

中图分类号: R969.4; R692.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0118-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.028



三白益肾方佐治脾肾亏虚型慢性肾炎临床观察*

陈立祥, 于贺美, 王春宁, 徐书芬, 高福顺

(河北省衡水市中医医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨三白益肾方佐治脾肾亏虚型慢性肾炎的临床疗效。方法 选取医院2019年11月至2021年11月收治的脾肾亏虚型慢性肾炎患者120例,随机分为观察组和对照组,各60例。两组患者均口服厄贝沙坦片,观察组患者加服三白益肾方(随证加减)。两组均治疗2个月。结果 观察组总有效率为90.00%,显著高于对照组的75.00%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的中医证候积分、24h尿蛋白定量、血清肌酐、尿素氮、超敏C反应蛋白、胱抑素C、转化生长因子 β_1 水平均较对照组显著降低,预估肾小球滤过率较对照组显著升高($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率显著低于对照组(6.67%比13.33%, $P < 0.05$)。结论 在厄贝沙坦片基础上联用三白益肾方治疗脾肾亏虚型慢性肾炎,更有利于减轻患者的临床症状,促进肾功能恢复,改善炎性指标。

关键词:慢性肾炎;脾肾亏虚证;三白益肾方;厄贝沙坦片;辅助治疗;临床疗效

Clinical Observation of Sanbai Yishen Recipe in the Adjunctive Treatment of Chronic Nephritis of Spleen - Kidney Deficiency Syndrome

CHEN Lixiang, YU Hemei, WANG Chunling, XU Shufen, GAO Fushun
(Hengshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Sanbai Yishen Recipe in the adjunctive treatment of chronic nephritis of spleen - kidney deficiency syndrome. **Methods** A total of 120 patients with chronic nephritis of spleen - kidney deficiency syndrome admitted to the hospital from November 2019 to November 2021 were selected and randomly divided into the observation

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2020538]。

第一作者:陈立祥,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为内分泌肾病的诊治,(电子信箱)yueyue4849@163.com。

26(9):925-930.

[3] 曾玲,陆泽元,余颖,等. 2型糖尿病合并无症状冠心病的危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(5):366-369.

[4] LODHA GS, CHEMATE SZ. Formulation and Evaluation of Teneligliptin and Telmisartan Bilayer Tablets for the Treatment of Coexistent Type II Diabetes Mellitus and Hypertension[J]. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 2019,9(5):26-38.

[5] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:228-229.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

[7] 李静,宋莉丽. 中西医结合治疗糖尿病合并冠心病心绞痛临床观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(2):505-508.

[8] CARDNER M, YALCINKAYA M, GOETZE S, et al. Structure - function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease[J]. JCI Insight, 2019,5(1):131-149.

[9] 石挺良,李大伟,龙尚丽. 神香苏合丸联合阿司匹林治疗2型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病临床观察[J]. 中国药业,2022,31(13):87-90.

[10] 沈迎,丁风华,陆林,等. 冠心病合并糖尿病患者的血压管理[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(1):5-9.

[11] HONG SJ, JEONG HS, CHO JM, et al. Efficacy and Safety of Triple Therapy With Telmisartan, Amlodipine, and Rosuvastatin in Patients With Dyslipidemia and Hypertension: The Jeil Telmisartan, Amlodipine, and Rosuvastatin Randomized Clinical Trial [J]. Clinical Therapeutics, 2019, 41(2): 233-248.

[12] 李秀丽,石美丽,于姝,等. 不同剂量瑞舒伐他汀治疗老年冠心病合并糖尿病的疗效[J]. 中国老年学杂志,2022, 42(20):4943-4946.

[13] 高启红,邱守芳,韩岩峰,等. 替米沙坦对冠心病合并糖尿病肾病患者临床疗效的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019,21(7):711-714.

[14] ZHA D, YAO T, BAO L, et al. Telmisartan attenuates diabetic nephropathy progression by inhibiting the dimerization of angiotensin type - 1 receptor and adiponectin receptor - 1[J]. Life Sciences, 2019, 15(3):109-120.

