

301 - 304.

4. 席小兰,冯俭,谢玉,等. 高效液相色谱法测定养血愈风颗粒中芍药苷含量. 中国中医药信息杂志,2013,20(2): 55 - 56.
5. 马鑫. 养血愈风颗粒中芍药苷含量的高效液相色谱测定方法. 中国医药指南,2013,13(26): 352 - 353.
6. 许静涌,蒋朱明. 2015 年 ESPEN 营养不良(不足) 诊断共识、营养风险及误区. 中华临床营养杂志,2016,24(5): 261 - 265.
7. 韩奎星. 维持性血液透析患者并发营养不良的中医证候研究. 济南: 山东中医药大学,2018,13(7): 213 - 215.
8. 姜晓凤. 左卡尼汀联合血液透析改善尿毒症性营养不良的临床疗效观察. 中国实用医药,2019,14(12): 121 - 123.
9. 陈杰彬,鲁路,赖伟兰,等. 补脾益肾、通腑化浊法对维持性血液透析患者营养不良及微炎症状态的影响. 四川中医,2018,12(6): 236 - 240.
10. 黄远程,蒋凯林,朱朝阳,等. 基于数据挖掘分析含白芍中成药的组方规律. 中国药房,2019,30(19): 256 - 258.
11. 郑利钦,林梓凌,郑永泽. 基于关联规则分析熟地黄配伍规律对防治骨质疏松症的启示. 环球中医药,2018,11(12): 49 - 55.
12. 安海文. 黄芪当归汤治疗维持性血液透析患者脾肾气虚型营养不良临床观察. 山西中医,2016,32(5): 10 - 12.
13. 席小兰. 养血愈风颗粒制备工艺与质量标准研究. 成都中医药大学,2013.
14. 唐佳佳. 养血愈风颗粒对血虚小鼠模型的影响及止痒抗炎作用研究. 成都: 成都中医药大学,2013.
15. 马艳. 养血愈风颗粒治疗外阴营养不良(肝肾阴虚证) 临床疗程探索. 成都: 成都中医药大学,2014.
16. 陈望,张丽,桑晓红,等. 维持性血液透析患者疲乏发生率及其影响因素. 中华肾脏病杂志,2018,34(4): 255 - 260.
17. 张薇,郑艳宇,王晓琳. 复方 α 酮酸片联合高通量透析对维持性血液透析患者营养状态、血脂及心血管钙化的影响. 广西医科大学学报,2018,35(9): 1289 - 1293.

(收稿:2020-07-05 修回:2020-08-29)

## 解毒泄浊中药内服外治方案对毒邪蕴结型 肾衰竭患者炎症及氧化应激的影响\*

陈 杰<sup>①③</sup> 郑 颖<sup>②</sup> 叶玉妹<sup>②③</sup> 廖 琳<sup>①</sup> 胡 静<sup>①</sup> 张传富<sup>①③</sup>  
韩海燕<sup>①③</sup> 陈 颢<sup>①③</sup> 刘文瑞<sup>①</sup> 路建饶<sup>①③△</sup> 叶景华<sup>①②③</sup>

**【摘 要】** 目的: 观察内服肾衰方联合肾衰膏脐疗以及降酞合剂灌肠的中医内服外治综合方案对于毒邪蕴结型慢性肾衰竭的疗效,并从炎症、氧化应激角度探讨其作用机制。方法: 将毒邪蕴结型的慢性肾衰竭患者 100 例,随机分为两组各 50 例,对照组采用西医基础治疗,治疗组在西医基础治疗的基础上,辅以中医内服外治方案,即每日煎服肾衰方联合隔日 1 次肾衰膏外敷神阙穴,以及隔日 1 次降酞合剂保留灌肠,疗程 2 月,观察治疗前后证候疗效、肾功能、炎症因子及氧化应激的变化。结果: 两组共完成病例 92 例,对照组 47 例,治疗组 45 例,治疗组治疗后的总有效率 91.1%,优于对照组的 74.5% ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后 BUN、Scr、UA 较对照组明显下降,eGFR 则有所上升 ( $P < 0.01$ ); 治疗组治疗后炎症因子 MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 以及氧化应激反应指标 MDA、AGEs 均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 该方案能够有效缓解毒邪蕴结型肾衰竭患者症状,改善肾功能,并减轻炎症及氧化应激反应,同时这也是该方案的作用机制之一。

