

滋阴活血方治疗 IgA 肾病阴虚血瘀证 60 例

王晓星,涂元宝,刘贤亮,李传平,张小敏

(安徽省六安市中医院肾病科,安徽 六安 237006)

[摘要]目的 观察滋阴活血方治疗阴虚血瘀型 IgA 肾病的临床疗效。方法 将 60 例 IgA 肾病阴虚血瘀证患者随机分为治疗组(40 例)和对照组(20 例),对照组患者给予血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂类药物等治疗,治疗组在对照组基础上加服自拟滋阴活血方,两组疗程均为 12 周。治疗后观察并比较两组 IgA 临床疗效及中医证候疗效,治疗前后分别检测两组尿红细胞(urine red blood cell,URBC)计数、24 h 尿蛋白定量(24-hour urinary protein,24hUP)、血清肌酐(serum creatinine,SCr)水平及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)。结果 治疗组临床总有效率显著高于对照组(72.50% vs 45.00%, $P=0.037$),治疗组中医证候疗效显著优于对照组($P=0.015$);治疗组治疗后 URBC、24hUP、SCr 均较治疗前显著降低($P<0.05$),而 eGFR 显著升高($P<0.05$),治疗组在降低 URBC、24hUP、SCr 及升高 eGFR 方面显著优于对照组($P<0.05$,或 $P<0.01$)。结论 滋阴活血方对阴虚血瘀型 IgA 肾病具有较好的临床疗效,适用于中轻度蛋白尿、早中期肾功能损害的患者。

[关键词] IgA 肾病;滋阴活血方;阴虚血瘀证

[中图分类号] R692.3 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2014.04.014

IgA 肾病是临床上常见的原发性肾小球疾病,病理类型多以肾小球系膜区 IgA 免疫复合物沉积为主,中青年患者较多见,病程较长,反复发作,临床表现和病理类型多样化,是导致终末肾脏病(end stage renal disease,ESRD)的主要病因之一。中医药治疗 IgA 肾病具有一定优势,笔者通过临床观察发现,阴虚血瘀证是 IgA 肾病主要中医证候之一,滋阴活血法为笔者治疗阴虚血瘀型 IgA 肾病的主要治法。本研究主要观察自拟滋阴活血方治疗 IgA 肾病阴虚血瘀证的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准:经肾活组织病理学检查,显示肾小球系膜区或伴毛细血管壁以 IgA 为主的免疫球蛋白呈颗粒样沉积。病理分级(参照 Lee 氏分级标准)^[1]: I 级,肾小球正常,偶尔可见轻度系膜增生,间质无变化; II 级, $<50\%$ 肾小球示系膜增殖和硬化,罕见小的新月体,间质无变化; III 级,弥漫系膜增宽伴细胞增生,偶见小的新月体,局灶间质水肿,偶见细胞浸润; IV 级,重度弥漫系膜增生和硬化,部分或全部肾小球硬化,可见新月体($<45\%$),并见小管萎缩,间质浸润; V 级,病变性质类似于 IV 级,但较 IV 级更严重,肾小球新月体形成($>45\%$)。

1.1.2 中医诊断标准:参照 2006 年《慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定》^[2]拟定阴虚血瘀证的证候特点。主症:口干咽燥,腰脊酸软,舌红或紫暗,苔少,脉细。次症:头晕耳鸣,潮热盗汗,大便干结,目睛干涩或视物模糊,唇甲紫暗,肌肤甲错或肢体麻木。阴虚血瘀证的主症全部具备,次症具备 1 项以上即可确诊。症状积分标准:症状分为轻、中、重 3 级,主症轻度计 2 分,中度计 4 分,重度计 6 分;次症轻度计 1 分,中度计 2 分,重度计 3 分;舌、脉具体描述,不计分。

1.2 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 16~55 岁;③ 24 h 尿蛋白定量 <2.0 g;④血清肌酐 ≤ 177 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 排除标准 ①不符合 IgA 肾病西医诊断标准和中医证候诊断标准者;②服用糖皮质激素及其他免疫抑制剂等;③合并感染者,系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙型肝炎相关性肾炎者,以及心血管、脑、肝脏、造血系统等严重疾病患者;④孕妇或哺乳期女患者;⑤精神病患者;⑥以及研究者认为不宜进行此项临床研究者。

