

活血化瘀中药联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭代偿期疗效观察

牛玉芹, 刘勇志, 和兴彩, 赵峰波

(石家庄肾病医院, 河北 石家庄 050061)

[摘要] 目的 观察活血化瘀中药联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭代偿期的疗效。方法 选取 110 例 IgA 肾病慢性肾衰竭代偿期患者, 按入组顺序单双号分为治疗组和对照组, 每组各 55 例; 对照组给予吗替麦考酚酯及 ACEI/ARB 药物治疗, 治疗组在对照组治疗基础上给予活血化瘀中药治疗, 观察患者 12 个月后的疗效。结果 治疗组总有效率 92.7%, 对照组总有效率 72.7%, 2 组治疗后总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前 2 组 SCr、BUN、24 小时尿蛋白定量比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后治疗组各检查指标均较治疗前显著改善 (P 均 < 0.05); 对照组 SCr、24 小时尿蛋白定量与治疗前比较有显著改善 (P 均 < 0.05), BUN 无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组各指标改善情况均明显优于对照组 (P 均 < 0.05)。结论 活血化瘀中药联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭代偿期疗效显著, 值得推广。

[关键词] 慢性肾衰竭; 代偿期; 吗替麦考酚酯; 活血化瘀

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.06.019

[中图分类号] R692

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-8849(2018)06-0632-04

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是全球原发性肾小球肾炎中最常见的病理类型, 亚洲地区的发病人数占原发性肾小球肾炎的 20% ~ 40%, 在我国的部分地区可以达到 45%^[1], 是导致我国终末期肾病的首要因素。目前治疗 IgAN 尚无特效措施, 大多采用激素或者联合免疫抑制剂治疗, 虽然取得了一定的效果, 但是由于存在不同程度的不良反应且治疗周期较长, 限制了其临床广泛应用。我院肾科自 2011 年 2 月开始对收治的 IgAN 慢性肾衰竭代偿期患者应用活血化瘀中药联合吗替麦考酚酯治疗, 取得了不错的疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院肾科 2011 年 2 月—2014 年 2 月收治的 IgAN 慢性肾衰竭代偿期的患者, 均经过穿刺活检、肾组织免疫荧光检测确诊为 IgAN, 并符合我国慢性肾衰竭 (CRF) 分期标准^[2]。入组患者条件: ①年龄 16 ~ 60 岁; ②经肾穿刺活检确诊为 IgAN, Lee 氏分级 $\leq$ IV 级; ③血肌酐 (SCr) 133 ~ 177 $\mu\text{mol/L}$ (代偿期); ④至少 2 次检查 24 h 尿蛋白定量 > 1.0 g。排除标准: ①紫癜性肾炎、狼疮性肾炎等继发性 IgAN; ②严重心、肝、造血系统疾病及精神病患者; ③肿瘤患者; ④妊娠、哺乳期妇女; ⑤不能配合研究持续治疗者。共取得合格病例 110 例, 按入组顺序单双号分为治疗组和对照组, 每组各 55 例。其中治疗组男 32 例, 女 23 例; 年龄 16 ~ 60 (37.1 $\pm$

11.25) 岁; 病程 8 ~ 26 (16.7 $\pm$ 5.69) 个月。对照组男 35 例, 女 20 例; 年龄 17 ~ 57 (33.1 $\pm$ 12.42) 岁; 病程 6 ~ 30 (15.9 $\pm$ 7.15) 个月。2 组性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 有可比性。

1.2 方法 2 组患者均给予以下基础治疗: ①低盐、低脂、优质低蛋白饮食; ②ACEI/ARB 治疗, 药物选用盐酸贝纳普利片 (洛丁新, 北京诺华制药有限公司, 国药准字 H20030514, 10 mg/次, 2 次/d) 或缬沙坦胶囊 (代文, 北京诺华制药有限公司, 国药准字 H20040217, 80 mg/次, 1 次/d); ③双嘧达莫片 (天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020225) 75 mg/次, 3 次/d。根据患者具体情况给予抗凝、降脂等治疗。

1.2.1 对照组 在基础治疗上给予吗替麦考酚酯分散片 (MMF, 骁悉, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H20031277), 起始剂量为 1.5 g/d, 分早、晚 2 次口服; 6 个月后减量至 1.0 g/d, 分早、晚 2 次口服; 12 个月后减至 0.75 g/d, 1 次/d 口服; 总用药时间为 18 ~ 24 个月。

