自拟四维安肾饮改善慢性肾衰竭非透析患者微炎症状态的临床效果观察

赵会承[1]，赵艳梅[2]，贾荣梅[3]，李 辉[2]，朱 容[2]
（1. 衡水市第五人民医院内二科，河北衡水 053010；2. 衡水市第五人民医院内科，河北衡水 053010；
3. 衡水市第五人民医院普内科，河北衡水 053010）

摘要：目的 探讨四维安肾饮改善慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）非透析患者微炎症状态的临床效果。**方法** 选取2020年9月至2021年3月于衡水市第五人民医院门诊肾内科就诊的CRF非透析患者146例，随机分为对照组和观察组，每组73例。对照组予CRF常规综合治疗，观察组在对照组治疗基础上予四维安肾饮治疗。比较两组中医证候疗效、肾功能、电解质及微炎症指标。**结果** 观察组中医症候总有效率高于对照组（61.64% *vs* 45.21%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，观察组血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、超敏C反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、白介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α和单核细胞趋化蛋白（monocyte chemotactic protein，MCP）-1较治疗前下降，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。观察组BUN、Scr、hsCRP、IL-6、TNF-α及MCP-1均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 自拟四维安肾饮可有效减轻CRF非透析患者微炎症状态，改善中医症候及肾功能，延缓疾病进展。

关键词：四维安肾饮；慢性肾衰竭；微炎症；肾功能
中图分类号：R259；R256.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)11-1446-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.010

Effects of self-designed Siwei Anshenyin to reduce micro-inflammatory level in non-dialysis patients with chronic renal failure

ZHAO Huicheng[1], ZHAO Yanmei [2], JIA Rongmei [3], LI Hui[2], ZHU Rong[2]
(*1. Department of Internal Medicine Ⅱ, the Fifth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053010, Hebei Province, China;*
2. Department of Internal Medicine, the Fifth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053010, Hebei Province, China;
3. Department of General Internal Medicine, the Fifth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053010, Hebei Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical effects of Siwei Anshenyin on improving micro-inflammatory level in non-dialysis patients with chronic renal failure (CRF). ***Methods*** A total of 146 non-dialysis patients with CRF who visited the outpatient department of nephrology, the fifth people's hospital of Hengshui from September 2020 to March 2021 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 73 patients in each group. The control group was treated with CRF, and the observation group was treated with Siwei Anshenyin based on the control group. The efficacy evaluation of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, renal function, electrolytes and micro-inflammation indexes were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of TCM syndromes in the observation group was higher than that in the control group (61.64% *vs* 45.21%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)-α and monocyte chemotactic protein (MCP)-1 decreased compared with that before treatment. The differences were statistically significant ($P<0.05$). BUN, Scr, hsCRP, IL-6, TNF-α and MCP-1 in observation group were lower than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Siwei Anshenyin

收稿日期：2022-03-28；**修回日期：**2022-06-15
作者简介：赵会承，主任医师，研究方向：肾病诊治。
基金项目：河北省中医药管理局科研计划项目(2021367)

can effectively reduce the micro-inflammatory level of non-dialysis patients with CRF, improve TCM symptoms and renal function, and delay the progression of the disease.

Key words: Siwei Anshenyin; chronic kidney failure; micro-inflammatory; renal function

慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）属中医学中“水肿”“关格”“癃闭”“虚劳”“溺毒”等范畴，以脏腑功能虚损，尤其是脾肾虚损为主，复为六淫所伤，加上情志、劳累、病情迁延等因素，致正气虚衰、浊邪壅滞而引发诸证[1]。CRF 基本病机为正虚邪实，正虚是发病根本，脾肾虚弱是病机关键。现代医学中，CRF 是由各种慢性肾脏病引起的肾脏功能障碍，及由此导致的酸碱平衡失调、电解质紊乱、血压异常、氧化应激及微炎症状态等代谢紊乱[2]。其中，CRF 患者体内普遍存在微炎症状态已被证实，且随肾功能损害加重，微炎症水平越高，减轻微炎症水平有利于阻止病程进展[3]。虽然在中医学中无“微炎症状态”的说法，但普遍认为微炎症状态与 CRF 患者体内湿热、瘀血、浊毒等密切相关，常采用清热解毒、降逆化浊、补脾益肾等原则进行治疗[4]。

