

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.03.002

积雪益肾排毒方加味联合非布司他治疗慢性肾脏病合并无症状高尿酸血症临床研究^{*}

陈旻星¹ 彭 斌² 冯 雪² 高婷婷¹ 高 智^{2△}

¹湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430061

²武汉市中医医院肾病科,武汉 430014

摘要 目的 探讨积雪益肾排毒方加味联合非布司他治疗慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)合并无症状高尿酸血症(asymptomatic hyperuricemia, AH)的临床疗效。**方法** 选取 106 例 CKD 2~4 期合并 AH 患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 53 例。对照组在常规治疗基础上加用非布司他片,观察组在对照组基础上加用积雪益肾排毒方加味治疗。治疗 3 月后,比较 2 组临床总有效率、中医证候积分,以及治疗前后血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urine nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)等肾功能指标和 24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白等蛋白尿指标变化。**结果** 治疗后,2 组 UA 水平均较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组 Scr 水平较前下降($P < 0.05$),GFR 较前升高($P < 0.05$),且上述指标显著低于或高于对照组($P < 0.05$)。2 组 BUN 及蛋白尿指标治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组中医证候积分均较治疗前显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 积雪益肾排毒方联合非布司他治疗 CKD 合并 AH 能显著降低尿酸水平,控制 CKD 潜在的危险因素,保护肾功能。

关键词 积雪益肾排毒方;非布司他;慢性肾脏病;无症状性高尿酸血症

中图分类号 R589.7 **文献标志码** A

Clinical Study on Modified Jixue Yishen Paidu Decoction Combined with Febuxostat for Treating Chronic Kidney Disease with Asymptomatic Hyperuricemia

CHEN Minxing¹, PENG Bin², FENG Xue², GAO Tingting¹, GAO Zhi²

¹Clinical School of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

²Department of Nephrology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China

Abstract Objective To explore the clinical efficacy of modified Jixue Yishen Paidu decoction combined with febuxostat in treating chronic kidney disease(CKD)combined with asymptomatic hyperuricemia(AH). **Methods** One hundred and six patients with CKD stage 2 to 4 combined with AH were selected and divided into observation group and control group according to the random number table method, with 53 cases in each group. The control group was given febuxostat tablets on the basis of conventional treatment, while the observation group was given modified Jixue Yishen Paidu decoction on the basis of the control group. After 3 months of treatment, the clinical total effective rate, TCM syndrome scores and the changes of renal function indexes such as serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN), uric acid(UA)and glomerular filtration rate(GFR)and proteinuria indexes such as 24 h

^{*} 武汉市卫生健康委员会面上项目(No. WZ21C25)

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail:1106830903@qq.com

urinary protein and 24 h microalbumin were compared. **Results** After treatment, the levels of UA in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The level of Scr in the observation group was decreased ($P < 0.05$), while GFR level was increased ($P < 0.05$), and the above indexes were significantly lower or higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in terms of BUN levels and proteinuria indexes between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The TCM syndrome scores in the two groups were significantly lower than before ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jixue Yishen Paidu decoction combined with febuxostat could significantly reduce uric acid levels in the treatment of CKD combined with AH, control the potential risk factors of CKD and protect renal function.

Key words Jixue Yishen Paidu decoction; febuxostat; chronic kidney disease; asymptomatic hyperuricemia

