

程氏萆薢分清饮治疗尿酸性肾病的临床观察*

李晓倩¹, 顾勇清¹, 姜 丹¹, 邱 艳¹, 纪 伟^{2△}, 施月乔³

(1. 南京中医药大学南通附属医院, 江苏 南通 226001; 2. 江苏省中医院, 江苏 南京 210004 ;
3. 启东市中医院, 江苏 启东 226200)

摘要: **目的** 探讨程氏萆薢分清饮对尿酸性肾病(UAN)患者肾小管功能的影响。**方法** 将我院 60 例湿浊瘀阻型 UAN 患者随机分为对照组 30 例和试验组 30 例。对照组给予非布司他降尿酸治疗, 试验组加用程氏萆薢分清饮治疗, 观察 4 周后 2 组患者的总有效率, 肾功能指标血清尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)以及胱抑素 C(Cys-C)水平以及肾小管功能指标尿载脂蛋白(NGAL)水平、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白($\alpha 1$ -MG)水平、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平的变化。**结果** 试验组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。试验组治疗后的 BUN 及 Cys-C 水平较对照组治疗后显著降低($P<0.05$)。试验组治疗后的 NGAL、 $\alpha 1$ -MG、NAG 水平均较对照组治疗后显著降低($P<0.05$)。治疗期间 2 组无明显药物不良反应。**结论** 程氏萆薢分清饮联合非布司他治疗湿浊瘀阻型 UAN, 能有效改善患者肾功能及肾小管功能指标, 其疗效优于单纯非布司他组, 且不良反应少, 安全可靠。

关键词: 程氏萆薢分清饮; 尿酸性肾病; 湿浊瘀阻型; 肾小管功能

中图分类号: R277.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)02-0008-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.02.003

Clinical Observation on the Treatment of Uric Acid Nephropathy with Cheng's Bixiefenqing Decoction

LI Xiaoqian¹, GU Yongqing¹, JIANG Dan¹, QIU Yan¹, JI Wei², SHI Yueqiao³

(1. Nantong Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong 226001, China;
2. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210004, China;
3. Qidong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qidong 226200, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the effect of Cheng's Bixiefenqing Decoction on renal tube function in UAN. **Methods** Sixty UAN patients with dampness and turbidite stasis type were selected and randomly divided into two groups, the control group and the experimental group, each group has 30 cases. The control group was given routine treatment of febuxostat, and the experimental group was given Cheng's Bixiefenqing Decoction on the basis of control group. After four weeks of treatment, the serum UA, SCr, BUN, Cys-C levels and urine NGAL, $\alpha 1$ -MG, NAG levels were detected. **Results** The total effective rate of experimental group was significantly higher than that of control group ($P<0.05$). The levels of serum UA, SCr, BUN and Cys-C levels of the two groups were significantly lower than before the treatment ($P<0.05$). And the BUN and Cys-C levels of experimental group were significantly lower than those of control group after treatment ($P<0.05$). The levels of urine NGAL, $\alpha 1$ -MG and NAG of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions in the two groups during the treatment. **Conclusion** Cheng's Bixiefenqing Decoction can effectively improve kidney function and renal tubule function in UAN patients with dampness and turbidite stasis type, which has definite clinical effect and good safety.

KEY WORDS: Cheng's Bixiefenqing Decoction; uric acid nephropathy; dampness and turbidite stasis type; renal tubule function

收稿日期: 2022-03-06

* 基金项目: 南通市卫生和计划生育委员会科研课题项目(MB2021034);南通市市级科技计划项目(MSZ19213);南通市中医医疗联盟课题项目(TZYK202002)

