

本文引用:刘鹏,桂壮,邵治国.不同剂量大黄附子细辛汤对慢性肾功能衰竭脾肾阳虚证患者肾功能、CRP、IL-6及TNF- α 的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(5):640-643.

不同剂量大黄附子细辛汤对慢性肾功能衰竭脾肾阳虚证患者肾功能、CRP、IL-6及TNF- α 的影响

刘鹏,桂壮,邵治国*

(湖北省荆州市中医医院,湖北 荆州 434000)

〔摘要〕目的 探讨不同剂量大黄附子细辛汤对慢性肾衰竭脾肾阳虚证患者炎症因子及临床疗效的观察。方法 120例确诊的慢性肾功能衰竭脾肾阳虚证患者随机分为治疗组和对照组各60例,两组在常规治疗基础之上,对照组给予小剂量大黄附子细辛汤,治疗组给予大剂量大黄附子细辛汤,观察两组患者治疗前后尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血清胱抑素C(CysC)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、药物不良反应及临床疗效。结果 两组患者血清BUN、Scr、CysC、IL-6、TNF- α 较治疗前均明显降低,治疗组下降幅度更为显著($P<0.05$),治疗组治疗后中医证候积分及综合疗效均优于对照组($P<0.05$),治疗后2组安全性比较无显著差异($P>0.05$)。结论 大剂量大黄附子细辛汤对慢性肾功能衰竭脾肾阳虚证患者中有助于改善肾功能,降低炎症因子水平,可能与降低血清炎症因子IL-6、TNF- α 值,发挥抗炎及促进肾代谢作用有关。

〔关键词〕慢性肾功能衰竭;脾肾阳虚证;大黄附子细辛汤;炎症因子;临床疗效

〔中图分类号〕R256.5

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.05.018

Effects of Different Dosage of Dahuang Fuzi Xixin Decoction on Renal Function, CRP, IL-6 and TNF- α in Patients with Chronic Renal Failure with Spleen-Kidney Yang Deficiency Syndrome

LIU Peng, GUI Zhuang, SHAO Zhiguo*

(Hubei Jingzhou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou, Hubei 434000, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the effects of different doses of Dahuang Fuzi Xixin Decoction on inflammatory factors and clinical efficacy in patients with chronic renal failure with syndrome of spleen and kidney Yang deficiency. **Methods** A total of 120 patients with chronic renal failure diagnosed with spleen and kidney Yang deficiency syndrome were randomly divided into a treatment group and a control group, with 60 cases in each group. The 2 groups were given conventional treatment. The control group was given a small dose of Dahuang Fuzi Xixin Decoction, and the treatment group was given large dose. The levels of urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), serum cystatin C (CysC), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were observed before and after treatment, and the adverse drug reactions and clinical effects were also observed before and after treatment. **Results** The serum levels of BUN, Scr, CysC, IL-6 and TNF- α in the 2 groups were significantly lower than those before treatment, and the decrease in the treatment group was more significant ($P<0.05$). The TCM syndromes scores and comprehensive efficacy in the treatment group were better than those in the control group after treatment in the treatment group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the safety between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Large-dose of Dahuang Fuzi

〔收稿日期〕2018-04-10

〔基金项目〕荆州市科技局医疗卫生科技计划项目(〔2016〕26-65)。

〔作者简介〕刘鹏,男,大专,主管药师,研究方向:肾病中医药防治研究。

〔通讯作者〕*邵治国,男,副教授,硕士研究生导师,主任医师,E-mail:zhiguos@qq.com。

Xixin Decoction can improve renal function and reduce inflammatory factors in patients with chronic renal failure and spleen and kidney Yang deficiency syndrome, which may be related with reducing serum inflammatory factors IL-6 and TNF- α , exerting anti-inflammatory effects, and promoting kidney metabolism.

[**Keywords**] chronic renal failure; spleen and kidney Yang deficiency syndrome; Dahuang Fuzi Xixin Decoction; inflammatory factor; clinical effect

