOI:10.12238/ffcr.v3i4.15429

[摘要] 目的: 观察补肾化痰清利法治疗早期慢性肾衰竭 (CKD2-3 期) 的临床量效关系。方法: 将 60 例早期慢性肾衰符合脾肾气虚、湿热夹瘀型患者随机分为观察组和对照组, 两组均在西医治疗基础上, 对照组用益气清利化痰方常规剂量, 观察组给予高剂量, 观察治疗前后的临床疗效、中医证候积分、血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN) 及 24 小时尿蛋白指标变化。结果: 疗程结束后两组临床疗效、中医证候积分较治疗前有明显改善, 24 小时尿蛋白、Scr、BUN 与治疗前比较均显著改善 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 同时期相比高剂量组优先起效, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 结论: 益气清利化痰方高剂量和常规剂量治疗慢性肾衰竭脾肾气虚兼湿热夹瘀型患者均有疗效, 且高剂量组起效快, 并具有安全性, 为临床诊治肾肾病提供新思路。

[关键词] 慢性肾功能衰竭; 脾肾气虚型, 湿热夹瘀型; 益气清利化痰方

中图分类号: R277.5 文献标识码: A

Clinical Observation on the Dose Effect Relationship of Yiqi Qingli Huayu Formula in the Treatment of Early Chronic Renal Failure(CKD2-3 Stage)

Rui Liu¹, Qinghua Zhou^{1*}, Zheng Tan², Yiwen Cui¹, Wang Di¹, Yu Feng²

1 Pudong New Area People's Hospital

2 Pudong New Area Hospital of Traditional Chinese Medicine

Abstract: Objective: To observe the clinical dose effect relationship of Yiqi Qingli Huayu Formula in the treatment of early chronic kidney failure. Method: 60 patients with early chronic kidney failure (CKD2-3 stage) who met the criteria of spleen kidney qi deficiency, damp heat and blood stasis were randomly divided into an observation group and a control group. Both groups received Western medicine treatment, the conventional dose of the formula was given to the control group, and the high dose was used to the observation group. The clinical efficacy, TCM syndrome score, renal function, and 24-hour urinary protein changes before and after treatment were observed. Result: There was a significant improvement in clinical efficacy and TCM syndrome score between the two groups compared to before treatment. 24-hour urine protein, Scr, and BUN were all significantly improved compared to before treatment ($P < 0.01$). During the same period, the high-dose group showed priority in taking effect, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Conclusion: Both high-dose and conventional doses of Yiqi Qingli Huayu Formula have therapeutic effects on patients with chronic renal failure and spleen kidney qi deficiency combined with damp heat and blood stasis type. The high-dose group has a fast onset and safety, providing new ideas for the diagnosis and treatment of clinical kidney disease.

Keywords: Chronic renal failure; spleen and kidney qi deficiency; damp heat with blood stasis; Yiqi Qingli Huayu Formula

引言

益气清利化痰方以补肾化痰清利为法组方, 是浦东新区人民医院中医科具有知识产权的治疗早期肾衰专病的专利技术, 协定方中主要由党参、黄芪、金雀根、金银花、连翘、茯苓、鱼腥草、薏苡根、白花蛇舌草、川芎、益母草等组成, 具有“补肾健脾益气, 清热解利湿, 凉血活血祛风”功效。方中用较大量黄芪作为君药, 益气固表, 利水消肿, 金雀根、党参清肺健脾, 活血通络; 白花蛇舌草、鱼腥草清热解利

湿, 金银花、连翘清热解毒祛风; 益母草、鬼箭羽祛风活血利水; 丹皮、川芎凉血活血。临床和实验研究证实, 该方可以改善肾脏血流动力学, 改善肾脏纤维化, 可以缓解临床症状, 降低血肌酐, 减少蛋白尿, 保护肾功能, 延缓或阻断慢性肾脏病发展进程 [1-3]。本研究旨在观察益气清利化痰方高剂量和常规剂量的量效关系, 为临床安全用药提供参考依据, 为早期肾功能衰竭诊治提出新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

