

# 小柴胡汤治疗慢性肾小球肾炎 24 例

王旭东

(黄山市中医院中医内科,安徽 黄山 245000)

**摘要:目的** 观察小柴胡汤和解少阳治疗慢性肾小球肾炎的机制及临床疗效。**方法** 将 48 例慢性肾小球肾炎少阳病人随机数字表法分为治疗组(小柴胡汤治疗组)和对照组(常规治疗组),每组 24 例,治疗组是在常规治疗的基础上给予小柴胡汤。治疗 5 周以后,对比观察两组中医证候、疾病疗效、24 h 尿蛋白定量、肾功能、外周血干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-4(IL-4)、T 细胞 1 型/2 型(Th1/Th2)、白细胞介素-17(IL-17)的变化情况。**结果** 两组病人经治疗后,治疗组各中医证候改善情况显著优于对照组( $P < 0.05$ ),且其总有效率(75.0%)与对照组(45.8%)相比有显著提升,差异有统计学意义( $P = 0.039$ );治疗组尿蛋白 24 h 定量( $1.33 \pm 0.90$ ) g 较对照组( $1.83 \pm 0.96$ ) g 差异无统计学意义( $P = 0.07$ );治疗组治疗后外周血上述各项指标改善程度显著优于治疗前( $P < 0.05$ ),而对照组治疗前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间对比,治疗后 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-17 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),Th1/Th2 治疗组( $0.73 \pm 0.49$ ) 较对照组( $1.96 \pm 2.27$ ) 差异有统计学意义( $P < 0.05$ );另两组肾功能指标尿素氮、肌酐、肾小球率过改善情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 小柴胡汤可以通过调节病人免疫状态,改善炎症反应,从而起到减轻尿蛋白,治疗慢性肾小球肾炎的作用。

**关键词:**肾小球肾炎;小柴胡汤;和解少阳;医学,中国传统

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2017.03.040

## Xiaochaihu Decoction for treating chronic kidney diseases

WANG Xudong

(Department of Chinese Internal Medicine, Huangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshan, Anhui 245000, China)

**Abstract: Objective** To observe mechanism and clinical efficacy of Xiaochaihu Decoction for treating chronic kidney diseases (CKD) according to the theory of harmonizing Shaoyang. **Methods** The 48 CKD patients with Shaoyang disease were randomly assigned to two groups, the treatment group (treated by Xiaochaihu Decoction) and the control group (the conventional therapy group), 24 in each group. Respectively 5 weeks after treatment, the changes of the effectiveness, Chinese medical syndrome, 24h urinary protein, renal function, the peripheral blood IFN- $\gamma$ , IL-4, Th1/Th2 and IL17 were compared. **Results** After treatment, the improvement of the effectiveness, Chinese medical syndrome was better in the treatment group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate (75.0%) was significantly higher than 45.8% in the control group ( $P = 0.039$ ). The 24 h urinary protein ( $1.33 \pm 0.90$ ) g was not significantly different from ( $1.83 \pm 0.96$ ) g in the control group ( $P = 0.07$ ). The improvement of peripheral blood indexes mentioned above for treatment group after treatment was superior to that before treatment ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the control group between pre-treatment and posttreatment ( $P > 0.05$ ). There were no significant different between two groups in IFN- $\gamma$ , IL-4, and IL-17 ( $P > 0.05$ ), while Th1/Th2 in treatment group was significantly different from that in control group [ $(0.73 \pm 0.49)$  vs  $(1.96 \pm 2.27)$ ,  $P < 0.05$ ]. There were no significant differences in the improvements of Bun, Scr and GFR between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Xiaochaihu Decoction could be used to treat CKD, relieve the proteinuria by the immunoregulation and improvement of inflammation.

**Key words:** Glomerulonephritis; Xiaochaihu decoction; Reconciling shaoyang; Medicine, chinese traditional

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 属于慢性肾脏病范畴, 中医上有“风水”“肾风”“水肿”等, 具有代表意义, 其发生发展, 以内因为主, 外因侵犯引动内在邪毒互结而发。现代研究发现它是由多种病理类型组成的、原发于肾小球的一种自身免疫性疾病。尿蛋白、血尿、高血压、水肿等为主要临床表现, 国内资料表明慢性肾脏病中的慢性肾小球肾炎在引起终末期肾衰的各种病因中

居于首位, 占 64.1%<sup>[1-2]</sup>。中医上慢性肾小球肾炎可治从少阳, 可采用小柴胡汤和解法治之, 即取其助正达邪、疏导三焦气机之功, 达到旺正气、畅气机而祛邪的目的。本研究选择 T 细胞 1 型/2 型 (T help cell 1/2, Th1/Th2) 代表性细胞因子干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素 4 (IL-4), Th1/Th2 (IFN- $\gamma$ /IL-4) 的比值及辅助性 T 细胞-17 (Th17) 的效应因子白细胞介素 17 (IL-17) 为观察指标, 研究小柴胡汤治