1.2.2 治疗组 治疗组在执行对照组治疗的基础上给予活血化瘀中药治疗, 药物组成: 川芎 15 g、生大黄 10 g、丹参 30 g、三七粉 5 g、水蛭 6 g、红花 10 g; 症见肌肤甲错者加三棱 10 g、土元 10 g、莪术 10 g; 症见气虚乏力者加党参 20 g、黄芪 30 g、白术 12 g; 症见肉眼血尿者加大小蓟各 10 g、白茅根 30 g、地榆炭 30

g; 症见胸胁胀痛者加枳壳 12 g、全瓜蒌 30 g、柴胡 12 g; 症见畏寒肢冷者加制附子 10 g、淫羊藿 10 g。用法: 每日 1 剂, 水煎取汁 300 mL, 每次 150 mL, 分早、晚 2 次口服。中药用药时间不小于 6 个月。

1.3 观察指标 均以入院后我院检查的 SCr、血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量指标为参考值, 观察治疗 12 个月以后各项检查指标的变化, 分析治疗效果。

1.4 疗效评价标准 参照 2003 年中国中西医结合学会肾病专业委员会肾脏病诊断与治疗及疗效标准^[3]制定我院疗效判断标准。完全缓解: 水肿消失, 蛋白尿持续阴性, 24 h 尿蛋白定量 <0.3 g, 血肌酐下降 ≥ 30%; 基本缓解: 症状与体征基本消失, 24 h 蛋白尿定量持续减少 ≥ 50%, 血肌酐下降 20% ~ 29%; 有效: 症状和体征明显好转, 24 h 尿蛋白定量减少 25% ~ 49%, 血肌酐下降 10% ~ 19%; 稳定: 症状和体征好转, 24 h 尿蛋白定量减少 10% ~ 24%, 血肌酐下降 ≤ 10%; 无效: 临床表现无明显好转, 24 h 尿蛋白定量减少 <10% 或增加, 血肌酐无下降或升高。总有效率 = (完全缓解 + 基本缓解 + 有效 + 稳定) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 *t* 检验; 计数资料使用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗后临床疗效比较 治疗组总有效率 92.7%, 对照组总有效率 72.7%, 2 组治疗后总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较 例 (%)

组别	<i>n</i>	完全缓解	基本缓解	有效	稳定	无效	总有效
治疗组	55	8(14.5)①	15(27.3)①	16(29.1)	12(21.8)	4(7.3)	51(92.7)①
对照组	55	5(9.1)	9(16.3)	15(27.3)	11(20)	15(27.3)	40(72.7)

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 2 组治疗前后 SCr、BUN、24 h 尿蛋白定量比较 治疗前 2 组 SCr、BUN、24 h 尿蛋白定量比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后治疗组各检查指标均较治疗前显著改善 (P 均 < 0.05); 对照组 SCr、24 h 尿蛋白定量与治疗前比较有显著改善 (P 均 < 0.05), BUN 无明显差异 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组各指标改善情况均明显优于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

3 讨 论

IgAN 是临床常见的肾小球肾炎之一, 同时也是

表 2 2 组治疗前后 SCr、BUN、24 h 尿蛋白定量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	BUN/(mmol/L)	SCr/(μmol/L)	24 h 尿蛋白定量/g
治疗组	55	治疗前	10.23 ± 4.06	153.91 ± 20.67	1.96 ± 0.67
		治疗后	7.02 ± 3.68①②	101.20 ± 17.69①②	0.62 ± 0.39①②
对照组	55	治疗前	10.97 ± 3.71	157.38 ± 21.06	2.02 ± 0.71
		治疗后	9.44 ± 3.61	128.15 ± 19.23①	1.46 ± 0.67①

注: ①与治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

导致终末期肾衰竭的主要原因, 目前尚没有统一有效的治疗方案^[4]。蛋白尿、初始肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降、肾脏严重病理损伤、高血压已被多数研究证实严重影响 IgAN 患者的肾脏累积生存率, 成为了导致 IgAN 进展至终末期肾病最重要的危险因素^[5]。临床对于 IgAN 的治疗多采用激素、免疫抑制剂等, 虽可取得一定的疗效, 但部分患者可导致严重的并发症。近年来, 新型免疫抑制剂的出现在一定程度上减少了毒副作用的发生。MMF 是一种抗代谢类免疫抑制药, 口服或静脉给药后吸收迅速, 在体内脱酯化后形成具有免疫抑制活性的代谢产物麦考酚酸(myco-phenolic acid, MPA), MPA 通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶阻止鸟嘌呤的合成, 选择性地抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增生, 从而发挥免疫抑制作用^[6]。陈伟光等^[7]应用泼尼松联合 MMF 治疗 IgAN 疗效明显, 且能有效下调血清中血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 的表达, 进而从机体内环境角度进行有效的调节。向旭^[8]应用 MMF 联合黄葵胶囊治疗老年性 IgAN, 治疗组总有效率可以达到 94%, 明显高于对照组的 74%, 对照组患者经治疗后在尿蛋白排泄量、血清白蛋白、血肌酐、总胆固醇等方面均有明显的改善。胡昭等^[6]认为, MMF 在 IgAN 缓慢进展型和快速进展型的治疗中可能有效, 在 IgAN 表现为肾病综合征者有肯定的疗效。故 MMF 治疗 IgAN 前景广阔, 但由于 MMF 价格昂贵、起效慢、使用周期长等因素, 限制了 MMF 的临床应用。