第一作者简介: 李晓倩(1987-),女,硕士,副主任中医师,研究方向:肾脏、风湿疾病中西医结合治疗。

△通信作者: 纪伟, E-mail: jiweitong@hotmail.com

尿酸性肾病(uric acid nephropathy, UAN)是指尿酸排泄减少或生成过多引起高尿酸血症(hyperuricemia, HUA),并通过肾脏中尿酸盐晶体沉积损害肾脏的一种疾病。尿酸盐晶体的破坏作用引发炎症反应,在 UAN 的发病机制中起主导作用^[1]。Meta 分析显示我国 HUA 的发病率约为 13.3%^[2],而这其中大约有 10% 的患者最终会出现继发性 UAN^[3]。UAN 患者除表现肾功能异常、关节疼痛等,还常合并高血压、糖尿病、心脑血管疾病等^[4],因此,如何早期干预 UAN 及上述伴随症状,改善其生活质量,显得尤为重要。中医药由于作用靶点多、不良反应小、易普及、性价比高等优点,在 UAN 患者的临床使用中越来越为广泛。程氏萆薢分清饮初为治疗湿热淋证的方剂,但根据中医异病同治原理,以其清热利湿、化浊行瘀之功效,用于肾系疾病证属湿浊瘀阻者屡屡获效,故本课题旨在研究其对湿浊瘀阻型 UAN 患者肾小管功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月在南通市中医院肾内科、内分泌科及风湿科的门诊和住院病人,共入组湿浊瘀阻型 UAN 患者 60 例,随机分为对照组 30 例,其中男 21 例,女 9 例,年龄 26~75 岁,平均 (59.03 ± 14.16) 岁,病程 2~96 月,平均 (38.33 ± 22.19) 月;试验组 30 例,其中男 20 例,女 10 例,年龄 35~73 岁,平均 (58.07 ± 11.74) 岁;病程 1~120 月,平均 (41.43 ± 29.77) 月。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[5]标准:血尿酸男性 $>417 \mu\text{mol/L}$,女性 $>357 \mu\text{mol/L}$,同时至少具有以下 1 项肾损害:①泌尿系结石;②肾功能指标异常;③尿常规指标异常。

1.2.2 中医诊断标准 参考《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[5]标准,辨证属于湿浊瘀阻型。主症:肢体困重、屈伸不利,或伴有腰酸,全身关节刺痛,痛有定处、拒按,甚至呕恶频作,口臭,皮肤瘙痒,尿中有细小结晶,尿少、尿闭;次症:胸脘痞闷,纳呆恶心,口干苦或黏,或肌肤甲错,面色黧暗,病久关节变形。舌脉:舌胖苔腻,或舌质紫暗,有瘀点或瘀斑,脉弦滑或细涩。

1.2.3 纳入与排除标准 纳入标准:①年龄 18~75 岁,性别不限;②符合上述中西医诊断标准;③ $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ (KDOQI 分类 CKD1~3 期);④病情稳定,近 2 个月未服用其他治疗药物;⑤知情同意并签署知情同意书者。

排除标准:①其他因素导致的肾脏损害;②妊娠或哺乳女性;③急性痛风发作者;④合并严重的其他系统疾病者。

1.3 治疗方法 2 组患者均予常规基础治疗、运动、饮食控制。口服非布司他片(产品批号:G2111774,规格:40 mg,生产企业:江苏万邦生化医药股份有限公司)40 mg,1 次/d。试验组在对照组治疗的基础上同时加用程氏萆薢分清饮:萆薢 20 g,石菖蒲 6 g,车前子 15 g,黄柏 10 g,丹参 15 g,白术 10 g,茯苓 10 g,莲子心 6 g;1 剂/d,分 2 次口服,4 周/疗程。

1.4 疗效判定标准^[6] (1)临床控制:临床症状体征消失;肌酐、尿素氮、尿酸恢复正常水平。(2)显效:临床症状体征明显改善;肌酐、尿素氮水平下降大于 50%或恢复至正常水平,尿酸水平较治疗前下降大于 20%。(3)有效:临床症状体征好转;肌酐、尿素氮水平较治疗前下降 20%~50%,尿酸水平较治疗前下降 10%~20%。(4)无效:临床症状体征变化不明显,肌酐、尿素氮水平下降小于 20%,尿酸水平变化不明显。

总有效率=临床控制率+显效率+有效率。

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能指标 采集患者清晨空腹静脉血,采用酶联免疫吸附测定法检测血清尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)以及胱抑素 C(Cys-C)水平。

1.5.2 肾小管功能指标 收集患者清晨尿液,采用酶联免疫吸附法测定尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)水平、胶乳免疫比浊法检测尿 $\alpha 1$ 微球蛋白($\alpha 1\text{-MG}$)水平、比色法检测尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平。

