

金芪茯膜汤治疗特发性膜性肾病肾虚湿瘀证 32 例

李伟, 李晓倩, 朱智峰, 瞿伟

南通市中医院肾内科, 江苏 南通 226001

摘要: **目的** 观察金芪茯膜汤对特发性膜性肾病(IMN)中肾虚湿瘀证患者临床疗效。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2020 年 1 月膜性肾病肾虚湿瘀证患者 64 例,根据随机数字表法分为对照组 32 例和观察组 32 例,两组均予以降压调脂及半量激素联合环磷酰胺等基础治疗,观察组在对照组基础上加服金芪茯膜汤,连续用药 12 周。记录两组患者治疗前后血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量(24hUTP)、血浆白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)、CD4/CD8 及估算肾小球滤过率(eGFR)的水平并进行比较。**结果** 观察组总有效率为 84.38%,对照组为 56.25%,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组患者 SCr、24hUTP 水平均较治疗前降低,观察组 SCr、eGFR、24hUTP 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组 SCr、24hUTP 水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 PT、ALB、CD4/CD8 高于治疗前($P < 0.05$),且观察组 PT、ALB、CD4/CD8 高于对照组($P < 0.05$)。两组患者均未见严重不良反应。**结论** 金芪茯膜汤治疗 IMN 肾虚湿瘀证,可有效改善患者肾功能,降低尿蛋白排泄,延长凝血酶原时间及调整免疫反应程度,安全性较好。

关键词: 特发性膜性肾病; 肾虚湿瘀证; 金芪茯膜汤; 免疫调节

中图分类号: R 256.5 R 692 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)12-1684-04

Jinqi Fumo decoction in the treatment of kidney deficiency and dampness stasis syndrome in 32 cases of idiopathic membranous nephropathy

LI Wei, LI Xiao-qian, ZHU Zhi-feng, QU Wei

Department of Nephrology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226001, China

Corresponding author: QU Wei, E-mail: quweiqq@163.com

Abstract: Objective To observe the clinical effect of *Jinqi Fumo* Decoction on kidney deficiency and dampness stasis syndrome in the patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** Sixty-four IMN patients with kidney deficiency and dampness stasis syndrome were selected from January 2015 to January 2020 and randomly divided into control group and observation group ($n = 32$, each). The basic treatment such as antihypertensive, lipid regulating and half-dose hormone combined with cyclophosphamide were given in both groups, and *Jinqi Fumo* decoction was added in observation group based on the basic treatment regimen for 12 weeks. Before and after treatment, the levels of serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), 24-hour urinary albumin (24hUTP), plasma albumin (ALB), prothrombin time (PT), CD4/CD8 and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were recorded and compared between two groups. **Results** The total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (84.38% vs 56.25%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of serum Scr, 24hUTP in control group and SCr, eGFR and 24hUTP in observation group decreased significantly compared with those before treatment, and the levels of Scr and 24hUTP in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). In observation group, the levels of serum PT, ALB and CD4/CD8 were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$) and those in control group after treatment ($P < 0.05$). No serious adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** *Jinqi Fumo* decoction could effectively improve renal function, reduce urinary protein excretion, prolong prothrombin time and adjust the degree of immune response in IMN patients with kidney deficiency and dampness stasis syndrome. It has good safety.

Key words: Idiopathic membranous nephropathy; Kidney deficiency and dampness stasis syndrome; *Jinqi Fumo* decoction; Immune regulation

Fund program: Nantong Municipal Science and Technology Plan (Guiding) Project (yyz15019)

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是以肾小球基底膜上皮细胞免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为特征的一组疾病,常分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)。其中病因尚未明确者称为 IMN,起病隐匿,主要临床表现为水肿、蛋白尿及高血压等,若不能及时采取有效措施进行控制,可能会诱发深静脉血栓及肾功能衰竭^[1]。由于本病治疗周期长,对药物的敏感性不一,目前无公认最佳治疗方案,本病在中医中无明确对应病名,常常根据临床症状归于“水肿”、“慢肾风”、“尿浊”等范畴。笔者在临床中使用协定方金芪茯苓汤治疗肾虚湿瘀型 IMN,临床收效良好。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2020 年 1 月在南通市中医院肾内科住院或门诊接受治疗的,经肾脏活检穿刺及临床辨证确诊为肾虚湿瘀证的膜性肾病患者 64 例,根据随机数表法分为两组,每组 32 例。其中对照组男 18 例,女 14 例;年龄 26 ~ 75 (52.06 ± 13.19) 岁;病程 2 ~ 96 (38.06 ± 24.45) 月。观察组男 17 例,女 15 例;年龄 23 ~ 73 (53.41 ± 13.05) 岁;病程 1 ~ 88 (34.47 ± 19.96) 月。两组患者性别、年龄、病程等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所选患者均自愿签署知情同意书者,且本研究已获得医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断与辨证标准

