

排酸护肾汤治疗尿酸性肾病30例临床观察

刘劲松¹, 郑燕姣¹, 钟颖¹, 逯晶²

(1. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

[摘要] 目的: 观察排酸护肾汤治疗尿酸性肾病的临床疗效。方法: 将60例尿酸性肾病患者随机分为治疗组和对照组各30例, 对照组予西医常规治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上加排酸护肾方超微颗粒治疗, 均以2周为1个疗程, 治疗3个疗程。观察2组治疗前后的血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(UNAG)、尿微量白蛋白(UALB)变化情况, 评定综合疗效。结果: 总有效率治疗组为90.0%, 对照组为70.0%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后UA水平均较治疗前降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗组治疗后BUN、Scr、UNAG、UALB水平均明显下降, 且优于对照组治疗后, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应发生率治疗组及对照组均为3.33%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 排酸护肾汤可有效改善尿酸性肾病患者的临床症状和体征, 并可有效降低血UA、Scr、BUN、UNAG、UALB水平, 疗效安全确切, 值得临床推广应用。

[关键词] 尿酸性肾病; 排酸护肾汤; 肾功能; 尿微量白蛋白

[中图分类号] R277.52 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.07.003

Clinical effect of Paisuan Hushen decoction in treatment of uric acid nephropathy: An analysis of 30 cases

LIU Jin-song¹, ZHENG Yan-jiao¹, ZHONG Ying¹, LU Jing²

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical effect of Paisuan Hushen decoction in the treatment of uric acid nephropathy. Methods: A total of 60 patients with uric acid nephropathy were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given conventional Western medicine

汤对失眠有很好的调节作用, 具有调节动物下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能, 并且对大脑神经递质(NE、DA、5-HT)具有确定的调节作用, 并对抑郁和焦虑行为均有调节作用^[5]。笔者去原方中的铅丹, 代以磁石镇静安神、潜阳纳气; 加葛根、防风升阳解肌、透疹止泻、除烦止渴。有药理研究表明, 葛根具有较强的抗抑郁作用, 而抑郁与失眠的关系被研究证实互为因果, 压抑与失眠呈显著正相关, 增加葛根可起到更好的解郁除烦作用, 从而改善睡眠质量。《日华子本草》首载防风主“益神、心烦, 能安神定志”, 药理研究表明防风有明显的镇静作用, 故本方中酌加防风, 以提高条达肝气之功, 改善睡眠质量。

结果表明, 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合艾司唑仑治疗失眠肝郁化火证有较好的疗效, 能明显改善睡眠, 且安全性高, 治疗后2组PSQI积分和中医证候积分与治疗前相比较, 均有不同幅度的下降, 且

治疗后治疗组PSQI积分和中医证候积分与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但本组的样本量较小, 在今后的研究中, 可增加样本量, 为临床提供更科学客观的依据。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会原发性失眠学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[S]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 19-20.
- [3] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 26-28.
- [5] 康大力, 瞿融, 朱维莉, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(11): 23.

(收稿日期: 2018-02-01)

基金项目: 湖南省科技厅资助项目(编号: 2017JJ3248); 湖南省中医药研究院院级课题(编号: 201605)

第一作者: 刘劲松, 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治肾脏疾病

通讯作者: 钟颖, 女, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治肾脏疾病, E-mail: 295731642@qq.com

treatment, and those in the treatment group were given ultrafine particles of Paisuan Hushen prescription in addition to the treatment in the control group. Each course of treatment was 2 weeks, and both groups were given 3 courses of treatment. The changes in serum uric acid (UA), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (UNAG), and urinary microalbumin (mAlb) after treatment were observed, and overall response was evaluated. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group (90.0% vs 70.0%, $P < 0.05$). Both groups had a significant reduction in UA after treatment ($P < 0.05$), while there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The treatment group had significant reductions in BUN, SCr, UNAG, and mAlb after treatment and had significant better values than the control group ($P < 0.05$). Both groups had an incidence rate of adverse events of 3.33%, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Paisuan Hushen decoction can effectively improve the clinical symptoms and signs of patients with uric acid nephropathy and reduce the levels of serum UA, SCr, BUN, UNAG, and mAlb. It has a good clinical effect and thus holds promise for clinical application.