[15] 龚洪涛,杜凤和,陈步星. 替米沙坦降压疗效与血管紧张素原启动子区基因多态性关系研究[J]. 中国全科医学, 2018,21(3):302-305.

[16] 侯晓沛,田艳蒙,许亮,等. 糖化血红蛋白水平对稳定性冠心病合并2型糖尿病患者冠状动脉病变程度的影响[J]. 中国循环杂志,2018,33(5):435-440.

[17] 王晶,刘易婷,刘哲. 替米沙坦联合瑞舒伐他汀治疗糖尿病合并冠心病对患者外周胰岛素抵抗,糖化血红蛋白,脂蛋白和心肌缺血的影响[J]. 陕西医学杂志,2022,51(5): 595-598.

(收稿日期:2023-05-22;修回日期:2023-07-10)

group and the control group, with 60 cases in each group. Both groups were treated with Irbesartan Tablets orally, on this basis, the observation group was treated with Sanbai Yishen Recipe (modified according to the syndrome). Both groups were treated for two months. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome score, 24-hour urine protein (24 hUPR), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), cystatin C (CysC) and transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group (6.67% vs. 13.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** Irbesartan Tablets combined with Sanbai Yishen Recipe in the treatment of chronic nephritis of spleen-kidney deficiency syndrome can alleviate clinical symptoms, promote kidney function recovery and improve inflammatory indexes.

Key words: chronic nephritis; spleen-kidney deficiency syndrome; Sanbai Yishen Recipe; Irbesartan Tablets; adjunctive treatment; clinical efficacy

慢性肾小球肾炎(CGN)以蛋白尿、血尿、水肿、高血压为主要特征,其发病初期症状较轻,但病情反复,常呈进行性恶化,是导致慢性肾衰竭最常见的肾脏疾病^[1]。CGN后期可继发贫血、氮质血症、尿毒症,需行维持性透析或肾移植治疗,给患者及其家庭带来沉重的经济负担,因此,在早、中期进行积极干预对于减缓肾损伤进展十分重要^[2]。厄贝沙坦为血管紧张素II受体阻滞剂(ARB),可通过扩张血管以改善肾小球的高滤过状态,进而减轻蛋白尿及促进肾损伤修复^[3-4]。近年来的研究发现^[5-6],多种中药复方联合厄贝沙坦可提升其对CGN的疗效,进一步降低尿蛋白水平,缓解肾损伤。中医理论根据CGN临床症状将其归为“水肿”“腰痛”等范畴,以脾肾亏虚为其病机,治疗以健脾补肾、益气固精为原则^[7]。三白益肾方是我院以补益脾肾、化浊通络为治疗原则拟订的临床效验方,治疗脾肾亏虚所致急慢性肾脏病效果显著。本研究中进一步评价了三白益肾方联合厄贝沙坦用于CGN的疗效及安全性,以期为临床防治CGN提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:西医诊断符合《2001年肾小球肾炎诊治指南》中原发性CGN I-II期诊断标准^[8],临床表现为水肿、蛋白尿及高血压、乏力等,24 h尿蛋白定量(24 hUPR) $\geq 0.5 \sim < 3$ g,肾小球滤过率(GFR) ≥ 60 mL/(min \cdot 1.73 m²);中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》中CGN脾肾气虚证型^[9],主证表现为腰酸浮肿、倦怠乏力、纳呆等脾肾气虚证候,次证表现为大便溏薄、夜尿频多,舌淡、有齿痕,脉沉细,主证符合即可诊断,舌质、脉象仅供参考,其他症状有或无均可。

纳入标准:符合上述中、西医诊断标准;年龄18~65岁;血压控制在130/80 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)左右。本研究经医院医学伦理委员会审批(审批号:

20191024189),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:继发性、遗传性CGN;入组前1个月内应用过免疫抑制剂和细胞毒药物治疗;入组前6个月使用过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或ARB类降压药;心、肝等重要脏器功能不全,或患有恶性肿瘤及免疫系统造血系统疾病;对本研究拟用药物过敏或为易过敏体质。

