

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20240308

温肾汤治疗慢性肾功能不全脾肾阳虚证的临床疗效及对肾脏纤维化的影响

李东洋, 陈小永, 庞欣欣, 张鸽

(河南省中医院, 河南 郑州 450000)

【摘要】目的:探究温肾汤治疗慢性肾功能不全脾肾阳虚证的效果及其对肾脏纤维化的影响。方法:选择符合纳入标准的慢性肾功能不全脾肾阳虚证患者96例,依据随机数字表随机分为对照组和观察组。对照组采用常规西药治疗,观察组在对照组基础上口服温肾汤治疗,2周为1个疗程,两组均治疗2个疗程。比较治疗前后两组患者中医症状评分(畏寒肢冷、面浮肢肿、神疲乏力、食少纳呆、腰膝畏寒和脘腹胀痛)、肾功能相关损伤指标(24 h Pro、BUN、Ccr和GFR)及肾纤维化相关指标(CTGF、CIV、PCⅢ和BMP-7)变化情况及临床疗效。结果:对照组临床总有效率为77.1%(37/48),观察组临床总有效率为91.7%(44/48),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组患者畏寒肢冷、面浮肢肿、神疲乏力、食少纳呆、腰膝畏寒和脘腹胀痛的中医症状评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患者24 h Pro、BUN水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),Ccr、GFR水平显著升高($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患者CTGF、CIV及PCⅢ水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),BMP-7水平明显升高($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。结论:温肾汤可以有效改善慢性肾功能不全脾肾阳虚证患者的肾功能,降低蛋白尿,显著抑制肾脏纤维化。

【关键词】温肾汤;慢性肾功能不全;脾肾阳虚;纤维化

【引用格式】

李东洋, 陈小永, 庞欣欣, 等. 温肾汤治疗慢性肾功能不全脾肾阳虚证的临床疗效及对肾脏纤维化的影响[J]. 中医药信息, 2024, 41(3): 52-55, 61.

LI D Y, CHEN X Y, PANG X X, et al. Clinical effects of Wenshen Decoction on chronic renal insufficiency with spleen and kidney yang deficiency syndrome and its impact on renal fibrosis [J]. Information on TCM, 2024, 41(3): 52-55, 61.

慢性肾功能不全又称慢性肾功能衰竭,是指各种类型的急、慢性肾脏疾病造成肾功能进行性的不可逆损伤,尤以慢性肾小球肾炎为主,大多表现为体内的代谢产物潴留、电解质水及酸性代谢失衡以及内环境方面紊乱^[1-2]。临床上主要采用控制血压、利尿、纠正水电解质紊乱等方法,以及实施透析疗法、肾移植术等治疗手段^[3]。近年来,中医药在慢性肾功能不全的治疗方面效果显著,可以改善患者临床症状,延缓病程进展、保护残余肾功能、提高患者生活质量等^[4]。中医学认为,肾功能

不全病位主要在脾、肾两脏,因肾病导致淋证、尿血、水肿等病证长期的迁延不愈,损耗人体中的正气,以致脾、肾两虚。我院根据临床经验提出以“补脾益肾、化湿降浊”为治法治疗慢性肾功能不全脾肾阳虚证患者,自拟温肾汤予以相应的治疗,并观察其是否影响肾脏纤维化的具体进程,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年8月—2022年8月河南省中医院肾病

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2022JDX139)

第一作者简介:李东洋(1986-),男,主治医师,主要研究方向:中医药防治肾脏病研究。

科收治的慢性肾功能不全脾肾阳虚证患者96例,采用SAS软件生成的随机数字表随机分为观察组和对照组。观察组48例,男女比例为27:21;年龄(54.07 ± 11.74)岁;病程(5.53 ± 2.82)年;原发病:高血压肾病10例,糖尿病肾病14例,慢性间质性肾炎6例,慢性肾小球肾炎13例,其他5例。对照组48例,男女比例为29:19;年龄(55.93 ± 12.08)岁;病程(4.95 ± 2.27)年;原发病:高血压肾病12例,糖尿病肾病16例,慢性间质性肾炎7例,慢性肾小球肾炎9例,其他4例。两组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。本研究经河南省中医院医学伦理委员会审查批准(批准号:202006098)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

符合《慢性肾脏病的评估及管理临床实践指南解读——从K/DOQI到KDIGO》^[5]及《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》^[6]中慢性肾功能不全的诊断标准。①内生肌酐的具体清除率(Ccr) < 80 mL/min;②血肌酐浓度水平(Scr) > 133 μmol/L。

1.2.2 中医诊断标准

符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中慢性肾功能不全脾肾阳虚证的诊断标准。主症:肢冷畏寒,肢肿面浮,乏力神疲;次症:纳呆食少,膝腰畏寒,脘腹胀痛,夜尿清长,大便不实;舌脉:舌质淡,边存在齿痕,苔白滑,脉沉迟细无力。

