

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.11.011

加味黄芪赤风汤对 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者蛋白尿及尿足细胞相关蛋白表达的影响

常美莹, 赵明明, 余怡, 王如梦, 马思佳, 张昱[✉]

中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091

摘要 目的 观察加味黄芪赤风汤治疗 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者的临床疗效并探讨其可能的作用机制。方法 60 例 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组均给予替米沙坦片每次 80 mg, 每日 1 次。治疗组给予加味黄芪赤风汤每次 1 袋, 每天 2 次, 对照组给予中药安慰剂每次 1 袋, 每天 2 次。两组疗程均为 16 周。记录两组患者中医证候积分、24 小时尿蛋白定量 (24hU-TP)、血清肌酐 (Scr)、血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及尿足细胞相关蛋白尿足糖萼蛋白、肾病蛋白的表达, 并评价临床疗效及中医证候疗效。结果 治疗组总有效率 (93.10%) 明显高于对照组 (65.52%, $P < 0.05$); 治疗组中医证候疗效总有效率 (89.66%) 明显高于对照组 (13.79%, $P < 0.01$)。与治疗前比较, 两组治疗第 4、8、12、16 周 24hU-TP 均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 组间比较, 治疗组 24hU-TP 下降更明显 (P 均 < 0.01)。与治疗前比较, 治疗组治疗第 4、8、12、16 周及对照组治疗第 16 周中医证候积分均有所下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗第 8、12、16 周组间比较, 治疗组中医证候积分下降更明显 (P 均 < 0.01)。与治疗前比较, 治疗组治疗第 8、16 周 Scr 明显下降 ($P < 0.01$)。两组比较治疗 16 周治疗组 Scr 下降更明显 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后与治疗前比较, 足糖萼蛋白和肾病蛋白的表达明显降低, 差异具有统计学意义 (P 均 < 0.01); 两组治疗后进行组间比较, 治疗组两种蛋白的表达下降更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 加味黄芪赤风汤可以提高 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者的临床疗效, 改善临床症状, 其机制可能与保护尿足细胞有关。

关键词 IgA 肾病; 加味黄芪赤风汤; 蛋白尿; 足细胞; 足糖萼蛋白; 肾病蛋白

IgA 肾病是以肾小球系膜区 IgA 沉积为主要病理表现的肾小球肾炎疾病, 轻者可表现为无症状性肉眼血尿, 重者可表现为急性肾小球肾炎^[1]。IgA 肾病发病率高, 是我国最常见的原发性肾小球疾病^[2]。流行病学研究^[3]显示, 与北美或欧洲相比, 亚洲人 IgA 肾病的患病率更高。由于 IgA 肾病是系膜细胞增殖的疾病, 故既往的研究重点为系膜细胞在疾病发展中的作用。随着研究的深入, 发现足细胞在 IgA 肾病的发生发展中也具有重要的意义, 且足细胞损伤的程度与 IgA 肾病病情密切相关^[4-5]。加味黄芪赤风汤是我们临床治疗 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证的经验方, 前期实验研究^[6-7]表明, 该方能抑制肾小球系膜细胞的增殖, 减少细胞外基

质沉积, 影响 TGF- β 1/Smad 信号通路的过度激活。本研究旨在探讨加味黄芪赤风汤对 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者蛋白尿的作用及其对足细胞的影响。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准 (2018XLA066)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《肾内科学》^[8]中 IgA 肾病诊断标准: 免疫荧光 (或免疫组化) 检查见 IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白伴补体 C3 呈颗粒状于肾小球系膜区或系膜及毛细血管壁沉积, 并能从临床除外过敏性紫癜性肾炎、肝硬化性肾小球疾病、强直性脊柱炎肾损害及银屑病肾损害等继发性 IgA 肾病, 诊断即能成立。

慢性肾脏病 (CKD) 临床分期标准参照 2002 年美国肾脏病学会《慢性肾脏病临床实践指南

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2018-2-4173); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (ZZ11-023)