病例选择与分组:选取医院2019年11月至2021年11月收治的脾肾亏虚型CGN患者120例,按就诊顺序编号,随机分为对照组和观察组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	CGN分期 (I期/I期,例)
观察组	30/30	40.93 \pm 3.19	11.35 \pm 3.64	34/26
对照组	32/28	41.57 \pm 4.83	12.24 \pm 3.72	36/24
χ^2/t 值	0.134	0.856	1.325	0.137
P值	0.715	0.394	0.188	0.711

1.2 方法

两组患者均予厄贝沙坦片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20030016,规格为每片75 mg)口服,每次150 mg,每日1次,对合并高血压患者同时给予 β 受体阻滞剂等非ACEI、非ARB类降压药。观察组患者加用三白益肾方,组方为土茯苓、倒扣草、牡蛎、半枝莲、白花蛇舌草、红芪各30 g,穿山龙、黄蜀葵花各20 g,炒白术、翻白草、茯苓、芡实、川芎、灯盏细辛、猫须草、鬼箭羽、浮萍各15 g,蝉蜕、乌梢蛇、防风各10 g。水肿较重者加猪苓、椒目各15 g,血尿较重者加八仙草、地锦草各15 g。每剂加水800 mL,浸泡1 h后,常规煎至400 mL,分早晚2次温服。两组疗程均为2个月,治疗期间禁服其他药物。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:取患者空腹外周静脉血,采用全自动生化分析仪分析血清肾功能指标[24 hUPR,血清肌酐(SCr),尿素氮(BUN)]的水平,将SCr水平代入肾脏病饮食改良(MDRD)公式,计算预估肾小球滤过率(eGFR)。采用多功能酶标仪检测患者血清肾功能间接指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、胱抑素C(CysC)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)]水平的变化。同法检测血清转氨酶[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)]的水平;取患者无名指指尖血,显微镜下观察白细胞计数(WBC)。

疗效判定^[8]:评估中医证候,主证、次证均分为无症状、轻、中、重4种程度,分别计0分、2分、4分、6分及0分、1分、2分、3分。临床控制,症状完全消失,尿蛋白转阴,24 hUPR恢复正常,中医证候积分降低 $\geq 90\%$;显效,症状显著减轻,24 hUPR减少 $\geq 50\%$,中医证候积分降低70%~89%;有效,症状有一定改善,24 hUPR减少25%~49%,中医证候积分降低30%~69%;无效,症状、尿蛋白水平、中医证候积分未见改善,或有加重,24 hUPR减少 $< 25\%$ (含无变化或较之前加重)。总有

效=临床控制+显效+有效。

安全性:观察患者治疗过程中头晕、恶心呕吐、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行两独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。治疗后,两组患者中医证候积分均明显降低($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组[(10.32 \pm 2.78)分比(15.64 \pm 3.39)分, $P < 0.05$]。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	14(23.33)	22(36.67)	18(30.00)	6(10.00)	54(90.00)
对照组	10(16.67)	20(33.33)	15(25.00)	15(25.00)	45(75.00)
χ^2 值					8.137
P 值					0.043

表3 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 3 Comparison of kidney function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	24 hUPR(g)		SCr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.08 \pm 0.49	1.04 \pm 0.25 [#]	131.84 \pm 16.36	89.42 \pm 11.29 [#]	9.75 \pm 1.83	5.78 \pm 1.14 [#]	65.28 \pm 9.79	82.34 \pm 8.93 [#]
对照组	2.13 \pm 0.52	1.48 \pm 0.36 [#]	127.83 \pm 12.60	108.42 \pm 15.58 [#]	9.29 \pm 1.46	7.35 \pm 1.22 [#]	63.07 \pm 10.02	70.16 \pm 11.61 [#]
t 值	0.542	7.776	1.504	7.649	1.522	7.283	1.222	6.441
P 值	0.589	0.000	0.135	0.000	0.131	0.000	0.224	0.000

