

◆ 经方古方 ◆

参芪地黄汤加减联合罗沙司他治疗慢性肾脏病 非透析肾性贫血临床研究

沈娟惠, 姜建平

浙江省荣军医院老年科, 浙江 嘉兴 314000

[摘要] 目的: 观察参芪地黄汤加减联合罗沙司他治疗慢性肾脏病非透析肾性贫血脾肾气虚证的临床疗效。方法: 将94例慢性肾脏病非透析肾性贫血脾肾气虚证患者按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组47例。对照组予以罗沙司他治疗, 观察组予以参芪地黄汤加减联合罗沙司他治疗, 2组均治疗8周。比较2组临床疗效, 治疗前后血红蛋白、红细胞计数、铁代谢指标水平, 以及不良反应发生率。结果: 治疗后, 观察组临床疗效总有效率95.74%, 高于对照组82.98% ($P < 0.05$)。2组血红蛋白、红细胞计数水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 观察组血红蛋白、红细胞计数水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。2组血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 观察组血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组不良反应发生率6.38%, 与对照组10.64%比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 与单独使用罗沙司他治疗比较, 参芪地黄汤加减联合罗沙司他治疗慢性肾脏病非透析肾性贫血脾肾气虚证能提高疗效, 改善患者的贫血状况, 纠正铁代谢异常, 安全性好。

[关键词] 非透析肾性贫血; 慢性肾脏病; 脾肾气虚证; 参芪地黄汤; 罗沙司他; 血红蛋白; 红细胞计数; 铁代谢

[中图分类号] R692 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2023) 12-0001-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.001

Clinical Study on Modified Shenqi Dihuang Decoction Combined with Roxadustat for Renal Anemia in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease

SHEN Juanhui, JIANG Jianping

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Shenqi Dihuang Decoction combined with Roxadustat for renal anemia in non-dialysis chronic kidney disease with spleen-kidney qi deficiency syndrome. **Methods:** A total of 94 cases of patients with renal anemia in non-dialysis chronic kidney disease with spleen-kidney qi deficiency syndrome were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 47 cases in each group. The control group was treated with Roxadustat, and the observation group was additionally treated with modified Shenqi Dihuang Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. Levels of hemoglobin, red blood cell count, and indexes of iron metabolism before and after treatment, clinical effects, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After

[收稿日期] 2022-09-22
[修回日期] 2023-01-22
[作者简介] 沈娟惠 (1985-), 女, 主治医师, E-mail: 583748671@qq.com。
[通信作者] 姜建平 (1970-), 男, 主任医师, E-mail: 447182402@qq.com。

treatment, the total clinical effective rate was 95.74% in the observation group, higher than that of 82.98% in the control group ($P < 0.05$). Levels of hemoglobin and red blood cell count in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above 2 levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum ferritin, iron ions, and transferrin in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the 3 levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions was 6.38% in the observation group and 10.64% in the control group, there being no significant difference being found in the comparison between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with the simple use of Roxadustat alone, the additional application with modified Shenqi Dihuang Decoction can enhance the curative effect in the treatment of renal anemia in non-dialysis chronic kidney disease with spleen-kidney qi deficiency syndrome, and can improve the anemia status of patients and correct the abnormal iron metabolism, with good safety.

Keywords: Renal anemia in non-dialysis; Chronic kidney disease; Spleen-kidney qi deficiency syndrome; Shenqi Dihuang Decoction; Roxadustat; Hemoglobin; Red blood cell count; Iron metabolism

慢性肾脏病是各种原因造成肾脏结构、功能受损引发的一种疾病,临床发病率高,可引起多种并发症。有研究显示,我国非透析的慢性肾脏病患者贫血发生率达51.5%^[1]。肾性贫血不仅影响患者的生活质量,且会加快肾脏病进展,增加心血管事件的发生,危及患者生命,需予以妥善治疗。目前临床多以药物治疗慢性肾脏病非透析肾性贫血,罗沙司他为小分子缺氧诱导因子(HIF)-脯氨酰羟化酶(PHD)抑制剂,能减少HIF降解,提高促红细胞生成素受体敏感性,增加促红细胞生成素表达,并能提高铁的吸收、利用率,对铁代谢有一定调节作用^[2]。罗沙司他生物利用度较高,无明显的药物蓄积作用。但笔者在临床实践中发现,单纯应用罗沙司他治疗慢性肾脏病非透析肾性贫血,部分患者疗效不佳。中医学认为,慢性肾脏病非透析肾性贫血的发生与脾肾气虚有关,治疗当以健脾益肾、补气固脱为主。参芪地黄汤可用于治疗脾肾不足、气阴两虚之证。本研究观察参芪地黄汤加减联合罗沙司他治疗慢性肾脏病非透析肾性贫血脾肾气虚证的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①符合《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)》^[3]中的诊断及分期标准。出现以下任意1项,持续时间>3个月即可确诊:肾小球滤过率(eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$;尿沉渣

