

“健脾利湿通络方”联合西药治疗脾虚肾络瘀阻型特发性膜性肾病 36 例临床研究

多慧玲 魏华娟 梁燕 吴笛 赵扬

(石家庄市中医院,河北石家庄 050021)

摘要 目的:观察自拟健脾利湿通络方联合盐酸贝那普利片治疗脾虚肾络瘀阻型特发性膜性肾病患者的临床疗效。方法:72例脾虚肾络瘀阻型特发性膜性肾病患者随机分为治疗组和对照组,每组36例。对照组予口服盐酸贝那普利片治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用健脾利湿通络方,2组疗程均为12周。观察并比较2组患者治疗前与治疗第1、3、6、12周时24 h尿蛋白定量,治疗前后血清白蛋白、肌酐、甘油三酯、胆固醇水平及血清M型磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体阳性率和中医证候积分变化情况,并评估临床疗效。结果:治疗组治疗第6、12周24 h尿蛋白定量较治疗前明显降低($P<0.05$),且明显低于对照组($P<0.05$);对照组治疗第12周24 h尿蛋白定量较治疗前明显降低($P<0.05$)。2组患者治疗后甘油三酯水平、胆固醇水平、血清PLA2R抗体阳性率及中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.05$),血清白蛋白水平明显升高($P<0.05$);治疗组治疗后血清白蛋白水平明显高于对照组($P<0.05$),血清PLA2R抗体阳性率及中医证候积分明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为88.89%,明显高于对照组的63.89%($P<0.05$)。结论:在常规西医治疗的基础上加用自拟健脾利湿通络方治疗脾虚肾络瘀阻型特发性膜性肾病能降低尿蛋白含量,调节血清学指标,减少肾脏损伤,改善症状,提高临床疗效。

关键词 特发性膜性肾病;脾虚肾络瘀阻;五苓散;补阳还五汤;清营汤;盐酸贝那普利片;血清M型磷脂酶A2受体抗体;尿蛋白

中图分类号 R592.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)08-0027-04

基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2015201)

特发性膜性肾病(IMN)是最为常见的成人原发性肾病综合征的病理类型之一,该病的病理学特征为肾小球基底膜上皮细胞侧可见较多的免疫复合沉积,临床表现为蛋白尿、血尿、水肿、高脂血症等。IMN的病因病机尚未明确,可能与血清M型磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体、1型血小板反应蛋白7A域(THSD7A)以及缺乏25-羟维生素D3[25-(OH)D3]等因素有关^[1-3]。西药治疗IMN主要选用糖皮质激素联合非免疫抑制剂^[4],盐酸贝那普利为治疗IMN常用的血管紧张素转化酶抑制剂^[5],但治疗效果不佳

且易出现肝功异常等不良反应。中医药治疗IMN已成为研究热点之一,且取得了令人满意的疗效。临床发现IMN患者多见脾肾阳虚兼血瘀湿热证,治宜健脾补肾利湿、清热活血通络。笔者以赵玉庸教授“肾络瘀阻”病机学说为指导^[6],拟“健脾利湿通络方”治疗脾虚肾络瘀阻型IMN,取得了较好的临床疗效,现将相关临床研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年1月我院肾内科确诊IMN且辨证属“脾虚肾络瘀阻证”

性溃疡性结肠炎56例疗效观察[J].河北中医,2012,34(1):75.

[10] 毕夏.黄连木香配伍治疗溃疡性结肠炎临床疗效及机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(5):187.

[11] 孔德平,吴颖,汤倩,等.当归-川芎配伍对急性血瘀证大鼠血液流变学的影响[J].江苏中医药,2014,46(12):85.

[12] 陈振东,裴凤华,陈立杰,等.丹参及丹参提取物治疗溃疡性结肠炎机制研究进展[J].临床消化病杂志,2017,29(1):61.

