

- 分泌型 IgA 的相关性研究. 辽宁中医药大学学报, 2012, 1: 119 - 121.
5. 王海燕. 肾脏病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 993 - 1009.
 6. 段姝伟, 吴杰, 陈香美. 原发性 IgA 肾病病理分型回顾. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 450 - 452.
 7. Kiryluk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. J Clin Invest, 2014, 124(6): 2325 - 2332.
 8. Liang Y, Zhang J, Zhou Y, et al. Proliferation and Cytokine Production of Human Mesangial Cells Stimulated by Secretory IgA Isolated from Patients with IgA Nephropathy. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(5): 1793 - 1808.
 9. Zhang JJ, Xu LX, Liu G, et al. The level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23: 207 - 212.
 10. Forbes SJ, Eschmann M, Mantis NJ. Inhibition of Salmonella enterica Serovar Typhimurium Motility and Entry into Epithelial Cells by a Protective Antilipopolysaccharide Monoclonal Immunoglobulin A Antibody. Infect Immun, 2008, 9: 4137 - 4144.
 11. Alteri CJ, Hagan EC, Sivick KE, et al. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. PLoS Pathog, 2009, 9: e1000586.
 12. Liu C, Li A, Weng YB, et al. Changes in intestinal mucosal immune barrier in rats with endotoxemia. World J Gastroenterol, 2009, 46: 5843 - 5850.
 13. Tomino Y. Immunopathological predictors of prognosis in IgA nephropathy. Contrib Nephrol, 2013, 181: 65 - 74.
- (收稿: 2017 - 11 - 14 修回: 2017 - 12 - 28)

• 短篇论著 •

活血化瘀中药治疗肾病患者住院期间 发生急性肾损伤的疗效观察*

赵峰波^① 刘勇志^① 张建国^② 郭加旺^①

(摘要) 目的: 观察活血化瘀中药在住院患者发生急性肾损伤治疗中的疗效。方法: 选取住院患者发生急性肾损伤 100 例, 按照数字列表法随机分为对照组和治疗组各 50 例, 对照组给予常规西药治疗; 治疗组在常规西药治疗的基础上再给予活血化瘀中药治疗, 观察两组患者治疗有效率及治疗后血肌酐(Scr)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、胱抑素 C(cystatin C, Cys C) 等指标的变化情况。结果: (1) 治疗组患者治疗 90 d 有效率为 88%, 明显高于对照组的 62%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); (2) 两组患者治疗后 Scr、NGAL、Cys C 均较治疗前明显改善, 与治疗前比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且治疗组患者疗效明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 活血化瘀中药在住院患者发生急性肾损伤治疗中具有良好的疗效, 可显著改善急性肾损伤患者的肾脏功能, 加速肾功能恢复, 提高 AKI 的生存率和改善预后具有重要意义, 值得在临床中广泛应用。

(关键词) 住院患者 急性肾损伤 活血祛瘀 中草药 中西医结合 治疗

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是临床上一种常见的危重症, 是指肾脏结构和功能异常(包括血、尿、组织学或影像学检查异常), 时间不超过 3 个月^[1]。尽管肾脏替代治疗技术的提高及对 AKI 新检测指标的发现近年来有了突破性进展, 但 AKI 的病死率仍高达 40% ~ 70%^[2,3]。中医药治疗肾病强调整体调节, 经过长时间的探索, 尤其是最近几年, 对 AKI 的防治取得了较大的进展, 彰显了中医治疗 AKI 的特色及其治疗的独特优势。我院在众多学者研究的基础上对肾病住院患者发生急性肾损伤者应用活血化瘀中药治疗, 取得了比较好的效果, 现报告如下。

