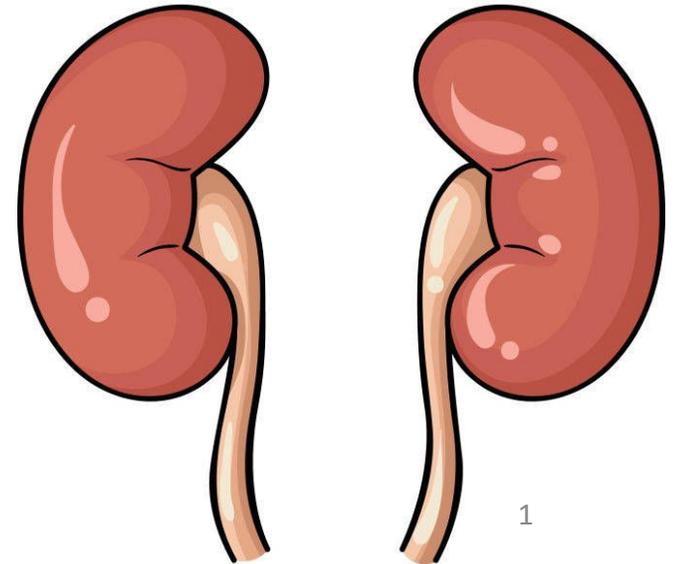


大黄联合西药在肾病治疗 中的有效性及安全性

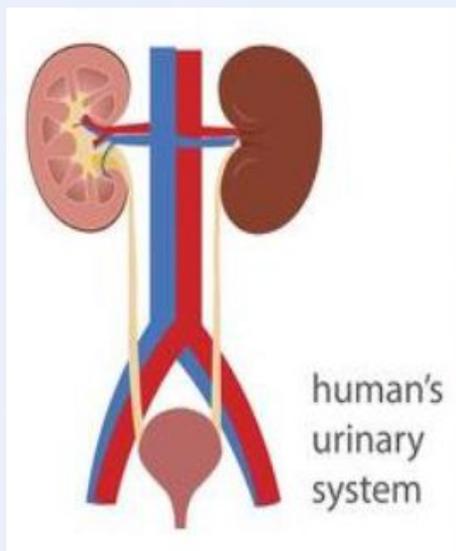
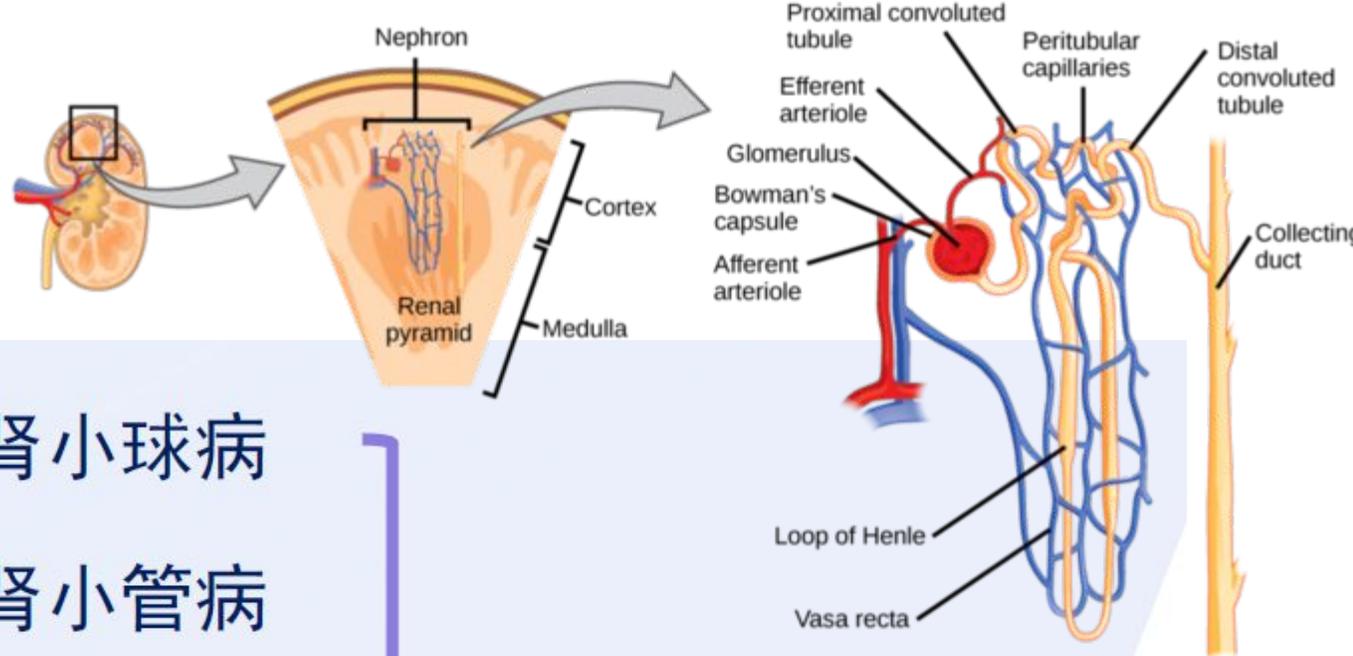
李佳倚医师、李嘉瑄医师





- 大黄在治疗肾病中发挥的作用？
- 大黄的不同炮制法是否对肾病治疗起着不同的作用？
- 大黄的剂量探讨
- 大黄与西药联用是否会起到减毒增效的作用？
- 慢性肾脏病一般需长时间服药，长期服用大黄的效果及安全性如何？

常见肾病及中西医治疗



肾脏疾病

肾小球病

肾小管病

肾间质病

肾血管病

其他肾病

肾功能损伤

急性肾损伤

慢性肾衰竭

尿路疾病

尿路感染

其他尿路病

常见慢性肾脏病

- **原发性肾脏病** - **肾小球肾炎**、慢性肾盂肾炎、小管间质性肾病、遗传性肾病、多囊肾病
- **继发于全身病变的肾脏病** - **糖尿病肾病**、高血压肾小动脉硬化症、系统性红斑狼疮性肾病、血管炎肾病、多发性骨髓瘤肾病、高尿酸血症肾病、中毒性肾病(药物、重金属)
- **尿路梗阻性肾脏病** - 尿路结石、前列腺肥大、神经性膀胱、尿道狭窄

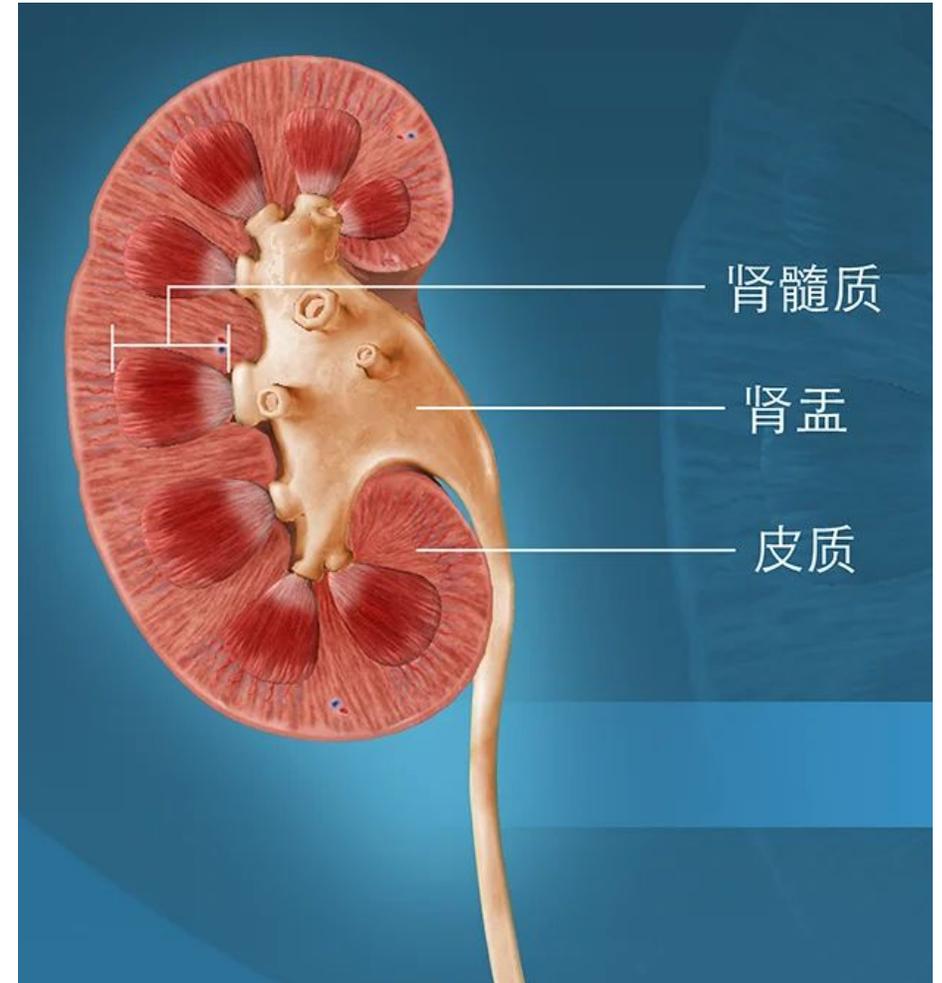
肾脏功能

1. 泌尿功能

- 排泄代谢产物
- 调节水盐代谢
- 维持酸碱平衡

2. 内分泌功能

- 调节血压
- 参与造血
- 维持骨骼代谢



肾脏病常见的临床表现

- 水肿
- 高血压
- 肾区疼痛及肾绞痛（实体梗阻如：结石、肿瘤）
- 尿路刺激征
- 排尿异常和尿液性质异常：尿量异常、尿检异常（蛋白尿、血尿、管型尿等）
- 肾功能衰竭：氮质血症和全身各系统症状