综合中医及现代医学对 CRF 发病机制及疾病进展的认识，我科提出了补脾益肾、降逆化浊、攻补兼施、阴阳并调之疗法，另外参照近贤王少华先生运用四维汤的经验和吴雄志教授创制的安肾饮治疗肾功能不全的经验[5-6]，研制出四维安肾饮，以此为基本方随证加减用于 CRF 非透析患者，探讨其在减轻微炎症状态、改善肾功能等方面疗效，现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月至 2021 年 3 月于衡水市第五人民医院门诊肾内科就诊的 CRF 非透析患者为研究对象。以疗效为观测结局指标，根据样本量计算公式[7]，$n = [2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times P(1 - P)]/(P_1 - P_2)^2$，参照预实验，预计 $P_1 = 0.86$，$P_2 = 0.6$，设双侧 $\alpha = 0.05$，$\beta = 0.1$，$P = (P_1 + P_2)/2$，查表得 $Z_\alpha = 1.96$，$Z_\beta = 1.28$，确定每组样本至少为 62 例，考虑 10% 的脱落率，最终共纳入 146 例患者，根据病例入组自然顺序编号，将 146 例患者按照编号单双数分为观察组和对照组，其中单数为观察组、双数为对照组，每组各 73 例患者。

纳入标准：①年龄 18 ～ 70 周岁。②符合《肾脏病学》[8] 和《临床诊疗指南肾脏病分册》[9] 中 CRF 诊断标准，且估算肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）＞ 15 ml/(min·1.73m^2)。③未曾透析治疗。④对本研究知情同意。排除标准：①近 1 个月内发生感染性疾病，或近 1 个月内使用过抗生素。②正在使用中成药或中草药者。③合并其他系统严重疾病，如消化道出血、严重心脑血管、肝功能异常等。④正在使用激素或免疫抑制剂。⑤肾移植及精神异常者。⑥妊娠或哺乳期者。本研究经本院伦理委员会批准通过（2020-002）。

1.2 药品

四维安肾饮（中药配方颗粒，石家庄以岭药业股份有限公司）组成：炙大黄 10 g、附子 6 g、人参 15 g、熟地 15 g、苏叶 9 g、黄连 6 g、半夏 9 g、茯苓 9 g、竹茹 15 g、枳实 6 g、生姜 6 g、甘草 3 g。随证加减：脾肾气虚加黄芪 30 ～ 60 g；脾肾阳虚加淫羊藿 15 g、菟丝子 15 g；肝肾阴虚加山萸肉 15 g、女贞子 10 g、旱莲草 10 g；气阴两虚加黄精 15 g、麦冬 9 g、五味子 6 g；湿浊重加土茯苓 30 g；湿热加茵陈 10 g、猪苓 10 g；瘀血加水蛭 3 g、桃仁 10 g、三棱 6 g。

1.3 治疗方法

对照组予 CRF 常规综合治疗：①饮食营养指导，即低盐、低脂、限量优质蛋白饮食，避免摄入高磷、高钾食物或将食物去磷、去钾处理后食用。②西药治疗，控制血压、纠正肾性贫血及矿物质骨代谢异常、护肾排毒及改善循环等。观察组在对照组治疗基础上予以四维安肾饮治疗，一日 1 剂，在我院智能中

药房取颗粒剂后 400 ml 温水冲开，分早、晚两次饭后 0.5 ～ 1 h 口服。所有患者均连续治疗 12 周。

1.4 观察指标

1.4.1 主要疗效指标

中医证候疗效。根据 2015 年《中药新药临床研究指导原则（试行）》[10] 中《中医慢性肾衰主要症状积分表》进行中医证候疗效评价。显效：临床症状积分减少≥ 60%；有效：临床症状积分减少≥ 30%；稳定：临床症状有所改善，积分减少＜ 30%；无效：临床症状无改善或加重。中医证候总疗效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.4.2 次要疗效指标

肾功能和电解质：分别于治疗前、后抽取清晨空腹外周静脉血标本，采用全自动生化分析仪（URIT-8036，桂林优利特医疗电子有限公司）检测血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、血钠、血钾及血磷，GFR 根据慢性肾脏病流行病学公式计算（罗氏酶法）[9]：151（女性）或 149（男性）×（Scr/0.7）－ 0.328×（0.993）× 年龄。

微炎症指标：分别于治疗前、后抽取清晨空腹外周静脉血标本，检测超敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hsCRP）、白介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 和单核细胞趋化蛋白（monocyte chemotactic protein，MCP）-1，采用免疫透射比浊法（SBA-733 半自动生化分析仪，长春赛诺迈德医学技术有限责任公司）测定 hsCRP，采用酶联免疫吸附测定试剂盒（上海酶联生物科技有限公司）检测 IL-6、TNF-α 及 MCP-1。