[13] 王芮,杜晓泉.从血瘀角度浅谈血竭治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎经验[J].河北中医,2017,39(9):1398.

第一作者:郭星(1995—),女,硕士研究生,研究方向为中医诊疗脾胃病。

通讯作者:杜晓泉,医学硕士,主任医师,教授。duxiaoquan1997@163.com

收稿日期:2020-01-29

编辑:傅如海

的患者72例,按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组36例。治疗组男25例,女11例;平均年龄(46.22 ± 10.45)岁;平均病程(8.54 ± 2.41)个月;病情程度评分(7.14 ± 1.31)分。对照组男23例,女13例;平均年龄(47.97 ± 8.87)岁;平均病程(9.15 ± 3.38)个月;病情程度评分(6.95 ± 2.09)分。2组患者年龄、性别等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据《肾活检病理学》^[7]特发性膜性肾病的诊断标准,经肾穿刺活检并结合临床表现诊断为IMN。

1.2.2 中医辨证标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[8]158}中慢性肾炎“脾肾气虚证”及“湿浊证”辨证标准,并结合本科室对IMN的临床经验,拟定“脾虚肾络瘀阻证”辨证标准。主症:腰脊酸痛(冷痛),疲倦乏力;全身浮肿,纳少或脘胀;全身浮肿,泄泻、五更泄泻。次症:精神萎靡;月经失调;肌肤甲错或肢体麻木;舌苔白(白腻),有齿痕;脉沉细或沉迟无力。凡具备2项主症及2项次症者(舌脉必须具备其一),即可诊断脾虚肾络瘀阻证。

1.2.3 病情程度评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[8]157}中慢性肾炎轻重分级标准对病情分级后根据自拟评分标准评分。重度:24 h尿蛋白定量在2.1~3 g,肾功能不正常(血肌酐 $\geq 133 \sim 442 \mu\text{mol/L}$),明显浮肿,明显血瘀证表现(面色晦暗或黧黑,腰痛固定或呈刺痛,肌肤甲错或肢体麻木,舌色紫暗或有瘀点、瘀斑,脉象细涩,尿纤维蛋白降解产物含量升高,血液流变学检测全血黏度、血浆黏度升高。具备2项表现者即可确定血瘀证);中度:24 h尿蛋白定量持续在1~2 g,肾功能正常,浮肿可轻可重,有血瘀证临床表现(具备上述1项血瘀证表现者即可确定);轻度:24 h尿蛋白定量持续在1 g以下,肾功能正常,浮肿不明显,有或无血瘀证临床表现。按轻、中、重度分别记3、6、9分。

1.3 纳入标准 经肾穿刺活检,确诊为IMN肾病(病理分期为I期或II期,肾功能正常者);临床表现为重度水肿,且24 h尿蛋白定量 $\geq 3.5 \text{ g}$,且 $\leq 6.0 \text{ g}$,血肌酐 $\leq 132 \mu\text{mol/L}$;符合中医辨证“脾虚肾络瘀阻”型;年龄在15~65岁;愿意接受本研究的治疗方法,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 继发性膜性肾病、妊娠期及哺乳期妇女、肾功能异常者;合并有严重精神类疾病和心

脑血管、肝脏及造血系统等严重原发性疾病者;肝炎、肿瘤、药物等引起的继发性膜性肾病患者;使用免疫抑制剂者;未按规定服药,无法判断药物疗效,或患者病情资料不全等影响疗效安全性判断者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予口服盐酸贝那普利片(洛汀新,北京诺华制药有限公司,批号:H20030514,规格10 mg $\times$ 14片),1片/d。如咳嗽明显可改用血管紧张素受体拮抗剂,口服厄贝沙坦(安博维,赛诺菲制药有限公司,批号:J20130049,规格0.15 g $\times$ 7片),1片/d(本研究所有患者均未使用该药)。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药汤剂健脾利湿通络方。药物组成:黄芪20 g,茯苓15 g,泽泻10 g,炒白术12 g,土茯苓10 g,车前子15 g,冬瓜皮15 g,蝉蜕10 g,地龙10 g,酒乌梢蛇10 g,龟甲9 g,积雪草15 g,丹参10 g,红花10 g,玄参12 g,麦冬12 g。兼有胸水者加大腹皮15 g,葶苈子9 g。中药汤剂由石家庄市中医院制剂室提供。水煎250 mL,每日1剂,分早晚2次服。

