

六味地黄丸对糖皮质激素治疗肾病综合征 增效减毒作用的临床研究*

□胡顺金 刘家生 张 莉 曹恩泽

(安徽中医学院第一附属医院肾内科 合肥 230031)

摘要:目的 探讨六味地黄丸对糖皮质激素治疗肾病综合征增效减毒作用。方法 采用随机分组对照法,将符合标准的 92 例患者分为试验组和对照组,两组均给予泼尼松,并予必要的对症处理。同时试验组 48 例,加服六味地黄丸。结果 试验组总体疗效、I 型者疗效均显著优于对照组($P<0.05$);尿蛋白定量、血浆白蛋白、TG、TC 等指标两组均改善显著($P<0.05, 0.01$),但均以试验组为优($P<0.05$);其复发率亦以试验组为低($P<0.05$)。试验组出现的阴虚火旺证候积分值及副作用的发生率均较对照组为低($P<0.05, 0.01$)。结论 六味地黄丸能显著提高激素治疗肾病综合征的疗效、减少肾病综合征的复发,并能对抗激素的副作用,值得临床推广应用。

关键词:六味地黄丸 肾病综合征 糖皮质激素 增效减毒

肾病综合征为肾内科临床常见症候群之一。目前治疗原发性肾病综合征(简称肾综)仍以糖皮质激素(简称激素)为主,但大剂量及长期的使用,常引起诸多不良反应,甚至因此而使激素无法坚持应用,导致疾病难以控制或病情反复。1999 年 4 月至 2002 年 9 月,我们采用六味地黄丸联合泼尼松治疗肾综,无论是疗效的取得,还是减轻其副作用的发生,均较满意。现报告如下:

一、资 料

1. 诊断标准

参照《中药新药治疗肾病综合征的临床研究指导原则》的标准。

(1)肾综诊断标准:①尿蛋白 $>3.5\text{g}/24\text{h}$;②血浆白蛋白 $<30\text{g/L}$;③明显水肿;④高脂血症。其中①、②项必备,并排除狼疮性肾炎、糖尿病肾病、肾脏淀粉样变性等继发性肾病综合征。

(2)肾综临床分型:I 型:无持续性高血压,离心尿红细胞 <10 个/HP,无贫血,无持续性肾功能不全。蛋白尿通常为高度选择性,尿纤维蛋白降解产物(FDP)及 C3 值在正常范围内。II 型:常伴有高血压、血尿或肾功能不全,肾病的表现可以不典型。尿 FDP 及 C₃ 值往往超过正常,蛋白尿为非选择性。

2. 一般资料

我们将符合上述标准的 92 例患者,随机分为实验组和对照组。实验组 48 例,男 26 例,女 22 例;年龄 18~60 岁,平均 28.1 ± 15.3 岁;病程最短 5d,最长 3

组稿日期:2006-01-08

* 中华中医药学会和北京同仁堂科技发展股份有限公司主持的“六味地黄丸临床应用学术研讨会”(2004.8)论文 3 等奖;联系人:简秀枝,北京同仁堂科技发展股份有限公司总经理助理,E-mail:jingying1@tongrentangkj.com。

(World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica) 113

个月,平均 23.6 ± 25.4 d; 24h 尿蛋白定量 $3.6 \sim 13.2$ g, 血浆白蛋白 $10.2 \sim 29.8$ g/L; 高度浮肿 36 例, 其中伴胸水和/或腹水者 20 例; 镜下血尿者 12 例; 血压轻度升高 ($BP \leq 159/99$ mmHg) 者 9 例。单纯甘油三酯(TG)升高者 12 例, 单纯总胆固醇(TC)升高者 10 例, 二者均升高者 26 例; 肾综 I 型者 36 例, II 型者 12 例。对照组 44 例, 男 25 例, 女 19 例; 年龄 19~59 岁, 平均 28.9 ± 14.8 岁; 病程最短 4d, 最长 2.5 个月, 平均 22.8 ± 24.6 d; 24h 尿蛋白定量 $3.6 \sim 12.6$ g, 血浆白蛋白 $10.9 \sim 29.6$ g/L; 高度浮肿 30 例, 其中伴胸水和/或腹水者 17 例; 镜下血尿者 10 例, 血压轻度升高者 7 例; 单纯 TG 升高者 11 例, 单纯 TC 升高者 9 例, 二者均升高者 24 例; 肾综 I 型者 34 例, II 型者 10 例。两组肾功能均正常。两组在性别、年龄、病程及病情等方面均无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