1.3 纳入标准

①均符合上述中、西医诊断标准;②属慢性肾功能不全早、中期,没有进入透析阶段;③对本研究采用的药物无过敏史;④近期30 d内没有服用过和此次试验相似的药物;⑤试验开展前所有患者均告知本研究风险并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①慢性肾功能不全伴多项并发症患者;②实施过肾移植术或者血液透析的患者;③出现急性肾衰竭;④哺乳或者妊娠期妇女;⑤近6个月内出现了脑出血、心肌梗死等方面的心脑血管疾病;⑥严重感染性疾病。

1.5 治疗方法

两组患者均进行低蛋白、低盐、低钾、低脂等合理饮食。

1.5.1 对照组

按照患者具体的病情实施常规的西医治疗。抗感染:给予头孢菌素类、青霉素、碳青霉烯类等抗生素;降压:口服氨氯地平、硝苯地平、比索洛尔等;纠正电解质紊乱;调整蛋白质代谢:口服复方α-酮酸片(北京费森

尤斯卡比公司,国药准字H20041442,规格:0.63 g/片),3片/次,3次/d。2周为1个疗程,治疗2个疗程。

1.5.2 观察组

在对照组基础上口服温肾汤。组方:党参20 g,白术15 g,黄芪15 g,薏苡仁15 g,制附子10 g,干姜10 g,山药10 g,淫羊藿10 g,山茱萸10 g,甘草8 g。呕吐严重者加吴茱萸10 g;水肿严重者加茯苓15 g,泽泻15 g;气喘者加补骨脂10 g,蛤蚧10 g;遗精者加金樱子6 g。水煎服,每日1剂,分早晚两次口服。2周为1个疗程,治疗2个疗程。

1.6 临床疗效判定标准

参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[8]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定。显效:临床相关症状积分降低 > 60%;Scr水平降低 > 50%。有效:临床相关症状积分降低 > 30%, < 60%;Scr水平降低 > 10%, < 50%。稳定:临床相关症状积分降低 > 10%, < 30%;Scr水平降低 < 10%。无效:临床相关症状积分未降低,Scr水平没有出现明显改变。总有效为显效和有效之和。

1.7 观察指标

1.7.1 中医症状评分

参考2002年的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定。主症(畏寒肢冷、面浮肢肿、神疲乏力)按照症状无、轻、中、重依次按照0、2、4、6分进行评分;次症(纳呆食少、脘腹胀痛、膝腰畏寒)按照症状有、无依次计为0、2分。

1.7.2 肾功能相关损伤指标

分别于治疗前及治疗4周后收集患者24 h尿液,检测24 h尿蛋白定量(24 h Pro);采集5 mL空腹肘静脉血(非抗凝管),通过全自动生化分析仪(迈瑞BS-350S,深圳迈瑞公司)检测肌酐清除率(Ccr)、血尿素氮(BUN),并参考文献[9]计算具体的肾小球滤过率(GFR)。

1.7.3 肾纤维化相关指标

采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测结缔组织的生长因子(CTGF)、骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)和III型前胶原体(procollagen type III, PCIII)的水平。本研究使用上海酶联生物科技有限公司的ELISA试剂盒检测,批号分别为ml025961-2、ml037087、ml061468、ml063225,检测过程完全按说明书操作。

1.8 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件,计量数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间用 t 检验或者是秩和检验;计数资料用[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异

具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

对照组临床总有效率为77.1%,观察组临床总有效率为91.7%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表1。

2.2 两组患者治疗前后中医症状评分比较

治疗后两组患者畏寒肢冷、面浮肢肿、神疲乏力、食少纳呆、腰膝畏寒和脘腹胀痛的中医症状评分均较

治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组畏寒肢冷、面浮肢肿、神疲乏力、食少纳呆、腰膝畏寒和脘腹胀痛的中医症状评分降低程度显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效率/%
对照组	48	18(37.5)	19(39.6)	7(14.6)	4(8.3)	77.1
观察组	48	26(54.2)	18(37.5)	4(8.3)	0(0.0)	91.7 [#]