异常;白蛋白尿(尿白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 或尿微量白蛋白与尿肌酐比值 $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$);肾组织学异常;肾小管相关病变;肾移植病史;影像学检查显示肾结构异常。基于估算eGFR将疾病分为1、2、3、4、5期,eGFR $\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为1期,eGFR $60 \sim 89 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为2期,eGFR $30 \sim 59 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为3期,eGFR $15 \sim 29 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为4期,eGFR $< 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为5期。②符合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》^[4]中肾性贫血的诊断标准。有慢性肾脏病史,男性血红蛋白 $< 130 \text{ g}/\text{L}$,女性血红蛋白 $< 120 \text{ g}/\text{L}$ 。轻度:血红蛋白 $> 90 \text{ g}/\text{L}$,但未达到正常值;中度:血红蛋白 $60 \sim 90 \text{ g}/\text{L}$;重度:血红蛋白 $30 \sim 59 \text{ g}/\text{L}$ 。

1.2 辨证标准 参考《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[5]辨为脾肾气虚证。主症:腰膝酸软,倦怠乏力,浮肿难消,纳呆腹胀;次症:畏寒喜暖,夜尿清长,大便稀溏;舌脉象:舌淡紫,脉细涩或沉迟。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄 $60 \sim 80$ 岁;意识清楚,生命体征平稳;参与研究前3个月内无手术、严重外伤、输血、透析治疗史;签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并其他影响铁代谢的疾病者;对本研究所用药物过敏者;其他原因所致贫血者;恶

性肿瘤患者；急性感染者；精神疾病患者；甲状旁腺功能亢进者；合并其他血液系统疾病者；参与研究前1个月内有铁剂治疗史者；肝、心功能障碍者。

1.5 剔除标准 研究期间自愿退出者；研究期间接受其他治疗者；无法收集完整的病历资料者；依从性差者。

1.6 一般资料 选取2019年7月—2021年6月在浙江省荣军医院治疗的94例慢性肾脏病非透析肾性贫血脾肾气虚证患者，按随机数字表法分为对照组和观察组，每组47例。对照组男29例，女18例；年龄63~80岁，平均(71.46±5.81)岁；体质量49~74 kg，平均(58.15±6.04)kg；原发病：糖尿病肾病31例，高血压性肾病7例，慢性肾小球肾炎9例；慢性肾脏病分期：2期10例，3期21例，4期16例；贫血程度：轻度7例，中度33例，重度7例。观察组男26例，女21例；年龄60~77岁，平均(70.95±5.63)岁；体质量48~71 kg，平均(57.91±5.89)kg；原发病：糖尿病肾病30例，高血压性肾病6例，慢性肾小球肾炎11例；慢性肾脏病分期：2期11例，3期24例，4期12例；贫血程度：轻度8例，中度31例，重度8例。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究获浙江省荣军医院医学伦理委员会审批。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司，国药准字H20180023，规格：20 mg/粒]口服治疗。体质量<60 kg者每次70 mg，体质量≥60 kg者每次100 mg，每周3次，治疗8周。

2.2 观察组 在对照组基础上予以参芪地黄汤加减治疗。处方：黄芪30 g，人参、山药、熟地黄、菟丝子各15 g，白术、茯苓、山萸肉各9 g，甘草6 g，大枣5枚。由浙江省荣军医院中药房统一制备为免煎颗粒，每天1剂，分早、晚2次服用，每次以200 mL温水冲服，治疗8周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血红蛋白、红细胞计数水平。采用迈瑞BC-6600全自动血细胞分析仪测定。③铁代谢指标。采用Ferrozine法测定血清铁离子水平，免疫透射比浊法测定血清转铁蛋白水平，电化学发光法测定血清铁蛋白水平。④不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内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，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表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 治疗8周后，参考文献[6]评定。显效：血红蛋白达到正常水平(女性≥120 g/L，男性≥130 g/L)或较治疗前提升至少30 g/L；有效：血红蛋白较治疗前提升15~29 g/L；无效：未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组临床疗效总有效率95.74%，高于对照组82.98%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	47	16(34.04)	29(61.70)	2(4.26)	45(95.74)
对照组	47	12(25.53)	27(57.45)	8(17.02)	39(82.98)
χ^2 值					4.029
P 值					0.045