疗慢性肾小球肾炎的现代作用机制及验证其疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 诊断及入组标准** 慢性肾小球肾炎西医诊断参照《肾脏病学》<sup>[3]</sup>:(1)起病慢,病情迁延,或轻或重,时轻时重,病程大于3个月,可有肾功能减退、贫血、电解质紊乱等情况出现;(2)可伴有水肿、高血压、蛋白尿、血尿、管型尿中的一项或多项,甚或伴肾病综合征;(3)病程中有急性肾炎发作,常因呼吸道感染等因素诱发,有时病情会加重,有时也会自动缓解。

中医证候标准:参考《伤寒论》中“少阳病篇”(1)2个月内有外感病史者;(2)症见咽干口苦、目眩;(3)心烦喜呕、往来寒热、胸胁苦满、不欲饮食四证中至少有一证;(4)舌诊脉象符合少阳病:舌淡红,苔薄白,脉弦。

入组标准:(1)年龄18~70岁;(2)符合上述中西医诊断标准;(3)血清肌酐 $<442\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;(4)无系统性红斑狼疮等引起的继发性肾脏病病人;(5)无合并心血管、肝、造血系统、内分泌系统等严重原发病及骨关节病病人;(6)排除过敏体质、糖尿病肾病及精神病病人、准备妊娠和妊娠及哺乳期妇女。

**1.2 一般资料** 我院2014年4月至2015年12月门诊及住院病人48例,按随机数字表法分为常规治疗组(对照组)和小柴胡汤组(治疗组),各24例,两组年龄、性别、病程、尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、24 h尿蛋白定量(UPR)、肾小球率过率(GFR)差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

本研究获黄山市中医院伦理委员会批准,病人或近亲属对研究方案已签署知情同意书。

**1.3 治疗方法** 所有病人均采用常规基础治疗:饮食上优质蛋白、低盐为佳,保持情绪稳定,禁剧烈活动;控制血压在120~130/70~80 mmHg,降压药以钙离子拮抗剂为主,积极控制高血脂;水肿明显一般用利尿剂3~5 d,有酸中毒者给予碳酸氢钠,合并感染者进行抗感染治疗等。

治疗组在常规治疗组基础上加用小柴胡汤水煎剂(柴胡10 g,黄芩10 g,制半夏10 g,党参15 g,生姜3片,大枣5枚,甘草3 g),根据病人病情适当调整药物剂量并加减,煎服,每天一剂,分两次口服。

**1.4 观察指标** 中医证候参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>来拟定,以主症口苦、咽干、头目眩晕、胸胁苦满等改善情况为主要观察指标。实验室指标:治疗前后两组病人行24 h尿蛋白定量,采集病人空腹静脉血4 mL,分离血清,检测肾功能3项指标(BUN、SCr、GFR),分装血清,ELISA法测定IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-17。

**1.5 疗效判定标准** 参照《中药新药治疗慢性肾炎临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>,临床控制即症状、体征消失或基本消失,尿常规检查蛋白转阴性,或24 h尿蛋白定量正常;尿常规检查红细胞数正常,或尿沉渣红细胞计数正常;肾功能正常。如尿常规检查蛋白减少2个“+”,或24 h尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$ ;尿常规检查红细胞减少 $\geq 3$ 个/HP或2个“+”,或尿沉渣红细胞计数检查减少 $\geq 40\%$ ;肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过15%);临床症状及体征有明显改善,判定为显效。判定有效的为尿常规检查蛋白减少1个“+”,或24 h尿蛋白定量减少 $<40\%$ ;尿常规检查红细胞减少小于3个HP或1个“+”,或尿沉渣红细胞计数检查减少小于40%;肾功能正常或有改善。临床表现与上述实验室检查均无改善或加重者判定无效。

**1.6 统计学方法** 数据均采用SPSS17.0进行处理分析。计数资料均采用 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间及组内比较分别采用成组 $t$ 检验和配对 $t$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组中医主症改善情况比较** 两组病人经治疗5周后,中医症状口苦、咽干等较治疗前均明显减少;小柴胡汤治疗组与常规治疗对照组治疗后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表1 两组慢性肾小球肾炎病人一般资料比较

