

叶氏肾衰方内服外治一体化治疗慢性肾脏病 3 期患者的临床研究*

胡静^① 路建饶^{①△} 陈杰^① 张冰冰^① 周宝娟^① 易扬^② 桂定坤^③
姜威^④ 张传福^① 陈晔^① 韩海燕^① 廖琳^① 刘文瑞^① 郭钊^①

慢性肾脏病 (CKD) 已成为威胁人类健康的主要疾病之一^[1], 虽然西医在治疗 CKD 方面有一定的疗效, 但效果有限, 很多家庭因病致贫和因病返贫。中医中药具有整体调节的优势, 既能减轻某些药物的毒副作用, 又能使肾衰竭患者体内达到新的平衡, 而且中药组方丰富, 内服外治联合治疗效果更佳。本研究采用全国名中医叶景华教授的肾衰方, 通过内服外用一体化治疗慢性肾脏病 3 期患者, 取得了较好的效果, 现报道如下。

资料与方法

1 病例选择

1.1 入选标准 (1) 符合 K/DOQI 指南有关 CKD 诊断标准^[2]和中华中医药学会肾病分会有关肾衰病 (脾肾气虚、毒邪蕴结症) 中医诊断标准^[3]; (2) 年龄在 18 岁 ~ 70 岁之间; (3) 24 h 尿蛋白排泄量 < 2.0 g, 至少连续测定 2 次, 以平均值表示; (4) 估计的肾小球滤过率 (eGFR) 30 ~ 59 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 或肌酐 (Scr) 88 ~ 265 μmol/L [eGFR 根据简化的 MDRD 公式计算, 即 eGFR (ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻²) = 186 × Scr^{-1.154} × (年龄)^{-0.203} × (0.742 女性)]; (5) 收缩压 ≤ 160 mmHg, 舒张压 ≤ 90 mmHg (正在服用或未服用降压药者均可); (6) 签署知情同意书。

1.2 排除标准 符合以下任何一项者不能参加试验: (1) 妊娠或者哺乳期妇女; (2) 继发性 CKD (如糖尿病肾病) 者或原发性 CKD 出现严重的多脏器损害者; (3) 伴有严重脏器功能损害影响患者生存的疾病, 如恶性肿瘤、艾滋病等; (4) 1 个月内发生过各种严重并发症者; (5) 有滥用药物病史或正在参加药物临床试验者; (6) 过敏体质。

2 分组方法 选择符合上述入选条件的患者 90 例, 用随机数字表产生相应随机编号 (1 - 90) 依次纳入对照组和治疗组。

3 治疗方法 对照组按照西医常规治疗。治疗组在对照组治疗的基础上加叶氏肾衰方口服及足浴和脐疗外治。(1) 叶氏肾衰方的组成和剂量: 黄芪 15 g、胡芦巴 15 g、制大黄 15 g、王不留行 15 g、莪术 15 g; 常规煎服。(2) 足浴: 将上方中药残渣加入温水浸泡 30 min, 再煮沸 10 min, 待药液冷却至 40 °C 左右浸泡双足踝关节 10 cm 以上, 于睡前浸泡 30 min; (3) 脐疗: 肾衰膏外敷神阙穴, 隔日 1 次。①肾衰膏药物组成: 丁香 10 g、肉桂 10 g、生大黄 20 g、蜈蚣 20 g、水蛭 20 g、王不留行 20 g。②肾衰膏制作和用法: 上述诸药共研细末, 过 120 目筛, 干燥保

用, 用时凡士林调成药丸外敷神阙穴, 隔日 1 次。两组治疗 and 随访时间均为 6 个月。

4 观察指标

4.1 终点事件 (1) 严重的心脑血管事件 (心肌梗死、心衰、中风等); (2) 各种原因导致的死亡; (3) 肌酐翻倍, 或 Scr > 442 μmol/L (5 mg/dl), 或 eGFR < 15 ml · min⁻¹ · 1.73 m⁻²; (4) 需透析治疗或肾移植。

4.2 血压 每次随访时到达诊室后静坐 5 min, 间隔 10 min 用水银血压计连续测定两次, 取其平均值。每 2 周记录一次, 计算平均动脉压 (MAP)。

