

“少阳方”联合厄贝沙坦片治疗少阳证IgA肾病 30例临床研究

卢佳伟 马济佩

(南京中医药大学无锡附属医院, 无锡市中医医院, 江苏无锡214000)

摘要 目的:观察自拟少阳方联合厄贝沙坦片治疗少阳证IgA肾病患者的临床疗效。方法:将60例辨证属少阳证的IgA肾病患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。对照组予厄贝沙坦片口服,0.15 g/d;治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂少阳方,每日1剂。2组疗程均为3个月。观察并比较2组患者治疗前后尿红细胞计数、24 h尿蛋白定量、肾功能指标(血清白蛋白、血肌酐、血尿素氮、血尿酸水平)、中医证候积分变化情况,并评估临床疗效,记录不良反应发生情况。结果:治疗组治疗后尿红细胞计数、24 h尿蛋白定量和中医证候口苦、咽干、头晕目眩、往来寒热、胸胁苦闷、心烦、疲倦乏力、腰脊酸痛单项评分及中医证候总分均较治疗前明显降低($P<0.05$),血清白蛋白水平升高($P<0.05$);治疗组治疗后尿红细胞计数、24 h尿蛋白定量、血清白蛋白和中医证候口苦、咽干、胸胁苦闷、心烦、不欲饮食、疲倦乏力单项评分及中医证候总分改善均优于对照组($P<0.05$)。在中医证候疗效方面,治疗组总有效率为90.00%,明显高于对照组的20.00%($P<0.01$);在总体疗效方面,治疗组总有效率为80.00%,明显高于对照组的33.33%($P<0.01$)。结论:在常规西药厄贝沙坦治疗的基础上加用自拟少阳方能明显改善少阳证IgA肾病患者的临床症状,降低肾脏损伤,提高临床疗效,且安全性良好。

关键词 IgA肾病;少阳病证;小柴胡汤;厄贝沙坦片;尿蛋白;肾功能**中图分类号** R692.310.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)02-0038-04

IgA肾病(IgAN)作为全球范围内最常见的原发性肾小球肾炎,是一组以IgA为主的免疫球蛋白沉积在肾小球系膜区及其毛细血管袢的临床综合征^[1]。在我国,5~25年内IgA肾病患者约有15%~40%发展

为终末期肾脏病,每10年又有约20%进展至终末期阶段。本病因、发病机制不确定,临床和病理表现多样以及预后差异大,因此目前缺乏疗效确切的统一治疗方案。西医主要以血管紧张素转换酶抑制剂

- [5] 乔松义,孟祥奇,罗斌,等.单髁置换术与全膝置换术治疗膝骨关节炎疗效的Meta分析[J].中华关节外科杂志(电子版),2019,13(2):190.
- [6] 钟露斌,卢明峰,潘三元,等大黄芒硝散外敷治疗全膝关节置换术后伤口肿胀的疗效观察[J].中医药导报,2017,23(21):90.
- [7] SKINNER H B, SHINTANI E Y. Results of a multimodal analgesic trial involving patients with total hip or total knee arthroplasty[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2004, 33(2):90.
- [8] HOLM B, KRISTENSEN M T, BENCKE J, et al. Loss of knee-extension strength is related to knee swelling after total knee arthroplasty[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(11):1772.
- [9] 洪艺.中医综合护理干预在减少人工全膝关节置换术患者术后肿胀中的应用[J].中华全科医学,2017,15(5):862.
- [10] 熊冬冬.丹七牛仁八珍汤对老年全膝关节置换术后早期肿胀的临床疗效观察[D].福州:福建中医药大学,2018.
- [11] CHUANG S D, CHIU H C, CHANG C C. Subcutaneous fat necrosis of the newborn complicating hypothermic cardiac surgery[J]. Br J Dermatol, 1995, 132(5):809.
- [12] 孙赫.黄老消肿膏防治膝关节置换的术后肿痛临床应用研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [13] 白秀萍,尹姝心.大黄芒硝在促进腹部切口愈合中的应用[J].现代中西医结合杂志,2010,19(23):2918.
- [14] 陈小青,项贤美.芒硝外敷治疗术后伤口感染35例[J].中国药业,2013,22(4):80.
- [15] 王日生.活血化瘀中药药理作用探析[J].亚太传统医药,2014,10(4):74.