2组疗程均为12周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 24 h尿蛋白定量 治疗前与治疗第1、3、6、12周时检测2组患者24 h尿蛋白定量。

3.1.2 血清学指标 治疗前后检测2组患者血清白蛋白、肌酐、甘油三酯、胆固醇水平。

3.1.3 血清M型磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体阳性率 治疗前后检测2组患者血清PLA2R抗体阳性率。依据BECK等^[1]研究,血清PLA2R抗体检测范围在20~1500 RU/mL为阳性。

3.1.4 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[8]158}制定脾虚肾络瘀阻中医证候评分量表:主症(腰脊酸痛或冷痛,疲倦乏力,纳少脘胀,五更泄泻,全身浮肿)根据症状的无、轻、中、重分别赋0、3、6、9分;次症(精神萎靡,月经失调,肌肤甲错,肢体麻木,舌苔白或白腻,有齿痕,脉沉细或沉迟无力),根据症状的无、轻、中、重分别赋0、1、2、3分。

3.2 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[8]162}制定。临床控制/痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;尿蛋白持续阴性或24 h尿蛋白定量正常,肾功能正常。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;尿蛋白持续减少50%,肾功能基本正常(与正常值相差不超过15%)。有效:中医临床症

状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 30\%$,24 h尿蛋白定量减少25%,肾功能有改善。无效:中医临床症状、体征及实验室指标均无改善或加重。总有效率(%)=(临床控制/痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用独立样本 t 检验,组间比较采用配对 t 检验,计数资料组间比较选用 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 2组患者治疗前与治疗第1、3、6、12周时24 h尿蛋白定量比较 见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后血清白蛋白、肌酐、甘油三酯、胆固醇水平比较 见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后血清PLA2R抗体阳性率比较 治疗组与对照组治疗前血清PLA2R抗体阳性率分别为69.44%、75.00%,治疗后分别为13.88%、30.55%,均明显低于本组治疗前($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清PLA2R抗体阳性率明显低于对照组($P < 0.05$)。

3.4.4 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗组与对照组治疗前中医证候积分分别为(34.25 $\pm$ 7.41)分、(36.71 $\pm$ 7.62)分,治疗后分别为(11.19 $\pm$ 8.73)分、(18.23 $\pm$ 9.39)分,均明显低于本组治疗前($P < 0.05$)。治疗组治疗后中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05$)。

3.4.5 2组患者临床疗效比较 见表3。

表1 治疗组与对照组治疗前与治疗第1、3、6、12周时24 h尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s$) 单位:g

组别	例数	治疗前	治疗第1周	治疗第3周	治疗第6周	治疗第12周
治疗组	36	5.64 $\pm$ 3.11	4.61 $\pm$ 2.11	3.15 $\pm$ 0.35	1.15 $\pm$ 0.98*	0.16 $\pm$ 0.21*
对照组	36	5.60 $\pm$ 2.40	4.79 $\pm$ 1.01	3.89 $\pm$ 2.11	2.19 $\pm$ 3.15	1.87 $\pm$ 2.01*

