五苓散治疗肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者的临床疗效观察及 对炎症因子的影响

杨静, 申世华, 刘静静(安徽医科大学附属第三医院, 合肥市第一人民医院, 安徽 合肥 230000)

关键词: 五苓散;慢性肾小球肾炎;临床疗效;安全性;超敏 C 反应蛋白;肿瘤坏死因子 α;白细胞介素 6 中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)09-1386-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.021

Observation on the Clinical Curative Effect of Wuling Powder in Treating Patients with Chronic Glomerulonephritis of Lung and Kidney Qi Deficiency and Its Effect on Inflammatory Factors

YANG Jing, SHEN Shihua, LIU Jingjing (The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei First People's Hospital, Hefei 230000 Anhui, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of *Wuling* powder in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency, as well as to investigate the impact of hs-CRP, TNF- α , and IL-6. **Methods** 104 patients with chronic nephritis of lung and kidney qi deficiency in Hefei First People's Hospital were selected and randomly divided into control group (52 cases) and observation group (52 cases). All patients were given conventional treatments, such as correction of acid-base imbalance, supplementation with vitamin, standardization of daily life, and control of diet. The control group was given benazepril tablets, and the observation group was given Wuling powder on the basis of the control group. The course of treatment was 4 weeks. We observed the scores of TCM symptoms (edema, fatigue, soreness of the back and spine, and low-qi lazy speech), renal function indexes (24 h-UP, Scr, BUN), the levels of inflammatory factors (hs-CRP, TNF- α and IL-6) in 2 groups before and after treatment. The clinical efficacy and safety of the two groups of patients were evaluated.

收稿日期: 2021-05-11

作者简介:杨静,女,博士,副主任医师,研究方向:中医治疗肾病。Email: li18673509058@163.com。

基金项目: 2020 年度安徽省教育厅高校自然科学研究项目(KJ2020A0219);安徽省卫生和计划生育委员会"十三五"医疗卫生重点专科建设项目[皖卫科教[2017]30 号]。

Results The total effective rate of the observation group was 96.15%(50/52), which was higher than 82.69%(43/52) of the control group, the difference was statistically significant (P < 0.05). The scores of TCM symptoms (edema, fatigue, soreness of the back and spine, and low-qi lazy speech) of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment (P < 0.05), and the scores of various TCM symptoms in the observation group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). After treatment, the levels of 24 h-UP, Scr and BUN of 2 groups were significantly lower than those before treatment (P < 0.05), and the levels of 24 h-UP, Scr and BUN in the observation group were lower than those in the control group (P < 0.05). The levels of hs-CRP, TNF- α and IL-6 in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment (P < 0.05), and the levels of inflammatory factors in the observation group were lower than those in the control group (P < 0.05). During the course of treatment, the incidence of adverse reactions, including of cough, nausea, headache and fatigue in the observation group was 5.77% (3/52), which was lower than 21.15% (11/52) in the control group, and the difference was statistically significant (P < 0.05). Conclusion Wuling powder combined with benazepril tablets has a definite effect in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency. It can effectively reduce the clinical symptoms and inflammatory response of the patients, improve the renal function of the patients, and has high safety.

Keywords: Wuling powder; chronic nephritis; clinical efficacy; safety; high-sensitivity C-reactive protein; tumor necrosis factor α; interleukin 6

慢性肾小球肾炎(简称慢性肾炎),是由多种不同病因、不同病理类型组成的一组原发性肾小球疾病。慢性肾炎易反复发作,病情迁徙,可发展成为慢性肾衰竭,严重影响患者的生命健康[1-2]。目前西医主要是采用氯沙坦钾、双嘧达莫及贝那普利等药物对慢性肾炎患者进行治疗,虽然能够一定程度地改善慢性肾炎患者的临床症状,但存在较多的不良反应,效果不理想[3]。现代研究发现中医药联合西药治疗能够弥补单纯西药治疗的不足[4-6],提高疗效,且安全性较好。

