

参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司在特发性膜性肾病治疗中的应用研究

许浩辉

(河南省许昌市中医院内三科 许昌 461000)

摘要:目的:探究参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司在特发性膜性肾病治疗中应用的效果。方法:采用前瞻性随机试验方法,选取在许昌市中医院就诊的特发性膜性肾病患者 70 例,依据随机数字表法分为对照组和观察组,各 35 例。对照组给予甲泼尼龙联合他克莫司治疗,观察组在对照组基础上加用参芪地黄汤治疗。两组疗程 6 个月。对比两组治疗 6 个月后疗效;比较两组治疗前、治疗 6 个月后肾功能指标[24 h 尿蛋白、血肌酐(SCr)、血清尿素氮(BUN)]及血清白蛋白;比较两组治疗期间不良反应发生率。结果:治疗 6 个月,观察组治疗总有效率 94.29%,高于对照组的 74.29%($P<0.05$);治疗 6 个月,两组血清白蛋白均较治疗前升高,且观察组高于对照组;两组 24 h 尿蛋白、SCr 及 BUN 均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司用于特发性膜性肾病效果较好,可有效提高患者血清白蛋白水平,降低 24 h 尿蛋白,有利于促进患者肾功能恢复,且不会增加不良反应发生率,安全性较好。

关键词:特发性膜性肾病;参芪地黄汤;甲泼尼龙;他克莫司;肾功能

中图分类号:R593.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.013

特发性膜性肾病主要临床表现为蛋白尿、水肿等,具有疾病进展缓慢、病程较长、易反复发作等特点,部分患者最终会发展为慢性肾功能衰竭,只能通过血液透析甚至肾移植治疗,预后较差^[1]。现阶段西医治疗主要采用激素及免疫抑制剂治疗特发性膜性肾病。甲泼尼龙及他克莫司是治疗该疾病的常用药物,可以发挥抗炎、抑制免疫作用,能有效减轻患者的蛋白尿症状^[2]。但长期使用激素治疗患者可能会产生依赖性,且单用西药治疗不利于患者疾病控制,需联合中药治疗以强化治疗效果。中医学认为特发性膜性肾病病机以脾肾亏虚为本,气阴两虚为本虚,水热互结、瘀阻血脉为标实,治疗应以益气补虚为主。参芪地黄汤可滋肾健脾,常用于脾肾不足证治疗,并取得了一定效果^[3]。本研究分析参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司治疗特发性膜性肾病的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经许昌市中医院医学伦理委员会批准[编号:伦审 2018(103)号]。采用前瞻性随机试验方法,选取 2018 年 3 月至 2020 年 2 月于

我院就诊的特发性膜性肾病患者 70 例,依据随机数字表法分为对照组与观察组,每组 35 例。对照组男 22 例,女 13 例;病程 3~35 个月,平均(16.38±3.27)个月;年龄 39~73 岁,平均(54.32±4.65)岁。观察组男 23 例,女 12 例;病程 3~34 个月,平均(16.32±3.24)个月;年龄 40~73 岁,平均(54.33±4.61)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 西医参照《肾脏病学(第 3 版)》^[4]中特发性膜性肾病相关诊断标准;中医参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]内气阴两虚证标准,主症面色无华、少气乏力、手足心热、腰痛浮肿;次症口干咽燥、精神萎靡,舌质红或偏红,少苔,脉细或弱。

1.3 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合上述中、西医诊断标准;近期末接受其他相关治疗;可耐受本研究用药。(2)排除标准:合并狼疮性肾炎、乙肝相关肾损害等继发性肾病;合并严重心血管疾病;对本研究所用药物过敏;合并严重感染或营养不良。

1.4 治疗方法 对照组口服甲泼尼龙片(批准文号 H20150245),初始剂量为 0.4 mg/(kg·d),患者症状

稳定后可逐渐减量,最佳维持剂量为 8~12 mg/d;餐前 1 h 口服他克莫司胶囊 (国药准字 H20084522), 0.05 mg/(kg·d),分 2 次服用,血药浓度维持在 5~10 ng/ml。如患者血药浓度偏低,需适当增加剂量,单日最大剂量为 0.15 mg/kg。两药均连用 6 个月。观察组在对照组基础上联合参芪地黄汤治疗。方剂组成:人参 6 g、黄芪 15 g、熟地黄 15 g、山药 15 g、泽泻 12 g、茯苓 12 g、牡丹皮 9 g、山茱萸 9 g、甘草 6 g。加水 500 ml 煎煮,去渣取汁 200 ml。每日 1 剂,早晚分服。连续治疗 6 个月。