注:与本组治疗前比较, # $P < 0.05$;与对照组同期比较, * $P < 0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后血清白蛋白、肌酐、甘油三酯、胆固醇水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血清白蛋白/(g/L)	血肌酐/(μ mol/L)	甘油三酯/(mmol/L)	胆固醇/(mmol/L)
治疗组	治疗前	36	21.85 $\pm$ 2.91	95.36 $\pm$ 12.82	3.56 $\pm$ 0.64	10.84 $\pm$ 4.13
	治疗后		33.14 $\pm$ 3.39*	98.12 $\pm$ 11.87	1.41 $\pm$ 0.18*	5.28 $\pm$ 3.05*
对照组	治疗前	36	21.24 $\pm$ 2.85	93.81 $\pm$ 14.01	3.51 $\pm$ 0.61	11.38 $\pm$ 3.18
	治疗后		28.92 $\pm$ 3.18*	99.83 $\pm$ 11.61	1.31 $\pm$ 1.21*	5.41 $\pm$ 2.87*

注:与本组治疗前比较, # $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, * $P < 0.05$ 。

表3 治疗组与对照组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	临床控制/痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	36	24	6	2	4	88.89*
对照组	36	15	5	3	13	63.89

注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3.5 安全性评价 对照组有3例患者出现肝功能轻度异常,药物减量后缓解。

4 讨论

IMN的发病机制复杂,西医主要以激素联合烷化剂或钙调磷酸酶抑制剂、雷公藤多苷等免疫抑制药物治疗为主,长期服用易致骨髓感染、出血性膀胱炎等情况发生^[9],并加重肾脏组织损伤^[10]。雷公藤多苷起效快,但不良反应较多,如消化道症状、月经紊乱、肝功能恶化等^[11]。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂等非免疫抑制药物亦用于治疗IMN以降低尿蛋白、改善肾脏微循环。对于血压正常,肾病综合征较严重者会引起肾脏缺血甚至急性肾损伤等副作用^[12]。

IMN可归属于中医学“水肿”“尿浊”等范畴,《诸病源候论·水肿病诸候》论述水肿的病机为“肾虚不能宣通水气,脾虚又不能制水,故水气盈溢,渗液皮肤,流遍四肢,故通身肿也”。中医认为IMN的病因病机为虚实夹杂,一则阳不化气、湿瘀阻络,二则脾肾阳虚、风邪伏肾、湿瘀互结。本虚标实,以脾肾气虚为本,气滞、水湿、湿热、瘀血为标^[13-15]。我们把“络病理论”与多年临床实践相结合,认为IMN患者多由脾肾亏虚、脾虚水停、血瘀阴伤、肾络瘀阻导致脾虚肾络瘀阻型IMN,故治以补肾健脾、化瘀滋阴通络。健脾利湿通络方是以五苓散、补阳还五汤合清营汤化裁而成。方中黄芪健脾益气补肾,以补先天之本及后天之本,其含有的黄芪甲苷成分可减轻肾足细胞的损伤,用于治疗膜性肾病^[16];茯苓、泽泻、炒白术、土茯苓、车前子、冬瓜皮以利水消肿,有

实验表明茯苓多糖能明显改善2型糖尿病小鼠的肾脏损伤^[17],白术的粗糖组分和石油醚组分能通过健脾利水改善大鼠脾虚水湿内停状态^[18];龟甲、积雪草、玄参、麦冬清热滋阴养血;丹参、红花活血通络化瘀;酒乌梢蛇主攻“肾脏之风”祛风湿通经络,蝉蜕药性轻凉,疏风活血,地龙寒咸降泄,善走窜,清热利尿通络,药理研究发现三药合用可降低蛋白尿,提高肾小球滤过率以修复肾脏^[19-20]。诸药合用共奏补肾健脾利湿,清热滋阴活血,通络化瘀之功。

24 h尿蛋白定量能够比较准确地反映患者蛋白尿的严重程

度,是临床上判断肾病综合征的重要标志物之一^[21]。血清中的白蛋白由肝细胞合成,临床上通过检测血清白蛋白以观察肾脏的情况。肌酐属于既被肾小球滤过但又不被肾小管重吸收的小分子,因此肌酐的浓度基本上能够反映肾小球的滤过率^[22]。甘油三酯和胆固醇升高继发于肾病综合征^[23]。PLA2R抗体存在于绝大多数IMN患者机体内^[24],其对疾病的诊断具有相关性,有助于监测患者的病情和预后情况。