**【关键词】** 肾衰方 肾衰膏 降酞合剂 炎症因子 氧化应激

慢性肾衰竭(CRF)是由于各种病因造成肾单位进行性损害,以代谢产物潴留,水盐代谢、酸碱平衡紊乱,全身各系统受累为主要表现的临床综合征,CRF 一旦进展至终末期,则需要进行透析治疗,给患者、家庭及社会带来较大负担。对于 CRF 的治疗,西医主要采用饮食控制、并发症治疗以及 ACEI/ARB 类药物应用,而中医在 CRF 治疗上除了根据不同证型采用不同方剂内服,还有脐疗、灌肠、针灸等外治方法,手段丰富,因此近年来国家也提倡将各种中医治法整合成中医诊疗方案,以提高疗效。上海市名中医叶景华主任对于 CRF 的治疗,常采用

中药内服外治一体化综合治疗方案,即内服肾衰方、联合肾衰膏外敷神阙穴以及降酞合剂保留灌肠。我科研究发现该方案能够有效改善毒邪蕴结型 CRF 患者的肾功能,作用机制与减轻炎症、氧化应激反应有关,现将研究资料分享如下。

### 资料与方法

1 研究对象 选取 2017 年 10 月~2020 年 01 月期间在上海市第七人民医院肾病科就诊的明确诊断为慢性肾衰竭(CKD 3~4 期)患者 100 例,随机分为两组各 50 例进行研究。

\* 本课题为上海市科学技术委员会科研项目(No. 17401931800);上海市浦东新区临床中医高峰学科(No. PDZY-2018-0601)

① 上海中医药大学附属第七人民医院肾病科 (上海 200137)  
② 上海中医药大学附属第七人民医院传统医学示范中心 (上海 200137)  
③ 叶景华全国名老中医传承工作室 (上海 200137)  
△ 通讯作者

2 诊断标准

2.1 西医诊断标准 参照“慢性肾脏疾病评估和管理的临床实践诊疗指南”(KDIGO 2012)指南中 CKD 3~4 期的标准<sup>[1]</sup>。

2.2 中医诊断标准 参考 2002 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>。(1) 主症: ①恶心呕吐, 肢体困重; ②食少纳呆, 口干口苦。(2) 次症: 脘腹胀满, 口中黏腻, 水肿, 舌苔厚腻, 脉滑。符合主症①、②中一项, 及次症中任意两项者, 即可辨为毒邪蕴结证。

3 纳入标准 (1) 符合诊断标准者; (2) 年龄在 18 岁~70 岁之间, 性别不限, 有良好的依从性; (3) 知情同意, 自愿受试。

4 排除标准 (1) 年龄 70 岁以上的患者; (2) 妊娠或者哺乳期妇女以及体质过敏者; (3) 具有严重心、肝、肺、肠、血液疾病者; (4) 存在严重的贫血、酸碱平衡失调及水电解质紊乱等并发症; (5) 依从性差, 如精神病患者、酒精成瘾等。5 方法

5.1 对照组 常规治疗: (1) 饮食治疗: 优质低蛋白(0.6~0.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、低钠(<6 g/d)、低脂(胆固醇摄入低于 200 mg/d); (2) 降压治疗: 使用 CCB、αβ 受体拮抗剂、利尿剂和中枢降压药等, 使患者的血压控制在 130/80 mmHg 以下; (3) 降糖治疗: 使用瑞格列奈或者胰岛素治疗, 空腹血糖控制在 7 mmol/L 左右, 餐后 10 mmol/L 左右, 糖化血红蛋白在 6.5% 左右; (4) 对症处理: 纠正贫血、钙磷代谢紊乱, 维持水电解质酸碱平衡。