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, [#] $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者血清肾功能间接指标比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 4 Comparison of kidney function indirect indexes in serum between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	hs-CRP(mg/L)		CysC(mg/L)		TGF- β_1 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.24 \pm 1.37	3.28 \pm 0.84 [#]	2.54 \pm 0.69	1.26 \pm 0.39 [#]	54.81 \pm 8.64	32.31 \pm 6.59 [#]
对照组	6.52 \pm 1.74	4.45 \pm 0.76 [#]	2.37 \pm 0.81	1.72 \pm 0.57 [#]	52.62 \pm 10.23	40.35 \pm 7.54 [#]
t 值	0.979	8.000	1.238	5.159	1.267	6.219
P 值	0.329	0.000	0.218	0.000	0.208	0.000

表5 两组患者转氨酶及白细胞计数比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 5 Comparison of transaminase and white blood cell count between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	AST(U/L)		ALT(U/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25.04 \pm 6.17	25.71 \pm 4.90	24.47 \pm 4.29	23.55 \pm 5.16	6.80 \pm 1.92	6.69 \pm 1.28
对照组	24.53 \pm 5.42	24.78 \pm 5.09	23.85 \pm 6.74	24.04 \pm 6.22	6.56 \pm 1.54	6.47 \pm 1.05
t 值	0.481	1.0120	0.601	0.470	0.755	1.029
P 值	0.631	0.310	0.549	0.640	0.452	0.305

3 讨论

CGN以水肿、蛋白尿等肾脏功能减退表现为主,病变部位主要在脾肾,病机根本为脾肾气虚,属本虚标实、虚实夹杂证^[10]。脾、肺二脏功能失常,肾不藏精,脾不摄精,均可致下元不固,精微下泄,同时痰邪、瘀血、

浊毒等病理产物由内而生,湿毒内蕴,浊邪壅塞,困脾恋邪,可使蛋白尿加重,经久不愈,故治疗应维护脾胃之气,以健脾补肾、益气固精为原则^[11-12]。

三白益肾方为我院内分泌肾病科治疗CGN的经验方,在补益脾肾、固摄精微的同时,还能解毒化痰、

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 60]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 60]

组别	头晕	恶心呕吐	皮疹	合计
观察组	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	4(6.67)
对照组	2(3.33)	4(6.67)	2(3.33)	8(13.33)
χ^2 值				4.308
P值				0.038

化浊通络,排出体内湿浊瘀毒等病理产物,在前期临床实践中用于脾肾亏虚(证)型CGN疗效显著。方中以白术、红芪、芡实健脾益肾,茯苓消肿利水,避免湿瘀产生;白花蛇舌草、半枝莲、黄蜀葵花、猫须草清热利尿,使湿热邪气从下而出;配合鬼箭羽、牡蛎、翻白草、倒扣草解毒消肿,蝉蜕、乌梢蛇、川芎、灯盏细辛、土茯苓、穿山龙通络活血,使肾络浊毒得除;再以浮萍、防风解表利水,增强白术、红芪益气固表功效。全方合用,使脾气壮,肾气鼓舞,则诸症自愈。现代药理学研究证明^[13-17],白术、芡实具有抗氧化、保护肾脏等药理作用;红芪、防风对机体免疫功能具有较好的提升作用;白花蛇舌草、半枝莲等清热利尿药有较强的抗炎、抗菌活性;穿山龙等活血通络药物具有改善微循环和抗纤维化作用。

本研究结果显示,观察组总有效率和中医证候积分均明显优于对照组,且观察组患者治疗后的24 hUPR, SCr, BUN, CysC水平均较对照组明显降低, eGFR较对照组明显升高,提示三白益肾方通过健脾补肾作用减轻了患者的肾脏损伤,提高了肾小球的滤过功能,能较好地控制CGN病情进展。炎症细胞因子在CGN的进展中具有重要作用,在CGN病理状态下,活化的肾小球系膜细胞所分泌的hs-CRP等致炎介质过度表达,影响机体T淋巴细胞功能,造成持续的微炎症状态,进而损害肾小球及肾小管,使肾小球滤过率降低^[18-19]。TGF- β_1 是公认的致肾纤维化因子,可刺激细胞外基质的合成,促进肾间质纤维化,对免疫炎症反应也有一定调节作用^[20]。治疗后,观察组患者血清hs-CRP及TGF- β_1 水平均较对照组明显降低,表明加用三白益肾方可更有效抑制炎症介质的过度表达,改善CGN的炎症状态,进而修复肾脏损伤。两组患者转氨酶及WBC均未见明显变化,但观察组不良反应发生率明显更低。

