

连黄降浊颗粒治疗高血压性肾损害的临床研究

郭兆安

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

【摘要】 目的: 观察连黄降浊颗粒治疗高血压性肾损害肾功能衰竭期的疗效, 并探讨其作用机制。方法: 将 96 例中医辨证符合湿浊内蕴证的高血压性肾损害肾功能衰竭期患者随机分为试验组和对照组, 各 48 例。试验组给予连黄降浊颗粒, 对照组给予尿毒清颗粒, 均每次 1 袋, 每日 3 次, 治疗 2 个月。观察治疗前后两组血压、24 h 尿蛋白定量、血红蛋白(Hb)、肾功能、一氧化氮(NO)、血浆内皮素(ET)、甲状旁腺激素(PTH)、N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、湿浊内蕴证的症状积分及疗效变化。结果: 治疗后试验组患者的血压、24 h 尿蛋白定量、ET、PTH、NAG、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)及中医症状积分均较治疗前显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而 Hb、肌酐清除率(CCr)、NO 均显著上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且连黄降浊颗粒作用较尿毒清颗粒更显著。试验组临床总有效率(91.7%)优于对照组(75.0%, $\chi^2 = 4.8, P < 0.05$)。结论: 连黄降浊颗粒是治疗高血压性肾损害肾功能衰竭期的有效药物, 具有降压、改善肾功能、调节内源性血管活性物质代谢、纠正甲状旁腺功能亢进、改善临床症状等作用。

【关键词】 肾损害, 高血压性; 连黄降浊颗粒; 祛湿降浊法; 肾功能衰竭, 慢性

中图分类号: R285.6; R256.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)01-0003-04

Clinical study on treatment of renal damage due to primary hypertension by Lianhuang turbid clearance granules (连黄降浊颗粒) GUO Zhao-an. *The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250011, Shandong; China*

【Abstract】 **Objective:** To observe the effect of Lianhuang turbid clearance granules (连黄降浊颗粒) in treating renal damage due to primary hypertension at renal failure stage and explore its potential mechanism. **Methods:** Ninety-six patients with renal damage due to primary hypertension at renal failure stage and syndrome of endogenous pathogenic dampness whose diagnosis was based on the differentiation of symptoms and signs in traditional Chinese medicine (TCM) were randomly divided into two groups, the experiment group and the control group. Patients in the experiment group (48 cases) were administered orally with Lianhuang turbid clearance granules, while those in the control group (48 cases) treated with uremic clearance granules (尿毒清颗粒). Patients were all given one dosage once and three times a day. The total therapeutic course was 2 months for both groups, the changes of blood pressure (BP), urinary protein quantitative amount in 24 hours, hemoglobin (Hb), renal function, nitric oxide (NO), endothelin (ET), parathyroid hormone (PTH), N-acetyl-β-glucosaminidase (NAG), the accumulative scores of the syndrome of endogenous pathogenic dampness before and after the treatment were observed in the two groups, and the therapeutic effects were compared. **Results:** After the treatment, the levels of BP, urinary protein quantitative amount in 24 hours, ET, PTH, NAG, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA) and the accumulative scores of TCM syndrome of the experiment group were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while levels of Hb, creatinine clearance (CCr), NO were significantly higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the effect of Lianhuang turbid clearance granules was better than that of uremic clearance granules. The efficiency rate of Lianhuang turbid clearance granules (91.7%) was more remarkable than that of uremic clearance granules (75.0%, $\chi^2 = 4.8, P < 0.05$). **Conclusion:** Lianhuang turbid clearance granules have good therapeutic effect for the treatment of renal damage due to primary hypertension at renal failure stage. It possesses the functions of lowering the BP, improving renal function, regulating metabolic disorder of endogenous vasoactive materials, normalizing hyperparathyroidism and improving clinical symptoms, etc.