1.4 一般资料 2010 年 1 月至 2013 年 12 月,安徽省六安市中医院肾病科共诊治 60 例 IgA 肾病阴虚血瘀证患者。按就诊顺序对患者进行编号,按随机数字表法将其随机分为治疗组 40 例和对照组 20 例。所有患者均经肾穿刺取活组织进行病理学检查确诊。两组在性别、年龄、病程、病理分级方面(见表 1)比较,差异均无统计学意

义($P>0.05$),具有可比性。

表1 两组一般资料比较

组别	病例数		年龄/岁	病程/年	病理分级/例				
	男	女			I级	II级	III级	IV级	V级
对照	12	8	29.5±9.9	2.5±0.3	9	6	3	2	0
治疗	25	15	28.9±10.1	2.7±0.5	16	12	7	5	0

2 方法

2.1 治疗方法 对照组20例给予对症治疗,口服血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)类药物(苯那普利每日10 mg,或缬沙坦每日80 mg)以降低血压,口服双嘧达莫片(每日300 mg)以抗凝。治疗组在上述基础上加服自拟滋阴活血方(由白茅根、炒黄柏、白花蛇舌草各15 g,生地黄、女贞子、丹参、三七、雷公藤、白芍、连翘、蒲黄各10 g,水蛭6 g组成),温水煎服,每日1剂,早晚各口服1次。两组疗程均为12周。

2.2 观察指标及方法 尿红细胞(urine red blood cell, URBC)计数采用流式细胞计数法检测;24 h尿蛋白定量(24 hour urinary protein quantity, 24hUP)用双缩脲法检测;肾功能(包括血清肌酐(serum creatinine, SCr)、肝功能采用日本日立7600全自动生化分析仪测定;血常规采用全自动血细胞计数仪检测。治疗前后各检查1次心电图做安全性评价。采用美国肾脏病饮食调整研究(modification of diet in renal disease study, MDRD)简化方程计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[3]: $eGFR = 186 \times [\text{血肌酐}(\text{mg}/\text{dl})]^{-1.154} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.203} \times 1.233$ (中国人) $\times 0.742$ (女性)。若血肌酐的计量单位为 $\mu\text{mol}/\text{L}$,则按 $1 \text{ mg}/\text{dl} = 88.4 \mu\text{mol}/\text{L}$ 进行换算。

2.3 疗效评价标准^[2] 临床控制:24hUP达正常范围($<0.2 \text{ g}$),且URBC计数正常。显效:24hUP及URBC计数减少 $\geq 50\%$ 。有效:24hUP及URBC计数减少 $\geq 25\%$ 且 $<50\%$ 。无效:上述实验室检查无改善或加重者。

2.4 中医证候疗效标准^[4] 临床控制:中医临床症状消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:中医临床症状明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $<95\%$ 。有效:中医临床症状好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 。无效:中医临床症状无明显改善,证候积分减少 $<30\%$ 。

2.5 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。同组治疗前后均数比较,采用配对 t 检验(数据呈正态分布时)或Wilcoxon符号秩和检验(数据呈偏态分布时);不同等级疗效的分布比较,采

用Mann-Whitney U 检验;两组总有效率比较,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较 两组临床疗效的等级分布比较,差异无统计学意义(Mann-Whitney U 检验, $P=0.053$);治疗组总有效率显著高于对照组(χ^2 检验基本公式, $P=0.037$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

组别	n	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	20	1	2	6	11	45.00
治疗	40	1	11	17	11	72.50*

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3.2 两组中医证候疗效比较 两组中医证候疗效的等级分布比较,差异具有统计学意义(Mann-Whitney U 检验, $P=0.015$);治疗组总有效率显著高于对照组(χ^2 检验基本公式, $P=0.023$)。结果提示治疗组中医证候疗效显著优于对照组。见表3。

表3 两组患者中医证候疗效比较

组别	n	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	20	0	4	7	9	55.00
治疗	40	5	12	16	7	82.50*

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3.3 两组患者治疗前后URBC、24hUP、SCr、eGFR比较 治疗前两组患者URBC、24hUP、SCr、eGFR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后对照组24hUP、SCr显著降低($P<0.05$),治疗组URBC、24hUP、SCr均显著降低($P<0.05$),而eGFR显著升高($P<0.05$)。其中治疗组治疗后URBC、SCr、24hUP下降值及eGFR升高值显著大于对照组($P<0.05$,或 $P<0.01$)。见表4。

