百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片治疗尿毒症维持血液透析患者临床研究

陈巧毅，胡丽燕，徐艳

丽水市中心医院血液净化中心，浙江 丽水 323000

［摘要］**目的：**观察百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片治疗对尿毒症维持血液透析患者血管内皮功能及微炎症因子水平的影响。**方法：**选取尿毒症行血液透析患者60例，随机分为对照组和试验组各30例。对照组给予大黄碳酸氢钠片联合碳酸钙片治疗，试验组采用百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片治疗。治疗4周后，比较2组治疗前后中医证候评分、血管内皮功能指标[血管内皮生长因子（VEGF）、血浆内皮素-1（ET-1）]、微炎症细胞因子指标[C-反应蛋白（CRP）、白细胞介素-8（IL-8）]变化。**结果：**治疗前，2组中医证候主、次症评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组中医证候主、次症评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组主、次症评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组ET-1、VEGF水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组VEGF、ET-1水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组VEGF、ET-1水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组CRP、IL-8水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组CRP、IL-8水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组CRP、IL-8水平均低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片辅助治疗尿毒症维持血液透析患者，有利于改善其临床症状及血管内皮功能，降低机体微炎症因子水平。

［关键词］尿毒症；血液透析；百令胶囊；大黄碳酸氢钠片；血管内皮功能；微炎症因子

［中图分类号］R692.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）06-0090-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.06.017

Clinical Study on Bailing Capsules Combined with Rhubarb and Sodium Bicarbonate Tablets for Patients with Uremia Undergoing Hemodialysis

CHEN Qiaoyi, HU Liyan, XU Yan

Blood Purification Center, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective: To observe the effects of Bailing Capsules combined with Rhubarb and Sodium Bicarbonate Tablets on the vascular endothelial function and levels of micro-inflammatory factors in patients with uremia undergoing hemodialysis. **Methods:** A total of 60 cases of patients with uremia undergoing hemodialysis were randomly divided into the control group and the trial group, with 30 cases in each group. The control group was treated with Rhubarb and Sodium Bicarbonate Tablets combined with Calcium Carbonate Tablets, and the trial group was treated with Bailing Capsules combined with Rhubarb and Sodium Bicarbonate Tablets. After 4 weeks of treatment, the changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, vascular endothelial function indexes [vascular endothelial growth factor (VEGF), and plasma endothelin-1 (ET-1)] and micro-inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), and interleukin-8 (IL-8)] were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the scores of primary and

［收稿日期］2023-08-24
［修回日期］2023-12-21
［基金项目］浙江省医药卫生科技计划项目（2022ZH021）
［作者简介］陈巧毅（1985-），女，主管护师，E-mail：18805880227@163.com。

secondary symptoms of TCM syndromes between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the scores of primary and secondary symptoms of TCM syndromes in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above scores in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment， there was no significant difference being found in the comparison of the levels of ET-1 and VEGF between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the levels of VEGF and ET-1 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of VEGF and ET-1 in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference being found in the comparison of the levels of CRP and IL-8 between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the levels of CRP and IL-8 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of CRP and IL-8 in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**：The ajuvant treatment of Bailing Capsules combined with Rhubarb and Sodium Bicarbonate Tablets for patients with uremia undergoing hemodialysis can improve their clinical symptoms and vascular endothelial function，and reduce the levels of micro-inflammatory factors.