【Key words】 renopathy, primary hypertension; Lianhuang turbid clearance granules; therapeutic method of removing dampness and clearing turbidity; chronic renal failure

近年高血压发病率不断升高,而高血压性肾损害已成为慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)的第二位病因^[1]。高血压性肾损害一旦发展至肾功能不全,将会同其他病因引起的 CRF 一样,逐渐进入终末期,需要维持透析或肾移植治疗。中医治疗 CRF 有许多优势,能保护血管内皮细胞免受损伤,抑制血管平滑肌增殖,拮抗缩血管活性物质,减轻肾血管腔的狭窄和肾脏的缺血性损害,降低外周循环血压,改善血液流变学;纠正继发因素(如贫血)和加剧因素(如高血压、电解质紊乱)等作用^[2-5],从而延缓肾功能衰竭的发展速度,推迟透析时间的到来,降低治疗费用。笔者通过临床研究认为,湿浊内蕴是高血压性肾损害肾功能衰竭期的主要临床特点,据此以祛湿降浊法为主,佐以健脾补肾、活血通络的治疗原则,将经验方制成连黄降浊颗粒,治疗高血压性肾损害肾功能衰竭期患者,观察其疗效,并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

1.1.1 高血压性肾损害的诊断^[6]:①必需的条件:原发性高血压;出现蛋白尿前一般已有 5 年以上的持续性高血压史[$>150/100$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)];持续性蛋白尿(轻至中度),镜检有形成成分少;有视网膜动脉硬化或动脉硬化性视网膜改变;除外各种原发性肾脏疾病和其他继发性肾脏疾病。②辅助或可参考的条件:年龄在 40 岁以上;有高血压性左心室肥厚、冠心病、心力衰竭;有动脉硬化和(或)脑血管意外病史;血尿酸升高;肾小管功能损害先于肾小球功能损害;病程进展缓慢。

1.1.2 CRF 的诊断:按照 1992 年安徽太平会议通过的“CRF 诊断标准及分期”执行^[7]。肾功能不全失代偿期[指肌酐清除率(CCr)20~50 ml/min,血肌酐(SCr)177~442 μ mol/L]以及肾功能衰竭期(指 CCr 10~20 ml/min, SCr 442~707 μ mol/L)的患者列为观察对象;而肾功能不全代偿期(指 CCr 50~80 ml/min, SCr 133~177 μ mol/L)和尿毒症期(指 CCr < 10 ml/min, SCr > μ mol/L)的患者不列入观察范围。

1.1.3 湿浊内蕴证的辨证:参照中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分^[8]制定。主症:恶心呕吐、腹胀纳呆、胸脘痞闷、肢体困重;次症:神疲腰酸、口中异味、形体肥胖、大便黏腻不爽;舌脉:舌质红,苔黄厚腻,脉弦滑数。凡具备 2 项主症和 2 项次症或以上,结合舌脉,即可确诊。

1.1.4 入选及排除标准:①入选标准:符合 CRF 的诊断标准,且感染、酸中毒、电解质紊乱等可逆加剧因素得到有效控制的非透析患者;原发病因为高血压性肾损害;病情分级属 CRF 失代偿期及肾功能衰竭期;中医辨证属湿浊内蕴;年龄在 18~65 岁。②排除标准:年龄在 18 岁以下或 65 岁以上;妊娠或哺乳期妇女;合并心血管、肝、脑和造血系统等严重原发疾病、精神病患者;肾功能代偿期或需要透析治疗的 CRF 患者;原发病因属非高血压性肾损害者。

1.2 研究对象及分组:选择 2004 年 1 月—2006 年 1 月我院肾病科住院和门诊患者共 96 例,按照随机原则分为两组。试验组 48 例中男 28 例,女 20 例;年龄 52~65 岁,平均(59.4±7.6)岁。对照组 48 例中男 26 例,女 22 例;年龄 49~65 岁,平均(57.8±10.2)岁。两组患者性别、年龄、基础疾病、病情等差异均无显著性(P 均>0.05),有可比性。