Key words: uric acid nephropathy; Paisuan Hushen decoction; renal function; urinary microalbumin

尿酸性肾病(Uric Acid Nephropathy, UAN)又称高尿酸血症肾病、痛风性肾病,是指血尿酸生成过多或排泄减少形成高尿酸血症,尿酸盐沉积于肾脏组织直接或间接作用引起的肾脏病变。UAN主要发病机制为尿酸通过促进炎症反应,刺激血管平滑肌细胞增殖,引起血管内皮功能紊乱,及激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、升高肾小球内压和全身血压等,参与促进肾间质纤维化及肾小球硬化。研究发现,高尿酸血症有显著肾功能损害者达41%,25%死于尿毒症,痛风患者尸解结果显示均存在肾脏损伤^[1]。我国成年人群高尿酸血症患病率为8.4%,城市地区高尿酸血症患病率为14.9%,高收入人群高尿酸血症患病率高达21.4%,且发病率逐年上升^[2]。但在治疗方面,西药别嘌醇、丙磺舒、苯溴马隆、非布司他等药物虽在控制血尿酸方面确实起到了重要作用,但常因严重过敏、肝肾损伤、价格高昂等使患者不能长期坚持治疗。近年来,中医药治疗尿酸性肾病的研究不断深入,在临床治疗方面取得了可喜的成果。钟颖教授结合多年临床经验,以清热化湿、化瘀祛浊、健脾补肾的治疗原则,确立有效复方中药制剂排酸护肾方,将其临床应用治疗尿酸性肾病疗效显著,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2014年6月至2017年2月湖南省中医药研究院附属医院肾内科住院及门诊患者60例,按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组30例中,男27例,女3例;平均年龄(64.56 ± 12.37)岁;平均病程(13.28 ± 4.12)年。对照组30例中,男28例,女2例;平均年龄

(62.50 ± 13.09)岁;平均病程(13.08 ± 3.82)年。2组在性别、年龄、病程长短、病情轻重等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国肾脏病学》^[3]相关资料制定:(1)原发性高尿酸血症血尿酸(UA)男性 $> 417 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 357 \mu\text{mol/L}$,并排除其他肾病、血液病、肿瘤放疗、化疗或噻嗪类利尿药等所致的继发性高尿酸血症。(2)至少具有以下肾损害指标之一:持续性尿检异常(蛋白尿、血尿或尿红细胞 > 3 个/HP);1项或多项肾功能指标减退;泌尿系结石。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定湿热内蕴、脾肾亏虚证辨证标准。主症:关节红肿疼痛,痛有定处,拒按,屈伸不利,面色无华,腰膝酸软。次症:颜面或下肢水肿,肌肤甲错、屈伸不利,关节变形,夜尿频多,纳呆,大便黏滞;舌红或暗、苔腻,脉濡数或滑数。具备主症2项以上加次症2项即可明确辨证。

1.3 纳入标准 (1)符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;(2)血压、感染、酸中毒、电解质紊乱等得到有效控制;(3)愿意配合治疗。

1.4 排除标准 (1)原发性肾脏病、肿瘤、肝病等继发的高尿酸血症;(2)急性高尿酸血症及存在急性肾衰竭加重因素(如感染、恶性高血压、严重的血容量不足等);(3)尿毒症已行肾脏替代治疗;(4)不遵医嘱服药;(5)合并精神疾病。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予低盐、低嘌呤、优质低蛋白、低磷

饮食教育,鼓励适量饮水,对症处理如降压、纠正贫血、调节钙磷代谢等。予非布司他(Febuxostat Tablets,杭州朱养心药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H20130009,规格:40mg /片)40mg/次,1 次/d;碳酸氢钠片(四川德元药业集团有限公司生产,批准文号:国药准字 H51021235,规格 0.5g/片),1g/次,3 次/d。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用排酸护肾方超微颗粒治疗。组方:海金沙 20g,金钱草 30g,秦皮 20g,土茯苓 30g,茯苓 15g,川芎 10g,丹参 30g,熟地黄 10g,女贞子 20g 等。每天 1 剂,分 2 次服,沸水冲泡。

2 组均以 2 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 观察 2 组治疗前后临床症状改善情况,以及血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿 NAG 酶(UNAG)、尿微量白蛋白(UALB)指标的改变情况。详细观察并记录治疗过程中出现的不良反应。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定。显效:临床症状、体征明显改善;血尿酸较前降低 >20%,血肌酐、尿素氮保持正常或较原来下降 50% 以上;尿常规检查蛋白减少 2 个“+”,或 24h 尿蛋白定量减少 40%。有效:临床症状、体征均有好转;血尿酸较前降低 >10%、<20%,

