

清肾颗粒对慢性肾功能衰竭急剧加重湿热证患者 肿瘤坏死因子及其受体的干预作用

王亿平, 茅燕萍, 曹恩泽, 方 琦, 胡顺金, 张 莉

(安徽中医学院第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

【摘要】 目的: 观察慢性肾功能衰竭(CRF)急剧加重湿热证患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFR I) 水平及清肾颗粒的干预作用。方法: 60 例 CRF 急剧加重湿热证患者随机分为治疗组和对照组, 各 30 例, 并选取 20 名健康体检者作为正常人组。治疗组与对照组均使用中药解毒泄浊 II 号保留灌肠, 治疗组加用清肾颗粒, 每次 2 袋, 每日 3 次。检测治疗组与对照组治疗前后 TNF- α 、sTNFR I 水平变化情况, 并与正常人组比较。结果: 治疗组临床疗效和中医证候疗效总有效率(80.00%和 83.33%)明显高于对照组(53.33%和 56.67%), 两组比较差异均有显著性(P 均 <0.05)。CRF 急剧加重湿热证患者治疗前血清 TNF- α 、sTNFR I 水平明显高于正常人组(P 均 <0.01); 治疗组治疗后患者血清 TNF- α 、sTNFR I 下降(P 均 <0.05); 对照组治疗前后差异均无显著性(P 均 >0.05)。两组治疗后比较, 治疗组患者血清 TNF- α 、sTNFR I 水平较对照组明显下降(P 均 <0.05), CRF 急剧加重湿热证患者治疗前中医证候积分、SCr、血清 TNF- α 、sTNFR I 之间均呈明显正相关(P 均 <0.05)。结论: CRF 急剧加重湿热证患者血清 TNF- α 、sTNFR I 水平明显升高, 清肾颗粒可降低其水平, 改善肾功能, 减轻临床症状。

【关键词】 肾功能衰竭, 慢性; 急剧加重; 湿证; 热证; 肿瘤坏死因子; 可溶性受体; 清肾颗粒

中图分类号: R285.6; R256.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)03-0135-04

Effect of Qingshen granule (清肾颗粒) on serum tumor necrosis factor - α and soluble tumor necrosis factor receptor I in patients with sharp deterioration damp-heat syndrome (湿热证) of chronic renal failure
WANG Yi-ping, MAO Yan-ping, CAO En-ze, FANG Qi, HU Shun-jin, ZHANG Li. First Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China

【Abstract】 **Objective:** To observe the changes of serum tumor necrosis factor - α (TNF- α) and soluble tumor necrosis factor receptor I (sTNFR I) in patients with sharp deterioration damp-heat syndrome (DHS, 湿热证) of chronic renal failure (CRF), and the curative efficacy of Qingshen granule (QSG, 清肾颗粒) on it. **Methods:** Sixty cases with sharp deterioration DHS of CRF were randomly divided into treatment group ($n=30$) and control group ($n=30$); a normal control group ($n=20$) was set up. The treatment group and control group were treated with traditional Chinese medicine Jiedu Xiezhuo II (解毒泄浊 II 号) through enema. Simultaneously QSG was additionally administered in the treatment group with 2 dosages at each time for 3 times a day. The levels of serum TNF- α and sTNFR I were observed in all cases before and after therapy, and compared with those in the normal control group. **Results:** The total clinical effective rate and the rate of improvement of traditional Chinese medical syndrome manifestations were significantly higher in the treatment group (80.00% and 83.33%) than those of the control group (53.33% and 56.67%), and there were significant differences between the two groups (both $P<0.05$). The levels of serum TNF- α and sTNFR I in patients with sharp deterioration DHS of CRF were obviously higher before treatment compared to those of the normal control group (both $P<0.01$). The levels of serum TNF- α and sTNFR I in the treatment group obviously decreased after treated with QSG (both $P<0.05$), but there was no significant difference in the control group before and after treatment (both $P>0.05$). Compared to the control group, after treatment the levels of serum TNF- α and sTNFR I were markedly decreased in the treatment group (both $P<0.05$). There was significant positive correlation among syndrome integral, serum creatinine (SCr), serum TNF- α and sTNFR I in patients with sharp deterioration DHS of CRF before treatment (all $P<0.05$). **Conclusion:** The cases with sharp deterioration DHS of CRF have high serum TNF- α and sTNFR I levels. QSG could reduce the levels of serum TNF- α and sTNFR I, improve renal function, and ameliorate clinical symptoms.