组别	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$ )	病程/ (年, $\bar{x}\pm s$ )	SCr/ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , $\bar{x}\pm s$ )	UPR/ (g, $\bar{x}\pm s$ )	GFR/ ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , $\bar{x}\pm s$ )	BUN/ ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , $\bar{x}\pm s$ )
	男	女						
对照组	18	6	50.18 $\pm$ 18.37	5.41 $\pm$ 2.87	111.12 $\pm$ 58.03	1.94 $\pm$ 1.03	69.51 $\pm$ 30.03	7.15 $\pm$ 2.67
治疗组	15	9	48.72 $\pm$ 19.24	5.49 $\pm$ 3.21	109.16 $\pm$ 51.66	1.89 $\pm$ 1.07	68.10 $\pm$ 33.25	7.11 $\pm$ 2.42
$t(\chi^2)$ 值	(0.873)		0.269	0.091	0.124	0.165	0.154	0.054
$P$ 值	0.350		0.365	0.928	0.902	0.870	0.878	0.957

表 2 两组中医主症状改善情况比较/例

组别	例数	口苦	咽干	头目晕眩	胸肋苦满	其它
对照组	24					
治疗前		20	23	21	23	22
治疗后		6	9	8	11	10
治疗组	24					
治疗前		21	22	23	22	23
治疗后		1	3	2	3	3
两组比较						
治疗前 <i>P</i> 值		0.683	0.551	0.296	0.296	0.551
治疗后 <i>P</i> 值		0.041	0.046	0.033	0.011	0.023

**2.2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较** 治疗前两组 24 h 尿蛋白定量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后两组均明显下降, 小柴胡汤治疗组与对照组比较, 差异无统计学意义, 见表 3。

表 3 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较/(g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值
对照组	24	1.94 ± 1.03	1.83 ± 0.96	0.352
治疗组	24	1.89 ± 1.07	1.33 ± 0.90	0.027
成组 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.870	0.070	

**2.3 两组治疗前后肾功能比较** 治疗前两组 BUN、SCr、GFR 比较, 差异无统计学意义, 治疗后两组比较也差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

**2.4 两组病人疗效对比** 小柴胡汤治疗组治疗后总有效率 75%, 显著高于常规治疗对照组 45.8% ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组疗效比较/例(%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	24	0(0.0)	3(12.5)	8(33.3)	13(54.2)	11(45.8)
治疗组	24	2(8.3)	6(25.0)	10(41.7)	6(25.0)	18(75.0) <sup>a</sup>

注: 两组比较, <sup>a</sup> $\chi^2 = 4.269, P = 0.039$

表 4 两组治疗前后肾功能指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BUN/mmol · L <sup>-1</sup>	SCr/ $\mu$ mol · L <sup>-1</sup>	GFR/mL · min <sup>-1</sup>
对照组	24			
治疗前		7.15 ± 2.67	111.12 ± 58.03	69.51 ± 30.03
治疗后		8.06 ± 3.15	111.89 ± 56.41	68.25 ± 32.24
前后差值 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.236	0.842	0.805
治疗组	24			
治疗前		7.11 ± 2.42	109.16 ± 51.66	68.10 ± 33.25
治疗后		8.04 ± 2.88	109.11 ± 55.68	70.84 ± 35.12
前后差值 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.215	0.904	0.684
两组比较成对 <i>t</i> 检验				
治疗前 <i>P</i> 值		0.956	0.900	0.887
治疗后 <i>P</i> 值		0.982	0.864	0.532

**2.5 两组免疫指标改善情况对比** 治疗前两组各指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后两组血清 IFN- $\gamma$ 、Th1/Th2 (IFN- $\gamma$ /IL-4) 均有不同程度降低。治疗组 IFN- $\gamma$  治疗前后对比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 对照组虽有下降, 但不明显, 组间同期比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后 IL-4 治疗组提升较明显, 对照组 IL-4 虽有升高, 但不明显; 治疗组治疗后 Th1/Th2 较治疗前以及对照组同期降低显著, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组 IL-17 比治疗前降低显著, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 然而与对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 6。

### 3 讨论

小柴胡汤是治疗少阳病的典型方剂, 源于张仲景《伤寒论》, 具有免疫调节作用, 研究证实其通过激活巨噬细胞功能增强人体特异性及非特异性免疫反应, 从而被认为是生物反应调节剂<sup>[5]</sup>。小柴胡汤方中柴胡为君药, 皂苷类是主要有效部位, 具有抗炎、解热止痛作用, 抑制炎症介质释放, 对多种变态反应性炎症反应有显著抑制效果, 其机制可能是通过刺激肾上腺皮质使糖皮质激素分泌增加; 黄芩通过抑制淋巴细胞功能及炎症介质的释放发挥抗炎作用, 主要有效成分为黄芩苷和黄芩素, 也可镇静、利尿; 半夏健脾去湿, 含有多种生物碱具有糖皮质激素样作用; 党参补气, 增强免疫力, 改善微循环; 大枣补气养血, 清除活性氧, 抗炎, 缓和药性兼调节免疫; 生姜解热抗炎、抗菌、镇静、调节免疫、抗氧化。甘草有抗炎、解毒保肝、增加免疫等作用, 还可调和诸药<sup>[6]</sup>。

