

参芪地黄汤加减内服联合吴茱萸穴位贴敷治疗高血压肾病临床研究

赵薪薪¹, 陈若如¹, 林思思¹, 赵浩靖²

1. 温州市中医院肾病科, 浙江 温州 325300; 2. 温州市中医院消化内科, 浙江 温州 325300

【摘要】目的：观察参芪地黄汤加减内服联合吴茱萸穴位贴敷治疗高血压肾病（HN）的临床疗效。**方法：**选取 104 例 HN 患者为研究对象，根据计算机程序随机分组法分为对照组与研究组各 52 例。对照组给予厄贝沙坦片治疗，研究组在对照组基础上加用参芪地黄汤加减联合吴茱萸穴位贴敷治疗。比较 2 组临床疗效、血压及肾功能指标〔尿调节蛋白（UMOD）、肾小球滤过率（eGFR）〕、炎症因子〔转化生长因子-β1（TGF-β1）、白细胞介素-6（IL-6）〕水平。**结果：**研究组总有效率为 94.23%，高于对照组 80.76%，2 组比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2 组舒张压、收缩压均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且研究组收缩压、舒张压均低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2 组 UMOD、eGFR 水平均较治疗前升高（ $P < 0.05$ ），且研究组 UMOD、eGFR 水平均高于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2 组 TGF-β1、IL-6 水平均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），且研究组 TGF-β1、IL-6 水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ）。**结论：**参芪地黄汤加减联合吴茱萸穴位贴敷治疗 HN 疗效显著，可缓解临床症状，减轻机体炎症反应，改善血压及肾功能。

【关键词】 高血压肾病；参芪地黄汤；吴茱萸；穴位贴敷；尿调节蛋白；肾小球滤过率

【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2024) 02-0160-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.02.031

Clinical Study on Oral Administration of Modified Shenqi Dihuang Decoction Combined with Point Application with Euodiae Fructus for Hypertensive Nephropathy

ZHAO Xinxin¹, CHEN Ruoru¹, LIN Sisi¹, ZHAO Haojing²

1. Department of Nephrology, Wenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Wenzhou Zhejiang 325300, China;

2. Department of Gastroenterology, Wenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Wenzhou Zhejiang 325300, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of oral administration of Modified Shenqi Dihuang Decoction combined with point application with Euodiae Fructus on hypertensive nephropathy (HN). **Methods:** A total of 104 HN patients were selected as the study subjects and divided into the control group and the study group according to the randomized grouping by computer program, with 52 cases in each group. The control group was treated with Irbesartan Tablets, and the study group was additionally treated with Modified Shenqi Dihuang Decoction combined with point application with Euodiae Fructus. The clinical effects, blood pressure, and levels of indexes of kidney function, including uromodulin (UMOD) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), and inflammatory factors, including transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and interleukin-6 (IL-6), were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 94.23% in the study group, higher than that of 80.76% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the diastolic and systolic pressure in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the

【收稿日期】 2023-03-23

【修回日期】 2023-10-20

【作者简介】 赵薪薪（1994-），女，护师，E-mail: 13906647331@163.com。

【通信作者】 赵浩靖（1994-），女，护师，E-mail: Z1098463135@163.com。

diastolic and systolic pressure in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of UMOD and eGFR in both groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above levels in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- $\beta 1$ and IL-6 in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above levels in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of oral administration of Modified Shenqi Dihuang Decoction combined with point application with Euodiae Fructus has a significant curative effect on HN, which can mitigate the clinical symptoms and inflammatory responses of the body, and improve the blood pressure and kidney function.