本研究结果表明,与单纯西药治疗相比,加用健脾利湿通络方治疗脾虚肾络瘀阻型IMN能提高总有效率($P<0.05$),改善24 h尿蛋白定量、血清白蛋白水平及血清PLA2R抗体阳性率、中医证候($P<0.05$),且用药安全。有关健脾利湿通络方的确切作用机制仍待进一步研究。

参考文献

- [1] BECK L H, BONEGIO R G B, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361 (1): 11.
- [2] 王桃霞. M型磷脂酶A2受体和1型血小板反应蛋白7A域的表达与特发性膜性肾病患者病情及临床预后的关系[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37 (2): 85.
- [3] 冯陆怀, 邹凡, 黄钰, 等. 特发性膜性肾病患者25-羟维生素D3水平及其与血脂的关系[J]. 广西医学, 2019, 41 (6): 694.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Supply, 2012, 2 (2): 139.
- [5] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1032.
- [6] 魏华娟, 多慧玲, 刘洪德, 等. “通络宁血汤”治疗肾虚血瘀型IgA肾病30例临床研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49 (9): 28.
- [7] 邹万忠. 肾活检病理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 67.
- [8] 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.
- [9] DU BUF-VEREIJKEN P W G, BRANTEN A J W, WETZELS J F M. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19 (5): 1142.
- [10] NAUMOVIC R, JOVANOVIĆ D, PAVLOVIĆ S, et al. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: a 3-year prospective study[J]. Biomed Pharmacother, 2011, 65 (2): 105.
- [11] 高月, 任桐, 姜晨. 雷公藤多苷治疗特发性膜性肾病的Meta分析[J]. 河南中医, 2019, 39 (5): 746.
- [12] 杨杨, 刘章锁. 特发性膜性肾病治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35 (8): 715.
- [13] 王安妮, 何灵芝. 何灵芝中西医结合治疗特发性膜性肾病经验介绍[J]. 新中医, 2019, 51 (3): 291.
- [14] 张海涛, 马雷. 刘玉宁教授治疗特发性膜性肾病的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14 (1): 4.
- [15] 郭倩, 贾蕊, 马赞, 等. 陈志强教授温阳祛湿通络中药治疗膜性肾病的临床经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17 (8): 662.
- [16] 桂定坤, 汪年松. 黄芪甲苷肾保护作用机制[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2 (4): 204.
- [17] 李佳丹, 周迪夷. 茯苓多糖对db/db小鼠肾脏保护作用及其对p38 MAPK/PPAR- γ 信号通路的影响[J]. 中国中医药科技, 2019, 26 (3): 346.
- [18] 陈静, 李斌, 孙云超, 等. 白术对脾虚水湿内停大鼠的利尿药效物质研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43 (10): 2210.
- [19] 陈笛, 远方. 虫类药在慢性肾病中的治疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (7): 16.
- [20] 马艳春, 周波, 宋立群, 等. 地龙成分及含药血清对人正常肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13 (5): 493.
- [21] 辛岗, 王芳, 王梅, 等. 点时间尿蛋白与尿肌酐比值检测的临床应用评价[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21 (5): 247.
- [22] 孙颖立, 戴万亨. 诊断学基础[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 194.
- [23] 熊旭东. 内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 221.
- [24] BECK L H, SALANT D J. Membranous nephropathy: from models to man[J]. J Clin Invest, 2014, 124 (6): 2307.

第一作者: 多慧玲(1979—), 女, 医学硕士, 副主任中医师, 中西医结合肾病专业。DHLZQX@126.com

修回日期: 2020-04-19

编辑: 蔡 强