慢性肾功能衰竭 (chronicrenalfailure, CRF)是由于各种原因引起的慢性、进行性肾实质损害,导致肾脏发生不同程度功能减退,难以维持机体基本需要,临床表现为代谢产物潴留,水、电解质及酸碱平衡失调。国内学者研究表明^[1],慢性肾功能衰竭发病机制常见诱因包括:各种原发性、继发性肾小球肾炎、泌尿系统畸形、遗传因素及高血压等,不同诱因之间能相互作用、相互影响,进一步加剧疾病的发生、发展。近年来,随着中医的不断发展而在慢性肾功能衰竭患者中得到应用,通过整体辨证、四诊合参及内外兼治的方法能实现多途径、多靶点治疗,最大限度弥补现代医学的不足^[2]。大黄附子细辛汤是慢性肾功能衰竭患者中常用的汤药,能有效地改善患者肾功能及炎症因子水平^[3]。但是临床上对于不同药物剂量对治疗效果的影响缺乏报道。本研究以观察本院住院治疗的慢性肾功能衰竭患者120例,探讨不同剂量大黄附子细辛汤在慢性肾功能衰竭患者中的临床效果及安全性,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本次研究选择本院2016年1月~2017年12月入院治疗的慢性肾功能衰竭属脾肾阳虚证患者120例,按随机数字表法分为对照组和治疗组。对照组60例,男36例,女24例,年龄(35.31 \pm 11.28)岁,病程(4.41 \pm 2.12)年;治疗组60例,男34例,女26例,年龄(35.61 \pm 11.73)岁,病程(4.58 \pm 2.35)年。患者年龄、性别、病程及中医证候评分等方面组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者治疗前均告知治疗方法及可能出现的副作用。研究在医院伦理委员会监督、批准下完成。

1.2 诊断标准

慢性肾功能衰竭的西医诊断标准:参照《临床诊疗指南:肾脏病学分册》(2011年版)^[4]和2012年国际肾脏病组织颁布的CKD临床实践指南^[5],(1)肾小球滤过率(GFR)下降,GFR ≤ 60 mL/(min \cdot 1.73 m²);(2)肾损伤标志,满足以下任意一项:白蛋白尿;尿沉渣异常;肾小管相关病变;肾脏病理检查异常;肾脏影

像学结构异常;肾移植病史。中医证候诊断参考中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[6]中辨证分型标准,结合临床制定脾肾阳虚证的辨证要点:主症:(1)畏寒肢冷,(2)浮肿。次症:(1)腰腿酸软、倦怠乏力;(2)面色 $\text{\textcircled{H}}$ 白、肢体困重;(3)纳呆或纳差;(4)大便稀溏,夜尿清长;(5)舌淡有齿痕苔腻;(6)脉沉细。上述证候确定:主症必备,加次症3项以上即可。

1.3 纳入标准

(1)符合慢性肾功能衰竭的西医诊断标准,同时中医辨证属脾肾阳虚型;(2)年龄30~75岁;(3)患者无精神或意识障碍疾患;(4)患者清楚本次研究目的,签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)合并慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、高血压等慢性疾病患者;(2)存在心、脑血管肾脏疾病或恶性肿瘤;(3)孕前状态、妊娠期、哺乳期妇女;(4)难以遵循医嘱完成相关检查的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予常规方法治疗,嘱患者注意休息、低盐、低磷、低蛋白饮食,同时给予抗感染、降血压、纠正血糖、肾性贫血,避免酸碱、电解质失衡。对照组和治疗组再给予不同剂量的大黄附子细辛汤加减。对照组(小剂量组):大黄9 g,细辛3 g,黄芪9 g,丹参9 g,附子9 g(先煎);治疗组(大剂量组)^[7-8]:大黄15 g,细辛3 g,黄芪30 g,丹参30 g,附子15 g(先煎),水煎口服,每日1剂,分早晚服用。并根据临床症状随证加减:水肿者加大腹皮10 g,车前子20 g;血瘀者加桃仁10 g,红花8 g;呕吐者加姜半夏10 g。以上大、小剂量方剂均由本院制剂室煎制,注入封口袋备用,每袋200 mL。对照组和治疗组均连续治疗12周。

大剂量大黄、附子的使用会使有的患者出现腹泻、呕吐及血压升高等不良反应,这类患者可改用熟大黄取其活血的作用,减少泻下的作用。附子久煎可去其毒,以大黄苦寒补附子大热,去性取用,合成温下之功,从而降低副作用发生。

2.2 观察指标及检测方法

2.2.1 实验室检测指标 所有研究对象于治疗前后,抽取患者清晨时静脉血。(1)肾功能采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr,批号:180105201)、血尿素氮(BUN,批号:180413101)、血清胱抑素C(Cysc,批号:180115106),以上试剂均来源于宁波美康生物科技股份有限公司。(2)采用胶乳增强免疫比浊法测定C反应蛋白(CRP,试剂厂家:宁波美康生物科技股份有限公司;批号:180531104)。(3)采用双抗夹心ELISA方法测定白细胞介素-6(IL-6,试剂厂家:英国西门子公司;批号:0271)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,试剂厂家:英国西门子公司;批号:0288)。

