

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.03.001

• 临床研究 •

中药敷熨肾俞、京门治疗 IgA 肾病的临床研究

杨小冬 全新强 刘宵琴 曹蕊 刘力沛 吕书娟 张灵芝

石家庄肾病医院肾病科, 石家庄 050070

摘要 **目的** 观察中药敷熨肾俞、京门穴治疗 IgA 肾病的疗效及其对免疫功能的影响。**方法** 将 64 例 IgA 肾病患者按照随机数字表法被分为对照组和观察组, 每组 32 例。对照组给予抗血小板聚集、降脂、降低肾小球内压等对症支持治疗, 观察组在对照组基础上加用中药敷熨肾俞、京门穴。比较 2 组治疗前后肾功能、免疫功能、炎症细胞因子水平及临床疗效和不良反应的发生情况。**结果** 治疗后, 2 组尿红细胞计数(RBC)、24 h 尿蛋白定量(Upro)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$); 观察组肾小球滤过率(eGFR)较治疗前及对照组显著升高($P < 0.05$)。观察组 Th1、Th1/Th2 细胞水平较治疗前及对照组显著升高($P < 0.05$), Th2、Treg 细胞比例显著下降($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 IgA 水平显著降低($P < 0.05$), IgG 水平显著升高($P < 0.05$), IgM 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组 IFN- γ 较治疗前显著升高($P < 0.05$), IL-4 显著降低($P < 0.05$), IFN- γ /IL-4 显著升高($P < 0.05$), 且观察组上述指标变化均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。2 组不良反应组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在单纯常规治疗基础上, 中药敷熨肾俞、京门穴能显著改善 IgA 肾病患者的临床症状及肾功能, 机制可能与其参与调节机体免疫功能有关。

关键词 中药; 外治; IgA 肾病; 免疫功能

Clinical Study on Treatment of IgA Nephropathy with Traditional Chinese Medicine Ironing Shenshu and Jingmen

YANG Xiaodong, TONG Xinqiang, LIU Xiaoqin, CAO Rui, LIU Lippei, LV Shujuan, ZHANG Lingzhi
Department of Nephropathy, Shijiazhuang Nephropathy Hospital, Shijiazhuang 050070, China

Abstract **Objective** To observe the therapeutic effect of ironing Shenshu and Jingmen with Chinese medicine on IgA nephropathy and its influence on immune function. **Methods** Sixty-four cases of IgA nephropathy were randomly divided into control group and observation group, with 32 cases in each group. After admission, the control group was given basic treatment such as anti-platelet aggregation, lipid-lowering and reduction of intraglomerular pressure, while the observation group was treated with traditional Chinese medicine by ironing Shenshu and Jingmen on the basis of the control group. The renal function indexes, immune indexes, inflammatory cytokines, clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, urinary red blood cell count(RBC), 24 h urine protein quantitative(Upro), blood urea nitrogen(BUN) and serum creatinine(SCr) in both groups were lower than those before treatment($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group($P < 0.05$). The glomerular filtration rate(eGFR) in the observation group was significantly higher than that before treatment and in the control group($P < 0.05$). The levels of Th1, Th1/Th2 cells in the observation group were significantly higher than those before treatment and in the control group($P < 0.05$), and the percentage of Th2 and Treg cells in the observation group were significantly decreased($P < 0.05$). After treatment, the level of IgA in the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$), and the level of IgG was significantly increased($P < 0.05$). There was no significant

difference in the level of IgM ($P < 0.05$). After treatment, the level of IFN- γ in observation group increased significantly ($P < 0.05$), while the level of IL-4 decreased significantly ($P < 0.05$), and IFN- γ /IL-4 increased significantly ($P < 0.05$). The changes of the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The total clinical effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** On the basis of routine treatment, ironing Shenshu and Jingmen with traditional Chinese medicine can significantly improve the clinical symptoms and renal function of patients with IgA nephropathy, and the mechanism may be related to its involvement in regulating the immune function of the body.