5.2 中医方案组 常规治疗基础上, 辅以中医内服外治方案: (1) 中药煎服: 肾衰方煎剂, 150 ml/袋, 早、晚各温服 1 袋。肾衰方药物组成: 生大黄 10 g、土茯苓 30 g、徐长卿 30 g、留行子 30 g、陈皮 10 g、半夏 10 g。(2) 脐疗: 肾衰膏外敷神阙穴, 隔日一次。肾衰膏组成: 丁香 10 g, 肉桂 10 g, 生大黄 20 g, 蛭螂虫 20 g, 水蛭 20 g, 王不留行 20 g; 诸药共研细末, 过 120 目筛, 干燥备用, 用时凡士林调敷神阙穴。(3) 灌肠: 降酞合剂 200 ml 灌肠, 隔日一次。降酞合剂组成: 大黄、附子、留行子、皂角刺、桃仁、土茯苓、乌药。上述中药均由上海中医药大学附属第七人民医院药学部统一制备。

5.3 疗程 2 个月, 分别在治疗前后评估疗效及检测相关指标。

5.4 观察指标

5.4.1 一般情况 研究前记录年龄、性别等基本情况。

5.4.2 中医临床症状 记录中医证型量表积分的变化。

5.4.3 理化检查指标 (1) 疗效指标: 尿素氮(BUN)、血

肌酐(Scr)、尿酸(UA)、肾小球滤过率(eGFR)。注: 肾小球滤过率根据 MDRD 公式计算: eGFR(ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>) = 186 × Scr - 1.154 × (年龄) - 0.203 × (0.742 女性)。(2) 炎症指标: 单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素 1β(IL-1β)、白细胞介素 6(IL-6)。(3) 氧化应激指标: 血浆丙二醛(MDA)、晚期糖基化终末产物(AGEs)。

5.4.4 疾病疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup> 疾病疗效积分标准, 分为显效、有效、稳定、无效。

6 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析, 计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计数资料用 $\chi^2$ 检验; 组间比较采用 *t* 检验; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1 一般情况 研究结束时完成病例 92 例, 对照组脱落 1 例, 进入透析 2 例, 实际完成研究 47 例, 其中男 26 例, 女 21 例, 年龄(68.2 ± 5.1)岁; 治疗组脱落 2 例, 进入透析 3 例, 实际完成研究 45 例, 其中男 28 例, 女 17 例, 年龄(67.5 ± 6.2)岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义(*P* > 0.05), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组基本资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别(男/女)	年龄(岁)
对照组	26/21	68.2 ± 5.1
治疗组	28/17	67.5 ± 6.2
<i>T</i> 值	0.322	0.298
<i>P</i> 值	0.640	0.720

2 两组疗效比较 治疗组治疗后总有效率 91.1%, 优于对照组的 74.5%, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组疗效比较 (例)

组别	<i>n</i>	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)
对照组	47	4	19	12	12	74.5
治疗组	45	8	17	16	4	91.1*

注: 与对照组比较, \* *P* < 0.05

3 两组治疗前后肾功能比较 治疗前, 治疗组 BUN、Scr、UA、eGFR 与对照组比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 治疗后, 对照组和治疗组 BUN、Scr、UA 较本组治疗前均有下降, eGFR 较本组治疗前有所上升, 结果差异有统计学意义(*P* < 0.05); 而治疗组与对照组比较, 治疗组治疗后的肾功能改善程度优于对照组, 且差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 3。

表 3 两组 BUN、Scr、UA、eGFR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别		BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	UA(μmol/L)	eGFR(mg/L)
对照组	治疗前	16.09 ± 4.8	265.12 ± 49.12	549.41 ± 92.23	24.64 ± 5.71
	治疗后	13.14 ± 3.8 <sup>Δ</sup>	202.26 ± 44.76 <sup>Δ</sup>	438.23 ± 81.6 <sup>Δ</sup>	26.49 ± 6.19 <sup>Δ</sup>
治疗组	治疗前	16.13 ± 4.1	271.41 ± 47.73	554.65 ± 99.17	23.44 ± 6.22
	治疗后	10.10 ± 2.9 <sup>Δ**</sup>	149.91 ± 34.91 <sup>Δ**</sup>	398.53 ± 81.3 <sup>Δ**</sup>	31.85 ± 7.08 <sup>Δ**</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>Δ</sup>*P* < 0.05; 与对照组比较, \*\**P* < 0.01