Keywords：Uremia；Hemodialysis；Bailing Capsules；Rhubarb and Sodium Bicarbonate Tablets；Vascular endothelial function；Micro-inflammatory factors

尿毒症维持性血液透析患者病情严重，具有肾功能损伤不可逆、无法治愈等特点。由于血液透析仅对分子量＜500 kD 的小分子毒素有效，对血磷、β_2微球蛋白等中分子及大分子毒素清除效果较差，且血液透析过程中会损失维生素、铁剂等微量元素，患者常因长期代谢废物清除不完全、营养物质流失过多、循环负荷过重等原因引发肾性贫血、肺水肿等并发症，使患者肺、肾等多脏器功能下降[1]。中医学认为，尿毒症维持血液透析患者属本虚标实之证，三焦气机不畅是其主要病机，脾肾气虚型是常见证型之一，临床治疗多以通腑行气、补脾益肾之法。百令胶囊具有补肺肾、益精气的功效，可降低尿毒症维持血液透析患者血清超敏 C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 水平[2]。大黄碳酸氢钠片以大黄和碳酸氢钠为主要成分，有制酸止痛、泻下通便的效果，能改善尿毒症长期血液透析患者食欲减退、消化不良等消化系统症状[3]。本研究应用百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片治疗尿毒症维持血液透析患者，观察其对血管内皮功能及微炎症细胞水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《内科学》[4]中尿毒症的诊断标准。存在慢性肾病史；实验室检查血尿素氮、肌酐升高，且血肌酐＞707 μmol/L，合并神经系统症状及高血压病等并发症。

1.2 辨证标准 参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》[5]中虚劳的诊断标准，辨证为脾肾气虚型。主症：疲惫无力，少气懒言，胃纳呆滞，腰膝酸软；次症：脘腹胀满，大便溏薄，夜尿清长；舌脉：舌淡有齿痕，脉沉脉弱。

1.3 纳入标准 符合尿毒症诊断标准及脾肾气虚型辨证标准；血液透析≥3 个月；依从性良好。

1.4 排除标准 合并全身感染、血栓栓塞等并发症；对本研究药物过敏；合并心力衰竭、呼吸衰竭等脏器功能严重障碍性疾病；免疫功能异常；肾移植术后。

1.5 一般资料 选取 2020 年 10 月—2022 年 12 月在丽水市中心医院接受治疗的尿毒症患者 60 例，随机分为对照组和试验组各 30 例。对照组男 16 例，女 14 例；年龄 30～60 岁，平均(45.83±10.37)岁；血液透析时间 1～4 年，平均(2.46±0.68)年。试验组男 18 例，女 12 例；年龄 31～60 岁，平均(46.05±12.29)岁；血液透析时间 1～4 年，平均(2.28±0.51)年。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究经丽水市中心医院伦理委员会审查通过[科研伦审(2023)第(556)号]。

2 治疗方法

2.1 对照组 维持血液透析采用710401A血液透析设备(贝朗爱敦股份公司)，在200~250 mL/min的血流量、500 mL/min的流速下对患者进行血液透析。碳酸盐透析液离子浓度为：钠离子137 mmol/L，钾离子3.0 mmol/L，钙离子1.5 mmol/L，碳酸氢根离子30 mmol/L。低分子肝素(天津生物化学制药有限公司，国药准字H12020500)用量为3 000~5 000 IU。透析期间给予大黄碳酸氢钠片联合碳酸钙片治疗。大黄碳酸氢钠片(上海黄海制药有限责任公司，国药准字H31022126)口服，每天3次，每次1片。碳酸钙片(珠海同源药业有限公司，国药准字H44024255)口服，每天3次，每次0.75 g。

2.2 试验组 维持血液透析及大黄碳酸氢钠片治疗同对照组。联合百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司，国药准字Z10910036)口服，每天3次，每次1 g。2组治疗均持续4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。治疗结束后根据中医证候评分判定疗效。②脾肾气虚型中医证候评分。根据《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》[5]相关标准，对主症(疲惫无力、少气懒言、胃纳呆滞、腰膝酸软)及次症(脘腹胀满、大便溏薄、夜尿清长)进行分级量化评估，计算主、次症的证候评分(见表1)。③血管内皮功能。治疗前后以放射免疫法检测血浆内皮素-1(ET-1)水平，以酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)水平；试剂盒均购自R&D国际有限公司。④微炎症细胞因子。于治疗前后抽取患者静脉血，采用酶联免疫吸附法测量C-反应蛋白(CRP)水平，采用双抗体夹心法检测白细胞介素-8(IL-8)水平；试剂盒均购自赛默飞世尔科技有限公司。

