

活血祛瘀中药对慢性肾脏病早期患者血清 β_2 微球蛋白、胱抑素 C 的影响

刘勇志 赵峰波 和兴彩 刘云明

(河北省石家庄肾病医院 河北 石家庄 050061)

【摘要】 目的 观察活血祛瘀中药治疗慢性肾脏病(CKD)早期患者的临床疗效。方法 将符合标准的120例CKD早期患者按照入组顺序随机分为对照组和治疗组,每组60例。对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用活血祛瘀中药治疗。观察2组治疗6个月以后临床疗效及 β_2 微球蛋白、胱抑素C、肾小球滤过率等指标的变化。结果 治疗后治疗组总有效率为85.00%,对照组总有效率为48.33%。2组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后 β_2 微球蛋白、胱抑素C、肾小球滤过率改善情况均明显优于对照组(P 均 < 0.05)。结论 活血祛瘀中药在CKD早期患者治疗中能明显降低 β_2 微球蛋白与血清胱抑素C浓度,提高患者肾小球滤过率,值得临床推广应用。

【关键词】 中医中药;活血祛瘀;慢性肾脏病; β_2 微球蛋白;胱抑素C

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.19.017

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 B

【文章编号】 1008-8849(2016)19-2103-03

在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的不同阶段血清 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)与血清胱抑素C(cystatin C, CysC)是表示肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)受损的有用标记物^[1]。CKD患者GFR在正常值范围时,血清 β_2 -MG与CysC浓度就可以升高,目前已被认为是反映GFR准确而敏感的指标^[2]。所以,通过血清 β_2 -MG与CysC浓度测定,早期发现、早期治疗CKD患者,往往能取得满意的疗效。我院2013年1月—2015年5月选取CKD早期(GFR 80~100 mL/min)血清 β_2 -MG与CysC浓度升高的60例患者,加用活血祛瘀中药治疗,在降低指标和延缓CKD的进展方面都取得了良好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院上述时期住院的CKD早期患者120例,血清 β_2 -MG与CysC浓度均高于正常值(β_2 -MG > 2.7 mg/L, CysC > 1.03 mg/L),血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)均在正常范围之内(Scr < 133 μ mol/L, BUN < 7.1 mmol/L)。其他入选标准:①肾脏病病史 > 3 个月;②中医辨证均有血瘀表现,面色晦暗,皮肤甲错,舌质紫暗,舌边有瘀斑瘀点,脉涩或细涩。排除肾脏病病史 < 3 个月者;炎症患者;不能配合长期观察的患者。随机分为治疗组和对照组。其中治疗组60例,男32例,女28例;年龄18~61(42.6 $\pm$ 4.23)岁;病程5~24(15.2 $\pm$ 2.3)个月。对照组60例,男36例,女24例;年龄19~67(44.2 $\pm$ 6.32)岁;病程5~27(16.4 $\pm$ 2.6)个月。2组性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者给予常规治疗:金水宝胶囊(江西济民可信金水宝制药有限公司生产,国药准字Z10890003)口服,6粒/次,3次/d;黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司生产,国药准字Z19990040)口服,5粒/次,3次/d。血压

升高者给予盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字H20030514)10 mg,2次/d。治疗组在常规治疗的基础上加用活血祛瘀中药治疗,基本药物组成:酒大黄10 g、三七10 g、川芎15 g、丹参20 g、当归15 g、黄芪30 g。血瘀明显伴有肌肤甲错较重者加三棱10 g、莪术10 g;气虚血瘀者加党参20 g、白术15 g、山药15 g、甘草10 g;气滞血瘀者加柴胡12 g、枳壳10 g、白芍15 g;24 h尿蛋白定量较多者加白花蛇舌草30 g、地龙10 g、鸡血藤10 g、薏苡仁30 g;血尿明显者加白茅根30 g、茜草15 g、小蓟15 g。根据患者具体情况组方用药。每日1剂,水煎取汁300 mL,早、晚分2次口服。

1.3 观察指标 均以入院后我院检查的血清 β_2 -MG、血清CysC、GFR(采用MDRD1方程计算)指标为参考值,分别于用药后6个月检查相关指标,观察患者治疗6个月后各项指标的变化。