1.2.1 西医诊断标准 经肾脏活检穿刺符合膜性肾病患者,参照《肾脏病学》(第三版、王海燕主编)。膜性肾病一般依据光镜及电镜分期。病理分期标准根据光镜下基底膜的病变严重程度^[2]及电镜 Ehrenreich-Churg 分期法。

1.2.2 中医辨证分型标准 参考 2002 年国家药品监督管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则》制定肾虚湿瘀证诊断标准^[3]。主症:腰膝酸痛,体倦乏力,浮肿,尿浊。次症:腰痛固定或刺痛,头昏困重,耳鸣,面色晦暗,四肢酸楚或夜尿频多,多梦,大便黏滞不爽;舌脉:舌质淡红,有齿痕,苔薄白或腻,脉细涩。满足上述 2 项主症、1 项次症及 1 项舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)符合上述中西医标准者;(2)年龄 18 ~ 80 岁;(3)依从性好,配合此次研究者;(4)临床资料完整者;(5)自愿签署知情同意书者。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml · min⁻¹ ·

1.73m⁻²的肾功能衰竭患者,严重心脑血管与肝脏疾病者或精神病患者;(3)由系统性红斑狼疮、乙肝、肿瘤、药物等继发因素引起的继发性膜性肾病患者;(4)肾脏病理穿刺为不典型性膜性肾病患者;(5)对本研究所用药物过敏者。

1.4 治疗方法 两组均给予基础治疗,包括肾脏病健康宣教,饮食指导,低盐低脂优质低蛋白饮食,控制蛋白摄入 0.8 g · kg⁻¹ · d⁻¹,以优质蛋白为主;同时给予控制血压、血脂等治疗。对照组给予醋酸泼尼松(华中药业,规格:5 mg/粒,国药准字:H42021526)口服,0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,1 次/d,环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,规格:0.2 g,批准文号:H20160467)0.8 g 静脉滴注,每月 1 次;观察组在对照组治疗基础上,加服协定方金芪茯苓汤,药物组成:黄芪 30 g,金樱子 30 g,茯苓 20 g,党参 12 g,炒白术 12 g,苍术 12 g,山萸肉 6 g,当归 20 g,芡实 10 g,苡蓉 10 g,丹参 20 g,桑白皮 20 g。由南通市中医院中药房统一配置,每日一剂,分早晚餐后口服。两组均治疗 12 周。

1.5 观察指标 (1)生化指标检测:清晨空腹(禁食 10 h)静息状态采集患者治疗前及治疗 12 周时肘静脉血及尿标本,采用 Siemens Advia 2400 全自动分析仪测定血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr)、24 小时尿蛋白定量(24h-urinary total protein, 24hUTP)、血浆白蛋白(albumin, ALB)水平,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)采用希森美康 CA1500 测定。均由医院中心试验室完成检测。(2)免疫指标检测:清晨空腹(禁食 10 h)静息状态采集患者治疗前及治疗 12 周时肘静脉血液 2 ml,加入 EDTA-K2 抗凝,采用流式细胞仪(Bricyte E6)测定,均由南通市中医院中心试验室完成检测。(3)不良反应及安全性评价:统计治疗期间两组不良反应发生情况,每月监测白细胞、肝肾功能前后变化。(4)疗效判定标准:参考 2012 版 KDIGO^[4]指南。完全缓解:24 h 尿蛋白定量 < 0.3 g,血清白蛋白及肌酐均正常,临床表现完全消失;部分缓解:24 h 尿蛋白定量较基线下降 > 50% 且 24 h 尿蛋白 < 3.5 g,血白蛋白、肌酐有所改善或稳定;无效:尿蛋白定量、肌酐及血清白蛋白与治疗前比较无大改变,水肿等临床表现未消除。完全缓解 + 部分缓解计算总有效率。

1.6 统计学方法 采用 Excel 表建立基本信息资料库,后导入 SPSS 21.0 软件包进行统计分析。计量资料描述用 $\bar{x} \pm s$ 表示。经正态分布检验,组内及两组之间比较,均使用 t 检验;计数资料两组间比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比 观察组总有效率为 84.38%，对照组为 56.25%，观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 生化指标 治疗前，两组 SCr、BUN、eGFR、24hUTP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，对照组患者 SCr、24hUTP 水平均较治疗前降低，观察组 SCr、eGFR、24hUTP 水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，且观察组 SCr、24hUTP 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者凝血功能及免疫指标比较 治疗前，

