

· 临床报道 ·

自拟益气养阴清热利湿方联合环孢素 A 与泼尼松治疗 IgA 肾病 47 例

陈永建 马晓丽 卢发菊 杨磊

【摘要】 目的 探讨自拟益气养阴清热利湿方联合环孢素 A 与泼尼松对 IgA 肾病患者肾纤维化的影响。**方法** 将 94 例 IgA 肾病患者分为研究组和对照组。对照组采用环孢素 A 联合泼尼松治疗。研究组在对照组治疗基础上,给予自拟益气养阴清热利湿方治疗。检测两组患者治疗前后肾功能指标:肌酐(Scr)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胱抑素 C(Cys-C)、血尿酸(UA);肾纤维化指标:转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、成纤维细胞生长因子(FDGF)、I 型胶原蛋白(Col-I)。**结果** 研究组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后的 Scr、 β_2 -MG、Cys-C、UA 较治疗前均明显降低($P < 0.05$);治疗后,研究组的 Scr、 β_2 -MG、Cys-C、UA 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后的 TGF- β_1 、FDGF、Col-I 均明显降低($P < 0.05$);治疗后,研究组 TGF- β_1 、FDGF、Col-I 降低的程度显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 自拟益气养阴清热利湿方联合环孢素 A 与泼尼松能显著改善 IgA 肾病患者的肾功能,延缓肾纤维化。

【关键词】 自拟益气养阴清热利湿方; 环孢素 A; 泼尼松; IgA 肾病; 肾纤维化

【中图分类号】 R256.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.12.031

IgA 肾病是临床常见的原发性慢性肾小球病变。泼尼松是临床常用的糖皮质激素,能有效降低 IgA 肾病患者的尿蛋白水平,延缓病情发展,但长期激素治疗易引起患者出现药物依赖,影响临床治疗效果^[1]。环孢素 A 是种免疫抑制剂,能调节 T 淋巴细胞功能,抑制多种细胞因子的基因表达,减轻免疫反应,降低肾小球通透性,降低蛋白尿,已广泛用于慢性肾小球病变^[2]。环孢素 A 联合泼尼松可有效改善 IgA 肾病患者的临床症状,但临床疗效不尽理想。随着中医药在 IgA 肾病研究的深入,中医药整体理念及辨证论治的优势逐渐受到广大医师的关注^[3]。笔者根据 IgA 肾病的中医病机,在环孢素 A 联合泼尼松治疗的基础上,给予自拟益气养阴清热利湿方治疗,取得了良好的治疗效果。现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2016 年 3 月~2017 年 4 月本院收治的 IgA 肾病患者 94 例,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组 47 例。研究组男 29 例,女 18 例,年龄 28~65 岁,平均(42.09±4.28)岁, BMI (24.72±2.03) kg/m², 病程

(3.09±0.45)年,空腹血糖(5.18±1.03) mmol/L, SBP (129.37±30.84) mmHg, DBP (86.25±13.09) mmHg, 按照病理 Lee 氏分型可分为Ⅲ级 17 例,Ⅳ级 30 例。对照组男 27 例,女 20 例,年龄 27~63 岁,平均(42.12±4.31)岁, BMI (24.65±2.10) kg/m², 病程(2.97±0.49)年,空腹血糖(5.21±1.05) mmol/L, SBP (129.08±30.26) mmHg, DBP (86.19±13.12) mmHg, 按照病理 Lee 氏分型可分为Ⅲ级 19 例,Ⅳ级 28 例。两组的男女比、年龄、BMI、病程、空腹血糖、SBP、DBP、Lee 氏分型对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准^[4]