血肌酐、尿素氮保持正常或较原来下降 >20%、<50%,尿常规检查蛋白减少 1 个“+”,或 24h 尿蛋白定量减少 <40%。无效:临床症状、体征改善不明显或无改善;血尿酸与治疗前比较无明显变化,血肌酐、尿素氮较原来下降 <20% 或病情恶化,尿液实验室检查均无改善或加重。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件包进行统计学处理。计量资料以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表达,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 90.0%,对照组为 70.0%,2 组比较,差异有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较(<i>n</i>)					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	10	17	3	90.0 ^a
对照组	30	6	15	9	70.0

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05。

3.4.2 2 组治疗前后肾功能指标及 UNAG、UALB 水平比较 2 组治疗后 UA 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义,组间比较,差异无统计学意义;治疗组治疗后 BUN、Scr、UNAG、UALB 水平均明显下降,且优于对照组治疗后,差异均有统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后肾功能指标及 UNAG、UALB 水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	时间	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	UA(μmol/L)	UNAG(U/L)	UALB(mg/L)
治疗组	30	治疗前	14.89 ± 3.35	205.32 ± 70.63	606.26 ± 67.24	84.79 ± 45.97	598.25 ± 352.60
		治疗后	11.16 ± 2.57 ^{ac}	160.53 ± 46.62 ^{ac}	351.33 ± 60.05 ^{ad}	73.17 ± 41.36 ^{ac}	445.93 ± 207.41 ^{ac}
对照组	30	治疗前	14.31 ± 3.95	194.63 ± 72.73	579.55 ± 78.18	83.74 ± 46.24	597.84 ± 297.66
		治疗后	13.23 ± 2.20 ^b	184.06 ± 73.15 ^b	373.02 ± 79.65 ^a	78.74 ± 42.78 ^b	583.98 ± 300.54 ^b

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05,^b*P* > 0.05;与对照组治疗后比较,^c*P* < 0.05,^d*P* > 0.05。

3.5 不良反应 治疗期间对照组中有 1 例出现恶心,并转氨酶轻度异常,治疗组中有 1 例出现恶心、腹胀、食欲下降,予以护肝、中药改餐后 2h 服等对症治疗后症状好转,治疗期间未停药。2 组治疗期间不良反应发生率均为 3.33%,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

4 讨论

中医学对尿酸性肾病无明确的病名记载,但根据其病因病机及临床症状应归属于“痹证”“石淋”“腰痛”“关格”“溺毒”范畴。本病病因复杂,可分内、外两因,外因多为嗜食肥甘醇酒、过度劳逸、情

志不畅,或复感风寒湿热之邪;内因多为先天失赋,后天失养,脾肾两亏,脾失健运,肾失泄浊,气血亏虚。两因结合,湿、浊、痰、瘀阻滞,气机不畅,致筋骨失和,不通或不荣则痛,故发为痹证、腰痛;久之脾肾两亏,水液不循常道,泛滥肌肤则水肿;邪实化热,灼阴烁液,熬煎成石,故发为石淋;若入脏则“穷必及肾”,肾失封藏,甚至脾肾亏虚,湿浊瘀血痹阻肾络,尿液、浊毒不能外泄,发为关格、溺毒。故本病以正虚为本,湿浊瘀热为患,病理特点是虚实夹杂,基本病理因素是湿、浊、瘀。