表1 脾肾气虚型证候评分标准

证 候	0分	1分	2分	3分
疲惫无力	无	偶感疲乏，程度轻微，不耐劳力，可坚持轻体力劳动	一般活动即感疲乏，间歇出现，勉强支持日常活动	休息亦感疲乏无力，持续出现，不能坚持日常活动
少气懒言	无	气力不足，多语则觉疲乏	体虚气短，懒于言语	语声低微、断续，或无力言语
胃纳呆滞	无	食欲欠佳，口味不香，适量减少不超过1/4	食欲不振，口味不香，食量减少不超过1/4~1/2	食欲甚差，无饥饿感，食欲减少1/2以上
腰膝酸软	无	晨起腰酸膝软，捶打可止	腰酸持续，膝软，下肢沉重	腰酸难忍，膝软不欲行走
脘腹胀满	无	脘腹稍胀，可以忍受，不影响饮食	脘腹胀满，空腹缓解，饮食减少	脘腹胀满，终日不解，难以忍受
大便溏薄	无	大便不成型，1日1次	大便不成型，1日2次	大便不成型，1日3次
夜尿清长	无	夜尿量多色白，每夜2次	夜尿量多色白，每夜3~4次	夜尿量多色白，每夜5次及以上

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用两独立样本t检验，同组治疗前后比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$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《中药新药证候及疗效评价》[6]拟定。显效：中医证候评分减少≥70%；有效：30%≤中医证候评分减少<70%；无效：中医证候评分减少<30%。

4.2 2组临床疗效比较 见表2。试验组总有效率为93.33%，对照组为73.33%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组临床疗效比较 例

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	30	20	8	2	93.33
对照组	30	16	6	8	73.33
χ^2值					4.320
P值					0.038

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表3。治疗前，2组主、次症评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组主、次症评分均较治疗前降

低（$P<0.05$），且试验组主、次症评分均低于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	主症	次症
试验组	治疗前	30	10.61 ± 1.37	7.73 ± 1.02
	治疗后	30	3.88 ± 1.25①②	2.22 ± 0.61①②
对照组	治疗前	30	10.54 ± 1.04	7.59 ± 1.30
	治疗后	30	5.23 ± 1.67①	4.69 ± 1.13①

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组治疗前后血管内皮功能指标比较　见表4。治疗前，2组血清ET-1、VEGF水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组VEGF、ET-1水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组VEGF、ET-1水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后血管内皮功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）　ng/L

组　别	时　间	例数	ET-1	VEGF
试验组	治疗前	30	74.35 ± 12.48	116.37 ± 20.35
	治疗后	30	51.64 ± 10.03①②	44.28 ± 12.40①②
对照组	治疗前	30	73.94 ± 15.52	115.73 ± 18.49
	治疗后	30	60.21 ± 13.37①	79.69 ± 21.35①

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组治疗前后微炎症细胞因子水平比较　见表5。治疗前，2组CRP、IL-8水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组CRP、IL-8水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组CRP、IL-8水平低于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后微炎症细胞因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	CRP（mg/L）	IL-8（μg/L）
试验组	治疗前	30	10.03 ± 2.86	27.76 ± 5.04
	治疗后	30	5.34 ± 1.62①②	15.21 ± 3.93①②
对照组	治疗前	30	9.83 ± 2.05	28.02 ± 7.36
	治疗后	30	8.28 ± 2.24①	20.28 ± 5.46①

