

[医院药房]

固肾汤联合常规治疗对慢性肾功能不全患者的临床疗效

陈国飞¹, 王韧舟², 刘小玲^{3*}, 沈爱玲¹

(1. 苏州市中西医结合医院检验科, 江苏 苏州 215101; 2. 苏州市中西医结合医院肾内科, 江苏 苏州 215101; 3. 苏州市立医院本部新生儿科, 江苏 苏州 215000)

摘要: **目的** 观察固肾汤联合常规治疗对慢性肾功能不全患者的临床疗效。**方法** 126 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 63 例, 对照组给予常规治疗 (低盐、低蛋白饮食, 马来酸依那普利, 瑞舒伐他汀等), 观察组在对照组基础上加用固肾汤, 疗程 8 周。检测临床疗效、中医证候评分、Klotho、FGF-23、BMP-7、hs-CRP、肾功能指标 (Scr、BUN、GFR) 变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、hs-CRP、Scr、BUN 降低 ($P<0.05$), Klotho、BMP-7、GFR 升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。**结论** 固肾汤联合常规治疗可改善慢性肾功能不全患者肾功能, 其机制可能与调节血清 Klotho、FGF-23、BMP-7、hs-CRP 水平有关。

关键词: 固肾汤; 常规治疗; 慢性肾功能不全

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)03-0830-03

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 03. 052

慢性肾功能不全是指慢性肾脏疾病所引起的肾单位持续性破坏, 导致肾功能进行性下降的临床综合征, 此时肾脏对毒性代谢产物的清除能力下降, 引起水、电解质紊乱、酸碱失衡^[1]。分泌型 Klotho 参与调节机体钙磷代谢, 并具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用, 其水平下降可能与肾功能恶化有关^[2]。成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 是新发现的调磷因子, 与肾功能损伤程度相关, 不仅可调节钙磷代谢, 还能调节甲状旁腺激素、维生素 D 代谢^[3]。

目前, 西医治疗慢性肾功能不全的手段以饮食控制、钙离子拮抗剂、 α 和 β 受体拮抗剂、利尿剂等为主, 但疗效并不理想; 慢性肾功能不全属于中医“水肿”“关格”“虚劳”等范畴, 以肾虚为本, 水饮、痰浊、瘀血为标^[4]。固肾汤是临床治疗慢性肾功能不全的中药方剂, 以六味地黄丸为基本法化裁而得, 在保护肾功能方面具有一定效果^[5], 但其对血清炎症指标表达影响的报道较少。因此, 本研究观察了固肾汤联合常规治疗对慢性肾功能不全患者的临床疗效及对血清 Klotho、FGF-23、BMP-7、hs-CRP 等炎症指标水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 8 月至 2020 年 1 月收治于苏州市中西医结合医院的 126 例慢性肾功能不全患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 63 例。其中, 对照组男性 35 例, 女性 28 例; 年龄 42~75 岁, 平均年龄 (61.5 $\pm$ 9.8) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程 (2.9 $\pm$ 1.0) 年; 原发病慢性肾小球肾炎 25 例, 糖尿病肾病 19 例, 高血压肾病 15 例, 其他 4 例, 而观察组男性 37 例, 女性 26 例; 年龄 41~75

岁, 平均年龄 (60.8 $\pm$ 10.3) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程 (2.8 $\pm$ 1.1) 年; 原发病慢性肾小球肾炎 27 例, 糖尿病肾病 18 例, 高血压肾病 16 例, 其他 2 例, 2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《肾脏病学》^[6] 中的慢性肾功能不全诊断标准; (2) 符合《肾脏病学》中的慢性肾功能不全 3~4 期临床分期标准; (3) 符合《中药新药临床研究指导原则 (2002 年)》^[7] 中的脾肾阳虚证辨证标准, 主证畏寒肢冷, 倦怠乏力, 气短懒言, 腰膝酸软, 次证腹胀腹痛, 食少纳呆, 大便不实, 夜尿清长, 舌淡有齿痕, 脉沉弱; (4) 年龄 18~75 岁; (5) 未合并其他中药治疗, 未进行肾脏替代治疗; (6) 临床资料完整; (7) 患者及其家属积极配合治疗, 签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1) 合并急性肾衰竭或肿瘤所致肾衰竭; (2) 合并严重出血等原发性疾病、精神病、恶性肿瘤; (3) 合并严重心、脑、肝、血液系统等原发性疾病; (4) 妊娠期或哺乳期女性; (5) 过敏体质, 或对本研究药物成分过敏。

