

## · 论著 ·

## 三联化毒疗法治疗慢性肾功能衰竭的临床研究

孙万森, 吴喜利, 杨成志, 乔成林

(西安交通大学第二医院中西医结合科, 陕西 西安 710004)

**【摘要】** 目的: 探讨三联化毒疗法治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的作用机制。方法: 142 例 CRF 患者采用随机数字表法分为三联化毒疗法组(治疗组,  $n=82$ )和西药治疗组(对照组,  $n=60$ ), 两组基础治疗相同, 治疗组加用三联化毒疗法。观察两组患者治疗前后肾功能、血脂、血浆总蛋白(TP)、血红蛋白(Hb)及血清白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的变化。结果: 治疗 1 个疗程后, 治疗组患者血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)及血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均明显降低, 高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 对照组上述指标均无明显变化。两组 CRF 患者 TP 和 Hb 水平均明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 且治疗组明显优于对照组( $P$  均  $<0.01$ )。结论: 三联化毒疗法可能是通过降低 CRF 患者血脂及血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平而起到治疗作用。

**【关键词】** 三联化毒疗法; 肾功能衰竭, 慢性; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号: R256.5; R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)01-0054-03

**Clinical study of triple detoxicating therapy on patients with chronic renal failure** SUN Wan-sen, WU Xi-li, YANG Cheng-zhi, QIAO Cheng-lin. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Second Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shanxi, China

**【Abstract】** Objective: To investigate the mechanisms of triple detoxicating therapy in treating patients with chronic renal failure (CRF). Methods: One hundred and forty-two patients with CRF were randomly divided into triple detoxicating therapy group (treatment group,  $n=82$ ) and western medicine treatment group (control group,  $n=60$ ). The changes of renal function [creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN)], blood lipids [low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC)], plasma total protein (TP), hemoglobin (Hb), serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were observed before and after treatment in the two groups. Results: After one-course treatment, Cr, BUN, TG, TC, LDL-C and serum IL-6, TNF- $\alpha$  decreased significantly, and HDL-C increased significantly in treatment group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), but no obviously changes of above-mentioned parameters were found in the control group. The levels of TP and Hb were elevated obviously in both groups (all  $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), but it was superior in the treatment group than in the control group ( $P<0.01$ ). Conclusion: Triple detoxicating therapy has good therapeutic effect on patients with CRF, the mechanisms possibly being via lowering the levels of blood lipids, serum IL-6 and TNF- $\alpha$ .

**【Key words】** triple detoxicating therapy; chronic renal failure; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)是原发性或继发性慢性肾脏疾患引起肾功能损害和进行性恶化的结果。不同病因引起的 CRF, 其进展速度和程度有显著差别, 但从总体上讲, CRF 病情进展缓慢, 其病程一般不可逆, 且在病程的某一阶段可呈进行性发展和加重, 直至发展为终末期肾功能衰竭。因此, 如何对 CRF 进行早期防治并延缓 CRF 的病情进展, 降低尿毒症发病率, 已经成为肾脏病研

究中的一个重大课题。应用中西医结合非透析治疗方法缓解 CRF 症状及延缓其病程进展已引起人们重视<sup>[1-3]</sup>。在此基础上, 我们采用中药三联化毒疗法治疗 CRF 患者 82 例, 疗效满意, 报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料: 全部 142 例患者来自于本院中西医结合科 2002 年 7 月—2004 年 7 月的住院患者, 除外并发严重高血压、心脑血管疾病者, 符合文献[4] CRF 诊断及分期标准: ①肾功能不全代偿期: 血肌酐(SCr)  $133\sim 177\ \mu\text{mol/L}$ ; 血尿素氮(BUN) 基本正常; ②肾功能不全失代偿期: SCr  $186\sim 442\ \mu\text{mol/L}$ ,

作者简介: 孙万森(1961-), 男(汉族), 陕西华县人, 副教授, 硕士研究生导师, 副主任医师, 主要从事中西医结合防治慢性肾脏疾病的研究(Email: sunwansen41@163.com)。