1.5 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件分析数据，计量资料如符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，采用配对 t 检验或独立样本 t 检验；如不符合正态分布，采用中位数和四分位间距表示，组间比较采用秩和检验；计数资料以 n（%）表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入患者包含男性 81 例，女性 65 例，年龄为 47 ～ 68 岁，平均年龄为（59.33±9.27）岁，GFR 20.62 ～ 41.49 ml/（min·1.73m^2）之间，平均 GFR（27.52±5.95）ml/（min·1.73m^2）；CRF 原发病包括肾小球肾炎（glomerulonephritis，GN）73 例，糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）35 例，高血压肾损害 32 例，其他 6 例。两组在性别、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、GFR 及原发病方面差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 中医证候疗效比较

观察组显效 21 例（28.77%），有效 24 例（32.88%），稳定 17 例（23.29%），无效 11 例（15.07%），总有效 45 例（61.64%）；对照组显效 15 例（20.55%），有效 18 例（24.66%），稳定 24 例（32.88%），无效 16 例（21.92%），总有效 33 例（45.21%）。观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄/岁	性别（男/女）/n（%）	GFR/ml（min·1.73m^2）$^{-1}$	BMI/kg·m^{-2}	原发病/n（%）			
					GN	DN	高血压肾损害	其他
对照组（n=73）	60.15±10.03	43（58.90）/30（41.10）	28.61±6.65	22.13±1.76	32（43.84）	20（27.40）	19（26.03）	2（2.74）
观察组（n=73）	59.27±9.82	38（52.05）/35（47.95）	27.14±5.88	22.49±1.68	41（56.16）	15（20.55）	13（17.81）	4（5.48）
t/χ^2值	0.536	0.693	1.415	−1.264	3.640			
P值	0.593	0.405	0.159	0.208	0.303			

2.3 肾功能和电解质比较

治疗后，观察组 BUN 和 Scr 较治疗前下降（$P<0.05$），GFR 较治疗前上升；观察组 BUN、Scr 低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 微炎症指标比较

治疗后，观察组 hsCRP、IL-6、TNF-α 和 MCP-1 较治疗前下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组 hsCRP、IL-6、TNF-α 和 MCP-1 低于对照组，差异有统计学意义 MCP，见表 3。

3 讨论

《景岳全书·本草正·附子》云："夫人参、熟地、附子、大黄，实乃药中之四维"。附子乃百药之长，回阳药之首；大黄急下存阴，荡涤一切积滞；人参大补元气，安五脏，定魂魄之要药；熟地温补精血之魁首；此四药大补、大泻、大热、大寒，用之得当，确可起死人肉白骨，故用此四味组方，名为四维汤。

CRF 患者病程迁延，正虚邪实，脾肾阳弱，湿浊内蕴，血瘀阻络，升降逆乱。本研究中自拟四维安肾饮以附子温肾阳，壮命火以主气化；大黄涤荡泄浊，推陈致新以除实邪；人参、熟地，一益后天，一滋先天，前者补气，后者养血，以此脾肾同治；佐以苏叶、黄连、半夏、茯苓、竹茹、枳实等，行气降逆，祛湿化浊，其中半夏、茯苓、竹如、枳实是温胆汤之主药，和胃降逆，理气化痰，可针对 CRF 患者常出现的恶心呕吐、纳差、腹胀、乏力等水毒湿浊潴留之病机。本方诸药合用，可起补脾益肾，

表 2 两组肾功能和电解质比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of renal function and electrolytes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	BUN/mmol·L^{-1}		Scr/μmol·L^{-1}		GFR/ml（min·1.73m^2）$^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=73）	21.47±4.25	17.97±3.97*	227.48±26.25	208.76±24.58*	26.63±5.81	28.21±5.47
对照组（n=73）	20.86±4.18	20.92±4.22	223.54±24.83	220.49±25.60	27.52±6.01	27.34±5.89
t值	0.874	−4.350	0.932	−2.824	−0.910	0.925
P值	0.384	＜0.001	0.353	0.005	0.364	0.357
组别	血钠/mmol·L^{-1}		血钾/mmol·L^{-1}		血磷/mmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=73）	138.54±2.18	138.67±2.14	4.17±0.71	4.05±0.73	1.67±0.62	1.63±0.67
对照组（n=73）	138.26±2.15	138.49±2.06	4.09±0.64	4.11±0.69	1.64±0.59	1.66±0.65
t值	0.781	0.518	0.715	−0.510	0.299	−0.275
P值	0.436	0.605	0.476	0.611	0.765	0.784

注：较治疗前，*P＜0.05

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05

表 3 两组微炎症指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of microinflammatory indicators between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	hsCRP/mg·L^{-1}		IL-6/ng·L^{-1}		TNF-α/ng·L^{-1}		MCP-1/μg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=73）	6.59±1.33	4.27±1.25*	37.88±7.29	26.54±6.89*	52.41±5.25	45.53±5.09*	359.43±46.62	307.58±51.33*
对照组（n=73）	6.62±1.37	6.51±1.30	38.52±6.91	38.05±7.03	53.07±5.11	52.36±5.43	362.66±48.12	360.49±50.38
t值	−0.134	−10.612	−0.544	−9.991	−0.770	−7.841	−0.412	−6.285
P值	0.894	＜0.001	0.587	＜0.001	0.443	＜0.001	0.681	＜0.001