全部患者经肾穿刺活检确诊为 IgA 肾病,符合《肾脏病学》中相关标准,肾小球系膜区有 IgA 沉积。连续两次尿常规检测,尿蛋白定量>1.0 g/24 h。

1.3 筛选标准

纳入标准:病理 Lee 氏分型可分为Ⅲ~Ⅳ级; Scr<150 μ mol/L,尿蛋白定量 1.0~3.5 g;全部患者自愿参加本研究,签订知情同意书。

排除标准:红斑狼疮、过敏性紫癜、乙肝、银屑病、干燥综合征等继发性 IgA 肾病;伴有其他纤维化病变、或其他肾脏病者;心、肺、肝等机体重要器官功能不全者;伴有其他急慢性感染者;6 个月激素、免疫抑制剂等相关治疗史;对本研究药物过敏者。

1.4 治疗方法

首先进行 4 周的洗脱期,口服氯沙坦钾(浙江华海药业股份有限公司,规格:50 mg,生产批号:20150412),每日

作者单位:810007 西宁,青海省第五人民医院肾脏内科

作者简介:陈永建(1970-),本科,主任医师。研究方向:肾脏内科疾病、血液净化。E-mail:3059510775@qq.com

通信作者:马晓丽(1984-),女,本科,护士长。研究方向:内科护理学。E-mail:3059510775@qq.com

1 次,每次 100 mg,密切关注患者血压的变化。然后给予环孢素 A 与泼尼松治疗。口服泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,规格:5 mg,生产批号:20151140),剂量:0.5 mg/(kg·d),每日 2 次;口服环孢素软胶囊(杭州中美华东制药有限公司,规格:50 mg,生产批号:20160132),每日 2 次,每次 50 mg。连续治疗 3 个月。

研究组:在对照组基础上,给予自拟益气养阴清热利湿方治疗。处方:黄芪 30 g、生地黄 15 g、白术 18 g、党参 12 g、墨旱莲 12 g、积雪草 9 g、女贞子 12 g、白花蛇舌草 12 g、白茅根 9 g。水煎服,取汁 300 mL,分早晚两次温服。连续治疗 3 个月。

1.5 疗效标准

参考《肾脏病学》中相关疗效标准拟定^[4],完全缓解:尿蛋白定量<0.3 g/24 h,尿蛋白检测为阴性,Scr 水平恢复正常;部分缓解:尿蛋白定量降低>50%,血清肌酐(Scr)水平恢复正常;有效:尿蛋白定量降低 25%~50%,Scr 水平稳定;无效:尿蛋白定量降低<25%,或病情加重。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 观察指标

于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5~10 mL,采用放射免疫法检测 Scr、β₂-MG、胱抑素 C(Cys-C)、尿酸(UA)的水平变化;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清转化生长因子 β₁(TGF-β₁)、成纤维细胞生长因子(FDGF)、I 型胶原蛋白(Col-I)的水平变化。

1.7 统计学处理

运用软件 SPSS 16.0 处理分析,计数资料采用百分率表示,组间对比采用χ²检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐性分析且符合正态分布,两组间对比采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对 t 检验,以 P<0.05 代表差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的疗效对比

研究组的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 两组的总有效率对比

分组	例数	完全缓解	部分缓解	有效	无效	总有效率/%
研究组	47	18	15	10	4	91.49 ^a
对照组	47	12	13	11	11	76.60

注:与对照组比较,^aP<0.05。

2.2 两组治疗前后肾功能指标对比

两组治疗前的 Scr、β₂-MG、Cys-C、UA 组间对比,差异无统计学意义(P>0.05);两组治疗后的 Scr、β₂-MG、Cys-C、UA 较治疗前均明显降低(P<0.05);治疗后,研究组的 Scr、β₂-MG、Cys-C、UA 明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.3 两组的肾纤维化指标对比

两组治疗前的 TGF-β₁、FDGF、Col-I 组间对比,差异无统计学意义(P>0.05);两组治疗后的 TGF-β₁、FDGF、Col-I 均明显降低(P<0.05);治疗后,研究组 TGF-β₁、FDGF、Col-I 降低的程度显著优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