中医学将慢性肾炎归属于"虚劳""尿血""腰痛""水肿"等范畴^[7],认为脾、肺、肾脏腑功能受损是其主要的发病机制,病性是本虚标实,以肺肾气虚较为多见,因此肺肾同治是治疗本病的关键^[8]。五苓散出自《伤寒论》,能够温阳化气、利水渗湿,研究^[9]发现五苓散对急性肾小球肾炎患者的治疗效果较好。张倩霞等^[10]研究发现,五苓散可以保护肾病大鼠的肾脏功能。现代医学认为炎症反应与慢性肾炎有关,参与了慢性肾炎的发生及发展过程^[11]。本研究探讨了五苓散联合贝那普利片治疗肺肾气虚证慢性肾炎患者的临床疗效及对炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)]的影响,从而为慢性肾炎的治疗提供更

多参考。

1 资料与方法

- 1.1 研究对象与分组 选取 2017 年至 6 月至 2020 年 12 月合肥市第一人民医院诊治的慢性肾炎(肺肾气虚证)患者 104 例,按随机数字表法分为对照组(52 例)和观察组(52 例)。本项研究已经通过医院伦理委员会审核批准(合医伦审 2017 年第 015 号),全部患者皆知情同意本研究。
- 1.2 诊断标准 西医诊断参考《现代肾脏病治疗学》[12]中的慢性肾炎诊断标准拟定。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[13]中慢性肾炎肺肾气虚证的诊断标准。主症:浮肿、疲倦乏力、腰脊酸痛、少气懒言,次症:苔白弱、舌淡、面色萎黄、脉细弱等。主症必备并联合 2 项以上次症即可诊断。
- 1.3 纳入标准 ①符合中西医诊断标准患者;②临床 资料齐全,年龄≥18 岁患者;③愿意接受中药治疗 患者,具备良好的治疗依从性患者;④无严重肿瘤 疾病,无语言障碍患者。
- **1.4 排除标准** ①有中度以上贫血,严重胃肠道疾病,严重营养不良患者;②处于妊娠期或哺乳期妇女患者;③对试验药物成分过敏患者。

1.5 治疗方法

2 组患者皆接受纠正酸碱失衡、补充维生素、规 范生活作息及控制饮食等常规治疗。

- 1.5.1 对照组 对照组患者给予贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20000292)治疗,每日1次,每次10 mg,治疗4周。
- 1.5.2 观察组 观察组患者在对照组的基础上给予五 苓散口服治疗。药物组成: 桂枝(去皮)6 g、泽泻15 g、白术 9 g、茯苓 9 g、猪苓(去皮)9 g。每日煎服 1 剂(水浸 20 min,煎 30 min,约 600 mL),分早中晚 3 次服用,连续治疗 4 周。

1.6 疗效评价及观察指标

- 1.6.1 疗效评价 疗效参考相关文献研究□进行评价,将疗效分为无效、有效、显效、临床痊愈 4 个等级。无效:证候积分下降幅度 < 30%,体征、症状没有改善,甚至加重;有效:证候积分下降≥30%,症状较前减轻,体征有所改善;显效:证候积分下降≥70%,症状、体征有明显改善。临床痊愈:证候积分下降≥95%,症状和体征消失或基本消失。总有效率=(有效例数+显效例数+临床痊愈例数)/总病例数×100%。
- 1.6.2 中医症状评分 中医症状评分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定,分别对患者治疗前后的浮肿、疲倦乏力、腰脊酸痛及少气懒言等症状按轻重程度分别计为0分、2分、4分和6分。分值越高说明患者的症状越严重。
- 1.6.3 肾功能指标检测 治疗前后采集患者的空腹静脉血 5 mL,以离心半径 13 cm、2 000 r·min⁻¹离心处理 10 min,取上层血清。采用肾功能测定仪检测 2 组患者治疗前后的血清 24 h 尿蛋白定量(UP)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)等肾功能指标。
- 1.6.4 炎症因子检测 2组患者的超敏 C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)水平采用酶联免疫吸附法^[14]进行检测,所用配套试剂皆购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。
- **1.6.5** 安全性 比较 2 组患者咳嗽、恶心、头痛及疲乏等不良反应的发生情况。
- **1.7** 统计学处理方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用卡方检验分析;计量资料以均数±标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 2 组慢性肾炎患者的性别、年龄、病程等基线资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency in two groups

基线资料	对照组(52例)	观察组(52 例)
性别(男/女)/例	23/29	27/25
年龄/ $(x \pm s)$ 岁	41.25 ± 3.82	40.87 ± 3.73
病程 $/(x \pm s)$ 年	2.54 ± 0.21	2.52 ± 0.19