Keywords: Hypertensive nephrology; Shenqi Dihuang Decoction; Euodiae Fructus; Point application; Uromodulin; Glomerular filtration rate

高血压肾病(HN)是原发性高血压病常见的并发症之一,好发于中老年人群。肾脏可调节水钠代谢产物,也是调节血压的重要器官,然若血压无法得到有效控制而长期处于高水平状态,则可引起肾小球动脉硬化,出现重度水肿、蛋白尿、血尿等症状,最终导致HN发病。西医治疗HN多以降低血压、保护肾功能为主^[1]。厄贝沙坦为血管紧张素Ⅱ受体抑制剂,可抑制血管收缩,具有良好的降压作用,但长期服用易产生药物依赖性和毒副作用,部分患者远期疗效较差。相关研究证明,中医药在肾脏疾病治疗中效果良好,临床应用广泛^[2-3]。本研究应用参芪地黄汤加减内服联合吴茱萸穴位贴敷治疗HN,观察其临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《肾脏病学临床概览》^[4]有关HN的诊断标准。高血压伴蛋白尿或肾功能异常(血肌酐 $> 133 \mu\text{mol/L}$,血尿素氮 $> 7.5 \text{ mmol/L}$)。

1.2 辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中眩晕病气阴两虚兼血瘀证辨证标准。主症:面色晦暗,眩晕耳鸣,腰膝酸痛,五心烦热,疲倦乏力,纳呆;次症:夜尿清长,大便稀溏,水肿;舌脉:舌紫暗,或伴有瘀点、瘀斑,脉涩或细涩。

1.3 纳入标准 符合以上诊断标准与辨证标准;处于慢性肾脏病(CKD)分期^[6]3~4期;所有患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并严重心脑血管、肝脏疾病;其

他原因所致肾功能异常;精神异常;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2021年12月—2022年12月温州市中医院收治的104例HN患者为研究对象,根据计算机程序随机分组法分为对照组与研究组各52例。对照组男32例,女20例;平均年龄(52.14 ± 6.47)岁;平均病程(9.81 ± 2.03)年;平均体质指数 24.36 ± 2.75 ;CKD分期:3期39例,4期13例。研究组男30例,女22例;平均年龄(53.04 ± 6.22)岁;平均病程(9.86 ± 1.97)年;平均体质指数 23.80 ± 2.83 ;CKD分期:3期37例,4期15例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经温州市中医院医学伦理委员会批准(批件号:S2017008)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予厄贝沙坦片(修正药业集团股份有限公司,国药准字H20053912)口服,每次0.15 g,每天1次;之后根据病情调整,若治疗2周后仍未达到血压控制目标($< 140/90 \text{ mmHg}$)($1 \text{ mm Hg} \approx 0.133 \text{ kPa}$),增加剂量至每次0.3 g,每天1次。

2.2 研究组 在对照组基础上给予参芪地黄汤加减内服联合吴茱萸穴位贴敷治疗。参芪地黄汤处方:人参10 g,黄芪18 g,熟地黄、山药、山茱萸各15 g,泽泻、牡丹皮、茯苓各12 g。随症加减:偏气虚者黄芪加至30 g;偏阴虚者黄芪减至10 g,熟地黄加至25 g,加天冬、麦冬各15 g。每天1剂,加水煎取药液300 mL,分早晚温服。吴茱萸穴位贴敷方法:将

