归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭临床研究

鲍朝利[1]，许贺娟[2]，李宇鹏[2]

1. 洛阳市第一人民医院肾内科，河南 洛阳 471000；2. 洛阳市中医院内科，河南 洛阳 471000

［摘要］**目的：**观察归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭（CRF）的临床疗效及对肾功能的影响。**方法：**采用随机数字表法将82例CRF患者分为治疗组与对照组各41例。对照组给予氢氯噻嗪治疗，治疗组给予归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗。比较2组治疗前后中医证候积分、肾功能指标和炎症因子水平，评估2组临床疗效与不良反应发生情况。**结果：**治疗组总有效率95.12%，高于对照组78.05%（$P<0.05$）。2组治疗后中医证候积分、血清尿素氮（BUN）、血肌酐（SCr）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）和C-反应蛋白（CRP）水平均较治疗前降低（$P<0.05$），内生肌酐清除率（CCr）水平升高（$P<0.05$），且治疗组治疗后血清SCr、BUN及炎症因子水平均低于对照组（$P<0.05$），CCr水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗组不良反应发生率4.88%，低于对照组19.51%（$P<0.05$）。**结论：**归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗CRF疗效确切，能有效缓解患者症状，改善肾功能，降低炎症因子水平，安全性高。

［关键词］慢性肾功能衰竭；归芍地黄丸；氢氯噻嗪；肾功能；炎症因子

［中图分类号］R692.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）19-0034-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.006

Clinical Study on Guishao Dihuang Pills Combined with Hydrochlorothiazide for Chronic Renal Failure

BAO Chaoli[1], *XU Hejuan*[2], *LI Yupeng*[2]

1. Department of Nephrology, Luo Yang First People's Hospital, Luoyang Henan 471000, China; 2. Department of Internal Medicine, Luoyang Hosptial of Traditional Chinese Medicine, Luoyang Henan 471000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Guishao Dihuang Pills combined with Hydrochlorothiazide for chronic renal failure (CRF) and its effects on kidney function. **Methods:** A total of 82 cases of patients with CRF were divided into two groups by random number table. The 41 cases in control group were treated with Hydrochlorothiazide, and the 41 cases in treatment group were treated with Guishao Dihuang Pills combined with Hydrochlorothiazide. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and the levels of kidney function indicators and inflammatory factors were compared before and after treatment between the two groups. Clinical effects and the incidence of adverse reactions were evaluated in the two groups. **Results:** The effective rate was 95.12% in treatment group, higher than that of 78.05% in control group ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores and the levels of serum blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin 6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) in the two groups were decreased ($P<0.05$), and the levels of endogenous creatinine clearance rate (CCr) were increased ($P<0.05$); the levels of SCr, BUN, and inflammatory factors in treatment group were decreased compared with those in the control group ($P<0.05$), and CCr level in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The rate of side reactions

［收稿日期］2022-12-21
［修回日期］2023-07-08
［作者简介］鲍朝利（1982-），女，主治中医师，E-mail：k3q4gf@163.com。

was 4.88% in treatment group, lower than that of 19.51% in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Guishao Dihuang Pills combined with Hydrochlorothiazide has a definite curative effect in the treatment of CRF, which can relieve clinical symptoms, improve kidney function, and reduce the levels of inflammatory factors, with relatively high safety.

Keywords: Chronic renal failure; Guishao Dihuang Pills; Hydrochlorothiazide; Kidney function; Inflammatory factors

慢性肾功能衰竭(CRF)是由多种原因引起的肾脏调节和排泄功能受损，导致临床症状、生化、内分泌等代谢紊乱，并最终发展为尿毒症和肾功能完全丧失的疾病，严重影响患者生活质量及健康[1-2]。氢氯噻嗪是临床治疗CRF的常规药物之一，能抑制肾小球对水和钠的重吸收，改善CRF症状，但单用治疗效果欠佳，会产生恶心、呕吐等不良反应[3-5]。中医将CRF归属于溺毒、关格范畴，以滋补肝肾、益阴清热为治疗原则。归芍地黄丸出自《景岳全书》，具有滋肝肾、清虚热、补阴血的作用。本研究观察归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗CRF的临床疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准 患者尿检提示蛋白尿、血尿、管型尿等异常；血肌酐(SCr)＞133 μmol/L，结合肾组织活体检查等病理检查确诊[6]。