肾脏病的观察指标

肌酐清除率是经过测量，而肾小球滤过率是计算出来的。

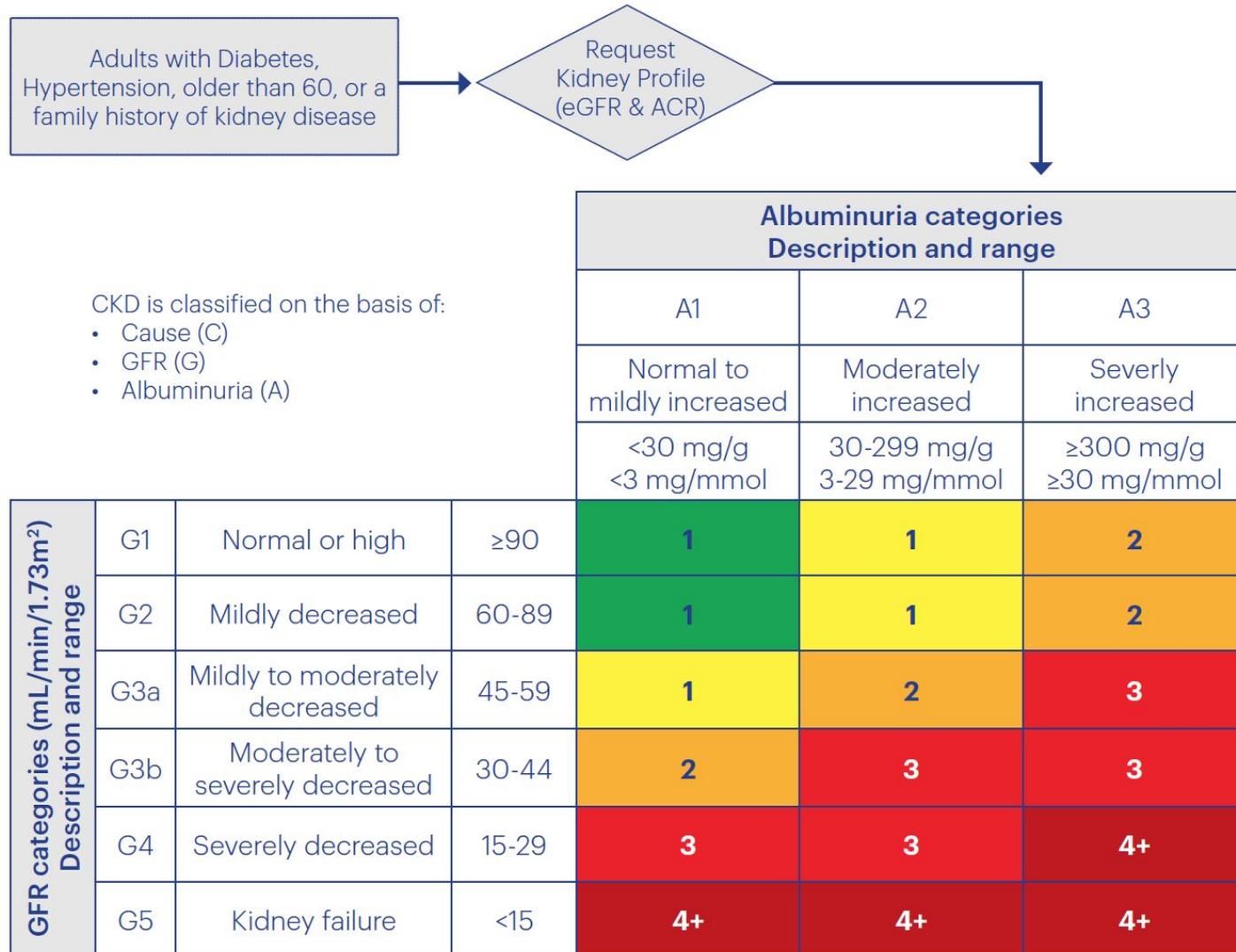
英文	华文	正常值	国际单位
eGFR	肾小球滤过率	>90mL/min/1.73m ²	>90mL/min/1.73m ²
Serum Creatinine (sCr)	血清肌酐	<1.1mg/dL (女性) <1.2mg/dL (男性)	<97.2μmol/L <106.1μmol/L
Serum Albumin (Alb)	血浆白蛋白	3.5-5.0g/dL	35-50g/L
Albumin-Creatinine Ratio (ACR)	尿白蛋白/尿肌酐比值	<3.0mg/mmol	<3.0mg/mmol
Protein-Creatinine Ratio (PCR)	尿蛋白/尿肌酐比值	<25mg/mmol	<25mg/mmol
Blood Urea Nitrogen (BUN)	血尿素氮	8-21 mg/dL	2.9-7.5 mmol/L
Creatinine Clearance Rates (Ccr)	肌酐清除率	87-107mL/min (女) 107-139mL/min (男)	1.45-1.78mL/s (女) 1.78-2.32mL/s (男)

血糖

血压

血脂

慢性肾脏病的诊断



肾脏病的西医常规治疗

- 注意休息、饮食控制
- 控制血糖、血压、血脂
- 抗凝
- 减少蛋白尿，保护肾功能
- 预防感染
- 纠正贫血
- 防治其他疾病及心血管等并发症
- 对症治疗
- 激素或免疫抑制剂治疗
- 充分饮水，避免脱水
- 避免肾毒性药物

肾脏病的西医常规治疗

控制风险因素以延缓肾病：

- 1. 降脂：**他汀类 (Atorvastatin (Lipitor), Rosuvastatin (Crestor, Ezallor), Simvastatin (Zocor))、依折麦布 (Ezetimibe) 等
- 2. 降糖：**胰岛素、口服降糖药
 - 促泌剂：磺脲类、格列奈类、二肽基肽酶4抑制剂 (DPP4)
 - 增敏剂：双胍类、噻唑烷二酮类
 - α -糖苷酶抑制剂：阿卡波糖、伏格列波糖等。
 - SGLT2i：达格列净 (Dapagliflozin)、恩格列净 (Empagliflozin)
- 3. 降压：**血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI、血管紧张素受体阻滞剂 ARB
 - ACEI：Captopril, Enalapril (Vasotec), Lisinopril, Perindopril
 - ARB：Irbesartan (Avapro), Losartan (Cozaar), Valsartan (Diovan), Telmisartan, Candesartan
- 4. 降低蛋白尿：**RASI (降血压兼有降蛋白尿作用)、SGLT2i (降血糖兼有降蛋白作用)、MRA (降血压兼有降蛋白作用)

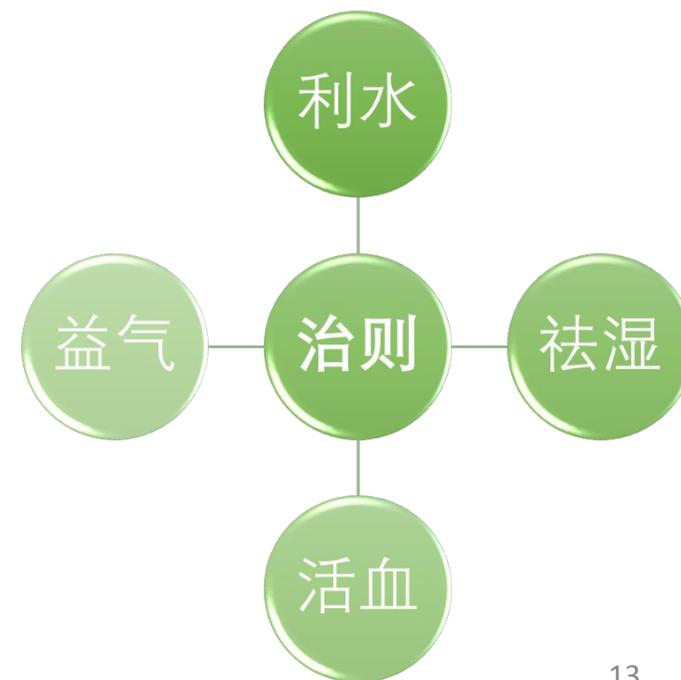
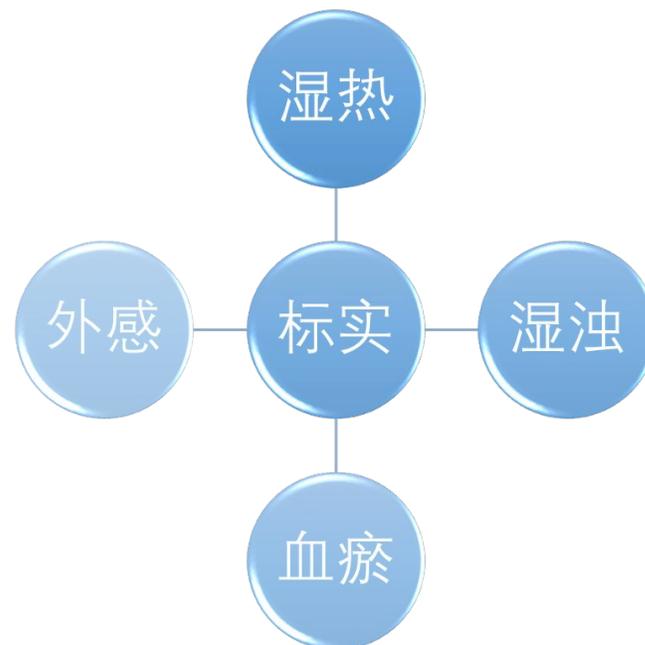
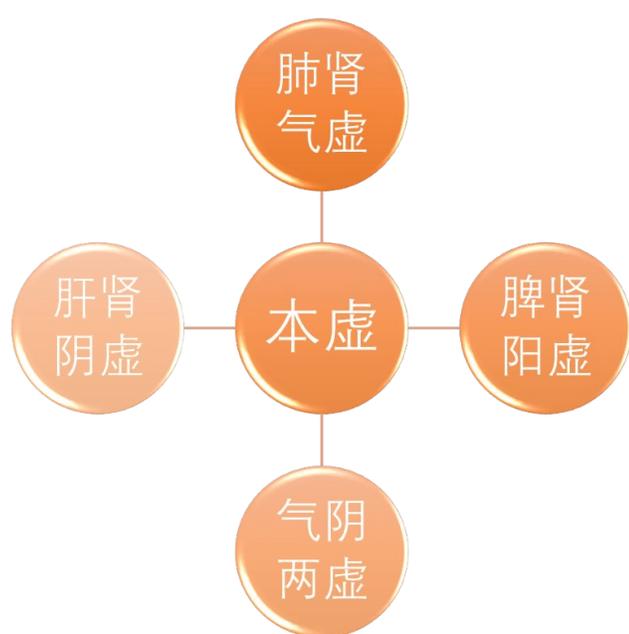
肾脏病的西医常规治疗

激素或免疫抑制剂治疗免疫性疾病(如肾小球肾炎):

- 环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX)
- 环孢霉素A (Cyclosporin A, CsA)
- 他克莫司 (Tacrolimus, TARS)
- 利妥昔单抗 (Rituximab)
- 糖皮质激素类固醇 (Corticosteroid): 强的松 (Prednisone)

肾脏病的中医辨证论治

- 以**正虚**为主，兼挟邪实
- 与**脾肾**关系最为密切，涉及肺、肝
- 重视辨证，强调补虚，**不忘祛邪**
- 补泻兼施，在扶正的基础上佐以祛邪



活血化瘀法在治疗肾病中的作用

- 近年来众多医家开始重视**活血化瘀法**在肾病中的作用。
- 认为**肾纤维化**是“**肾内微型癥积**”的形成,所谓“**久病入络**”、“**久病多瘀**”。“**瘀**”既是病理产物,又是致病因素。
- 国医大师张大宁:**活血化瘀,宜早期,全程应用**

常用配伍:

- 补益类:牛膝-山萸肉-山药-淫羊藿-黄芪-三七-甘草
- **化瘀类**:赤芍-**大黄**-桃仁-丹参-当归-柴胡-川芎
- 利湿类:茯苓-半夏-车前子

单味药使用频次前**10**位的药物依次是:
黄芪、大黄、当归、丹参、川芎、桃仁、牛膝、茯苓、山药、淫羊藿

表1 38首治疗肾纤维化中药复方用药分析

类别	味数	频次	频率(%)	核心药物(频次)
补益药	20	116	32.04	黄芪(27)、当归(22)、山药(9)、淫羊藿(9)、甘草(9)
活血化瘀药	17	85	23.48	丹参(19)、川芎(14)、桃仁(13)、牛膝(13)
清热药	12	29	8.01	赤芍(5)、牡丹皮(4)、土茯苓(4)、生地黄(4)
利水渗湿药	7	24	6.63	茯苓(10)、车前子(7)、泽泻(3)
解表药	6	14	3.87	柴胡(5)、紫苏(3)、葛根(2)
化痰止咳平喘药	6	14	3.87	半夏(6)、桔梗(3)、海藻(2)
理气药	6	11	3.04	枳壳(4)、枳实(2)、陈皮(2)
化湿药	4	5	1.38	白豆蔻(2)
平肝熄风药	4	6	1.66	地龙(2)
止血药	3	10	2.76	三七(8)
祛风湿药	4	5	1.38	鹿衔草(2)
收涩药	2	10	2.76	山萸肉(8)
消食药	2	2	0.55	山楂(1)、鸡内金(1)
温里药	1	1	0.27	附子(1)
泻下药	1	30	8.29	大黄(30)