吴茱萸 30 g 研磨成粉末, 取 10 g 醋调后置于理疗贴上, 敷于太冲穴。每天 1 次, 每次敷贴 4 h。

2 组均治疗 3 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血压。于治疗前后在静息状态下测量患者舒张压、收缩压各 3 次, 取平均值。③肾功能及血清炎症因子指标。于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL, 低温(4 ℃)条件下以 3000 r/min, 半径 30 cm, 离心 15 min, 取上清液于 -80 ℃冰箱保存, 在 2 d 内完成肾功能指标与血清指标的检测。采用 DNM-9602 型号酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司)检测尿调节蛋白(UMOD), 方法: 准备好癌胚抗原测定试剂盒后加蒸馏水稀释, 设置标准品孔和样本孔, 标准品孔加标准品, 样本孔加样本, 在标准品孔和样本孔加辣根过氧化物酶, 37 ℃水浴 1 h, 洗板后避光 15 min, 在 450 nm 波长处测定各孔吸光度, 最终得出样品浓度值。采用迈瑞 BS-350S 全自动生化分析仪(山东盈通信息科技有限公司)检测血清肌酐、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-6(IL-6)。TGF- β 1、IL-6、UMOD 检测使用癌胚抗原测定试剂盒(中山生物工程有限公司, 批号 N20211139)。血清肌酐检测使用肌酐检测试剂盒(重庆润康生物科技有限公司, 批号 202110282)。采用简化 MDRD 公式^[7]计算肾小球滤过率(eGFR), $eGFR[mL/(min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times (\text{血清肌酐})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ 。

3.2 统计学方法 所有数据均以 SPSS22.0 统计学软件进行分析。计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。当 $P < 0.05$ 时提示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床指导原则(试行)》^[5]评定治疗效果。显效: 中医证候积分减分率 $\geq 60\%$, eGFR 增加 $\geq 20\%$ 或血清肌酐降低 $\geq 20\%$; 有效: 中医证候积分减分率 30%~59%, eGFR 增加 10%~19%或血清肌酐降低 10%~19%; 无效: 临床症状未见改善或加重, 中医证候积分减分率 $< 30\%$, eGFR 降低 $< 10\%$ 或血清肌酐增加。中医证候积分计算方法: 分别于治疗前后对疲倦乏力、腰膝酸软、

眩晕耳鸣、纳呆、夜尿清长、水肿等进行评分, 按照症状轻、中、重度分别计为 1、2、3 分, 计算积分。中医证候积分减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。研究组总有效率为 94.23%, 高于对照组 80.76%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	52	34(65.38)	15(28.85)	3(5.77)	49(94.23)
对照组	52	21(40.38)	21(40.38)	10(19.24)	42(80.76)
χ^2 值					4.308
P 值					0.038

4.3 2 组治疗前后血压比较 见表 2。治疗前, 2 组舒张压、收缩压比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组舒张压、收缩压均较治疗前降低($P < 0.05$), 且研究组舒张压、收缩压均低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后血压比较($\bar{x} \pm s$)					mm Hg
组别	时间	例数	舒张压	收缩压	
研究组	治疗前	52	89.43 $\pm$ 12.26	152.08 $\pm$ 17.34	
	治疗后	52	76.72 $\pm$ 6.85 ^{①②}	138.41 $\pm$ 10.85 ^{①②}	
对照组	治疗前	52	89.95 $\pm$ 11.30	153.36 $\pm$ 18.20	
	治疗后	52	81.30 $\pm$ 7.28 ^①	143.69 $\pm$ 11.34 ^①	

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 组治疗前后肾功能比较 见表 3。治疗前, 2 组血清 UMOD、eGFR 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 UMOD、eGFR 水平均较治疗前升高($P < 0.05$), 且研究组 UMOD、eGFR 水平均高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	UMOD(ng/mL)	eGFR[mL/(min $\cdot$ 1.73m ²)]	
研究组	治疗前	52	125.32 $\pm$ 24.08	38.40 $\pm$ 8.52	
	治疗后	52	142.61 $\pm$ 23.25 ^{①②}	48.59 $\pm$ 8.14 ^{①②}	
对照组	治疗前	52	123.48 $\pm$ 25.21	37.64 $\pm$ 8.03	
	治疗后	52	132.80 $\pm$ 21.44 ^①	44.06 $\pm$ 8.22 ^①	

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指标比较 见表4。治疗前,2组炎症因子TGF- β 1、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组TGF- β 1、IL-6水平均较治疗前降低($P<0.05$),且研究组TGF- β 1、IL-6水平均低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后血清炎症因子指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	TGF- β 1(ng/mL)	IL-6(ng/L)
研究组	治疗前	52	14.25 $\pm$ 3.17	2.61 $\pm$ 0.43
	治疗后	52	10.74 $\pm$ 2.86 ^{①②}	1.60 $\pm$ 0.32 ^{①②}
对照组	治疗前	52	14.06 $\pm$ 3.28	2.59 $\pm$ 0.46
	治疗后	52	12.03 $\pm$ 2.65 ^①	1.74 $\pm$ 0.35 ^①