✉ 通讯作者: zhangyu8225@126.com, 13611079831

K-DOQI^[8]。1 期: 肾损伤, 肾小球滤过率 (GFR) 正常或增加, $GFR \geq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; 2 期: GFR 轻度下降, $GFR 60 \sim 89 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; 3 期: GFR 中度下降, $GFR 30 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; 4 期: GFR 重度下降, $GFR 15 \sim 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; 5 期: 肾衰竭, $GFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

中医辨证分型标准参照《IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南》^[9]: 1) 气虚证: (1) 神疲乏力; (2) 少气懒言; (3) 动则气促; (4) 自汗易感; (5) 舌胖有齿痕、脉弱。具备 2 项可诊断。2) 血瘀证: (1) 定位刺痛, 夜间加重; (2) 肢体麻痛, 或偏瘫; (3) 肌肤甲错; (4) 皮肤紫暗有瘀斑或瘀点; (5) 舌质紫暗, 舌下络脉色紫怒张, 脉涩。具备 2 项即可诊断。3) 风 (邪) 证: (1) 反复遇外感而发作; (2) 尿中泡沫明显; (3) 颜面浮肿; (4) 腰膝酸痛、骨节游走性疼痛; (5) 皮肤瘙痒、斑疹反复发作; (6) 突然出现的肉眼血尿; (7) 反复出现的腹泻; (8) 脉弦或弦紧, 苔薄白。具备前 5 项中 1 项或后 3 项中的 2 项即可诊断。4) 热毒证: (1) 咽喉肿痛或溃疡; (2) 牙龈肿痛; (3) 皮肤灼热发斑; (4) 皮肤疮毒; (5) 尿赤涩灼痛; (6) 口干口苦; (7) 舌红赤苔黄, 脉弦数。具备前 5 项中任何 1 项加上后 2 项即可诊断。符合以上标准者可辨证为气虚血瘀兼风邪热毒证。

1.2 纳入标准

经肾穿刺明确诊断为原发性 IgA 肾病; 年龄 18 ~ 70 岁; CKD 分期 1 或 2 期; 24 小时尿蛋白定量 (24hU-TP) 1.0 ~ 2.5 g; 中医辨证属气虚血瘀兼风邪热毒者。

1.3 排除标准

合并严重的心、脑、肝及造血系统疾病者; 合并有单侧或双侧肾动脉狭窄者; 哺乳期、妊娠期或研究期内计划妊娠者。

1.4 剔除标准

违背试验方案者; 资料不全影响疗效与安全性判断者。

1.5 一般资料

本研究采用两组率比较的非劣效性检验的样本量计算, 结合本课题组前期研究结果, 将治疗组与对照组两组有效率分别按照 72% 和 55% 进行计算, 按 1 : 1 分配两组病例, 估算样本量, 治疗组与对照组各 28 例, 考虑 10% 的脱落率, 共需要纳入 62 例患者, 病例收集 2018 年 1 月至 2019 年 10 月就诊于中国中医科学院西苑医院肾病科门诊的 IgA 肾病患者 60 例, 按照随机数字表分为治疗组和对照组各 30 例。表 1 示, 两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予替米沙坦片 (每片 80 mg, 上海勃林格殷格翰药业有限公司, 国药准字 J20150084) 口服, 每次 1 片, 每日 1 次; 再加用中药安慰剂颗粒 (成分: 5% 原药加 95% 糊精, 原药见加味黄芪赤风汤组成) 口服, 每次 1 袋, 每日 2 次。

治疗组给予替米沙坦片口服, 每次 1 片, 每日 1 次, 再联合加味黄芪赤风汤 (处方: 黄芪 30 g, 赤芍 10 g, 防风 10 g, 穿山龙 20 g, 芡实 20 g, 金樱子 10 g, 白花蛇舌草 20 g) 颗粒剂, 口服, 每次 1 袋, 每日 2 次。

颗粒剂及安慰剂颗粒均由中国中医科学院西苑医院颗粒药房提供。两组患者疗程均为 16 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10] 制定中医症状评分表。观察治疗前及治疗第 4、8、12、16 周中医证候积分。