BUN > 7.1 mmol/L; ③肾功能衰竭期: SCr 451 ~ 707 μmol/L, BUN 17.9 ~ 28.6 mmol/L。采用随机数字表法分为三联化毒疗法组(治疗组)和西药治疗组(对照组)。治疗组 82 例中男 49 例,女 33 例;年龄 29 ~ 68 岁,平均(45.7 ± 4.3)岁;病程 1 ~ 27 年;肾功能不全代偿期 37 例,肾功能不全失代偿期 32 例,肾功能衰竭期 13 例;其中原发病为慢性肾小球肾炎 34 例,慢性肾盂肾炎 23 例,狼疮性肾炎 9 例,高血压肾病 11 例,糖尿病肾病 5 例。对照组 60 例中男 38 例,女 22 例;年龄 31 ~ 67 岁,平均(44.1 ± 3.8)岁;病程 2 ~ 29 年;肾功能不全代偿期 27 例,肾功能不全失代偿期 18 例,肾功能衰竭期 15 例;其中原发病为慢性肾小球肾炎 23 例,慢性肾盂肾炎 16 例,狼疮性肾炎 5 例,高血压肾病 9 例,糖尿病肾病 7 例。两组患者治疗前年龄、性别、病程、原发病及肾功能、血脂等指标比较,差异均无显著性,具有可比性。

1.2 治疗方法:两组患者均严格控制饮食,同时予以对症治疗,包括降血糖、纠正贫血,纠正水、电解质紊乱及酸碱平衡失调等。治疗组同时采用三联化毒疗法:①五脏宣化疗法:黄芪 30 g,当归 20 g,半夏 12 g,生大黄 12 g(后下),益母草 12 g,黄连 6 g,苏叶 10 g,石菖蒲 10 g,茯苓 12 g,香附 12 g,甘草 10 g,水煎 200 ml,口服,每日 2 次,30 d 为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程;②结肠透析排毒疗法:生大黄 30 g(后下),蒲公英 30 g,炒槐米 30 g,生牡蛎 60 g,水煎 150 ml,应用 IMS-100A 结肠途径治疗机(京药器监准字 98 第 226044 号,北京晟威医疗电子设备有限公司)隔日灌肠 1 次,每次保留约 2 ~ 4 h,15 次为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程;③皮肤透析熏蒸疗法:葛根 35 g,桂枝 30 g,白芍 15 g,苏叶 30 g,

荆芥 30 g,防风 15 g,香薷 15 g,紫菀 15 g,生姜 15 g,水煎 500 ml,应用 ISO9002 中药汽疗仪(苏药管械准字 2001 第 2260349 号,无锡华亨实业公司),每次熏蒸约 15 ~ 20 min,温度 37 ~ 42 °C,隔日 1 次,15 次为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.3 检测指标:①血生化指标:患者于治疗前后采空腹静脉血,分别用 RA-1000 型自动生化分析仪检查肾功能(BUN、SCr)、血脂〔甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)]及血浆总蛋白(TP);用 CD-1600 型全自动血液分析仪检测血红蛋白(Hb);②血清 IL-6 和 TNF-α:患者均无感染史及免疫增强剂或免疫抑制剂应用史。患者于治疗前和治疗后采静脉血,分离血浆后-20 °C 保存。双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 IL-6 和 TNF-α,试剂盒购自军事医学科学院邦定医学公司,严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理:采用 SPSS10.0 统计软件包进行数据统计,资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后及组间比较用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有显著性。

## 2 结果

2.1 三联化毒疗法对 CRF 患者 SCr、BUN、TP 和 Hb 的影响(表 1):经过 1 个疗程的治疗,治疗组患者 SCr、BUN 较治疗前明显下降,TP、Hb 较治疗前明显升高(*P* 均 < 0.05);与对照组治疗后比较差异均有显著性(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

2.2 三联化毒疗法对 CRF 患者血脂水平的影响(表 2):治疗组治疗 1 个疗程后血脂较治疗前均明显改善(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),且均明显优于对照组(*P* 均 < 0.05)。