Key words traditional Chinese medicine; external treatment; IgA nephropathy; immune function

IgA 肾病是肾内科常见的肾小球疾病,目前普遍认为该病由遗传、免疫、感染或炎性介质等多种因素共同引起,其病理特征主要为 IgA 或以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区及毛细血管襻呈弥散颗粒状或团块状沉积,进而引起一系列临床症状及病理表现。针对 IgA 肾病的治疗,西医多以控制血压、减少蛋白尿及抑制免疫炎症反应为主。近年来中医药对该病的治疗作用突出,其在改善 IgA 肾病症状和减少西药毒副作用方面具有肯定的疗效^[1]。本研究以健脾补肾、散瘀清毒立法,选取肾俞和京门穴,充分利用经络穴位的治疗作用和药物的透皮归经作用,探讨中药敷熨肾俞、京门穴对 IgA 肾病的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月—2018 年 9 月本院收治的经肾活检确诊为 IgA 肾病的患者 64 例,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 32 例。对照组,其中男 21 例,女 11 例;平均年龄 (37.61 ± 13.52) 岁;平均病程 (25.73 ± 8.31) 月;病理类型:轻度系膜增生 11 例,中度系膜增生 9 例,局灶增生 7 例,局灶增生硬化 5 例。观察组,其中男 17 例,女 15 例;平均年龄 (35.12 ± 12.76) 岁;平均病程 (23.57 ± 8.74) 月;病理类型:轻度系膜增生 9 例,中度系膜增生 12 例,局灶增生 5 例,局灶增生硬化 6 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①所有患者符合《肾脏病学》^[2]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]相关诊断标准,且经肾活检病理学诊断为 IgA 肾病;②年龄 18~70 岁;③ 24 h 尿蛋白定量 (Upro) < 1.5 g,血清肌酐 (SCr) $\leq 442 \mu\text{mol/L}$ 。

排除标准:①系统性红斑狼疮、肝硬化、过敏性紫癜等所致的继发性 IgA 肾病;②急、慢性感染性疾病;

③恶性肿瘤;④严重糖尿病、高血压及肝功能不全;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥伴有严重精神疾病;⑦对本研究药物过敏。

1.3 治疗方法

对照组给予抗血小板聚集、降脂、降低肾小球内压等基础治疗:①双嘧达莫片(山西云鹏制药有限公司,国药准字 H14020797)口服,50 mg/次,3 次/d;②阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408)口服,20 mg/次,1 次/晚;③氯沙坦钾片(北京双吉制药有限公司,国药准字 H20133123)口服,初始剂量 50 mg/次,1 次/d,如患者未出现低血压最终加量至 100 mg/次,1 次/d,如血压不达标可联合苯磺酸氨氯地平片(山东鑫齐药业有限公司,国药准字 H20083834)口服,5 mg/次,2 次/d;④肾衰宁颗粒(山西德元堂药业有限公司,国药准字 Z20050503)冲服,5 g/次,3 次/d。观察组在此基础上加用中药敷熨肾俞、京门穴。方药如下:三七 6 g,血余炭 30 g,蒲黄炭 30 g,仙鹤草 15 g,五味子 30 g,金樱子 30 g,旱莲草 20 g,山萸肉 10 g,生地 20 g,黄芪 30 g,党参 15 g,白术 15 g。血瘀者加:川芎 10 g,红花 10 g,柴胡 10 g;湿热者加:土茯苓 30 g,大黄炭 30 g,萆薢 20 g。上述诸药用布袋装好,并束紧袋口,放入锅中隔水蒸,大火煮沸后,文火蒸 15 min;将药袋取出,用干毛巾包裹,嘱患者平卧或坐于床上,用药袋敷熨双侧肾俞、京门穴,30~45 min/次,1 次/d,敷熨时应避免局部皮肤烫伤。2 组均治疗 4 周后进行疗效评价。

1.4 观察指标与疗效判定标准

检测 2 组治疗前后尿常规、24 h 尿蛋白定量 (Upro)、肾小球滤过率 (eGFR),抽取空腹肘静脉血,留取血清,检测 2 组血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr) 等肾功能指标。

抽取 2 组患者空腹肘静脉血 4 ml,经肝素抗凝,采用梯度离心法分离单个核细胞 (PBMC) 进行免疫指标的检测。经细胞培养、染色等处理后经流式细胞仪

检测 Th1、Th2、Treg 细胞在 T 淋巴细胞中的比例。
检测 2 组治疗前后血清 IgA、IgG、IgM 水平。

采用 ELISA 法检测 2 组治疗前后血清 IL-4、IFN- γ 水平。ELISA 试剂盒由武汉博士德生物有限公司提供。

参照文献[3]对 2 组临床疗效进行评价,其中完全缓解:24 h Upro<0.2 g,且间隔 1 周以上进行 2 次检查均不足此值,Scr<基础值;部分缓解:24 h Upro 减少 $\geq 50\%$,且间隔 1 周以上进行 2 次检查均在此范围,Scr $\geq$ 基础值的 50%;有效:25%<24 h Upro 减少<50%,且间隔 1 周以上进行 2 次检查均在此范围,Scr $\geq$ 基础值;无效:治疗后,临床症状、体征及实验室检查均无明显变化、甚至加重。临床总有效率=[(完全缓解+部分缓解+有效)例数/总例数] $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件包对数据进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肾功能指标比较