1.4 疗效评价标准 疗效观察参考国家中医药管理局《中药新药临床研究指导原则》^[3]慢性肾衰竭临床研究指导原则制定。显效:症状积分减少 $> 60\%$,GFR增加 $\geq 20\%$, β_2 -MG、CysC降低 $\geq 20\%$;有效:症状积分减少 $> 30\%$,GFR增加10%~20%; β_2 -MG、CysC降低10%~20%。稳定:症状积分减少 $< 30\%$,GFR无降低,或增加 $< 10\%$, β_2 -MG、CysC降低 $< 10\%$ 。无效:临床症状无改善或加重,GFR降低, β_2 -MG、CysC升高。

1.5 统计学方法 应用SPSS 17.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗后临床疗效比较 治疗后治疗组总有效率明显高于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	稳定	无效	总有效
治疗组	60	21(35.00) ^①	17(28.33) ^①	13(21.67)	9(15.00) ^①	51(85.00) ^①
对照组	60	8(13.33)	10(16.67)	11(18.33)	31(51.67)	29(48.33)

注:①与对照组比较 $P < 0.05$ 。

2.2 2组患者治疗前后指标变化对比 治疗前2组患者血清 β_2 -MG、CysC、GFR 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组各指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),对照组除 CysC 明显改善外,其他指标改善不明显;治疗后2组各指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组治疗前后 β_2 -MG、CysC、GFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	β_2 -MG/(mg/L)	CysC/(mg/L)	GFR/(mL/min)
治疗组	60	治疗前	8.23 ± 1.85	6.04 ± 1.43	87.64 ± 4.23
		治疗后	4.65 ± 1.05 ^{①②}	2.13 ± 0.67 ^{①②}	103.31 ± 6.16 ^{①②}
对照组	60	治疗前	8.67 ± 1.79	6.72 ± 1.66	88.72 ± 3.15
		治疗后	7.86 ± 1.62	4.75 ± 0.97 ^①	92.36 ± 5.28

注:①与治疗前比较 $P < 0.05$;②与对照组比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

CKD是指各种原因引起的肾脏结构或者功能损伤(肾脏损伤病史>3个月),伴或不伴GFR的下降,包括血液或尿液成分异常及影像学异常的慢性疾病。据相关资料显示,在美国20岁以上的成年人CKD患病率达13%,且呈逐步上升趋势^[4]。我国统计资料显示,北京市18岁以上的城乡人群中CKD的患病率也为13%,其人群总知晓率不足10%^[5]。CKD流行病学的特点是多呈隐匿性渐进过程,患者到医院就诊时一般都已经进入病程的后期。相关资料显示,我国约有2/3的肾脏病患者就诊时的SCr已经超过176.8 $\mu\text{mol/L}$,1/4的患者首次就诊时SCr已经超过530.4 $\mu\text{mol/L}$ ^[6]。主要原因是患者对于CKD的病情知晓率低,导致患者就诊过晚。尽管慢性肾衰竭的肾脏替代治疗已经有了长足的发展,挽救了大量患者的生命,但是全球慢性肾衰竭患者进行透析的人数却在快速增长,造成透析费用的迅速增长,所以大多数终末期肾脏病患者还是得不到及时救治。由此可见,CKD患者必须早期发现并积极地进行干预治疗,才能有效地延缓进入终末期肾衰竭的速度。虽然目前对于CKD的二级预防已引起了临床和实验研究的广泛重视,但是对于CKD患者的早期发现和早期治疗还没有普及。

传统评价肾功能的方法多采用GFR,但由于干扰因素比较多,所以无法早期评价肾功能的状态。近年来各医院都在试用直接测定血清 β_2 -MG、CysC等浓度的方法取代上述检测。血清 β_2 -MG是一种几乎所有有核细胞都可产生的小分子量(11.8 kD)蛋白。生理条件下血液中含量甚微,约为2 mg/L,可自由透过肾小球滤过膜,但99.9%在近端肾小管可被重吸收并降解,仅有微量随尿液排出。因此,血清 β_2 -MG浓度升高,说明GFR已有下降^[7]。CysC是半胱氨酸蛋白酶