第一作者:陈叶群(1987—),女,本科学历,主管护师,研究方向为中医药与临床护理。
lmf17820185108@126.com

修回日期:2020-07-17

编辑:吴宁

(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、激素和(或)免疫抑制剂治疗为主,但存在疗效不确切及用药后严重副作用等不可预估因素。IgAN可归属于中医学“尿血”“水肿”“腰痛”等范畴。研究表明,中医药治疗IgA肾病患者可降低尿蛋白水平,保护肾小管,改善肾脏的浓缩和稀释功能^[2]。马济佩教授为无锡市名老中医,从事肾病临床治疗30余年,马教授基于“少阳枢”的理论思想,认为IgA肾病病机关键是少阳枢机不利、气火内郁、湿热伤络,治以和解少阳法,以《伤寒论》小柴胡汤化裁,名之少阳方。本研究我们观察了在常规西药厄贝沙坦治疗的基础上加用少阳方治疗少阳证IgA肾病患者,并与单用厄贝沙坦比较,取得较好的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2018年3月至2020年2月无锡市中医医院肾内科确诊为少阳证IgA肾病患者60例,按就诊顺序编号采用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组男15例,女15例;平均年龄 (42.27 ± 11.46) 岁;平均病程 (42.27 ± 11.46) 个月。对照组男14例,女16例;平均年龄 (41.00 ± 11.69) 岁;平均病程 (29.59 ± 20.84) 个月。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经无锡市中医医院伦理委员会批准(批件号:YJS2019093005)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 IgA肾病的诊断标准参照《内科学》^[3]:免疫病理明确IgA或以IgA为主的免疫复合物在肾小球系膜区弥漫沉积的肾小球疾病。慢性肾脏病(CKD)定义及分期标准参照K/DOQI指南^[4]:CKD1-3期为肾小球滤过率(GFR) $\geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医内科学》^[5]及《伤寒论教学参考资料》^[6]中“少阳证”辨证标准。主症:口苦,咽干痛,目眩,胸胁苦满,不欲饮食,心烦喜呕,往来寒热。次症:浮肿,疲倦乏力,腰脊酸痛。舌脉:舌淡红、苔薄,脉弦或细弦。辨证标准:口苦;胸胁苦满兼有其他6大主症2项;胸胁苦满并可见少阳证舌脉;除口苦、胸胁苦满外,至少具有剩余5项主症中的任何2项,并体现少阳证病机。符合辨证标准中1条即可诊断。

1.3 纳入标准 符合西医IgA肾病CKD1-3期的诊断标准和“少阳证”中医辨证标准;性别不限,年龄18~65岁;24 h尿蛋白定量0.5~3.0 g;高血压、糖尿病患者,血压血糖控制达标;有一定的理解力、语言

表达能力和书写能力;签署知情同意书,自愿参加本研究。

1.4 排除标准 肝硬化、强直性脊柱炎、过敏性紫癜等引发的继发性IgA肾病患者;合并心脑血管、消化等各系统严重原发病者;精神病患者;妊娠或哺乳期妇女;对所用药过敏者;急性肾功能衰竭和肾移植术后患者;3个月内参加过或正在参加其他药物临床试验者,或3个月内使用糖皮质激素、其他免疫抑制剂或雷公藤制剂者。

2 治疗方法

2组均予常规基础治疗,如宣教、饮食控制及对症治疗。对症治疗包括:血压血糖波动时控制血压血糖、抗感染、纠正水电解质紊乱等。控制血压选择非ACEI/ARB类的降压药,如钙拮抗剂、 β 或 $\alpha 1$ 受体阻滞剂;对糖尿病患者予合理安全降糖,如使用胰岛素、选用对肾功能影响小的口服降糖药。