表 2 两组治疗前后 SCr、BUN、eGFR、24hUTP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | SCr($\mu\text{mol/L}$) | BUN(mmol/L) | eGFR($\text{ml} \cdot \text{min} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$) | 24hUTP(g) |
|-----|----|-----|--------------------------------|------------------------|--|-------------------------------|
| 对照组 | 32 | 治疗前 | 83.02 \pm 9.48 | 6.12 \pm 1.98 | 76.87 \pm 18.43 | 3.37 \pm 1.23 |
| | | 治疗后 | 78.33 \pm 8.94 ^a | 5.71 \pm 1.65 | 81.61 \pm 18.27 | 2.18 \pm 1.30 ^a |
| 观察组 | 32 | 治疗前 | 83.94 \pm 9.84 | 6.21 \pm 1.80 | 74.96 \pm 16.65 | 3.83 \pm 1.36 |
| | | 治疗后 | 72.78 \pm 8.48 ^{ab} | 5.80 \pm 1.35 | 88.22 \pm 18.01 ^a | 1.53 \pm 1.13 ^{ab} |

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

表 3 两组治疗前后血清 PT、ALB、CD4/CD8 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | PT(mg/L) | CD4/CD8 | ALB($\mu\text{g/L}$) |
|-----|----|-----|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 对照组 | 32 | 治疗前 | 10.49 \pm 0.88 | 1.44 \pm 0.38 | 26.82 \pm 3.91 |
| | | 治疗后 | 10.78 \pm 0.75 | 1.52 \pm 0.34 | 29.07 \pm 3.89 |
| 观察组 | 32 | 治疗前 | 10.48 \pm 1.36 | 1.45 \pm 0.41 | 25.71 \pm 3.92 |
| | | 治疗后 | 11.37 \pm 1.17 ^{ab} | 1.70 \pm 0.34 ^{ab} | 31.53 \pm 5.20 ^{ab} |

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

3 讨论

IMN 发病率近年来逐渐升高，蛋白尿是 IMN 预后的影响因素，是评价 IMN 病情的主要观察指标^[5]。大量蛋白尿加重足细胞损伤，诱发免疫应答，激活补体，引起肾小球硬化或间质纤维化^[6-7]，因此长期有效降低尿蛋白定量，能减少并发症，降低慢性肾功能衰竭发生率。

中医药治疗 IMN 有着不可替代的独特优势和切实疗效。陈以平教授在多年临床基础上总结出贯穿膜性肾病始终的虚、湿、瘀、热四大病机^[8]，治疗 IMN 多从脾虚湿热、瘀阻脉络入手，采用益气清热、利水渗湿、活血化瘀等治法^[9]。笔者认为本病肾虚为本，湿热瘀血为标，多年临床工作中观察到大部分 IMN 主要以肾失温煦，固摄无权，水液运化失司，化生湿邪，日久瘀滞，湿瘀阻络，缠绵难愈，自拟金芪茯苓汤，治拟固本培元，祛湿消肿，活血化瘀为主。方中生黄芪归脾肾经，具有补气升阳，益气固表，利水消肿等功效，能“大补肾脏元气”，现代多项药理研究证实黄芪含有黄芪多糖、皂甙、黄芪甲苷、黄酮等多种有效成

两组患者 PT、ALB、CD4/CD8 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，观察组患者血清 PT、ALB、CD4/CD8 高于治疗前($P < 0.05$)，且观察组 PT、ALB、CD4/CD8 高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应 两组患者均未见严重不良反应。

表 1 两组临床疗效对比 (例)

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 | 总有效率(%) |
|------------|----|------|------|----|---------|
| 对照组 | 32 | 2 | 16 | 14 | 56.25 |
| 观察组 | 32 | 9 | 18 | 5 | 84.38 |
| χ^2 值 | | | | | 6.063 |
| P 值 | | | | | 0.014 |

份，尤其与白术配伍，可以提高黄芪甲苷等有效成分含量，在肾脏病治疗中可以通过调节免疫、抑制炎症反应、改善细胞代谢、影响肾脏血流动力学、抑制氧化应激反应而提高血白蛋白的合成、改善脂质代谢等作用^[10-12]。金樱子归肾、膀胱、大肠经，味酸而涩，功专固摄，具有抗氧化、抑菌、抗炎、改善肾功能、提高机体免疫力、降血糖、降血脂、抗肿瘤等作用^[13]，与芡实联用可益肾固精^[14]，研究证实芡实可以减少患者的蛋白尿，并且可以减少大鼠 BUN、Scr、尿白蛋白排泄率等的表达，使肾脏病理损伤显著好转^[15]。茯苓味甘而淡，既可祛邪，又可扶正，利水而不伤正气，实为利尿消肿之要药，配以党参、炒白术健脾渗湿，当归活血行气。苍术辛散苦燥，长于祛湿，山萸肉补益肝肾，益精助阳，丹参活血祛瘀，桑白皮利水消肿等。诸药合用，共奏补肾活血，祛湿消肿，活血化瘀之功效。