2.2.2 24hU-TP 患者自行留取 24 h 尿液送检, 尿液标本离心后, 以焦酚红法测定治疗前及治疗第 4、8、12、16 周 24hU-TP。

2.2.3 血肌酐 (Scr) 患者于治疗前及治疗第 8、16 周晨起空腹抽取静脉血, 血液离心后取血清, 采用酶法检测 Scr。

2.2.4 血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 患者于治疗前及治疗第 8、16 周晨起空腹抽取静脉血, 血液离心后取血清, 采用速率法检测 ALT、AST 值。

表 1 两组 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者一般资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女) /例	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	病程/月
治疗组	30	14/16	38.48 ± 6.35	168.19 ± 8.85	71.38 ± 15.37	73.46 ± 42.52
对照组	30	14/16	39.08 ± 9.06	167.07 ± 8.15	71.21 ± 11.86	72.81 ± 46.20

2.2.5 尿足细胞相关蛋白足糖萼蛋白和肾病蛋白

每组患者中采用随机数字表选取 3 例, 于治疗前及治疗结束后留取晨尿, -80°C 冰箱冷冻保存, 检测时将尿液室温解冻, 去除絮状沉淀与结晶物, 取 1 ml 尿液原液缓慢加入 -20°C 预冷的丙酮 (中国 ARKEMA 有限公司, 批号 123-42-2), 边加边旋转离心管。 -20°C 沉淀过夜; 高速离心/转速 15 000 转/min、半径 5 cm) 10 min, 去除丙酮, 使用低温冻干机 (上海程造仪器设备有限公司, FD-1A-80 型), 蒸发掉多余的丙酮, 沉淀中加入 200 μl RIPA 裂解液 (购自北京索莱宝科技有限公司, 批号 R0010), 用 BCA 试剂盒 (批号 PC0020, 购自北京索莱宝科技有限公司) 测定蛋白浓度。用 8% ~ 10% 梯度 SDS-PAGE (购自美国 Sigma 公司, 批号 V900859) 分离蛋白, 然后转移到 PVDF 膜 (购自美国 Invitrogen 公司, 批号 LC2002) 上。然后将膜与抗足糖萼蛋白 (1 : 2000) 和肾病蛋白 (1 : 2000) 的一抗 (购自中国 Abclonal 公司, 批号 A3048、A10200) 在 4°C 下孵育过夜, 然后用含 5% 脱脂牛奶的 TBST (购自上海起发实验试剂有限公司, 批号 E-BC-R335) 进行阻断。二抗 (购自美国 Abcam 公司, 批号 ab216341) 孵育 1 h 后, 用 ECL 化学发光试剂 (购自美国 Millipore 公司, 批号 WBKLS0500) 处理膜。使用 ImageJ 4.0 分析各组灰度值, 内部参考 β -actin。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 临床疗效标准 参照《原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要》^[1]。临床缓解: 24hU-TP $\leq 0.3\text{ g}$ 且肾功能正常。显效: 24hU-TP 与基线值相比下降 $\geq 50\%$, 且 GFR 维持在基线 (波动 $\leq 5\%$) 或上升。有效: 24hU-TP 与基线值相比下降 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$, 且 GFR 维持在基线值 (波动 $\leq 5\%$) 或上升。无效: 未达上述疗效标准。总有效 = 缓解 + 显效 + 有效。

2.3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[11], 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分下降 $\geq 95\%$ 。显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分下降 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$ 。有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分下降 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 。无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分下降 $< 30\%$ 。证候积分下降 = $[\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}] \div \text{治疗前积分} \times 100\%$ 。总有效 = 临床痊愈 + 显效 + 有效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用重复测量资料的方差分析, 两组间比较采用两样本 t 检验; 计数资料以绝对数或百分率表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