4.3 2组治疗前后血红蛋白、红细胞计数水平比较 见表2。治疗前，2组血红蛋白、红细胞计数水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血红蛋白、红细胞计数水平均较治疗前升高($P<0.05$)，观察组血红蛋白、红细胞计数水平均高于对照组($P<0.05$)。

组别	例数	血红蛋白(g/L)		红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	72.89±11.08	115.35±12.91 ^①	2.35±0.71	3.83±0.96 ^①
对照组	47	73.12±10.96	108.81±11.86 ^①	2.38±0.74	3.32±0.89 ^①
t 值		0.101	2.558	0.201	2.671
P 值		0.920	0.012	0.842	0.009

注：①与本组治疗前比较， $P<0.05$

4.4 2组治疗前后血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平比较 见表3。治疗前，2组血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平均较治疗前升高($P<0.05$)，观察组血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平均高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	铁蛋白($\mu\text{g/L}$)		铁离子($\mu\text{mol/L}$)		转铁蛋白(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	115.31 ± 16.04	139.68 ± 19.51 ^①	6.86 ± 1.24	17.79 ± 3.58 ^①	1.72 ± 0.37	2.57 ± 0.45 ^①
对照组	47	116.27 ± 17.75	130.39 ± 18.07 ^①	6.92 ± 1.17	15.65 ± 3.46 ^①	1.74 ± 0.39	2.36 ± 0.42 ^①
<i>t</i> 值		0.275	2.395	0.241	2.947	0.255	2.339
<i>P</i> 值		0.784	0.019	0.810	0.004	0.799	0.022

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。治疗期间, 观察组不良反应发生率6.38%, 与对照组10.64%比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组不良反应均为轻度。

表4 2组不良反应发生率比较 例

组别	例数	腹胀	恶心	便秘	肝功能异常	总发生[例(%)]
观察组	47	0	1	1	1	3(6.38)
对照组	47	1	2	0	2	5(10.64)
χ^2 值						0.547
<i>P</i> 值						0.460

5 讨论

肾性贫血是慢性肾脏病患者常见的并发症之一, 促红细胞生成素合成减少是其发生的主要原因。有研究发现, 铁缺乏可导致血红蛋白生成不足, 红细胞生成刺激因子反应性下降, 因此铁代谢异常也可导致或加重肾性贫血^[7]。肾性贫血不仅可引起疲倦、乏力、活动能力下降等症状, 若长期未得到纠正, 还会促进慢性肾脏病进展, 甚至威胁患者的生命安全。罗沙司他可提高促红细胞生成素水平, 改善贫血症状^[8]。有报道指出, 中医对于肾性贫血有丰富的认识, 可通过补益脾肾及调养气血, 从整体改善病情, 且具有疗效稳定、安全性高等优点^[9]。

肾性贫血归属于中医学血劳、肾劳等范畴。中医学认为, 本病病因病机在于肾病迁延不愈, 致脾肾亏虚。肾为先天之本, 主藏精、生髓, 脾为后天之本, 是气血生化之源。脾虚则难化生气血, 肾虚则难生精血, 且肾病发展过程中会耗伤精气, 使中焦之气不足, 气虚则营血不足, 发为本病。治疗应以补肾健脾、补气固脱为原则。参芪地黄汤出自《杂病源流犀烛》, 原方由人参、黄芪、大枣、山药、熟地黄、牡丹皮、茯苓、山萸肉、生姜组成, 主治脾肾不足、气阴两虚证。本研究在原方基础上

