

引用:高欣,杨薪博,田耘,等. 益肾化瘀汤联合替米沙坦治疗进展性 IgA 肾病临床研究[J]. 现代中医药,2024,44(3): 78-82.

益肾化瘀汤联合替米沙坦治疗进展性 IgA 肾病临床研究^{*}

高欣¹ 杨薪博^{1**} 田耘² 陈芙煜³ 王泓潮³ 蒲碧蓉¹

(1. 陕西中医药大学第二附属医院,陕西 咸阳 712046;2. 陕西省中医医院,陕西 西安 710003;
3. 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 观察益肾化瘀汤对进展性 IgA 肾病(气阴两虚兼血瘀证)的临床疗效,为益肾化瘀汤治疗 IgA 肾病提供临床依据。方法 选取符合标准的 IgA 肾病患者 39 例,随机分为对照组 21 例和治疗组 18 例,对照组口服替米沙坦,治疗组采用替米沙坦联合益肾化瘀汤,每日 2 次,两组各治疗 24 w,通过比较中医临床症状综合评分、中医证候疗效、24 h 尿蛋白定量值、血清 CRE、eGFR 和 ALB 水平,评估进展性 IgA 肾病(气阴两虚兼血瘀证)的治疗效果。结果 所有指标之前前对比均无统计学差异,具备可比性($P>0.05$);治疗后:①中医临床症状综合评分:4 w、12 w、24 w 时,两组中医临床症状评分均降低,治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。②中医证候疗效:对照组和治疗组的有效率分别为 38.10%、4.44%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。③24 h 尿蛋白定量值:4 w、12 w、24 w 时对比治疗前显著下降,且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。④血清 CRE、eGFR 水平:12 w、24 w 时,治疗组血清 CRE 水平显著低于对照组($P<0.05$),治疗组血清 eGFR 水平显著高于对照组($P<0.05$)。⑤血清 ALB 水平:治疗 4 w、12 w、24 w 时,两组的血清 ALB 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 益肾化瘀汤联合替米沙坦治疗进展性 IgA 肾病(气阴两虚兼血瘀证)可改善症状,临床疗效较确切。

关键词:进展性 IgA 肾病;益肾化瘀汤;气阴两虚兼血瘀型;随机对照

中图分类号:R256.5

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)03-0078-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2024.03.015

IgA 肾病作为一种常见的慢性肾脏疾病,其特点是肾小球内 IgA 抗体的异常沉积,导致肾脏功能逐渐受损^[1-2]。这种疾病的病程进展缓慢,但随着时间的推移,可能会发展为肾功能衰竭^[3-4],给患者的健康和生活质量带来严重威胁。

在治疗 IgA 肾病的进程中,传统的药物治疗方法虽然能够缓解症状,但对于疾病的长期控制和肾功能的保护仍存在局限^[5-7]。因此,寻找更为有效的治疗方法,对于改善患者的预后具有重要意义。

益肾化瘀汤具有改善肾脏微循环和减轻病理损伤的作用,而替米沙坦作为一种现代药物,能够有效控制高血压,减缓肾脏病变的进展。通过联

合应用这两种治疗方法,本研究旨在探索更为有效的治疗策略,以期 IgA 肾病患者带来更好的治疗效果和生活质量。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 西医诊断:参照王海燕主编的《肾脏学》第四版 IgAN 病理诊断标准为:其特征是肾活检免疫病理显示在肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫复合物沉积,以肾小球系膜细胞和基质增生为基本组织学改变。慢性肾脏病、肾活检病理诊断为原发性 IgAN 患者^[9-12]。

中医诊断:参照《IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南》中气阴两虚兼血瘀证型的相关内容。临床表现多为水肿、血尿、泡沫尿,腰痛

* 基金项目:陕西省中医药管理局项目(2021-PY-006)