3 结果

治疗过程中, 治疗组 1 例患者在入组后意外妊娠, 对照组 1 例患者在治疗期间自行加服激素, 以上 2 例患者给予剔除。最终治疗组与对照组各纳入统计 29 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组临床缓解 6 例, 显效 15 例, 有效 6 例, 无效 2 例, 总有效率 93.10%; 对照组分别为 3 例、7 例、9 例、10 例, 总有效率 65.52%。治疗组临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗组临床痊愈 1 例, 显效 7 例, 有效 18 例, 无效 3 例, 总有效率 89.66%; 对照组分别为 0 例、0 例、4 例、25 例, 总有效率 13.79%。治疗组中医证候疗效优于对照组 ($P < 0.01$)。

3.3 两组患者不同时间点 24hU-TP 比较

表 2 示, 两组治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗组与对照组治疗第 4、8、12、16 周 24hU-TP 均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗第 4、8、12、16 周组间比较, 治疗组 24hU-TP 下降更明显 (P 均 < 0.01)。

表 2 两组 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者治疗前后不同时间 24hU-TP 和中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	例数	24hU-TP / $\text{g} \cdot 24\text{ h}^{-1}$	中医证候积分 / 分
对照组	治疗前	30	1.75 ± 0.54	7.90 ± 0.72
	治疗第 4 周	29	$1.53 \pm 0.51^{\text{a}}$	7.38 ± 0.62
	治疗第 8 周	29	$1.39 \pm 0.63^{\text{a}}$	7.45 ± 0.63
	治疗第 12 周	29	$1.38 \pm 0.59^{\text{a}}$	7.34 ± 0.61
	治疗第 16 周	29	$1.21 \pm 0.48^{\text{b}}$	$7.28 \pm 0.96^{\text{a}}$
治疗组	治疗前	30	1.60 ± 0.46	8.17 ± 1.00
	治疗第 4 周	29	$1.09 \pm 0.33^{\text{b,c}}$	$7.24 \pm 0.83^{\text{b}}$
	治疗第 8 周	29	$0.86 \pm 0.34^{\text{b,c}}$	$5.97 \pm 0.50^{\text{b,c}}$
	治疗第 12 周	29	$0.84 \pm 0.32^{\text{b,c}}$	$4.93 \pm 0.53^{\text{b,c}}$
	治疗第 16 周	29	$0.55 \pm 0.28^{\text{b,c}}$	$3.17 \pm 1.17^{\text{b,c}}$

注: 24hU-TP, 24 小时尿蛋白定量。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; c) 与对照组同时点比较, $P < 0.01$ 。

3.4 两组患者不同时间点中医证候积分比较

表 2 示, 两组治疗前比较差异无统计学意义

($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗组治疗第 4、8、12、16 周及对照组治疗第 16 周中医证候积分均有所下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗第 8、12、16 周组间比较,治疗组中医证候积分下降更明显 ($P < 0.01$),治疗第 4 周组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 两组患者血清 Scr、ALT、AST 水平比较

表 3 示,两组治疗前血清 Scr、ALT 及 AST 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗组治疗第 8、16 周 Scr 明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),对照组变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗第 16 周治疗组 Scr 较对照组明显下降 ($P < 0.05$),治疗第 8 周两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗前后及两组治疗同时间 AST、ALT 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 两组患者尿足细胞相关蛋白表达比较

图 1、表 4 示,治疗后与治疗前比较,治疗组足糖萼蛋白表达明显降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$);两组治疗后进行组间比较,治疗组下降更明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后与治疗前比较,肾病蛋白表达明显降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$);两组治疗后进行组间比较,治疗组下降更明显,差异有统计学意义

($P < 0.01$)。

表 4 两组 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者治疗前后尿足细胞相关蛋白表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	时间	例数	足糖萼蛋白	肾病蛋白
对照组	治疗前	3	0.97 ± 0.14	1.03 ± 0.06
	治疗第 16 周	3	0.89 ± 0.14	0.95 ± 0.09
治疗组	治疗前	3	0.98 ± 0.13	1.02 ± 0.07
	治疗第 16 周	3	0.46 ± 0.10 ^{a) b)}	0.47 ± 0.03 ^{a) b)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; b) 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

