

## 氯沙坦与中药肾衰方合用对慢性肾衰患者肾功能保护作用

孙升云<sup>1</sup>, 金玲<sup>1</sup>, 冯伟峰<sup>1</sup>, 徐大基<sup>2</sup>, 黄春林<sup>2</sup>,  
李洁华<sup>1</sup>, 林斌<sup>1</sup>, 刘康丽<sup>1</sup>

(1. 暨南大学附属第一医院 中医科, 广东 广州 510312; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510200)

**[摘要]** 目的:观察氯沙坦合用中药肾衰方对慢性肾功能衰竭患者肾功能保护作用。方法:对60例慢性肾衰竭患者在基础治疗同时应用氯沙坦合肾衰方8周后血钾、钠、氯、24 h尿蛋白定量、血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)及血压情况进行观察,同时设尿毒清对照组,比较上述各观察指标治疗前后变化。结果:治疗组与对照组治疗前后血钾、钠、氯无明显变化( $P>0.05$ ),24 h尿蛋白定量治疗组用药后显著减少( $P<0.01$ ),而对照组用药前后无明显变化( $P>0.05$ )。两组血BUN、Scr在用药后均较同组用药前显著降低( $P<0.01$ ),治疗组用药前后Scr、BUN减少幅度大于对照组。结论:氯沙坦合用中药肾衰方对慢性肾功能衰竭患者肾功能有较好的保护作用。

**[关键词]** 氯沙坦; 中药肾衰方; 慢性肾功能衰竭; 肾功能保护

**[中图分类号]** R256.51 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-9965(2009)02-0195-03

慢性肾功能衰竭(cronic renal failure, CRF)是各种原发或继发性肾脏疾病持续进展加重而出现的终末期阶段,表现为肾功能损害,伴随多种代谢紊乱及各种并发症的综合征。临床多需饮食控制疗法,控制血压、调节血脂,纠正贫血,控制肾性骨病及各种并发症等治疗,直至替代治疗。文献报道氯沙坦治疗原发性高血压其与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、钙离子拮抗剂及利尿剂等降压疗效相当,且耐受性良好,具有较好的肾脏保护作用。而中西医结合疗法在终末期肾脏病的治疗中有着较大的优势。本组应用氯沙坦与自拟中药肾衰方合用治疗慢性肾功能衰竭取得了较好的肾脏保护作用,现将结果报告如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

2002年9月至2008年8月住院及门诊慢性肾功能衰竭病人80例,年龄40~72岁,其中男45例,女35例。实验对象为确诊慢性肾功能衰竭患者。

#### 1.2 纳入标准

综合2002年美国肾脏病学会K/DOQI慢性肾脏病2~4级(GFR 15~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>[1]</sup>和国家食品药品监督管理局发布的《中药新药临床研究指导原则》早、中期慢性肾功能衰竭者[肌酐(Scr)133~442 μmol/L]<sup>[2]</sup>。除外妊娠或哺乳期妇女、有明显心、脑、肝病或其他慢性疾病者。所有纳入

病例均未行常规透析治疗。按随机数字表法将病人分为治疗组60例和尿毒清对照组20例,两组性别、年龄、病程等无显著性差异,具有可比性( $P>0.05$ )。

#### 1.3 方法

所有病例按肾衰常规治疗,采用优质低蛋白饮食,纠正贫血等。治疗组在常规治疗的基础上加服氯沙坦50~100 mg/d,中药肾衰方每日1剂,肾衰方药物组成为:黄芪30 g、大黄9 g(后下)、党参15 g、麦冬12 g、仙灵脾20 g、生地12 g、丹参10 g、益母草12 g、山萸肉9 g、茯苓15 g、怀山药15 g、海螵蛸15 g,水煎内服。治疗期共8周。对照组常规治疗基础上加用尿毒清颗粒,每次1包,每日3次。治疗前后查体、测血压、心率,进行心电图、血钾、钠、氯、24 h尿蛋白定量、血尿素氮(BUN)、Scr等。