1.5 观察指标 (1)临床疗效:依据《中药新药临床研究指导原则》^[9]评定患者治疗 6 个月后疗效,按中医主、次症轻重程度分别记为 0、1、2、3 分,中医证候评分为各证候评分之和。中医证候评分减少超过 60%及以上为显效;中医证候评分减少 30%~59%为有效;中医证候评分减少低于 30%为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)肾功能指标及血清白蛋白:取患者治疗前、治疗 6 个月后的空腹肘静脉血各 5 ml,3 500 r/min 离心 10 min,取血清,以全自动生化分析仪(沈阳万泰医疗设备有限责任公司,OTA-400)检测血清白蛋白水平。收集患者 24 h 内全部尿液,以双缩脲法检测患者 24 h 尿蛋白水平。取备用血清,以酶联免疫吸附法检测两组血肌酐(Serum Creatinine, SCr)、血清尿素氮(Blood

Urea Nitrogen, BUN)水平,试剂盒均购自上海凯创生物技术有限公司。(3)不良反应发生情况:比较两组治疗期间心动过速、血管水肿、消化道出血、皮肤瘀斑等不良反应发生率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS25.0 软件处理数据。计数资料用%表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率为 94.29%,高于对照组的 74.29%($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	35	18(51.43)	15(42.86)	2(5.71)	33(94.29)
对照组	35	10(28.57)	16(45.71)	9(25.71)	26(74.29)
$Z\chi^2$		2.446			5.285
<i>P</i>		0.015			0.022

2.2 两组肾功能指标及血清白蛋白水平比较 治疗前,两组血清白蛋白、24 h 尿蛋白、SCr、BUN 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月,两组血清白蛋白均较治疗前升高,且观察组高于对照组;两组 24 h 尿蛋白、SCr 及 BUN 均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组肾功能指标及血清白蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)						
时间	组别	<i>n</i>	血清白蛋白(pg/L)	24 h 尿蛋白(g/d)	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
治疗前	观察组	35	24.26± 5.62	7.82± 0.87	65.26± 3.45	5.67± 0.58
	对照组	35	24.32± 5.45	7.85± 0.85	65.32± 3.62	5.62± 0.55
	<i>t</i>		0.045	0.346	0.071	0.370
	<i>P</i>		0.964	0.731	0.944	0.713
治疗 6 个月	观察组	35	32.27± 6.22	3.08± 0.66	58.27± 2.12	4.66± 0.37
	对照组	35	28.15± 5.13	4.22± 0.68	61.35± 2.34	4.97± 0.33
	<i>t</i>		3.023	7.375	5.771	3.699
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]						
组别	<i>n</i>	心动过速	血管水肿	消化道出血	皮肤瘀斑	合计
观察组	35	3(8.57)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	6(17.14)
对照组	35	2(5.71)	1(2.86)	0(0.00)	1(2.86)	4(11.43)
χ^2						0.467
<i>P</i>						0.495

3 讨论

特发性膜性肾病发病机制尚未阐明,当前多认为该疾病由遗传、环境、免疫等多种因素共同作用所致,故临床上尚无特异性治疗方案。目前,临床主要进行抗炎及免疫抑制治疗,而激素药物常选择甲泼尼龙,其具有较高脂溶性,组织穿透能力强,可作用于淋巴细胞,控制炎症反应,防止肾小球纤维化,保

护患者肾功能,有利于缓解患者病情^[6]。他克莫司具有较强免疫抑制作用,可结合特定蛋白质,抑制钙调神经磷酸酶,阻止 T 淋巴细胞激活,同时其还能够影响细胞因子转录,抑制炎症介质表达,减少肾小球细胞损伤^[7]。甲泼尼龙联合他克莫司治疗可较快降低患者尿蛋白水平,但单用西药通常难以根治特发性膜性肾病,且长期使用上述药物会造成患者机体代谢异常,因此还需联合其他安全高效的治疗方案。

特发性膜性肾病属中医学“水肿、尿浊”范畴,认为患者素体虚弱,气阴不足,气虚则气化不利、水湿内停,阻滞气机,气滞则血瘀,加之湿邪入侵,至阴虚火旺,耗气伤阴,而致病发^[8-9]。特发性膜性肾病病机为本虚标实,本虚以肾、脾气阴两虚为主,标实以水湿、血瘀为主,治疗该疾病需以标本兼治、气阴双补为主要原则^[10]。参芪地黄汤出自清代沈金鳌《沈氏尊生书》,是补阴益气的代表方剂,对于各种气阴两虚型原发性肾病及继发性肾病具有显著疗效^[11]。