资料选取 2023 年 5 月至 2025 年 1 月在浦东新区人民医院 (55 例) 及浦东新区中医医院 (5 例) 在门诊和住院治疗的早期慢性肾衰竭 (CKD2-3) 患者 60 例, 按随机数字表法分为两组, 对照组 30 例, 男性 14 例, 女性 16 例, 年龄 22-75 岁, 平均年龄 (49.12±11.12) 岁, 平均病程 (10.67±2.32) 个月, 观察组男性 17 例, 女性 13 例, 年龄 19-75 岁, 平均年龄 (51.2±11.25) 岁, 平均病程 (9.44±3.52) 个月, 所有病例中合并高血压者 18 例 (30%), 血管炎 1 例 (1%), 糖尿病 4 例 (7%), 合并高尿酸血症 6 例 (10%), 合并冠心病 2 例 (3%), 两组一般资料差异无统计学意义 (P>0.05)。本研究经上海市浦东新区人民医院伦理委员会审查批准 (2022) 伦理第 (K62) 号。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

慢性肾脏病诊断参照 2012 版 K/DOQI 指南^[4]。

(1) 符合慢性肾衰竭诊断, 且符合慢性肾脏病 CKD2-3 期诊断标准; (2) 110umol/L < 肌酐 < 420umol/L; (3) 30ml/min/1.73m² < 符合肾小球滤过率 ≤ 89 ml/min/1.73m²; (4) 年龄在 18-75 岁; (5) 0.15g/d < 24 小时尿蛋白 < 2.0g/d; (6) 血压有效控制在: 130-120/80-70mmHg、血钾在正常范围内、感染、酸中毒、电解质紊乱等得到有效控制; (7) 未接受透析治疗;

1.2.2 中医辨证标准 脾肾气虚证参照 2002《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[5]制定。

1.2.3 中医诊断标准

关于脾肾气虚兼, 湿热兼瘀证的诊断参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》(中华中医药学会肾病分会)^[6], 主证: 倦怠乏力, 食少纳呆, 气短懒言, 腰膝酸软; 面色晦暗, 腰痛, 恶心或呕吐, 口中黏腻, 小便短赤, 或尿涩而痛。次证: 肌肤甲错, 肢体麻木; 皮肤疮疡, 疔肿, 脘闷纳呆, 口渴不多饮。舌脉: 舌质淡红, 有齿痕, 苔薄白, 脉细。舌质紫暗或有瘀斑瘀点, 脉沉细或细涩或舌苔黄腻, 脉濡数或滑数。

脾肾气虚型必须具备任意主症 2 项或以上, 同时兼有湿热证、瘀血症两型主症任意一项, 同时结合舌症脉象即可诊断为脾肾气虚兼湿热夹瘀型。

1.2.4 排除标准: 1) 近 2 月内参与其他药物临床试验者; 2) 不符合纳入标准; 3) 患有精神病; 4) 哺乳期或妊娠妇女; 5) 过敏体质; 6) 合并有心血管(频发心绞痛, 心律失常、心功能不全); 7) 肝和造血系统有出血倾向等严重疾病及肿瘤疾病。

1.2.5 剔除标准: 患者依从性差; 不能按规定服药; 对本药品过敏; 资料收集不全等影响疗效或安全性判断。

2 方法

2.1 治疗方法

两组给予西医常规一体化治疗; 包括: ①控制慢性肾脏

病可逆的加剧因素; ②饮食治疗: 低盐普食, 适量的脂肪、糖类、忌海腥, 保证足够热量, 一般成人每日 125.52-146.44kJ/kg (30-35kcal/kd)。③根据病情与血钠值控制钠盐的摄入。④对症治疗: 高血压药物控制, 调节钙磷代谢等。