加减化裁, 因牡丹皮活血祛瘀作用较强, 血虚者不宜使用, 生姜主温中散寒, 可助火伤阴, 故减去牡丹皮和生姜。加用菟丝子、白术, 以添补肾健脾之效, 并加甘草健脾益气、调和药性。方中人参大补元气、补脾生津, 黄芪补气固表、利水消肿, 两者共为君药, 可起健脾益气之效; 熟地黄滋阴补血、生精填髓, 山药固肾填精、健脾补肺, 山萸肉涩精固脱、补肝益肾, 三者共为臣药, 能滋补脾阴、固肾益精; 大枣补中益气、健脾养血, 菟丝子补肝益肾、固精缩尿, 白术健脾益气、利水燥湿, 茯苓健脾和胃、利水渗湿, 四者共为佐药, 可增补脾益气之效。肝藏血, 肝肾互滋, 肾精再生有赖肝之疏泄, 方中部分药物有补肝作用, 可使肾精充盈及血液调摄有度。诸药合用, 共奏健脾益肾、补气固脱、生精养血之效。药理学研究表明: 人参总皂苷对造血功能有调节作用, 可改善贫血, 提高机体免疫力^[10]; 大枣中含有总黄酮、多糖、微量元素、氨基酸、蛋白质等多种化学成分, 能增强骨髓造血功能, 改善贫血状况^[11]; 熟地黄中所含的多糖、谷甾醇、桃叶珊瑚苷等成分可促进骨髓造血干细胞增殖, 调节细胞因子, 改善贫血症状^[12]; 黄芪中所含的总皂苷成分可抑制炎症因子表达, 纠正机体铁代谢失衡, 增加铁的吸收及再利用, 发挥改善贫血作用^[13]。

本研究结果显示, 治疗后, 观察组临床疗效总有效率高于对照组, 血红蛋白、红细胞计数水平比对照组提升更明显。表明参芪地黄汤加减联合罗沙司他在纠正贫血方面效果确切, 考虑原因为参芪地黄汤加减可针对慢性肾脏病非透析肾性贫血之病机, 改善脾肾气虚引起的血亏状况, 且人参、熟地黄等所含的有效成分能增强造血功能, 与罗沙司他协同作用, 可达到良好的增益效果。铁在血红蛋白

合成中具有重要作用,有报道指出,铁代谢异常是造成肾性贫血的原因之一^[14]。本研究治疗后,观察组血清铁蛋白、铁离子、转铁蛋白水平均高于对照组。提示参芪地黄汤加减联合罗沙司他能更有效地改善患者铁代谢指标,考虑与黄芪中的总皂苷及大枣中的多种微量元素能提高血清铁含量、调节铁代谢有关。治疗期间,2组均仅有少数患者出现便秘、腹胀等轻微不良反应,可能与参芪地黄汤加减方中部分药物具有滋补及利尿作用有关,个别患者存在肝功能异常,但属轻度。表明参芪地黄汤加减联合罗沙司他是安全可行的治疗方案。

综上所述,参芪地黄汤加减联合罗沙司他治疗慢性肾脏病非透析肾性贫血脾肾气虚证,能提高临床疗效,促进贫血相关指标恢复,纠正铁代谢异常,安全性较好。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.
- [2] 郑盼盼. 罗沙司他治疗肾性贫血的疗效与安全性评价[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [3] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.
- [4] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性

贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.

- [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] TSUBAKIHARA Y, NISHI S, AKIBA T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease[J]. Ther Apher Dial, 2010, 14(3): 240-275.
- [7] 肖宇, 王洁. 肾性贫血发生机制的研究进展[J]. 广西医学, 2020, 42(2): 198-202.
- [8] 李彩凤, 胡玉清, 梁萌. 罗沙司他治疗非透析慢性肾脏病患者肾性贫血疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(8): 692-694.
- [9] 吴宝利, 张宇, 于相泽, 等. 中西医结合对肾性贫血临床治疗影响的研究进展[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(6): 53-58.
- [10] 尹利明, 郑智茵, 沃立科, 等. 人参总皂苷促进再生障碍性贫血小鼠造血及其机制探讨[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(4): 732-737.
- [11] 杨庆, 李玉洁, 陈颖, 等. 大枣提取物对缺铁性贫血大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 102-109.
- [12] 周艳, 孙菲菲, 张振凌, 等. 基于网络药理学探讨熟地黄临床用于治疗贫血的潜在作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 179-183, 289-291.
- [13] 罗梅宏, 董楚, 高建平, 等. 黄芪总皂苷对慢性病贫血模型大鼠血液学及组织铁的影响[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(2): 67-70.
- [14] 李伟英, 陈崑. 肾性贫血铁代谢指标的评估、判读及应用[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(12): 1010-1014.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)