2.2 2 组患者临床疗效比较 治疗后,观察组患者的总有效率为 96.15% (50/52)显著高于对照组的82.69% (43/52),差异有统计学意义(χ^2 =4.981, P<0.05),见表 2。

表 2 2 组肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者临床疗效比较 [例(%)]

Table 2 Comparison of the clinical effects of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency in two groups [n(%)]

组别	例数/例	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	52	13(25.00)	10(19.23)	20(38.46)	9(17.31)	43(82.69)
观察组	52	15(28.85)	13(25.00)	22(42.31)	2(3.85)	50(96.15)*

注:与对照组相比,*P<0.05

2.3 2 组患者治疗前后中医症状评分比较 治疗前, 2 组患者的浮肿、疲倦乏力、腰脊酸痛及少气懒言等 中医症状评分比较,差异无统计学意义(P>0.05)。 2 组患者治疗后浮肿、疲倦乏力、腰脊酸痛及少气懒 言等中医症状评分较治疗前显著降低(P<0.05),且 治疗后观察组各中医症状评分低于对照组,差异均 有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 2 组肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者治疗前后中医症状评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of TCM symptom scores between two groups of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数/例	时间	浮肿/分	疲倦乏力/分	腰脊酸痛/分	少气懒言/分
对照组	52	治疗前	4.26 ± 0.37	3.91 ± 0.34	4.66 ± 0.43	3.77 ± 0.35
	52	治疗后	$3.01 \pm 0.25^{\#}$	$2.28\pm0.20^{\sharp}$	$2.98\pm0.27^{\sharp}$	$1.84 \pm 0.23^{*}$
观察组	52	治疗前	4.25 ± 0.35	3.89 ± 0.32	4.67 ± 0.45	3.79 ± 0.38
	52	治疗后	$2.53 \pm 0.22^{**}$	$1.75 \pm 0.16^{**}$	2.09 ± 0.19**	1.46 ± 0.11**

注:与同组治疗前相比, *P <0.05;与对照组治疗后相比, *P <0.05

2.4 2 组患者治疗前后肾功能指标比较 治疗前,2 组患者 24 h-UP、Scr 及 BUN 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,2 组患者的24 h-UP、Scr 及 BUN 水平皆显著低于治疗前(P<0.05),且观察组各肾功能指标均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表 4 2 组肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者治疗前后 24 h-UP、Scr 和 BUN 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of 24 h-UP, Scr and BUN levels before and after treatment in two groups of patients with chronic glomerulonephritis deficiency of lung and kidney $qi(\bar{x} \pm s)$

组别	例数/例	时间	24 h-UP /(g•d ⁻¹)	$\operatorname{Scr}_{/(\mu mol \cdot L^{\scriptscriptstyle -1})}$	
对照组	52	治疗前	1.39 ± 0.41	146.36 ± 11.74	14.25 ± 1.27
	52	治疗后	$0.78 \pm 0.25^{\text{#}}$	$88.56 \pm 8.14^{\#}$	$9.06 \pm 0.85^{\#}$
观察组	52	治疗前	1.38 ± 0.39	147.05 ± 12.05	14.23 ± 1.24
	52	治疗后	$0.43 \pm 0.12^{**}$	$76.29 \pm 7.21^{**}$	$6.48 \pm 0.61^{**}$

注:与同组治疗前相比, *P <0.05;与对照组治疗后相比, *P <0.05

2.5 2 组治疗前后患者 hs-CRP、TNF- α 及 IL-6 水平 比较 治疗前,2 组患者 hs-CRP、TNF- α 及 IL-6 水平比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗后,2 组患者的 hs-CRP、TNF- α 及 IL-6 水平较治疗前显著降低(P < 0.05),且观察组各炎症因子水平显著低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 5。