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

5　讨论

尿毒症维持性血液透析虽然能够改善尿毒症患者临床症状，但长期反复血液透析容易致使患者出现甲状旁腺激素分泌异常、促红细胞生成素水平降低、β_2-微球蛋白在体内大量沉积，损害患者消化系统、呼吸系统功能，并加重患者肾功能损伤[7]。因此，积极改善尿毒症维持性血液透析患者脏腑功能对延长患者生存期、提高生活质量具有积极意义。目前，临床常从调节钙磷代谢、维持酸碱平衡、补充维生素等方面对尿毒症维持性血液透析患者进行对症治疗。其中碳酸钙和碳酸氢钠作为常见抗酸药物，在尿毒症维持性血液透析患者中的应用广泛。碳酸钙片可缓解尿毒症维持性血液透析患者因维生素D缺乏等导致的低钙血症，还能够与体内磷酸根结合生成磷酸盐，调节机体钙磷代谢紊乱[8]。而大黄碳酸氢钠片是由大黄和碳酸氢钠组成的复方制药，相对于单纯碳酸氢钠治疗，该药不仅可纠正代谢性酸中毒，还可改善肾功能[9]。

尿毒症维持血液透析属于中医学虚劳、关格等范畴，脾、肾、肺脏器功能失调是本病的主要病机。肾主水、主藏精，若肾精亏虚则机体水钠代谢失衡；脾主运化，若脾气虚弱则肾失开阖、水谷精微运化失常；肺主通调水道，若肺失宣降、通调失司，则水液输布障碍，而见小便不利，肢体浮肿。尿毒症维持血液透析患者病情迁延不愈，易耗损肾之阴阳，导致肾阳失去制衡，水液停聚；且血液透析为泄浊之法，久用易损津液，造成脾气亏虚，脾不制水。而水湿同源，脾肾不足可上凌射肺，使患者肺失肃降，痰瘀互结。治疗上应多顾护脾肾，濡养肾肺，培土制水，方能扶正祛邪，防止水聚成邪。《王旭高医案》言："五脏皆虚，独治后天脾胃。"认为脾胃同治在虚劳（尿毒症）调治中发挥重要作用。百令胶囊主要成分为发酵冬虫夏草粉，有补肾助阳、健脾益精之功效。有研究显示，百令胶囊治疗慢性肾功能不全能有效降低患者机体炎症，促进肾脏功能恢复，提高临床疗效[10]。

ET-1是一种具有血管收缩作用的活性多肽，当血管内皮细胞受到损伤时，ET-1在患者体内的水平均升高[11]。VEGF可特异作用于血管内皮细胞，当VEGF与激酶插入结构域受体结合后，VEGF下游信号通路受到干扰，血管内皮细胞发生增殖和迁移，进而导致血管内皮损伤[12]。本研究结果显示，治疗后试验组总有效率、血管内皮功能指标ET-1、VEGF水平改善均优于对照组，表明百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片辅助治疗对提高疗效、改善其血管内皮功

能有积极意义。分析其原因，大黄碳酸氢钠片中主要成分大黄，其所含大黄酸能够下调 VEGF 相关表达，抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，从而改善患者血管内皮功能；所含大黄素能够通过调控 VEGF，减少血管内皮炎症损伤，保护血管内皮功能，进而降低 ET-1、VEGF 水平[13]。百令胶囊主要成分为冬虫夏草孢子粉，其所含冬虫夏草核苷能够抑制血管相关信号通路的表达，缓解因高血糖引起的血管内皮细胞损伤，改善血管内皮功能[14]。

既往研究表明 CRP、IL-8 能够诱导细胞凋亡、导致促炎因子释放，进而加重肾脏炎症反应和肾纤维化。本研究结果显示，治疗后，试验组微炎症细胞因子 CRP、IL-8 水平均低于对照组，表明百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片辅助治疗利于改善机体炎症反应，这与辛鑫和王敦等[15-16]研究结果相似。分析其原因，血液透析尿毒症患者普遍存在微炎症反应，CRP 是机体非特异性炎性反应标志物，IL-8 是介导细胞毒和局部炎症免疫应答的重要细胞因子，两者均能诱导机体微炎症细胞因子表达。大黄碳酸氢钠片中大黄所含大黄素可通过多靶点、多通路传导降低 CRP 和 IL-8 的释放，从而减轻机体炎症反应[17]。冬虫夏草中的冬虫夏草核苷可以有效降低机体过度炎性细胞浸润，改善机体炎症失衡状态[18]。此外，冬虫夏草中的虫草素能够抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路，从而降低机体炎症因子水平[19]。