1.3 治疗手段 对照组给予常规治疗, 包括低盐、低蛋白饮食, 每天口服马来酸依那普利 (扬子江药业集团江苏制药股份有限公司, 批号 180505、190620) 5~10 mg 降压, 控制血压<135 mmHg/85 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 瑞舒伐他汀 (南京正大天晴制药有限公司, 批号 180701、190512) 10~20 mg 降脂, 总胆固醇水平控制在 2.8~

收稿日期: 2020-06-24

作者简介: 陈国飞 (1984—), 男, 硕士, 副主任技师, 研究方向为临床检验。Tel: 13584806703, E-mail: k5k2o1@163.com

* 通信作者: 刘小玲 (1985—), 女, 主管护师, 研究方向为新生儿科护理。Tel: 18913593335, E-mail: 784068051@qq.com

5.17 mmol/L, 甘油三酯水平控制在 1.8~2.3 mmol/L; 水肿严重者给予呋塞米(上海禾丰制药有限公司, 批号 180709、190711) 20~40 mg 利尿。观察组在对照组基础上加用固肾汤, 基本方制附子 15 g、川桂枝 15 g、生黄芪 15 g、潞党参 10 g、紫丹参 15 g、云茯苓 10 g、猪苓 10 g、泽泻 10 g、熟地黄 15 g、怀山药 20 g、凤丹皮 10 g、山萸肉 10 g、巴戟天 10 g、怀牛膝 15 g、车前子 10 g (包煎), 畏寒肢冷者, 加仙灵脾、仙茅; 腰膝酸软者, 加川断、杜仲; 皮肤瘙痒者, 加白鲜皮、地肤子, 每天 1 剂, 水煎 2 次, 合并煎液 300 mL, 分早晚饭后 30 min, 温服 2 次。2 组均连续治疗 8 周。

1.4 指标检测 按照《中药新药临床研究指导原则(2002 年)》计算中医证候评分, 其中畏寒肢冷、倦怠乏力、气短懒言、腰膝酸软等主证按照症状严重程度, 分为正常、轻、中、重, 分别计 0、2、4、6 分; 脘腹胀痛、食少纳呆、大便不实、夜尿清长等次证按照症状严重程度, 分为正常、轻、中、重, 分别计 0、1、2、3 分。

于治疗前及治疗 8 周后抽取患者空腹静脉血各 5 mL, 取血后 1 h 内 335 00 r/min 离心 10 min, 保存于-80 ℃冰箱。采用 ELX800 全自动酶标仪(美国伯腾公司), 酶联免疫吸附法检测血清 Klotho、FGF-23、骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、高敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。另取 1 份血清标本, 采用日立 7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测肾功能指标[肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)], 计算肾小球滤过率(GFR), 公式为 $GFR = 186 \times Scr^{-1} \times 1.54 \times \text{年龄} - 0.203 \times a$ (女性 $a = 0.742$, 男性 $a = 1$)^[6]。

1.5 疗效评价 按照《中药新药临床研究指导原则(2002 年)》进行评价。(1)显效, 治疗后中医证候评分减少≥60%, 内生肌酐清除率(CCr)增加≥20%, SCr 降