4.3 中医证候学评估 根据中医证候主症、次症的积分变化, 采用半定量等级计分评价方法, 分别于治疗前、治疗后每个月进行计分登记, 观察治疗前后积分变化。

4.4 主要实验室检查 每 2 个月检测一次治疗前、治疗后血常规、24 h 尿蛋白定量、血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血脂、肾功能 (血浆肌酐、尿素氮、eGFR)、尿酸、电解质 (钾、钠、氯、钙、磷)、肝功能、血浆蛋白等。分别于治疗前、治疗 6 个月后检测一次转化生长因子 (TGF-β₁)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6) 等炎症细胞因子和血超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 等氧化应激指标。

5 疗效判定 参照中华中医药学会肾病分会《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定》试行方案制定^[3]。

6 统计学方法 所有数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计数资料采用 χ² 检验; 计量资料以 (x̄ ± s) 表示, 进行正态性检验, 两组间各时间点比较采用两独立样本 t 检验; 多组比较采用方差分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

本研究方案已通过研究者所在医院伦理委员会批准。

结果

1 一般情况的比较 对照组男 21 例, 女 24 例, 年龄 30 岁 ~ 71 岁, 平均年龄 (56.4 ± 13.5) 岁; 治疗组男 23 例, 女 22 例, 年龄 26 岁 ~ 72 岁, 平均年龄 (55.7 ± 15.8) 岁; 两组患者一般情况的比较差异无统计学意义。

2 临床疗效比较 对照组和治疗组分别有 2 例和 3 例患者因为工作原因退出了该试验, 最后分别有 43 例和 42 例完成了研究, 总有效率分别为 58.1% 和 81.0%, 与治疗前比较, 治疗后两组中医证候积分均明显下降 (对照组 22.6 ± 5.8 vs 19.1 ± 4.4; 治疗组 23.2 ± 6.2 vs 15.5 ± 5.6), 但治疗组下降更明显 (P < 0.05), 对照组出现肌酐翻倍 1 例; 治疗组未出现终

* 本课题为上海市浦东新区卫计委科研基金资助项目 (No. 联合攻关项目 PW2017D-9); 上海市浦东新区临床中医高峰学科建设基金资助项目 (No. PDZY-2018-0601)

① 上海市第七人民医院, 上海中医药大学附属第七人民医院肾病科 (上海 200137)

② 上海市静安区中心医院, 复旦大学附属静安区中心医院肾内科 (上海 200040)

③ 上海市第六人民医院东院肾内科 (上海 200003)

④ 上海市浦东新区光明中医院肾病科 (上海 200191)

△ 通讯作者

点事件。

3 治疗前后 24 h 尿蛋白定量和肾功能的比较 治疗前两组 24 h 尿蛋白定量和肾功能的比较差异无统计学意义, $P >$

0.05; 治疗后两组 24 h 尿蛋白定量均较治疗前有明显降低, 肾功能改善, 但治疗组效果更明显, 差异均有统计学意义 ($P <$ 0.05)。见表 1。

表 1 治疗前后两组 24 h 尿蛋白定量和肾功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		24 h 尿蛋白(g/L)	eGFR(ml/min)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
对照组	治疗前	1.36 \pm 0.52	50.6 \pm 7.1	106.2 \pm 12.6	8.51 \pm 2.82
	治疗后	1.11 \pm 0.48 [△]	53.4 \pm 6.5 [△]	103.5 \pm 10.4 [△]	7.16 \pm 2.14
治疗组	治疗前	1.38 \pm 0.61	51.6 \pm 6.8	105.5 \pm 11.8	8.39 \pm 2.46
	治疗后	0.82 \pm 0.47 ^{**△△}	56.1 \pm 5.9 ^{**△}	100.2 \pm 12.6 ^{**△}	5.75 \pm 1.98 ^{*△}

注: 与治疗前比较, * $P <$ 0.05, ** $P <$ 0.01; 与对照组比较, [△] $P <$ 0.05, ^{△△} $P <$ 0.01

4 治疗前后血红蛋白、白蛋白、AbAlc、血脂和血钾的比较 治疗后两组血红蛋白均较治疗前明显升高, 差异有统计学意义 ($P <$ 0.05); 治疗前后两组血浆白蛋白、AbAlc、血脂等指标