综上所述,在厄贝沙坦片基础上加用三白益肾方治疗CGN,能更显著地改善患者的中医症状、肾功能及炎症指标。

参考文献

[1] LIU T, GAO YC, QIN XJ, et al. Exploring the mechanism of Jianpi Qushi Huayu Formula in the treatment of chronic

glomerulonephritis based on network pharmacology[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(12): 2451 - 2470.

[2] CHEBOTAREVA NV, BERNS AS, LEBEDEVA MV, et al. Clinical impact of plasma haemostasis disorders and their correction in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome[J]. Russian Journal of Hematology and Transfusiology, 2020, 65(4): 473 - 482.

[3] AN P, DANG HM, SHI XM, et al. "Qufeng Tongluo" acupuncture prevents the progression of glomerulonephritis by decreasing renal sympathetic nerve activity [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 155(1): 277 - 284.

[4] 龙尚丽,周健飞,郑海龙. 厄贝沙坦片联合胰岛素泵治疗2型糖尿病肾病临床观察[J]. 中国药业, 2020, 29(16): 87 - 90.

[5] 宋依奎,郭峰松,黄岭娥,等. 肾炎1号方加减联合厄贝沙坦治疗慢性肾炎35例[J]. 河南中医, 2016, 36(10): 1770 - 1772.

[6] 侯敬涛,汪 翮,刘 山. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦治疗慢性肾小球肾炎的临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(4): 803 - 804.

[7] 郑名武,许 海. 金匱肾气丸合理中汤化裁方辅助治疗脾肾阳虚型慢性肾小球肾炎效果观察[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(2): 24 - 26.

[8] 杨 晓. 2001年肾小球肾炎诊治指南[J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8(3): 172 - 174.

[9] 郑筱萸. 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: 158 - 162.

[10] 许 晴,徐 勤. 慢性肾炎的中药治疗进展[J]. 华夏医学, 2020, 33(4): 202 - 205.

[11] 沈姣姣,徐飞鹏,沈沛成,等. 益气固本调免方治疗慢性肾炎脾肾气虚证的临床研究[J]. 中医药导报, 2022, 28(1): 91 - 95.

[12] 章家欢,黄 瑾,饶克瑛. 芪参固肾方结合健脾益肾针刺治疗慢性肾小球肾炎的疗效观察[J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 116 - 119.

[13] 闻泽强,李大朗,宋 珏. 玉屏风水煎剂及其组分对大鼠肾脏组织及HEK-293细胞OAT1/3表达的影响[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1457 - 1462.

[14] 杨晓曦,程晓晨,卢育新,等. 芡实醇提物对糖尿病肾病大鼠肾功能的影响及其体外抗氧化能力测定[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(3): 380 - 385.

[15] 张李峰,程卫东,桂曼曼,等. 红芪替换玉屏风口服液中的黄芪后对免疫抑制小鼠细胞免疫作用的比较研究[J]. 中药材, 2012, 35(2): 269 - 273.

[16] 陈柳萌,曹树稳,余燕影. 白花蛇舌草-半枝莲药对提取物抑菌活性部位研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 93 - 95.

[17] 司 远. 穿山龙总皂苷调控外泌体中TGF β_1 抑制系膜细胞增殖减轻肾脏纤维化的作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.

[18] HONG Y, PENG J, CAI X, et al. Clinical efficacy of alprostadil combined with α -lipoic acid in the treatment of elderly patients with diabetic nephropathy[J]. Open Medicine,