4 讨论

IgA 肾病的发病率高,尤以亚洲地区十分常见,在我国该病的发病率约占原发性肾小球疾病的 45.23%^[13],约 10%~30% 的患者在确诊为 IgA 肾病后 10 年内发展至终末期肾病 (ESRD)^[14-15]。IgA 肾病主要病变在肾小球系膜区,而足细胞损伤主要发生在微小病变、局灶节段性肾小球硬化等多表现为大量蛋白尿的肾小球疾病中,但是近年来一些研究也指出 IgA 肾病患者均存在足细胞的损伤^[16-17]。当肾小球足细胞发生损伤时,足细胞会与肾小球基底膜发生脱离,甚至会通过尿液排出体外^[18],因此常将尿液中抗足细胞特异性表达蛋白抗体作为主要检测指标,而足糖萼蛋白和肾病蛋白作为足细胞功能障碍的尿液标志物,可以一定程度

表 3 两组 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者治疗前后不同时间 Scr、ALT、AST 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	例数	Scr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗组	治疗前	30	87.88 ± 22.82	19.33 ± 11.19	17.65 ± 5.85
	治疗第 8 周	29	81.83 ± 22.00 ^{b)}	16.94 ± 8.19	16.40 ± 3.94
	治疗第 16 周	29	75.90 ± 20.61 ^{a) c)}	19.91 ± 13.49	18.25 ± 8.60
对照组	治疗前	30	90.66 ± 28.36	23.00 ± 19.12	20.04 ± 11.20
	治疗第 8 周	29	90.24 ± 28.63	19.30 ± 13.20	17.98 ± 7.24
	治疗第 16 周	29	91.17 ± 32.45	21.95 ± 14.09	18.94 ± 8.36

注: Scr, 血肌酐; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; c) 与对照组同时间点比较, $P < 0.05$ 。

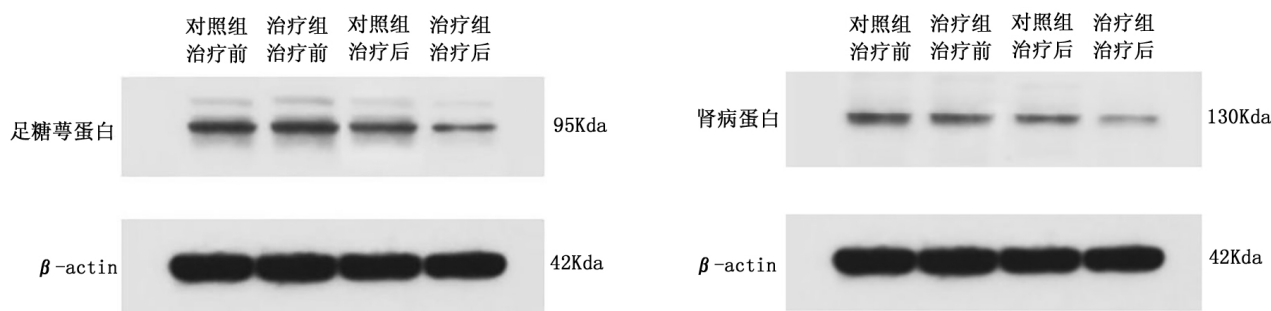


图 1 两组 IgA 肾病气虚血瘀兼风邪热毒证患者尿足细胞相关蛋白表达

上反映肾脏滤过的完整性^[9]。其中足糖萼蛋白作为其常用抗体应用较多^[2]。肾病蛋白是一种特殊的肾小球黏附蛋白,在足细胞成熟并开始分化、形成突起时表达,除其结构作用外,肾病蛋白还参与足细胞信号转导^[2]。当足细胞受损时,肾病蛋白的表达量会下降,肾小球的滤过功能因此发生紊乱,尿蛋白的排泄会因此增加^[2]。故本研究通过检测 IgA 肾病患者尿液中足糖萼蛋白和肾病蛋白的表达来观察加味黄芪赤风汤对足细胞的作用。