表 3 2 组血清 Klotho、FGF-23、BMP-7、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	Klotho/(ng·L ⁻¹)		FGF-23/(pg·mL ⁻¹)		BMP-7/(μg·L ⁻¹)		hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	187.25±41.63	211.52±45.68 [*]	264.12±74.56	274.05±61.87	11.47±2.31	14.74±2.17 [*]	8.66±2.63	5.02±1.69 [*]
观察组	181.59±46.38	234.52±48.25 ^{*#}	259.64±78.17	251.03±64.58 [#]	10.98±2.85	17.57±2.31 ^{*#}	8.71±2.49	3.89±1.54 ^{*#}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 肾功能指标 治疗后, 2 组 GFR 升高($P < 0.05$), Scr、BUN 水平降低($P < 0.05$), 以观察组更明显($P <$

表 4 2 组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	Scr/(μmol·L ⁻¹)		BUN/(mmol·L ⁻¹)		GFR/[mL·(min·1.73 m ²) ⁻¹]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	217.36±54.21	186.98±37.56 [*]	13.02±4.12	11.22±2.98 [*]	33.96±4.96	38.22±5.26 [*]
观察组	208.52±61.27	164.78±42.36 ^{*#}	12.98±4.26	9.21±2.14 ^{*#}	34.45±5.06	42.74±5.69 ^{*#}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.5 安全性 研究期间 2 组患者血常规、心电图、肝功能等均未见异常, 也未发生皮疹、腹泻、痛晕、头痛等不良反应。

3 讨论

中医认为, 慢性肾功能不全病机多归为房劳内伤、情

低≥20%; (2)有效, 治疗后中医证候评分减少≥30%, CCr 增加≥10%, SCr 降低≥10%; (3)稳定, 治疗后中医证候评分减少<30%, CCr 增加<10%或无降低, SCr 降低<10%或无增加; (4)无效, 未达到上述标准。总有效率= [(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.6 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间、组内比较分别采用独立样本、配对样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例(%), $n = 63$]

组别	显效	有效	稳定	无效	总有效
对照组	11(17.46)	19(30.16)	14(22.22)	19(30.16)	44(69.84)
观察组	20(31.75)	22(34.92)	12(19.05)	9(14.29)	54(85.71) [*]

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 中医证候评分 治疗后, 2 组中医证候评分降低($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 63$)

组别	中医证候评分/分	
	治疗前	治疗后
对照组	24.63±5.48	11.12±2.68 [*]
观察组	25.19±6.14	7.05±2.31 ^{*#}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 血清 Klotho、FGF-23、BMP-7、hs-CRP 水平 治疗后, 2 组血清 Klotho、BMP-7 水平升高($P < 0.05$), hs-CRP 水平降低($P < 0.05$); 观察组血清 FGF-23、hs-CRP 水平低于对照组($P < 0.05$), Klotho、BMP-7 水平更高($P < 0.05$), 见表 3。

0.05), 见表 4。

志过极、外邪侵袭等损伤肾气所致^[8]。固肾方中君药制附子擅补火助阳, 增强肾阳温煦之功; 桂枝、巴戟天、黄芪、党参为臣药, 共助君药升举阳气; 佐以山药、山萸肉, 补脾、肝、肾之气血; 丹皮清退虚热, 活血化痰; 熟地黄滋阴养血, 益精填髓; 茯苓、猪苓利水消肿, 健脾止泻; 泽

泻、车前子清热利尿，渗湿通淋，使邪毒从小便而出；丹参活血化瘀，养心血安神；怀牛膝为使，可活血化瘀，利水消肿，诸药相合，共奏温阳利水、健脾益肾之功效^[9-10]。本研究发现，固肾汤联合常规治疗更有助于保护慢性肾功能不全患者肾功能，减轻不适症状，改善临床体征，具有良好的疗效，这是由于方中附子所含乌头类生物碱、神经酰胺类化合物、甾体化合物、碱基类化合物等可扩张毛细血管，增加血流他经历了，改善局部微循环，从而保护肾功能，另外黄芪总苷、黄芪多糖可调节免疫功能、清除自由基^[11-12]。

