

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.012

益肾通络方联合西药治疗原发性膜性肾病脾肾亏虚证 30 例临床观察

陈文军¹, 靳晓华², 陈素枝², 檀金川^{2*}

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 河北省中医院)

摘要 目的 观察益肾通络方联合西药治疗原发性膜性肾病脾肾亏虚证的临床疗效及安全性。方法 将 60 例原发性膜性肾病脾肾亏虚证患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组给予醋酸泼尼松片, 起始剂量 1 mg/(kg·d), 晨起顿服; 雷公藤多苷片每次 20 mg, 每日 3 次; 盐酸贝那普利片每次 10 mg, 每日 1 次, 干咳明显患者改予缬沙坦胶囊每次 80 mg, 每日 1 次; 双嘧达莫片 50 mg, 每日 3 次。治疗组在对照组基础上加用益肾通络方, 每日 1 剂。两组均治疗 3 个月。分别于治疗前及治疗 1、3 个月检测 24 小时尿蛋白定量 (UTP)、血总蛋白 (TP)、血白蛋白 (ALB)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA)、血常规及肝功能。结果 治疗 1 个月, 两组患者 UTP 均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗 3 个月, 两组患者 UTP、TG、TC 均较治疗前明显下降, TP、ALB 均明显上升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组 UTP 明显低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗 1、3 个月, 两组患者 BUN、SCr、UA 均无明显变化 ($P > 0.05$)。治疗 1、3 个月两组血常规及肝功能均未见明显变化。结论 益肾通络方联合西药治疗原发性膜性肾病脾肾亏虚证能降低 24 小时尿蛋白定量、提高血浆蛋白水平、降低血脂, 且安全性好, 在降低 24 小时尿蛋白方面优于单纯西药治疗。

关键词 原发性膜性肾病; 益肾通络方; 脾肾亏虚证; 血脂; 24 小时尿蛋白

原发性膜性肾病是常见的原发性肾小球疾病, 其病理特点为肾小球基底膜上皮侧免疫复合物沉积伴基底膜弥漫性增厚, 临床以无症状蛋白尿、血尿、肾病综合征为主要临床表现, 最终可进展至慢性肾功能衰竭^[1]。糖皮质激素及细胞毒药物应用效果欠佳, 且此类药物大多具有较大的毒副反应。近些年来中医药治疗膜性肾病取得了令人满意的疗效^[2-4]。我们经过多年临床实践认为, 本病发病机理多为脾肾亏虚、肾络瘀阻, 在此基础上创立了益肾通络方, 并观察了益肾通络方在降低尿蛋白、提高血浆蛋白及降低血脂方面的作用, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《3200 个内科疾病诊断标准》^[5]中原发性膜性肾病的诊断标准。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导

原则 (试行)》^[6]中慢性肾炎脾肾气虚证及脾肾阳虚证辨证标准拟定, 主症: 1) 腰痛 (腰膝酸痛、冷痛、腰骶痛); 2) 疲倦乏力或浮肿 (下肢浮肿、颜面浮肿、目窠肿胀); 3) 纳少或脘胀; 4) 面色^㿅白; 5) 畏寒肢冷。次症: 1) 大便溏; 2) 尿频或夜尿多; 3) 性功能失常或月经失调。舌脉: 舌质淡、有齿痕, 苔白, 脉沉细或沉迟无力。凡具备以上主症 2 项及次症 1 项者 (舌、脉必具其一), 即可诊断为脾肾亏虚证。

1.2 纳入标准

1) 满足上述西医诊断标准及中医辨证标准; 2) 年龄 18 ~ 70 岁; 3) 24 小时尿蛋白定量 (UTP) > 3.5 g; 4) 血肌酐 (SCr) < 177 μ mol/L。

1.3 排除标准

1) 乙型肝炎、系统性红斑狼疮、药物、肿瘤等继发性膜性肾病; 2) 妊娠及哺乳期妇女; 3) 伴急、慢性肾功能衰竭者; 4) 合并严重感染者; 5) 合并心、肺、肝、肾系统其他严重患者。