2.1 对照组 给予厄贝沙坦片(吉加,国药准字H20000513,江苏恒瑞医药股份有限公司生产,0.15 g $\times$ 7片/盒)0.15 g/d,于早晨空腹口服,连续服用3个月。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用少阳方汤剂口服。方药组成:柴胡15 g,黄芩10 g,法半夏10 g,党参15 g,连翘15 g,防风10 g,茯苓30 g,鬼箭羽15 g,炙甘草5 g。临证加减:气虚者(见乏力神疲、气短声低),加黄芪10 g、太子参10 g;血虚者(面色少华、唇淡白),加当归10 g、地黄10 g;阴虚者(见五心烦热、口干咽燥),加旱莲草10 g、山药10 g;阳虚者(见畏寒肢冷、小便清长),加巴戟天10 g、淫羊藿10 g;血瘀者(见唇甲色暗、刺痛肿块),加川芎10 g、三七10 g;湿热者(见身体困重、小便深黄),加石韦10 g、车前草10 g、薏苡根10 g;浊毒内蕴者(见恶心呕吐、大便不通),加桃仁10 g、大黄3 g;水湿者(见痞闷纳呆、痰多色白),加茯苓10 g、泽泻10 g等。每日1剂,水煎200 mL,分早晚饭后温服,连续服用3个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 实验室指标 治疗前后检测2组患者尿常规尿红细胞计数(RBC)、24 h尿蛋白定量(24 h-UTP)及肾功能指标血清白蛋白(Alb)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)水平。

3.1.2 中医证候积分 参照《IgA肾病的诊断、辨证分型和疗效评定(试行方案)》^[7]制订分级量表。主症:口苦,咽干痛,目眩,胸胁苦满,不欲饮食,心烦喜呕,往来寒热。次症:浮肿,疲倦乏力,腰脊酸痛。主

症和次症按无、轻、中、重分别记为0、2、4、6分和0、1、2、3分。

3.2 疗效判定标准

3.2.1 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制订疗效判定标准。临床控制:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$, $<95\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$, $<70\%$ 。无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。

3.2.2 总体疗效判定标准 临床控制:尿常规尿红细胞计数在正常范围,或尿沉渣中红细胞计数在正常范围;尿蛋白转阴性,或24 h-UTP正常;肾功能正常。显效:尿常规尿红细胞计数减少 $\geq 40\%$;尿蛋白减少2个“+”,或24 h-UTP减少 $\geq 40\%$;肾功能正常或基本正常。有效:尿常规尿红细胞计数减少 $<40\%$;尿蛋白减少1个“+”,或24 h-UTP减少 $<40\%$;肾功能正常或有改善。无效:临床表现及以上实验室指标均无改善或反而加重者。

3.3 安全性监测 监测2组治疗前后生命体征、血常规、肝肾功能等;记录不良事件的临床表现和相关指标、处理措施及是否停药等情况。

3.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.5 治疗结果

3.5.1 2组患者治疗前后尿红细胞计数、24 h-UTP比较 见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后尿红细胞计数、24 h-UTP比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	尿红细胞计数/(个/Hp)		24 h-UTP/g	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	9.40 $\pm$ 7.76	3.23 $\pm$ 1.89 [*] Δ	1.85 $\pm$ 1.17	1.11 $\pm$ 0.67 [*] Δ
对照组	30	7.10 $\pm$ 4.29	8.10 $\pm$ 4.13	1.91 $\pm$ 0.92	1.56 $\pm$ 0.80

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

3.5.2 2组患者治疗前后肾功能指标比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后肾功能指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	Alt/(g/L)	Scr/(μ mol/L)	BUN/(mmol/L)	UA/(μ mol/L)
治疗组	30	治疗前	36.44 $\pm$ 5.14	106.80 $\pm$ 42.85	7.99 $\pm$ 3.39	396.87 $\pm$ 99.88
		治疗后	40.24 $\pm$ 4.90 [*] Δ	98.00 $\pm$ 41.39	7.18 $\pm$ 2.89	381.49 $\pm$ 98.25
对照组	30	治疗前	37.29 $\pm$ 4.58	104.29 $\pm$ 40.10	8.84 $\pm$ 3.23	434.07 $\pm$ 109.02
		治疗后	35.73 $\pm$ 4.76	107.01 $\pm$ 43.68	8.58 $\pm$ 3.28	426.45 $\pm$ 102.22