【Key words】 chronic renal failure; sharp deterioration; damp syndrome; heat syndrome; tumor necrosis factor; soluble tumor necrosis factor receptor; Qingshen granule

在对清肾汤的临床研究中发现,该方剂可明显改善慢性肾功能衰竭(CRF)急剧加重湿热证患者的临床表现及血瘀证的病理状态,降低血肌酐(SCr)水平,对急性恶化的肾功能有一定的逆转作用^[1,2];并且能显著降低 CRF 急剧加重湿热证患者血清瘦素水平,下调机体内炎症细胞因子白细胞介素-6(IL-6)的分泌,从而纠正患者的营养不良状态,调节机体免疫功能,抑制炎症反应,降低肾脏组织的病理损害效应^[3]。在此基础上,我们将清肾汤制成清肾颗粒,观察了 60 例 CRF 急剧加重湿热证患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFR I)水平的变化,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

1.1.1 西医诊断标准:参照《原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要》所定 CRF 诊断及分期标准选择病例^[4],凡合并下列表现之一即判定为 CRF 急剧加重:感染、代谢性酸中毒、电解质紊乱、血压未得到良好控制[高于 150/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)]、高凝或高粘滞状态、血容量不足、组织创伤、大出血、基础病复发或加重^[5]。

1.1.2 中医辨证标准:参照《中药新药治疗慢性肾功能衰竭临床研究指导原则》^[6],凡有恶心、呕吐、身重困倦、食少纳呆、口干、口苦、脘腹胀满、口干黏腻、舌苔黄腻等表现者,即判定为 CRF 湿热证。

1.1.3 中医症状量化评分标准^[6]:轻度计 2 分,中度计 4 分,重度计 6 分,舌苔黄腻计 1 分。

1.1.4 病例纳入和排除标准

1.1.4.1 纳入标准:符合 CRF 急剧加重诊断标准及湿热证辨证标准的住院患者。

1.1.4.2 排除标准:①不符合纳入标准者;②进行替代治疗(血液透析、腹膜透析)者;③未按规定服药而影响疗效判定者;④资料不全,无法判断疗效者。

1.2 研究对象及分组

1.2.1 病例分组:68 例 CRF 急剧加重湿热证患者为我院 2005 年 1—12 月住院患者,按其入院先后顺序编为 1~68 号,取随机数字表^[7]第 35 行第 1 列~第 37 行第 18 列计 68 个随机数字,单数为治疗组,双数为对照组。治疗过程中失访及行替代治疗患者 8 例,其中治疗组 4 例,对照组 4 例;最后实际完成病例 60 例,其中治疗组 30 例,对照组 30 例。治疗组中男 17 例,女 13 例;年龄 18~76 岁,平均(51.42±

20.20)岁;慢性肾炎 19 例,高血压肾病 6 例,糖尿病肾病 1 例,痛风性肾病 3 例,狼疮性肾病 1 例;病程 2 个月~8 年;CRF 代偿期 4 例,失代偿期 10 例,衰竭期 12 例,尿毒症期 4 例。对照组中男 17 例,女 13 例;年龄 21~80 岁,平均(50.91±16.60)岁;慢性肾炎 17 例,高血压肾病 6 例,糖尿病肾病 3 例,痛风性肾病 1 例,多囊肾 2 例,缺血性肾病 1 例;病程 3 个月~7 年;CRF 代偿期 5 例,失代偿期 11 例,衰竭期 10 例,尿毒症期 4 例。两组患者性别、年龄、基础疾病、病程、病情等经统计学处理差异无显著性(P 均 >0.05),具有可比性。

1.2.2 正常人组:20 名同期来我院体检者为正常人组,皆无心、肝、肾等重要脏器疾病。其中男 12 名,女 8 名;年龄 20~68 岁,平均(42.35±15.17)岁。