** 通讯项目:杨薪博,硕士,副主任医师。E-mail:yx152528@126.com

等症状,多兼有乏力、腰部酸困不适、耳鸣、舌质红或淡,或舌下络脉瘀滞,脉弱、细或沉^[13-15]。

1.2 纳入标准 ①3 年内经肾活检病理诊断为原发性 IgAN、Lee 氏分级 II-IV 级。②年龄 8 ~ 65 周岁,性别不限。③1 血压正常或高血压患者控制血压≤140/90 mmHg。④尿蛋白定量≥0.5 g·24 h⁻¹, <3.5 g·24 h⁻¹。⑤血肌酐<265.2 μmol·L⁻¹ (3 mg·dL⁻¹)。⑥中医症状符合水肿、血尿、泡沫尿,腰痛等,兼有乏力、腰部酸困不适、耳鸣、舌质红或淡,或舌下络脉瘀滞,脉弱、细或沉。⑦签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①对替米沙坦或中药成分过敏的患者;②严重低血压、高血糖、糖尿病、免疫系统发疾患,或合并多种慢性疾病需要长期服药者;③合并肿瘤、严重感染或其他严重疾病的患者;④处于妊娠期、哺乳期或计划妊娠的患者;⑤3 个月内曾使用肾上腺皮质激素或免疫抑制剂(包括雷公藤)的患者。⑥精神异常、依从性很差的患者。

1.4 剔除标准 4 w 内洗脱期内有下列情况之一的,退出试验,对其不进行随访和进一步评价。①血肌酐>基线值 150% (1 周内 2 次检查血肌酐均>基线值 150%)。②血钾>5.5 mmol·L⁻¹ (3 天内 2 次检查血钾>5.5 mmol·L⁻¹)。③病人不愿意继续参加试验。

1.5 治疗方法 本研究使用临床病例收集的形式和随机对照临床研究方法,并通过医院伦理委员会批准(BA2023004),为排除前期治疗带来的差异,对所有患者进行 4 w 的洗脱期。洗脱方法:所有患者按照按照 IgAN 的标准化治疗,并加用替米沙坦 40 mg 口服,每天一次,暂不采用中药治疗。洗脱期满后,其中 1 例因为放弃治疗被剔除,3 例患者未能完成洗脱周期的治疗;对符合标准的 39

例患者随机分为治疗组 18 例,对照组 21 例。洗脱期满后进入治疗期,治疗期 24 w,治疗周期重新计算。在不同时间点(0 w、4 w、12 w、24 w)观察中医临床症状综合评分、中医证候疗效、24 h 尿蛋白定量值、血清 CRE、eGFR 水平、血清 ALB 水平和安全性指标。并同时收集门诊编号、住院编号、姓名、性别、年龄。对照组(21 例)口服替米沙坦(生产厂家:苏州东瑞制药有限公司,国药准字号:HJ20171271)40 mg·d⁻¹,每天一次。治疗组(18 例)以益气养阴化瘀为原则,口服替米沙坦 40 mg·d⁻¹联合益肾化瘀汤,益肾化瘀汤处方:黄芪 30 g,山药 15 g,山萸肉 15 g,金樱子 20 g,仙灵脾 15 g,丹皮 15 g,泽泻 15 g,姜黄 15 g,僵蚕 15 g,赤芍 15 g,茯苓 15 g,丹参 15 g,院内制剂中心统一煎制,每剂煎两次,药液混匀,分装两袋,每袋 250 mL。每次一袋,早晚各服一次。

1.6 统计学方法 使用 IBM SPSS statistics 26 统计分析软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用两独立样本 *t* 检验或两样本秩和检验、组内比较用配对样本 *t* 检验或配对样本秩和检验。计数资料比较用卡方检验。等级资料比较用秩和检验。以 *P*<0.05 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 病例完成情况 本研究病例洗脱后剔除 1 例,脱落 3 例;符合入选标准的病例共 39 例,随机分为治疗组 18 例,对照组 21 例;结局指标的评估中治疗前两组的差异均无统计学意义,不单独列出讨论。

2.2 中医临床症状及体征评分比较 治疗后,两组临床症状均明显改善。且治疗组在第 4 w、12 w、24 w 时临床症状综合评分显着低于对照组同时期对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 中医临床症状及体征评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前(0 w)	治疗后(4 w)	治疗后(12 w)	治疗后(24 w)
治疗组	18	67.89±12.25	50.56±9.59 *	37.39±8.14 *	16.11±5.53 *
对照组	21	64.29±9.46	57.00±7.11	51.05±7.98	39.90±13.77
<i>t</i>	—	1.036	2.406	5.281	6.864
<i>P</i>	—	0.307	0.021	0.000	0.000

注:与对照组相比,**P*<0.05

2.3 中医证候疗效评价 治疗组在改善中医症状方面较对照组有明显优势,且随着时间的延长,

其在改善症状方面作用疗效愈好。对照组、治疗组有效率分别是 38.10%、94.44%,两组比较差异

有统计学意义 ($P<0.05$)。说明益肾化瘀汤联合 ARB 类药物 (替米沙坦) 治疗进展性 IgA 肾病气阴两虚兼血瘀型可改善症状,临床疗效较确切。见表 2。