表 1 两组患者治疗前后 SCr、BUN、TP 和 Hb 的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of SCr, BUN, TP and Hb before and after treatment between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	TP(g/L)	Hb(g/L)
治疗组 治疗前	82	477.6 ± 198.9	21.6 ± 8.3	47.5 ± 6.4	68.6 ± 6.1
治疗组 治疗后	79	223.5 ± 176.3**▲	9.8 ± 5.2**▲▲	66.7 ± 3.9*▲▲	88.4 ± 7.2*▲▲
对照组 治疗前	60	459.1 ± 197.4	19.3 ± 7.6	48.5 ± 4.6	65.3 ± 5.4
对照组 治疗后	56	325.5 ± 158.8	15.4 ± 6.1	35.3 ± 4.1*	67.9 ± 4.3*

注:与本组治疗前比较:\**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01;与对照组治疗后比较:▲*P* < 0.05, ▲▲*P* < 0.01

表 2 两组患者治疗前后血脂、血清 IL-6 和 TNF-α 的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of blood lipid, serum IL-6 and TNF-α levels between two groups

组别	例数(例)	before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )					mmol/L	
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	IL-6	TNF-α	
治疗组 治疗前	82	6.7 ± 0.7	2.6 ± 0.8	1.5 ± 0.5	3.9 ± 0.7	224.7 ± 85.6	402.4 ± 74.8	
治疗组 治疗后	79	5.4 ± 0.8**▲	2.1 ± 0.7*▲	1.6 ± 0.4*▲	2.8 ± 0.8**▲	137.4 ± 79.8**▲	188.6 ± 76.7**▲▲	
对照组 治疗前	60	6.6 ± 0.9	2.5 ± 0.9	1.5 ± 0.4	4.0 ± 0.4	219.8 ± 76.3	398.8 ± 78.9	
对照组 治疗后	56	6.8 ± 0.4	2.6 ± 0.9	1.5 ± 0.6	4.9 ± 0.9	204.5 ± 72.2	379.6 ± 73.3	

注:与本组治疗前比较:\**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01;与对照组治疗后比较:▲*P* < 0.05

2.3 三联化毒疗法对 CRF 患者血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量的影响(表 2);三联化毒疗法能明显降低 CRF 患者的血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,且下降程度明显优于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

CRF 是在多种原发和继发肾脏病变演变过程中肾功能严重受损,导致体内脂质代谢紊乱,其代谢产物和水盐代谢产物潴留、酸碱平衡紊乱及内分泌代谢失调,而致胃肠、神经、循环、血液等系统出现多种症状及酸中毒,属祖国医学“关格”、“癃闭”、“虚损”、“小便不通”等证候。中医认为该病为脾肾虚损,气化失司;浊毒潴留,气机失调,临床表现为浊毒上犯脾胃、蒙蔽心窍、惹动肝风、入营动血、累及心肺等危重症候群,故正虚邪实、虚实互为因果为其病机特点。

CRF 是多种慢性肾脏疾病晚期的严重综合征,其发病机制大多与免疫机制有关,包括体液免疫和细胞免疫机制。现已知 IL-6 和 TNF- $\alpha$  是导致肾小球系膜基质增生、系膜细胞增殖、肾小球硬化和病变进展恶化的重要因素之一<sup>[5-7]</sup>。IL-6 是细胞因子网络中的一种效应细胞因子,是与肾小球疾病关系最为密切的炎症细胞因子<sup>[8]</sup>。它由多种细胞分泌,如巨噬细胞、单核细胞、T 细胞、B 细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。肾小球肾炎时由于肾小球系膜细胞以自分泌的方式分泌 IL-6 和 TNF- $\alpha$ ,促进了 IL-6 表达和自身增殖,从而引起系膜细胞的过度增殖<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  是机体调节免疫功能的重要细胞因子,可增加内皮细胞、巨噬细胞的活性,促进炎症细胞黏附和分解,并可通过系膜细胞形成氧基团,从而加重肾小球损害<sup>[9]</sup>。此外 TNF- $\alpha$  作用于内皮细胞和系膜细胞促进组织因子表达,加重了肾小球纤维化<sup>[10]</sup>。

