

中西医结合治疗难治性肾病综合征 28 例临床观察

安金龙 周丽娜 张文军 金仲达 俞仲贤 张雪峰
(常熟市第一人民医院, 江苏常熟 215500)

摘要 目的:观察柴苓汤、百令胶囊联合小剂量环孢素治疗难治性肾病综合征的疗效。方法:原发性难治性肾病综合征患者 53 例,随机分为治疗组 28 例,对照组 25 例。治疗组予柴苓汤、百令胶囊及小剂量环孢素治疗,对照组予足量环孢素。治疗 6 个月后观察并比较 2 组临床疗效及 24h 尿蛋白定量(UTP)、血浆白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)改善情况,观察治疗期间不良反应发生情况。结果:治疗组总有效率为 78.6%,对照组为 72.0%,组间比较无统计学差异。治疗后 2 组 24h UTP 均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗后组间比较无统计学差异,血 ALB、Scr 指标 2 组治疗前后及治疗后组间比较均无统计学差异。血压及转氨酶升高不良反应发生率治疗组为 14.0%,对照组为 40.0%,治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。结论:柴苓汤、百令胶囊联合小剂量环孢素治疗难治性肾病综合征与使用足量环孢素治疗的对照组疗效相当,由于减少了环孢素的用量,大幅度降低了不良反应发生率,值得进一步研究。

关键词 柴苓汤 百令胶囊 环孢素 A 肾病综合征 尿蛋白 血浆白蛋白 血肌酐
中图分类号 R692.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2015)10-0043-03

肾病综合征是临床较为常见的慢性肾脏疾病,治疗以使用激素为主,但是长期服用激素会继发感染、股骨头无菌性坏死等并发症。难治性肾病综合征是指肾上腺皮质激素依赖、抵抗或经常复发的肾病综合征。环孢素 A(CsA)是治疗肾病综合征的二线药物,主要用于难治性肾病综合征或对肾上腺皮质

质激素有效而不良反应较大者,对使用肾上腺皮质激素有禁忌者也可作为一线药物,但常规剂量 CsA 也可引起肝肾功能损害、血压升高等不良反应。本研究使用柴苓汤、百令胶囊联合小剂量环孢素治疗难治性肾病综合征,并与单纯使用足量环孢素治疗的对照组进行对比观察,现将结果报道如下。

阴以和之,胃气宜降。肝主疏泄,与脾胃关系密切,调畅气机,能助脾胃运化,升降气机。本研究纳入的 FD 证型为脾胃虚弱证、肝胃不和证和脾胃湿热证,此三种证型能很好地体现本病病机特点和脏腑关系,执简驭繁,便于临床诊疗^[1]。在治疗上,香砂六君子汤化裁于四君子汤益气健脾,加上半夏、陈皮以燥湿和胃,木香、砂仁行气化湿止痛,全方侧重于治脾。柴胡疏肝散化裁于四逆散,柴胡疏肝解郁为君药;香附疏肝理气兼止痛,川芎疏肝开郁行气止痛,共为臣药,助柴胡解肝经之郁滞;陈皮理气行滞,兼能和胃,白芍、甘草养血柔肝,缓急止痛,俱为佐药。全方共奏疏肝解郁、行气止痛之功,全方重在疏肝。连朴饮中黄连清热燥湿,厚朴行气化湿,两药合用,苦降辛开,气行湿化,共为君药;芦根清热除烦以止呕,半夏燥湿和胃降逆,石菖蒲芳香辟秽以化浊,三药共为臣药;焦山栀、香豉宣泄胸脘郁热为佐。全方重在清热化湿。现代药理研究提示,上述三方均具有保护胃黏膜、促进胃排空、促进消化、解痉止痛等多种作用,亦非常符合 FD 西医学的发病机制,在治疗上也是通过多种途径起效,故临床疗效较好。