2.4 24 h 尿蛋白定量值 治疗后两组患者的 24UTP 水平均呈现进行性下降趋势,但治疗组患者在 4 w、12 w、24 w 的 24UTP 显著低于对照组 (P 均 <0.05),表明益肾化瘀汤联合 ARB 类药物 (替

米沙坦)可以有效降低尿蛋白水平的作用,且治疗效果与服用时间呈正相关。见表 3。

表 2 中医证候疗效评价 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	临床痊愈	显效	有效	无效	有效率 (%)
治疗组	18	2(11.11)	9(50.00)	6(33.33)	1(5.56)	94.44
对照组	21	0(0)	1(5.76)	7(33.33)	13(61.90)	38.10
χ^2						13.374
<i>P</i>						<0.001

表 3 24UTP 水平 ($\bar{x}\pm s, \text{mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)

组别	<i>n</i>	治疗前 (0 w)	治疗后 (4 w)	治疗后 (12 w)	治疗后 (24 w)
治疗组	18	1702.06±404.35	1349.5±214.23 *	1146.28±167.64 *	942.06±304.33 *
对照组	21	1849.00±394.50	1568.0±240.92	1329.14±280.53	1154.90±165.43
<i>t</i>	—	1.146	2.971	2.418	2.767
<i>P</i>	—	0.259	0.005	0.021	0.009

注:与对照组相比, * $P<0.05$

2.5 血清 CRE、eGFR 水平 治疗前,两组的血清 CRE、eGFR 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 12 w、24 w,治疗组血清 CRE 水平显

著低于对照组 ($P<0.05$),治疗组血清 eGFR 水平显著高于对照组 ($P<0.05$)。结果显示治疗组在降低 CRE、改善 eGFR 方面有明显的效果。见表 4。

表 4 血清 CRE、eGFR 水平 (采用简化的 MDRD 公式计算) ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 CRE 水平				血清 eGFR 水平			
		治疗前 (0 w)	治疗后 (4 w)	治疗后 (12 w)	治疗后 (24 w)	治疗前 (0 w)	治疗后 (4 w)	治疗后 (12 w)	治疗后 (24 w)
治疗组	18	79.67±15.71	75.00±11.98	65.11±5.42 *	60.43±7.65 *	100.89±16.33	104.72±11.14	113.72±8.67 *	122.94±9.45 *
对照组	21	79.48±9.05	76.48±6.18	70.67±4.65	65.43±7.65	98.67±8.49	101.10±9.50	107.57±8.13	114.19±9.00
<i>t</i>	—	0.047	0.494	3.445	2.438	0.544	1.098	2.284	3.113
<i>P</i>	—	0.963	0.624	0.001	0.020	0.589	0.279	0.028	0.004

注:与对照组相比, * $P<0.05$

2.6 血清 ALB 的水平 大多数临床研究中血清白蛋白显著升高的时间中位数为 8 w;与本次研究时间偏短有关或与 IgA 肾病自身特点即大量蛋白

尿,不出现肾综表现有关^[15]。治疗 4 w、12 w、24 w 时,两组的血清 ALB 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 血清 ALB 比较 ($\bar{x}\pm s, \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	<i>n</i>	血清 ALB 水平			
		治疗前 (0 w)	治疗后 (4 w)	治疗后 (12 w)	治疗后 (24 w)
治疗组	18	31.67±2.40	32.17±1.79 *	32.11±1.45 *	31.67±2.30 *
对照组	21	32.67±2.40	32.71±1.53	32.62±1.53	32.24±1.79
<i>t</i>	—	0.627	1.168	1.058	0.873
<i>P</i>	—	0.535	0.250	0.297	0.389