二、方 法

1. 治疗方法

对照组给予泼尼松首剂剂量 $1\text{mg}(\text{kg} \cdot \text{d})$, 早晨 8 时顿服, 持续 8~12 周后减量, 以每 2 周减 5mg 至 $0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 时, 改为 2d 剂量隔日顿服, 再以每 2 周减 5mg 至 $0.4\text{mg}/[\text{kg} \cdot (2\text{d})]$ 时维持。治疗初始, 视病情具体情况, 同时给予低分子右旋糖酐、速尿等静脉滴注或速尿口服均 1~2 周; 从治疗开始到激素减至维持量时, 均配合藻酸双酯钠 0.1g tid 口服, 给予必要的对症处理。

试验组在同对照组的基础上, 同时服用六味地黄丸(浓缩丸)每次 8 粒, 每 d3 次, 至泼尼松减到维持量时。

2. 观察方法

(1) 观察浮肿、胸水、腹水等症状、体征的变化。

(2) 观察所有病例的口干咽燥、潮热、盗汗、五心烦热、夜寐不中、舌质红、少津、脉细数等阴虚火旺表现情况, 并参照《新药治疗老年病临床指导原则》中的“中医证候积分法”^[1] 计分。

(3) 观察治疗前及治疗后激素首剂剂量减量时、激素减至维持量时的血常规、尿常规、尿沉渣、尿系列蛋白(βMG , ALB,

IgG), 24h 尿蛋白定量, 血浆白蛋白含量、TG、TC, 肾功能(BUN, Scr)及肝功能(ALT)、血糖等变化。

(4) 副作用观察: 观察柯兴氏综合征、痤疮、精神兴奋、肝功能受损等发生情况。

(5) 随访: 对临床缓解病例均随访 1 年。

3. 疗效评定标准:

参照《中药新药治疗肾病综合征的临床研究指导原则》中疗效标准拟定。

(1) 完全缓解: 水肿等症状与体征完全消失; 治疗后 3 次尿蛋白检查阴性, 或 24h 尿蛋白定量持续小于 0.1g ; 高倍镜下尿红细胞消失, 尿沉渣计数正常, 血浆白蛋白恢复到 35g/L 以上, 血 TC、TG 基本正常, 肾功能正常。

(2) 基本缓解: 水肿等症状与体征基本消失; 治疗后尿蛋白 3 次检查减少 1~2 个“+”号以上, 24h 尿蛋白定量持续在 $0.1 \sim 0.5\text{g}$ 之间, 血浆白蛋白在 $30 \sim 35\text{g/L}$ 之间, 血 TC、TG 接近正常, 肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%)。

(3) 有效: 水肿等症状与体征明显好转, 尿蛋白检查持续减少 1 个“+”号, 或 24h 尿蛋白定量持续在 $0.51 \sim 2\text{g}$ 之间, 血 TC、TG 与治疗前相比有所改善, 肾功能有所改善。

(4) 无效: 水肿等症状与体征无明显好转, 24h 尿蛋白定量 $> 2\text{g}$, 肾功能无好转。

4. 统计学处理方法:

计数资料视情况采用 Ridit 分析或 χ^2 检验, 计众资料均采用 t 检验。

三、结 果

1. 总体疗效分析

实验组和对照组完全缓解分别为 29、17 例, 基本缓解分别为 11、9 例, 有效分别为 5、10 例, 无效分别为 3、8 例。两组疗效经 Ridit 分析, $P < 0.05$ 。实验组

表 1 两组不同阶段阴虚火旺证候积分值的比较($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	首剂剂量减量时	减至维持量时	下降幅度
实验组	48	$10.28 \pm 5.86^{\Delta\Delta}$	4.10 ± 5.21	$6.18 \pm 8.16^{\Delta\Delta}$
对照组	44	13.51 ± 6.02	10.59 ± 5.77	2.92 ± 7.29