排酸护肾汤是钟颖教授根据该病的病因病机

及临床表现,结合数十年临床经验,精心化裁配伍而成,方中海金沙、土茯苓、金钱草、秦皮四药为苦寒、甘平相伍,具有清热燥湿、泄浊解毒、通利关节之功。研究发现:海金沙提取物能显著抑制肾组织草酸钙结晶的形成,并通过增加肾组织 SOD 和 GSH-Px 活性,保护肾功能,降低血尿素氮、肌酐含量^[5];金钱草可显著改善血尿酸水平^[6];秦皮的有效成分秦皮总香豆素具有显著利尿与促尿酸排泄作用,并且抑制了对尿酸的重吸收,减轻炎症反应,机制可能与秦皮总香豆素通过抑制肝脏黄嘌呤氧化酶活性,抑制血清 IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 的产生有关^[7-8]。茯苓健脾祛湿,利水而不伤阴,可绝痰湿之源。川芎、丹参有行气止痛、活血化瘀之功,能改善肾脏微循环,促进浊毒外排,使其浊毒无处可留。研究表明,丹酚酸 A 可调节 BMP-7/Smads/TGF- β 1 信号通路,从而抑制细胞外基质增生,起到延缓肾纤维化的作用^[9];川芎嗪可通过抗肾组织细胞凋亡、抗氧化等途径改善肾脏损伤和肾组织纤维化,从而有效延缓慢性肾脏病进展^[10-11]。解毒、利湿、蠲痹化瘀之品多苦寒、宣散,伤阴耗气,走而不守,药力难以持久,方药中配伍熟地黄、女贞子滋补肝肾,生精填髓,其药力得以加强,疗效明显提高。氧自由基在各种肾病发展过程中起重要作用,而加重氧化应激反应可使肾功能恶化。女贞子多糖和熟地多糖均具有抗氧化的功效,从而起到抗感染及减少尿蛋白排出的作用^[12-13],可有效保护肾脏功能。实验研究亦表明,排酸护肾汤能明显控制尿酸,改善大鼠肾功能,其机制可能与减轻肾小管和肾间质炎症反应、改善肾脏微循环相关^[14]。本研究表明排酸护肾汤不仅能降低尿酸性肾病的尿酸,而且能降低 UNAG、UALB 水平,改善肾功能,减轻临床症状,疗效明显优于对照组。其作用机制可能与排酸护肾汤具有抗感染、抗肾纤维化、促进尿酸排泄相关。但本研究仍缺乏大样本数及深入的基础理论研究,在后续研究过程中,我们会不断扩大样本量,延长随访时限,加强基础理论研究,为本方的可行性推广提供更多临床及科学依据。

参考文献

- [1] Feig DI, Duk-Hee K, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk[J]. New England Journal of Medicine, 2008, 359(17): 1811-1821.
- [2] 刘宏,唐羽裳,刘必成. 从我国高尿酸血症调查数据谈高尿酸肾病的诊治[J]. 药品评价, 2014, 11(23): 6-10.
- [3] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:1122.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 1995:179-183.
- [5] 胡露红,卞荆晶,吴晓娟. 海金沙提取物对实验性大鼠肾草酸钙结石形成的影响[J]. 医药导报, 2011, 30(8): 1007-1010.
- [6] 帅家忠,雷利锋,刘爱秀,等. 金钱草治疗无症状高尿酸血症 56 例[J]. 河南中医, 2016, 36(4): 724-725.
- [7] 曹瑞竹,张三印,代勇,等. 秦皮总香豆素降低小鼠急性高尿酸血症血尿酸水平及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(2): 362-363.
- [8] 曹世霞,祝捷,张三印,等. 秦皮总香豆素对急性痛风性关节炎大鼠模型 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的影响[J]. 四川中医, 2011, 29(3): 68-70.
- [9] 唐英,何立群,朱祯,等. 丹酚酸 A 对慢性肾衰竭大鼠 BMP-7/Smads/TGF- β 1 信号通路的调控作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 9-13.
- [10] Gong X, Ivanov V N, Davidson M M, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) protects against sodium arsenite-induced nephrotoxicity by suppressing ROS production, mitochondrial dysfunction, proinflammatory signaling pathways and programmed cell death[J]. Archives of Toxicology, 2015, 89(7): 1057.
- [11] Yuan XP, Liu LS, Fu Q, et al. Effects of ligustrazine on ureteral obstruction-induced renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Phytotherapy Research, 2012, 26(5): 697.
- [12] 戚世媛,熊正英. 女贞子提取物对大鼠肾组织氧化损伤的保护作用及对运动能力的影响[J]. 宁夏大学学报:自然版, 2013, 34(1): 62-66.
- [13] 张法荣,孟志云,赵平. 熟地、苍术及两者不同配伍比例保护大鼠残余肾和抑制转化生长因子的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 39-42.
- [14] 洪思. 排酸护肾汤对实验鼠高尿酸肾病的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2016.

(收稿日期:2017-11-13)

温馨提示

为了严肃学风,尽力杜绝学术界剽窃、伪造、篡改及一稿多投、一个学术成果多篇发表等学术不端现象,以期进一步提高本刊学术水平,营造良好学术氛围,本刊已采用 CNKI 科研诚信管理研究中心提供的“科技期刊学术不端文献检测系统(AMLC)”对每一篇来稿进行检测,对抄袭率超过 30% 或“治疗方法”与已发表的相关文献基本相同的论文一律不进入初审流程。请各位作者投稿前自行把好准入第一关,避免一切学术不端行为。