所有资料经SPSS 13.0统计软件包处理。计量数据以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。疗效比较用卡方检验( $\chi^2$ 检验)。治疗前、后组内血钾、钠、氯、24 h尿蛋白定量采用 $t$ 检验。BUN、Scr变化的比较用重复测量数据的两因素两水平分析。

### 2 结果

#### 2.1 疗效判断标准

参照1989年全国肾衰保守疗法专题学术会议和《中药新药临床研究指导原则》规定的标准制定。分为显效、好转、

**[收稿日期]** 2009-01-16

**[基金项目]** 广东省自然科学基金资助项目(020769)

**[作者简介]** 孙升云(1965-),男,博士,副教授,副主任医师,研究方向:中西医结合防治肾脏病、代谢病

无效三类。显效:临床症状明显改善或消失,Scr 降至正常或下降>20%,血红蛋白(Hb)升高;好转:临床症状改善,Scr 下降>10%,Hb 无明显变化;无效:临床症状无改善或加重,Scr 无变化或上升,Hb 下降。

2.2 各组总疗效的比较

各组的疗效比较见表 1。

表 1 治疗组与对照组疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	60	22(36.7)	32(53.3)	6(10.0)	90
对照组	20	3(15.0)	12(60.0)	5(25.0)	75

治疗组显效率为 36.7%,总有效率达 90%,对照组显效率为 15.0%,总有效率达 75%,两组比较,差异无显著性( $P>0.05$ ),但显效率治疗组(36.7%)明显高于对照组(15%), $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后肾功能的测定结果

治疗前两组 Scr 明显上升,组间比较无显著性差异。治疗后结果见表 2。

表 2 肾衰方合用氯沙坦对患者肾功能( $\bar{x}\pm s$ )的影响

组别	n	c(Scr)/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )		c(Bun)/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	307.45 $\pm$ 93.93	279.28 $\pm$ 104.02	17.77 $\pm$ 5.93	14.48 $\pm$ 5.45
对照组	20	304.50 $\pm$ 92.28	292.84 $\pm$ 74.57	17.36 $\pm$ 4.73	15.25 $\pm$ 4.47

经过重复测量数据的两因素两水平分析,按  $\alpha=0.05$  分析,治疗前后的 Scr 的主效应有显著差别( $F=1457.43, P=0.000$ ),治疗组和对照组治疗前后的 Scr 变化幅度有显著差别( $F=250.27, P=0.000$ ),说明治疗组 Scr 下降幅度大于对照组。

治疗前后的 Bun 的主效应有显著差别( $F=429.59, P=0.000$ ),治疗组和对照组治疗前后的 Bun 变化幅度相比有统计学意义( $F=20.57, P=0.000$ ),说明治疗组 BUN 下降幅度大于对照组。

2.4 两组治疗前后坐位血压的变化

治疗组与对照组治疗前、后坐位血压的变化,见表 3。

治疗组用药后,坐位收缩压和舒张压治疗后与治疗前相比,具有非常显著差异( $P<0.01$ )。对照组用药后,坐位收缩压和舒张压治疗后与治疗前相比,无明显差异( $P>0.05$ )。

表 3 两组治疗前、后坐位血压( $\bar{x}\pm s$ )的变化 kPa

组别	n	治疗前		治疗后	
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
治疗组	60	21.3 $\pm$ 1.93	13.7 $\pm$ 0.76	18.6 $\pm$ 1.99 <sup>1)</sup>	12.3 $\pm$ 1.02 <sup>1)</sup>
对照组	20	21.6 $\pm$ 2.28	14.2 $\pm$ 0.82	20.5 $\pm$ 2.29 <sup>2)</sup>	14.8 $\pm$ 1.32 <sup>2)</sup>

与治疗前比较 1) $P<0.01$ ;与治疗前比较 2) $P>0.05$

2.5 对血钾、钠、氯及 24 h 尿蛋白定量及心电图、心率的影响

治疗组与对照组治疗前、后血钾、钠、氯及 24 h 尿蛋白定量的变化,见表 4。

两组血钾、钠、氯治疗后与治疗前相比无明显变化( $P>0.05$ )。治疗组用药后 24 h 尿蛋白定量较治疗前显著减少( $P<0.01$ ),而对照组用药前后 24 h 尿蛋白定量无显著差异( $P>0.05$ )。两组治疗前后体格检查、心电图及心率均无显著性变化。有 15 例表现为轻度困倦乏力、头晕、关节痛、腹泻、胃不适,无干咳及水肿发生。