祖国医学中 IgAN 可属于“尿血”“虚损”“腰痛”“水肿”“肾风”等范畴, 其中医病机核心是“正虚邪实”, 而“邪实”既是病理产物, 又是诱发和加重 IgAN 的主要因素。万廷信等^[9]认为, 外感风热、下焦湿热、痰湿和血瘀证是 IgAN 最常见的 4 类邪实证候, 其中血瘀证对肾小球、间质小管及血管均可累及, 病理损害程度最重, 且以慢性化病变为主, 进展至终末期肾病的风险大。于敏等^[10]认为, 表现为血瘀的 IgAN 患者主要是血液流变学出现异常, 其与

肾病病理有一定的关系。王丽萍等^[11]通过研究发现,IgAN患者中,>60%的患者临床表现为球性硬化、血管病变。故有学者认为IgAN血尿患者的主要病理为肾小球硬化、系膜增生,所以临床治疗应该采用活血化瘀的药物治疗,并在临床应用中取得了不错的疗效^[12]。现代药理研究结果显示,活血化瘀中药具有扩张肾脏血管、改善微循环、增加纤维蛋白的活性、减少血小板凝聚、清除免疫复合物、抑制增殖性病变等作用^[13]。

在活血化瘀中药中,川芎辛散温通,功能活血化瘀,适用于各种瘀血阻滞病症,其中川芎嗪是川芎的主要有效成分,其具有抗凝、抗血栓、抗脂质氧化和提高肾小球滤过率的作用^[14]。丹参有活血调经、化瘀止痛、除烦安神的功效,其主要成分为丹参酮类和罗列酮类,现代药理研究证明它可以改善血液流变性,降低全血黏度和血清、血浆比黏度,使红细胞电泳速度加快,增加红细胞变形能力和降低白细胞黏附性,使血液流变性得到改善,具有扩张肾小动脉,增加肾血流量,减少水钠潴留,降低肺动脉压及抗血栓作用^[15]。大黄有通腑泄浊、导滞化瘀、清热解毒的功效,其主要有效成分包括大黄素、大黄酸等,具有抑菌、抗炎、增强免疫力等作用,有研究认为通过使用不同浓度大黄素和大黄酸刺激高糖培养的肾小球系膜细胞均能影响肾小球系膜细胞的凋亡,且细胞形态变化及凋亡速度与药物浓度呈正比^[16]。红花具有活血通经、祛瘀止痛的功效,曹译心等^[17]通过观察红花提取物对肾缺血再灌注损伤模型进行干预所产生的影响,发现红花可有效维持超氧化物歧化酶活性,稳定清除肾损伤时体内产生的自由基,从而有效减轻组织缺氧时的无氧代谢、减轻氮质血症、改善血液黏度、保护内皮细胞。三七活血止血、散瘀止痛,并具有补血的作用,不仅能提高体液免疫功能,还具有镇痛、抗炎、抗衰老、预防肿瘤等作用;三七皂苷是中草药三七的主要药理活性成分,具有活血化瘀、扩张肾血管、改善血液循环、保护血管内皮等作用^[14]。水蛭破血、逐瘀、通经,何敏等^[18]对重组水蛭素对大鼠肾纤维化影响及机制研究,发现水蛭及水蛭素通过下调TGF- β 、 α -SMA表达水平,抑制细胞外基质增生及沉积,减轻肌成纤维细胞活化增生来防治肾纤维化。

本研究对照组患者应用MMF治疗,治疗组患者在MMF的基础上加用活血化瘀中药治疗。2组患者治疗后肾功能均有不同程度的好转,其中治疗

组总有效率明显高于对照组,SCr、BUN、24 h尿蛋白定量均较对照组有明显改善,且入组的110例患者均未出现严重感染等不良反应。表明活血化瘀中药能有效地增加肾脏的血液循环、阻断和/或延缓肾脏纤维化的进展,促进患者肾功能的恢复。