1.3 治疗方法:试验组口服连黄降浊颗粒,处方组成:川黄连、生大黄、制水蛭、苍术、黄柏等共 10 味中药(每袋 5 g,由山东中医药大学附属医院制剂室生产,批号:060917),每次 1 袋,每日 3 次。对照组口服尿毒清颗粒,处方组成:大黄、黄芪、甘草、茯苓、白术、制何首乌、川芎、菊花、丹参、姜半夏等(每袋 5 g,由广州康臣药业有限公司生产,批号:210970122),每次 1 袋,每日 3 次。两组均连续用药 2 个月,结束疗程。

两组患者均予优质低蛋白、低磷、低脂饮食,每日摄入蛋白质 0.6 g/kg,并根据患者情况,进行抗感染、纠正酸中毒、降压等治疗。在降压治疗时,避免使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)。对合并症的治疗注意试验组与对照组在合并用药种类与剂量方面的均衡性,不使用其他改善肾功能的药物。

1.4 检测指标:测定血压;血生化指标采用血生化自动分析仪测定,血 CCr 用公式计算:CCr = (140 - 年龄) × 体重 / [72 × SCr (mg/dl)],女性患者计算结果再乘以 0.85 (SCr: 1 mg/dl = 88.4 μ mol/L)。24 h 尿蛋白定量用双缩脲比色法测定;甲状旁腺激素(PTH)用电化学发光法测定;一氧化氮(NO)用硝

基金项目:山东省中医药科技计划基金资助项目(2005-155)

作者简介:郭兆安(1963-),男(汉族),山东省人,医学博士,教授,硕士生导师,主任医师,现任中国中西医结合学会肾脏病专业委员会委员,山东中西医结合学会肾脏病专业委员会副主任委员,全国第三批名老中医药专家学术继承人,山东中医药大学中青年学术骨干,发表论文 20 余篇。

酸还原酶法测定;内皮素(ET)用放射免疫法测定;N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)用对硝基酚比色法测定。

中医症状分级量化标准:8个症状根据病情分为轻、中、重3级;主症分别记3、6、9分,次症分别记1、2、3分。观察记录方法:每2周观察记录1次中医证候学;其他检查治疗前、治疗第4周及结束时各检测1次。

1.5 疗效判定标准:CRF综合疗效判定标准按照2002年《中药新药治疗尿毒症的临床研究指导原则》^[9]执行,分为显效、有效、稳定和无效。

1.6 统计学处理:收集数据由专人进行计算机输入,采用SPSS11.0统计软件,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血压的变化(表1):两组治疗前收缩压和舒张压比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。试验组治疗后收缩压与舒张压均较治疗前明显下降($P < 0.05$);对照组治疗后收缩压与舒张压虽也均较治疗前有一定程度的下降,但差异无显著性($P > 0.05$);试验组治疗后收缩压显著低于对照组($P < 0.05$),但舒张压相比差异无显著性。

2.2 两组治疗前后ET、NO、PTH和NAG的变化(表1):两组治疗前ET、NO、PTH和NAG比较差异均无显著性($P > 0.05$)。与治疗前比较,试验组治疗后ET、PTH和NAG明显下降,NO明显升高($P < 0.01$);对照组治疗后ET也有一定的下降趋势,但差异无显著性($P > 0.05$),而NO显著升高,PTH和NAG显著降低,差异有显著性($P < 0.05$)。

0.05)。两组治疗后各项指标比较,差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 两组治疗前后血红蛋白(Hb)、24h尿蛋白定量的变化(表2):两组治疗前Hb、24h尿蛋白定量差异均无显著性($P > 0.05$)。与治疗前比较,试验组治疗后Hb明显升高,24h尿蛋白定量明显降低,差异均有显著性($P < 0.05$),且与对照组治疗后比较差异亦有显著性($P < 0.05$)。对照组治疗前后Hb和24h尿蛋白定量也有相应变化,但差异均无显著性($P > 0.05$)。

2.4 两组治疗前后肾功能的变化(表2):两组治疗前SCr、CCr、BUN和尿酸(UA)比较差异均无显著性($P > 0.05$)。治疗2个月后,两组SCr、CCr、BUN、UA均较治疗前有所改善,差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且试验组的改善效果优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 两组治疗前后症状积分的变化:治疗前,试验组症状积分为(32.4±12.7)分,对照组为(33.1±13.8)分,两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗2个月后,试验组症状积分为(14.1±7.6)分,对照组为(20.2±8.9)分,两组均较治疗前明显减轻($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),且两组治疗后比较差异亦有显著性($P < 0.05$)。

