

中图分类号: R969.3; R692

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)04-0093-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.022



基于态靶辨证的补肾活血方联合泼尼松治疗重症 免疫球蛋白 A 肾病临床观察*

王建立¹, 薛翠英¹, 袁秀梅¹, 张红英¹, 曾庆华¹, 宋慧芳²

(1. 河北省滦州市人民医院, 河北 唐山 063700; 2. 北京体育大学医院, 北京 100085)

摘要:目的 探讨基于态靶辨证理论的补肾活血方联合泼尼松治疗重症免疫球蛋白 A(IgA)肾病的临床疗效。方法 选取滦州市人民医院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的重症 IgA 肾病患者 98 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各 49 例。在常规治疗的基础上,两组患者均予醋酸泼尼松片口服,观察组患者基于态靶辨证理论加用补肾活血方,两组均以 30 d 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。结果 观察组总有效率为 91.84%,显著高于对照组的 73.47%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的中医证候(包括全身浮肿、小便不利、疲乏无力、舌淡苔白)积分均显著低于对照组,24 h 尿蛋白定量、血尿素氮、血清肌酐水平均显著低于对照组,血清白蛋白水平显著高于对照组,血清水通道蛋白 3、过氧化物酶增殖物激活受体 α 、肾损伤因子-1 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(14.29% 比 10.20%, $P > 0.05$)。结论 基于态靶辨证理论的补肾活血方联合泼尼松治疗重症 IgA 肾病,可改善患者的主要中医证候和肾功能指标,降低机体炎症因子水平。

关键词:免疫球蛋白 A 肾病;糖皮质激素;补肾活血方;态靶辨证;临床疗效;中医证候

Clinical Observation of Bushen Huoxue Formula Combined with Prednisone in the Treatment of Severe Immunoglobulin A Nephropathy Based on the Theory of State - Target Syndrome Differentiation

WANG Jianli¹, XUE Cuiying¹, YUAN Xiumei¹, ZHANG Hongying¹, ZENG Qinghua¹, SONG Hui Fang²

(1. People's Hospital of Luanzhou, Tangshan, Hebei, China 063700; 2. Beijing Sport University Hospital, Beijing, China 100085)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Bushen Huoxue Formula combined with prednisone in the treatment of severe immunoglobulin A (IgA) nephropathy based on the theory of state - target syndrome differentiation. **Methods** A total of 98 patients with severe IgA nephropathy admitted to the People's Hospital of Luanzhou from January 2020 to December 2022 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 49 cases in each group. The patients in the two groups were given conventional basic treatment and Prednisone Acetate Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given Bushen Huoxue Formula based on the theory of state - target syndrome differentiation. Both groups were treated continuously for three courses with 30 d as a course. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 73.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes (including systemic swelling, poor urination, fatigue, weakness, pale tongue with whitish coating) in the observation group were significantly lower than those in the control group; the 24 - hour urine protein (24 hUP), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) levels were significantly lower than those in the control

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2023420]。

第一作者:王建立,男,大学本科,副主任医师,研究方向为重症医学,(电子信箱)wangjianli202304@163.com。

[2] 黄选刁,张永发,刘怀萍,等. 氟马西尼用于小儿全麻催醒的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8(6):67-68.
[3] 张 科,叶章文,余学英,等. 氟马西尼用于脑瘫患儿全麻催醒的临床研究[J]. 河北医科大学学报,2011,32(2):182-184.
[4] 罗梅金. 氟马西尼用于小儿腹腔镜手术全麻催醒的临床探讨[J]. 中外医疗,2016,35(12):136-137.
[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:912-913.
[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:85-86.
[7] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)的通告[J]. 中国制药信息,2016,32(4):65-71.