治疗后,2 组患者尿 RBC、24 h Upro、BUN、SCr 水平较治疗前降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);观察组 eGFR 水平较治疗前及对照组显著升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组 Th1、Th2、Treg 细胞比例比较

治疗后,观察组 Th1、Th1/Th2 细胞水平较治疗前及对照组显著升高($P<0.05$),Th2、Treg 细胞比例则显著下降($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组 IgA、IgG 及 IgM 水平比较

观察组 IgA 水平较治疗前及对照组明显降低($P<0.05$),IgG 水平明显升高($P<0.05$);2 组 IgM 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 2 组血清 IL-4、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 水平比较

治疗后,观察组 IFN- γ 较治疗前显著升高($P<0.05$),IL-4 显著降低($P<0.05$),IFN- γ /IL-4 显著升高($P<0.05$),且观察组上述指标变化均显著优于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者肾功能指标比较($n=32, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	尿 RBC(个/ μ L)	24 h Upro(g)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	eGFR(mL/min/1.73 m ²)
对照组	治疗前	37.69 $\pm$ 13.57	1.26 $\pm$ 0.31	12.37 $\pm$ 6.97	144.65 $\pm$ 21.65	52.14 $\pm$ 11.23
	治疗后	31.25 $\pm$ 11.68*	1.05 $\pm$ 0.23*	11.61 $\pm$ 7.13*	132.39 $\pm$ 23.71*	56.27 $\pm$ 12.51*
观察组	治疗前	41.58 $\pm$ 16.34	1.35 $\pm$ 0.42	11.86 $\pm$ 7.52	146.58 $\pm$ 25.37	50.13 $\pm$ 12.16
	治疗后	23.61 $\pm$ 11.03* Δ	0.69 $\pm$ 0.21* Δ	9.53 $\pm$ 5.03* Δ	121.36 $\pm$ 19.68* Δ	62.21 $\pm$ 12.74* Δ

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较 $\Delta P<0.05$

表 2 2 组患者 Th1、Th2、Treg 细胞比例比较($n=32, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2	Treg 细胞(%)
对照组	治疗前	14.02 $\pm$ 3.26	2.71 $\pm$ 0.75	5.17 $\pm$ 1.02	2.16 $\pm$ 0.64
	治疗后	14.65 $\pm$ 2.17	2.62 $\pm$ 0.71	5.59 $\pm$ 1.06	2.08 $\pm$ 0.53
观察组	治疗前	14.11 $\pm$ 3.53	2.69 $\pm$ 0.82	5.24 $\pm$ 1.01	2.19 $\pm$ 0.78
	治疗后	15.87 $\pm$ 1.93* Δ	2.03 $\pm$ 0.64* Δ	7.81 $\pm$ 1.13* Δ	1.75 $\pm$ 0.46* Δ

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较 $\Delta P<0.05$

表 3 2 组患者 IgA、IgG 及 IgM 水平比较($n=32, g/L, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	IgA	IgG	IgM
对照组	治疗前	2.53 $\pm$ 0.38	7.89 $\pm$ 1.35	1.92 $\pm$ 0.62
	治疗后	2.21 $\pm$ 0.45	8.98 $\pm$ 1.03	1.85 $\pm$ 0.68
观察组	治疗前	2.49 $\pm$ 0.43	7.95 $\pm$ 1.45	1.90 $\pm$ 0.73
	治疗后	1.39 $\pm$ 0.56* Δ	9.97 $\pm$ 0.98* Δ	1.83 $\pm$ 0.52