资料与方法

1 一般资料 选择 2013 年 08 月 ~ 2015 年 08 月我院住

院肾病患者治疗期间发生急性肾损伤者 100 例, 根据数字列表法随机分为对照组和治疗组各 50 例。对照组男 35 例, 女 15 例, 年龄 15 岁 ~ 71 岁, 平均(40.7 ± 10.5)岁; 病程 1 ~ 7 d; 原发疾病包括: 慢性肾小球肾炎 22 例, 肾病综合征 10 例, 糖尿病肾病 10 例, 高血压性肾病 8 例, 给予常规西医治疗; 治疗组男 31 例, 女 19 例; 年龄 18 岁 ~ 73 岁, 平均(41.5 ± 9.8)岁; 病程 1 ~ 7 d; 原发疾病包括: 慢性肾小球肾炎 22 例, 肾病综合征 11 例, 糖尿病肾病 11 例, 高血压性肾病 6 例, 在常规西药治疗的基础上, 给予活血化瘀中药治疗。(1) 入选标准: ①年龄 > 14 岁。②住院期间任一 7 d 时间窗内 2 次或 2 次以上血肌酐检测, 其中至少两次肌酐值之差超过 26.5 μmol/L, 或超过最低肌酐值 50% 以上, 且最低肌酐值大于 40 μmol/L。(2) 排除标准: ①慢性肾衰竭需规律性透析的患者。②病史缺失或不完整

* 本课题为石家庄市科学技术研究与发展指导计划(No. 151460593)

① 石家庄肾病医院肾五科 (石家庄 050061)

② 石家庄肾病医院科研科 (石家庄 050061)

的患者。所有患者均符合改善全球肾脏病预后组织的 AKI 临床实践指南诊断标准^[4]:即血肌酐 48 h 内升高 $>26.5 \mu\text{mol/L}$,或在 7 d 内升高 $\geq$ 基础值的 1.5 倍。所有患者经中医诊断为气阴两虚(血瘀型),参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则》^[5],临床表现为气短懒言,手足心热,倦怠乏力;舌红少津,舌质暗有瘀斑,舌下青筋紫暗怒张;脉细数无力兼涩或弦细或弦涩。两组患者分别在年龄、性别、体质量、病程、原发病等方面进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次研究经医院伦理委员会批准后实施。

2 治疗方法 对照组:单纯西医治疗^[4],如控制饮食(低盐、低脂、优质低蛋白),降血压,纠正心力衰竭,纠正血容量不足,控制感染,纠正水、电解质、酸碱失衡及血液透析等治疗。

治疗组:在与对照组相同治疗的基础上,增加活血化瘀中药,基本方大黄 15 g、丹参 20 g、川芎 15 g、三七 15 g、当归 20 g 等,随症加减:湿浊明显者加苍术 10 g、积雪草 30 g、土茯苓 20 g;痰浊明显者加茯苓 15 g、半夏 10 g、薏苡仁 30 g;脾虚明显者加白术 10 g、茯苓 15 g、山药 20 g;水煎取汁 300 ml,每次 150 ml,分早、晚 2 次分服。同时应用包括中药肾区的外用、灌肠,1 次/日。两组均以 30 d 为 1 个疗程,治疗 3 个疗程。治疗过程中每月定期复查血肌酐(Scr)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin,NGAL),胱抑素 C(cystatin C,Cys C)等指标,连续复查 3 个月。两组患者的用药具有可比性($P<0.05$)。

3 疗效评定标准^[6] (1)治愈:临床症状明显好转,尿量恢复正常,肾功能恢复正常,不需要肾脏替代治疗;(2)好转:临床症状好转,尿量部分恢复,肾功能虽然未完全恢复正常,但不需透析治疗;(3)无变化:临床症状部分好转,尿量未恢复,肾功能部分恢复基线水平,需透析治疗;(4)恶化:Scr 继续较前升高,尿量未恢复,依赖血液透析治疗。临床有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4 观察指标 (1)观察两组患者治疗 3 个月有效率;(2)观察两组患者治疗前和治疗 3 个月后 Scr、NGAL、Cys C 情况。