注: 组内自身比较 t 检验, $P < 0.05$, $P < 0.01$; 与对照组比较 t 检验: $\Delta\Delta P < 0.01$

疗效显著优于对照组。

2. 各型组间疗效分析

(1) I型疗效分析:实验组和对照组,完全缓解分别为27、16例,基本缓解分别为9、8例,有效分别为0、8例,无效分别为0、1例。两组疗效经Ridit分析, $P<0.05$,试验组疗效显著优于对照组。

(2) II型疗效分析:实验组和对照组,完全缓解分别为2、1例,基本缓解分别为2、1例,有效分别为5、2例,无效分别为3、7例。由于两组例数均较少,故未作疗效统计学分析。

3. 阴虚火旺证候积分值分析

激素首始剂量减量时及减至维持量时,实验组阴虚火旺证候积分值均极显著低于同期的对照组($P<0.01$):两组减至维持量时的积分值较首始剂量减量时各自下降幅度均显著($P<0.05$ 、 0.01)。但实验组下降幅度极显著大于对照组($P<0.01$)。见表1。

4. 尿蛋白定量、白蛋白含量及血脂变化的分析

至首剂量减量时及减至维持量时,两组尿蛋白定量、白蛋白含量、TC、TG改善均显著($P<0.05$ 、 0.01);至上述两个时间点时,上述4项指标、实验组均较对照组为优($P<0.05$),见表2。

组为10.42%,对照组为38.64%,经 X^2 检验,实验组显著低于对照组($P<0.01$);减至维持量时,其总发生率试验组为0,对照组为11.36%,经 X^2 检验,实验组仍显著低于对照组($P<0.05$)。

6. 肝肾功能的变化

两组治疗前后,肾功能均在正常范围:肝功能除对照组在首始剂量减量前有3例出现轻度异常,经口服“肝泰乐”后,2例恢复正常,1例到减至维持量时仍轻度异常外(均未影响治疗),其余病例肝功能均正常。

7. 随访结果

试验组复发3例(3/40),对照组复发8例(8/26)两组复发率经 X^2 检验, $P<0.05$,试验组显著低于对照组。

四、讨论

激素治疗肾综的原则是首始剂量要足,减药要慢,维持时间要长^[2]。由于激素为阳刚之品,大剂量和长期使用势必生热助阳,耗伤阴液,而引起阴虚火旺之征。但随着激素剂量的变化,即“首剂量—减量—维持量—停用”,其机体亦相应出现“阴虚火旺→气阴两虚→阳虚→阴阳两虚”的病理变化^[3],因而在

表2 两组尿蛋白定量、血浆白蛋白含量及血脂变化的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		24h尿蛋白定量(g)	血浆白蛋白含量(g·L ⁻¹)	TC(mmol·L ⁻¹)	TC(mmol·L ⁻¹)
实验组	48	治疗前	4.76±1.31	23.56±4.58	3.10±0.44	8.57±1.33
		首始剂量或减量时	0.89±1.49 [△]	33.31±6.75	2.19±0.51	6.71±1.41 [△]
		减至维持量时	0.72±1.58 [△]	35.32±7.01	2.11±0.60	6.49±1.50 [△]
对照组	44	治疗前	4.74±1.26	23.92±4.46	2.96±0.46	8.53±1.35
		首始剂量减量时	1.50±1.61 [△]	30.21±7.11	2.48±0.59	7.40±1.43 [*]
		减至维持量时	1.44±1.68 ^{**}	32.09±7.40	2.39±0.61	7.18±1.19 [*]

注:与治疗前自身比较 t 检验: $P<0.05$, $P<0.01$ 与同期对照组比较 t 检验: $^{\Delta}P<0.05$ 。

5. 副作用的发生率分析

副作用的发生情况见表3。柯兴氏综合征,两组发生率均最高,但同时时间点的比较,均以实验组为低($P<0.05$)。其余发生率因每项例数较少,分项统计学处理意义不大,故将它们综合后比较。首始剂量减量时,其总发生率试验

