

周恩超教授从“毒”论治慢性肾衰竭临床观察

赵艳美¹, 周恩超^{2*}

¹溧阳市中医院肾病科, 江苏 常州

²南京中医药大学附属医院肾病科, 江苏 南京

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月23日

摘要

目的: 探讨苏茵解毒方治疗慢性肾衰竭的临床疗效。方法: 选择2019年8月至2021年12月收治的慢性肾功能衰竭患者60例, 随机分为对照组和观察组, 各30例, 对照组予以药用炭治疗, 观察组予以苏茵解毒方治疗, 比较两组治疗前后的临床疗效。结果: 观察组治疗有效率为86.66%, 远高于对照组的63.33% ($P < 0.05$)。治疗后两组的BUN、Scr水平均低于治疗前, 观察组明显低于对照组 ($P < 0.01$); eGFR水平高于治疗前, 观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后中医症状积分较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。两组治疗前后均无不良反应。结论: 周恩超教授经验方治疗慢性肾衰疗效确切, 可显著改善患者肾功能和临床症状, 用药安全。

关键词

苏茵解毒方, 中药, 慢性肾衰竭, 疗效

Clinical Observation on Professor Zhou Enchao's Experience in Treating Chronic Renal Failure from "Poison"

Yanmei Zhao¹, Enchao Zhou^{2*}

¹Department of Nephrology, Liyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou Jiangsu

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 15th, 2023; published: May 23rd, 2023

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the clinical effect of Suyin Jiedu prescription on chronic renal failure. **Methods:** A total of 60 patients with chronic renal failure admitted from August 2019 to December 2021 were randomly divided into control group (n = 30) and observation group (n = 30). The control group was treated with medicinal charcoal, and the observation group was treated with Suyin Jiedu prescription. The clinical efficacy of the two groups before and after treatment was compared. **Results:** The effective rate of the observation group was 86.66%, which was much higher than the control group (63.33%, $P < 0.05$). BUN and Scr levels of the two groups after treatment were lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group, eGFR level was higher than before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM symptom score was significantly decreased compared with control group ($P < 0.05$). There were no adverse reactions before and after treatment in both groups. **Conclusion:** Professor Zhou Enchao's empirical prescription is effective in the treatment of chronic renal failure, can significantly improve renal function and clinical symptoms of patients, and the medication is safe.

Keywords

Su Yin Detoxification Prescription, Traditional Chinese Medicine, Chronic Kidney Failure, Efficacy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)全球患病率约 13.4% [1], 我国的患病率为 12.49% [2], 已成为世界性公共健康问题。慢性肾衰竭(Chronic Renal Failure, CRF)是 CKD 病变发展的终末阶段, 病情复杂, 难以逆转, 使多种肾脏疾病共同转归。临床上以肾小球滤过率下降、代谢产物潴留、水电解质和酸碱平衡失调为主要表现。常见倦怠、乏力、恶心、呕吐、高血压、水肿、贫血、少尿等症状及肾功能减退, 严重可危及生命, 终末期需靠肾替代治疗, 增加经济负担, 影响生活质量。该病病因复杂, 起病隐匿, 预后受多种因素影响, 西医主要以对症治疗为主, 中医通过辨证施治, 个体化治疗, 在延缓疾病进展方面多获良效[3] [4] [5]。周恩超教授, 江苏省中医院主任中医师, 博士生导师, 治疗慢性肾衰经验丰富, 其经验方“苏茵解毒方”, 从毒论治慢性肾衰, 多年来应用于临床诊治 CKD 患者, 疗效显著[6]。笔者有幸师从周恩超教授, 侍诊学习。2019.08~2021.12 期间使用此方, 取得较好疗效, 现总结如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2019 年 8 月~2021 年 12 月于溧阳市中医医院就诊的 60 例慢性肾脏病患者为研究对象。经医院伦理委员会通过。采用数字随机表法将入组患者分为对照组和观察组, 各 30 例。观察组 30 例, 男 20 例, 女 10 例; 年龄 41~78 岁, 平均(60.63 ± 10.59)岁; 病程 10~64 个月, 平均(33.26 ± 14.84)个月; 其中慢性肾小球肾炎 16 例, 良性肾小动脉硬化症 4 例, 糖尿病肾病 6 例, 痛风性肾病 3 例, 多囊肾 1 例。对照组 30 例, 男 22 例, 女 8 例; 年龄 25~79 岁, 平均(59.10 ± 12.48)岁, 病程 12~69 个月, 平均(34.33 ± 16.42)