1.2 辨证标准 参照文献[7]中肝肾阴虚证的辨证标准拟定。口干咽燥，潮热盗汗，头晕耳鸣，目睛干涩，腰膝酸软，舌红少苔，脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述标准；依从性好，积极配合治疗；精神、语言交流无障碍；患者知情同意。

1.4 排除标准 有心脑肝严重功能异常；妊娠或哺乳期妇女；有药物过敏史。

1.5 一般资料 选取2017年6月—2021年6月洛阳市第一人民医院收治的CRF患者82例，按随机数字表法分为对照组与治疗组，每组41例。对照组男25例，女16例；年龄28～66岁，平均(63.52±7.35)岁；病程2～10年，平均(3.52±1.38)年；慢性肾小球肾炎22例，糖尿病肾病19例。治疗组男23例，女18例；年龄27～67岁，平均(63.45±7.23)岁；病程2～9年，平均(3.53±1.42)年；慢性肾小球肾炎21例，糖尿病肾病20例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得洛阳市第一人民医院医学伦理委员会批准(EC-2023-学0301)。

2 治疗方法

2组均接受低盐、低脂、优质低蛋白饮食，积极纠正电解质紊乱，维持酸碱平衡，控制血压，积极控制原发疾病。

2.1 对照组 给予氢氯噻嗪片(云鹏医药集团有限公司，国药准字H14020796)治疗，每次50 mg，每天2次，1个月为1个疗程，共治疗2个疗程。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用归芍地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，国药准字Z11020879)治疗，每次9 g，每天3次，连续治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。评估2组治疗前后口干咽燥、潮热盗汗、头晕耳鸣和腰膝酸软中医证候，依据症状的无、轻、中、重程度分别计0、1、2、3分，得分越高则症状越重[7]。②肾功能指标。抽患者肘静脉血10 mL，采用全自动生化分析仪(美国Beckman-AN2700全)检测2组治疗前后血清尿素氮(BUN)、SCr、内生肌酐清除率(CCr)水平。③炎症因子。采集患者静脉血4 mL，采用酶联免疫吸附法检测2组治疗前后血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和C-反应蛋白(CRP)水平，试剂盒由上海桑戈生物科技有限公司提供，严格按照说明书操作步骤进行。④不良反应。记录2组食欲减退、皮肤瘙痒、恶心呕吐、头晕头疼等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0软件分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用独立样本t检验与配对样本t检验进行组间及组内比较；计数资料以百分比(%)表示，行χ^2检验比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[7]拟定。显效：CCr上升≥

20%或SCr下降≥20%，中医证候积分降低≥60%；有效：10%≤CCr上升＜20%或10%≤SCr下降＜20%，30%≤中医证候积分降低＜60%；稳定：CCr上升＜10%或SCr下降＜10%，中医证候积分降低＜30%；无效：CCr无上升或SCr无下降，中医证候积分无改善或加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率95.12%，高于对照组78.05%（$P<0.05$）。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	稳定	无效	总有效
治疗组	41	27(65.85)	7(17.07)	5(12.20)	2(4.88)	39(95.12)①
对照组	41	12(29.27)	12(29.27)	8(19.51)	9(21.95)	32(78.05)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。2组治疗前中医证候积分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。2组治疗后口干咽燥、潮热盗汗、头晕耳鸣和腰膝酸软中医证候积分均较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组治疗后中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	时间	例数	口干咽燥	潮热盗汗	头晕耳鸣	腰膝酸软
治疗组	治疗前	41	2.46±0.57	2.22±0.71	2.48±0.57	1.96±0.69
	治疗后	41	0.54±0.13①②	0.42±0.13①②	0.47±0.22①②	0.52±0.08①②
对照组	治疗前	41	2.51±0.60	2.30±0.82	2.51±0.63	2.05±0.74
	治疗后	41	1.17±0.30①	1.25±0.51①	1.31±0.38①	1.41±0.42①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后肾功能指标水平比较 见表3。2组治疗前肾功能指标水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。2组治疗后血清SCr、BUN水平均较治疗前降低（$P<0.05$），CCr水平升高（$P<0.05$）；治疗组治疗后血清SCr、BUN水平低于对照组（$P<0.05$），CCr高于对照组（$P<0.05$）。