加味黄芪赤风汤是在清代医家王清任《医林改错》中的黄芪赤风汤的基础上加味而成。我们认为, IgA 肾病临床表现的多样化是由其病机的复杂性所决定的,并从整体观念出发,总结出 IgA 肾病的根本病机是脾肾亏虚,再加之风邪入络,兼有瘀血、毒邪等病理因素,病因则包括外感六淫、饮食不节、劳伤体虚、情志失调等,其中以风邪侵袭入络最为常见,此即“虚-风-瘀-热(毒)”复杂病机网络。加味黄芪赤风汤方中黄芪、芡实、金樱子补虚健脾补肾,白花蛇舌草清热解毒,赤芍活血化瘀,穿山龙、防风搜除肾络风邪。全方共奏补虚健脾补肾、祛风、清热解毒、活血化瘀之功。此外,现代药理研究表明,黄芪能提高机体免疫力,恢复细胞活力,增加人体总蛋白和白蛋白^[23];赤芍具有扩张血管、防止血栓形成的作用^[24];白花蛇舌草具有抗菌消炎及抗氧化作用^[25]。

本研究结果显示,与单用替米沙坦相比,加味黄芪赤风汤联合替米沙坦在减轻 IgA 肾病患者蛋白尿、改善患者中医症状、提高临床疗效方面,其效果更明显;加味黄芪赤风汤可以减少 IgA 肾病患者尿足细胞相关蛋白足糖萼蛋白、肾病蛋白的排泄,起到保护足细胞的作用。本研究不足之处在于纳入病例偏少,应在以后的研究工作中,采取多中心的、大样本的、随机对照双盲等研究方法获得证据等级更高的研究结果以证实本方的临床疗效。

参考文献

- [1] RODRIGUES JC, HAAS M, REICH HN. IgA nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4): 677-686.
- [2] LE W, LIANG S, HU Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patient with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1479-1485.
- [3] BARBOUR SJ, CATTRAN DC, KIM SJ, et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an in-

creased risk of progression to end-stage renal disease [J]. Kidney Int, 2013, 84(5): 1017-1024.

- [4] 刘玉园, 刘虹, 柴华旗. IgA 肾病肾损伤机制研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1): 79-81.
- [5] TEWARI R, NADA R, RAYAT CS, et al. Correlation of proteinuria with podocyte foot process effacement in IgA nephropathy: an ultrastructural study [J]. Ultrastruct Pathol, 2015, 39(2): 147-151.
- [6] 高艳红, 张昱, 李澎, 等. 基于 TGF- β_1 /Smad 信号通路的加味黄芪赤风汤抗肾脏纤维化机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(12): 1486-1490.
- [7] 焦志娜, 张昱, 李澎, 等. 加味黄芪赤风汤对小鼠系膜细胞增殖及分泌细胞外基质的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(7): 941-944.
- [8] 谌贻璞. 肾内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 16.
- [9] Natioanl Kidney Foundation (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney disease outcome quality initiative [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (Suppl2): S1-S246.
- [10] 陈香美, 邓跃毅, 谢院生. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 583-585.
- [11] 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: 159-160, 162.
- [12] 王海燕, 郑法雷, 刘玉春, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131-134.
- [13] MATSUKUMA Y, MASUTANI K, TANAKA S, et al. A J-shaped association between serum uric acid levels and poor renal survival in female patients with IgA nephropathy [J]. Hypertens Res, 2017, 40(3): 291-297.
- [14] COPPO R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(3): 360-366.
- [15] COPPO R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients [J]. J Nephrol, 2017, 30(3): 339-346.
- [16] AKANKWASA G, JIANHUA L, GUIXUE C, et al. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases [J]. Biomark Med, 2018, 12(8): 927-935.
- [17] MENON MC, CHUANG PY, HE JC. Role of podocyte injury in IgA nephropathy [J]. Contrib Nephrol, 2013, 181: 41-51. doi: 10.1159/000348461.
- [18] 刘淑萍. 黄连素调控 AMPK-mTOR 信号通路改善高糖

诱导的足细胞损伤 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.

[9] AKANKWASA G, JIANHUA L, GUIXUE C, et al. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases [J]. Biomark Med, 2018, 12(8): 927 - 935.

[20] 唐阳敏, 刘华锋. 足细胞损伤在 IgA 肾病中作用的研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(4): 319 - 321.