[8] CUI Y, SONG XL, REYNOLDS M, et al. Interdependence of drug substance physical properties and corresponding quality control strategy[J]. J Pharm Sci, 2012, 101(1):312-321.
[9] XIONG HS, YU LX, QU HB. Batch - to - batch quality consistency evaluation of botanical drug products using multivariate statistical analysis of the chromatographic fingerprint[J]. AAPS PharmSciTech, 2013, 14(2):802-810.
[10] RATHORE AS, PATHAK M, JAIN R, et al. Monitoring Quality of Biotherapeutic Products Using Multivariate Data Analysis[J]. AAPS J, 2016, 18(4):793-800.
[11] 李新刚,李铮然,赵志刚,等. 对加强药用玻璃包装注射剂药品监管的思考[J]. 药品评价,2013,10(6):6-8.

(收稿日期:2023-03-23;修回日期:2023-09-25)

group; the serum albumin (Alb) level was significantly higher than that in the control group; and the serum aquaporin 3 (AQP3), peroxisome proliferator - activated receptor - α (PPAR - α), kidney injury molecule - 1 (KIM - 1) levels were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.29% vs. 10.20%, $P > 0.05$). **Conclusion** Bushen Huoxue Formula combined with prednisone in the treatment of severe IgA nephropathy based on the theory of state - target syndrome differentiation can improve the main TCM syndromes and renal function indexes of patients, and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: immunoglobulin A nephropathy; glucocorticoid; Bushen Huoxue Formula; state - target syndrome differentiation; clinical efficacy; traditional Chinese medicine syndrome

免疫球蛋白A(IgA)肾病属肾小球肾病,以肾小球系膜区IgA沉积为主要病理特点^[1]。IgA肾病属肾脏特异性自身免疫病,发病期间有血尿、蛋白尿、全身水肿等表现,随着病情的进展,会出现慢性肾功能减退,甚至进入肾功能衰竭等肾病终末期阶段^[2]。糖皮质激素及免疫抑制剂类药物为西医治疗IgA肾病的主要药物,可发挥抗炎、清除自身免疫复合物沉积、调节免疫功能的作用,但长期应用会引起耐药和安全性问题^[3-4]。IgA肾病属中医“水肿”“尿浊”“尿血”“膏淋”等范畴,病机根本在于脾肾气虚、湿热内蕴导致的瘀血内阻、气滞血瘀,湿、热、瘀、虚是IgA肾病病情进展的主要原因^[5]。态靶辨证为新型中医治疗理论,通过将中医特色的宏观辨证和现代医学的微观靶向治疗有机结合,实现对疾病的标本兼治^[6]。补肾活血方为中医经典方剂,出自中医典籍《伤科大成》,具有补肾壮筋、活血止痛功效,既往用于治疗肝肾虚弱等疾病,效果良好^[7]。本研究中根据态靶辨证的中医理论,采取补肾活血方联合泼尼松治疗重症IgA肾病,并评估其临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄18~65岁;符合《肾脏病学》重症IgA肾病诊断标准^[8];中医辨证分型为气滞血瘀型;对本研究拟用药物无禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会审批(伦理学批件号:20191225-001),患者签署知情同意书。

排除标准:其他类型的肾病;入组前已接受类似治疗药物干预;心、肝、肾、脑等器官功能障碍;精神障碍疾病;未完成既定治疗方案,中途退出。

病例选择与分组:选取滦州市人民医院2020年1月至2022年12月收治的重症IgA肾病患者98例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各49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。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予降血压、调血脂、降血糖等基础治疗,并予口服醋酸泼尼松片(广东罗特药业股份有限公司,国药准字H44023975,规格为每片5mg),24h尿蛋白定量

表1 两组患者一般资料比较($n = 49$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 49$)

组别	性别	年龄	病程	体质量指数	基础疾病(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,月)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	高血压	糖尿病	高脂血症
观察组	29/20	46.27 $\pm$ 8.82	6.19 $\pm$ 1.09	23.28 $\pm$ 2.96	6	8	7
对照组	25/24	45.19 $\pm$ 8.91	6.28 $\pm$ 1.17	23.67 $\pm$ 2.91	5	7	5
χ^2/t 值	0.660	0.603	0.394	0.658	0.071		
P值	0.417	0.548	0.694	0.512	0.965		