认识大黄

大黄的属性特点



【药性】苦，寒。归脾、胃、大肠、肝、心包经

【功效】泻下攻积，清热泻火，凉血解毒，逐瘀通经，利湿退黄

【用法用量】煎服，3 - 15g。

【不同炮制品】酒大黄清上焦血分热毒，熟大黄泻下力缓，大黄炭凉血化瘀止血。

首载于《神农本草经》：“下瘀血，血闭，寒热，破症瘕积聚，留饮宿食，荡涤肠胃，推陈致新，通利水谷，调中化食，安和五脏。”

《名医别录》：“平胃，下气，除痰实，肠间结热，心腹胀满，女子寒血闭胀，小腹痛，诸老血留结。”

《医学衷中参西录》：“大黄味苦，气香，性凉，能入血分，破一切瘀血。”

大黄的现代药理学研究

1. 改善消化系统
2. 调节血液系统
3. 促进新陈代谢
4. 影响神经系统
5. 改善肾脏功能
6. 抗炎、抗病毒、抗肿瘤等作用

大黄的毒性特点

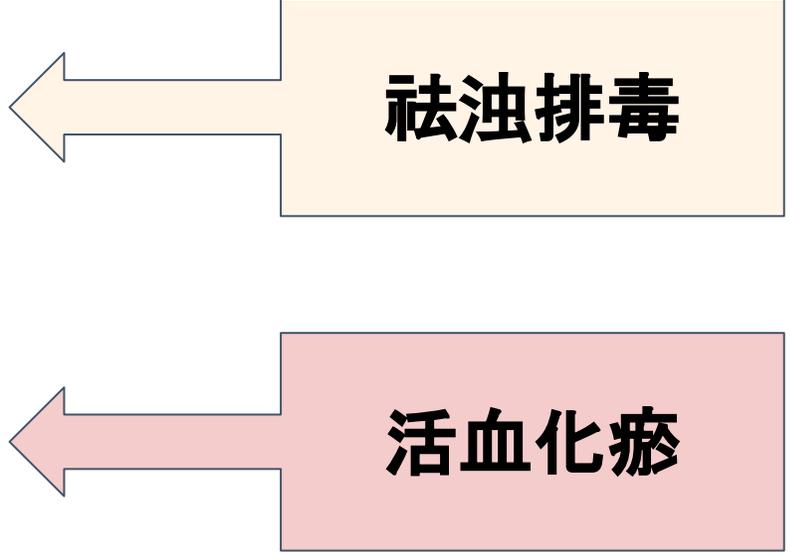
- 肾毒性（长期灌胃大黄的大鼠肾尿素氮、胱抑素C和肌酐等水平显著增加，影响肾小球的滤过率）
- 肝毒性（小剂量对肝损伤的大鼠有治疗作用，过大则造成损伤）
- 致癌作用
- 遗传毒性
- 胚胎发育毒性
- 生殖毒性

大黄治疗慢性肾病的作用机制

大黄的主要有效成分

蒽醌类化合物(Anthraquinone): 大黄酸、大黄素

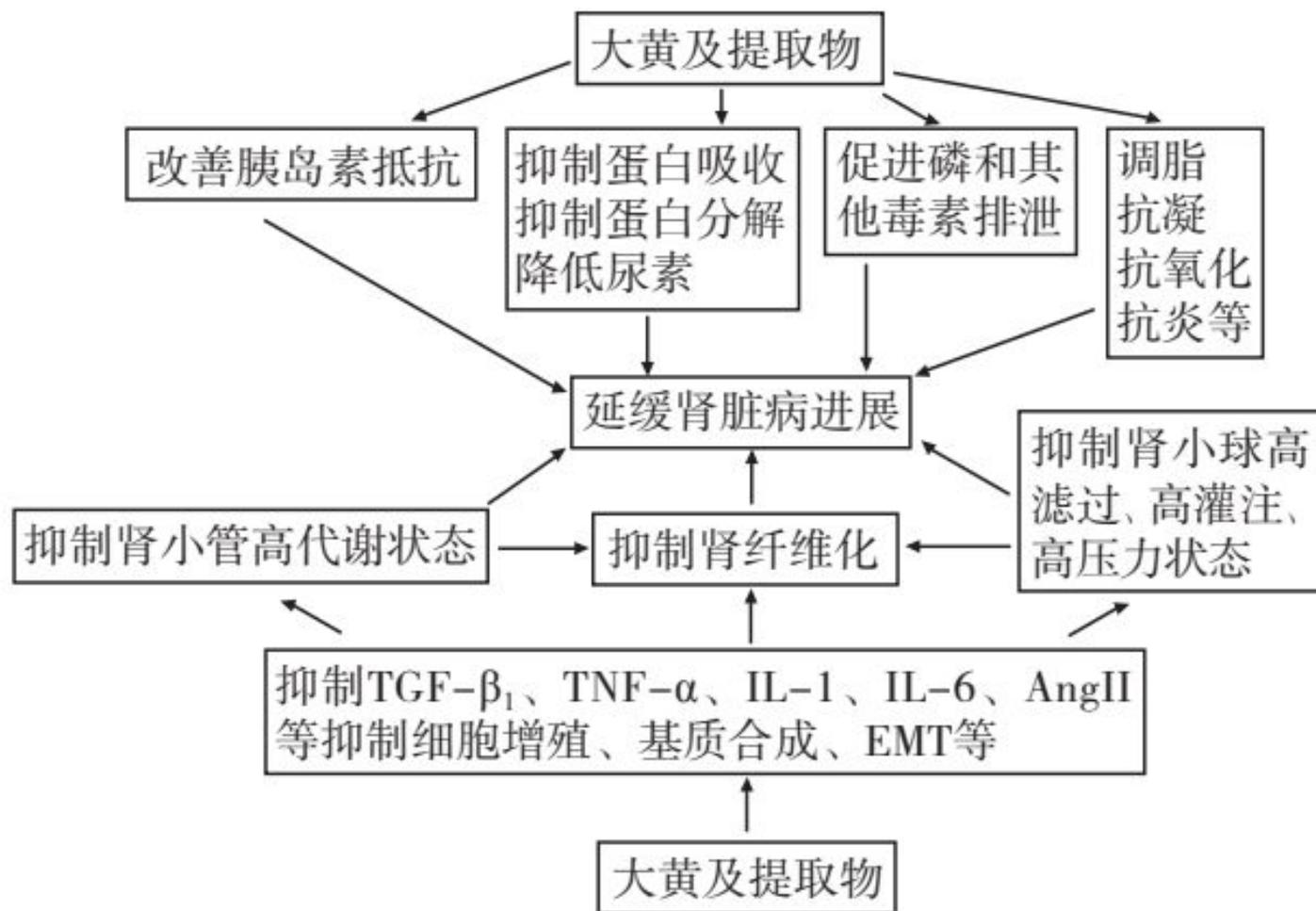
- **大黄酸**: 调节 TGF- β 进而控制血糖、通过降低胆固醇及甘油三酯来调节血脂、改善胰岛素抵抗、抗氧化应激及抗纤维化、降低尿蛋白排泄、抑制肾小球系膜细胞增殖等作用。
- **大黄素**: 能通过降低血黏稠度、改善肾脏微循环保护肾脏功能。



祛浊排毒

活血化瘀

大黄治疗慢性肾脏病的机制





大黄的不同炮制法
对肾病治疗会有什么不同？

生大黄

泻下峻烈，排毒祛浊的作用较强

制大黄

作用缓和，减少对胃肠道不良反应，但保持活血化瘀，清热解毒的作用

酒大黄

清上部火热

大黄炭

吸附毒素，化瘀止血

醋大黄

加强活血的作用，并佐制大黄的苦寒

中医专家擅用不同的大黄治疗肾病

国医大师邹燕勤教授

慢性肾衰需长期服药，生大黄大量或久用易伤胃气

使用**制大黄**可有助于肠道排泄毒素以改善肾功能时，主张大黄泻下药力应缓和

用量以每日排便 2~3 次为宜

马进教授

善用**酒大黄**治疗Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病患者

酒大黄具有**活血化瘀**的功效，对改善Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病患者的症状及**控制蛋白尿**有着很好的疗效

国医大师张大宁教授

善用炭剂治疗肾病

黄芪炭，蒲黄炭、**大黄炭**、海藻炭等益气活血，祛浊软坚

炭剂具有构成细胞和组织的作用，能够分解出细胞生长因子，使那些没有完全坏死的肾小球重新生长，将肾小球基底膜逐步修复完整，**达到消除蛋白尿、血尿的目的**。因此，张大宁教授擅用炭剂治肾病

不同的大黄炮制法对肾病治疗的动物试验研究

- 薛滋平研究发现, 大黄的不同炮制品对于**延缓糖尿病肾病的进展, 降低血肌酐、尿素氮, 调节血糖, 减少尿蛋白**均有疗效。其中以**酒大黄效果最佳**, 熟大黄疗效次之, 生大黄疗效再次, 大黄炭基本无作用。
- 巴元胡等发现**熟大黄后下煎煮时间 10min**更适用于**慢性肾功能衰竭大鼠**的治疗, BUN、Cr、UA 值有所下降($P < 0.01$), 肾小球系膜/小球面积比值显著降低($P < 0.01$), 肾组织细胞的细胞凋亡率显著下降($P < 0.01$)。(其他对比时间有5min、7min、15min、30min)