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

随着人们生活水平不断提高,日常压力日益增大,高血压呈年轻化趋势。血压常处于升高状态,易损伤身体各器官,其中对肾脏的损害尤为明显^[8]。当肾脏血流量较大,且肾动脉与腹主动脉直接相连,高压血流会对肾内小动脉造成较大影响,导致肾功能损伤而产生HN。因此,对HN患者实施有效治疗,减缓其进入终末期肾病尤为重要。

中医学认为,HN归属于头晕、眩晕、水肿、关格等范畴,多为本虚标实之证^[9-10]。HN病机复杂,并以内因为主,气阴两虚为其重要病机。或因情志不遂,多忧善怒,肝失疏泄,肝气郁结,久之化热化火,伤及阴津,肝肾同源,累及肾阴,致肝肾阴虚,肝阳上亢,引发头晕、目眩诸症。或因饮食不节,脾胃运化失调,积久内生痰热,阻滞气血,伤及脾胃,久而及肾,致肾气阴两虚。或因思虑日久,劳逸失度,伤及脾胃,迁延日久,致正气亏虚,脾肾气虚,气滞血瘀,患者可见精神萎靡、疲倦无力、腰膝酸软、夜尿频、舌苔紫暗或伴有瘀斑等证候。临床治疗HN多以补肾健脾、益气养阴、理气活血为原则。参芪地黄汤出自清代古籍《杂病源流犀烛》,该方为六味地黄丸化裁而成,方中人参、黄芪滋补肾精,培元固本,可助气血化生而无伤阴之弊;熟地黄、山药、山茱萸为“三补”,补养肾、脾、肝三脏,涩精益髓;以牡丹皮清热泻火,活血化瘀,并制约山茱萸之温涩;茯苓渗湿健脾,并助山药之健运。诸药合用,共奏补肾健脾、益气滋阴、活血化瘀之效。膻穴为脏腑气血汇集之处,本

研究采用吴茱萸穴位贴敷,发挥其药效与穴位刺激的双重作用。吴茱萸主温中下气,归肾、脾、肝经,入肝经可使肝气下降,入肾经可使肾阳得温,入脾经则散寒邪,使中自温、气自下。《黄帝内经》载“肾出于涌泉,涌泉者足心也”,涌泉穴为肾经经脉的第一穴,位于人体足底部,功擅主降,滋阴降火。将吴茱萸醋制后贴于涌泉穴可引火下行,调和阴阳,阴阳得平,则血压自降。本研究结果显示,研究组治疗后总有效率高于对照组,舒张压、收缩压均低于对照组,提示参芪地黄汤加减联合吴茱萸穴位贴敷治疗HN可有效控制血压,从而提高治疗效果。