综上所述，百令胶囊联合大黄碳酸氢钠片辅助治疗利于改善血液透析尿毒症患者的临床症状、血管内皮功能，并可抑制机体炎症反应，值得临床参考应用。

[参考文献]

[1] 马妍，娄广亮，苏瑞芳，等. 补肾健脾生血法治疗维持性血液透析肾性贫血疗效及血常规、肾功能指标变化研究[J]. 中华中医药学刊，2022，40(4)：127-129.

[2] 扈晓靖，崔冰，高青，等. 百令胶囊改善维持性血液透析患者微炎症与营养状态的Meta分析[J]. 中国中药杂志，2022，47(9)：2547-2555.

[3] 许邑匡，候伟俊. 大黄碳酸氢钠片对血液透析不充分患者的疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业)，2012，14(19)：208-209.

[4] 陆再英，钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2008：17-22.

[5] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志，2006，40(8)：8-9.

[6] 商洪才，王保和，张伯礼. 中药新药证候及疗效评价[J]. 中药新药与临床药理，2004，15(5)：365-368.

[7] 赵文娟，夏世国，王秦. 百令胶囊辅助维持性血液透析对慢性肾衰竭尿毒症期患者微炎症状态及残余肾功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2022，23(11)：1013-1015.

[8] MOZAFARI M，BANIJAMALI S，BAINO F，et al. Calcium carbonate：Adored and ignored in bioactivity assessment[J]. Acta Biomater，2019，91：35-47.

[9] 乔青燕，戴宾宾，战晓丽，等. 大黄素联合碳酸氢钠通过抑制 miR-21减轻糖尿病肾病蛋白尿的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2022，23(11)：957-962，1036.

[10] 韦剑梅，陈袁，李世松，等. 百令胶囊联合黄葵胶囊对非透析慢性肾功能不全患者肾功能以及微炎症状态的影响分析[J]. 辽宁中医杂志，2018，45(8)：1684-1686.

[11] 赵大奎，陈红艳. 参附注射液治疗血液透析相关性低血压临床疗效及对血管内皮细胞功能的影响[J]. 新中医，2021，53(18)：72-75.

[12] 陈拉斯，王婷婷，李来梅. 复方血栓通胶囊对老年糖尿病肾病维持性血液透析的治疗效果及作用机制[J]. 中国老年学杂志，2021，41(14)：3009-3013.

[13] 刘桂元，罗利亚，李晓，等. 大黄蒽醌类化合物抗炎作用研究进展[J]. 中成药，2023，45(11)：3693-3701.

[14] 王敦. 冬虫夏草活性成分研究进展[J]. 环境昆虫学报，2021，43(4)：779-787.

[15] 辛鑫，吴振华，檀森，等. 大黄泄浊方对慢性肾衰竭大鼠炎症及SOCS3/TLR4通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(7)：95-104.

[16] 王敦. 冬虫夏草活性成分研究进展[J]. 环境昆虫学报，2021，43(4)：779-787.

[17] 吴丛宇，周悦，上官璐茜，等. 大黄素的药理作用机制研究进展[J]. 中国药科大学学报，2023，54(5)：634-643.

[18] 唐楚煜，李秀璋，王涛，等. 冬虫夏草蛋白质提取工艺、分析鉴定及药理作用研究进展[J]. 中成药，2023，45(10)：3347-3352.

[19] 连文静，胡骏，傅梦薇，等. 基于网络药理学与分子对接技术探究冬虫夏草治疗支气管哮喘和慢性肾衰竭“异病同治”作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(11)：184-191.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)