循证医学金字塔



单味大黄或联合西药治疗糖尿病 肾病的有效性系统评价



表1 纳入研究的基本特征

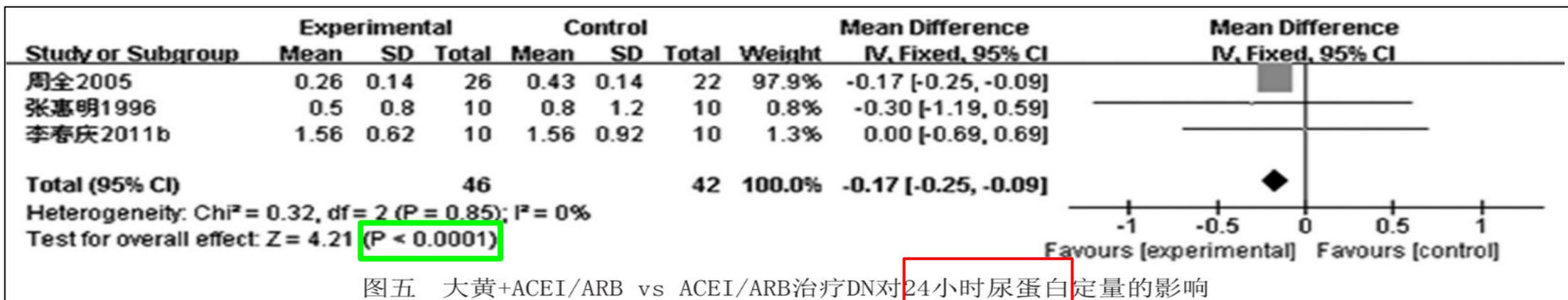
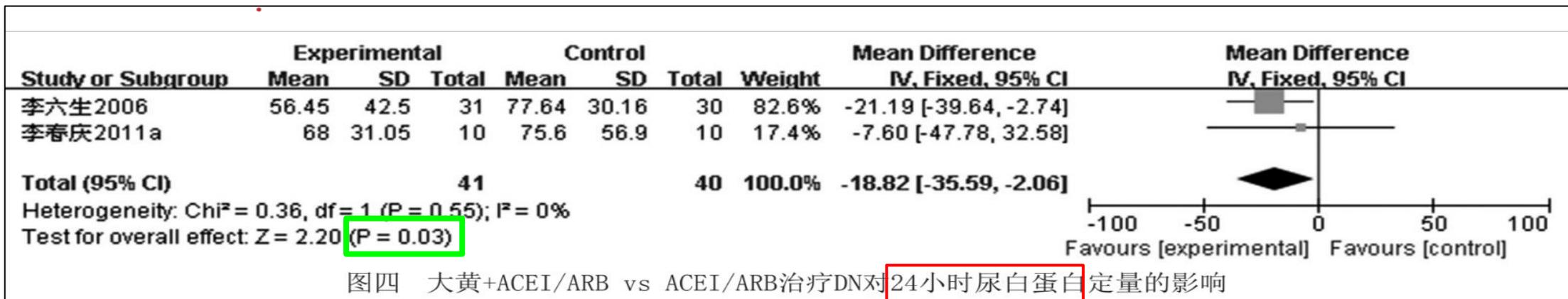
研究项目	例数 (治疗组/ 对照组)	干预措施		疗程	结局指标
		治疗组	对照组		
孙艳平 2015 ^[12]	40/40	大黄+卡 托普利	卡托 普利	6个月	血肌酐、血尿素氮
李春庆 2011a ^[6]	10/10	大黄+替 米沙坦	替米 沙坦	30天	24小时尿白蛋白定量、 血肌酐、血尿素氮、 尿β2微球蛋白、血 总胆固醇、血甘油三 酯、低密度脂蛋白、 血浆粘度
李春庆 2011b ^[6]	10/10	大黄+替 米沙坦	替米 沙坦	30天	24小时尿蛋白定量、 血肌酐、血尿素氮、 尿β2微球蛋白、血 总胆固醇、血甘油三 酯、低密度脂蛋白、 血浆粘度
李六生 2006 ^[7]	31/31	大黄+缬 沙坦	缬沙 坦	6个月	24小时尿白蛋白定量、 血肌酐、血尿素氮、 尿β2微球蛋白、血 总胆固醇、血甘油三 酯、高密度脂蛋白
周全 2005 ^[8]	26/22	大黄+伊 贝沙坦	伊贝 沙坦	3个月	尿微量白蛋白排泄率、 24小时尿蛋白定量、 血尿素氮、尿β2微 球蛋白
王慧芳 2001 ^[9]	29/23	大黄	空白 对照	8周	24小时尿蛋白定量、 GFR
赵洪军 1996 ^[10]	32/30	大黄	空白 对照	3个月	尿微量白蛋白排泄率、 24小时尿蛋白定量、 尿β2微球蛋白
张惠明 1996 ^[11]	10/10	大黄+依 那普利	依那 普利	8周	24小时尿蛋白定量、 血总胆固醇、血甘油 三酯、高密度脂蛋白

大黄治疗糖尿病肾病有效性的系统评价

- 共纳入**8篇**中文文献
- 干预措施：
 - 大黄 + ACEI/ARB 与 ACEI/ARB比较
 - 大黄 与 空白组/安慰剂比较
- 整体文献质量偏低，偏倚风险较大。

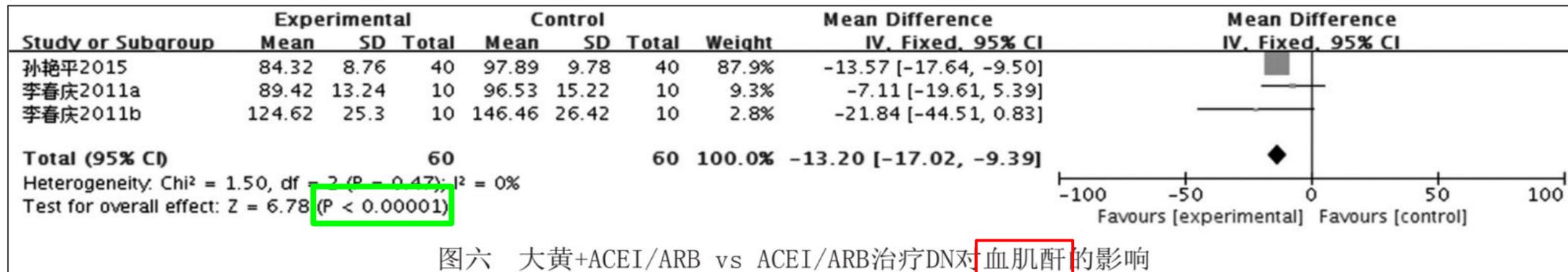
参考文献:黄颖,吴思敏,赵玲.大黄治疗糖尿病肾病有效性的系统评价[J].黑龙江中医药,2021,50(02):86-89.

大黄治疗糖尿病肾病有效性的系统评价



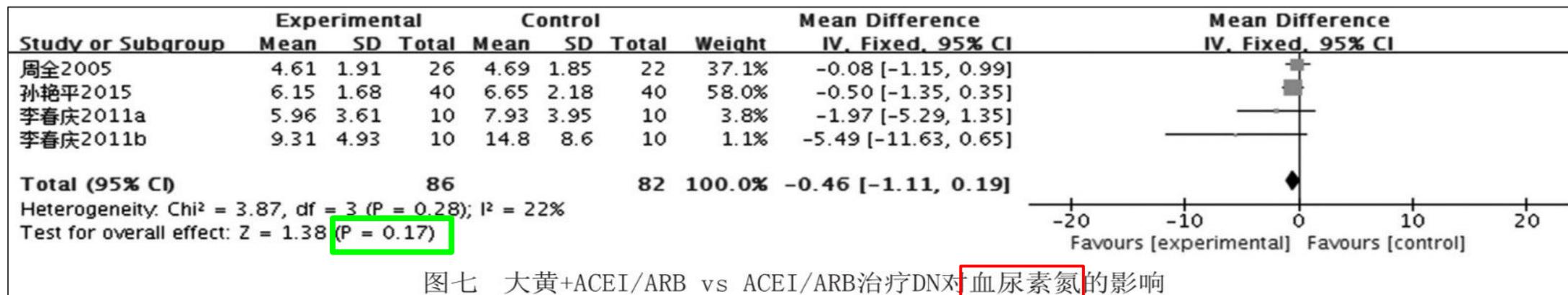
- 大黄联合ACEI/ARB在降低24小时尿白蛋白和尿蛋白定量方面优于ACEI/ARB。

大黄治疗糖尿病肾病有效性的系统评价



图六 大黄+ACEI/ARB vs ACEI/ARB治疗DN对血肌酐的影响

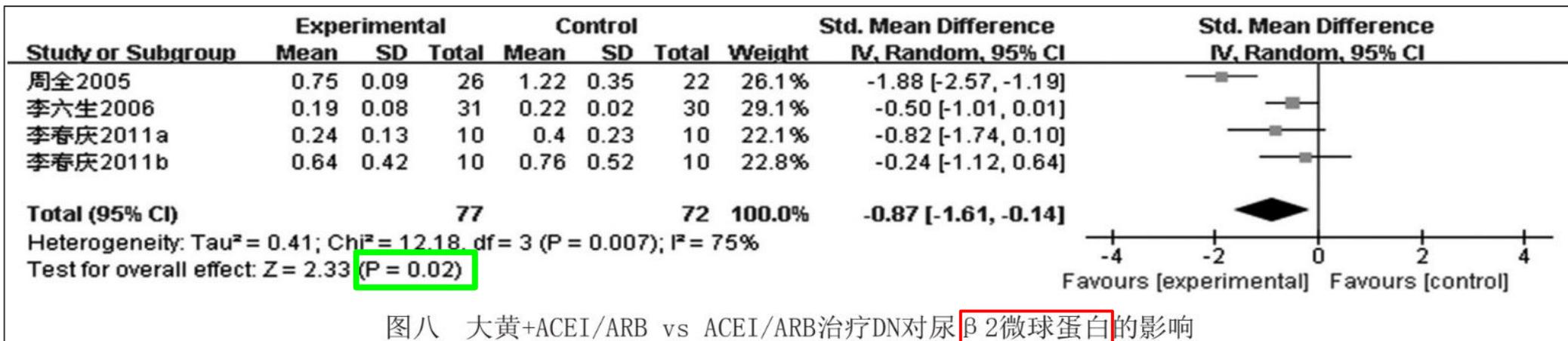
- 大黄联合ACEI/ARB在改善血肌酐(SCR)方面优于ACEI/ARB。



图七 大黄+ACEI/ARB vs ACEI/ARB治疗DN对血尿素氮的影响

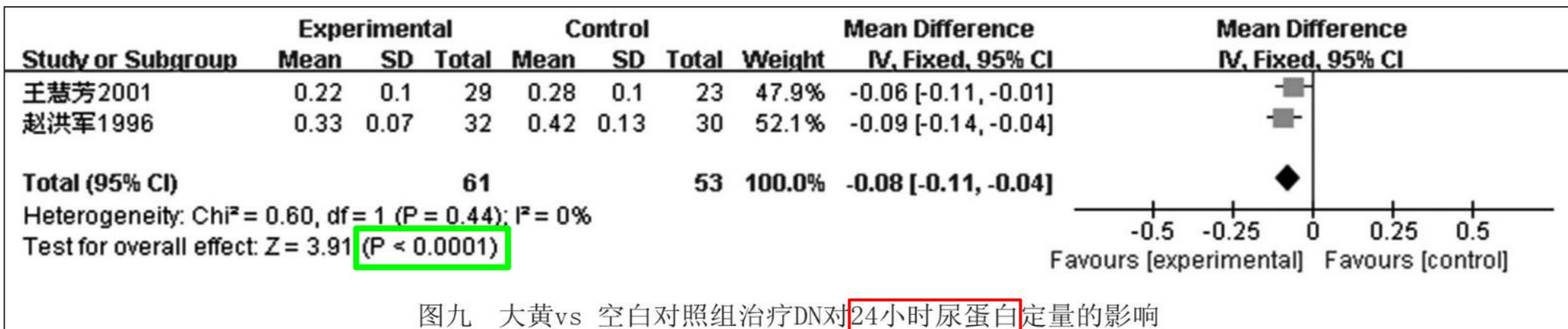
- 大黄联合ACEI/ARB与ACEI/ARB对血尿素氮(BUN)的影响没有统计学差异。