下一步可以考虑扩大样本量,采用多中心、随机、双盲试验来进一步验证中药疗效并进行远期疗效评价,从而更好地服务于临床。

参考文献

- [1] The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology, 2006, 130: 1377
- [2] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见(2009). 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 533
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 中国消化不良的诊治指南(2007 大连). 胃肠病学, 2008, 13(2): 114
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 134
- [5] 张声生, 陈贞, 许文君, 等. 基于“寒、热、虚、实”二次辨证的 565 例功能性消化不良证候分布特点研究. 中华中医药杂志, 2008, 23(9): 833

第一作者: 刘亚军(1982—), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 消化系统疾病的中西医诊治及机制研究。

通讯作者: 沈洪, 医学博士, 主任医师、教授, 博士研究生导师. shenhong999@163.com

收稿日期: 2015-04-05

编辑: 吴 宁

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2014 年 8 月在常熟市第一人民医院中医科门诊及住院的原发性难治性肾病综合征患者 53 例,采用随机数字法分为 2 组。治疗组 28 例:男 16 例,女 12 例;年龄 24~70 岁;21 例行肾活检,病理类型示系膜增生性肾炎 3 例,IgA 肾病 8 例,膜性肾病 7 例,局灶节段性肾小球硬化 2 例,微小病变肾病 1 例。对照组 25 例:男 14 例,女 11 例;年龄 22~70 岁;8 例行肾活检,病理类型示系膜增生性肾炎 1 例,IgA 肾病 3 例,膜性肾病 3 例,局灶节段性肾小球硬化 1 例。2 组患者一般情况比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 所有患者均符合难治性肾病综合征诊断标准^[1]:肾上腺皮质激素依赖、抵抗或经常复发的肾病综合征,且经配合其他免疫抑制剂治疗无效。肾上腺皮质激素抵抗:使用肾上腺皮质激素(相当于泼尼松每日 1mg/kg)8 周后不缓解。肾上腺皮质激素依赖:在最初缓解后于糖皮质激素减量过程中复发或停药 2 周内复发。经常复发:最初缓解后 6 个月内复发 2 次,或 1 年内复发 3 次。

2 治疗方法

2.1 对照组 予环孢素 A 软胶囊(商品名:新赛斯平胶囊,杭州中美华东制药有限公司生产,批号:110860、111054、130553、130756),用量每日 4mg/kg,分早晚 2 次服用。

2.2 治疗组 予中药柴苓汤加减,处方:生黄芪 30g,党参 15g,炒白术 15g,川桂枝 10g,柴胡 10g,黄芩 15g,法半夏 10g,茯苓 15g,泽兰 10g,泽泻 10g,炙甘草 10g。血瘀者加川芎 30g、莪术 10g、益母草 30g;湿热者加石韦 30g、六月雪 30g;肾虚者加杜仲 15g、桑寄生 30g、肉苁蓉 10g。每日 1 剂,水煎 400mL,分 2 次服用。百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,批号 120669、120821、130811),每次 4 粒,每日 3 次口服。环孢素 A 软胶囊,起始用量为每日 4mg/kg,分早晚 2 次服用,用药期间每周查尿液分析 1 次,连续 1 个月尿蛋白阴性改用维持量每日 2mg/kg。

2 组环孢素浓度采用免疫测定法,服药期间监测并维持其血药浓度峰值 $<500\text{g/L}$,疗程 6 个月,有效者继续服用,无效者改用其他方案治疗,服用时间最长不超过 2 年,其余根据病情进行综合治疗,如利尿、抗凝、降压等。

3 疗效观察

3.1 观察指标 治疗期间分别于 2、4、6、8 周,之后每月 1 次对患者进行指标检测,内容包括实验室检查(血常规、尿常规、24h 尿蛋白定量、肝肾功能)、血压、尿量、水肿情况以及可能出现的药物不良反应。