2.2.2 比较两组中医证候相关症状积分 参考《中药新药临床研究指导原则》^[9]拟定。采用分级评分法,对6项中医症状(畏寒、浮肿、纳差、腰酸、面色㿔白、大便稀溏)按0、1、2、3进行分级量化评分。

2.2.3 安全性 统计患者治疗期间发生的恶心呕吐、腹泻、皮疹、血压升高发生率。

2.3 统计方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学处理,计量资

料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 肾功能及CysC水平比较

两组患者的BUN、Scr、CysC水平均较治疗前显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),并且治疗组降低更明显,与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

3.2 血清CRP、IL-6、TNF- α 水平比较

两组患者CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),但治疗组降低更显著,与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

3.3 两组中医证候积分比较

治疗后两组中医证候积分均下降,与治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后治疗组各项中医证候积分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

3.4 两组安全性比较

两组在治疗中有极少数患者出现恶心呕吐、腹

表1 两组慢性肾衰竭脾肾阳虚患者治疗前后血清BUN、Scr、CysC值比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

项目	对照组		治疗组		t 值	P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
BUN/(mmol·L ⁻¹)	16.46±2.15	8.32±1.84 [△]	16.49±2.17	13.25±2.11 ^{△▲}	5.32	0.042
Scr/(μ mol·L ⁻¹)	289.93±44.38	169.43±37.81 [△]	290.48±43.41	138.46±34.09 ^{△▲}	12.16	0.046
CysC/(mg·L ⁻¹)	3.96±1.22	2.39±0.84 [△]	3.97±1.23	1.52±0.46 ^{△▲}	3.62	0.038

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

表2 两组慢性肾衰竭脾肾阳虚患者血清CRP、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

项目	对照组		治疗组		t 值	P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
CRP/(mg·mL ⁻¹)	89.64±8.62	95.72±6.35 [△]	89.83±8.51	84.32±9.35 ^{△▲}	1.29	0.041
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	7.62±1.04	6.76±0.54 [△]	7.63±1.01	5.32±0.34 ^{△▲}	4.92	0.047
TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	10.84±2.14	7.28±1.39 [△]	10.91±2.41	6.43±1.08 ^{△▲}	11.35	0.042

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

表3 两组慢性肾衰竭脾肾阳虚患者中医证候相关症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s, n=60$)

症状	对照组		治疗组		t 值	P 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
畏寒肢冷	4.02±1.04	3.92±0.34 [△]	4.12±0.88	1.12±0.56 ^{△▲}	6.32	0.023
浮肿	5.02±1.10	3.00±0.54 [△]	5.03±1.00	2.02±0.34 ^{△▲}	5.26	0.038
腰腿酸软	3.89±1.34	2.62±1.24 [△]	3.91±1.30	1.60±0.66 ^{△▲}	6.12	0.024
面色㿔白	4.82±1.03	2.91±0.75 [△]	4.87±1.12	1.99±0.81 ^{△▲}	5.82	0.037
纳差反胃	4.11±1.55	1.78±0.22 [△]	4.13±1.35	1.01±0.25 ^{△▲}	6.32	0.026
大便稀溏	4.72±1.14	2.56±1.06 [△]	4.87±1.15	1.32±0.46 ^{△▲}	5.12	0.034

注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$,与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

泻、皮疹、血压升高等不良反应,给予临床常规对症处理后均不影响继续治疗。治疗组不良反应率(13.33%)与对照组(15.00%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组慢性肾衰竭脾肾阳虚患者安全性比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	腹泻	皮疹	血压升高	总发生率
治疗组	60	3(5.00)	2(3.33)	1(1.67)	2(3.33)	8(13.33) [△]
对照组	60	2(3.33)	3(5.00)	1(1.67)	3(5.00)	9(15.00)