大黄治疗糖尿病肾病有效性的系统评价



图八 大黄+ACEI/ARB vs ACEI/ARB治疗DN对尿β2微球蛋白的影响

- 大黄联合ACEI/ARB对改善尿β2微球蛋白**优于**ACEI/ARB。



图九 大黄vs 空白对照组治疗DN对24小时尿蛋白定量的影响

- 大黄在降低24小时尿蛋白定量方面效果明显**优于**空白对照组。

大黄治疗糖尿病肾病有效性的系统评价

安全性/不良反应:

- 在纳入的8个研究中，共有2个研究报道不良反应。
- 赵洪军1996报道**大黄**的主要不良反应为**轻度腹泻(3/30)**。
- 在大黄联合替米沙坦片治疗 2 型糖尿病肾病蛋白尿疗效观察文献中提及，**替米沙坦组与对照组有 6 例出现高血钾**，经应用利尿剂、暂停ACEI/ARB 后血钾降至正常范围。而**大黄口服组及大黄灌肠组并无出现高钾血症**。
- 疗程较短，缺乏长期随访资料，尚不能对大黄治疗糖尿病肾病的安全性得出确切的结论。

大黄治疗慢性肾衰竭的系统评价



大黄治疗慢性肾衰竭的系统评价

一般资料

纳入文献: 18篇 (共1322例, 平均年龄39.3岁)

纳入标准:

- 2000年以前发表的大黄治疗CRF的随机或半随机对照试验
- CRF失代偿期患者
(SCR>178umol/L, BUN>9mmol/L)

干预措施:

治疗组: 大黄 + 基础治疗 (包括西药、低蛋白饮食等)

对照组: 使用不含大黄中药或非中药治疗

方法质量

质量偏低

- 18篇 X 描述是否进行随机方案的分配隐藏
- 18篇 X 是否使用盲法
- 6篇 X 没有报道失访人数及原因

大黄治疗慢性肾衰竭的系统评价

表 1 大黄与非中药治疗比较的 Meta 分析结果
Table 1 The Meta-analysis of Rhubarb VS non-traditional Chinese treatment

结局指标 Outcome	纳入文献数 Number of Included reserence	n	异质性检验 Test for heterogeneity		Model	总有效率 Overall (total) effect		Z	P
			χ^2	P		WMD	95%CI		
Scr	9	576	20.61	0.008 3	Random	- 87.68	(- 128.19, - 47.16)	4.24	0.000 02
BUN	7	413	11.13	0.085	Fixed	- 2.46	(- 3.35, - 1.37)	4.42	0.000 01
Hb	8	566	8.76	0.27	Fixed	5.86	(5.13, 6.59)	15.72	<0.000 01
Alb	6	390	41.50	<0.000 01	Random	4.90	(2.63, 7.18)	4.22	0.000 02
TC	4	394	6.25	0.1	Fixed	- 0.58	(- 0.88, - 0.27)	3.68	0.000 2
TG	4	394	9.96	0.019	Random	- 0.40	(- 0.70, - 0.10)	2.60	0.009

Scr, BUN、血脂等指标分析结果：

大黄与非中药治疗处理或其它西药的比较Meta分析显示大黄在降低血肌酐、尿素氮、血脂等的疗效**具有**统计学意义。

大黄治疗慢性肾衰竭的系统评价

Comparison: 07 Rhubarb vs control
Outcome: 01 Mortality

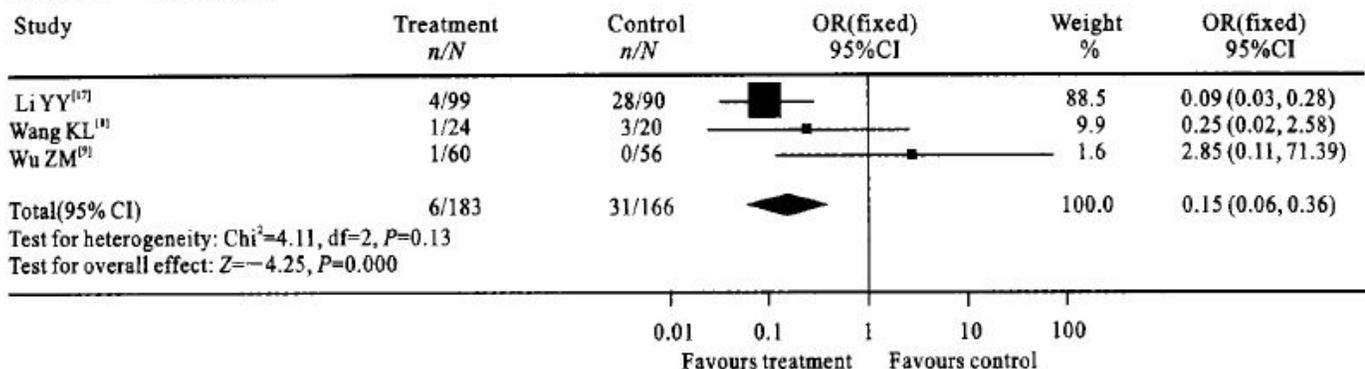


图 1 与对照组相比大黄治疗组死亡人数的 OR 及 95%CI
Fig 1 OR and 95%CI of death number Rhubarb vs control Group

死亡人数(共3篇)

治疗组: 6/183例
对照组: 31/166例

大黄**有利于**降低死亡人数

Comparison: 08 Rhubarb vs control
Outcome: 01 ESRD

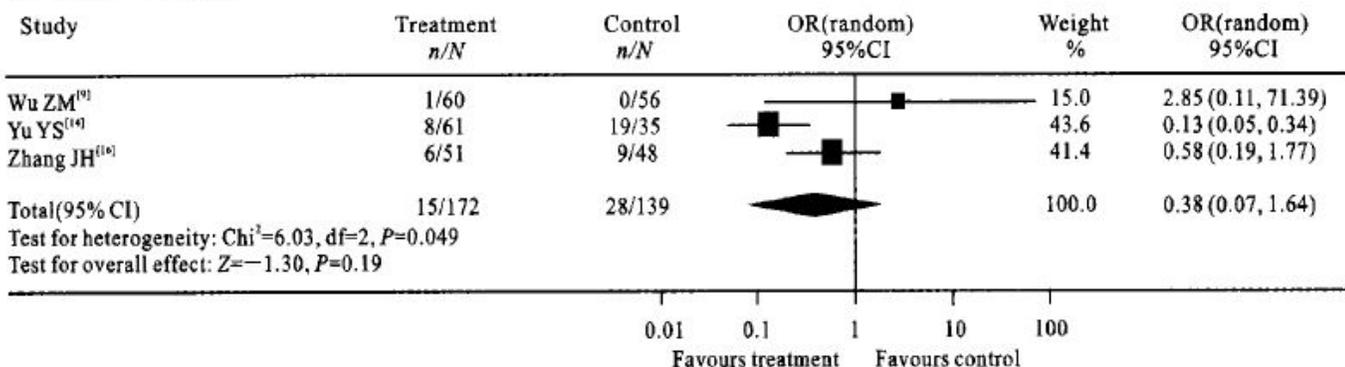


图 2 与对照组相比大黄治疗组进展至 ESRD 人数的 OR 及 95%CI
Fig 2 OR and 95% CI of the number progressing to ESRD of Rhubarb vs control Group

进展至终末期肾病(ESRD)的病例数(共3篇)

治疗组: 15/172例
对照组: 28/139例

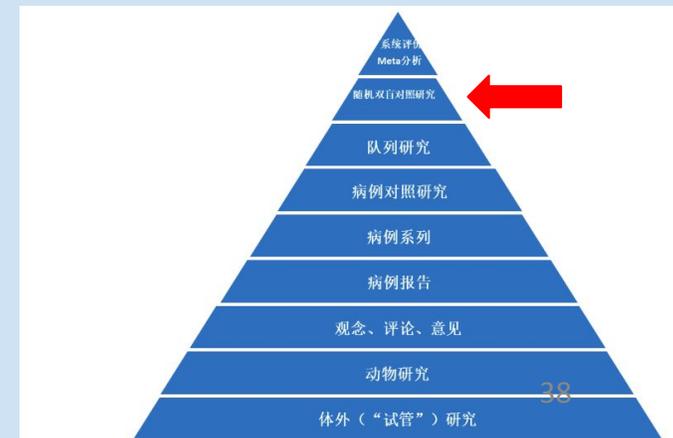
大黄对于减少ESRD 的发生与对照组比较**无统计**
学意义

大黄治疗慢性肾衰竭的系统评价

安全性/不良反应:

- 在纳入的18个研究中，共有**6个**研究报道不良反应。
- 4篇为**腹泻**，1篇为**恶心**，1篇同时伴有腹泻及恶心呕吐。
- Meta分析显示治疗组与对照组在发生腹泻的不良反应中**无明显区别**。

单味大黄或联合西药治疗肾病的有效性 及安全性随机对照研究



中药大黄治疗慢性肾衰的**远期疗效观察**(随机对照研究)

南京金陵医院对150例 CRF患者进行了前瞻性对照研究:

中药组: **保肾丸(生大黄提取物)***逐量递增, 平均6.2g

中西药组: 保肾丸 + 卡托普利(Captopril)

对照组: 卡托普利(Captopril)/对症治疗

疗程: 4周(随访平均32个月)

治疗前平均Scr: 309.4umol/L

观察指标: BUN, Cr, 白/球蛋白, 前白蛋白, 转铁蛋白等

不足之处:

- 虽提及“随机”, 但并未详细记载随机方法, 且三组患者分配比例不均。
- 未以肾小球滤过率(eGFR)来判断慢性肾衰的进展。

表1 各组患者临床资料

	中药组	中西药组	对照组
例数	54	61	35
男/女	31/23	49/12	21/14
年龄(岁)	46(24~61)	43(25~67)	38(23~58)
病程(天)	107±48	101±51	97±39
Scr(μmol/L)			
<360	36	38	15
360~540	13	18	13
>540	5	4	7
原发病因			
肾小球肾炎	34(63.0)	37(60.7)	20(57.1)
小管间质病	15(27.8)	18(29.5)	6(17.1)
高血压肾病	1(1.85)	2(3.2)	2(5.7)
糖尿病肾病	2(3.7)	2(3.3)	2(5.7)
返流性肾病	0	1(1.6)	2(5.7)
尿酸性肾病	2(3.7)	1(1.6)	3(8.6)

中药大黄治疗慢性肾衰的**远期疗效观察**(随机对照研究)

表 2 各组患者肾功能进展速度

	中药组	中西药组	对照组
随访时间(月)	32.4±16.4	33.2±15.8	32.1±16.7
Scr(μmol/L)			
治疗前	274.04±79.56	265.2±47.75	274.04±77.79
治疗后	397.8±344.76 [#]	309.4±231.2 ^{**}	539.24±274.04 ^{**#}
b 值	-26.46 [*]	-9.464 ^{**}	-42.677
ESRD	14(25.9) [#]	8(13.1) [#]	19(54.3)

与对照组相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,
与治疗前相比 # $P < 0.01$, ## $P < 0.001$