注:与对照组相比, * $P<0.05$

2.7 安全性分析 两组患者 24 w 临床观察前后白细胞、肝功能、血常规及尿常规、胸片检查无明显差异。两组患者治疗期间无不良反应发生。两

组患者 24 w 临床观察前后白细胞、肝功能、血常规及尿常规、胸片检查无明显差异。

3 讨论

依据 IgAN 的临床表现,可归属于中医学的“水肿”“血尿”“尿浊”等疾病范畴,IgA 肾病的病位在肾,中医理论中肾气主封藏固摄,且肾气为一身之元气,具备气化蒸腾的作用,肾气不足,固摄失司,精微物质外泄,临床表现为蛋白尿、血尿;肾气蒸化不足,水液积聚则患者出现水肿。气虚导致血液运行缓慢,加之阴虚内热进一步煎熬津液,血液粘稠,加重血瘀。除此之外,肾阴亏虚是 IgAN 的一个重要病理基础。肾阴不足,阴虚则生内热,热邪灼伤肾络,可导致血尿等症状出现,肾阴亏虚也会影响肾的固摄功能,导致蛋白尿等表现加重。另外,肾气亏虚,气化失司,水湿之邪停聚;肝脾疏泄不利,津液停聚,可导致痰瘀发生,浊毒内蕴,临床表现为血肌酐升高。在治疗 IgAN 时,中医通常会根据患者的具体病情,综合运用益气养阴、健脾益肾、活血化瘀等方法,以调节患者的阴阳平衡,改善肾脏功能,恢复精微物质代谢,使痰湿浊邪得以清除,脉络畅通,气血津液归于正化,血瘀症状减轻,从而达到治疗疾病的目的^[14-15]。

IgAN 的现代医学病理机制相当复杂,其中 IgA 免疫复合物清除障碍、肾脏系膜细胞参与炎症反应,导致大量复合物沉淀于肾脏内,最终引发疾病是主要的原因。但近年来,科学界还提出了 IgA 肾病发病的“四重打击”学说,核心致病途径包括抗原递呈和表达(MHC 区域)、黏膜免疫和天然免疫以及补体系统^[16]。由于机制的复杂性和临床表现的多样性,IgAN 目前尚缺乏疗效确切的统一治疗方案,而研究显示中医对气阴两虚兼血瘀性 IgAN 效果明显,针对病程中不同阶段的特点辨证治疗,通过益气健脾兼以活血化瘀法治疗,能够调整机体的免疫机能,改善患者的临床症状,较好地缓解症状^[17]。

本研究结果表明本方剂联合 ARB 可以有效控制临床症状,提升治疗总效果。而治疗组较对照组在控制蛋白尿方面更具有优势,通过治疗组干预,降低蛋白尿疗效显著。另外,治疗组在降低 CRE、改善 eGFR 等方面有明显的效果及优势,且随着时间延长,治疗效果亦可有相应的提升。治疗前后血清 ALB 变化不明显,与本次研究时间偏

短及 IgAN 低蛋白血症不典型有关。

本病患者临床表现多为血尿、蛋白尿、乏力腰部酸困不适,舌下络脉瘀滞等,多属于气阴两虚兼血瘀之征象^[18-21],以益气健脾兼以活血化瘀法切中病机^[22-24]。本方中黄芪、山药为君药,黄芪补气健脾,且有利水消肿、消除尿浊之效^[25],可以治疗脾失健运之气虚、水液代谢异常等症状。山药补肺脾肾,益气亦可固涩精微,对于减少精微物质外泄具有一定作用^[26]。姜黄、丹参、赤芍、山茱萸为臣药,丹参、赤芍合用活血祛瘀滋阴养血,通经化瘀,姜黄亦有破血行气,通络之效;山茱萸补益脾肾,收涩固脱,与前药合用有的放矢,活血不忘收涩,防止活血太过而致血溢脉外,减少精微物质外泄;金樱子、仙灵脾均为佐药,均能益肾固涩精微^[27],仙灵脾补肾阳,对于肾阴亏虚封藏失司导致精微物质下泄作用明确^[28-30]。僵蚕为使药,起到增强君药疗效同时也对主要兼证络脉瘀阻亦有作用^[31]。

益肾化瘀汤联合替米沙坦治疗进展性 IgAN (气阴两虚兼血瘀证)疗效可靠且安全性好,而且服用方便,是便于临床推广应用的 IgAN 新的中西医结合诊疗方案。然而本次临床观察样本量少、病源集中于某一省份、有地域上差距。在以后的研究探索中应扩大样本容量,进行大样本、多中心的临床随机对照研究。另外观察时间较短,无法获知后期的治疗情况及远期的治疗效果,在以后的研究者中观察时间应延长。研究结果显示血清白蛋白水平组间无显著差异,而临床中观察一般血清白蛋白显著升高时间中位数为 8 w,或与 IgAN 大量蛋白尿,不出现肾综表现有关^[15]。

参考文献

[1] MORIYAMA T. Clinical and histological features and therapeutic strategies for IgA nephropathy [J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2019, 23(9):1089-1099.