表 5 2 组肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者治疗前后 hs-CRP、 TNF- α 、IL-6 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 5 Comparison of hs-CRP, TNF- α , IL-6 levels before and after treatment in two groups of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数/例	时间	hs-CRP(mg·L ⁻¹)	$TNF\text{-}\alpha(ng {\hspace{.1em}\raisebox{.1em}{\textbf{\cdot}}\hspace{.1em}} L^{\scriptscriptstyle -1})$	IL-6(ng•L ⁻¹)
对照组	52	治疗前	13.19 ± 1.24	62.13 ± 5.89	19.47 ± 1.81
	52	治疗后	$7.36 \pm 0.65^{\text{#}}$	$42.41 \pm 3.53^{\#}$	13.34 ± 1.19 #
观察组	52	治疗前	13.22 ± 1.26	61.72 ± 5.67	19.44 ± 1.76
	52	治疗后	5.14 ± 0.47**	32.38 ± 3.06**	10.28 ± 0.84**

注:与同组治疗前相比, $^*P < 0.05$;与对照组治疗后相比, $^*P < 0.05$

2.6 2 组患者不良反应情况比较 治疗期间,观察组患者出现咳嗽、恶心、头痛及疲乏等不良反应的发生率为 5.77%(3/52),明显低于对照组的 21.15%(11/52),差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 6。

3 讨论

在我国中医学中,并没有慢性肾炎这一疾病名称,根据其临床表现,中医将其归属"虚劳""尿

表 6 2 组肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Table 6 The occurrence of adverse reactions in two groups of patients with chronic glomerulonephritis of lung and kidney qi deficiency[n(%)]

组	别	例数/例	咳嗽	恶心	头痛	疲乏	总发生
对	照组	52	3(5.77)	2(3.85)	4(7.69)	2(3.85)	11(21.15)
观	察组	52	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	0(0.00)	$3(5.77)^*$

注:与对照组相比,*P<0.05

血""腰痛""水肿"等范畴,认为"肾元亏虚,外邪入侵"是慢性肾炎的根本病机[15]。《金匮要略》曾经有过记载:"肾水者,其腹大,脐肿腰痛,不得溺。"现代医学认为温阳化气、利水渗湿,以调节人体肺腑、肾脏之间的平衡是治疗慢性肾炎的关键[16]。因此治疗慢性肾炎应当温阳化气、利水渗湿。五苓散出自《伤寒论》,具有温阳化气、利水渗湿的功效。方中君药泽泻可以泄热、利水渗湿,茯苓和猪苓可增强君药利水渗湿之力,白术、茯苓相须,佐以白术健脾以运化水湿,桂枝温阳化气以助利水,诸药合用,从而起到温阳化气、利水渗湿的作用。本研究结果显示治疗后观察组患者的临床疗效优于对照组,患者浮肿、疲倦乏力、腰脊酸痛及少气懒言等症状缓解效果优于对照组。

24 h-UP、Scr 及 BUN 是反映机体肾功能的重要指标,特别是 24 h-UP,对尿蛋白有较好的检测效果。尿蛋白会对肾小球产生较大的伤害,并且尿蛋白可以直接造成肾脏受损,会导致肾功能减退加重,从而造成慢性肾炎患者的病情进一步加重^[17]。本研究结果显示观察组患者治疗后 24 h-UP、Scr 及BUN 水平低于对照组,表明五苓散能够改善肾功能。研究^[18]发现茯苓水煎液能通过降低大鼠血清Scr、24 h-UP、BUN 含量,提高血清总蛋白,从而改善肾阴虚模型大鼠水肿。泽泻的醇提物和水提物也被证明具有利尿,保护肾脏等作用^[19]。此外,近期研究^[20]报道五苓散能够改善肾脏组织结构损伤,降低大鼠尿蛋白量含量、Scr 水平等作用。

有关研究^[21]认为,hs-CRP、TNF-α及IL-6等炎症因子参与了慢性肾炎的发生与发展过程。本研究结果显示,治疗后观察组患者的 hs-CRP、TNF-α及IL-6水平低于对照组,可见五苓散具有抗炎活性。现代药理研究表明五苓散具有很强的抗炎活性,能够通过调节核转录因子κB(NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和血红素加氧酶(HO)-1(HO-1)等多

种途径发挥抗炎活性[^{22]}。此外,本研究还发现观察组患者咳嗽、恶心、头痛及疲乏等不良反应的发生率低于对照组,表明五苓散治疗可以降低西药的副反应,安全性较好。近期有研究发现五苓散可以减少氧自由基的产生,保护肾小球滤过屏障不受损伤,从而减少西药对肾小管造成的损伤^[23],降低不良反应的发生。