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较 $\Delta P<0.05$

表 4 2 组患者血清 IL-4、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 水平比较($n=32, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IFN- γ (ng/L)	IL-4(ng/L)	IFN- γ /IL-4
对照组	治疗前	57.35 $\pm$ 11.26	39.67 $\pm$ 8.35	1.45 $\pm$ 0.56
	治疗后	63.41 $\pm$ 12.59*	37.13 $\pm$ 9.34	1.71 $\pm$ 0.61
观察组	治疗前	58.16 $\pm$ 11.67	39.84 $\pm$ 9.62	1.46 $\pm$ 0.43
	治疗后	67.25 $\pm$ 13.16* Δ	34.51 $\pm$ 8.31* Δ	1.95 $\pm$ 0.57* Δ

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较 $\Delta P<0.05$

2.5 2 组临床总有效率比较

对照组临床总有效率为 59.38%，观察组为 84.38%，组间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 2 组患者临床总有效率比较($n=32$, 例, %)

组别	完全缓解	部分缓解	有效	无效	总有效率
对照组	4	6	9	13	19(59.38)
观察组	9	11	7	5	27(84.38) Δ

与对照组比较 $\Delta P<0.05$

2.6 2 组不良反应的比较

治疗期间,对照组出现 2 例 SCr 水平升高,不良反应发生率为 6.25%(2/32);观察组出现 1 例 SCr 水平升高,2 例谷丙转氨酶(ALT)升高,但未达基础值的两倍,其不良反应发生率为 9.38%(3/32);给予保肝药物后 ALT 恢复至正常范围,2 组患者均未见其它严重不良反应。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来中医药对 IgA 肾病的治疗取得了一定成效,在西医治疗基础上联合中医药治疗在改善 IgA 肾病症状和减少毒副作用方面具有优势。祖国医学中并无“IgA 肾病”这一病名的记载,但依据其临床表现可划归于“尿血”、“水肿”、“虚劳”等范畴。研究^[4]表明,中药穴位敷贴治疗脾肾气虚型慢性肾炎可显著减少尿蛋白的产生,提高血浆白蛋白浓度,同时避免中药口服的不利影响;此外,应用中药外治可显著改善糖尿病肾病患者的水肿、少尿及肾功能恶化等临床表现^[5];然而,关于中药外治法应用于 IgA 肾病的临床报道较为少见。

本研究以健脾补肾、散瘀清毒立法治疗 IgA 肾病,在常规西药治疗基础上,通过中药敷熨肾俞、京门穴以调节肾脏功能及局部微环境,从而达到治疗目的。所用中药方中黄芪、党参、白术益气健脾;山萸肉、五味子、金樱子补益肝肾、涩精固脱;三七、血余

炭、蒲黄炭行血消瘀、止血;仙鹤草收敛止血;旱莲草滋补肝肾、凉血止血;生地滋阴凉血;全方共奏健脾补肾、化瘀通络之效。本研究结果显示,治疗后,对照组患者尿 RBC、24 h Upro、BUN、SCr 均较治疗前显著降低,说明单纯西药治疗可在一定程度上改善肾功能损害,缓解临床症状。研究结果还表明单纯西药治疗对改善患者免疫功能无明显作用。治疗后,观察组尿 RBC、24 h Upro、BUN、SCr 等指标改善较对照组明显,说明联合中药敷熨治疗 IgA 肾病能更好地改善肾功能。另外,在免疫功能指标及细胞因子方面,观察组改善程度均优于对照组,说明中药敷熨肾俞、京门穴较单纯西药治疗可显著改善患者 Th1/Th2、IFN- γ /IL-4 平衡,调节机体免疫功能,从而提高临床疗效。本研究结果表明,中药敷熨肾俞、京门穴联合西药治疗 IgA 肾病能显著调节机体免疫功能及炎性细胞因子水平,减轻肾脏免疫损伤,改善肾功能。

综上,在西医常规治疗基础上,中药敷熨肾俞、京门穴治疗 IgA 肾病能有效改善患者临床症状及肾功能,疗效显著且安全性较高,机制可能与其参与调节机体免疫功能有关,然而具体机制及作用途径仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 杨雨竹,管鑫,高建东. IgA 肾病中医药治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(10):932-933.
- [2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [3] 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,2002:163-167.
- [4] 王丽莉,窦丹波,余安胜,等. 中药穴位敷贴联合氯沙坦钾治疗脾肾气虚型慢性肾炎蛋白尿 35 例临床观察[J]. 江苏中医药,2016,48(8):52-54.
- [5] 赵文景,马秋艳,张胜容,等. 中药药浴治疗 2 型糖尿病肾病水肿 30 例临床观察[J]. 北京中医药,2011,30(11):839-842.

(收稿日期:2019-02-24)