2.6 两组疗效比较:治疗2个月后,试验组48例中显效25例(52.1%),有效13例(27.1%),稳定6例(12.5%),无效4例(8.3%),总有效率为91.7%。对照组48例中显效14例(29.2%),有效10例(20.8%);稳定12例(25.0%),无效12例(25.0%),总有效率为75.0%。两组总有效率比较差异有显著性($\chi^2 = 4.8, P < 0.05$)。

表1 两组治疗前后血压、ET、NO、PTH和NAG的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Change of blood pressure, ET, NO, PTH and NAG before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	ET(ng/L)	NO(μ mol/L)	PTH(ng/L)	NAG(U/L)	
试验组	治疗前	48	168.1±17.4	106.5±10.1	104.8±27.1	40.7±13.8	260.4±108.7	34.6±12.4
	治疗后	48	147.3±14.2* Δ	95.6±8.7*	52.1±14.6** $\Delta\Delta$	82.1±16.4** Δ	142.1±98.5** Δ	18.6±9.8** Δ
对照组	治疗前	48	166.9±14.6	105.7±9.8	101.7±30.4	42.6±12.2	247.9±110.2	36.7±14.5
	治疗后	48	158.7±13.3	99.3±9.0	92.3±25.9	68.1±13.8*	186.7±102.4*	24.3±10.6*

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

表2 两组治疗前后Hb、尿蛋白及肾功能的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Change of Hb, urinary protein and renal function before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	Hb(g/L)	24h尿蛋白定量(g)	SCr(μ mol/L)	CCr(ml/min)	BUN(mmol/L)	UA(μ mol/L)	
试验组	治疗前	48	78.4±16.7	2.38±0.86	368.4±127.2	21.7±8.5	27.1±13.6	519.7±137.1
	治疗后	48	91.4±13.4* Δ	1.67±0.72* Δ	231.7±98.3** $\Delta\Delta$	35.8±14.6** $\Delta\Delta$	14.8±6.4** $\Delta\Delta$	445.4±110.7** Δ
对照组	治疗前	48	80.5±15.2	2.20±1.02	374.9±136.0	20.4±7.3	28.8±12.2	522.2±142.8
	治疗后	48	84.6±17.6	1.83±0.98	286.5±124.8*	28.2±10.1*	19.3±8.5*	481.3±121.6*

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

3 讨论

祖国医学认为肾功能衰竭的发病以脾肾虚衰、浊毒滞留为主要病机,用通腑降浊、健脾利湿、活血化瘀为原则的组方治疗能明显改善患者的肾功能^[3,10]。我们通过临床研究证实,高血压性肾损害肾功能衰竭期基本病机以脾肾两虚为本,湿浊内蕴、瘀血阻络为标。据此以祛湿降浊为主,佐以健脾补肾、活血通络为治疗原则。川黄连药效与本病湿浊内蕴证的病变特点最为吻合,故为君药;大黄苦寒沉降,气味俱厚,力猛善走,直达下焦,荡涤肠胃积滞,清泻血分实热,是治疗 CRF 的重要药物;制水蛭咸能走血,苦能泄降,入肝经血分,为破血逐瘀之品;四妙散健脾祛湿。生大黄、制水蛭与四妙散共为臣药。脾胃虚弱乃湿浊内生之根,健脾消食和胃为化湿降浊之本。党参、炒麦芽共为佐药。生甘草调和诸药。全方共奏祛湿降浊、健脾补肾、活血通络之效。