差异无统计学意义 ($P >$ 0.05); 治疗组血钾虽有轻度升高, 但差异无统计学意义 ($P >$ 0.05)。见表 2。

表 2 治疗前后两组血色素、白蛋白、AbAlc、血脂和血钾的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		Hb(g/L)	Alb(%)	AbAlc(g/L)	TC(mmol/L)	TC(mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)
对照组	治疗前	106.3 \pm 12.6	37.2 \pm 4.2	5.93 \pm 0.37	4.48 \pm 0.67	1.52 \pm 0.11	4.41 \pm 0.51
	治疗后	115.5 \pm 14.2 ^{**}	38.4 \pm 3.8	6.01 \pm 0.24	4.52 \pm 0.54	1.51 \pm 0.18	4.37 \pm 0.38
治疗组	治疗前	105.8 \pm 11.4	36.9 \pm 4.1	5.88 \pm 0.27	4.51 \pm 0.32	1.53 \pm 0.13	4.39 \pm 0.45
	治疗后	117.2 \pm 13.1 ^{**}	38.1 \pm 5.0	5.96 \pm 0.31	4.65 \pm 0.47	1.52 \pm 0.10	4.58 \pm 0.57

注: 与治疗前比较, ** $P <$ 0.01

5 治疗前后炎症细胞因子的比较 治疗前两组三种炎症细胞因子差异无统计学意义 ($P >$ 0.05); 治疗后两组三种炎症细胞因子均较治疗前有明显降低, 但治疗组下降的更明显, 差异均有统计学意义 ($P <$ 0.05)。见表 3。

讨论

从事临床工作 70 余年的全国名老中医叶景华教授在治疗慢性肾脏病方面有着非常丰富的经验。叶老认为肾衰病程虽然证候多变, 但始终贯穿本虚与邪实这个主题, 在诊治疾病过程中须注意病情标本和轻重缓急: 平稳期益肾健脾活血以求其本, 进展期祛风清热利湿以遏其势^[4]。本文使用的肾衰方是叶景华教授诊治慢性肾衰竭的经验方, 主要根据慢性肾衰竭患者早中期脾肾气虚瘀血的病机, 采用益肾泄浊、活血化瘀的方法, 实验研究表明肾衰方能有效改善肾功能, 调控致炎因子 TGF- β_1 、TNF- α 、IL-6 的表达, 增高血 SOD, 降低 MDA 和 Hcy 水平, 从而改善慢性肾衰竭炎症状态, 延缓肾衰竭进程^[4,5]。全方由五种药组成, 具有益气补肾、泄浊、活血化瘀之功效。其中黄芪为君药具有补气升阳、益卫固表、利水消肿、托疮生肌之功效。制大黄清热解毒、活血祛瘀、通腹泄浊; 葫芦巴温肾阳、扶正益气、利水祛邪; 王不留行活血消肿、利尿通淋; 三者共为臣药。莪术为佐药具有行气、破血、消积作用。另外, 叶老在治疗肾衰竭时十分强调内服外治(足浴和脐疗)等综合治疗^[6]。中药足浴疗法具有健脾补肾、活血化瘀、发汗泻浊之功效, 可有效改善患者睡眠和下肢末梢循环, 提高生活质量, 其作用机理与西医学的皮肤黏膜吸收与物理刺激原理以及中医学的经络传导理论和整体观念有关^[7]。本研究采用原药残渣作为足浴的药源, 一方面可以充分发挥原药的作用, 另一方面可以节约资金。脐疗也是叶老常用的外治法之一。脐疗可以通过人体体表最薄的穴位吸收药物, 并且可以达到比一般口服或注射时更高的浓度, 改善脾胃升降功能, 从而达到有效治疗疾病的作用^[8]。本研究脐疗方中的丁香温肾助阳降逆, 肉桂温肾助阳、利尿消肿, 两药合用药效叠加。生大黄清热解毒通腑; 蛭螂虫配伍生大黄具有破瘀、排毒通便之功效; 留行子、水蛭配伍具有活血化瘀作用。全方共凑解毒泄浊、活血化瘀、温经通