基金项目: 河北省科技计划项目 (08206115D)

* 通讯作者: dkscofield@126.com, 15533926765

1.4 一般资料

收集 2013 年 9 月至 2015 年 3 月河北省中医院门诊和住院的原发性膜性肾病脾肾亏虚证患者 60 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 20 例, 女 10 例; 年龄 21 ~ 64 岁, 平均 (41.30 ± 11.79) 岁; 病程 3 ~ 14 个月, 平均 (7.53 ± 2.49) 个月; 疾病分期^[4]: I 期 20 例, II 期 10 例。对照组中男 18 例, 女 12 例; 年龄 18 ~ 66 岁, 平均 (40.23 ± 14.35) 岁; 病程 2 ~ 15 个月, 平均 (8.47 ± 3.37) 个月; 疾病分期: I 期 21 例, II 期 9 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 1) 醋酸泼尼松片 (江苏鹏鹤药业有限公司, 国药准字 H32021728), 起始剂量 1 mg/(kg · d), 最大用量不超过 60 mg/(kg · d), 晨起顿服, 8 周以后规律减量, 每周减 5 mg; 2) 雷公藤多苷片 (湖南协力药业有限公司, 国药准字 Z43020138), 每次 20 mg, 每日 3 次, 口服; 3) 盐酸贝那普利片 (洛汀新, 北京诺华制药有限公司, 国药准字 H20030514), 每次 10 mg, 每日 1 次, 口服, 干咳明显患者改予缬沙坦胶囊 (代文, 北京诺华制药有限公司, 国药准字 H20040217), 每次 80 mg, 每日 1 次, 口服; 4) 双嘧达莫片 (山西太原药业有限公司, 国药准字 H14022421),

每次 50 mg, 每日 3 次, 口服。治疗 3 个月。

治疗组: 在对照组基础上加用益肾通络方, 组成: 黄芪 20 g, 党参 15 g, 炒白术 15 g, 淫羊藿 15 g, 绞股蓝 15 g, 当归 15 g, 莪术 12 g, 地龙 12 g, 水蛭 9 g。水煎服, 每日 1 剂, 早晚分服。治疗 3 个月。

2.2 观察指标与方法

治疗前及治疗 1、3 个月检测 UTP、血总蛋白 (TP)、血白蛋白 (ALB)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、血尿素氮 (BUN)、SCr、血尿酸 (UA)。

安全性指标: 血常规 (白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板)、肝功能 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)], 分别于治疗前及治疗 1、3 个月检测 1 次。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验; 等级资料比较采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后不同时间 UTP 及 TP、ALB 比较

表 1 示, 与治疗前比较, 治疗 1 个月时两组 UTP 均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗 3 个月时两组 UTP 均明显下降, TP、ALB 均明显上

表 1 两组原发性膜性肾病脾肾亏虚证患者治疗前后不同时间 UTP 及 TP、ALB 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	UTP (g)	TP (g/L)	ALB (g/L)
治疗组	治疗前	30	4.97 ± 1.41	52.39 ± 8.87	29.82 ± 6.31
	治疗 1 个月	30	3.85 ± 0.93 **	56.48 ± 7.32	32.77 ± 5.70
	治疗 3 个月	30	2.77 ± 0.84 **△	59.71 ± 6.18 **	34.95 ± 5.43 **
对照组	治疗前	30	4.99 ± 1.56	54.57 ± 7.78	31.61 ± 7.46
	治疗 1 个月	30	4.13 ± 1.26 *	56.83 ± 6.83	33.15 ± 6.34
	治疗 3 个月	30	3.76 ± 1.12 **	58.26 ± 5.58 *	35.11 ± 5.91 *

注: UTP, 24 小时尿蛋白定量; TP, 血总蛋白; ALB, 血白蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, △ $P < 0.01$