[2] ZHANG L, LIU XS, PASCOE EM, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with IgA nephropathy: a multi-centre registry study [J]. Nephrology, 2016, 21(5):387-396.

[3] BARBOUR SJ, REICH HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy [J]. American Journal of Kidney

- Diseases,2012,59(6):865-873.
- [4] LIU YY, HU QF, SHEN P, et al. Clinical and pathological analysis of IgA nephropathy with chronic renal failure[J]. Renal Failure, 2016, 38(9):1347-1352.
- [5] None. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy [J]. Kidney International Supplements, 2012, 2(2):209-217.
- [6] TAN JX, DONG LQ, YE DH, et al. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: a network meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2020, 10:6062.
- [7] SARCINA C, TINELLI C, FERRARIO F, et al. Corticosteroid treatment influences TA-proteinuria and renal survival in IgA nephropathy [J]. PLoS One, 2016, 11 (7): e0158584.
- [8] WANG WM, CHEN N. Treatment of progressive IgA nephropathy: an update [J]. Contributions to Nephrology, 2013, 181:75-83.
- [9] 王海燕, 赵明辉. 肾脏病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [10] CORESH J, ASTOR BC, GREENE T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2003, 41(1):1-12.
- [11] DONADIO JV, GRANDE JP. IgA nephropathy [J]. New England Journal of Medicine, 2002, 347(10):738-748.
- [12] 张宏. IgA 肾病诊断治疗进展[J]. 北京医学, 2012, 34(4):248-250.
- [13] 陈小丽, 钟丹. IgA 肾病中医药研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2007, 27(6):992-993.
- [14] 郭从容. IgA 肾病辨治的中西医结合研究[J]. 天津中医药, 2008, 25(3):260-262.
- [15] 黎惠芸. 185 例 IgA 肾病患者临床表现病理分期与中医证候相关性分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011: 7-10.
- [17] 张颖娟, 秦伟, 樊均明. 家族性 IgA 肾病[J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(2):287-290.
- [18] 张李博, 王瑶, 吴金鸿, 等. 刘光珍教授从“瘀”论治 IgA 肾病经验浅析[J]. 河北中医, 2020, 42(12):1781-1784.
- [19] 齐宝芳, 邱幸凡, 李娜. 从脏虚络痹论治慢性腰肌劳损理论探析[J]. 中医研究, 2011, 24(10):10-12.
- [20] 何琳, 孔庆歆. IgA 肾病血尿的中医证治[J]. 中国全科医学, 2010, 13(21):2399-2400.
- [21] 薛冰清, 孔薇. 孔薇辨治 IgA 肾病血尿经验[J]. 山西中医, 2023, 39(8):4-6.
- [22] 贾利宁, 杨阳, 高明, 等. 六味地黄汤联合来氟米特、泼尼松治疗大鼠 IgA 肾病的研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(3):372-375.
- [23] 夏嘉, 何立群. IgA 肾病中医药治疗现状[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(5):453-454.
- [24] 赵天才. 杜雨茂教授治疗肾脏病中医策略[J]. 现代中医药, 2022, 42(4):70-78.
- [25] 徐进, 蒋春波. 中药黄芪治肾病“机理”说[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(2):127-131.
- [26] 沈晓琼, 姜嫄嫄, 沈存, 等. 赵文景教授运用中医药治疗 IgA 肾病经验撷英[J]. 四川中医, 2023, 41(8):13-17.
- [27] 于萧, 孔旋, 刘俊, 等. 益气活血利水法治疗特发性膜性肾病临床研究[J]. 现代中医药, 2022, 42(2):79-83.
- [28] 张红, 刘念, 李征. 淫羊藿苷对实验性 IgA 肾病大鼠的作用及相关机制[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1):73-78.
- [29] 张丽敏, 司远, 张昱. 单味中药及有效成分防治肾脏纤维化的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(1):142-148.
- [30] 卢程程, 王东, 王亿平. 中医药治疗 IgA 肾病研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(4):158-161.
- [31] 张单单, 吴雪华, 谢丽萍, 等. 虫类药在慢性肾脏病应用进展[J]. 光明中医, 2023, 38(16):3252-3256.

(修回日期:2024-03-19 编辑:巩振东)