综上所述,五苓散联合贝那普利片治疗慢性肾炎 患者的疗效确切,可以提高患者肾脏功能,调节炎 症因子水平,安全性较好。但由于本研究样本量较 小,该结论还需要扩大样本量进行更深一步的研究。

参考文献:

- [1] ORANTES-NAVARRO C M, HERRERA-VALDES R, ALMAGUER-LOPEZ M, et al. Toward a comprehensive hypothesis of chronic interstitial nephritis in agricultural communities[J]. Advances in Chronic Kidney Disease, 2017, 24(2): 101-106.
- [2] HASEGAWA S, SHIBATA M, MOCHIZUKI M, et al. Non-uniform progression of chronic tubulointerstitial nephritis and widespread nephrocalcification in a patient with anorexia nervosa[J]. Internal Medicine, 2017, 56(5): 545-549.
- [3] 魏玲,金华,王亿平,等.参地颗粒治疗慢性肾炎脾肾亏虚证的疗效及免疫机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(6):821-823,871.
- [4] 石元龙. 益肾健脾化瘀汤联合防己黄芪汤治疗慢性肾炎疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(20):2248-2250.
- [5] 王永丽,杨秀勇. 肾康注射液联合缬沙坦对慢性肾小球肾炎肾功能、细胞免疫功能及尿蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(9):72-74.
- [6] 罗进辉, 张慧. 益肾化湿颗粒联合氯沙坦钾片治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4123-4126.
- [7] 王立新,蔡佑青,莫业南,等. 三芪颗粒治疗慢性肾炎的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(3): 321-325.
- [8] 刘签兴. 基于"肺肾相关"理论的慢性肾炎中医治疗[J]. 北京中医药, 2020, 39(8): 84-86.

- [9] 肖丽,王增玲. 加味五苓散联合西药对急性肾小球肾炎患者Cys-C, UREA, Ser的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(9): 115-117.
- [10] 张倩霞,陈少丽,文小平,等. 五苓散要药"桂枝"在五苓散对阿霉素肾病大鼠肾脏保护中的作用[J]. 中医杂志,2019,60(2):
- [11] 孔淑敏, 沈华英. 肾康注射液治疗慢性肾炎患者的近期疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(5): 833-835.
- [12] 李青,孙林,梅克治.现代肾脏病治疗学[M]. 南昌: 江西科学技术出版社,2000.
- [13] 国家药品监督管理局. 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: 156-163.
- [14] 胡云华,肖祖克. 生物素化微细纤维肽修饰IGF-1对急性心肌梗死 兔血清炎性因子的影响[J]. 南昌大学学报(医学版),2018, 58(4):19-21,25.
- [15] 王素芹, 严晓枫, 严冰. 严冰治疗慢性肾炎经验初探[J]. 江苏中医药, 2017, 6(24): 24-26.
- [16] 盛海忠,谢璇,蔡倩,等.王暴魁治疗慢性肾炎的思路及验案举隅[J]. 环球中医药,2018,11(2):281-283.
- [17] 杨敬,郑劲,钟锦,等.补肾清利活血汤对慢性肾小球肾炎患者肾功能及炎症状态的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(2):153-155,190.
- [18] 张旭, 王亚男, 谭成, 等. 茯苓水煎液对肾阴虚水肿大鼠的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11): 2436-2438.
- [19] 刘珊珊, 郭杰, 李宗艾, 等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1578-1595.
- [20] 龚友兰, 黄惠芬, 刘珍, 等. 五苓散治疗肾系疾病临床及实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 199-206
- [21] 杨薪博,吴洁琼,相袆,等.肾复康胶囊联合阿魏酸钠对慢性肾小球肾炎患者血清炎症因子及免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(24):4735-4738.
- [22] OH Y C, JEONG Y H, HA J H, et al. Oryeongsan inhibits LPS-induced production of inflammatory mediators via blockade of the NF-kappaB, MAPK pathways and leads to HO-1 induction in macrophage cells[J]. Bmc Complem Altern M, 2014, 14: 242
- [23] 朱朝江,陈文婷,张彬. 五苓散联合阿托伐他汀对急性心肌梗死 择期PCI患者术后造影剂肾病发生率的影响[J]. 现代中西医结合杂 志,2018,27(14): 1571-1574.

(编辑: 沈崇坤)