表 2 两组原发性膜性肾病脾肾亏虚证患者治疗前后不同时间 TC、TG、BUN、SCr 及 UA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	UA (μmol/L)
治疗组	治疗前	30	3.05 ± 1.25	8.53 ± 1.75	6.06 ± 2.42	60.45 ± 17.22	374.40 ± 60.88
	治疗 1 个月	30	2.63 ± 0.82	7.72 ± 1.60	5.86 ± 1.69	60.81 ± 16.61	377.73 ± 61.75
	治疗 3 个月	30	2.42 ± 0.66 *	7.32 ± 1.34 **	6.52 ± 1.84	62.62 ± 18.13	380.80 ± 59.34
对照组	治疗前	30	3.20 ± 0.99	8.54 ± 2.39	5.65 ± 2.02	65.92 ± 18.59	387.20 ± 89.50
	治疗 1 个月	30	2.73 ± 1.17	7.66 ± 2.01	5.71 ± 1.63	67.06 ± 18.35	402.43 ± 97.07
	治疗 3 个月	30	2.66 ± 0.90 *	6.85 ± 1.40 **	5.91 ± 1.65	65.72 ± 14.91	396.33 ± 87.15

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; BUN, 血尿素氮; SCr, 血肌酐; UA, 血尿酸; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组 UTP 明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间 TC、TG、BUN、SCr、UA 比较

表 2 示, 治疗 3 个月时两组 TG、TC 均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1、3 个月时两组 BUN、SCr、UA 均无明显变化 ($P > 0.05$)。

3.3 安全性评价

治疗 1、3 个月时两组血常规 (白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板)、肝功能 (ALT、AST) 均未见明显变化。

4 讨论

根据临床症状, 原发性膜性肾病归属于中医学“虚劳”“水肿”“尿浊”等范畴。我们在多年临床实践中观察到, 在本病的演变过程中, 瘀血停滞是贯穿始终的重要因素。一方面患者正气亏虚, 气虚则无力行血, 血滞为瘀; 阳气不足, 温煦失职, 血寒而凝成瘀; 久病伤津耗液, 致使阴液不足, 脉道失濡, 燥热入血, 炼熬阴液, 可致血液黏滞, 血脉瘀涩而成瘀。另一方面, 瘀血既成之后, 阻碍气机, 三焦不利, 水道不通, 又可导致或加重病情, 而成为致病因素, 加重脾肾亏虚, 形成恶性循环, 使病情缠绵反复难愈, 进一步促使瘀血的形成, 即久病必瘀。瘀血日久与湿邪相合, 湿瘀胶结, 炼液成痰, 甚或形成癥瘕积聚, 使病情加重, 危及生命。因此, 原发性膜性肾病患者大多病程较长, 病情缠绵反复, 或兼挟多种变证, 究其原因在于脾肾亏虚, 肾络瘀阻这一根本病机所致, 故临床治疗当以健脾益肾、活血通络为主。益肾通络方中黄芪性甘、微温, 善于健脾益气固表, 补气以行血化瘀; 加用党参、炒白术以健脾补气, 淫羊藿以补肾壮阳, 脾肾双补, 既固先天肾脏之本, 又重后天脾胃之源; 当归活血以化瘀, 莪术破血以祛瘀, 二者合用可散久瘀之血; 绞股蓝性苦寒, 具有益气健脾、活血通络之效; 地龙性咸寒, 具有活血通络、疏风利尿的作用; 水蛭性苦、微寒, 可破血逐瘀、入络搜剔, 直达病所。诸药共用, 共奏益脾肾、化瘀浊、通肾络之效。前期研究表明, 益肾通络方能够下调膜性肾病大鼠肾组织中转生长因子 $\beta 1$ 、乙酰肝素及 IV 型胶原 mRNA 的表达, 从而起到抑制肾小球基底膜增厚及免疫复合物沉积, 促进肾小球基底膜修复, 减少尿蛋白漏出、纠正低蛋白血症的