(24 hUP) ≥ 3.5 g者剂量为0.8~1.0 mg/(kg·d),24 hUP < 3.5 g者为0.4~0.6 mg/(kg·d),每日早晚餐后服用。观察组患者基于态靶辨证理论加用补肾活血方,组方:黄芪、积雪草各30 g,淮山药20 g,川芎、干地黄、白芍各15 g,当归、三棱、莪术、桃仁各10 g,制军6 g。随证加减,伴血尿者加女贞子、旱莲草、茜草各15 g,伴水肿者加益母草25 g、车前子15 g。每日1剂,水煎煮得300 mL,早晚餐后服用。两组患者均以30 d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

中医证候积分:评估患者治疗前后的主要中医证候(包括全身浮肿、小便不利、疲乏无力、舌淡苔白)程度,以4级评分法计为0分、2分、4分、6分,分值越低表明证候程度越轻^[9]。

肾功能指标:采集患者治疗前后的空腹静脉血各3 mL,离心半径6 cm、3 500 r/min离心10 min,分离,得血清,采用全自动生化分析仪以尿素酶法检测患者的肾功能指标,包括血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、血清白蛋白(Alb)。收集患者治疗前后24 h内的尿液,以邻苯三酚红比色法检测患者的24 hUP水平,试剂盒均购于北京拜尔迪生物技术有限公司,严格按说明书操作。

炎性因子:采用多功能酶标仪以酶联免疫吸附法检测患者的水通道蛋白3(AQP3)、过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPAR - α)、肾损伤因子-1(KIM - 1)水平。试剂盒购于上海赛培森生物科技公司,严格按说明书操作。

疗效判定^[10]:显效,24 hUP < 0.3 g,Alb ≥ 30 g/L,且SCr正常,中医证候积分下降 $> 90\%$;有效,24 hUP

0.3~3.5 g,且下降超过基础值的50%,Alb达到正常范围或较之前改善,SCr稳定(即较基线水平上升<20%),中医证候积分下降30%~80%;无效,24 hUP>3.5 g,且降幅小于基线水平的50%,Alb<25 g/L,中医证候积分下降<30%。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、头晕头痛、食欲减退、瘙痒皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 49$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 49$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	28(57.14)	17(34.69)	4(8.16)	45(91.84)
对照组	21(42.86)	15(30.61)	13(26.53)	36(73.47)
χ^2 值				5.765
P 值				0.016

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 49$)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 49$)

组别	全身浮肿		小便不利		疲乏无力		舌淡苔白	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.89 ± 0.94	1.37 ± 0.46*	4.06 ± 0.90	1.65 ± 0.50*	4.11 ± 0.88	1.74 ± 0.54*	4.03 ± 0.92	1.92 ± 0.66*
对照组	4.93 ± 1.01	1.92 ± 0.58*	4.01 ± 0.95	1.98 ± 0.63*	4.05 ± 0.93	2.11 ± 0.72*	3.96 ± 0.95	2.39 ± 0.78*
t 值	0.203	5.201	0.267	2.872	0.328	2.878	0.371	3.220
P 值	0.840	0.000	0.789	0.005	0.744	0.005	0.712	0.002

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 49$)

Tab. 4 Comparison of renal function index levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 49$)

组别	24 hUP(g)		BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)		Alb(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.98 ± 1.76	1.97 ± 0.54*	27.28 ± 5.37	9.20 ± 1.98*	176.32 ± 19.65	103.49 ± 12.76*	21.31 ± 4.83	42.13 ± 5.96*
对照组	8.09 ± 1.82	2.89 ± 0.73*	26.19 ± 5.42	13.32 ± 2.93*	174.49 ± 18.61	119.22 ± 13.83*	21.98 ± 4.47	36.01 ± 5.33*
t 值	0.304	7.092	1.001	8.155	0.473	5.852	0.713	5.358
P 值	0.762	0.000	0.320	0.000	0.637	0.000	0.478	0.000