Klotho 与代谢性疾病的发生相关，可协助 FGF-23 发挥降磷作用^[13-14]；BMP-7 可活化 Smad6 蛋白，改善肾组织营养状态，并能抑制 Smad2、Smad 磷酸化，进而延缓肾纤维化进程^[15]；hs-CRP 是反映机体炎症状态的指标，与肾损伤程度有关^[16]。本研究发现，联合用药可改善上述指标水平，减轻炎症反应，阻止肾纤维化进程，这是由于黄芪中的微量元素硒可抑制过氧化损伤，保护肾小球基底膜屏障，纠正肾脏血流动力学异常；党参多糖可增强单核-巨噬细胞系统非特异免疫作用，改善肾缺血-再灌注损伤；薯蓣多糖可促进肾小管细胞的再生、修复、重建。

综上所述，慢性肾功能不全大多为脾肾阳虚证，本研究采用补益脾肾法进行治疗，发现固肾汤联合常规治疗可改善患者肾功能，其机制可能与调节血清 Klotho、FGF-23、BMP-7、hs-CRP 水平有关。但纳入患者数量较少，未对慢性肾功能不全的不同分期进行细化疗效分析，今后将积累样本量以进一步分析固肾汤疗效。

参考文献：

[1] Brown L, Luciano A, Pendergast J, *et al.* Predictors of net acid excretion in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(2): 203-212.

[2] 李莎莎, 叶建明, 董晓红, 等. 血清 Klotho 水平对慢性肾脏病患者肾功能进展的预测价值[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(9): 666-670.

[3] 李 晨, 童嘉毅. 成纤维细胞生长因子 23 与心血管疾病相关性的研究进展[J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2019, 38(5): 913-918.

[4] 钱虹利, 谢丽萍, 韦泉西, 等. 从脾肾论治慢性肾脏病研

究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(12): 154-156.

[5] 闫丽君, 赵景新, 刘士英, 等. 前列地尔联合固肾方治疗慢性肾功能不全临床观察[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(6): 630-631; 633.

[6] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1435-1442.

[7] 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: 163-167.

[8] Jacob W, Ali O, Joseph S. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(4): 312-318.

[9] 薛国忠, 戴恩来, 刘芬艳, 等. 刘宝厚教授采用补肾排毒法治疗慢性肾衰竭经验[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(8): 2011-2012.

[10] 费 佳, 马 源, 朱辟疆. 朱辟疆教授调补脾肾法治疗慢性肾脏病经验[J]. *中医药导报*, 2018, 24(12): 117-119.

[11] 聂 娟, 谢丽华, 马港圆, 等. 中药黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(7): 228-231.

[12] 汤喜红, 毕 月, 周 建. 益肾汤联合肾衰宁胶囊治疗慢性肾功能衰竭 50 例[J]. *西部中医药*, 2019, 32(10): 79-81.

[13] 富 丽, 刘胜阳, 张宝桐, 等. 慢性肾脏病矿物质和骨异常患者血清白介素-18、分泌型 Klotho 和骨保护素的表达及意义[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(8): 1035-1037; 1051.

[14] 董丽娜, 于 磊, 刘国平, 等. 血液透析治疗慢性肾衰竭患者致甲状旁腺功能亢进与血清 1, 25 (OH) 2D3 及血磷水平的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(6): 572-576.

[15] 张琳琳, 张海晨, 宋云霄, 等. 大黄附子汤对腺嘌呤致慢性肾衰竭小鼠外周血 TGF-β1、BMP-7 水平及肾组织 Smad6、P38 蛋白表达的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60(24): 2138-2142.

[16] 钱烨晟, 卢辉和, 于 洋, 等. 可溶性 ST2 联合白介素 33 对老年慢性肾功能不全患者心力衰竭的临床观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(12): 1270-1273.