作用^[8-10]。药理研究显示, 黄芪、党参具有双向免疫调节作用, 对肾小球基底膜的电荷屏障和机械屏障均有保护作用, 是减少肾性蛋白尿、降低肾小球内压的常用中药^[11], 黄芪还能够降低血液黏度及纤维蛋白原水平, 改善肾病综合征患者的高凝状态^[12]; 绞股蓝具有降低血脂、预防血栓、提高免疫功能、延缓肾纤维化作用^[13]。当归、地龙、水蛭具有抗凝、降低血液黏稠度, 改善肾微循环、扩张肾血管等作用^[14-16]。此外, 淫羊藿、白术也有提高免疫功能、清除自由基、降低蛋白尿、保护肾功能的作用^[17-18]。

原发性膜性肾病病理表现主要为免疫复合物沉积于肾小球, 滤过屏障破坏, 肾小球基底膜通透性改变, 血液中的蛋白成分尤其是白蛋白从尿中大量丢失, 使血浆蛋白水平降低, 肝脏代偿性合成白蛋白及其他蛋白 (包括脂蛋白) 增加, 脂蛋白合成增加以及相对的脂质清除减少导致血浆脂质成分增多, 主要表现为 TC 及 TG 的增多^[19], 归纳其临床表现主要为大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症、浮肿, 反映在化验指标上主要为 UTP 增多, TP、ALB 水平下降, TC、TG 增多^[20-21]。

本研究结果表明, 益肾通络方联合西药治疗原发性膜性肾病能降低 24 小时尿蛋白定量, 效果优于单用西药的对照组, 并能提高血浆蛋白水平, 降低血脂, 且安全性可靠, 可用于临床推广使用。

参考文献

- [1] LI LS, LIU ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. Kidney Int, 2004, 66(3): 920-923.
- [2] 杨慧玲. 中医药治疗膜性肾炎体会 [J]. 山东中医杂志, 2006, 25(7): 492-493.
- [3] 俞东容. 中西医结合个体化治疗原发性膜性肾病 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(5): 292-293.
- [4] 高嘉妍, 张勉之. 补肾活血法组方联合西药治疗肾病综合征 60 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 500-502.
- [5] 贝政平. 3200 个内科疾病诊断标准 [M]. 北京: 科学出版社, 1996: 429-430.
- [6] 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: 156-160.
- [7] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1033.
- [8] 张倩, 范华平, 张秀侠, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠肾组织中乙酰肝素酶、转化生长因子 $\beta 1$ 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(3): 228-229.