无症状性高尿酸血症 (asymptomatic hyperuricemia, AH) 是指血尿酸水平高出正常值范围, 但没有发作痛风的高尿酸血症^[1]。临床上, 由于 AH 没有关节疼痛的症状, 经常被人忽视, 然而长时间血清高尿酸水平已经对肾脏、心血管系统造成损伤^[2]。既往研究证实, 高尿酸血症是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的独立危险因素^[3]; 因此定期监测血尿酸水平、合理使用降尿酸药物有助于控制 CKD 的进展。本研究运用积雪益肾排毒方联合非布司他治疗 CKD 合并 AH 取得较好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 11 月—2021 年 11 月武汉市中医医院肾病科收治的 CKD 2~4 期患者 106 名, 根据随机数字表法将其分为观察组和对照组, 每组 53 例。其中对照组男 30 例, 女 23 例; 平均年龄 (62.91 ± 11.77) 岁, 平均体质量 (66.93 ± 13.60) kg; CKD 2 期 6 例, 3 期 29 例, 4 期 18 例; 原发疾病为慢性肾炎 30 例, 肾病综合征 2 例, 高血压肾损害 7 例, 糖尿病肾病 6 例, 其他 8 例。观察组男 24 例, 女 29 例, 平均年龄 (65.30 ± 11.16) 岁, 平均体质量 (63.73 ± 10.40) kg; CKD 2 期 9 例, 3 期 23 例, 4 期 21 例; 原发疾病为慢性肾炎 28 例, 肾病综合征 5 例, 高血压肾损害 7 例, 糖尿病肾病 8 例, 其他 5 例。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①西医诊断标准参照第 9 版《内科学》^[4]教材: 肾功能损伤 (白蛋白尿 ≥ 30 mg/g)、尿沉渣异常、肾小管功能障碍导致的电解质异常、肾小球组织病理学异常、或有肾移植经历, 以上至少具备 1 项; 同时肾小球滤过率 (glomerular filtration rate,

GFR) < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²) 持续超过 3 个月; ②中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]; 主症包括倦怠乏力、肢体困重、恶心呕吐、食少纳呆、腰膝酸软; 次症包括大便不实、脘腹胀满、舌苔厚腻或舌淡、口中黏腻、脉沉细; ③年龄 18~85 岁; ④自愿参与本研究并签署知情同意书。

排除标准: ①有症状的高尿酸血症、痛风; ②腹膜透析或血液透析者; ③有严重的心、脑、肝并发症; ④妊娠、哺乳期妇女; ⑤依从性差者。

1.3 治疗方法

对照组给予常规对症治疗, 即低盐、低脂、优质低蛋白饮食, 控制血压、血糖, 纠正代谢性酸中毒及电解质紊乱, 纠正贫血及钙磷代谢紊乱。在此基础上加用非布司他片 (杭州朱养心药业有限公司, 国药准字 H20130009) 口服, 40 mg/次, 1 次/d。观察组在对照组基础上加用积雪益肾排毒方加味口服。方药由黄芪 30 g, 山药 20 g, 当归 15 g, 党参 15 g, 熟地 10 g, 丹皮 6 g, 白术 10 g, 茯苓 15 g, 积雪草 20 g, 鬼箭羽 15 g, 枸杞子 15 g, 山茱萸 10 g, 川芎 15 g, 淫羊藿 15 g, 大黄 6 g, 丹参 15 g, 百合 15 g, 粉萆薢 15 g, 土茯苓 10 g 等组成。方药由本院煎药室统一煎制, 1 剂/d, 分 2 次服, 200 mL/次。2 组均治疗 3 个月后评价疗效。

1.4 观察指标与疗效判定标准

比较 2 组肾功能, 包括血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urine nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA) 和 GFR; 以及 24 h 尿蛋白和 24 h 尿微量白蛋白等蛋白尿指标水平。于治疗前、治疗 3 个月后分别在清晨空腹抽取 2 组患者静脉血, 并留取 24 h 尿液标本, 使用全自动生化分析仪检测上述指标。

比较 2 组治疗前后中医证候积分变化。中医证候积分根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定, 包括倦怠乏力、腰膝酸软、食少纳呆、恶心呕吐, 临床积

分为 0~3 分,无明显症状记 0 分,偶感症状或程度轻微记 1 分,症状频发或程度一般记 2 分,症状持续存在或程度严重记 3 分。评分越高代表症状越严重,反之则症状改善越明显。