1.3 治疗方法:治疗组和对照组患者均用解毒泄浊 I 号(生大黄、煅龙骨、煅牡蛎、槐米、六月雪、土茯苓、全蝎、地龙等)配液 150 ml 保留灌肠,每日 1 次,并根据导致 CRF 急剧加重的诱因,分别给予相应的西药抗感染、降压、纠正电解质紊乱及酸碱失衡等治疗。同时,治疗组加服清肾颗粒(组方:白花蛇舌草、丹参、茵陈、益母草、薏苡仁、黄连、白豆蔻、猪苓、茯苓、扁豆、泽泻、车前草、白术、生大黄),每次 2 袋(含生药 20 g),每日 3 次。对照组不服用清肾颗粒,继续上述治疗。两组疗程均为 1 个月,并注意两组在治疗合并症时用药种类与剂量方面的均衡性,不使用其他影响肾功能的药物。

1.4 观察指标:①治疗前后 SCr 变化情况;②治疗前后中医证候积分变化情况;③治疗前后 TNF- α 、sTNFR I 变化情况。正常人组于体检时取血检测其血清 TNF- α 、sTNFR I 水平。

1.5 疗效判定标准:依据《中药新药治疗 CRF 临床研究指导原则》制定标准判定^[6]。

1.5.1 临床疗效判定:分显效、有效、稳定和无效。

1.5.2 证候疗效判定标准:分为临床痊愈、显效、有效和无效。

1.6 统计学处理^[7]:计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验;等级资料用 Ridit 分析;计数资料用 χ^2 检验;直线相关分析采用 Pearson 法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床及中医证候疗效比较(表 1):Ridit 分析结果显示,治疗组临床及中医证候疗效均明显高于对照组(P 均 <0.05)。

2.2 两组患者治疗前后血清 TNF- α 、sTNFR I 水

基金项目:安徽省重点科研项目(05023087)

作者简介:王亿平(1963-),男(汉族),北京人,主任医师。

表 1 两组患者临床及中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect and traditional Chinese medicine syndrome manifestations between two groups										
组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]				总有效率	中医证候疗效[例(%)]			
		显效	有效	稳定	无效		临床痊愈	显效	有效	无效
治疗组	30	6(20.00)	7(23.33)	11(36.67)	6(20.00)	24(80.00)	3(10.00)	8(26.67)	14(46.67)	5(16.67)
对照组	30	2(6.67)	5(16.67)	9(30.00)	14(46.67)	16(53.33)	2(6.67)	6(20.00)	9(30.00)	13(43.33)

注:Ridit 分析,两组比较: $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后血 TNF- α 、sTNFR I 的水平变化及与正常人的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes in serum TNF- α and sTNFR I levels before and after treatment between two groups and comparison with normal control group($\bar{x}\pm s$)						ng/L	
组别	例数 (例)	TNF- α		sTNFR I		治疗前	治疗后
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
正常人组	20	67.81 $\pm$ 20.20		2507.89 $\pm$ 227.51			
治疗组	30	145.77 $\pm$ 26.29 [*]	128.98 $\pm$ 24.27 ^{*#}	4089.54 $\pm$ 255.69 [*]	3939.31 $\pm$ 272.64 ^{*#}		
对照组	30	143.43 $\pm$ 22.98 [*]	142.93 $\pm$ 28.95	4092.92 $\pm$ 239.66 [*]	4085.25 $\pm$ 291.58		

注:与正常人组比较:^{*} $P<0.01$;与对照组比较:^{*} $P<0.05$;与本组治疗前比较:[#] $P<0.05$

表 3 CRF 急剧加重湿热证患者治疗前中医证候积分、SCr 与 TNF- α 和 sTNFR I 的水平情况($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Levels of symptom integral, SCr, TNF- α and sTNFR I before treatment in 60 cases with sharp deterioration DHS of CRF($\bar{x}\pm s$)					
CRF 分期	例数(例)	中医证候积分(分)	SCr(μ mol/L)	TNF- α (ng/L)	sTNFR I (ng/L)
代偿期	9	19.67 $\pm$ 3.74	163.86 $\pm$ 10.22	123.25 $\pm$ 9.04	3811.88 $\pm$ 178.78
失代偿期	21	25.67 $\pm$ 4.12	305.19 $\pm$ 76.79	140.32 $\pm$ 16.14	4051.98 $\pm$ 250.77
衰竭期	22	34.91 $\pm$ 5.07	578.71 $\pm$ 99.16	145.85 $\pm$ 23.18	4168.12 $\pm$ 178.34
尿毒症期	8	41.25 $\pm$ 1.98	854.74 $\pm$ 161.00	178.95 $\pm$ 22.24	4297.07 $\pm$ 158.82