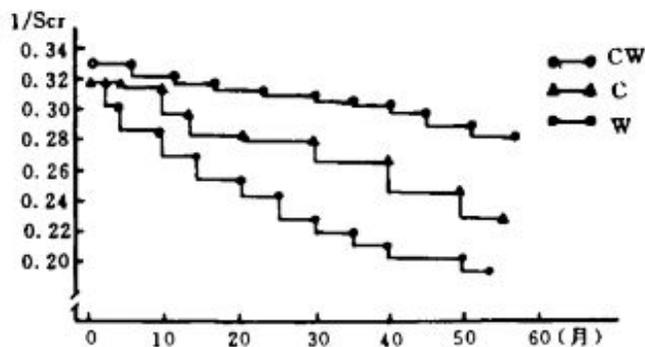


图 2 各组患者 1/Scr 演变

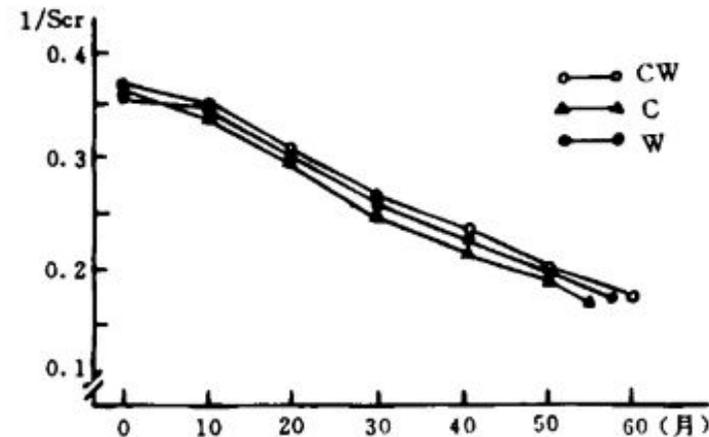


图 1 血肌酐 176.8~353.6 μmol/L 患者 1/Scr 演变

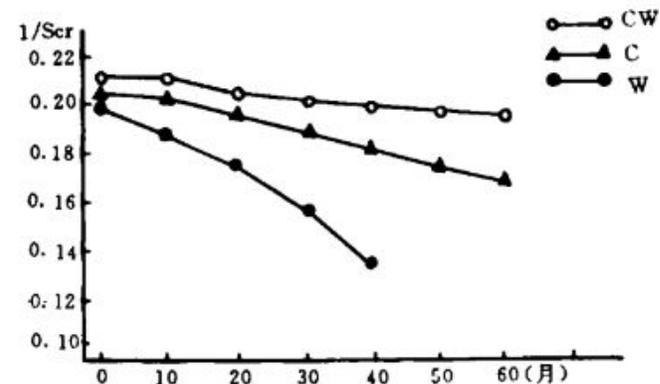


图 3 血肌酐 353.6~530.4 μmol/L 患者 1/Scr 演变

肾功能减退的进展速度:

- 中西药组能明显延缓 CRF 进程 ($P < 0.05$)。在平均随访 32 个月后, 中药和中西药组分别有 25.9% 及 13.5% 的患者进入 ESRD, 明显低于对照组的 54.3%。
- 中西药组在 ESRD 的发生率及 1/Scr 斜率的变化上均优于单纯大黄治疗组。
- 三组的 1/Scr 斜率有显著差异, 特别是在 $Scr > 360 \mu\text{mol/L}$ 的患者。

中药大黄治疗慢性肾衰的**远期疗效观察**(随机对照研究)

表 3 治疗前后营养代谢指标的变化($\bar{x}\pm s$)

	中药组		中西药组		对照组	
	前	后	前	后	前	后
体重(kg)	57.5±10.8	57.3±9.5	54.3±13.4	55.4±7.1	57.6±8.2	57.8±9.1
HB(g/L)	93.1±29.7	97.6±21.7	98.2±13.0	99.1±21.0	96.7±20.2	100.2±30.1
BUN/Scr	11.4±2.1	5.2±1.9**	11.2±2.9	5.1±3.2**	10.4±2.1	8.2±1.9*
ALB(g/L)	37.1±4.3	42.6±2.9*#	37.4±4.0	45.4±2.8*#	38.0±3.1	38.6±2.4
prealb(g/L)	0.51±0.25	0.49±0.21	0.52±0.33	0.53±0.27	0.50±0.24	0.49±0.26
Tf(g/L)	1.96±0.58	2.17±0.81	2.06±0.83	2.27±0.66	2.01±0.58	1.92±0.81

与治疗前相比 * $P<0.05$ ** $P<0.01$,与对照组相比 # $P<0.05$

代谢及营养状态变化:

- 中西药组及中药组的BUN/Scr比值较对照组低($P<0.01$)。
- 白蛋白(Alb)较治疗前明显上升($P<0.05$)。
- 大黄治疗可以改善肾病患者的生活质量及营养状况。

中药大黄治疗慢性肾衰的**远期疗效观察**(随机对照研究)

不良反应:

- 对患者进行了**长达32个月(15~64个月)**的随访观察, 未见大黄有明显的副作用。
- 部分患者有**一过性腹痛腹泻**的现象, 这是在大黄**初次用量超过6g**的情况下发生。若自小剂量开始服用, 逐渐递增, 能减少上述现象发生。
- **中西药组及对照组共有18例出现高钾血症**, 多发生在 $Scr > 540 \mu\text{mol/L}$, 服用碱性药物及利尿剂后恢复正常。

黄芪当归大黄方治疗早中期糖尿病肾病疗效及安全性研究 (随机对照研究)

- 观察对象: 80例早中期(CKD1~4期)糖尿病肾病患者, 随机分为对照组和治疗组各40例
- 排除标准: 糖尿病肾病已进入CKD5期
- 对照组: 西医常规治疗(降糖、降脂、降压类药物)
- 治疗组: 西医常规治疗 + 黄芪当归大黄方基本方(黄芪 30 g, 当归 12 g, **制大黄 9 g**), 同时根据辨证论治原则, 予以酌加药物。
- 疗程: 12周
- 观察指标: 体重指数、HbA1c、尿白蛋白定量、尿素氮、血肌酐、尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白、血压

黄芪当归大黄方治疗早中期糖尿病肾病疗效及安全性研究

表2 两组患者主要疗效指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重指数 (kg/m ²)	HbA1c	尿白蛋白定量 (g/24 h)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	e - GFR (ml · min ⁻¹ · 1.73m ⁻²)	血白蛋白 (g/L)	
治疗组	39	治疗前	24.99 ± 3.22	6.94 ± 1.36*	1.98 ± 1.67*	19.14 ± 8.58	90.87 ± 47.83	85.55 ± 33.28	41.52 ± 5.75
		治疗后	25.22 ± 3.25 [#]	6.23 ± 1.28 [#]	1.23 ± 1.17 [#]	17.28 ± 7.98 [#]	87.5 ± 43.5 [#]	84.12 ± 32.23	42.13 ± 5.43
对照组	40	治疗前	26.52 ± 4.22	6.89 ± 0.85	2.03 ± 2.42	19.67 ± 6.79	98.86 ± 39.71	82.27 ± 30.42	40.43 ± 8.92
		治疗后	27.23 ± 4.31	7.12 ± 0.9	2.51 ± 2.32	21.23 ± 7.15	113.81 ± 38.35	78.23 ± 29.25	40.68 ± 8.36
组别	n	尿酸 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	
治疗组	39	治疗前	365.65 ± 86.01*	4.58 ± 1.12	1.94 ± 1.17	2.73 ± 0.82	0.99 ± 0.27	135.41 ± 18.25	80.77 ± 8.95
		治疗后	328.23 ± 81.12 [#]	4.45 ± 1.1 [#]	1.97 ± 1.12	2.47 ± 0.86 [#]	1.13 ± 0.21	133.23 ± 18.29 [#]	79.13 ± 7.12 [#]
对照组	40	治疗前	393.61 ± 103.1	5.27 ± 2.13	2.49 ± 1.22	3.02 ± 1.69	1.07 ± 0.64	137.34 ± 17.19	84 ± 11.41
		治疗后	403.68 ± 99.62	5.53 ± 2.32	2.32 ± 1.33	3.12 ± 1.71	1.12 ± 0.71	142.78 ± 18.32	88.26 ± 12.12

注:治疗组治疗前后比较,* P < 0.05;与对照组治疗后比较,[#]P < 0.05

- **治疗组治疗前后比较:** HbA1c、尿白蛋白定量及尿酸下降差异有统计学意义 (P < 0.05)。肾功能、血脂、血压等指标差异无统计学意义。
- **两组治疗后比较:** 在体重指数、HbA1c、尿白蛋白定量、尿素氮、血肌酐、尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白、血压等方面, **治疗组优于对照组**, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

黄芪当归大黄方治疗早中期糖尿病肾病疗效及安全性研究

不良事件发生率：

两组在治疗过程中，包括低血糖、肝功能损伤、高血钾、心脑血管事件等不良事件的发生率，差异**无统计学意义**，说明黄芪当归大黄方在早中期糖尿病肾病的治疗中是**安全**的。

表3 两组患者不良事件发生率比较（例）

组别	<i>n</i>	低血糖	肝功能损伤	高钾血症	心血管事件	脑血管事件	呕心/呕吐	腹泻	死亡
治疗组	39	5	3	3	1	0	6	4	0
对照组	40	6	2	2	1	1	3	3	1
<i>P</i> 值		0.78	0.62	0.62	0.98	0.32	0.27	0.66	0.32



大黄要用多少克才不会出现腹痛腹泻的症状呢？

前面已有临床研究表明，生大黄使用超过5g会出现腹痛腹泻的症状。

大黄不同剂量中药复方治疗慢性肾功能衰竭的临床观察

27例慢性肾功能衰竭患者

分为对照组(基础方)、低剂量试验组(+熟大黄3g)、中剂量试验组(+熟大黄5g)、高剂量试验组(+熟大黄10g)

疗程:4个月

观察指标:肾功能,血常规,尿常规,24小时尿蛋白定量, ALB, ALT, 血钾, 大便情况等

结果:

- 样本量较小, 各组之间的疗效与大黄剂量之间**无统计学意义**。
- 大黄不同剂量组的疗效呈现**量效关系趋势**。

不良反应:

- 试验组:4例大便干结
- **中剂量试验组:大便正常**
- 高剂量试验组:3例腹泻减量至5g后, 大便性状、次数均正常。

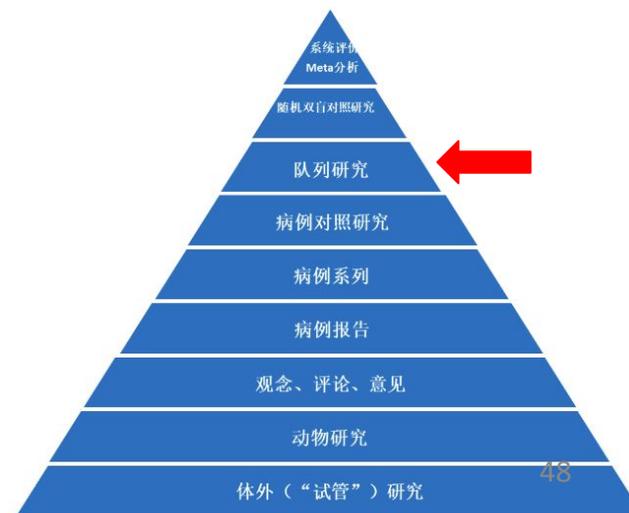
结论:

- 大黄最适宜剂量为5g。

***缺点:样本量较小**



大黄联合西药治疗慢性肾衰对血钾会有什么影响？



高钾血症发生的原因和表现

高钾血症:血清钾离子浓度 $>5.5\text{mmol/L}$

1. **摄入或输入过多、过快** - 多见肾功能受损及糖尿病等易发因素的患者
2. **排出减少**
 - **肾小球滤过率下降** - 多见于急性少尿性肾功能衰竭
 - 肾小管酸中毒
 - **药物的使用 - 降压药物ACEI/ARB** (通过抑制醛固酮的分泌引起尿钾排泄减少)、**保钾利尿药**
3. **钾从细胞内向细胞外转移**
 - 机体生理病理因素:代谢性酸中毒、剧烈运动等
 - **药物 - β 受体阻滞剂、环孢素和FK506等**

临床表现:乏力、恶心、心动过缓、肢端麻木、嗜睡、心律失常等

含钾量高的中药

含钾量>10.0mg/g

- **泻下药:大黄**
- 解表药:紫苏叶, 防风, 羌活, 葛根
- 利水渗湿药:车前子, 泽泻
- 化湿药:砂仁
- 补虚药:熟地黄, 续断, 肉苁蓉

*中药成分多且复杂, 不能单纯以含钾量进行判断

中药对慢性肾脏病3-5期(非透析)患者血钾影响的临床研究(回顾性分析)

研究对象: 65例CKD3、4、5期(非透析)坚持服用中药的患者

观察指标: BUN, SCr, K, Na, Cl, 24小时尿量、尿液钾浓度、24小时尿液钾总量

主要结局指标: **是否发生高钾血症**

指标检测时间点: 治疗前, 治疗4周、8周及治疗结束(12周)进行相关指标检测

干预措施: **不予干预中药、西药具体用药**, 仅详细记录上述四个时间点患者所服用药物的剂量与频率

疗程: 12周

中药对慢性肾脏病3-5期(非透析)患者血钾影响的临床研究(回顾性分析)

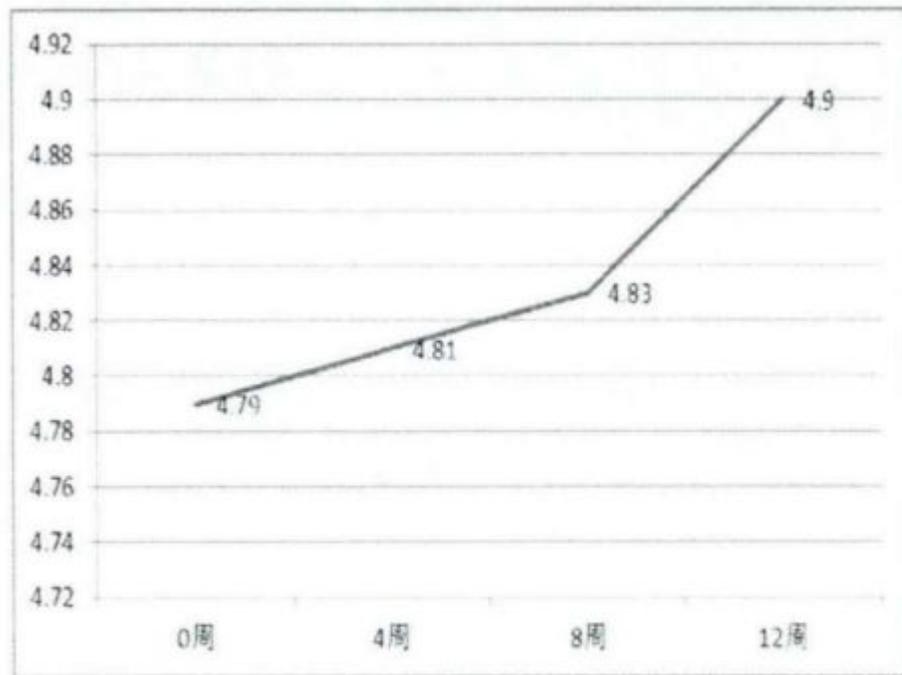


图 4 血清钾变化趋势 (mmol/L)

- 血钾有轻度升高的趋势, 但治疗前后差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。
- CKD3-5期非透析患者持续服用中药汤剂3月后并未引起血钾异常升高。

中药对慢性肾脏病3-5期(非透析)患者血钾影响的临床研究(回顾性分析)

表 6 服用中药治疗前后及其他因素对 CRF 患者血钾的影响 (n=65)

	检测时间	CKD 分期	原发病	合并用药	CKD 分期 · 原发病 · 合并用药
检测 F 值	1.108	2.159	1.639	1.903	0.745
时间 P 值	0.349	0.052	0.091	0.086	0.528

注: 数据符合 Mauchly 球形检验

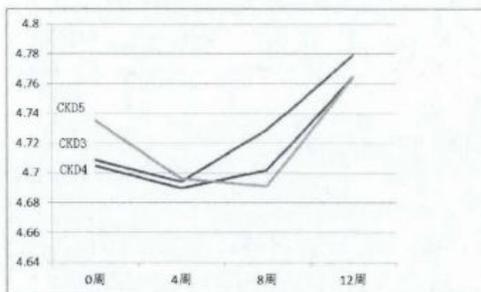


图 8 不同分期之间血钾变化情况

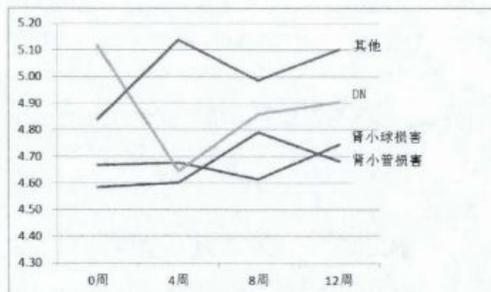


图 9 不同原发病之间血钾变化情况

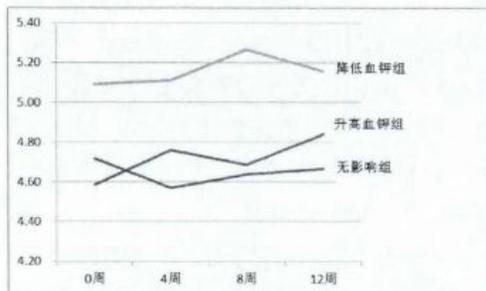


图 10 合并不同类西药时血钾变化情况

多因素分析结果(重复测量数据的方差分析):

- 不同分期的患者之间、不同原发病的患者之间以及合并不同类西药的患者之间治疗前后血钾水平亦**无显著差异**

中药对慢性肾脏病3-5期(非透析)患者血钾影响的临床研究(回顾性分析)

表7 血钾变动影响因素 logistic 回归结果

影响因素	B	P	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
肌酐变化值*	1.325	0.037	3.764	1.164	12.175
合并服用西药					
无明显影响组	—	0.441	—	—	—
升高血钾组	2.063	0.040	7.868	1.098	56.382
降低血钾组	—	0.062	—	—	—
汤剂含钾总积分 [▲]	—	0.116	—	—	—

* 变化值=12周检验结果-0周检验结果

[▲] 由于本研究未对患者服用中药汤剂含钾量进行含钾量检测。参考目前相关书籍以及文献报道的单味中药数据对汤剂含钾进行估计。数据选择原则如下：选择报道最高值者，优先选择检测试样为水煎剂的数据；若无水煎剂的数据，选择其他检测试样中报道最高值者；详细数据参考附表2。含钾量数据按一下方案转换：将单味中药含钾量分为5个水平(>10.0, 7.5~10.0, 5.0~7.49, 2.5~4.99, 1.0~2.49mg/g)，分别赋予分值5分、4分、3分、2分、1分；观察期间服用汤剂含钾量总积分=Σ(单味中药分值×克数×月数)/1000。

Logistic回归分析有统计学意义的结果：

- 血肌酐、合并服用西药的升高血钾药组
- 随血肌酐升高，血钾升高的危险增加3.764倍
- 合并服用ACEI、ARB、β受体阻滞剂或保钾利尿药等药物，血钾升高的危险增加7.868倍

结论：

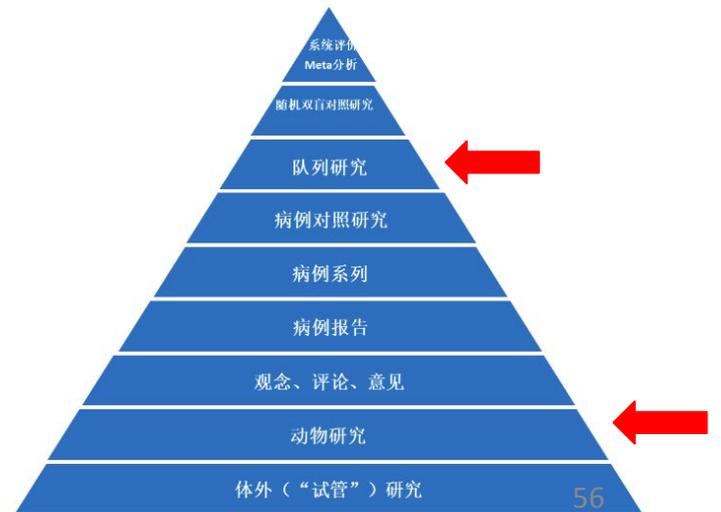
- 血钾在正常范围的慢性肾衰竭中晚期非透析患者服用中药汤剂治疗**相对安全**，不会引起血钾异常升高
- 对于开始服用中药前**血钾水平接近上限值**，或**合并服用ACEI/ARB/β受体阻滞剂、保钾利尿药**的患者，建议密切监测血钾水平，并衡量利弊后改用其他不影响血钾的同类药物
- 缺点：样本量少，无对照的观察性研究

口服中药汤剂对慢性肾脏病3期-5期患者血钾影响的临床调查

- 对于慢性肾脏病3-5期患者，ACEI/ARB和 β 受体阻滞剂类药物的使用会引起血钾水平升高，且使用ACEI/ARB类药物与高钾血症关联度明显高于 β 受体阻滞剂。
- 慢性肾脏病3-5期患者**服用中药汤剂不会引起血钾水平的升高，与高钾血症无明显关联性**，口服中药汤剂相对安全。