3 讨论

CRF 病理损害呈进行性发展,肾小球硬化和肾小管间质纤维化是其主要病理损害<sup>[3]</sup>。目前西医主要限制蛋白摄入,控制高血压,纠正贫血等治疗,对延缓 CRF 的进展起到一定的作用,但作用有限。中医运用健脾利湿,降逆化浊等治法延缓 CRF 的进程也取得一定的效果<sup>[4-5]</sup>。

血管紧张转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB),不仅可以降低肾性高血压,还有一定的肾脏保护作用<sup>[6-10]</sup>。其作用机制不但与降低肾性高血压有关,还可能与激活某些细胞因子或信号传导途径而起到肾脏保护有关。氯沙坦(losartan)为非肽类高选择性血管紧张素 II-1 型受体(AT1)阻滞剂,有理想的血压控制及良好的肾脏保护作用。氯沙坦药物达峰时间为 2~4 h,半衰期 8 h,70%以原型经胆汁排泄,30%经尿排出。文献报道治疗原发性高血压其与 ACEI、钙离子拮抗剂及利尿剂等疗效相当,且耐受性良好。有文献研究其用量与降压效果和肾脏保护的关系以及耐受性问题<sup>[11-12]</sup>。我们也有相关研究 ARB 治疗肾性高血压的疗效观察,该研究中证实 ARB 能有效降低肾性高血压,同时也可以减少慢性肾脏疾病者的尿蛋白量,表现出了一定肾脏保护作用<sup>[13]</sup>。

中医认为 CRF 在属“虚劳”、“关格”、“水肿”等范畴,其根本为脾肾不足、气血两亏。其病机为本虚标实。本虚以脾

表 4 两组内治疗前、后血钾、钠、氯及 24 h 尿蛋白定量( $\bar{x}\pm s$ )的变化

组别		<i>n</i>	<i>c</i> (K <sup>+</sup> )/(mmol·L <sup>-1</sup> )	<i>c</i> (Na <sup>+</sup> )/(mmol·L <sup>-1</sup> )	<i>c</i> (Cl <sup>-</sup> )/(mmol·L <sup>-1</sup> )	<i>m</i> (24 h 尿 pro)/g
治疗组	治疗前	60	4.25 ± 0.37	139.72 ± 4.17	101.71 ± 3.32	2.78 ± 1.32
	治疗后	60	4.32 ± 0.42 <sup>2)</sup>	138.21 ± 4.11 <sup>2)</sup>	101.72 ± 3.84 <sup>2)</sup>	0.56 ± 0.32 <sup>1)</sup>
对照组	治疗前	20	4.13 ± 0.52	138.32 ± 3.31	102.21 ± 2.32	2.95 ± 1.38
	治疗后	20	4.35 ± 0.65 <sup>2)</sup>	139.21 ± 3.85 <sup>2)</sup>	101.87 ± 3.12 <sup>2)</sup>	2.96 ± 1.15 <sup>2)</sup>