对照组给予常规剂益气清利化瘀方颗粒免煎剂口服, 一日两次, 开水冲服。观察组给予高剂量益气清利化瘀方颗粒免煎剂, 一日两次, 开水冲服。

2.2 观察指标

2.2.1 中医证候积分及疗效判定

观察主要证候积分: 腰酸乏力、头晕、肢体浮肿、纳食减少等, 中医证候积分分为轻度、中度和重度, 记为 2 分、4 分和 6 分。治疗前后各观察 1 次。

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]进行中医证候评分及疗效评估。治愈: 临床症状、体征消失, 证候积分减少率 ≥ 90%; 显效: 症状、体征显著改善, 积分减少率 ≥ 60% 但 < 90%; 好转: 临床症状与体征缓解, 积分减少率 ≥ 30% 但 < 60%; 无效: 未达到上述标准者。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 好转) / 该组例数 × 100%。

2.2.2 实验指标:

采集观察期治疗前及治疗后血肌酐 (Scr)、尿素氮 (Bun)、尿常规、24h 尿蛋白定量; 每 4 周检测 1 次, 疗程为 12 周。安全指标监测: 血常规、谷丙转氨酶 (GPT)、谷草转氨酶 (AST)、心电图, 治疗前后各 1 次;

2.2.3 统计学方法

收集数据及统计采用 SPSS 23.0 统计软件包进行分析, 以 P < 0.05 认为差异具有统计学意义。用百分率 (%) 表示计数资料, 采用卡方检验比较; 均数加减标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料, 符合正态分布及方差齐性, 使用 t 检验, 否则用非参数检验; 不同时间点资料进行重复测量方差分析 (Repeated Measures ANOVA)。

3 结果

3.1 中医临床疗效比较

两组临床疗效情况: 观察组总有效 29 例, 其中好转 6 例, 治愈 7 例, 显效 16 例, 总有效率 96.7%。对照组有好转 8 例, 治愈 6 例, 显效 14 例, 总有效 28 例, 总有效率 93.0%; 见表 1。观察结束两组临床疗效无差异 (P > 0.05)。

表 1 临床疗效比较[n, %]

组别	例数	治愈	显效	好转	无效	总有效率
对照组	30	6(20.0)	14(46.7)	8(26.7)	2(6.7)	93.0
观察组	30	7(23.3)	16(53.3)	6(20.0)	1(5.0)	96.7

3.2 中医证候积分比较

治疗前后两组中医证候积分差异有统计学意义 (P < 0.01), 组间比较差异无统计学意义。观察组证候积分改善

平均时间较短 15.6 天, 对照组改善时间 20.4 天。见表 2。

表 2 中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	23.01±4.39	15.55±4.26**
观察组	30	23.88±4.99	14.78±3.80**

注: 与同组治疗前比较, **P<0.01

3.3 临床指标比较

治疗结束后, 两组 Scr、BUN、U-Pro/24h 较治疗前显著降低 (P<0.01), 同时期, 高剂量组疗效优于常规剂量组 (P<0.01), 高剂量组起效快, 优于常规剂量组 (P<0.01), 约 4 周起效。两组见表 3。

表 3 两组治疗前后 Scr、BUN、U-Pro/24h 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	U-Pro/24h(g/l)	Scr(μmol/L)	Bun(mmol/L)
观察组	0 周	0.87±0.07	144.9±14.37	9.99±1.31
	4 周	0.57±0.05***	119.90±12.52***	6.33±0.66***
	8 周	0.56±0.06**	120.00±13.15***	6.42±0.48***
	1 周			
	2 周	0.52±0.06	114.90±13.67***	6.07±0.37***
	0 周	0.88±0.07	144.9±14.04	9.75±1.17
对照组	4 周	0.81±0.05**	133.50±13.15**	9.49±0.88
	8 周	0.67±0.05**	133.50±13.15**	8.90±0.49**
	1 周			
	2 周	0.62±0.63	127.9±13.66**	8.57±0.37**