本研究在特发性膜性肾病患者常规西药治疗基础上加用参芪地黄汤,结果显示,治疗 6 个月观察组治疗总有效率较对照组高,表明参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司用于特发性膜性肾病效果较好。分析其原因在于:参芪地黄汤中人参可益气补血、补肺健脾,黄芪可补中益气,两者共为君药,有益气补血之效;熟地黄可滋阴、养血补虚,山药可健脾补肾、补肺益精,为臣药,有滋阴补肾功效;泽泻、茯苓可清热渗湿、利尿消肿,牡丹皮能化瘀活血,山茱萸补肝益肾,为佐药;甘草调和诸药,为使药。诸药联用,共奏益气、补肾、健脾、活血之功^[12-13]。甲泼尼龙联合他克莫司可有效减轻特发性膜性肾病患者蛋白尿症状,发挥抗炎、免疫抑制作用。参芪地黄汤可以强肾健脾、益气活血,与甲泼尼龙、他克莫司联合应用可标本兼治,提高治疗效果。

特发性膜性肾病患者肾小球毛细血管基底膜受损、肾小球滤过功能损伤会导致蛋白尿产生^[14]。SCr 为人体肌肉代谢产物,可经肾小管滤过,随尿液排泄,是临床检测肾功能的主要指标之一;BUN 是机体蛋白质代谢的产物,主要随尿液排泄,是反映机体排尿功能与肾功能的主要指标^[15-16]。当特发性膜性肾病发生时,患者的 24 h 尿蛋白、SCr 及 BUN 水

平会异常升高,需采取有效的治疗方案来降低 24 h 尿蛋白、SCr 及 BUN 水平,改善患者肾功能。本研究结果显示,治疗 6 个月两组血清白蛋白均较治疗前升高,24 h 尿蛋白、SCr 及 BUN 水平均较治疗前降低,且观察组优于对照组,表明参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司可有效提高特发性膜性肾病患者血清白蛋白水平,降低 24 h 尿蛋白水平,改善患者肾功能。现代药理学研究表明:黄芪可抑制血小板聚集,改善血管微循环,减少肾小管间质损伤,同时还可促进受损肾单位修复,保护肾小球滤过膜,恢复肾小球滤过功能,避免 SCr、BUN 进入血液,降低尿蛋白水平,利于患者肾功能恢复^[17-18];山茱萸具有免疫双向调节作用,其提取物可保护肾脏细胞,提高肝肾功能,上调肝脏清蛋白表达,促进血清白蛋白合成^[19];熟地黄与山药均有抗氧化、调节免疫的功能,可增加特发性膜性肾病患者免疫力,减轻患者病症;茯苓可拮抗醛固酮活性,促进特发性膜性肾病患者尿液排出,减轻患者的尿潴留症状^[20]。参芪地黄汤能促进肾小球滤过功能改善,恢复机体免疫力,减轻蛋白尿症状,与甲泼尼龙及他克莫司等药物联合应用可进一步改善患者的肾功能,促进患者康复。

本研究还观察了两组患者治疗期间的不良反应,结果显示,两组不良反应无显著性差异,说明在甲泼尼龙及他克莫司治疗基础上采用参芪地黄汤治疗特发性膜性肾病不会明显增加临床不良反应发生率,安全性较高。分析原因在于,参芪地黄汤为中药汤剂,所用药物对人体副作用较小,且方中黄芪、人参等中药成分可以提高机体免疫力,降低不良反应发生率;该药所含的熟地黄、山药、泽泻、茯苓等成分可以减轻肾小管损伤,改善患者的肾功能,与甲泼尼龙及他克莫司等合用可以强化治疗效果,缩短西药治疗时间,进而减少长期用药引发的不良反应。

综上所述,参芪地黄汤联合甲泼尼龙及他克莫司治疗特发性膜性肾病效果较好,可有效提高患者血清白蛋白水平,降低 24 h 尿蛋白,有利于促进患者肾功能恢复,且不会增加不良反应发生率,安全性较好,值得推广。

参考文献

[1]张连云,王树龙,朱铁锤.黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发

性膜性肾病的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(6):1061-1064.

[2]毛文丽,杜琳娜,张真真,等.他克莫司或环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J].临床肾脏病杂志,2018,18(12):756-760.

[3]蔡朕,汪蕾,赵文景.参芪地黄汤治疗特发性膜性肾病气阴两虚型 32 例疗效观察[J].北京中医药,2019,38(10):1029-1032.

[4]王海燕.肾脏病学[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2008.1032-1040.

[5]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.158-160.

[6]李争,贾英辉,杨立豹,等.针刺穴位配合甲泼尼龙、环磷酰胺治疗重度膜性肾病 35 例疗效观察[J].安徽医药,2018,22(6):1174-1178.

[7]崔金艳,李洁.雷公藤多苷片联合小剂量他克莫司及糖皮质激素治疗特发性膜性肾病患者疗效及对血栓弹力图影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(5):481-484.