根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]评价 2 组临床疗效,①显效:中医临床症状、体征基本消失,证候积分减少 $\geq 70\%$;②有效:中医临床症状、体征好转, $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$;③无效:中医临床症状、体征无明显好转,证候积分减少 $< 30\%$ 。临床总有效率=[(显效+有效)例数/总例数] $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用

t 检验;计数资料以率($\%$)表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肾功能及蛋白尿指标比较

治疗后,2 组 UA 均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组 Scr 较治疗前显著降低($P < 0.05$),GFR 较治疗前显著升高($P < 0.05$),且上述指标显著低于或高于对照组($P < 0.05$)。2 组 BUN 治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组蛋白尿指标(24 h 尿蛋白及 24 h 尿微量白蛋白)治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者肾功能及蛋白尿指标比较($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	肾功能指标				蛋白尿指标	
		UA(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	GFR(mL/min/1.73m ²)	24 h 尿蛋白(mg/d)	24 h 尿微量白蛋白(mg/d)
对照组	治疗前	476.15 $\pm$ 89.40	180.77 $\pm$ 96.08	10.68 $\pm$ 4.81	39.33 $\pm$ 29.41	1210.16 $\pm$ 1043.25	376.35 $\pm$ 276.41
	治疗后	406.86 $\pm$ 105.09*	180.86 $\pm$ 106.67	12.64 $\pm$ 8.09	40.07 $\pm$ 23.43	1272.92 $\pm$ 1715.64	341.45 $\pm$ 235.62
观察组	治疗前	469.14 $\pm$ 75.85	181.00 $\pm$ 107.43	11.67 $\pm$ 6.81	38.35 $\pm$ 25.96	1303.36 $\pm$ 1278.78	505.78 $\pm$ 384.01
	治疗后	359.67 $\pm$ 80.99* Δ	159.12 $\pm$ 96.03* Δ	10.75 $\pm$ 6.94	45.38 $\pm$ 30.98* Δ	834.89 $\pm$ 880.73	341.10 $\pm$ 291.40

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

2.2 2 组中医证候积分比较

治疗后,2 组中医证候积分均明显降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者中医证候积分比较($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	中医证候积分
对照组	治疗前	8.62 $\pm$ 2.38
	治疗后	5.04 $\pm$ 2.85*
观察组	治疗前	8.47 $\pm$ 2.29
	治疗后	3.91 $\pm$ 2.86* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组临床总有效率比较

治疗后,观察组临床总有效率为 79.25%,显著高于对照组的 60.38%($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者临床总有效率比较($n=53, \text{例}, \%$)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	11	21	21	32(60.38)
观察组	18	24	11	42(79.25) Δ

与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

3 讨论

非布司他为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶(xanthine ox-

idase,XO)抑制剂,通过抑制尿酸生成过程中的关键酶——XO 的活性,来减少尿酸的生成^[6]。李春胜等^[7]研究显示,与别嘌醇组比较,非布司他降尿酸效果更显著,并能有效改善氧化应激指标,保护肾功能。而 2018 年日本的 1 项多中心对照研究显示,与安慰剂组比较,非布司他组并不能减缓 CKD 3 期合并 AH 患者的肾功能下降,但可以阻止痛风性关节炎的发展^[8]。国内则缺乏多中心大样本研究。因此单纯使用非布司他降尿酸治疗对于肾脏的保护作用仍然存在争议。

祖国医学并没有“高尿酸血症”或者“慢性肾脏病”的概念,中医认为 CKD 合并 AH 患者为本虚标实之证,其病机概括为先天不足,后天不节,即先天肾气不充,后天饮食不节而脾失健运,致浊瘀互结,最终损伤肾络;治疗以健脾益肾、利湿化浊为法^[9]。本研究使用积雪益肾排毒方治疗,方中积雪草活血化瘀,黄芪、白术益气健脾、利尿消肿,党参健脾益气,山药补益脾肾,茯苓健脾养心、利水渗湿,淫羊藿温补肾阳,熟地益肾填髓,山茱萸涩精固脱,大黄活血通便降浊,川芎行气活血,丹皮活血化瘀,丹参活血通经,鬼箭羽活血通络、清热利湿,枸杞子补益肝肾。全方补脾益