注: 与本组治疗前比较, **P<0.01, 同期两组间比较, ***P<0.01

3.4 不良反应发生情况

两组患者在服药过程中均未发生药物过敏, 该药物引起胃肠道不适反应及肝功能异常, 说明药物具有安全性。见表 4。

表 4 不良反应发生情况比较[n, %]

组别	例数	肝功能异常	胃肠道不适	药物过敏
对照组	30	0(0)	0(0)	0(0)
观察组	30	0(0)	0(0)	0(0)

4 讨论

慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 是指由各种慢性肾脏病导致的肾功能损害, 随着肾脏功能丧失, 导致代谢废物和液体在体内积累, 出现一系列临床症状和代谢紊乱综合征。我国 CRF 发病率较高, 发病年龄年轻化趋势^[7]。从临床表现分析该病属中医学“肾亏”“水肿”“腰痛”范畴, 病机特点以脾肾亏虚为本, 病情发展过程中夹杂湿热瘀邪, 当益肾健脾、凉血活血、清热利湿。现代药理研究: 党参有抗氧化, 减轻肾脏纤维化^[8]。黄芪可以调节机体免疫功能, 抑制机体炎症反应^[9]。大黄清除体内毒素和代谢废物, 减轻肾脏负担^[10]。牡丹皮抑制血小板聚集, 防止肾血管微血栓形

成。川芎中的川芎素可以抑制成纤维细胞转化, 抑制肾间质纤维化^[10]; 该方多途径、多靶点改善肾脏微循环, 改善肾脏的缺血缺氧, 防治因缺血缺氧引起的肾脏组织损伤, 对肾脏功能有保护及分期逆转的作用。

本研究提示, 益气清利化痰方高剂量组可以快速临床起效, 改善临床症状和肾功能。患者得知肾脏患病, 往往心理焦虑不适, 临床缩短起效疗程可以使患者快速感受到中医药的效果, 更有信心坚持治疗。本研究为诊治早中期慢性肾衰竭提供新的方案和思路依据。

【参考文献】

- [1]李丽,涂吉祥,卢和英,等.艾灸加中药熏蒸联合氯沙坦钾片治疗慢性肾衰竭的研究[J].中医研究,2024,37(2):69-74.
- [2]李晓慧,刘睿,吴艳芬,等.益气清利化痰方对脾肾气虚兼湿瘀证 2~3 期慢性肾衰竭患者分期逆转的影响及其相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(5):3.
- [3]刘睿,曹蓓,李晓慧,等.益气清利化痰方对梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化作用机制研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(5):388-392.
- [4]Stevens P E, Levin A.Evaluation and management of chronic kidney disease:synopsis of the kidney disease:improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J].Annals of internal Medicine,2013,158(11):825-830.
- [5]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:165-168.
- [6]中华中医药学会肾病学分会.慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[M].上海中医药杂志,2006,40(8):8-9.
- [7]Cockwell P, Fisher L A.The global burden of chronic kidney disease[J].The Lancet,2020,395(10225):662-664.
- [8]崔龙海,韩龙哲,韩春姬,等.轮叶党参总皂苷对肝脏缺血-再灌注大鼠肝损伤的保护作用[J].中药材,2019(8):1903-1906.
- [9]陶新磊,刘丹华,田旭,等.黄芪多糖诱导 SOSC3 表达对鸡巨噬细胞炎症反应的抑制作用[J].中国畜牧兽医,2021,48(11):4284-4291.
- [10]张梅梅,陈艳琰,赵琦,等.大黄中药制剂治疗慢性肾衰竭的有效性与安全性的网状 Meta 分析[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(11):1355-1362.

作者简介:

刘睿 (1982.08-), 女, 回族, 上海市人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合防治肾脏病临床与基础研究。

周庆华 (1963.08-), 汉族, 上海市人, 女, 学士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合防治慢性肾脏病临床与基础研究

基金项目:

浦东新区卫生系统学科带头人培养计划项目 (PWRd2022-17); 浦东新区高级师承人才培养项目 (PDZY-2025-1019)