尽管高脂血症在 CRF 患者中不很严重,但近年来研究发现脂质代谢紊乱在 CRF 的进展中发挥重要的作用<sup>[11]</sup>。高脂血症尤其是低密度脂蛋白和高胆固醇血症可激活单核/巨噬细胞,促进其聚集,释放生物活性物质。此外高脂血症可导致血液黏稠度增高,引起高血压,促进凝血和血栓形成;脂质过氧化还可导致氧自由基增多,损害肾小管和间质细胞。国外学者在动物实验中也发现,肾小球硬化中可找到脂质的沉积,并认为脂质的沉积促进肾小球的损害<sup>[12]</sup>。而微穿刺技术证实,高胆固醇血症伴随肾皮质胆固醇酯的堆积,增加肾小球毛细血管压,导致肾小球内高压加速肾小球硬化<sup>[13]</sup>。

我们根据祖国医学关于 CRF 的病因病机分析及现代医学的研究,结合临床实践,总结出三联化

毒疗法。其中五脏宣化疗法意在激发五脏自身的化毒功能,从而达到转化体内浊毒的目的,方中苏叶宣肺化毒;石菖蒲开心窍,化郁毒;半夏、茯苓、黄连畅脾开胃化毒;香附疏肝化毒;生大黄和益母草一走肠道一走水道,宣排浊毒;黄芪、当归一气一血,气血并调,全方呈调畅五脏气机,激发五脏气化的功用。结肠透析排毒疗法意在加强肠道排毒功能,生牡蛎敛涩浊毒于肠道,蒲公英合槐米先解之,生大黄再排之,加强结肠透析的功能。皮肤透析熏蒸疗法意在从皮肤腠理排泄浊毒,给浊毒又一出路,所用葛根、桂枝、白芍、苏叶、荆芥、防风、香薷、紫菀、生姜等药俱在透表发汗,共奏皮肤排毒之功。研究表明,三联化毒疗法能明显降低 CRF 患者血脂、血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,升高血总蛋白,纠正贫血,保护肾功能。分析其机制,该疗法可能是通过降低血脂及血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,从而起到延缓肾小球硬化和肾功能衰竭的作用。

### 参考文献:

- [1]朱辟疆,韦先进,周逊,等.中药抗纤维化治疗慢性肾衰竭的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9:206-209.
- [2]杨永铭,刘冠贤,钟伟强,等.中西医结合治疗糖尿病肾病慢性肾衰竭疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10:369-371.
- [3]吴锡信,刘志龙,张曦,等.中草药液体型药贴研制及其治疗慢性肾衰竭临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11:39-41.
- [4]王海燕.肾脏病学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1998:1385.
- [5]许瑞吉,王国洪,赵技文,等.慢性肾衰血透患者 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  检测及意义[J].放射免疫学杂志,1998,11:193-195.
- [6]Li H, Li X, Duan L, et al. Inhibition of lovastatin on proliferation and expression of proinflammatory cytokines in cultured human glomerular mesangial cells[J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116: 1366-1369.
- [7]谢建平,冯江超,张国元,等.慢性肾炎与相关细胞因子变化的研究[J].放射免疫学杂志,2003,16:348-350.
- [8]郝丽,杨明功.血、尿白介素 6 水平与免疫性肾脏病临床病理相关性研究[J].安徽医科大学学报,2001,36:440.
- [9]齐晖,戴勇,王沙燕,等.慢性肾功能不全患者血浆肿瘤坏死因子  $\alpha$  和可溶性肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体的检测及临床意义[J].广东医学,1999,20:262-263.
- [10]沈安贝,杨玲,赵劲涛,等.慢性肾小球肾炎尿毒症期血小板活化因子及肿瘤坏死因子  $\alpha$  检测及临床意义[J].河北医药,2000,2:252-253.
- [11]王淑芬,管淑萍,李冀军,等.慢性肾功能不全的脂质代谢变化[J].中国危重病急救医学,1996,8:158-159.
- [12]Moorehead J F, Weeler D C, Fernando R. Injury to rat mesangial cell in control culture by low density lipoprotein[J]. kidney Int, 1989, 35:433-445.
- [13]阳晓,魏毅,叶任高,等.依那普利对大鼠残肾细胞外基质蓄积的作用观察[J].中国危重病急救医学,2000,12:198-201.

(收稿日期:2004-08-05 修回日期:2006-01-05)

(本文编辑:郭方)