4 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前, 治疗组 MCP-1、TNF-α、IL-1β、IL-6 与对照组比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 治疗后, 对照组和治疗组, MCP-1、TNF-α、IL-1β、IL-6 较本组治疗前均有下降, 结果差异有统计学意义(*P* < 0.05); 而治疗组与对照组比较, 治疗组治疗后的炎症反应减轻程度优于对照组, 且差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 4。

5 两组治疗前后氧化应激指标比较 治疗前, 治疗组 MDA、AGEs 与对照组比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05); 治疗后, 对照组和治疗组, MDA、AGEs 较本组治疗前均有下降, 结果差异有统计学意义(*P* < 0.05); 而治疗组与对照组比较, 治疗组治疗后的氧化应激反应减轻程度优于对照组, 且差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 5。

表 4 两组 MCP-1、TNF-α、IL-1β、IL-6 比较 (x̄ ± s)

组别		MCP-1 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	治疗前	224.4 ± 10.25	9.32 ± 1.1	91.91 ± 36.34	11.24 ± 5.25
	治疗后	198.5 ± 10.34 <sup>Δ</sup>	7.98 ± 0.98 <sup>Δ</sup>	77.12 ± 29.51 <sup>Δ</sup>	9.21 ± 4.51 <sup>Δ</sup>
治疗组	治疗前	212.6 ± 11.25	8.95 ± 1.52	99.51 ± 23.91	12.56 ± 4.11
	治疗后	169.5 ± 10.81 <sup>Δ**</sup>	5.11 ± 0.85 <sup>Δ**</sup>	65.39 ± 26.44 <sup>Δ**</sup>	6.82 ± 3.92 <sup>Δ**</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>Δ</sup>P < 0.05; 与对照组比较, <sup>\*\*</sup>P < 0.01

表 5 两组 MDA、AGEs 比较 (x̄ ± s)

组别		MDA (nmol/ml)	AGEs (μg/ml)
对照组	治疗前	9.89 ± 1.21	35.61 ± 10.46
	治疗后	7.99 ± 1.01 <sup>Δ</sup>	27.32 ± 10.21 <sup>Δ</sup>
治疗组	治疗前	9.51 ± 1.55	34.43 ± 11.99
	治疗后	6.69 ± 1.03 <sup>Δ**</sup>	21.31 ± 9.21 <sup>Δ**</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>Δ</sup>P < 0.05; 与对照组比较, <sup>\*\*</sup>P < 0.01

讨 论

现代研究表明炎症损伤和氧化应激是肾功能损伤的主要机制之一<sup>[3]</sup>。炎症因子通过调控 CRF 患者体内的微炎症状态,广泛参与肾小球疾病的进程<sup>[4]</sup>。在微炎症状态下,CRF 患者体 IL-6 升高<sup>[5]</sup>,刺激肾脏系膜增生<sup>[6]</sup>。TNF-α 是最早出现的炎症因子,能够促使肾脏系膜增殖、基质增殖和系膜区增宽<sup>[7]</sup>。MCP-1 是一种信号肽,趋化和激活单核细胞、巨噬细胞到达受到炎症损伤的肾组织,破坏肾脏基膜,同时还刺激肾脏细胞表达 IL-1,加重肾血管损伤和基质纤维化,最终引起终末期肾衰竭<sup>[8]</sup>。氧化应激反应可以引起肾组织细胞膜上的脂质过氧化,破坏细胞膜正常形态,也能促使肾小球毛细血管基底膜上的磷脂成分过氧化,增加肾小球基底膜的通透性,还能够减少结缔组织的透明质酸,破坏细胞间黏合,使微血管通透性增加。此外,氧化应激反应能够诱导肾小球足细胞凋亡,抑制系膜细胞基质的降解,参与内皮向间质转化而引起小管间质纤维化等<sup>[9]</sup>。