1.6 记录不良反应 记录 2 组患者不良反应的发生情况。

1.7 数据处理 数据统计分析采用 SPSS23.0 软件,数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验统计,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验统计,统计结果 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗后临床疗效比较 试验组患者总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 患者临床疗效比较(例)

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	30	11	6	5	8	73.3
试验组	30	16	7	4	3	90.0

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 患者肾功能指标比较 对照组和试验组治疗后肾功能指标 SCr、BUN、UA、Cys-C 均较治疗前明显降低($P<0.05$),且试验组治疗后,BUN 及 Cys-C 水平明显低于对照组治疗后水平($P<0.05$)。见表 2。

2.3 患者肾小管功能指标比较 对照组和试验组治疗后肾小管功能指标尿 NGAL、 $\alpha 1$ -MG 及 NAG 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗后试验组的尿 NGAL、 $\alpha 1$ -MG 及 NAG 水平均明显低于对照组治疗后水平($P<0.05$)。见表 3。

表 2 患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Cys-C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	30	治疗前	140.05 $\pm$ 24.68	13.43 $\pm$ 2.71	601.31 $\pm$ 68.23	1.90 $\pm$ 0.28
		治疗后	125.09 $\pm$ 20.93*	11.74 $\pm$ 2.56*	478.71 $\pm$ 61.39*	1.66 $\pm$ 0.21*
试验组	30	治疗前	138.42 $\pm$ 23.93	12.54 $\pm$ 3.11	597.17 $\pm$ 78.19	1.88 $\pm$ 0.34
		治疗后	116.69 $\pm$ 19.27*	10.30 $\pm$ 2.57* $^{\Delta}$	448.23 $\pm$ 77.26*	1.52 $\pm$ 0.31* $^{\Delta}$

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

表 3 患者肾小管功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	NGAL/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$\alpha 1$ -MG/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	NAG/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	Cys-C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	30	治疗前	140.05 $\pm$ 24.68	13.43 $\pm$ 2.71	601.31 $\pm$ 68.23	1.90 $\pm$ 0.28
		治疗后	125.09 $\pm$ 20.93*	11.74 $\pm$ 2.56*	478.71 $\pm$ 61.39*	1.66 $\pm$ 0.21*
试验组	30	治疗前	138.42 $\pm$ 23.93	12.54 $\pm$ 3.11	597.17 $\pm$ 78.19	1.88 $\pm$ 0.34
		治疗后	116.69 $\pm$ 19.27*	10.30 $\pm$ 2.57* $^{\Delta}$	448.23 $\pm$ 77.26*	1.52 $\pm$ 0.31* $^{\Delta}$

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.4 不良反应比较 2 组患者治疗过程中均未出现过敏、消化道症状等明显不良反应。

3 讨论

UAN 肾脏损伤的主要病理基础是肾小管上皮细胞的损伤,尿酸盐晶体的蓄积会堵塞肾小管管腔并导致肾小管上皮细胞功能紊乱,因此几乎所有 UAN 患者早期均表现为尿液浓缩功能减退,其后逐渐出现肾间质损害,肾组织炎性病变及纤维化进展^[7-9]。因此,UAN 患者的治疗在控制血尿酸水平的同时,减轻肾小管功能损伤,对于改善预后至关重要。

尿 NGAL、 $\alpha 1$ -MG 以及 NAG 是公认的肾小管损伤指标。作为对初始损伤的反应,肾小管上皮细胞会发生细微变化,并向尿液和体循环中释放特定的蛋白质。NGAL 是一种 25 kDa 的蛋白质,在损伤的上皮细

胞中显著诱导,以应对损伤、炎症,虽然血浆和尿液 NGAL 都被研究作为有希望的肾小管损伤生物标志物,但尿液 NGAL 对肾脏损伤更具特异性。研究表明,NGAL 是肾小管损伤后早期肾脏中最上调的指标之一,尤其是在远端肾单位,证据表明它可能是已知的肾损伤最早的标记物^[10]。 $\alpha 1$ -MG 是一种 27~30 kDa 的蛋白质,主要由肝脏合成, $\alpha 1$ -MG 可在肾小球自由滤过,并全部被近端肾小管重吸收并分解代谢。因此,尿 $\alpha 1$ -MG 浓度升高表明近端肾小管损伤或功能障碍。与类似机制的视黄醇结合球蛋白和 $\beta 2$ -MG 不同, $\alpha 1$ -MG 在尿液 pH 值范围内更稳定,目前已成为提示肾小管功能障碍的优秀尿液生物标志物^[11-12]。NAG 是一种大分子糖蛋白,在近曲小管所含的细胞溶酶体中表达量多,正常情况下体内的血清 NAG 不