3.2 疗效评定标准 治疗 6 个月后进行疗效评定。疗效标准参考全国第七届中西医结合肾脏病学术会议制定的“肾病综合征疗效评定标准”^[2]。完全缓解:临床症状消失,尿蛋白定性阴性,尿蛋白定量 $<300\text{mg}/24\text{h}$,血清蛋白 $>30\text{g/L}$;部分缓解:临床症状消失,尿蛋白定性(+)(~)(++),尿蛋白定量较前下降 50%以上,血清蛋白上升,但仍 $<30\text{g/L}$;无效:临床症状无缓解,24h 尿蛋白定量无下降或较前下降小于 50%,血浆白蛋白 $<30\text{g/L}$ 。

3.3 统计学方法 采用 SPSS11.5 统计学软件统计分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 临床疗效 见表 1。治疗 6 个月后,2 组临床疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 治疗组与对照组临床疗效比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率
治疗组	28	8	14	6	78.6%
对照组	25	8	10	7	72.0%

3.4.2 生化指标改善情况 治疗 6 个月后,2 组患者 24h 尿蛋白定量(UTP)均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗后组间比较无统计学差异。血浆白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)治疗前后及组间比较差异无统计学意义($P>0.01$)。见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后生化指标改善情况

组别	例数	时间	Scr($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)	UTP(g/24h)
治疗组	28	治疗前	66.72 $\pm$ 7.83	26.72 $\pm$ 3.85	3.84 $\pm$ 1.69
		治疗后	70.35 $\pm$ 9.80	33.36 $\pm$ 5.61	0.93 $\pm$ 0.47*
对照组	25	治疗前	68.34 $\pm$ 9.42	28.34 $\pm$ 4.46	3.16 $\pm$ 1.74
		治疗后	74.88 $\pm$ 10.14	31.88 $\pm$ 5.96	0.87 $\pm$ 0.46*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3.5 不良反应发生情况 治疗组 28 例中出现血压升高 2 例、转氨酶轻度升高 2 例,加用钙离子拮抗剂、保肝治疗后均得到缓解,总不良反应发生率 14.3%。对照组 25 例中出现血压升高 3 例、转氨酶升高 4 例,加用钙离子拮抗剂、适当减少环孢素 A 剂量及加用保肝治疗后得到缓解,另有 2 例出现轻度多毛,1 例出现牙龈炎,总不良反应发生率 40.0%。治疗组不良反应发生率明显低于对照组,差

异具有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

难治性肾病综合征是指肾上腺皮质激素依赖、抵抗或经常复发的肾病综合征,常因治疗效果不佳,蛋白尿长期不能缓解,易发展为肾功能衰竭。应用免疫抑制剂的作用是诱导缓解,减缓肾功能恶化进程^[3]。环孢素 A 是一种从柱孢霉菌、丝状真菌等霉菌代谢产物中提取的新型效力较强的免疫抑制剂,通过选择性抑制 T 辅助淋巴细胞的产生和释放而影响其增殖,抑制淋巴因子 IL-1 的产生和排出,抑制 IL-2 受体表达等,来提高 GBM 的孔径选择性和电荷选择性,降低分流滤过,促进足突重建以减少肾病综合征大量蛋白尿的产生。对部分传统免疫抑制剂治疗抵抗、依赖甚至无效的肾病综合征患者,环孢素 A 仍有效^[1],但一定浓度的环孢素 A 对肝肾功能均有明显的毒副作用。有研究表明,单独用小剂量环孢素维持治疗,仍可达到持续缓解的作用^[4-5],因此我们在治疗初期,采用足量环孢素起到诱导缓解作用,待蛋白尿基本控制后予小剂量环孢素,同时全程加用柴苓汤、百令胶囊巩固维持,总疗程不超过 2 年,既达到治疗目的,又最大程度地降低副作用的发生率。