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/L, $n = 49$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/L, $n = 49$)

组别	AQP3		PPAR- α		KIM-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48.37 ± 6.02	20.87 ± 4.05*	82.41 ± 9.92	46.11 ± 5.79*	112.83 ± 13.73	68.83 ± 7.93*
对照组	49.36 ± 6.28	25.10 ± 4.98*	83.27 ± 9.39	52.34 ± 6.13*	114.02 ± 12.94	77.11 ± 8.34*
t 值	0.797	4.613	0.441	5.171	0.442	5.036
P 值	0.428	0.000	0.660	0.000	0.660	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 49$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 49$]

组别	恶心呕吐	头晕头痛	食欲减退	瘙痒皮疹	合计
观察组	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	7(14.29)
对照组	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)
χ^2 值					0.380
P 值					0.538

3 讨论

IgA肾病主要病理特征为肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚,以及补体、毛细血管弥漫颗粒样沉积,目前发病机制尚未完全明确。现有研究表明,该病的发生与炎症感染、系统性自身免疫性疾病、基础疾病、药物因素等密切相关^[11]。IgA肾病主要表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、全身浮肿,并反复发作和持续进展恶化。西医治疗以糖皮质激素联合环孢素为主,其中糖皮质激素可发挥强大的抗炎作用,对抗免疫炎症反应,并能降低醛固酮、抗利尿激素水平,降低肾小球基底膜的通透性,从而减少尿蛋白排出^[12]。

中医将IgA肾病归于患者的年老体衰、劳役过度而导致的脾肾不足、气血亏虚、血运不利,进而导致湿热痰毒内蕴,三焦及膀胱气化失司,水液代谢失布,水运不利而发病,该病的核心病机在于脾肾气虚、湿热瘀阻^[13]。根据中医病机剖析,认为该病发病的病机在于

湿、热、瘀、虚导致的气滞血瘀。态靶辨证是以提高现代中医临床疗效为目的,以中医“调态”为基础,以现代医学研究成果为借鉴的创新辨治体系,包括病证结合、态靶结合及方药量效三部分^[7]。本研究中以中西医结合方式治疗IgA肾病,关注改善症状的同时兼顾降低理化指标。结果显示,观察组总有效率显著提升,表明该中药方剂可进一步改善IgA肾病的疗效。患者的主要中医证候全身浮肿、小便不利、疲乏无力、舌淡苔白均显著改善。原因可能为补肾活血方组方中,黄芪有补脾益气、扶正固本功效,当归有益气补血、健脾补肾功效,川芎则是活血祛瘀、行气开郁、祛风除湿之良药,干地黄有滋阴清热、凉血补血功效,淮山药有健脾益气、滋阴补肾功效,白芍则能养血调经、平抑肝阳,制军则是泻热通肠、凉血解毒、逐瘀通经之良药,三棱和莪术均可破血行气、消积止痛,桃仁有活血祛瘀,利水消肿功效,积雪草则是清热利湿、解毒消肿之良药^[14-15]。对于伴血尿者加女贞子、旱莲草、茜草以补肾健脾、凉血止血、益气养阴,伴水肿者加车前子、益母草以利水清热、解毒消肿。全方诸药合用,具有补肾健脾、益气养阴、活血祛瘀、养血调经、利水消肿功效。

观察组患者治疗后的24 hUP, BUN, SCr水平显著低于对照组, Alb水平显著高于对照组,表明补肾活血方联合泼尼松能进一步改善患者的肾功能。AQP3为存在于细胞膜上控制水分子进出的功能蛋白,其表达参与到IgA肾病的发生、发展过程,当其在体内高表达时促进了水分子在体内的重吸收,加重水肿^[16]。PPAR- α 核激素受体家族中的一员,能诱导炎症反应和应激性反应,在IgA肾病患者中呈高表达^[17]。KIM-1主要分布于机体肾脏组织的肾小管和肾小球上皮细胞,受免疫和炎症损伤等多重病理过程的调控,是反映肾功能状态的重要炎症因子^[18]。本研究中,观察组患者治疗后的AQP3, PPAR- α , KIM-1水平均显著低于对照组,表明补肾活血方的应用能降低炎症因子水平,可能与方中熟大黄、积雪草、益母草等中药材具有清热解毒、抗菌抗炎等功效有关。同时,两组患者的不良反应发生率相当,表明加用中药方剂并未显著增加不良反应。