研究证实,降低血压是防治高血压性肾损害和减慢肾损害进展的重要手段^[4,11]。ACEI 和 ARB 除能降低系统血压外,还能降低肾小球毛细血管压,减少了尿蛋白,这有助于延缓肾脏病的进展,但对于 $SCr \geq 265.2 \mu\text{mol/L}$ 的患者则不主张应用^[12]。同时许多研究和临床试验显示,虽然患者的血压得到了严格控制,但并不能阻止疾病的进行性发展,其肾功能仍然逐步恶化^[13]。从临床治疗结果看,连黄降浊颗粒有一定的降压作用。研究表明,黄连为毛茛科植物,其根茎含多种生物碱,主要为小檗碱(又称黄连素, berberine),对多种动物均显示有降压作用,而方中大黄、川牛膝、苍术也有一定的降压作用^[12]。

肾小管间质损害比肾小球病变能更好地预测肾功能衰竭的进展,肾小管间质病变程度与肾功能下降的速度密切相关^[14]。本研究结果表明,高血压性肾损害肾功能衰竭期患者的 NAG 明显升高,因此,改善肾小管间质病变是治疗高血压性肾损害的重要内容。经连黄降浊颗粒治疗后, NAG 降低,表明连黄降浊颗粒具有改善肾小管间质病变的作用。

血管内皮损伤是增加 ET 释放的重要机制,其过量释放可引起血管痉挛、脏器缺血、甚至坏死,故降低 ET 是保护肾血管的重要手段^[15,16]。NO 具有扩张血管,降低血压,抑制血小板黏附、聚集,对维护正常心排量,控制侧支循环开放和调整局部组织

血液灌流等有重要作用,能拮抗 ET 收缩血管效应,是内源性血管内皮细胞的保护物质。本研究结果表明,连黄降浊颗粒能明显降低血浆 ET、升高 NO,提示连黄降浊颗粒有一定保护内皮细胞的作用。

从临床治疗结果看,连黄降浊颗粒还具有改善甲状旁腺功能亢进、贫血和减少尿蛋白等作用。总之,连黄降浊颗粒通过降压、改善肾小管间质病变、保护肾血管等多方面的机制起到治疗高血压性肾损害的作用。

参考文献:

- [1]许顶立,任昊. 高血压病肾脏损害的诊断与防治[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(2): 190-192.
- [2]孙万森,乔成林,程伟,等. 绞股蓝总皂甙对慢性肾功能不全大鼠血浆内皮素含量和肾功能的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10(5): 268-269.
- [3]郭兆安. 中医防治慢性肾功能衰竭尿毒症的思路与方法[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1998, 5(4): 145-147.
- [4]傅秀兰,吴建明,陈晓农,等. 灯盏花注射液对老年慢性肾功能衰竭患者血液流变性及其肾功能影响的观察[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10(5): 275-277.
- [5]于淑军. 中药治疗慢性肾功能衰竭近况[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1998, 5(4): 190-192.
- [6]王海燕. 肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1151.
- [7]王海燕,郑法雷,刘玉春,等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131-134.
- [8]中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 4-23.
- [9]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-164.
- [10]王明刚,李春盛,许丽,等. 尿毒清在危重症合并肾功能不全患者中的治疗作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(3): 179-181.
- [11]邹和群. 重视高血压肾损害的早期干预[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(10): 575-576.
- [12]NKF-K/DOQI 工作组. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 189-192.
- [13]张明发. 小檗碱的降血压作用与临床应用[J]. 陕西医药, 1986, 18(6): 61-62.
- [14]Burton C J, Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring[J]. Nephron, 1994, 68(3): 287-293.
- [15]Luscher T F, Wenzel R R. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications[J]. Agents Actions Suppl, 1995, 45: 237-253.
- [16]阳晓,黄志平,张盛光,等. 慢性肾功能衰竭患者不同阶段循环血一氧化氮、内皮素-1 含量变化及其临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(4): 237-238.

(收稿日期: 2006-09-29 修回日期: 2006-11-25)

(本文编辑: 李银平)

更正: 由于校对失误, 本刊 2006 年第 6 期叶卫江主任的文章《多种血液净化方法治疗 160 例肝功能衰竭疗效观察》表中 PTA 的单位“%”应去掉, 特此更正, 并向作者致歉。 (本刊编辑部)