5 统计学方法 用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

结 果

1 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗组治疗 3 个月后临床有效率为 88%,明显高于对照组的 62%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	n	治愈	好转	无变化	恶化	有效率(%)
治疗组	50	32	12	2	4	88.0*
对照组	50	23	8	9	10	62.0

注:与对照组比较,* $P<0.05$ (χ^2 检验)

2 两组间患者治疗前后 Scr、NGAL、Cys C 的比较 两组间患者治疗前 Scr、NGAL、Cys C 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间患者治疗后 Scr、NGAL、Cys C 均优于治疗前,且治疗组患者疗效明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 Scr、NGAL、Cys C 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr($\mu\text{mol/L}$)	NGAL($\mu\text{g/L}$)	Cys C(mg/L)
治疗组	50	治疗前 440.9 $\pm$ 177.6	7.29 $\pm$ 0.98	2.31 $\pm$ 1.68
		治疗后 260.2 $\pm$ 106.1*#	2.29 $\pm$ 0.69*#	1.07 $\pm$ 0.42*#
对照组	50	治疗前 434.1 $\pm$ 187.3	7.73 $\pm$ 0.89	2.27 $\pm$ 1.64
		治疗后 348.1 $\pm$ 121.8*	4.63 $\pm$ 0.81*	1.46 $\pm$ 0.89*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ (t 检验)

3 随访 通过患者复诊及电话随访 1 年,统计分析数据,治疗组治疗 1 年后临床有效率为 80%,明显高于对照组的 52%。

讨 论

AKI 是影响肾脏结构和功能的疾病状态之一,特征为肾功能的急性减退,涵盖急性肾衰竭,包括急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、急性肾小球和血管性肾脏病、肾前性氮质血症和急性肾后性梗阻性肾病;关于 AKI 的发病率,住院患者中占 0.15%~11.2%^[7]。其预后的改善,在很大程度上取决于对该病的早期预防、早期诊断和完善的治疗措施。

西医认为 AKI 的主要病因是由于各种原因引起的肾脏缺血、缺氧。包括肾前性 AKI、肾实质性 AKI 和肾后性 AKI。具体病因主要包括严重感染、高血压、失血失液、心力衰竭、药物、生物毒、肿瘤、结石及各种慢性肾病基础上的急性肾损伤等。AKI 的发病机制十分复杂,现代医学普遍认为损伤的发生与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、凝血功能异常、内毒素及其相关信号传导通路等密切相关,从而引起血管内皮细胞和肾小管上皮细胞损伤,最终导致肾小管上皮细胞凋亡和坏死^[8]。

目前,西医临床尚无治疗 AKI 确切有效的方案,主要是改善肾脏缺血、缺氧。仍旧以治疗原发病,控制饮食,降血压,纠正心力衰竭,纠正血容量不足,控制感染,纠正水、电解质、酸碱失衡及血液透析等对症治疗。但常因各种因素的影响,一部分患者的病情发展迅速,肾功能持续恶化,导致慢性肾脏病、终末期肾病,其主要机制是肾纤维化^[9]。

中医认为 AKI 属于“癃闭”、“关格”、“水肿”等症范畴。AKI 发病为本虚标实,其病因病机^[10]主要有两方面:(1)《素问·刺法论》曰“正气存内,邪不可干”,若人体正气不足,邪气便可乘虚而入,损害人体;故正气不足是其发病的始动环节。(2)外邪入里化热,化生湿热、热毒,热毒易耗气伤阴,出现气阴两虚之证;湿性重着,阻滞气机、阻遏血行,多致气滞、血瘀之证。外邪内侵,加之气血运行不畅,则湿浊、瘀血等病理产物愈发易于内生,故浊毒瘀血是重要的病理因素。AKI 的病理产物主要有湿、热、瘀、毒,这些病理产物互为因果,损伤脏腑,阻于下焦,导致功能失调,同时它们又阻遏气机,影响肺的宣肃、脾之运化、肾阳之升腾气化,最终可致气、血阴、阳的虚衰,因而又是多器官衰竭的重要病理因素^[11]。现代医学研究也证实,肾脏缺血再灌注是引起 AKI 的一个重要过程^[12],这也属于中医的“血瘀”范畴。而 AKI 发病较急、病情较重,辨证应以邪实为主,正虚为次,治疗上以祛邪为主,佐以扶正,以清热解毒、通腑化浊、活血化瘀为基本法则^[13],而相关研究也显示,以此辨证法则为指导的中医药治疗 AKI 取得了不错的效果。张可等^[14]应用大黄、丹参、蒲公英、当归等中药高位灌肠与汤剂