平比较(表 2);治疗组、对照组治疗前血清 TNF- α 、sTNFR I 水平均明显高于正常人组(P 均 <0.01);治疗组治疗后血清 TNF- α 和 sTNFR I 水平均较治疗前明显下降(P 均 <0.05),而对照组治疗前后差异无显著性(P 均 >0.05)。两组治疗后比较,治疗组血清 TNF- α 和 sTNFR I 水平均较对照组明显下降(P 均 <0.05)。

2.3 60 例 CRF 急剧加重湿热证患者治疗前中医证候积分、SCr、血清 TNF- α 、sTNFR I 水平间相关性(表 3,图 1~6):治疗前 CRF 各期患者中医证候积分与 SCr 水平呈明显正相关,与血清 sTNFR I 浓度呈明显正相关,血清 sTNFR I 浓度与 TNF- α

浓度呈明显正相关,血清 TNF- α 浓度与 SCr 水平呈明显正相关,血清 sTNFR I 浓度与 SCr 水平呈明显正相关,血清 TNF- α 浓度与中医证候积分呈明显正相关(P 均 <0.05)。

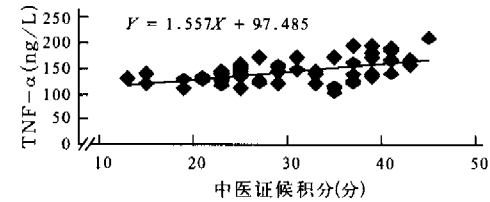


图 2 60 例患者中医证候积分与 TNF- α 相关性分析
Figure 2 Correlation analysis of symptom integral and serum TNF- α in 60 cases

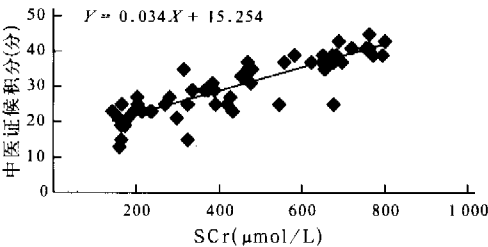


图 1 60 例患者血 SCr 与中医证候积分相关性分析
Figure 1 Correlation analysis of SCr and symptom integral in 60 cases

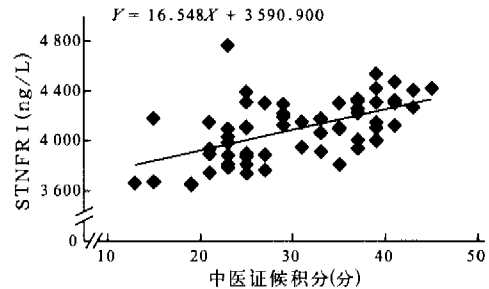


图 3 60 例患者中医证候积分与 sTNFR I 相关性分析
Figure 3 Correlation analysis of symptom integral and serum sTNFR I in 60 cases