个月; 其中慢性肾小球肾炎 15 例, 良性肾小动脉硬化症 7 例, 糖尿病肾病 4 例, 多囊肾 2 例, 痛风性肾病 2 例; 2 组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

Table 1. Comparison of general data between the two groups

表 1. 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例数		年龄/岁	病程/月
		男	女		
观察组	30	20	10	60.63 ± 10.59	33.26 ± 14.84
对照组	30	22	8	59.10 ± 12.48	34.33 ± 16.42

注: 与对照组比较, $P > 0.05$ 。

2.2. 诊断标准

符合美国肾脏基金会制订的 K/DOQI “慢性肾脏病临床实践指南”为依据[7], 符合慢性肾脏病(CKD)定义及 CKD 3~5 期分期诊断标准, 即 $GFR < 60 \text{ mL/min}$ 。根据第五次全国中医肾病专题学术会议通过的辨证分型试行方案, 中医辨证均为脾肾气虚兼湿浊(或湿浊、血瘀)证。

2.3. 纳入标准

① 符合 CKD 诊断标准, 辨证分型属脾肾气虚兼湿浊证或血瘀者; ② 感染、严重酸中毒、高血压、糖尿病等基础疾病得到有效控制, 24 小时蛋白尿 $\leq 2 \text{ g/24h}$; ③ 年龄 20~85 岁; ④ 患者或授权家属知情同意本研究。

2.4. 排除标准

① 已行肾脏替代治疗者; ② 其他系统各类严重疾病未得到有效控制者; ③ 伴有严重内分泌、精神病患者; ④ 妊娠或哺乳期妇女; ⑤ 接受激素及免疫抑制剂治疗的患者。

2.5. 方法

2.5.1. 治疗方法

两组均予基础治疗, 包括调整生活方式, 控制血糖、降压、调脂、降尿酸, 纠正贫血及水电解质紊乱等。对照组予药用炭 4# tid 口服。观察组予服用苏茵解毒汤。处方: 紫苏叶 10 g, 茵陈 15 g, 六月雪 20 g, 土茯苓 30 g, 红花 10 g, 失笑散(包) 20 g, 制大黄 8 g, 生牡蛎(先煎) 30 g, 茯苓 10 g, 生黄芪 30 g, 山萸肉 10 g。每天 1 剂, 水煎取汁 400 mL, 分早晚 2 次温服。2 组均连续治疗 12 周。

2.5.2. 观察指标

① 安全性指标: 血、大便及血压、脉搏、体重、肝功能、心电图。② 实验室指标: BUN、Scr、根据 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率。于治疗前及治疗后各检查记录 1 次。

2.5.3. 疗效判定标准

参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定[8]。显效: 临床症状积分减少 $\geq 60\%$, 血肌酐降低 $\geq 20\%$; 有效: 临床症状积分减少 $\geq 30\%$, 血肌酐降低 $\geq 10\%$; 稳定: 临床症状积分减少 $< 30\%$, 血肌酐降低 $< 10\%$; 无效: 临床症状无改善或加重, 血肌酐增加。总有效率 = (显效例数 + 有效例数 + 稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.5.4. 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 组内配对 t 检验, 组间独立样本 t 检验; 计数资料采用例(%)描述, 卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; $P < 0.01$ 为有显著差异。

3. 结果

3.1. 两组临床疗效对比

观察组治疗有效率为 86.66%, 远高于对照组的 63.33% ($c^2 = 4.35, P = 0.037 < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups [(n %)]

表 2. 两组临床疗效对比[(n %)]