3 讨论

中医学认为,IgA 肾病属中医“尿浊”“水肿”等范畴,此症属于本虚标实证,邪实为标,正虚为本。IgA 肾病早期以

表 2 两组治疗前后 Scr、β₂-MG、Cys-C、UA 对比($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	Scr(μmol/L)	β ₂ -MG(mg/L)	Cys-C(mg/L)	UA(μmol/L)
研究组	47				
治疗前		138.49±21.63	4.86±1.32	1.93±0.46	402.73±85.16
治疗后		67.13±12.84 ^{ab}	2.09±0.45 ^{ab}	1.02±0.28 ^{ab}	240.69±57.03 ^{ab}
对照组	47				
治疗前		136.42±22.05	4.83±1.27	1.89±0.49	397.15±90.42
治疗后		79.28±14.53 ^a	2.78±0.61 ^a	1.38±0.30 ^a	279.03±64.51 ^a

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05。

表 3 两组治疗前后 TGF-β₁、FDGF、Col-I 对比($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	TGF-β ₁ (μg/L)	FDGF(ng/L)	Col-I(ng/L)
研究组	47			
治疗前		146.02±15.26	408.74±59.13	56.17±9.22
治疗后		96.14±12.39 ^{ab}	190.65±35.04 ^{ab}	28.62±4.18 ^{ab}
对照组	47			
治疗前		143.25±15.17	406.98±60.05	55.95±9.24
治疗后		118.06±14.13 ^a	231.47±38.42 ^a	36.04±4.61 ^a

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05。

气虚为主,统摄无力,精物下泄,出现血尿、蛋白尿;然后进一步导致阴虚不足,阴虚生热,灼伤肾络,加重尿血^[5]。IgA 肾病的根本病机为气阴两虚,水湿郁久化热,阴伤化热,脾虚生湿,加之外感湿热,导致三焦湿热壅滞,脏腑功能失调。上焦壅滞则肺卫失宣;中焦壅滞则脾失健运;下焦壅滞,肾失气化;湿热蕴结成毒,浊阴弥漫。中医治疗的原则为益气养阴,清热利湿^[6]。方中黄芪能健脾补气,益气固表,升阳举陷,利尿消肿;生地黄能养阴生津,清热凉血,二药合用为君药。党参能健脾补肺、生津补血、补中益气;白术能健脾补气、利水燥湿;女贞子、墨旱莲能补肝、补肾、滋阴,四药共用为臣药;白花蛇舌草能清热解毒、通淋利湿;积雪草能清热解毒、利湿消肿;白茅根能清热利尿、凉血止血,三药合用为佐使药。全方合用,通补兼用,发挥益气养阴、清热利湿之效^[7]。现代药理研究结果表明,黄芪能增强机体免疫功能,抗癌、抗血小板聚集,可调节肾脏脂质代谢水平,改善高凝状态,促进水钠排泄,保护肾功能^[8];生地黄可调节免疫反应,抗氧化,改善肾小球上皮细胞病理变化,改善肾功能^[9];党参能增强机体免疫功能,提高血流动力学水平,增强纤维蛋白溶酶活性,抑制肾脏纤维化^[10];白术能抗菌、抗肿瘤、利尿、调节免疫功能^[11];墨旱莲、女贞子能抗肿瘤、抗氧化、保肝、调节免疫;白花蛇舌草能提高特异性免疫反应、抗炎、抗菌、利尿、抗氧化,抑制 TGF- β 1 的释放,减轻肾组织纤维化^[12]。