[8]郝桂慧,盛梅笑.中医治疗特发性膜性肾病用药经验及体会[J].安徽中医药大学学报,2017,36(6):38-41.

[9]周盈,宋子威,谢璇,等.中医对特发性膜性肾病发病机制的认识[J].中华中医药杂志,2020,35(11):5662-5664.

[10]段锦绣,聂莉芳.聂莉芳教授应用益气养阴法治疗慢性肾脏病的经验研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(2):95-97.

[11]范彩文,乔黎焱.参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病的疗效分析[J].实用临床医药杂志,2018,22(23):55-57,61.

[12]李冀,苑通,付强,等.参芪地黄汤加减在肾脏疾病中的临床应用[J].中国医药导报,2020,17(6):136-139.

[13]陈明,王海艳,张佩青.张佩青教授应用参芪地黄汤合解毒活血汤治疗慢性肾脏病经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(3):194-195.

[14]李大勇,郑登勇,唐娟,等.益肾健脾通络汤对特发性膜性肾病患者尿蛋白及凝血功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(36):4020-4023,4027.

[15]Fiseha T,Mengesha T,Girma R,et al.Estimation of renal function in adult outpatients with normal serum creatinine [J].BMC Res Notes, 2019,12(1):462.

[16]den Bakker E,Koene B,van Wijk JAE,et al.GFR-estimation by serum creatinine during glucocorticosteroid therapy [J].Clin Exp Nephrol,2018,22(5):1163-1166.

[17]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.

[18]黄一珊,张帅星,刘伟敬,等.黄芪在肾脏病中的应用及不良反应[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(6):550-552.

[19]周迎春,张廉洁,张燕丽.山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J].中医药信息,2020,37(1):114-120.

[20]崔鹤蓉,王睿林,郭文博,等.茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(5):694-700.

(收稿日期: 2021-10-17)

(上接第 37 页)量。

参考文献

[1]闫冰,王成硕,刘畅,等.不同病理类型的慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉组织中血清淀粉样蛋白 A 表达差异研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019,26(12):655-658.

[2]霍树喜,王杰,高尚,等.功能性内镜鼻窦手术联合鼻窦炎合剂冲洗对慢性鼻 - 鼻窦炎患者鼻黏膜纤毛功能及生活质量的影响[J].实用临床医药杂志,2019,23(2):87-90.

[3]钟洁琼,龚东方.基于数据挖掘的针刺治疗变应性鼻炎选穴规律探讨[J].环球中医药,2019,12(5):722-725.

[4]陈亮,李健忠,梁云燕,等.鼻窦球囊扩张术联合清窦通窍方口服 + 熏蒸对慢性鼻 - 鼻窦炎患者嗅觉、鼻通气鼻黏膜纤毛清除能力的影响及机制探讨[J].现代中西医结合杂志,2019,28(9):936-940.

[5]中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(2):81-100.

[6]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002.324-327.

[7]左可军,方积乾,Piccirillo JF,等.鼻腔鼻窦结局测试-20 (SNOT-20) 量表中文版的研制[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,43(10):751-756.

[8]魏振铤,习元堂,袁丽宜,等.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂对比曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻 - 鼻窦炎疗效和安全性的

Meta 分析和试验序贯分析[J].中国药房,2019,30(11):1565-1570.

[9]刘颖,张慧敏,袁书贤,等.鼻炎康汤治疗 CRS 胆脂瘤热证的疗效及对患者鼻黏膜纤毛传输速率的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1169-1172.

[10]于玺泓.鼻窦方冲洗联合穴位针刺对慢性鼻窦炎鼻内镜术后患者鼻黏膜功能形态恢复及相关炎性指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):606-609.

[11]朱创业,余强,张晓聪.针刺联合通窍活血加减方对颅脑外伤患者术后神经功能、肢体运动功能及社会利用度的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1204-1207.

[12]苏淑娟,李朝健,林任,等.涤痰汤合通窍活血汤联合吞咽功能训练对脑梗死后吞咽障碍的临床疗效[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1786-1788.

[13]余琳,毕瑞鹏,张卫杰.鼻窦内窥镜术辅助低剂量克拉霉素治疗慢性鼻 - 鼻窦炎的疗效及对血清 TIgE、ECP、炎性因子的影响[J].重庆医学,2018,47(20):2689-2691,2694.

[14]闫新宇,王俊阁.通窍汤联合针刺蝶腭神经节治疗慢性鼻窦炎合并变应性鼻炎疗效观察[J].北京中医药,2021,40(7):695-698.

[15]阎妍,叶琳,张莉,等.通窍止鼬汤联合常规西药对变应性鼻炎患者临床症状、炎性反应介质及焦虑情绪的影响[J].世界中医药,2018,13(10):2507-2509,2513.

(收稿日期: 2021-10-12)