3.4 安全性评价 两组患者在临床观察过程中未发现血常规、肝功能及心电图等异常;治疗组4例患者观察期间出现轻度腹泻,考虑药物的不良反应,经对症处理后症状缓解,继续入组观察。

4 讨论

IgA肾病是最常见的原发性肾小球肾炎,在亚洲通常占原发性肾小球疾病的30%~35%,有些地区可高达45%^[5]。IgA肾病临床表现变异很大,以蛋白尿、血尿和肾功能异常等为主要表现,最终可以进展至ESRD,因此其防治越来越受到重视。IgA肾病的西医治疗主要以抑制免疫反应、控制血压、抗凝等为主,其中对于早期肾功能异常合并蛋白尿患

表4 两组患者 URBC、24hUP、SCr、eGFR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	差异来源	URBC 计数	24hUP/g	SCr/($\mu\text{mol/L}$)	eGFR(ml/min)
对照 ($n=20$)	疗前	51.91 \pm 36.14	1.30 \pm 0.40	125.56 \pm 28.62	43.39 \pm 15.16
	疗后	48.44 \pm 39.63	1.10 \pm 0.63 [#]	111.85 \pm 33.43 [#]	50.81 \pm 18.56
	差值	3.47 \pm 14.49	0.20 \pm 0.33	13.72 \pm 24.91	7.42 \pm 12.32
治疗 ($n=40$)	疗前	44.65 \pm 30.31	1.37 \pm 0.39	129.25 \pm 28.63	41.52 \pm 10.40
	疗后	31.27 \pm 21.96 [#]	0.96 \pm 0.47 [#]	95.09 \pm 26.34 [#]	60.31 \pm 16.31 [#]
	差值	13.37 \pm 16.16 [*]	0.41 \pm 0.31 [*]	34.16 \pm 14.16 ^{**}	18.79 \pm 9.03 ^{**}

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与对照组差值比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

者可以选择糖皮质激素及肾素-血管紧张素系统阻断剂为主,但激素不良反应较大,部分患者难以耐受;ACEIs、ARBs 类药物降低蛋白尿的作用有限,对血尿的疗效较弱;且肾功能中度以上损害($\text{SCr}>265 \mu\text{mol/L}$)者不再适合上述药物治疗。中医药治疗 IgA 肾病具有一定优势,尤其适用于早中期肾功能损害和中轻度蛋白尿患者,成为该病治疗中的一个新途径。

IgA 肾病属中医学“尿血”“水肿”“腰痛”“虚劳”等范畴。其病因为内外合邪,虚瘀交织;病机为本虚标实、虚实夹杂。由于素体虚弱致肾阴亏虚、下元不固,精微物质下泄为蛋白尿;阴虚内热,外邪侵袭,循经伤及肾络而为血尿。证候分析结果^[6-7]显示,IgA 肾病中本虚多为气阴两虚,尤其在早中期更以阴虚为主;瘀血贯穿于本病始终,瘀血是 IgA 肾病肾功能损害的标志^[8]。因此,滋阴清热活血之法为本病的主要中医治法,且多适用于早中期阶段。

笔者自拟滋阴活血方治疗 IgA 肾病,已成功运用于临床 10 余年,该方主要由生地黄、女贞子、炒黄柏、丹参、三七、白茅根、雷公藤等组成。方中用女贞子、生地黄养阴而不滋腻,扶正而不助邪。现代药理研究结果^[9]显示,两药均具有明显的调节机体免疫作用,如兴奋网状内皮系统,提高吞噬功能,提高淋巴细胞转化率等,进而发挥减轻变态反应的作用。丹参、三七活血止血、化瘀行滞,使活血而不出血,止血而不留瘀。现代药理研究结果^[10-11]表明:丹参、三七具有抗氧化,抗血小板聚集,降低血液黏稠度,改善血液流变性和微循环及抗纤维化等作用。《景岳全书·杂证谟·溺血论治》云:“水道之血宜利”,因此治疗血尿勿忘利小便,故方用白茅根利尿通淋。炒黄柏具有清热解毒、滋阴补肾功效。现代药理研究发现黄柏具有抗炎、抑制免疫反应、改善微循环等作用^[12]。雷公藤具有清热解毒、活血通络、