TGF- β 1 是多种生物学功能的细胞因子,能促进系膜细胞增殖及细胞外基质聚积,系膜细胞及细胞外基质的过度表达可促进肾小球增生、硬化,加剧肾小球纤维化的进程。TGF- β 1 的水平与 IgA 肾病情发展密切相关,是目前促纤维化最重要的因子^[13]。FDGF 是由血小板产生的多功能肽类物质,在正常健康状态下,FDGF 在血清中呈低表达,在创面愈合早期能促进成纤维细胞向创口聚集,促进创面愈合;在病理状态下,过度表达的 FDGF 能促进细胞外基质的合成及分泌,促进成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,进一步导致肾脏纤维化^[14]。胶原纤维是细胞胞外基质的主要组成成分,Col-I 主要分布于肾小囊及肾小球的粘连处,Col-I 集聚可引起肾间质纤维化^[15]。本研究结果显示,研究组治疗后 TGF- β 1、FDGF、Col-I 的水平明显低于对照组,提示自拟益气养阴清热利湿方能显著降低 IgA 肾病患者血清 TGF- β 1、FDGF、Col-I 的表达,延缓肾组织纤维化进程;研究组治疗后肾功能指标(Scr、 β 2-MG、Cys-C、UA)的改善程度明显优于对照组,表明自拟益气养阴清热利湿方能显著改善 IgA 肾病患者的肾功能。

综上所述,自拟益气养阴清热利湿方能显著提高环孢

素 A 联合泼尼松治疗 IgA 肾病的临床效果,抑制 TGF- β 1、FDGF、Col-I 等因子的表达,延缓肾组织纤维化,有效改善患者的肾功能。

参 考 文 献

- [1] 王卫军,石娟,张涛,等. 泼尼松联合 CTX 对 IgA 肾病患者疗效及肾功能指标的影响[J]. 检验医学与临床,2016,13(21):3043-3045.
- [2] 卢发菊,陈永建,杨磊. 环孢素 A 干预 IgA 肾病进展的研究[J]. 临床肾脏病杂志,2016,16(10):621-624.
- [3] 聂莉芳. IgA 肾病中医病名、证候特点及益气滋肾治法研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):1-3.
- [4] 牛凯,白晓谊,宗毅. 肾脏病学[M]. 中国科学技术出版社,2007:162-165.
- [5] 车妙琳,汤璐敏,车琳,等. IgA 肾病中医辨证与牛津病理关系 108 例临床分析[J]. 疑难病杂志,2015,20(5):476-479.
- [6] 边东,刘慧,吕哲,等. 自拟益气养阴清热利湿方药对 IgA 肾病大鼠肾脏局部激肽释放酶-激肽系统的影响[J]. 辽宁中医杂志,2016,8(4):837-839.
- [7] 黄敏,杜珍芳,翟惟凯. 益气养阴通络法治疗气阴两虚型 IgA 肾病疗效观察[J]. 陕西中医,2014,9(11):1507-1509.
- [8] 李静,王利,彭文,等. 黄芪治疗肾脏疾病的研究进展[J]. 中南药学,2017,12(1):85-87.
- [9] 邵枫,黄飞. 党参对气血亏虚型慢性肾衰竭 2~3 期患者贫血及血清纤维化指标的影响[J]. 临床肾脏病杂志,2015,8(9):555-559.
- [10] 郑晓珂,于洋,周静,等. 白术各化学拆分组分及其配伍对大鼠肾病综合征的影响[J]. 中药新药与临床药理,2016,12(4):467-474.
- [11] 樊长征,洪巧瑜. 党参对人体各系统作用的现代药理研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(10):39-43.
- [12] 王琴,侯晓强,崔向军,等. 黄芪白花蛇舌草汤对阿霉素肾病大鼠的治疗作用[J]. 长春中医药大学学报,2015,31(1):6-9.
- [13] 冷斌,尹友生,韦家智,等. IgA 肾病大鼠模型血清 IL-2 和 IL-6 变化对肾小管上皮细胞 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(5):12-16.
- [14] 王慧敏,魏玮. 成纤维细胞生长因子 23 与慢性肾脏病关系研究进展[J]. 陕西医学杂志,2016,45(7):930-932.
- [15] 聂东红. IgA 肾病肾间质纤维化患者血清胶原蛋白 I、血小板衍生生长因子、转化生长因子- β 1 水平变化及意义[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(2):63-66.

(收稿日期:2017-09-22)

(本文编辑:董历华)