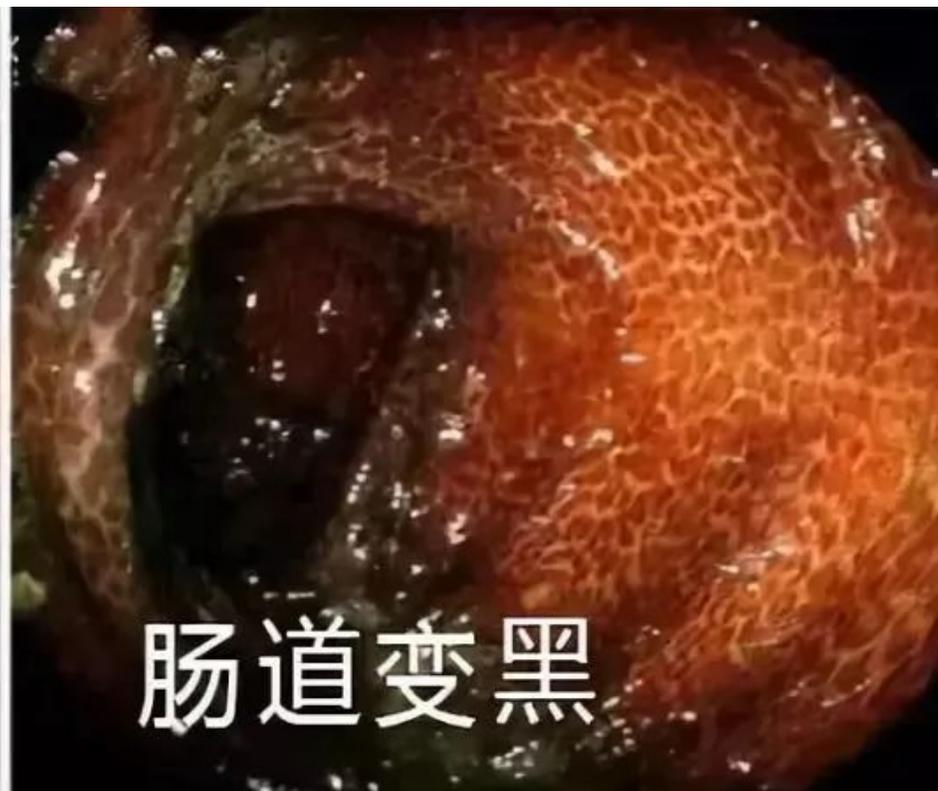


长期服用大黄是否会导致结肠黑变病 (Melanosis coli) 或增加患结肠癌的风险？



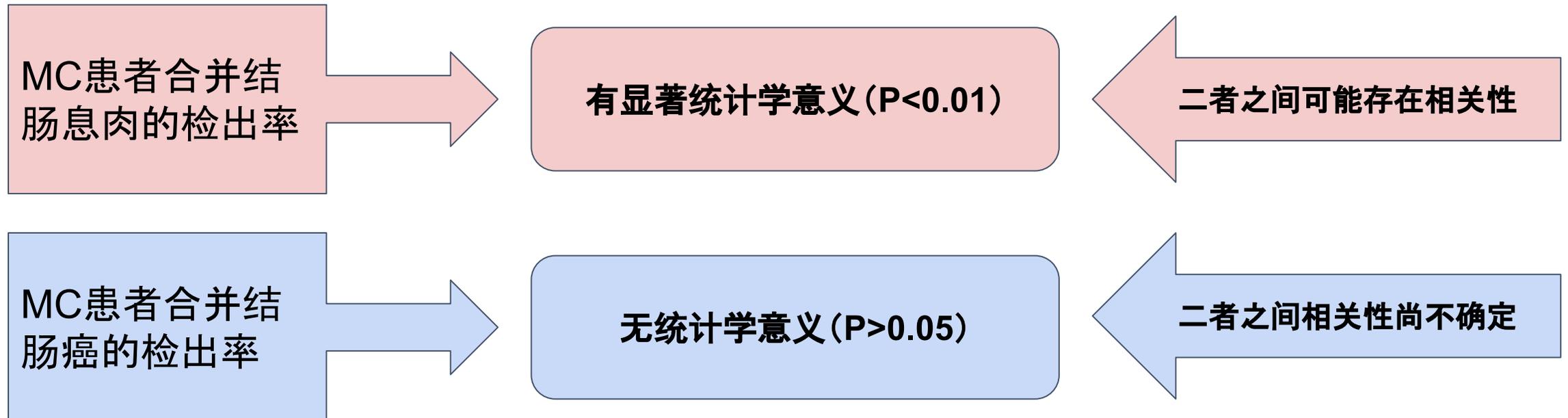
结肠黑变病 (Melanosis coli)

结肠黑变病是一种**非炎症性、良性、可逆性**的病变，以**肠道黏膜色素沉着**为特征。多数患者无明显症状，部分患者会出现便秘、排便困难、腹胀等症状。



结肠黑变病(MC)的发病特点及与结肠癌相关性的临床研究(问卷调查)

- **76.17%**的MC患者服用过**蒽醌类泻药或含有蒽醌类成分的药物、保健品**。(无对照组比较)
- **便秘病程越久, 泻药使用时间越长, MC的检出率越高**



结肠黑变病(MC)的发病特点及与结肠癌相关性的动物实验研究

含/不含蒽醌类成分的差异

- 蒽醌类泻药(大黄、番泻叶)、非蒽醌类泻药(果导片)、含蒽醌成分中药(麦冬)均可引起豚鼠发生MC, 但是程度上**存在差异**。

不同大黄剂量之间的差异

- 大黄低、中、高剂量组大体组织学评分、黑色素染色评分均高于正常组, 差异均**有显著统计学意义**($P < 0.01$)
- 组间比较大黄中、高剂量组大体组织学评分、黑色素染色评分均高于低剂量组, 差异均**有显著统计学意义**($P < 0.01$);
- 大黄中、高剂量组相比, **差异无统计学意义**($P > 0.05$)。

致癌？

OR

抗癌？

大黄蒽醌类成分影响肠道微生物的组成平衡损伤结肠黏膜屏障促进结肠癌发展

- 导致结直肠癌风险的成分可能是**大黄结合型蒽醌代表性化合物—Sennoside A**所引起。
- Sennoside A 通过破坏肠黏膜屏障完整性引起结肠长期低水平炎症且促进结肠癌的发展。

目前有许多专家学者对大黄的有效成分 - **大黄酚、大黄素**等的抗肿瘤作用进行了多项研究：

- 大黄素可通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、诱导细胞凋亡等途径发挥抗肿瘤作用。
- 大黄酚也具有抗肿瘤作用，其抗癌作用与核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF κ B)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 等多条信号转导通路的诱导与调节有关。

结语

大黄联合西药治疗肾病能够发挥什么作用呢？



- 大黄联合西药应用可**降低血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)**，24小时尿蛋白定量及尿白蛋白定量等，与**大黄“祛浊排毒”**的作用相关。
- 大黄对延缓进展至终末期肾病、提高生活质量等相关终点指标的疗效尚不确定。

那我应该开多少剂量的大黄呢？



从小剂量开始**逐量递增**，观察患者每日排便量而定。

(每日排便2-3次为宜)

大黄在治疗肾病时会出现什么样的不良反应呢？



如果出现严重的高血钾症，需停用中药汤剂哦！

- 未出现显著的肝肾损害或严重不良反应。
- 与西药合用时，部分患者出现高血钾症。但根据目前文献研究结果显示服用大黄或中药汤剂与引起高血钾症并无明显的关联性。
- 超过一定用量(约5克)可能出现一过性腹痛腹泻。
- 长期服用可能导致结肠黑变病。

我该如何正确使用大黄治疗肾病呢？



药证对应方可予
配伍减毒亦增效
炮制剂型宜选择
毒药治病去为度
理想剂量当辨取

谢谢

大黄治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究概述

单味大黄制剂的临床应用(共9篇文献):

- 多选择在**氮质血症及尿毒症早期**使用大黄治疗, 以血肌酐(SCr)≤ 884umol/L, 尿素氮(BUN)≤ 35.7mmol/L为宜
- 剂量少, **每日不超过5g 生药**
- **最长观察时间为 64个月(~5年)**, 患者耐受状况良好, 未见任何毒副反应或实质脏器损伤

表 1 各种单味大黄制剂临床疗效

作者	治疗例数	单味制剂	用法	疗效
凌汉新 ^[1]	22	大黄水浸剂	口服	总有效率 90.1%
郭永芝 ^[2]	30	大黄注射液	静脉滴注	血尿素氮和血肌酐均明显下降
商宪敏 ^[3]	40	大黄片剂	口服	获较好疗效
娄兆标 ^[4]	33	大黄粉剂	静脉滴注	总有效率 57.6%
许振河 ^[5]	32	生大黄粉	口服	总有效率 88%
于翔龙 ^[6]	39	大黄胶囊	口服	总有效率 89.74%
黎磊石 ^[7]	11	保肾丸	口服	CRF 进程减慢, 随访 11 月, 症状减轻
张景红 ^[8]	148	保肾丸	口服	BUN 下降, 有效延缓 CRF 进程
黄九香 ^[9]	43	大黄煎剂	灌肠	总有效率 83.72%

注:参考文献见文末(表 2 同)

大黄治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究概述

大黄复方的临床应用(共14篇文献):

- 重视辨证用药, 配伍西医常规治疗及优质低蛋白饮食
- 给药途径不一(口服、灌肠、静脉滴注等)
- 临床疗效较好

表2 临床疗效较好的大黄制剂

作者	例数	制剂或复方	用法	疗效
周清发 ^[13]	56	肾衰口服液	口服	总有效率为 80%
蒋瑞华 ^[17]	30	肾衰康	口服	降血尿素氮和血肌酐明显优于西药
王永均 ^[18]	75	尿毒净胶囊	口服	总有效率为 74.7%
黄庆童 ^[19]	21	肾衰胶囊	口服	总有效率为 80%
罗静文 ^[20]	45	尿毒清冲剂	口服	总有效率为 76.6%
朱辟疆 ^[21]	30	保元健肾片	口服	总有效率为 86.67%
管鹏声 ^[22]	61	肾福宝冲剂	口服	总有效率为 91.8%
舒惠荃 ^[23]	54	肾衰宁灌肠液	灌肠	总有效率为 85.19%
王宁 ^[24]	78	李氏肾衰通用方	口服	总有效率为 83.3%
宋海波 ^[25]	36	肾宝 I、II 号	口服	总有效率为 77%
庞声航 ^[28]	70	慢肾汤	口服	总有效率为 72.86%
张绪生 ^[29]	24	肾衰解毒汤	口服	总有效率为 83.3%
张福生 ^[31]	41	保肾降浊丸	口服	总有效率为 78.1%
李振武 ^[32]	50	降氮汤	口服	总有效率为 85.3%

大黄治疗糖尿病肾病**安全性生化指标**的观察(非随机)

表 1 治疗前后肝功能各项指标对比情况

治疗情况	ALT(U/L)	AST(U/L)	直接胆红素 (umol/L)	间接胆红素 (umol/L)	总胆红素 (umol/L)
治疗前	20.68 ± 19.21	21.35 ± 16.18	2.35 ± 1.53	3.26 ± 2.13	5.62 ± 3.53
治疗后	19.21 ± 16.19	19.16 ± 16.24	2.32 ± 1.58	3.11 ± 2.14	5.46 ± 3.52
<i>P</i>	0.645	0.453	0.914	0.657	0.745

注：经统计检验，对所有病例的 ALT、AST、直接胆红素、间接胆红素及总胆红素进行治疗前及治疗后的对比，结果显示 $P > 0.05$ ，无统计学意义

62例患者

治疗前：西医常规治疗(降糖、降脂、降压类药物)

治疗后：西医常规治疗 + 生大黄10-15g，每日2剂

疗程：1周

结果显示：在应用大黄治疗糖尿病肾病中**未发现明显的肝肾损害。**

不足之处：只能评估大黄的短期应用安全性

表 2 治疗前后肾功能各项重要指标对比情况

治疗情况	Cr(umol/L)	Urea(mmol/L)	GFR(ml/min)
治疗前	131.76 ± 28.53	10.16 ± 3.66	50.10 ± 32.58
治疗后	127.56 ± 31.12	11.13 ± 4.64	51.62 ± 29.36
<i>P</i>	0.435	0.198	0.785

注：经统计检验，对所有病例的 Cr、Urea、GFR 进行治疗前及治疗后的对比，结果显示 $P > 0.05$ ，无统计学意义