UMOD为肾特异性蛋白,仅由肾脏产生,在CKD中其水平下降,UMOD与肾损伤的发生关系密切^[11]。eGFR为衡量肾功能的重要指标,在肾脏疾病患者中eGFR呈明显下降,且随CKD分期的增高而降低^[12]。TGF- β 1可导致肾脏细胞肥大,导致细胞外基质积聚,通过多种分泌途径发挥生物功能,导致肾功能降低,并与肾间质纤维化密切相关^[13]。HN发展过程中多种炎症因子被激活,其中IL-6为内源性炎症因子,可由肾脏系膜细胞分泌,且IL-6水平随CKD分期的增高而逐渐升高^[14]。本研究结果显示,治疗后研究组UMOD、eGFR水平高于对照组,TGF- β 1、IL-6水平低于对照组,说明参芪地黄汤加减联合吴茱萸穴位贴敷对HN患者肾功能和炎症反应的改善效果更明显。相关研究发现,参芪地黄汤方中人参所含人参皂苷可抑制体内促炎因子的激活,缓解炎症反应,在抑制肾脏纤维化的过程中发挥重要作用;同时人参皂苷还可增强自噬作用,减少蛋白尿的产生^[15]。黄芪所含黄芪甲苷及黄芪多糖具有抗炎、抗纤维化作用,以减少HN蛋白尿,保护肾功能^[16]。另有研究证明,人参皂苷与黄芪甲苷可抑制TGF- β 1/Smads信号转导活性,发挥其抗氧化作用,延缓肾衰竭进展^[17]。山茱萸中含有的三萜酸、环烯醚萜苷等活性物质可抑制TGF- β 1活性,降低大鼠体内血清肌酐水平,减少尿蛋白^[18]。

综上所述,参芪地黄汤加减联合吴茱萸穴位贴敷可有效提高治疗HN临床效果,改善患者血压与肾功能,下调血清炎症因子TGF- β 1、IL-6水平,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 中国肾性高血压管理指南 2016(简版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(20): 1547-1555.
- [2] 冉思成, 梁美琛. 活血利水方联合厄贝沙坦对高血压肾病患者血压及炎症因子的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(4): 37-40.
- [3] 洪武汉, 李枝锦, 李娥. 肾炎康复片联合厄贝沙坦治疗老年高血压肾病疗效及对患者肾功能、Cys-C、RBP、NGAL 和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2181-2183.
- [4] 王海燕. 肾脏病学临床概览[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 388-390.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [6] 王芳, 王海燕. 慢性肾脏病定义、诊断及分期的新探讨[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(9): 729-730.
- [7] 史浩, 陈楠, 张文, 等. 简化MDRD公式预测慢性肾病患者肾小球滤过率的应用评价及校正[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(9): 665-669.
- [8] 李俊娟, 周靖, 李慧英, 等. 高血压或糖尿病及二者联合作用对新发慢性肾脏病的影响[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(10): 890-896.
- [9] 祝昌昊, 王耀光. 王耀光教授辨治高血压肾病经验[J]. 天津中医药, 2022, 39(9): 1107-1110.
- [10] 陆家风, 徐斌, 杨铭, 等. 不同证型高血压肾病中西医结合组方的用药规律[J]. 中成药, 2020, 42(3): 813-816.
- [11] 顾树江, 张春铭, 盛利, 等. 高血压肾病患者血清尿调节蛋白和胱抑素 C 水平与临床病理特征及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 61-66.
- [12] 申志祥, 刘宇, 刘敏, 等. 基于肌酐与胱抑素的肾小球滤过率估算方程对人群肾功能分期的评价及应用[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(11): 1557-1562.
- [13] 黄越熙, 毛海霞, 张丽玲, 等. 慢性肾病大鼠血清 Bcl-3、Gal-3、TGF- β 1 与肾间质纤维化的关系[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 176-181.
- [14] 龚云, 刘晓霞, 严瑞. 慢性肾脏病 3~5 期患者 Npt、CRP、IL-6 表达水平及其相关性分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(3): 40-43.
- [15] 吴胜斌, 王应灯. 人参皂苷 Rg1 对肾间质纤维化大鼠肾组织肝细胞生长因子及转化生长因子- β 1 的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5): 422-425.
- [16] 李冀, 王田, 付强, 等. 黄芪甲苷对肾脏的保护作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2022, 42(10): 1214-1218.
- [17] DU N, XU Z, GAO M, et al. Combination of Ginsenoside Rg1 and Astragaloside IV reduces oxidative stress and inhibits TGF- β 1/Smads signaling cascade on renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3517-3524.
- [18] 崔永霞, 王利丽, 孙孝亚, 等. 山茱萸环烯醚萜苷类成分的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2869-2874.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)