肾,化痰降浊。在此基础上,加用百合,其归于心、肺二经,现代研究表明百合含有包括秋水仙碱在内的多种生物碱,能够减轻炎症反应^[10];粉萆薢、土茯苓清热利湿,萆薢中的萆薢总苷能增加尿酸及肌酐排泄,但对 XO 无明显作用;土茯苓则能通过 XO 发挥降尿酸作用,并能保护肾功能^[11]。既往冯雪等^[12]研究显示积雪益肾排毒方能有效缓解慢性肾功能衰竭患者水肿、乏力、纳差等症状,降低 Scr、BUN 水平。胡小华等^[13]研究显示改良四妙散方联合非布司他治疗 CKD 3~5 期合并高尿酸血症患者 6 个月后,患者尿酸、肌酐、尿蛋白水平下降, eGER 上升,总有效率达到 98.3%。本研究运用积雪益肾排毒方加味联合非布司他治疗 CKD 合并 AH,发现其能够有效降低 UA、Scr,并升高 GFR;提示与单纯使用非布司他相比,积雪益肾排毒方加味联合治疗的降尿酸效果更好,对肾脏保护作用更佳,与既往研究结果一致。

综上所述,积雪益肾排毒方加味联合非布司他能显著降低血尿酸水平,同时保护肾功能,延缓 CKD 进展。但由于本研究观察时间较短,尚需一定的随访时间来观察患者的长期获益情况。

参 考 文 献

- [1] Einollahi B, Einollahi H, Rostami Z. Elderly renal transplant recipients and renal dysfunction: a risk factor for hyperuricemia[J]. Exp Clin Transplant, 2011, 9 (6): 376-380.
- [2] Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease[J]. J Hypertens, 2015, 33(9): 1729-1741; discussion 1741.
- [3] Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an inde-

- pendent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies [J]. BMC Nephrol, 2014, 15:122
- [4] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [5] 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.
- [6] 刘林林,曾彩雯,何芳,等. 非布司他的药理作用、药代动力学及临床研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(8):88-91.
- [7] 李春胜,李卫东,刘燕,等. 非布司他治疗 G3 期慢性肾脏病伴无症状高尿酸血症的临床效果及对患者肾功能的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(1):1-4.
- [8] Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72 (6):798-810.
- [9] 骆言,熊维建,雷蕾,等. 国医大师郑新工作室运用中医药防治尿酸性肾病临证经验[J]. 中医临床研究, 2020, 12 (13):74-76.
- [10] 于晓,冯钰婷,贺晓鸣. 百合米仁粥干预无症状性高尿酸血症 50 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(4): 244-245.
- [11] 刘金畅,王涛. 萆薢、土茯苓治疗高尿酸血症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1):79-81.
- [12] 冯雪,高智. 积雪益肾排毒方治疗慢性肾功能衰竭 78 例临床观察[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(2):66-68, 71.
- [13] 胡小华,陈文锋,邹碧波,等. 降尿酸中药方对慢性肾脏病 3~5 期合并高尿酸血症患者的作用[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(2):101-105.

(收稿日期:2022-01-12)

• 科技人物 •

陈孝平 1953 年生,男,华中科技大学同济医学院附属同济医院外科学系主任、肝脏外科主任,中科院院士。从事外科临床、教学和研究工作 40 余年,施行和指导施行各种肝胆胰手术 2 万多例,在肝癌外科治疗和肝移植方面打破 5 个手术禁区,在肝胆胰外科提出 3 个新理念,创建 5 项新的手术方式。

致力于科技志愿服务,成立湖北陈孝平科技发展基金会,在革命老区和贫困地区建立院士工作站,多次带领志愿者团队开展大型公益义诊活动,为逾 3000 位居民进行免费诊治。