肾病综合征属中医“水肿”、“虚劳”范畴,其病机多为脾肾亏虚,脾虚致气血化源不足,脾失传输,水湿内停,而出现水肿;肾虚则肾失蒸化,开阖不利,水湿泛溢肌肤,发为水肿;脾肾亏虚,精气不固,蛋白精微漏泄则形成蛋白尿。久病迁延不愈,则致“虚”“瘀”夹杂,水湿壅滞。治疗以益肾健脾、祛湿化浊为大法。柴苓汤由《伤寒杂病论》中的小柴胡汤和五苓散组合而成,该方首见于汉代《得效方》,原方由柴胡、半夏、黄芩、大枣、人参、甘草、生姜、泽泻、苍术、猪苓、茯苓、桂枝等药物组成^[6]。方中柴胡为君药,现代药理研究表明柴胡皂苷 d 为单体有效成分,可抑制尿蛋白的排泄、细胞外基质的增加,新月体形成和炎症细胞的浸润^[7];白术、泽泻、党参、猪苓、茯苓补肾健脾利水渗湿;黄芩清热祛湿;半夏起佐制之用,以制约黄芩、泽泻的苦寒;桂枝化气解表,温阳利水。全方补泄并用,共奏益肾健脾、利水消肿之效。我院自 20 世纪 90 年代即开始应用柴苓汤治疗难治性肾病综合征,积累了丰富的临床经验,亦取得了较好的疗效^[8]。配合使用人工虫草制剂百令胶囊,补益肾气,提高机体免疫功能,预防感染,防止肾病综合征的复发,且能够抑制肾小球上皮下免疫复合物的形成,维护肾小球基膜阴电荷屏障,从而使蛋白尿明显减少,还可抑制环孢素 A 肾毒性,保护肾脏,防止肾脏纤维化的发生^[9]。

本研究结果表明,2 组患者治疗后 24h 尿蛋白定量均较治疗前明显下降,血肌酐水平无明显变化,表明药物对肾功能无不良影响。血浆白蛋白水平较前升高不明显,考虑与样本量少、观察周期短、患者病程较长等因素有关。治疗组利用环孢素新型免疫抑制剂诱导缓解,继以小剂量环孢素维持,同时全程使用中药柴苓汤、百令胶囊,总有效率达 78.6%,与使用足量环孢素的对照组疗效相当,而在不良反应发生情况方面治疗组表现出明显的优势,说明使用中药可以在维持疗效的同时减少环孢素用量,从而减轻了药物不良反应,增加患者的治疗依从性。本研究观察周期为 6 个月,今后可进一步随访至 2 年,以对中药的长期疗效与安全性做客观评价。

参考文献

- [1] 《环孢素 A 在肾内科的应用》专家协作组.环孢素 A 治疗肾小球疾病的应用共识.中华肾脏病杂志,2005,21(9):556
- [2] 叶任高,陈裕盛,方敬爱.肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要.中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):355
- [3] 安洪军,文辉,张爱美.环孢素 A 治疗难治性肾病综合征的临床观察.海军医学杂志,2002,23(4):313
- [4] 周利军,徐虹,曹琦.环孢霉素 A 在儿童难治性肾病综合征的应用.中国临床医学,2003,10(5):682
- [5] 夏正坤,何旭,刘光陵,等.原发性局灶节段性肾小球硬化的诊断与治疗策略.实用儿科临床杂志,2010,25(5):382
- [6] 李经纬,余瀛鳌,蔡景峰,等.中医大辞典.北京:人民卫生出版社,1995:1300
- [7] 邓隆银,文晓冬,樊雷.冬虫夏草制剂对原发性肾病综合征复发的影响及其作用机制的临床研究.中国中西医结合肾病杂志,2001,2(6):335
- [8] 金仲达.柴苓汤治疗激素依赖型肾病综合征.中医杂志,1992(6):30
- [9] 郭啸华,刘志红,黄海东,等.百令及其提取液对大鼠环孢素 A 肾毒性的防治作用.肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12(3):223

第一作者:安金龙(1984—),男,医学硕士,主治医师,从事中西医结合防治肾脏病研究。

通讯作者:金仲达,主任中医师.kingzd@126.com

收稿日期:2015-06-19

编辑:吴 宁