表 3 治疗前后两组炎症细胞因子的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		TGF- β_1 (μ g/L)	MCP-1(μ g/L)	IL-6(μ g/L)
对照组	治疗前	38.51 \pm 6.34	13.24 \pm 3.61	15.91 \pm 4.25
	治疗后	35.24 \pm 5.82 [*]	11.13 \pm 2.97 [*]	13.66 \pm 3.82 [*]
治疗组	治疗前	37.95 \pm 5.87	12.82 \pm 3.19	16.25 \pm 3.97
	治疗后	32.36 \pm 6.14 ^{**△△}	9.20 \pm 2.63 ^{**△△}	10.74 \pm 2.91 ^{**△△}

注: 与治疗前比较, * $P <$ 0.05, ** $P <$ 0.01; 与对照组比较, [△] $P <$ 0.05, ^{△△} $P <$ 0.01

6 治疗前后氧化应激指标的比较 两组治疗前以及对照组治疗前后氧化应激指标(MDA 和 SOD) 比较差异均无统计学意义 ($P >$ 0.05); 而治疗组治疗后较治疗前以及对照组比较氧化应激指标差异均有统计学意义 ($P <$ 0.05)。见表 4。

表 4 治疗前后两组氧化应激指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		MDA(pmol/L)	SOD(U/mL)
对照组	治疗前	5.62 \pm 1.21	81.53 \pm 10.67
	治疗后	5.45 \pm 1.16	83.74 \pm 13.81
治疗组	治疗前	5.71 \pm 1.18	79.57 \pm 9.12
	治疗后	4.16 \pm 0.98 ^{**△}	94.12 \pm 12.23 ^{**△△}

与治疗前比较, ** $P <$ 0.01; 与对照组比较, [△] $P <$ 0.05, ^{△△} $P <$ 0.01

7 副作用的比较 在研究过程中两组患者均未发生严重不良反应, 对照组有 3 例、治疗组有 4 例诉胃肠不适, 对症治疗后好转; 治疗组有 2 例出现血钾偏高, 但未超过 6 mmol/L, 也未出现高钾血症的临床表现, 口服降钾树脂后好转, 另有 5 例出现胶布皮肤过敏反应, 改用纸质胶布后好转。

络之功效,尤其对于腹胀、恶心、呕吐、大便不畅具有良好的临床疗效。本研究结果表明治疗组采用中医中药内服外用一体化治疗较单纯西药治疗能明显减轻患者的临床症状,减少蛋白尿,延缓肾衰竭,其作用机理可能与其抗氧化应激、抑制炎症细胞因子作用有关。

参 考 文 献

1. Zhang L ,Wang F ,Wang L ,et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross - sectional survey. Lancet ,2012 ,379 (9818) : 815 - 822.
2. National Kidney Foundation KDOQI: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation ,classification ,and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ,39(Suppl 1) : S1 - S266.
3. 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及

疗效评定. 上海中医药杂志 2006 ,40(8) : 8 - 12.

4. 叶景华. 叶景华诊治肾病经验集. 北京: 人民卫生出版社 , 2013: 39 - 65.
5. Lu JR ,Han HY ,Hu J ,et al. Mechanism research of Bu - Shen - Huo - Xue formula against renal fibrosis in rats with 5/6 nephrectomy via E - cadherin , α - SMA ,and TGF - β_1 . Clinical Nephrology 2018 ,90(1) : 53 - 58.
6. 朱雪萍 孙玄 叶景华. 中药内服外用治疗慢性肾衰竭的临床观察. 中国中西医结合肾病杂志 2004 ,5(12) : 715.
7. 于敏 林艳 田谧 等. 中药足浴法治疗慢性肾衰竭的可能作用机理探析. 中华中医药学刊 2007 ,25(11) : 2289.
8. 米杰 刘慧 王冬燕 等. 中药脐疗对慢性肾衰竭患者血红蛋白、血清白蛋白的影响. 山西中医 2015 ,31(7) : 32.