表3 两组副作用的发生情况

组别	例数	柯兴氏综合 (例,%)	痤疮 (例)	精神兴奋 (例)	肝功能受损 (例)
实验组	48	首始剂量减量时	29(60.42)	3	2
		减至维持量时	9(39.58)	0	0
对照组	44	首始剂量减量时	35(79.55)	8	6
		减至维持量时	27(61.36)	2	2

注:与同期对照组比较 X^2 检验: $P<0.05$

激素之“首剂量”和“减量”阶段,中医给予滋养肾阴法为其正治,故选用具有滋阴补肾之六味地黄丸配合激素前两阶段的治疗,是有其理论依据的。

从临床疗效看,实验组无论是总体疗效及其相关实验室指标的改善情况,还是随访的复发率,均显著优于对照组,表明六味地黄丸能显著提高泼尼松的临床治疗效果,并减少了病情的复发。现代药理研究表明^[4],六味地黄丸对肾脏有良好的药理作用并具有明显的优势;其汤剂能提高缺血肾中的超氧化物歧化酶,对缺血肾脏起到一定的保护作用。这些作用可能与它提高激素的临床疗效有着十分密切的关系。

从临床出现的不良反应结果看,实验组无论是中医阴虚火旺证候的积分值,还是柯兴氏综合征等副作用的发生率,均显著低于其对照组,表明六味地黄丸能显著减轻或减少泼尼松的不良反应。现代研究认为,六味地黄丸对长期使用糖皮质激素引起的肾上腺和胸腺功能减退甚至腺体萎缩有预防作用,

具有一定的兴奋下丘脑-垂体-肾上腺系统的作用^[5]。同时六味地黄丸对消化系统的重要脏器肝脏具有保护作用,有助于恢复和改善肝脏的正常解毒排泄功能^[4]。这些对泼尼松引起柯兴氏综合征、肝功能损害等不良反应的干预,无疑起到了重要的作用。而对中医阴虚火旺证候及精神兴奋、痤疮等的抑制,正体现在其具有滋阴降火的功效上。

参考文献

- 1 陈贵廷,薛赛琴.最新国内外疾病诊疗标准.北京:学苑出版社,1991,468~475.
- 2 吴金玉,鲍华英.叶任高教授治疗肾病综合征经验.实用中医内科杂志,1998.12(3):5.
- 3 杨霓芝,黄春林.泌尿科专病中医临床诊治.(第1版),北京:人民卫生出版社,2000.86.
- 4 彭平建,糖民一.六味地黄丸现代药理研究及临床应用进展.时珍国医国药,2002;13(2):102.
- 5 黎林森,邵文森.六味地黄丸防治医源性柯兴氏综合征.实用中西医结合杂志,1995;8(9):525.

Synergy and Attenuation Effect of Liuwei Dihuang Pill on the Treatment of Nephrotic Syndrome with Glucocorticoid

Hu Shunjin and Liu Jiasheng

(The Kidney Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China)

Objective: To explore synergy and attenuation effect of Liuwei Dihuang pill on the treatment of nephrotic syndrome with glucocorticoid. **Methods:** Ninety-two patients were selected according to criteria and random method was adopted. All the patient were divided into two groups: treatment group and control group. In treatment group, Prednisone combined with Liuwei Dihuang pill was orally administrated to 44 patients; while in control group, Prednisone was orally administrated simply to 48 patients. **Results:** The total therapeutic effect and therapeutic effect of type I in treatment group were both better than that of control group ($P<0.05$). The content of urine protein and contents of albumin, TG and TC decreased significantly compared to control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared to control group, the recurrence rate, the occurrence rate of side effects and syndrome score of hyperactivity of fire due to yin deficiency in treatment group was lower ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** The Liuwei Dihuang pill is effective to increase therapeutic effects of Hormone on nephrotic syndrome, decrease recurrence, and reduce side effects of Hormone, which is worth to be applied widely.

Key Words: Liuwei Dihuang Pill, Nephrotic Syndrome, Glucocorticoid, Synergy and attenuation

(责任编辑:李成卫,责任编审:张志华,责任译审:李成卫)