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效率
观察组	30	7	9	10	4	26
		(23.33)	(30.00)	(33.33)	(13.33)	(86.66)*
对照组	30	5	8	6	11	19
		(16.66)	(26.66)	(20.00)	(36.66)	(63.33)

注: *与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3.2. 治疗前后肾脏功能相关指标对比

治疗后, 两组患者的 BUN、SCr 水平均较治疗前下降, eGFR 的水平升高, 但对照组 eGFR 治疗前后比较无统计学意义($P > 0.05$), 观察组均有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗后各指标比较, 观察组优于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of renal function indexes before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 两组治疗前后肾功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BUN (mmol/L)		Scr (μ mol/L)		eGFR (ml/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	11.50 \pm 3.68	10.76 \pm 3.43* Δ	255.26 \pm 149.05	197.63 \pm 98.52* Δ	29.55 \pm 14.77	37.93 \pm 15.27* Δ
对照组	30	15.91 \pm 5.93	13.00 \pm 4.51*	296.69 \pm 116.65	235.77 \pm 107.15*	24.26 \pm 14.04	29.17 \pm 15.86
t 值		2.135	2.206	2.107	2.248	1.271	2.179
P 值		0.037	0.031	0.039	0.028	0.209	0.033

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.05$; Δ 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3.3. 两组患者治疗前后中医症状积分比较

两组治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组中医证候积分较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 其中倦怠乏力、食少纳呆、恶心呕吐、大便干结证候积分改善最明显($P < 0.01$), 与对照组比较有显著统计学差异。对照组治疗前后比较无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

Table 4. Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment (分, $\bar{x} \pm s$)**表 4.** 两组CKD患者治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	倦怠乏力	食少纳呆	腰酸膝软	恶心呕吐	水肿	大便干结
观察组	治疗前	30	2.73 ± 1.33	2.8 ± 1.24	2.41 ± 1.32	1.93 ± 0.98	2.46 ± 1.45	2.80 ± 0.99
	治疗后	30	1.26 ± 0.98 ^{*△}	1.66 ± 0.92 ^{*△}	1.46 ± 1.04 [*]	0.66 ± 0.95 ^{*△}	1.66 ± 1.29 [*]	1.00 ± 1.01 ^{*△}
对照组	治疗前	30	3.2 ± 1.12	2.93 ± 1.01	2.40 ± 1.32	1.60 ± 1.10	2.26 ± 1.25	3.13 ± 1.13
	治疗后	30	2.73 ± 1.11	2.86 ± 1.00	2.26 ± 1.01	1.93 ± 0.36	2.26 ± 0.69	2.80 ± 0.99

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$ 。

3.4. 两组治疗前后血色素、白蛋白、ALT、AST 指标对比

见表 5。

Table 5. Hb, ALB, ALT, AST before and after treatment in 2 groups ($\bar{x} \pm s$)**表 5.** Hb、ALB、ALT、AST各指标 2 组治疗前后对比($\bar{x} \pm s$)

组别	N	时间	Hb (g/L)	ALB (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
治疗组	30	治疗前	105.24 ± 23.70	35.83 ± 3.52	17.60 ± 15.11	20.00 ± 7.96
		治疗后	101.4 ± 24.59	36.14 ± 5.08	15.36 ± 6.31	18.83 ± 8.82
对照组	30	治疗前	105.24 ± 23.70	36.35 ± 5.46	16.20 ± 10.94	21.96 ± 13.66
		治疗后	110.56 ± 24.66	36.37 ± 4.57	14.80 ± 6.62	20.33 ± 7.51