- 〔4〕 秦聪, 范华平, 张秀侠, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠肾组织中转化生长因子- β 1、IV 型胶原 mRNA 表达的影响 〔J〕. 广州中医药大学学报, 2014, 31(6) : 928-931.
- 〔5〕 檀金川, 田力铭, 张姝媛, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠肾组织中核因子- κ B(NF- κ B) 、基质金属蛋白酶-2(MMP-2) 的影响 〔J〕. 中国老年学杂志, 2010, 30(21) : 3111-3113.
- 〔6〕 白丽华. 黄芪、党参对 PIH 肾功能损害的修复作用 〔J〕. 中国妇幼保健, 2010, 25(23) : 3350-3351.
- 〔7〕 祁忠华, 林善铎, 黄宇峰. 黄芪改善糖尿病早期肾血流动力学异常的研究 〔J〕. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(3) : 147-148.
- 〔8〕 张永, 丁国华, 张建鄂, 等. 绞股蓝总皂苷防治单侧输尿管结扎大鼠肾间质纤维化的实验研究 〔J〕. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(7) : 382-385.
- 〔9〕 李开龙, 何娅妮, 张建国, 等. 水蛭素治疗特发性膜性肾病的回顾性分析 〔J〕. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(7) : 417-418.
- 〔10〕 刘迟, 胡仲仪. 莪术对肾间质病变引起的早期慢性肾功能衰竭影响的临床观察 〔J〕. 上海中医药杂志, 2004, 38(11) : 15-16.
- 〔11〕 任现志, 汪受传, 翟文生. 黄芪、水蛭及其不同比例配方含药血清对大鼠系膜细胞外纤维连接蛋白和 IV 型胶原的影响 〔J〕. 中华中医药杂志, 2006, 21(11) : 690-692.
- 〔12〕 王菲, 郑杨, 肖洪彬, 等. 择时服用淫羊藿对性激素水平的影响 〔J〕. 中医杂志, 2001, 42(10) : 619-620.
- 〔13〕 黄利, 李利民, 唐丽燕. 白术水煎剂对小鼠免疫功能的影响 〔J〕. 中药药理与临床, 2012, 28(1) : 114-115.
- 〔14〕 包捷. 肾病综合征并发症的发病机制和防治 〔J〕. 基层医学论坛, 2008, 12(9) : 838-839.
- 〔15〕 章友康, 李英. 膜性肾病的诊断与治疗 〔J〕. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(1) : 5-10.
- 〔16〕 郑秉喧, 李金存, 王慧, 等. 原发性肾病综合征高脂血症发生机制的研究进展 〔J〕. 现代生物医学进展, 2014, 14(8) : 1572-1575.

Clinical Observation on 30 Cases of Idiopathic Membranous Nephropathy with Spleen and Kidney Deficiency Syndrome Treated with *Yishen Tongluo Fang* (益肾通络方) Combined with Western Medicine

CHEN Wenjun¹, JIN Xiaohua², CHEN Suzhi², TAN Jinchuan²

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. Chinese Medicine Hospital of Hebei Province)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effects and safety of *Yishen Tongluo Fang* (益肾通络方) combined with western medicine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy with spleen and kidney deficiency Syndrome. **Methods** Sixty cases of idiopathic membranous nephropathy with spleen and kidney deficiency syndrome were randomly divided into a treatment group and a control group, with 30 cases in each. The control group was given Prednisone Acetate Tablets, of which the initial dose was 1 mg/(kg · d), taken in the morning; Tripterysium Glycosides, 20 mg each time, three times per day; Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 mg each time, once per day; while patients with obvious dry cough were given Valsartan Capsules, 80 mg each time, once per day, and Dipyridamole Tablet, 50 mg each time, three times per day instead. The treatment group also used *Yishen Tongluo Fang*, one dose per day, in addition to medicines same as what the control group took. The two groups were both treated for 3 months. Levels of 24-hour urinary total protein (UTP), serum total protein (TP), blood albumin (ALB), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), uric acid (UA), blood routine, and liver function were examined respectively before treatment as well as one and three months after treatment. **Results** Levels of UTP remarkably decreased in both two groups after one month of treatment compared with that before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); levels of UTP, TG, and TC remarkably decreased, while TP and ALB remarkably increased in both two groups after three months of treatment compared with that before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); and level of UTP in the treatment group was remarkably lower than that in the control group ($P < 0.01$). Levels of BUN, SCr, and UA showed no obvious changes in two groups after one month or three months of treatment ($P > 0.05$). No obvious changes in blood routine and liver function were found in both two groups after one month or three months of treatment. **Conclusion** The treatment of *Yishen Tongluo Fang* (益肾通络方) combined with western medicine for idiopathic membranous nephropathy could decrease the level of 24-hour urinary protein quantity, increase plasma protein level, decrease blood fat with good safety. It seems superior to only western medicine treatment in decreasing 24-hour urinary protein quantity aspect.

Keywords Keywords idiopathic membranous nephropathy; *Yishen Tongluo Fang*; spleen and kidney deficiency syndrome; blood fat; 24-hour urinary proteinuria

(收稿日期: 2015 - 06 - 23; 修回日期: 2015 - 07 - 17)

编辑: 王利芬