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

3.5.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 见表3

表3 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 单位:分

症状体征	治疗组($n=30$)		对照组($n=30$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
口苦	2.60 $\pm$ 2.58	0.80 $\pm$ 1.00 [*] Δ	2.53 $\pm$ 1.89	2.87 $\pm$ 1.87
咽干	2.40 $\pm$ 1.92	0.60 $\pm$ 0.93 [*] Δ	2.67 $\pm$ 1.69	2.53 $\pm$ 1.48
头晕目眩	1.73 $\pm$ 2.27	0.47 $\pm$ 0.86 [*]	1.20 $\pm$ 1.45	0.93 $\pm$ 1.26
往来寒热	1.67 $\pm$ 2.17	0.53 $\pm$ 1.04 [*]	1.53 $\pm$ 1.87	1.13 $\pm$ 1.46
胸胁苦闷	2.40 $\pm$ 2.13	1.00 $\pm$ 1.26 [*] Δ	2.73 $\pm$ 1.93	2.53 $\pm$ 1.89
心烦	1.93 $\pm$ 2.13	0.73 $\pm$ 0.98 [*] Δ	2.00 $\pm$ 1.89	1.40 $\pm$ 1.30
恶心干呕	0.80 $\pm$ 1.24	0.33 $\pm$ 0.76	0.33 $\pm$ 0.76	0.27 $\pm$ 0.87
不欲饮食	1.27 $\pm$ 1.93	0.53 $\pm$ 1.04 [*] Δ	1.60 $\pm$ 1.77	1.20 $\pm$ 1.00
水肿	0.53 $\pm$ 0.94	0.33 $\pm$ 0.66	0.50 $\pm$ 0.82	0.67 $\pm$ 0.84
疲倦乏力	1.67 $\pm$ 0.99	0.97 $\pm$ 0.61 [*] Δ	1.87 $\pm$ 0.97	1.77 $\pm$ 0.68
腰脊酸痛	1.80 $\pm$ 1.19	0.90 $\pm$ 0.77 [*]	1.37 $\pm$ 1.00	1.27 $\pm$ 0.91
总分	18.73 $\pm$ 6.58	7.20 $\pm$ 3.69 [*] Δ	18.40 $\pm$ 4.95	16.57 $\pm$ 3.95

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

3.5.4 2组患者中医证候疗效比较 见表4。

表4 治疗组与对照组中医证候疗效比较 单位:例

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	30	2	8	17	3	90.00 [*] Δ
对照组	30	0	1	5	24	20.00

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

3.5.5 2组患者总体疗效比较 见表5。

表5 治疗组与对照组总体疗效比较 单位:例

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	30	2	4	18	6	80.00 [*] Δ
对照组	30	0	2	8	20	33.33

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

3.6 安全性监测 在治疗期间,2组患者均未出现明显不良反应。

4 讨论

IgA肾病发病常与环境、基因、免疫复合物沉积、呼吸道或胃肠道感染等有关,发病机制多认为是“多重打击学说”^[9],核心致病途径包括抗原递呈和表达、黏膜免疫和天然免疫以及补体系统。西医治疗包括ACEI、ARB、糖皮质激素和其他免疫抑制剂、抗凝和抗血小板聚集药物、鱼油、扁桃体摘除术。使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂,以及口服鱼油或扁桃体切除术等治疗方法,在疗效方面具有争议性,且不良反应发生率较高,如抵抗力下降、消化道出血、骨质疏松、性腺抑制等。厄贝沙坦作为ARB类药物,临床常作为治疗IgA肾病患者的基础方案。

中医学认为IgA肾病属本虚标实、虚实夹杂^[10],本虚主要是阴虚或气阴两虚,标实则以风邪、湿热、瘀血等常见,常常治以滋阴补气、祛风除湿、清利湿热、活血祛瘀等。马济佩教授基于“少阳主枢”理论,结合长期治疗肾病的实践,根据《内经》中“少阳属肾,肾上连肺,故将两脏”,认为IgA肾病病机关键是少阳枢机不利、气火内郁、湿热伤络,治以和解少阳法,以《伤寒论》小柴胡汤化裁,自拟少阳方,由柴胡、黄芩、法半夏、党参、连翘、防风、芡实、鬼箭羽、炙甘草九味药物组成。方中柴胡为君药,疏散少阳半表半里之邪;黄芩为臣药,降半表半里之火热;半夏辛开苦降、降逆和中;党参益气扶正以祛邪;基于“风入于少阴而尿血”,加连翘、防风疏风解表;鬼箭羽活血通经,解毒消肿,在《河南中草药手册》中用其茎皮治疗肾炎;芡实补肾摄精,健脾除湿,古方中亦用芡实粉治疗浊病;炙甘草健脾和中、调和诸药。全方攻补兼施,表里皆及,气血水并顾,使少阳得利,郁热得解,精微得固,三焦得通,气血阴阳得和。临证加减用药中,气虚者加用黄芪益气固本,太子参补气健脾;血虚者加用当归补血活血,地黄益精补血;阴虚者加用旱莲草、山药滋补肝肾;阳虚者加用巴戟天、淫羊藿补肾助阳;血瘀者加用川芎活血行气,三七活血化瘀;湿热者加用石韦、薏苡根清利湿热,车前草清热利尿;浊毒内蕴者加用桃仁、大黄祛瘀解毒化浊;水湿者加用茯苓、泽泻利水渗湿。