本研究证明小柴胡汤可明显改善 CGN 少阳病症状, 特别是口苦、咽干、头目晕眩、胸肋苦满等。与常规治疗组相比, 小柴胡汤组降低尿蛋白更加显

表6 两组治疗前后 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-17, Th1/Th2 对比/ $\bar{x} \pm s$ 

组别	例数	IFN- $\gamma$ /ng · L <sup>-1</sup>	IL-4/ng · L <sup>-1</sup>	Th1/Th2	IL-17/ng · L <sup>-1</sup>
对照组	24				
治疗前		39.46 ± 43.36	25.86 ± 25.95	2.71 ± 2.76	115.89 ± 201.72
治疗后		27.51 ± 45.72	26.67 ± 21.48	1.96 ± 2.27	69.37 ± 102.93
前后差值 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.179	0.453	0.114	0.160
治疗组	24				
治疗前		38.17 ± 45.53	24.78 ± 29.65	2.76 ± 2.57	108.25 ± 189.43
治疗后		21.47 ± 15.21	39.98 ± 31.63	0.73 ± 0.49	28.77 ± 39.15
前后差值 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.048	0.046	0.000	0.025
治疗前成组 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.919	0.0.893	0.946	0.0.892
治疗后成组 <i>t</i> 检验 <i>P</i> 值		0.542	0.094	0.012	0.078

著,总有效率 75%,与对照组 45.8% 比较差异有统计学意义。

研究证实免疫性炎症反应介导的病理损伤是肾小球疾病的主要发病机制,包括全身性及肾特异性。其与 T 淋巴细胞功能紊乱相关,特别是 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞 Th1/Th2 细胞平衡紊乱、Th17 细胞功能改变与 CGN 发生有密切关系,这就提示了 T 细胞功能紊乱可能是 CGN 的发病机制之一<sup>[7-9]</sup>。

正常情况下,机体内的 Th1/Th2 保持相对平衡状态。在不同抗原影响下会发生免疫偏移而有利于清除抗原,如持续时间过长或偏移方向错误就可导致 Th1/Th2 失衡引起免疫性疾病,而这种效应及其平衡失调就在原发性肾小球疾病的免疫发生机制中起重要作用。实验研究表明 Th1 型免疫应答介导肾小球细胞增殖和浸润及新月体形成,进而导致肾小球增殖性病变;Th2 型免疫应答介导肾小球膜性病变,但同时可减轻肾小球细胞增殖和浸润及新月体形成<sup>[7]</sup>。国内有临床研究发现 CGN 少阳病人存在 Th2 型细胞功能降低及 Th1 型细胞功能的亢进的现象,且存在 Th1/Th2 的失衡<sup>[10]</sup>。本研究进一步验证了该结果,同时说明小柴胡汤可以改善 Th1/Th2 的失衡,提示了其治疗 CGN 可能的免疫机制之一。

IL-17 是 Th17 分泌产生几种致炎细胞因子中最重要的效应因子,而 Th17 是一种不同于 Th1 和 Th2 的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 细胞亚群,其可介导炎症反应及自身免疫性疾病等。IL-17 可以通过促进释放前炎症细胞因子来放大炎症反应,与许多炎症反应和自身免疫性疾病有密切关系<sup>[11]</sup>。文献报道 CGN 少

阳病人 IL-17 明显高于健康人的,即 CGN 病人存在 Th17 型细胞功能的紊乱<sup>[10]</sup>。本研究表明小柴胡汤可显著改善 Th17 细胞功能,降低 IL-17 表达。

总之,小柴胡汤治疗慢性肾小球肾炎,可显著改善其中医主症,降低尿蛋白,有效率与常规治疗相比有很大提高。其纠正 Th1/Th2 平衡紊乱,改善 Th17 细胞功能,降低 IL-17 表达,从而减轻炎症反应,提示了小柴胡汤治疗 CGN 的可能机制。由于各种条件限制,本研究入组病人有限,小柴胡汤对于 CGN 的疗效及作用机制亟待进一步深入研究,相信可以为 CGN 病人带来益处,后续将进一步研究其对于其它慢性肾脏病的治疗作用。

### 参考文献

- [1] 中华中医药学会. 慢性肾小球肾炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(9):129-132. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2011.09.089.
- [2] 胡岚,孙伟. 隐匿性肾小球肾炎的中医治疗研究概况[J]. 安徽医药,2014,18(1):12-15. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2014.01.004.
- [3] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:93.
- [4] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:156-162.
- [5] 郭聂涛,杨进. 中医药对慢性肾炎免疫指标影响的研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(10):1820-1821.
- [6] 梁辑,黄礼. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(7):715-716. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2014.07.012.