表3 2组治疗前后肾功能指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CCr(mL/min)
治疗组	治疗前	41	148.53±17.16	15.18±2.63	28.63±6.34
	治疗后	41	80.08±12.22①②	4.24±1.02①②	41.63±7.84①②
对照组	治疗前	41	147.47±17.09	15.27±2.74	28.57±6.30
	治疗后	41	106.71±14.46①	5.59±1.43①	35.50±6.51①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表4。2组治疗前血清炎症因子水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。2组治疗后血清TNF-α、IL-6、CRP水平较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组治疗后血清炎症因子水平低于对照组（$P<0.05$）。

表4 2组治疗前后血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	TNF-α(ng/mL)	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	41	39.42±5.15	37.15±3.57	9.46±2.22
	治疗后	41	20.14±2.69①②	11.13±2.59①②	3.20±0.65①②
对照组	治疗前	41	39.38±5.06	37.28±3.62	9.41±2.17
	治疗后	41	27.83±3.17①	17.48±3.16①	5.14±1.58①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗组出现食欲减退、皮肤瘙痒各1例；对照组出现恶心呕吐3例、头晕头疼5例。治疗组不良反应率4.88%，低于对照组19.51%（$P<0.05$）。

5 讨论

CRF是各类慢性肾脏病不可逆性进展阶段，因原发性肾病引起的实质性损伤，最终引起机体内离子紊乱、酸碱失衡等内环境紊乱的代谢功能失调临床综合征[8]。中医将CRF归属于溺毒、关格等范畴，该病特点是本虚标实、虚实夹杂。本虚是指肝、脾、肾三脏虚损，肝失宣肃、脾失运化、肾失闭藏；标实主要是指风邪外袭，湿热内蕴，疲血内阻。肝肾阴虚证是CRF常见证型之一，以滋肝肾、补阴血、清虚热为治疗原则。归芍地黄丸是一种中成药制剂，由六味地黄丸加当归、白芍制成，方中当归补血活血、化瘀，白芍滋阴柔肝止痛，熟地黄补血、滋阴益肾，牡丹皮清热凉血、清退虚热，山茱萸补益肝肾，山药益气养阴、补脾益肾，茯苓、泽泻健脾、利水渗湿。全方合用，起补益肝肾、清热凉血之功。本研究结果显示，治疗组总有效率高于对照组，头晕耳鸣、口干咽燥、腰膝酸软、潮热盗汗中医证候积分低于对照组，提示归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗CRF，能提高临床疗效，改善患者临床症状。

SCr、BUN、CCr是临床评估患者肾功能的常用指标，敏感度高[9-10]。本研究发现，治疗组SCr、BUN水平较对照组降低，CCr水平升高，提示联合归芍地黄丸治疗能改善患者肾功能。现代药理学研究发

现，山茱萸的有效成分山茱萸新苷能够抑制肾脏纤维化，改善肾功能[11]；山药中的总皂苷能显著抑制Wnt信号通路，下调转化生长因子-β1的表达，减轻肾脏细胞损伤[12]；茯苓中的茯苓素具有明显利尿作用，能促进机体水液代谢，改善肾脏循环功能[13]；泽泻粗提物能直接作用于肾小管细胞，影响钠、钾交换和酸吸收的受体部位的竞争性结合，产生除湿、促进水代谢的作用[14]。

CRF时，机体内代谢平衡紊乱，炎症因子水平升高[15]。研究发现IL-6能介导炎症和应激反应，刺激系膜细胞增殖，引起肾功能损害；TNF-α是一种促炎细胞因子，参与机体正常免疫反应和炎症反应；TNF-α、IL-6、CRP三者均在CRF进展、恶化中起着重要作用[16-17]。本研究结果发现，治疗组TNF-α、IL-6、CRP水平均低于对照组，提示加用归芍地黄丸能更有效地降低患者炎症因子水平。药理研究发现，熟地黄能调节免疫及炎症反应，改善系膜细胞及足细胞的增殖、凋亡水平，提高肾功能[18]；当归的主要成分阿魏酸钠能减轻肾脏细胞内质网应激、抑制肾脏炎症反应，减轻肾脏损伤[19]；白芍成分芍药苷可调控人类蛋白质去乙酰化酶1/核因子E2相关因子2/核因子-κB（SIRT1/ Nrf2/NF-κB）信号通路，抑制肾脏组织炎性反应及氧化应激来改善大鼠肾功能[20]；牡丹皮中苷/酚组分能够有效拮抗转化生长因子-β1的活性，下调其诱导的细胞外基质中纤连蛋白和Ⅳ胶原蛋白的表达，对抗肾小球基底膜增厚，发挥肾脏保护作用[21]。同时，本研中治疗组不良反应发生率低于对照组，提示联合归芍地黄丸治疗能够减少氢氯噻嗪治疗产生的不良反应，安全性较高。