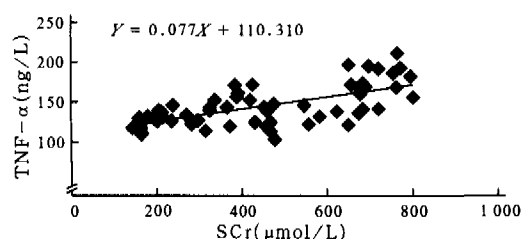


图 4 60 例患者血 SCr 与 TNF-α 相关性分析

Figure 4 Correlation analysis of SCr and serum TNF-α in 60 cases

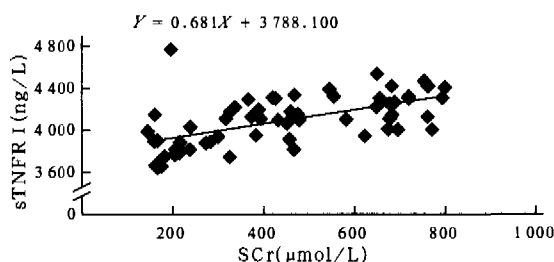


图 5 60 例患者血 SCr 与 sTNFR I 相关性分析

Figure 5 Correlation analysis of SCr and serum sTNFR I in 60 cases

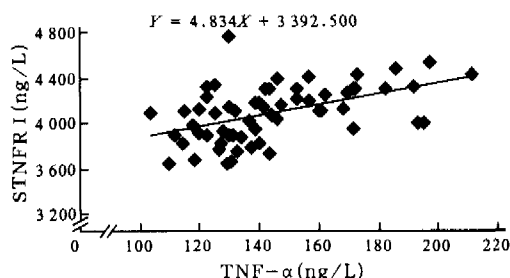


图 6 60 例患者血 TNF-α 与 sTNFR I 相关性分析

Figure 6 Correlation analysis of serum TNF-α and sTNFR I in 60 cases

3 讨论

TNF 参与了机体的炎症和免疫应答调节^[8]。TNF-α 使炎症细胞聚集在肾脏,刺激成纤维细胞的增生,促进纤维化,最终使肾小球硬化、间质纤维化,发展为 CRF^[9]。本研究结果显示,CRF 急剧加重湿证患者 TNF-α 水平明显高于正常人,并随肾功能恶化逐渐升高,且与 SCr 水平呈明显正相关;同时与湿证中医证候积分呈显著正相关,因此,可以作为监测 CRF 病情的重要指标,与文献^[10]报道一致。

sTNFR I 来源于细胞膜 TNFR-p55,在体内

与靶细胞膜 TNFR 竞争结合 TNF,从而阻断 TNF 活性,又称为“天然的”TNF 抑制剂^[11]。TNF-α 与 sTNFR I 保持动态平衡,以维持机体内环境稳定;同时 TNF-α-sTNFR I 系统也反映了机体的免疫状态。本实验结果显示,CRF 急剧加重湿证患者的 sTNFR I 水平明显高于正常人组,随着 CRF 患者病情的进展,sTNFR I 水平不断上升,且其水平与 SCr、TNF-α 水平呈明显正相关。

清肾颗粒由白花蛇舌草、生大黄、白术、扁豆、丹参、益母草、猪苓、茯苓等组成,具有清热、化湿、祛瘀的功效。临床观察中我们发现,清肾颗粒可明显减轻 CRF 患者临床症状,显著降低血清 TNF-α 和 sTNFR I 水平,这可能是由于清肾颗粒能有效抑制机体的炎症反应,调节患者的免疫系统功能,减少 TNF-α 的异常分泌和表达,拮抗 TNF-α 的生物学活性,促进 TNF-α-sTNFR I 的清除与排泄,从而减轻其对肾脏组织细胞的病理损害效应,延缓、阻止甚至逆转肾功能衰竭进行性加重。

参考文献:

- [1] 王亿平,曹恩泽,吕勇,等.清肾汤治疗慢性肾功能衰竭急剧加重湿证的疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,1999,6:154-156.
- [2] 王亿平,曹恩泽,吕勇,等.慢性肾功能衰竭急剧加重湿证血瘀状态及清肾汤干预作用的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7:203-205.
- [3] 王亿平,李文娟,曹恩泽,等.清肾汤对慢性肾衰竭急剧加重湿证患者血清瘦素和白细胞介素-6 的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12:71-75.
- [4] 王海燕,郑法雷,刘玉春,等.原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J].中华内科杂志,1993,32:131-134.
- [5] 沈庆法.中医临床肾脏病学[M].上海:上海科学技术文献出版社,1997:305-325.
- [6] 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.
- [7] 马斌荣.医学统计学[M].第3版,北京:人民卫生出版社,2001,256.
- [8] 孙卫民,王惠琴.细胞因子研究方法论[M].北京:人民卫生出版社,1999:443-458.
- [9] 李玲,邹万惠.肾小管间质内皮素 1、肿瘤坏死因子-α 的表达及其对离体肾间质成纤维细胞的影响[J].中华病理学杂志,1999,28:44-48.
- [10] 解汝娟,晋青,那士平.C-反应蛋白和肿瘤坏死因子与慢性肾功能衰竭[J].中国康复医学,2003,7:3023-3024.
- [11] 白岚,姜云飞.可溶性肿瘤坏死因子受体的检测及临床意义[J].国外医学·免疫学分册,1995,18:95.

(收稿日期:2006-03-05 修回日期:2006-04-28)

(本文编辑:李银平)

更正:本刊 2006 年第 2 期 105 页通讯作者胡健教授出生年为 1948 年,特此更正。