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后中医症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	畏寒肢冷	面浮肢肿	神疲乏力	食少纳呆	腰膝畏寒	脘腹胀痛
对照组	48	治疗前	5.32 ± 1.76	5.14 ± 1.52	4.69 ± 1.47	1.68 ± 0.53	1.82 ± 0.54	1.67 ± 0.57
		治疗后	3.16 ± 1.14 [*]	2.73 ± 1.21 [*]	2.60 ± 0.83 [*]	1.23 ± 0.47 [*]	1.27 ± 0.36 [*]	1.17 ± 0.36 [*]
观察组	48	治疗前	5.41 ± 1.50	5.09 ± 1.34	4.73 ± 1.44	1.71 ± 0.45	1.77 ± 0.50	1.64 ± 0.43
		治疗后	2.08 ± 0.55 [#]	1.85 ± 0.58 [#]	1.57 ± 0.45 [#]	0.77 ± 0.34 [#]	0.81 ± 0.29 [#]	0.54 ± 0.25 [#]

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

2.3 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗后两组患者24h Pro、BUN的水平较治疗前显

著降低($P < 0.05$),Ccr、GFR水平显著升高($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24 h Pro/(g/24 h)	BUN/($\mu\text{mol/L}$)	Ccr/(mL/min)	GFR/[mL/(min·1.73m ²)]
对照组	48	治疗前	3.78 ± 1.04	14.09 ± 3.25	51.38 ± 6.27	52.07 ± 9.64
		治疗后	2.83 ± 0.92 [*]	11.51 ± 2.68 [*]	64.76 ± 7.34 [*]	61.41 ± 10.29 [*]
观察组	48	治疗前	3.69 ± 0.85	14.55 ± 3.53	50.22 ± 6.81	53.93 ± 9.15
		治疗后	1.75 ± 0.43 [#]	8.83 ± 2.79 [#]	75.07 ± 8.19 [#]	79.26 ± 11.38 [#]

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

2.4 两组患者治疗前后肾纤维化指标比较

治疗后两组患者CTGF、CIV及PCⅢ水平较治疗前

明显降低($P < 0.05$),BMP-7水平明显升高($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后肾纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CIV/(ng/mL)	PCⅢ/($\mu\text{g/L}$)	CTGF/(mg/L)	BMP-7/($\mu\text{g/L}$)
对照组	48	治疗前	152.34 ± 10.73	213.97 ± 13.75	19.63 ± 3.08	14.20 ± 2.75
		治疗后	127.12 ± 9.81 [*]	170.54 ± 10.76 [*]	15.41 ± 2.42 [*]	18.12 ± 2.78 [*]
观察组	48	治疗前	153.87 ± 11.85	212.65 ± 12.84	19.58 ± 3.11	13.97 ± 2.12
		治疗后	98.46 ± 7.53 [#]	148.42 ± 11.36 [#]	12.32 ± 1.95 [#]	21.13 ± 3.45 [#]

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

3 讨论

慢性肾功能不全在中国古典医籍中没有完全对应的病名,根据其临床症状可将其归为“癃闭”“溺毒”“肾衰”“关格”“水肿”“虚劳”等范畴。《灵枢·水胀》指出:“水起始,目窠上微肿,如新卧起之状……腹乃大,其水已成矣。”指出水肿病位在肾。慢性肾功能不全病因病机错综复杂,以本虚标实为基本病机,肾虚为本,湿浊为标。正如《素问·阴阳应象大论篇》载:“上窍出清阳,下窍出浊阴;浊阴在人体中走五脏,清阳在人体中发腠理;浊阴归于六腑,清阳实四肢。”中医学认为,长期的慢性肾功能不全会导致胃的受纳和运化功

能减退,水谷精微不能循正常通道运化,损害中焦运化功能,久病及肾,肾精不足,命门火衰,最终导致脾肾阳虚^[10]。肾阳虚失于温煦,则会导致脾阳损伤,脾阳虚的运化出现不利,则导致湿浊不化,蕴停于内,发为水肿。故慢性肾功能不全患者治则当以补脾益肾、温补肾阳为主^[11]。

温肾汤以党参、白术、茯苓为君,大补脾气。党参主五脏虚弱,大补元气,助脾运化;脾主湿,脾胃既虚,运化无力,则湿浊容易出现停滞,故以茯苓、白术健脾去湿。以黄芪、干姜、制附子为臣药,制附子可通脉温阳、救逆回阳,干姜可以助阳温肾、降逆温中,黄芪可以补脾

益气,更可升阳举陷。佐以泽泻、薏苡仁发挥利水渗湿的效果;山药联合山茱萸能够益气健脾、收敛正气,避免大量的正气损伤;淫羊藿则可以补肾壮阳,配伍甘草使诸药得以调和。全方温肾壮阳、益气健脾,共奏补脾益肾之效。本研究中,观察组治疗后脾肾阳虚主症、次症方面的评分较对照组低,且临床疗效较对照组更佳,证实温肾汤可以很好地改善慢性肾功能不全脾肾阳虚证患者中医相关的体征,加快病情的恢复。