能由肾小球滤过,当肾脏受损时,肾近曲小管细胞内溶酶体破裂,NAG 释放至尿液中,导致尿 NAG 水平显著升高^[12-13]。

程氏萆薢分清饮出自《医学心悟》^[14],以杨氏萆薢分清饮为基础,保留了原方的萆薢、石菖蒲,取其利湿分清化浊之功,配伍黄柏、车前子等药性偏凉之品,以清湿热之邪。此方以清热利湿、化浊行瘀为基本大法,方中萆薢苦平,利湿去浊、通络止痛、祛风除痹;车前子甘寒,能渗利膀胱湿热,祛湿除痹;黄柏苦寒,可清热燥湿,泻火坚阴;湿邪黏滞,易阻碍气机,则致血瘀,湿瘀胶着,相互影响,日久肾络瘀阻,故用丹参以活血祛瘀,疏通肾络;更有茯苓、白术燥湿化痰,益气健脾;少量石菖蒲化湿浊以助萆薢之力;加以莲子心交通心肾,使心火不炎于上,相火不扰于下,心肾相交则白浊可除。诸药合而成方,使此方配伍严谨,疗效显著。

本临床观察结果表明,在临床中辨证运用程氏萆薢分清饮联合非布司他治疗痰浊瘀阻型 UAN,能有效改善患者临床疗效、肾功能及肾小管功能,其疗效优于单纯非布司他组,且不良反应少,安全可靠,值得临床推广应用。本课题研究程氏萆薢分清饮对尿酸性肾病患者肾小管功能改善的作用,为进一步的分子生物学研究提供基础,也为中医药治疗该病提供理论依据。

参考文献:

- [1] HUA J, WU H, WANG D, et al. Weicao capsule ameliorates renal injury through increasing autophagy and NL-RP3 degradation in UAN rats[J]. International Journal of Biochemistry and Cell Biolog, 2018, 96: 1-8.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-11.
- [3] 刘劲松, 郑燕姣, 钟颖, 等. 排酸护肾汤治疗尿酸性肾病 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(7): 7-10.
- [4] DONG H, XU Y, ZHANG X, et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 8822.
- [5] 李顺民, 伍新林, 于俊生, 等. 尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(1): 23-25.
- [6] 吴紫红, 殷贝, 宋恩峰. 泄浊祛瘀方联合非布司他治疗湿浊瘀阻型痛风性肾病的临床研究[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(2): 201-209.
- [7] YANG H, SONG Y, LIANG Y N, et al. Quercetin treatment improves renal function and protects the kidney in a rat model of adenine-induced chronic kidney disease[J]. Med Sci Monitor, 2018, 24: 4760-4766.
- [8] 殷娜, 李小丝, 刘维超, 等. 健脾渗湿方对尿酸酶基因缺失高尿酸血症模式动物肾损伤及肠道微生态干预的研究[J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(4): 9-16.
- [9] 杨会军, 彭江云, 万春平, 等. 健脾渗湿方对高尿酸血症模型大鼠的防治作用及机制初步研究[J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(1): 1-4.
- [10] ZHANG W R, PARIKH C R. Biomarkers of acute and chronic kidney disease[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 309-333.
- [11] AMATRUDA J G, ESTRELLA M M, GARG A X. Urine alpha-1-microglobulin levels and acute kidney injury, mortality, and cardiovascular events following cardiac surgery[J]. Am J Nephrol, 2021, 52(8): 673-683.
- [12] 邓鹏飞, 陈少华, 谢生勇, 等. 联合检测肾病综合征患儿尿 β 2-MG、 α 1-MG 及 NAG 的临床意义[J]. 中国医药科学, 2018, 8(14): 59-61.
- [13] ZHANG H, LI X, XU H. The significance of the hemalexin C1q, RBP, and urinary NAG levels in the diagnosis and prognosis of children with purpura nephritis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 7065-7070.
- [14] 程国彭. 医学心悟[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 137.