抑制蛋白C的简称。CysC是一种低分子量非糖基化碱性蛋白,机体所有有核细胞均可表达,每日分泌量恒定,能自由透过肾小球滤过膜。原尿中的CysC在近曲小管几乎全部被上皮细胞吸收,尿中仅少量排出,而且CysC水平不受饮食、身高、体质量、年龄、恶性肿瘤等的影响。因此,血清CysC水平也是反映肾小球滤过功能的一个敏感且特异的指标^[8]。因此,血清 β_2 -MG和CysC的测定均能较肾小球滤过率更早地反映慢性肾脏病患者的肾功能状态,CysC异常要比血清 β_2 -MG出现的更早,敏感性更高^[9]。

CKD在中医疾病中没有确切的病名,属于“水肿”“虚劳”“肾风”“溺毒”等范畴。其病机多属于本虚标实,《金匱·虚劳病》提出“五脏虚损,尤重脾肾”,所以其本虚多以脾、肾虚为主;邪实则分为瘀血、湿浊与水气三类等^[10]。脾肾虚损,以致气血运行乏力,导致血行不畅,瘀血内生。故CKD患者临床多有血瘀证表现,如面色黧黑、唇甲青紫、肌肤甲错、舌质紫暗、有瘀斑瘀点、脉涩或结代等。现代医学也证实,慢性肾脏病多有外周血流减慢、血液黏度增加、血小板聚集等高凝状态,并且多存在肾小球系膜基质增生、纤维组织增生、肾小球硬化等病理改变,上述病理改变与血瘀证密切相关,属于肾络瘀阻,是发生在肾脏的微型癥积,所以血瘀证既是诱发及加重慢性肾脏病的病理因素,也是发病及病机演变的关键环节^[11]。由此可见,血瘀是贯穿CKD患者整个病程的重要因素。

药理研究结果显示,活血祛瘀中药可以扩张肾脏血管,改善微循环,增加纤维蛋白的活性、减少血小板凝聚,清除免疫复合物、抑制增殖性病变等作用^[12]。沈烨渠等^[13]通过活血祛瘀法治疗肾脏病发现,活血祛瘀中药具有以下作用:①抑制炎症反应;②抑制成纤维细胞过度活化,促进其凋亡;③抑制肾小管上皮细胞转分化;④拮抗ECM增多与其降解减少等作用。本研究选取药物中,大黄凉血解毒、逐瘀通经、泻下攻积,酒制加强其活血祛瘀通经功效,为治疗CKD的要药;三七散瘀止血,既能活血又能止血,为活血祛瘀之要药;川芎活血行气、祛风止痛,即能活血又能行气;当归活血补血,为治疗气虚血瘀必备;丹参活血祛瘀,通经止痛,重用更能增加其活血祛瘀之效;黄芪为补气要药,配合诸药以补气活血,气行则血行;血瘀明显肌肤甲错较重者加三棱、莪术取其破血逐瘀之力。以上药物中重用丹参活血、黄芪补气,再配合当归的补血活血,起到补气、活血、行血、散瘀的作用,以上诸药配合既能活血又能行血,既能补气又能行气,故能起到很好的治疗作用。对活血祛瘀中药的现代药理研究中,也充分证实了上述药物在CKD治疗中的作用: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^[14];黎磊石等^[15]通过动物实验证实,大黄可减轻残余肾单位氧耗和高代谢,抑制残余肾单位代偿性肥大,抑制系膜细胞增生,延缓肾衰竭的进展;还能改善肾衰竭时的脂质紊乱,抑制蛋白质分解,调整氮质代谢,改善慢性肾衰竭时血清氨基酸谱等作用。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,能够不同程度地解除微循环障碍,改善肾脏微循环^[16]。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^[17]。崔冰等^[18]发现黄芪注射液可改善血液流变性和微循环,降低血浆黏度、红细胞聚集度、纤维蛋白含量,增强红细胞变形能力,抑制血小板的聚集,减轻血液高凝状态,从而抑制凝血过程诱生的内皮素(ET)产生。

对于CKD早期的患者,西医治疗手段大部分都是对症处理,包括应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和/或血管紧张素Ⅰ型受体阻断剂(ARB)改善肾小球内“三高”状态,以及他汀类药物降脂治疗等,虽然能短期延缓CKD患者的病情进展,但很难达到指标的好转,获得满意的疗效。在本研究中,笔者通过血清 β_2 -MG与CysC浓度测定,早期发现和评估CKD患者病情进展,并运用活血祛瘀中药进行治疗,取得了满意的疗效。本研究显示,早期CKD患者在西医治疗的基础上加用活血祛瘀中药治疗,并根据患者具体情况随证加减组方,在CKD早期尤其是SCr、BUN均在正常范围之内,血清 β_2 -MG与CysC已经升高的患者,能明显改善 β_2 -MG与CysC水平,提高CKD患者的GFR,其治疗有效率可以达到85%,显效率可以达到35%,明显高于对照组,能有效延缓CKD患者的病情进展。