综上所述,基于态靶辨证理论的补肾活血方联合糖皮质激素治疗重症IgA肾病,可改善患者的主要中医证候和肾功能指标,降低机体炎症因子水平。

参考文献

- [1] 方 鸽,程天阳,鲁科达. mTOR相关自噬通路在IgA肾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(8): 747-749.
- [2] WEN L, ZHAO Z, LI F, et al. ICAM-1 related long noncoding RNA is associated with progression of IgA nephropathy and fibrotic changes in proximal tubular cells [J]. Scientific

Reports, 2022, 12(1): 9645-9649.

- [3] 郭松佳,李姝贇,郝慧强,等. 尿外泌体 miRNA 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 IgA 肾病研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(6):551-552.
- [4] 郑 雪,张守琳,王致磊,等. 相关信号通路在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(4): 281-284.
- [5] HUNJAN MK, BARDHAN A, HARPER N, et al. Successful use of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, to treat IgA nephropathy in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa[J]. Clinical and Experimental Dermatology, 2022, 47(8): 1588-1590.
- [6] 常国栋,刘光珍. 基于不同中医辨治体系治疗 IgA 肾病研究进展[J]. 国际中医中药杂志,2022,44(3):411-414.
- [7] 李 芸,周 昕,徐正富,等. 补肾活血方联合中医靶向透药治疗以血尿为主型 IgA 肾病的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2018,12(15):1-4.
- [8] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:121-122.
- [9] 梁文杰,方朝义,沈 莉,等. 实验诊断学在现行《中医病证诊断疗效标准》中的应用分析[J]. 河北中医药学报,2011, 26(2):47-48.
- [10] 丁 洁. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志,2017,55(9):643-646.
- [11] 郭永力,穆永芳,管仁革,等. MMF 联合泼尼松治疗成人特发性膜性肾病的疗效及安全性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020,20(13):2597-2600.
- [12] 苏亚霞,赵爱华. 冬虫夏草治疗免疫球蛋白 A 肾病作用机制网络药理学研究[J]. 中国药业,2022,31(13):212-215.
- [13] 张 权,陈以平,张先闻,等. 陈以平教授“斡旋三焦”法治 IgA 肾病的经验[J]. 中国医药导报,2022,19(23):1019-1023.
- [14] 冯定华. 通淋健肾方加减联合激素治疗 IgA 肾病(下焦湿热证)的疗效及对蛋白尿症状的改善观察[J]. 四川中医, 2018,36(10):423-425.
- [15] 江雯婷,黄 熤,常昕楠,等. 基于药性理论及因子分析法分析中药饮片治疗 IgA-肾病的用药规律[J]. 中国医药导刊, 2022,24(9):843-849.
- [16] MOHAMMADI P, MESBAH-NAMIN SA, MOVAHEDIN M. Attenuation of aquaporin-3 may be contributing to low sperm motility and is associated with activated caspase-3 in asthenozoospermic individuals[J]. Andrologia, 2021, 29(12): 823-827.
- [17] YU DD, CITTERS GV, LI H, et al. Discovery of Novel Modulators for the PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α): Potential Therapies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2021, 41(9): 967-972.
- [18] MOHAMMAD RS, LOKHANDWALA MF, BANDAY AA. Age-Related Mitochondrial Impairment and Renal Injury Is Ameliorated by Sulforaphane via Activation of Transcription Factor NRF2[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2022, 11(1): 2812-2817.

(收稿日期:2023-04-10;修回日期:2023-09-07)