慢性肾衰竭患者主要的病理基础是因肾脏免疫功能紊乱,导致肾小球系膜的细胞外间质出现堆积和细胞的增殖,促进肾脏纤维化指标PCⅢ和CIV水平的表达,引起肾间质纤维化^[12-13]。故慢性肾衰竭发生时,血清CIV、PCⅢ含量表达均异常升高^[14]。研究显示,TGF- β_1 是肾间质纤维化过程中的主要诱导因子,CTGF作为最主要的促纤维化因子,主要协同TGF- β_1 促进肾间质纤维化,其具体的表达水平和肾间质纤维化程度方面密切相关^[15-16]。BMP-7是重要的肾营养因子,能够拮抗TGF- β_1 的生物活性,阻断TGF- β_1 的信号传导,进而负性调节肾纤维化^[17]。本研究结果显示,温肾汤治疗后,CIV、PCⅢ、CTGF水平显著降低($P < 0.05$),BMP-7水平显著升高($P < 0.05$),提示温肾汤可以有效抑制肾间质纤维化,进而延缓肾脏衰竭的进程。

综上所述,温肾汤可以改善肾功能,有效减轻肾纤维化程度,进而延缓肾功能恶化,减轻病情。

【参考文献】

- [1] 栗艳平,何泽云.何泽云诊治慢性肾功能不全验案举隅[J].湖南中医杂志,2019,35(6):84-85.
- [2] 范丽,吴瑾.补肾化痰清泄法对慢性肾功能衰竭患者血生化常规指标和肾功能的影响[J].四川中医,2019,37(7):127-131.
- [3] 刘永秀.中医外治法治疗慢性肾功能衰竭56例[J].中医研究,

- 2017,30(6):46-48.
- [4] 于清志,胡艳鑫,张媛媛.中医药治疗慢性肾衰竭概况[J].内蒙古中医药,2019,38(12):150-152.
- [5] 赖玮婧,刘芳,付平.慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读:从K/DOQI到KDIGO[J].中国实用内科杂志,2013,33(6):448-453.
- [6] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会.慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J].河北中医,2016,38(2):313-317.
- [7] 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,2002:163-167.
- [8] 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)[J].上海中医药杂志,2006,40(8):8-9.
- [9] 林开颜,张晋,蒙喻,等.常用肾小球滤过率计算公式对健康人群评估比较观察[J].实验与检验医学,2012,30(3):316-317.
- [10] 周海波,晏子友.以肾虚浊伏为核心探析慢性肾衰病机[J].四川中医,2019,37(3):31-34.
- [11] 贾兰君,文雯.泄浊灌肠方对慢性肾衰患者临床症状及肾功能的影响[J].四川中医,2019,37(8):127-129.
- [12] KHALED O A, BURHAN E, KHAWLA A R, et al. Collagenofibrotic (Collagen Type III) glomerulopathy in association with diabetic nephropathy [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28(4): 898-905.
- [13] 徐亚赟,王琛.中药防治慢性肾衰竭肾纤维化作用机制的研究概况[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(2):177-180.
- [14] 宋鹤,郑曼韬,纪宏伟.补肾培元汤合降毒汤对慢性肾衰竭患者肾功能、肾纤维化指标及D-二聚体的影响[J].河北中医,2018,40(6):816-820.
- [15] 王海成,曹爽,张希燕,等.厄贝沙坦联合阿魏酸钠对糖尿病肾病患者肾间质纤维化及凝血功能的影响[J].国际医药卫生导报,2019,25(22):3764-3766.
- [16] 刘张红,程锦国,林文博,等.肾病I号方对肾间质纤维化大鼠TGF- β_1 和CTGF表达的影响[J].浙江中医药大学学报,2019,43(11):1258-1265.
- [17] 刘劲松,钟颖,肖波飞,等.肾复康对肾纤维化模型大鼠肾组织BMP-7表达的影响[J].湖南中医杂志,2018,34(2):137-139.

(收稿日期:2023-09-13)

Clinical Effects of Wenshen Decoction on Chronic Renal Insufficiency with Spleen and Kidney Yang Deficiency Syndrome and Its Impact on Renal Fibrosis

LI Dongyang, CHEN Xiaoyong, PANG Xinxin, ZHANG Ge

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of Wenshen Decoction in the treatment of chronic renal insufficiency patients with spleen and kidney yang deficiency syndrome and its impact on renal fibrosis. Methods: Ninety-six chronic renal insufficiency patients with spleen and kidney yang deficiency syndrome who met the inclusion criteria were selected and randomly divided into a control group and an observation group based on a random number table. The control group was treated with conventional Western medicine, while the observation group was treated the same in addition to orally taking Wenshen Decoction, 2 weeks as a course of treatment, and both groups were treated for 2 courses. Traditional Chinese medicine symptom score (fear of cold, cold limbs, puffy

(下转第61页)