治疗 112 例 AKI 患者,治疗后观察组总有效率明显高于对照组。

本研究通过对 50 例 AKI 患者采用活血化瘀药物进行肾区的外用、口服、灌肠等疗法,证实 3 个月后临床有效率为 88%,明显高于常规西医对照组患者的 62%,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组间患者治疗后 Scr、NGAL、Cys C 均较治疗前明显改善,与治疗前比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且治疗组患者疗效明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗 1 年后临床有效率为 80%,明显高于常规西医对照组的 52%,显著的提高了急性肾损伤患者的治疗疗效,提高 AKI 的患者的生存率和改善了患者的预后,降低副作用。从长期来看,降低患者的治疗费用,并扩大祖国医学控制和治理肾病住院患者 AKI 的应用范围,提高 AKI 的预防和治疗水平,为早期发现和阻断肾病患者住院后发生 AKI 提供可行性临床依据,为减轻肾病患者对医疗资源的需求和改善生活质量提供可行性途径。

活血化瘀治法符合中医治疗急性肾损伤的治疗原则,起到了良好的治疗效果,在肾脏疾病治疗过程中的应用越来越得到重视。活血化瘀药物中丹参具有活血祛瘀,通经止痛的作用,为治疗血瘀证的要药;川芎具有活血行气,祛风止痛的作用;三七具有散瘀止血,既能活血又能止血的作用;大黄具有凉血解毒、逐瘀通经、泻下攻积,酒制更能增强其活血通经之功效。现代药理学研究证明活血化瘀药物在治疗 AKI 作用机理有以下几个方面:(1)扩血管:本研究重用丹参、川芎,可扩张外周血管,使肾脏局部血流量增加,能够加快损伤组织的修复^[15]。(2)改善血液高凝状态:各种成分均可减轻血液黏、浓、凝集的程度,改变患者血液的高凝状态。(3)改善微循环:丹参、川芎、三七等可明显改善毛细血管的脆性,并增加毛细血管的张力,降低肾小球毛细血管通透性,能够不同程度的解除微循环障碍,改善肾脏微循环^[16]。(4)促进组织修复与再生:局部血流的增加,有效加快了肾脏坏死组织的吸收,达到改善细胞代谢,促进细胞再生效果^[17]。(5)调节脂质代谢:丹参、当归等均能够有效调节血脂含量,抑制动脉硬化,进而预防肾脏毛细血管血栓的形成,抑制血管坏死的进展^[18]。(6)抗炎作用:大黄具有杀菌作用、抗炎作用,能够抑制或减少机体变态反应性损害,且有助于清除免疫复合物,并具有消肿、镇痛的作用^[19];也可使全血黏度下降,改善肾小球腔内循环,促进肌酐排泄,改善微循环、增加肾血流量,还能抑制肾小球和肾小管的炎性反应,活化一氧化氮合酶(NOS)系统,提高一氧化氮(NO)水平使血管舒张,提高肾小球滤过率,减轻肾小管的坏死,从而保护肾功能^[20]。(7)调节免疫功能:大黄、丹参、当归、三七等许多活血化瘀中药均有一定的免疫抑制作用,能够调整机体的免疫状态^[21]。以上几点,充分说明活血化瘀药物对 AKI 的治疗作用是通过多途径、多环节发挥功能的。研究证实,中药肾区外用、口服、灌肠等多元化疗法,对 AKI 的治疗均可起到一定的疗效,尤其是慢性肾脏病合并急性肾损伤的患者。