注：较治疗前，*P＜0.05

Note: *vs* before treatment, *P＜0.05

降逆化浊，攻补兼施，阴阳并调之效。本研究结果显示，观察组中医症候总有效率高于对照组，治疗后观察组 BUN、Scr 较治疗前明显下降，GFR 轻度上升，在改善肾功能方面明显优于对照组。说明加用自拟四维安肾饮后，可有效改善 CRF 患者中医症候和肾功能；同时，两组电解质指标在组内、组间比较差异均无统计学意义，说明 CRF 患者使用此方具有一定安全性，因中、晚期肾功能不全易出现高钾血症、高磷血症等电解质紊乱的状况，使用中草药时需注意防范。本研究中的四维安肾饮的各味中药均为颗粒剂，一定程度上可减少服用中草药引起的高钾血症。

中医虽无“微炎症状态”一词，但现代普遍认为 CRF 患者体内微炎症状态与湿热、瘀血、浊毒等实邪密切相关。四维安肾饮中大黄、黄连、半夏、茯苓、竹茹、枳实等具有清热解毒、祛瘀除湿、行气降浊功效；附子与地黄配用，一壮肾阳，一滋肾阴，使先天阴阳协调，司开阖之职，主气化之能，促水液代谢正常。现代药理学亦证实大黄中的蒽醌衍生物、苯丁酮、单宁、土大黄苷元、多糖等化学成分具有免疫调节、抑制细胞炎症因子分泌等功能[11]，附子、人参、地黄等亦被证实可抑制外周血单核细胞、TNF-α 等细胞因子分泌，减轻氧化应激和微炎症反应[12]。

在本研究结果中，加用四维安肾饮的观察组治疗后 hsCRP、IL-6、TNF-α 和 MCP-1 较治疗前显著下降，且观察组上述指标明显低于对照组。说明自拟四维安肾饮可有效降低 CRF 非透析患者的微炎症水平。hsCRP 是微炎症状态的最敏感指标，IL-6 是重要的促炎因子，TNF-α 和 MCP-1 是重要的炎症细胞因子[13]。四维安肾饮补脾益肾、降逆化浊、攻补兼施，使湿热、瘀血、浊毒、水湿等与微炎症密切相关的实邪得以肃清，故 hsCRP、IL-6、TNF-α 和 MCP-1 等炎症细胞因子水平下降。

4 结论

自拟四维安肾饮阴阳并调、攻补兼施，可有效减轻 CRF 非透析患者的微炎症状态，改善中医症候和肾功能，有利于延缓慢性肾脏疾病进展。

参考文献：

[1] 洪琪, 王琛. 王琛教授应用正本清源法治疗慢性肾衰竭经验[J]. 河北中医, 2019, 41(9): 1297-1300.
[2] 陈小永, 宋军营, 王自闯. 炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6254-6256.
[3] 刘兴国, 曹繁华, 付明洁. 黄连温胆汤联合前列地尔治疗慢性肾衰疗效及对肾功能、氧化应激指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2211-2213.
[4] 王建新. 建和汤联合灌肠治疗对Ⅰ～Ⅲ期慢性肾功能衰竭及微炎症状态的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(6): 119-121.
[5] 严志林, 王冠华. 王少华. 治疗慢性肾功能衰竭的经验[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 516-517.
[6] 付连进. 自拟安肾饮治疗早期糖尿病肾病的疗效以及对尿微量白蛋白指标的影响[J]. 光明中医, 2015, 30(6): 1227-1229.
[7] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 10: 1569-1571.
[8] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1435-1442.
[9] 中华医学会. 临床诊疗指南肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 227.
[10] 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: 156.
[11] 温伟伦, 吴艳华, 蔡兰花. 大黄水煎液灌肠对慢性肾衰竭及微炎症状态的影响[J]. 中医临床研究, 2018, 10(25): 15-17.
[12] 程小丽, 杨世峰, 师锁江, 等. 黄芪附子方治疗慢性肾功能衰竭维持性血液透析疗效及对患者氧化应激、微炎症反应和生活质量的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(10): 1436-1439.
[13] 蒋丽君, 薛红良. 大黄附子细辛汤对脾肾阳虚型慢性肾衰竭的疗效及微炎症状态的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(5): 36-38.

（编辑：虞 瑛）