注: 2 组治疗后较治疗前无明显改变, $P > 0.05$ 。

3.5. 安全性指标及不良反应对比

两组治疗过程中均未腹泻、便秘、肝损等不良反应, 表明两种治疗方案均较安全。

4. 讨论

慢性肾衰竭是因进行性肾单位毁损从而表现为以肾脏的排泄功能、内分泌功能障碍以及内环境稳态失衡为特征的一组临床综合征候群[9], 预后差, 致残率高。

本病病因复杂, 症状多样, 涉及全身多个脏腑, 依其临床表现, 分属中医“关格”“水肿”“癃闭”“肾劳”“溺毒”等范畴, 其病机变化多端, 临床辨治各有不同。基本病机[10]为本虚标实, 本虚有气、血、阴、阳之不同, 标实有湿、热、瘀、毒等差异。张大宁认为[11], 慢性肾功能衰竭的基本病机为虚、瘀、湿、逆四个方面, 逆证主要为浊毒上逆; 瘀证则贯穿于疾病始终。邹燕勤教授[9]认为慢性肾衰竭常见病理变化是脾肾亏虚, 湿邪内蕴。脾肾亏虚, 而致湿邪内停, 积聚而成浊毒。沈金峰[12]认为慢性肾衰竭是在正虚基础上, 加之毒邪侵袭力增加而发病, 治疗多扶正祛邪, 在益气的基础上, 除去夹杂湿(浊、痰)、瘀、毒病理产物。

周恩超教授结合多年临床经验, 系统性提出了从“肾毒”论治慢性肾脏病的理论[13]。周师认为肾之生理功用在于藏泄有度、排泄浊毒。如素体不足, 外感邪毒可循经下入于肾脏, 损伤肾元; 亦可因外感风湿热邪等诸邪久而不解, 郁而化毒; 或他脏之疾不解, 或本脏先已有他病, 误治失治; 或药物毒, 皆可化为“肾毒”。各种因素产生的“肾毒”不断破坏肾脏的正常结构和功能, 逐渐演化成慢性肾脏病。认为慢性肾衰的病机为脾肾衰惫、邪毒内阻。在中晚期尤其以“毒”表现突出[14], 且诸多邪毒常互结为

患。久而溺毒丛生, 毒邪壅塞阻滞, 进一步耗损肾气, 引致五脏俱损, 虚毒互结, 加重病情。故治疗慢性肾衰除了固护肾气外, 特别强调从毒论治, 治法上重视泄浊解毒[15]。有临床研究认为[16] [17]益肾解毒类复方缓解慢性肾衰临床症状, 可改善 CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症指标, 从而起到延缓慢性肾脏病进展的作用。

基于此, 周师拟定经验方“苏茵解毒方”, 主要由紫苏叶、茵陈、六月雪、土茯苓、制大黄、生牡蛎、生黄芪、山萸肉、失笑散等组成。其中以紫苏叶和茵陈共为君药, 苏叶辛温而香, 辛温能散, 气薄能通, 为气中血药, 能解郁结、调气血, 温散血中毒邪, 和胃而降逆, 现代药理研究证实其具有抑制肾小球膜细胞增殖的药理作用, 可抑制核转录因子- κ B, 减少炎症因子的产生[18]。茵陈苦、辛、微寒, 其体轻清, 疏通为之用, 可清利湿热, 其提取物可以减轻模型动物肾脏组织的氧化应激损伤, 对肾间质纤维化起到保护作用[19]。与苏叶相合, 共达调和气血、清利湿热、解毒降浊之功, 是为君药。六月雪祛风消肿, 泄浊解毒, 能改善机体对抗原的清除力, 对肾小球基底膜的损伤有修复作用, 另外可提高肾血流量, 促进纤维组织吸收, 使废用的肾小球得以修复[20]; 土茯苓有解毒除湿之效, 可解邪湿入体所致肾病, 与六月雪共为臣药。制大黄有泻热通肠, 凉血解毒, 逐瘀通经之功, 是治疗慢性肾脏病中一味代表药物, 通腑泄浊清除患者体内之浊毒之时, 亦可活血化瘀治疗。牡蛎滋阴养血, 黄芪、山萸肉益气养阴, 固护肾气, 防祛邪伤正。失笑散是活血祛瘀名方, 为活血化瘀, 散结通络之优势组合, 与茵陈共用, 可补肾活血降逆排毒。诸药合用, 使肾毒得解, 瘀滞得通, 气血调和, 邪退正安。本研究结果显示, 观察组治疗有效率为 86.66%, 远高于对照组的 63.33% ($P < 0.05$), 提示苏茵解毒方治疗可以延缓慢性肾功能进展, 且疗效显著。治疗后两组的 BUN、Scr 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); eGFR 水平高于治疗前, 且观察组高于对照组($P < 0.05$)。对于中医证候的改善作用更加明显, 显著优于对照组, 尤其对于倦怠乏力、食少纳呆、恶心呕吐、大便干结等症状作用显著($P < 0.01$)。此临床观察证实苏茵解毒方可以改善 CKD 3~5 期患者肾功能, 不同程度延缓肾功能进展。治疗组、观察组均未见不良反应。从“毒”论治慢性肾脏病, 符合多数终末期肾脏病发病规律, 且用药安全, 具有较为广阔的推广应用前景。本次研究存在观察时间较短, 病例数较少的局限, 后续将进一步对本法治疗 CKD 患者进行大样本、多中心、长期疗效、预后以及进入终末期的影响做深入研究。