上海市名中医叶景华主任认为 CRF 发病中邪实贯穿疾病全程,邪实包括痰瘀湿毒等,与现代医学中炎症反应、氧化应激、血流动力学紊乱相对应,治疗时当清热解毒、活血化痰、利水除湿、通腑泄浊等为治疗大法,辅以扶正固本。在治法上除了内服,提倡联合外治方法,常用有脐疗和灌肠。脐即神阙穴,是任脉要穴,任脉为阴脉之海,循行于腹正中,上连心脏,中经脾胃,下通肝肾,与督脉、冲脉同源三歧,有脐通百脉之说。现代研究表明,脐在胚胎发育过程中为腹壁最后闭合处,表皮角质层最薄,且皮下无脂肪组织,药物最易穿透弥散;中药灌肠也是传统中医治法,具有通腑泄浊的作用,且中药汤剂通过肠黏膜吸收,经直肠静脉丛,进入髂内静脉,不经门静脉,直接进入循环,避免肝脏的首过效应。据此叶老创制了内服肾衰方、联合肾衰膏外敷神阙穴以及降酞合剂保留灌肠的综合方案,其中口服的肾衰方由大黄、土茯苓、徐长卿、王不留行、陈皮、半夏组成,主攻体内壅滞之瘀毒浊阻;降酞合剂为灌肠方剂,由生大黄、附子、土茯苓、乌药、桃仁、皂角刺、王不留行组成,有通腑泄浊、行气活血、清热解暑之用;肾衰膏由丁香、肉桂、生大黄、蝼蛄、水蛭、王不留行组成,全方温肾泄浊逐瘀。我科前期研究结果表明肾衰方能够有效降低 CRF 患者肌酐、尿素氮水平,减轻炎症反应,改善脂质代谢障碍<sup>[10-12]</sup>;降酞合剂结肠透析<sup>[13]</sup>可以增强肠道排毒能力,降低 CRF 患者 SCr、BUN 水平,提高

Hb,缓解临床症状;肾衰膏脐疗联合肾衰方口服能够降低 CRF 患者的血肌酐及尿素氮<sup>[14]</sup>。

研究结果显示,联合内服肾衰方、联合肾衰膏外敷神阙穴以及降酞合剂保留灌肠方案能够有效改善肾衰竭患者症状,降低肌酐、尿素氮水平,改善肾小球率过率,其作用机制与减轻炎症及氧化应激反应有关,该方案对于延缓肾衰病进展,延迟进入终末期肾病透析阶段,具有积极的作用,值得临床推广。

参 考 文 献

1. Kidney Disease. Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2013, ( Suppl ) : 1 - 150.
2. 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 161 - 163.
3. 王海燕. 肾脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 2009. 692 - 816.
4. 李凤楼, 解汝娟. 炎症因子在慢性肾脏病中作用及治疗的研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(7): 716 - 718.
5. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2371 - 2379.
6. 张琳, 曾庆波, 曾章超. 白细胞介素 6( IL-6 ) 与肾脏疾病. *实用中西医结合临床*, 2005, 5(2): 80 - 81.
7. 吴桂艳, 于俊生. 肾小球肾炎中炎症细胞因子的表达及中药对其产生的影响. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(4): 246 - 248.
8. 熊荣兵, 何立群, 傅晓骏. 肾毒宁颗粒对慢性肾衰竭大鼠肾脏组织的抗氧化及 MCP-1 炎症因子作用的实验研究. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(4): 288 - 291.
9. 沈文清, 邢艳芳, 黄丽, 等. 微炎症及氧化应激对慢性肾脏病患者肾功能的影响. *中国临床医学*, 2012, 19(5): 500 - 501.
10. 叶玉妹, 张晓丹, 蔡艳, 等. 肾衰方治疗慢性肾衰临床观察. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(11): 2343 - 2344.
11. 陈杰, 郑颖, 刘文瑞, 等. 肾衰乙方治疗脾肾亏虚、浊毒瘀阻型慢性肾衰临床疗效及炎症机制研究. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(9): 114 - 116.
12. 陈杰, 郑颖, 廖琳, 等. 中西医结合治疗脾肾亏虚、湿浊血瘀型慢性肾衰 25 例临床研究. *江苏中医药*, 2016, 48(3): 38 - 39.
13. 叶玉妹, 张晓丹, 杨慰, 等. 灌肠乙方高位结肠透析治疗慢性肾衰竭临床观察. *新中医*, 2012, 44(12): 38 - 39.
14. 朱雪萍, 孙弦忒, 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 - 716.

(收稿: 2019-11-29 修回: 2020-03-19)