综上所述,活血祛瘀中药能够有效改善CKD早期患者的生化指标,并能提高患者的GFR,从而阻断和/或延缓CKD患者的病情进展。活血祛瘀中药组方灵活,取材方便,价格便宜。合理应用活血祛瘀中药必能为CKD患者找到一条简便、可行、有效的治疗方法,值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary β -trace protein[J]. Am J Physiol Renal Physiol 2010 299(6): 1407-1423
- [2] 孙秀丽, 陈爱珍. 慢性肾脏病不同时期血清CysC、 β_2 -MG的变化特点及其与Scr的相关性研究[J]. 医学研究杂志 2011 40(3): 104-107
- [3] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. (上接第2068页)
- [4] Luo X, Kraus WL. On PAR with PARP: cellular stress signaling through poly(ADP-ribose) and PARP-1[J]. Genes Dev 2012, 26(5): 417-432
- [5] Laudisi F, Sambucci M, Pioli C. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) as immune regulator[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2011 11(4): 326-333
- [6] Wong VK, Zhang MM, Zhou H et al. Saikosaponin-d enhances the anticancer potency of tnf-alpha via overcoming its undesirable response of activating nf-kappa b signalling in cancer cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med 2013 2013: 745295
- [7] Lee W, Ku SK, Bae JS et al. Anti-inflammatory effects of Baicalin, Baicalein, and Wogonin in vitro and in vivo[J]. Inflammation, 2015 38(1): 110-125
- [8] Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the united states[J]. JAMA 2007 298(17): 2038-2047
- [9] Zhang L, Zhang P, Wang F et al. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease: a population study from Beijing[J]. Am J Kidney Dis 2008 51(3): 373-384
- [10] 左立, 王梅, 王海燕. 部分肾科医生在慢性肾脏病诊断和治疗领域中的工作概况[J]. 中华肾脏病杂志 2005 21(3): 127-132
- [11] 王鸿利. 实验诊断学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社 2011: 206-208
- [12] 朱瑾宏, 元淑巧, 于海清, 等. 胱抑素C在肾功能评价中的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志 2011 21(6): 1569-1570
- [13] 赵峰波, 郭家旺, 刘勇志, 等. 血清 β_2 微球蛋白、胱抑素C在评价早期肾功能损伤中的敏感性[J]. 实用临床医学杂志 2013, 17(21): 157-158
- [14] 唐英, 朱祎, 王东, 等. 黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能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[J]. 中医杂志 2014 55(2): 144-147
- [15] 武士锋, 王自敏. 王自敏从“瘀”论治慢性肾脏病经验[J]. 上海中医药杂志 2010 44(6): 19-20
- [16] 艾淑珍, 孙福云, 王艳. 从瘀论治肾病顽固性水肿37例临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2002 3(7): 421
- [17] 沈烨渠, 何立群. 活血祛瘀法在肾间质纤维化中的防治机制研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2010 11(2): 178-180
- [18] 沈会, 陶汉华, 张诏, 等. 基于《金匮要略》虚劳理论探讨慢性肾功能衰竭的辨治规律[J]. 中华中医药杂志 2014 29(3): 752-754
- [19] 黎磊石, 刘志红. 大黄延缓慢性肾功能衰竭的临床及实验研究[J]. 中西医结合杂志 1991 11(7): 392-396
- [20] 邵命海, 王琛, 杨婧, 等. 丹参多酚酸盐对慢性肾功能衰竭大鼠肾功能和肾内氧耗的影响[J]. 上海中医药大学学报 2012 26(3): 66-69
- [21] 王春亮. 活血化瘀中药防治糖尿病肾病的理论研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学 2012: 24
- [22] 崔冰, 姚孟英, 陶雅非. 黄芪注射液对慢性肾衰竭病人肾功能及内皮素的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2005 6(3): 166-167

【收稿日期】 2015-12-10

【收稿日期】 2016-01-25