综上所述,临床上应用活血化瘀中药在住院患者发生急性肾损伤治疗中具有有良好的疗效,可显著改善急性肾损伤患者的肾脏功能,加速肾功能恢复,降低患者的病死率,提高 AKI 的生存率和改善预后具有重要意义,该种多元化治疗方法值得在临床中广泛应用。

参 考 文 献

- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007, 11(2): 31.
- 王宏天, 马继伟, 张赉. 血液透析联合血液灌流治疗鱼胆中毒并急性肾衰竭临床观察. *中医学报*, 2010, 25(6): 1177-1178.
- 刘志红, 许书添. 急性肾损伤: 提高认识, 加强防治. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(1): 1-2.
- 王海燕. KDIGO 急性肾损伤临床实践指南. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 20-21.
- 郑筱萸. 中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 164.
- 朱雯. 中西医结合治疗急性肾损伤 39 例. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(23): 61.
- 赵峰波, 李田静, 赵红, 等. 肾脏专科医院住院患者发生急性肾损伤 356 例临床分析. *内科理论与实践*, 2015, 10(3): 177-180.
- 丁小强. 急性肾损伤研究进展. 北京: 第二届全国健康科技高层论坛暨新特药博览会论文集, 2010. 38-43.
- 朱琳, 于青. 急性肾损伤转化为慢性肾脏病的机制及治疗进展. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(1): 80-82.
- 聂卫群, 俞兴群, 林燕林. 从“虚瘀浊毒”论治急性肾损伤初探. *中国中医急症*, 2014, 23(5): 863-865.
- 刘畅, 饶向荣, 安成, 等. 急性肾损伤中医证候要素及其与肾损伤分子-1 的相关性研究. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(2): 138-140.
- Nitescu N, Ricksten SE, Marcussen N, et al. N-acetylcysteine, attenuates kidney injury in rats subjected to renal ischaemia-reperfusion. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(5): 1240-1247.
- 王骞, 龚学忠. 急性肾损伤中医病因病机及治疗的探讨. *成都中医药大学学报*, 2013, 36(4): 107-111.
- 张可, 严影. 中药高位灌肠与汤剂联合西药治疗急性肾功能衰竭疗效观察及对血肌酐、尿素氮水平的影响. *中华中医药学刊*, 2015, 33(6): 1492-1495.
- 唐英, 朱祯, 王东, 等. 黄芪、丹参有效单体对慢性肾衰竭大鼠肾组织转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子 mRNA 的影响. *中医杂志*, 2014, 55(2): 144-147.
- 邵命海, 王琛, 杨婧, 等. 丹参多酚酸盐对慢性肾衰竭大鼠肾功能和肾内氧耗的影响. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(3): 66-69.
- 刘勇志, 段利民, 张灵芝. 活血化瘀中药在慢性肾衰竭期治疗中的疗效观察. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(4): 790-792.
- 王春亮. 活血化瘀中药防治糖尿病肾病的理论研究. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012. 24.
- 沈会, 陶汉华, 张诏, 等. 基于《金匮要略》虚劳理论探讨慢性肾衰竭的辨治规律. *中华中医药杂志*, 2014, 29(3): 752-754.
- 朱晓琳, 赵海燕, 王雨平. 大黄对危重病人急性肾衰竭的临床探讨. *现代医院*, 2011, 11(10): 29-30.
- 舒菁菁, 李菲, 董雅芬, 等. 丹参素药理作用及机制的研究进展. *药实践杂志*, 2012, 4(30): 266.

(收稿: 2017-08-21 修回: 2017-11-06)