祛风湿功效。现代药理研究结果显示,雷公藤具有多种免疫抑制作用和非特异性抗炎作用,可减少肾小球疾病的蛋白尿和血尿,是目前中药治疗肾小球疾病较有效的药物^[13]。全方具有养阴而不滋腻、活血而不耗血、止血而不留瘀、标本兼治等特点。

本研究结果显示,滋阴活血方能够显著减轻 IgA 肾病阴虚血瘀证患者的临床症状,减少 URBC 计数和 24hUP,改善肾功能;且应用安全,无严重不良事件发生;在减少 URBC、改善肾功能方面,其疗效优于单用 ACEIs 或 ARBs 类。

综上所述,滋阴活血方对 IgA 肾病具有较好的临床疗效,适用于中轻度蛋白尿、早中期肾功能损害阶段的患者,可作为糖皮质激素、ACEIs 或 ARBs 等治疗的重要补充。

参考文献:

- [1] 侯媛媛,张立,苏森森,等. 138 例 IgA 肾病病理分型与临床分析[J]. 中国实验诊断学,2014,18(1):78-80.
- [2] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定[J]. 上海中医药杂志,2006,40(6):8-9.
- [3] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(10):589-595.
- [4] 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,2002:162.
- [5] Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese: clinical and pathological perspectives[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(1): 64-69.
- [6] 李媛媛. IgA 肾病中医证候与临床因素相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007:1.
- [7] 王耀献,孙鲁英,刘尚建. IgA 肾病的中医辨证分型与病理相关性研究[J]. 2006,21(3):151-154.
- [8] 万廷信,赵著华,李建忠,等. IgA 肾病证候分布与临床相关性研究[J]. 中医药学报,2009,37(4):50-54.
- [9] 刘芳. 无症状肾小球性血尿的中医治疗[J]. 中国现代医生,2008,46(6):92-92.

- [10] 付旭,李均.丹参水溶性成分在慢性肾脏病中的研究进展[J].环球中医药,2013,6(9):697-700.
- [11] 黄美春,胡刚,朱芸芸,等.三七总皂苷对 HB-EGF 诱导的系膜细胞增殖作用研究[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(11):886-888.
- [12] 徐涛.中药黄柏的现代药理作用研究[J].中国中医药

资讯,2010,2(34):111.

- [13] 范德墉,叶朝阳,戎旻,等.中等量蛋白尿 IgA 肾病糖皮质激素与雷公藤治疗对比观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(1):45-46.

(收稿日期:2014-05-18)

Clinical Efficacy of Yin-Nourishing and Blood-Activating Prescription in IgA Nephropathy Patients with Yin-Deficiency and Blood-Stasis Syndrome: A Report of 60 Cases

WANG Xiao-xing, TU Yuan-bao, LIU Xian-liang, LI Chuan-ping, ZHANG Xiao-min

(Department of Nephrology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Lu'an 237006, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of yin-nourishing and blood-activating prescription (YNBAP) in IgA nephropathy patients with yin-deficiency and blood-stasis syndrome. **Methods** Sixty IgA nephropathy patients with yin-deficiency and blood-stasis syndrome were randomly divided into treatment group ($n=40$) and control group ($n=20$). The control group was given angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker, while the treatment group received self-made YNBAP in addition to the angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker. The course of treatment was 12 weeks in both groups. After treatment, the two groups were compared in terms of improvements in IgA nephropathy and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome. Before and after treatment, urine red blood cell (URBC) count, 24-hour urinary protein (24hUP) excretion, and serum creatinine (SCr) level were determined, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. **Results** Compared with the control group, the treatment group had a significantly higher overall response rate (72.50% vs 45.00%, $P=0.037$) and a significantly more improvement in TCM syndrome ($P=0.015$). After treatment, the treatment group showed significant decreases in URBC count, 24hUP excretion, and SCr level ($P<0.05$) and a significant increase in eGFR ($P<0.05$); compared with the control group, the treatment group had significantly higher decreases in URBC count, 24hUP excretion, and SCr level and a significantly higher increase in eGFR ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** YNBAP has good clinical efficacy in IgA nephropathy patients with yin-deficiency and blood-stasis syndrome and is suitable for those with mild or moderate proteinuria and early- or middle-stage renal impairment.

[Key words] IgA nephropathy; Yin-nourishing and blood-activating prescription; Yin-deficiency and blood-stasis syndrome