尿红细胞计数和24 h-UTP可反映肾脏受损程度。血尿与蛋白尿均可加快疾病进展^[11],蛋白尿亦可导致肾小球高灌注、高滤过、高囊内压状态,进一步加速肾间质纤维化^[12]。Alb水平可用来观察患者体内蛋白分解代谢率及尿蛋白漏出情况^[11]。BUN是人体蛋白质代谢的终末产物,最早用来评价肾脏滤过功能的物质之一,Scr是生物体肌肉组织中储能物质肌酸代谢的终产物,两者在临床上常用于了解肾功能的情况^[13]。UA是嘌呤代谢的最终产物,UA水平过高对肾脏和心血管系统有直接的损伤作用^[12],肾功能下降和高尿酸血症是影响IgA肾病预后的危险因素^[14]。

本研究结果表明,在厄贝沙坦片治疗的基础上加用少阳方可明显降低尿红细胞计数、24 h-UTP、中医证候积分,提高Alb水平,与单用厄贝沙坦比较临床疗效更优。本研究中治疗组治疗后Scr、BUN、UA较治疗前有下降趋势,但无统计学差异,考虑与本研究样本量较小、观察时间尚短有关,下一步拟扩大样本量并长期随访以观察少阳方治疗IgA肾病的远期疗效和具体作用机制。

参考文献

- [1] MØINICHE S, BÜLOW S, HESSELFELDT P, et al. Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation[J]. Eur J Surg, 1995, 161 (4): 283.
- [2] 王海琨.加味固冲汤对IgA肾病患者肾小管间质损伤的保护作用及对尿蛋白、尿渗透压的影响[J].中医学报, 2017, 32 (7): 1242.
- [3] 葛均波, 徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社, 2013: 485.
- [4] LANGMAN C B, SALUSKY I B, GREENBAUM L A, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46: 4.
- [5] 张伯史.中医内科学[M].5版.上海:上海科学技术出版社, 1985: 151.
- [6] 南京中医学院.伤寒论教学参考资料[M].南京:江苏人民出版社, 1959: 203.
- [7] 聂莉芳.IgA肾病的诊断、辨证分型和疗效评定(试行方案)[J].上海中医药杂志, 2007, 41 (5): 9.
- [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: 162.
- [9] YEO S C, CHEUNG C K, BARRATT J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33 (5): 763.
- [10] 陈万佳, 邓跃毅, 张先闻, 等.健脾补肾通络方治疗脾肾阳虚兼瘀型、进展性IgA肾病临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13 (10): 876.
- [11] 鲍建敏, 俞东容.中医药治疗IgA肾病的临床研究概述[J].中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17 (10): 937.
- [12] 章建娜, 许菲菲, 邵蓉蓉, 等.以大量蛋白尿为主要表现的IgA肾病的临床与病理分析[J].中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8 (2): 96.
- [13] 袁俊蓉.胱抑素C、肌酐和尿素氮在肾脏损害中的诊断价值[J].中外医学研究, 2017, 15 (18): 47.
- [14] MAGISTRONI R, D'AGATI V D, APPEL G B, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2015, 88 (5): 974.

第一作者:卢佳伟(1994—),女,医学硕士,住院医师,从事中西医结合肾脏病的研究与诊治工作。

通讯作者:马济佩,医学博士,主任中医师,教授,硕士研究生导师。1758853904@qq.com

修回日期:2020-08-27

编辑:蔡强