(收稿: 2019 - 11 - 07 修回: 2020 - 03 - 04)

吴茱萸穴位敷贴治疗透析患者不宁腿综合征的疗效观察

朱亚瑾^① 曹吴冰^①

目前透析治疗(血液透析和腹膜透析)已成为终末期肾脏病的主要治疗方式之一,随着透析治疗的日益发展,患者生存率也进一步提高,然而患者合并的并发症也随之不断增长,如血压波动、不安腿综合征等,严重影响患者生活质量。不宁腿综合征(restless legs syndrome ,RLS) ,亦名不安腿综合征,是指与睡眠相关的运动障碍,表现为双侧对称性小腿深部难以忍受的不适感,呈阵发性发作,强迫活动后方能暂时缓解。其发病率在血透患者中约 6. 6% ~ 31%^[1] ,腹透患者中约 14. 0%^[2] ,尤其长透析年龄患者更加多见,给患者的生理及心理都带来了巨大的压力。本次研究针对我院近 10 年透析治疗的患者予中药穴位敷贴联合加巴喷丁治疗,现报告如下。

资料与方法

1 一般资料与分组 选择 2008 年 08 月 ~ 2018 年 08 月在我科进行透析治疗(血液透析或腹膜透析) 55 例 RLS 患者作为研究对象。(1) 入选标准: ①透析年龄 ≥ 2 年; ②符合 2014 年国际不宁腿综合征的诊断标准; ③患者依从性佳,能掌握穴位敷贴方法。④所有患者均签署知情同意书。⑤征得医院伦理委员会同意批准。(2) 排除标准: ①治疗部位有严重的皮肤损害; ②存在重度贫血、重症感染、重度血小板减少、肝功能异常、严重神经精神症状等; ③2 月内服用过多巴受体激动剂和抗癫痫类药物者。55 例患者中去掉年龄偏小或偏大的 3 例,去除透龄大于 10 年的 3 例,还有 1 例既血液透析又腹膜透析的也去除,最终有 48 例纳入。将最后纳入的 RLS 患者采用随机数字表法分为两组,治疗组与对照组各 24 例,其中对照组男 8 例,女 16 例,年龄 32 岁 ~ 78 岁,病程 2 ~ 10 年,腹膜透

析 5 例,血液透析 19 例; 治疗组男 9 例,女 15 例,年龄 34 岁 ~ 75 岁,病程 2 ~ 10 年,腹膜透析 5 例,血液透析 19 例。两组 RLS 患者的性别、年龄、病程时间、透析方式等资料差异无统计学意义($P > 0. 05$) ,具有可比性。

2 具体治疗方案 两组患者均用加巴喷丁胶囊治疗,每晚 0. 1 g,睡前口服,疗程 4 周。治疗组(敷贴组)在加巴喷丁治疗基础上予中药穴位敷贴治疗,其具体方法: 单味中药吴茱萸 3 g,粉碎研末,适量陈醋调匀如膏状,用含有 2 cm \times 1 cm 吴茱萸膏的医用敷贴贴于双侧涌泉穴(两足底中三分之一位置),每晚 1 次,每次贴敷 6 ~ 8 h,疗程为 4 周。

3 观察指标及周期 于疗程结束后 2 周以及 2 月分别评定两组患者疗效,采用国际不宁腿综合征自评量表(IRLSSG) 对患者的症状严重程度进行评价,得分在 0 ~ 40 分,得分越高说明症状越严重。采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI) 对患者的睡眠质量进行评价,总分范围 0 ~ 21 分,量表评分越高表示睡眠质量越差。临床疗效评价标准如下^[3]: 治愈: 临床症状基本消失,睡眠正常,疗程结束后 2 月内未复发; 有效: 临床症状明显减轻,睡眠改善,但存在着复发; 无效: 临床症状及睡眠无好转甚至加重。以治愈与有效之和所占比例作为总有效率。观察所有患者治疗过程中药物不良反应,如: 嗜睡、肝功能损害、白细胞减少、过敏性反应等情况。

4 统计学方法 本次研究主要应用 SPSS 19. 0 软件进行数据处理,其中计量资料以($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0. 05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1 治疗组与对照组基线临床资料比较 两组患者在血

① 浙江省龙游县人民医院 (衢州 324400)