注:与对照组比较,△ $P>0.05$

4 讨论

慢性肾功能衰竭是由于各种慢性肾脏疾病发展到晚期的综合征,临床表现为毒性代谢产物潴留、水电解质、酸碱平衡紊乱等,影响患者健康及生活。中医学认为慢性肾功能衰竭属于“水肿”“虚劳”“溺毒”“关格”等范畴^[10],多数患者为本虚标实证,由于脾肾功能失常,脾虚运化失常,肾阳虚失于温煦,导致湿浊不化,当浊邪弥漫三焦时,将会加速肾功能衰竭的发生、发展。因此,加强慢性肾功能衰竭患者早期治疗、干预对改善患者预后具有重要的意义^[11]。近年来,大黄附子细辛汤在慢性肾衰竭脾肾阳虚患者中得到应用,且效果理想。大黄附子细辛汤出自《金匮要略·腹满寒疝宿食病脉证治第十》^[12],方药主要由大黄、细辛、黄芪、丹参、附子等药物组成。方中大黄具有利湿退黄、泻热通便、解毒消痈功效^[13];细辛具有解表散寒、祛风止痛及通窍功效^[14];黄芪具有补气、利尿消肿、排脓功效^[15];丹参具有祛瘀止痛、活血通经功效^[16];附子具有补火助阳、逐风寒湿邪功效^[17];诸药合用,能发挥温补脾肾、泄浊排毒功效^[18]。

研究结果显示,治疗组(大剂量组)不良反应率与对照组(小剂量组)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组中医证候积分均下降($P<0.05$),治疗后中医证候积分治疗组各项均优于对照组($P<0.05$);两组患者CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),但治疗组下降更明显($P<0.05$);显示大黄附子细辛汤用于慢性肾衰竭脾肾阳虚证患者,有助于改善患者症状及肾功能水平,且大剂量汤药治疗效果更佳,更能降低机体炎症因子水平,能从根本上控制疾病的发生、发展;同时并未增加药物不良反应,药物具备较高的安全性,有助于提高患者治疗依从性及配合度。中医治疗用药中不同的药物剂量会对临床治疗效果产生明显的影响^[19],国内学者研究表明:对于慢性肾功能衰竭患者采用汤药治疗时药物剂量过小则难以达到疾病治愈的目的;但是

过量则有伤正之虞^[20]。因此,患者采用大黄附子细辛汤治疗时应动态监测患者生命体征,根据患者症状及辨证情况调整药物剂量,使得患者的治疗更具科学性。

综上所述,大剂量大黄附子细辛汤用于慢性肾功能衰竭脾肾阳虚证的治疗,有助于提高临床疗效,值得推广应用。

参考文献

- [1] 许佩兰. 大黄附子汤保留灌肠治疗慢性肾功能衰竭的观察及评估[J]. 中国现代药物, 2017, 11(3): 175-177.
- [2] 郑倩, 李昌, 郑霄, 等. 四诊合参方法在传统中药鉴定中的应用[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(12): 99-104.
- [3] 李燕敏, 占永立, 连凤梅, 等. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭疗效对比观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2106-2108, 2118.
- [4] 陈香美. 临床诊疗指南: 肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 218-228.
- [5] LEVEY A S, CORESH J. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2012, 379: 165-180.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 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: 163-168.
- [7] 林婉. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭的疗效[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(4): 445-446.
- [8] 刁海环. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭的对比分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(12): 1780-1781.
- [9] 邓跃毅, 杨洪涛, 孙伟, 等. 慢性肾脏病主要证型的中医辨证与治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(5): 9-12.
- [10] 孙曦, 孙万森. 温阳泄浊法治疗慢性肾衰竭概况[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(21): 70-71.
- [11] 吴鹏. 健脾补肾降浊方治疗慢性肾炎(脾肾气虚型)的临床观察[J]. 光明中医, 2017, 32(16): 2362-2364.
- [12] 尚莹莹, 吴晓华, 郭召平, 等. 浅析《金匮要略》“腹满”病之辨治[J]. 中医研究, 2016, 29(8): 4-6.
- [13] 张洁媛. 大黄化学成分与药理活性研究进展[J]. 现代养生, 2018(22): 93-94.
- [14] 丁香, 赵万秋, 蔡林. 中药细辛的现代临床应用研究[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(30): 177-179.
- [15] 赵晓兰, 崔秀珍. 黄芪建中汤加减对慢性肾炎患者免疫应答的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2229-2232.
- [16] 董凤彩. 丹参成分及其药理作用[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(3): 99-100.
- [17] 杨洪涛. 附子的毒副作用及在肾病中的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(1): 8-12.
- [18] 王兵. 不同剂量大黄附子细辛汤对慢性肾衰竭患者中医证候积分及肾功能指标的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17): 34-36.
- [19] 姜元安. 经方药物剂量在临床治疗中的意义[J]. 现代中医临床, 2018, 25(3): 53-56.
- [20] 谷洪燕, 吴秀强, 李红萍. 不同剂量雷米普利对早期糖尿病肾病患者血压及肾功能的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3268-3270.