基金项目

2020 年度溧阳市中医医院科技项目, “苏茵解毒方延缓慢性肾脏病 3~5 期患者肾功能进展的临床研究”。

参考文献

- [1] Lv, J.C. and Zhang, L.X. (2019) Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: Liu, B.C., Lan, H.Y. and Lv, L.L., Eds., *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies, Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1165, Springer, Singapore, 3-15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
- [2] 王善志, 朱永俊, 李国铨, 等. 中国成人慢性肾脏病患病率的 Meta 分析结果及对比[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(8): 579-586.
- [3] 陈云, 傅文宁, 鲁盈. 中医药对慢性肾脏病 5 期(非透析)患者治疗优势的临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1337-1341.
- [4] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗慢性肾脏病 3~5 期(非透析)临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 261-272.
- [5] 俞辉, 彭文, 王云满. 中医药治疗慢性肾脏病疗效优势[J]. 吉林中医药, 2014, 34(6): 637-639.
- [6] 束洋, 周恩超. “益肾解毒汤”联合中药长期间歇灌肠治疗慢性肾脏病 3-4 期 30 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(11): 29-31.
- [7] 美国肾脏基金会. NKF-K/DOQI 慢性肾脏病贫血治疗的临床实践指南[J]. 中国血液净化杂志, 2007, 8(6): 452.

-
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-168.
- [9] 邹燕勤, 孔薇. 慢性肾衰竭中医辨治思路[J]. 江苏中医药, 2018, 50(12): 1-5.
- [10] 陈香美, 倪兆慧, 刘玉宁, 等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1029-1032.
- [11] 樊威伟, 张大宁. 张大宁从虚、瘀、湿、逆论治慢性肾功能衰竭经验[J]. 中医杂志, 2019, 60(11): 916-918.
- [12] 沈金峰, 罗富里, 胡芳, 等. 以伏毒新识为核心探讨慢性肾衰竭的病因病机[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2018, 33(12): 5334-5337.
- [13] 周恩超, 雍晨. 从“肾毒”论治慢性肾脏病[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2802-2806.
- [14] 姚敏, 周恩超. 从虚与毒论治慢性肾衰竭[J]. 四川中医, 2016, 34(11): 34-36.
- [15] 尹浩, 周恩超. 周恩超教授从毒论治慢性肾衰竭常用药对介绍[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(12): 932-935.
- [16] 沈金峰, 胡芳, 黄伟, 等. 健脾益肾解毒法对慢性肾脏病患者瘦素、CRP 的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 165-168.
- [17] 范伟, 胡路, 柳志猛, 等. 益肾活血利湿解毒法对 CKD3-4 期患者微炎症状态影响的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1669-1672.
- [18] 杨慧, 马培, 林明宝, 等. 紫苏叶化学成分、抗炎作用及其作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(3): 279-286.
- [19] 黄国顺. 基于氧化应激介导 MAPK 信号通路调控细胞凋亡探讨茵陈对肾损伤的影响以及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [20] 孙响波, 于妮娜. 六月雪治疗肾脏疾病探源[J]. 中医药导报, 2013, 19(10): 127-128.