与治疗前比较 1) $P<0.01$ ,与治疗前比较 2) $P>0.05$

肾虚衰为主,标实则为水湿、浊毒、瘀血。从其病变进程来看往往是因虚致实,继而虚中夹实,湿浊瘀阻<sup>[14]</sup>。肾衰方是笔者临床应用多年的经验方,用于治疗慢性肾功能衰竭,对延缓肾功能的恶化有一定的疗效<sup>[15]</sup>。方中的大黄除有通腑泻浊,活血通络,降低Scr、BUN等浊毒作用外,而且有抗凝、降粘、抗炎及调整脂质代谢紊乱,对多种细胞因子及多肽生长因子均有抑制作用,抑制系膜细胞增殖及肾小管高代谢,抑制肾小管间质的炎症<sup>[16-17]</sup>。黄芪补气固表,利尿托毒,排脓,敛疮生肌。用于气虚乏力中气下陷,久泻脱肛,便血崩漏,表虚自汗及气虚水肿等。现代药理研究证实黄芪具有明显降低尿蛋白,提高免疫功能作用,保护肾脏作用,且可改善糖尿病肾病肾血流动力学改变,部分纠正肾脏代偿的高灌注、高滤过状态<sup>[18]</sup>。山萸肉补益肝肾,收敛固涩。茯苓健脾补中,利水渗湿,利水而不伤正。怀山药平补肺脾肾三脏,具益气养阴之功;全方共奏健脾利湿,降逆化浊之功。

本研究结果表明,氯沙坦配合中药肾衰方治疗慢性肾功能不全,可以有效降低慢性肾功能不全患者的血肌酐、尿素氮水平,且比尿毒清组更为明显。氯沙坦配合中药肾衰方治疗可以明显减少慢性肾衰患者尿蛋白的漏出量,而大量蛋白尿是促使肾功能恶化和慢性肾脏病进展的重要因素之一,二者配合使用具有明确的降压效果,临床实验证实氯沙坦配合中药肾衰方有良好的肾脏保护作用。但是由于目前学术界对慢性肾功能衰竭治疗研究的终点有不同观点,本研究尚有待进一步摸索完善。

### 【参考文献】

- [1] NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2002, 39 (suppl 1): S1 - S266.
- [2] 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 - 165.
- [3] KLAHR S, SCHREINER C, ICHIKAWA I. The progression of renal disease [J]. N Engl J Med, 1988, 318 (25): 1657 - 1661.
- [4] 姜宏军, 徐蓉娟. 温潜健脾化痰泄浊方治疗慢性肾功能不全临床观察 [J]. 上海中医杂志, 2008, 42 (4): 36 - 38.
- [5] 余月明, 崔建强, 张凡, 等. 健脾利湿、活血化浊中药延缓慢性肾功能衰竭 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (10): 727 - 728.
- [6] 冯烈, 罗璐, 卢筱华. 福辛普利对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2001, 22 (4): 35 - 39.
- [7] MARKHAM A, GOA K L. Valsartan a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension [J]. Drugs, 1997, 54 (2): 299 - 311.
- [8] HOLWERDA N J, FOGARI R, ANGELI P, et al. Valsartan, a new angiotensin antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril [J]. J Hypertens, 1996, 14 (9): 1147 - 1151.
- [9] NAVIS G, KRAMER A B, DE JONG P E. High-dose ACE inhibition: Can it improve renoprotection? [J]. Am J Kidney, 2002, 40 (3): 664 - 666.
- [10] 张训. 肾脏保护 (Renoprotection) [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4 (4): 187 - 189.
- [11] ADAM J, WEINBERG, DION H. et al. Weinberg. safety and tolerability of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease: A pilot study [J]. Am J Nephrol, 2004, 24 (3): 340 - 345.
- [12] NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blockers and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361 (8): 117 - 124.
- [13] 何淑贤, 孙升云, 凌汉新. 缬沙坦治疗肾性高血压 64 例临床观察 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23 (9): 975 - 976.
- [14] 孙升云, 杨钦河, 肖达民, 等. 慢性肾功能衰竭中医证候学的临床研究 [J]. 新中医, 2005, 37 (5): 30 - 31.
- [15] 孙升云, 叶任高, 魏连波. 老年慢性肾衰竭的中西医结合一体化治疗 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 5 (2): 118 - 120.
- [16] 陆保年. 大黄治疗慢性肾衰机理 [J]. 四川中医, 1992, 13 (2): 90.
- [17] 杨俊伟, 黎磊石. 大黄延缓慢性肾衰进展的实验研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 1993, 9 (2): 65 - 68.
- [18] 宋恩峰, 贾汝汉, 杨定平, 等. 黄芪对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨 [J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23 (10): 744 - 745.

[责任编辑: 陈咏梅]