综上所述，归芍地黄丸联合氢氯噻嗪治疗CRF疗效较佳，可提高患者肾功能，减轻炎症反应，安全性高。

[参考文献]

[1] OLSEN E，VAN GALEN G. Chronic Renal Failure-Causes，Clinical Findings，Treatments and Prognosis[J]. Vet Clin North Am Equine Pract，2022，38(1)：25-46.

[2] 吴斌莉，任凌燕，王霄一，等. 女性慢性肾功能衰竭行血液透析患者生活质量的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健，2022，37(13)：2431-2434.

[3] 韦萍，姜传学，孙祥瑞. 尿毒清颗粒联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. 中国医药导报，2021，18(15)：92-95.

[4] 张瑾，高建平. 氢氯噻嗪和依普利酮对高血压患者肾功能保护作用比较[J]. 山西医药杂志，2018，47(12)：1429-1430.

[5] 周瑞琴，孟国正. 海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床，2019，34(8)：2458-2462.

[6] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 河北中医，2016，38(2)：313-317.

[7] 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，2002：162-168.

[8] GUSEV E，SOLOMATINA L，ZHURAVLEVA Y，et al. The Pathogenesis of End-Stage Renal Disease from the Standpoint of the Theory of General Pathological Processes of Inflammation[J]. Int J Mol Sci，2021，22(21)：11453.

[9] ZAKARIA M M，DERBALA S A，SALEM A E，et al. Inflammatory markers in chronic kidney disease and end stage renal disease patients[J]. Mol Biol Rep，2021，48(10)：6857-6862.

[10] 杨艳艳，赵燕，吕治安，等. 碳酸司维拉姆对慢性肾功能衰竭合并高磷血症患者肾功能的影响[J]. 西北药学杂志，2021，36(6)：975-979.

[11] 丁国明，戢晴，韩颖敏. 山茱萸提取物对慢性肾功能衰竭大鼠的肾保护作用及对oxidase/ROS/ERK信号通路的影响[J]. 新中医，2020，52(18)：14-18.

[12] 范晓阳，侯彦婕，贾世艳，等. 山药化学成分及皂苷类成分药理作用的研究进展[J]. 中医药信息，2021，38(9)：79-84.

[13] 马艳春，范楚晨，冯天甜，等. 茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(12)：108-111.

[14] 李佳欣，陈思琦，吴鑫宇，等. 泽泻现代药理学研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2020，22(2)：143-146.

[15] 许辰阳，李绪燕，王晓光. 泻下通瘀汤治疗流行性出血热伴急性肾功能衰竭的疗效及对CRP、TNF-α、IL-6、NGAL、KIM-1表达的影响[J]. 中国中医急症，2020，29(11)：1951-1954.

[16] 夏嘉，王颖，刘铭洁，等. 抗纤灵对慢性肾功能衰竭模型Smad2-KO小鼠心脏CoⅠ、CoⅢ、AngⅡ、TNF-α、IL-6的影响[J]. 西部中医药，2021，34(2)：13-17.

[17] 王冬梅，张振宇. 慢性肾功能衰竭患者血清TNF-α、CRP、IL-6水平的检验及临床意义分析[J]. 中国医学创新，2021，18(31)：163-166.

[18] 轩晨，席雨蒙，张玉笛，等. 基于网络药理学探讨“黄芪-白术-熟地黄”组方防治肾病综合征的作用机制[J]. 天然产物研究与开发，2021，33(2)：304-312.

[19] 艾思南，朱泽兵，郑慧娟，等. 基于网络药理学分析当归补血汤治疗糖尿病肾脏病的内在机制[J]. 世界中医药，2021，16(15)：2254-2260.

[20] 赵洪霄，李英，张金颖，等. 芍药苷对糖尿病肾病模型大鼠肾脏的保护作用及作用机制[J]. 中国药业，2022，31(3)：31-35.

[21] 陈娟，张明华，章丽，等. 牡丹皮苷/酚组分对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国中药杂志，2016，41(11)：1990-1998.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）