[21] GARG P. A review of podocyte biology [J]. Am J Nephrol, 2018, 47(suppl 1): 3 - 13.

[22] 任芳, 王有奎, 徐厚谦, 等. 尿 nephrin 与肌酐比率和

RBP-4 在 2 型糖尿病肾病诊断中的意义 [J]. 西部中医药, 2017, 30(11): 126 - 128.

[23] LAI X, XIA W, WEI J, et al. Therapeutic effect of astragalus polysaccharides on hepatocellular carcinoma H22-bearing mice [J]. Dose Response, 2017, 15 (1): 1559325816685182.

[24] 胡建春, 侯佳, 李月婷, 等. 赤芍提取物中两种主要成分在 Caco-2 细胞中的摄取特性研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1329 - 1330, 1331.

[25] 侯山岭. 中药白花蛇舌草化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(6): 140 - 141.

Effect of Modified *Huangqi Chifeng Decoction* (黄芪赤风汤) on Proteinuria and Urinary Podocyte-related Protein Expression in Patients with IgA Nephropathy of *Qi* Deficiency, Blood Stasis and Pathogenic Wind and Heat Toxin Syndrome

CHANG Meiyang, ZHAO Mingming, SHE Yi, WANG Rumeng, MA Sijia, ZHANG Yu

Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091

ABSTRACT Objective To explore the clinical effects of modified *Huangqi Chifeng Decoction* (MHCD, 黄芪赤风汤) in treatment of patients with IgA nephropathy of *Qi* deficiency, blood stasis and pathogenic wind and heat toxin syndrome (QDBSPWHT) as well as its possible mechanism. **Methods** Sixty patients with IgA nephropathy of QDBSPWHT syndrome were randomized into treatment group and control group with 30 patients in each group. Both groups were given telmisartan tablets 80 mg each time, once daily, and the treatment group was additionally administered with modified MHCD 1 bag each time, twice daily, while the control group was added with placebo of modified MHCD 1 bag each time, twice daily; the treatments of both groups lasted for 16 weeks. The scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, 24-hour urine protein quantification (24hU-TP), serum creatinine (Scr), serum alanine aminotransferase (ALT), serum aspartate aminotransferase (AST), and expressions of urinary podocyte-associated podocalyxin and nephropathy protein were observed. The clinical effects and symptom-related clinical effects were assessed. **Results** The total effective rate of the treatment group was 93. 10% , significantly higher than 65. 52% of the control group ($P < 0. 05$); regarding the symptom-related effects, the total effective rate of the treatment group was 89. 66% , which was significantly higher than 13. 79% of control group ($P < 0. 01$). The levels of 24hU-TP at the 4th, 8th, 12nd, and 16th week in both groups significantly decreased compared to those before treatment ($P < 0. 05$ or $P < 0. 01$), and more decrease was found in treatment group ($P < 0. 01$). The TCM symptoms scores of treatment group at the 4th, 8th, 12nd, and 16th week and that of control group at the 16th week significantly decreased compared to those before treatment ($P < 0. 05$ or $P < 0. 01$), and the comparisons between groups at the 8th, 12nd, and 16th week found larger scores decreases in the treatment group ($P < 0. 01$). The Scr level of treatment group significantly decreased at the 8th and 16th week ($P < 0. 01$), and more decrease was seen in treatment group than control group at the 16th week ($P < 0. 05$). Both the expression of podocalyxin and that of nephrin significantly decreased ($P < 0. 01$) after treatment, and the treatment group had lower expressions than control group ($P < 0. 05$). **Conclusion** Modified MHCD can increase the clinical effects and improve symptoms of patients with IgA nephropathy of QDBSPWHT syndrome, and the mechanism may be related to the protection of urinary podocytes.

Keywords IgA nephropathy; modified *Huangqi Chifeng Decoction* (黄芪赤风汤); proteinuria; podocytes; podocalyxin; nephrin

(收稿日期: 2020 - 10 - 20; 修回日期: 2021 - 02 - 01)

编辑: 叶 晨