本研究结果显示，两组患者治疗后，肾功能、尿蛋白定量、凝血指标及 T 细胞亚群均有所改善。且与对照组相比，观察组治疗后肾小球滤过滤、尿蛋白定量及 T 细胞亚群改善更显著，提示金芪茯苓汤可能通过调整体内免疫的表达，减少足细胞损伤，降低尿蛋白，从而起到肾脏保护作用。但中医药治疗往往呈多靶点疗效，其作用较复杂，本研究样本量偏少，具体机制有待进一步的深入探索。

参考文献

- [1] 姚霞娟,胡宏,张英姿.不同分期特发性膜性肾病的临床病理特点和体会[J].中国临床研究,2016,29(6):760-763.

- [2] 史玉洁, 翁亚茜. 膜性肾病的病理学特点及诊断[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1020-1023.
- [3] 刘瑶, 李伟. 慢性肾小球肾炎的中医病机与微观辨证研究探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(6): 1062-1067.
- [4] 于澈, 王荣. 特发性膜性肾病诊疗指南解读[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(8): 575-576.
- [5] 李敏侠, 邱强, 魏日胞, 等. 成人特发性膜性肾病的预后分析[J]. 军事医学, 2012, 36(5): 392-394.
- [6] 安梦丽, 何平. 足细胞损伤的机制及与肾小球疾病的关系研究进展[J]. 中国临床研究, 2018, 31(10): 1427-1431.
- [7] Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy[J]. J Clin Invest, 2016, 126(7): 2519-2532.
- [8] 向玲, 邓跃毅, 刘旺意, 等. 邓跃毅教授活血化瘀法治疗膜性肾病经验荟萃[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 189-191.
- [9] 张春崧, 杨铭, 陈以平. 数据挖掘技术辅助的陈以平治疗特发性膜性肾病用药规律研究[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(8): 13-17.
- [10] 张建伟, 庞帼敏, 麦国荣, 等. 黄芪白术配伍前后黄芪化学成分分析研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 3154-3157.
- [11] 吴娇, 王聪. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(9): 755-760.
- [12] 唐冕, 许晓芬. 药用黄芪皂苷类化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 117-122.
- [13] 陈倩, 李娜, 张雨林, 等. 金樱子的研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(19): 106-110.
- [14] 谭霞, 刘喜平, 陈卫东. 张锡纯运用芡实经验探赜[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(17): 59-60, 63.
- [15] 王晶, 张晓东, 方敬爱, 等. 芡实含药血清对高糖干预小鼠肾小球足细胞 nephrin 与 α -SMA 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(10): 888-890.

收稿日期: 2020-04-01 修回日期: 2020-04-26 编辑: 王宇

(上接第 1683 页)

- [2] 吴湘华, 孙翠凤. 自拟清肠排毒汤对急性溃疡性结肠炎(大肠湿热证)免疫功能和炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(10): 1942-1944.
- [3] 赵翠丽, 张丽雯, 杨以超. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作 30 例[J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 31-33.
- [4] 王国庆, 魏文红, 杨杰. 甘草泻心汤对溃疡性结肠炎患者血浆 IL-17、IL-23 水平的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 25-28.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 763-781.
- [6] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 242-249.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 891-895.
- [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: 58-60.
- [9] 李淑红, 刘华一, 唐艳萍. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作的效果[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(10): 1427-1430.
- [10] 魏永辉. 清化通络方治疗溃疡性结肠炎急性期(湿热瘀阻证)的临床观察[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 674-676.
- [11] 朱成慧, 吕冠华, 孙希良, 等. 中药溃结康丸治疗急性期溃疡性结肠炎(脾虚湿蕴证)临床效果观察及对血清炎症因子影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 114-117.
- [12] 李倩, 周铭心. 基于二次文献的溃疡性结肠炎证候分析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1236-1239.
- [13] Lee JY, Kim JS, Kim JM, et al. Simvastatin inhibits NF-kappaB signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates acute murine colitis[J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(2): 241-248.
- [14] 董晴, 陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2): 32-34.
- [15] 王利红, 唐文照, 辛义周. 黄连中生物碱成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(4): 389-392.
- [16] 武涛, 相芳, 刘静. 黄连水煎液对实验性大鼠溃疡性结肠炎治疗作用的研究[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(1): 28-31, 61.
- [17] 魏华, 彭勇, 马国需, 等. 木香有效成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(3): 613-620.
- [18] 李骏豪. 黄连木香配伍对溃疡性结肠炎大鼠模型干预作用及相关机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.

收稿日期: 2020-02-14 修回日期: 2020-05-02 编辑: 叶小舟