综上所述,应用MMF联合活血化瘀中药治疗IgAN慢性肾衰竭疗效明显,是一种安全、有效的治疗方法,特别适用于有激素使用禁忌证的患者、激素及免疫抑制剂治疗效果不佳的患者等。且在一定程度上减轻了患者的经济负担,减少了激素及免疫抑制剂的不良反应,提高了疗效,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] Kdigo. Chapter10: Immunoglobulin A nephropathy [J]. Kidney int Suppl(2011),2012,2(2):209-217
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南(肾脏病学分册) [S]. 北京:人民卫生出版社,2011:218-229
- [3] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[S]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):355-357
- [4] 何川鄂,杨林,杨芦荟,等. 强的松联合吗替麦考酚酯治疗血管炎型IgA肾病的疗效及对血清中转化生长因子 β_1 的影响[J]. 海南医学,2013,24(3):318-320
- [5] 周悦玲,蒋更加. IgA肾病进展至终末期肾病临床预测的研究现状[J]. 上海交通大学学报,2016,36(2):296-300
- [6] 胡昭,李垚. 吗替麦考酚酯在肾脏疾病中的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志,2014,3(4):16-20
- [7] 陈伟光,李国峰. 强的松联合吗替麦考酚酯治疗IgA肾病的疗效及对血清中VEGF和MMP-9的影响研究[J]. 中国医药指南,2012,10(20):202-203
- [8] 向旭. 吗替麦考酚酯联合黄葵胶囊治疗老年IgA肾病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(26):2925-2927
- [9] 万廷信,戴恩来,王文革. IgA肾病中医邪实证候与靶器官病理特征的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(9):1044-1049
- [10] 于敏,王姣,史耀勋,等. IgA肾病从“瘀”论治[J]. 吉林中药,2013,33(10):989-991
- [11] 王丽萍,张和韩,张勇,等. 基于药物反证的IgA肾病血瘀证血清蛋白组学研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(2):134-137
- [12] 郑元裕. 活血化瘀法治疗IgA肾病临床观察[J]. 中国实用医药,2016,11(17):171-172
- [13] 艾淑珍,孙福云,王艳. 从瘀论治肾病顽固性水肿37例临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2002,3(7):421
- [14] 钟丽娟,王婷,何紫阳,等. 单味活血化瘀中药抗肾纤维化的实验研究概况[J]. 中国民族民间医药,2016,25(6):40-43
- [15] 周朋,吴金勇,刁娟娟,等. 李燕宁教授运用活血化瘀药治疗小儿肺炎的经验[J]. 中国中西医结合儿科学,2010,10(5):25
- [16] 郭禹,李岩,房卉,等. 大黄酸及大黄素诱导(下转第665页)

疗早期糖尿病视网膜病变主要采用药物治疗。本研究治疗组患者采用复方血栓通胶囊治疗,对照组采用羟苯磺酸钙治疗,结果显示,治疗组治疗总有效率明显优于对照组,与孟宪民等^[9]研究结果相似,提示复方血栓通胶囊治疗糖尿病视网膜病变具有确切效果。本研究与以往关于复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变的研究不同之处在于对患者治疗前后的血脂水平进行了检测分析,由于脂质异常也是糖尿病视网膜病变患者的危险因素,可促进糖尿病视网膜病变的发展,因此改善血脂异常可能是复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变的机制之一。

糖尿病患者往往合并血脂异常,目前临床上对于糖尿病视网膜病变的发生与发展与血脂异常有关的机制尚不明确,分析其机制可能为:①脂质代谢紊乱致使血流动力学发生变化使视网膜组织出现缺氧而导致血管病变和微循环障碍,出现眼底渗出、动脉硬化、出血等微血管病变;②血脂水平的升高可使组织过氧化,间接或直接的致使血管壁受到损伤,内皮功能出现紊乱;③高水平的血脂可使细胞膜脂质结构发生变化,最终导致微循环障碍、视网膜组织缺氧及血管病变,导致视网膜屏障破坏^[10]。因此,血脂异常是糖尿病视网膜病变的危险因素,改善血脂水平也是治疗糖尿病视网膜病变的措施之一。

复方血栓通胶囊主要成分为三七、黄芪、丹参、玄参,其中黄芪具有补中益气之功效,有助于血液的流动;三七具有化瘀活血之功效,能够使血液的黏稠度降低,扩张血管;玄参具有去火滋阴之功效,能够发挥清热解毒的作用;丹参具有通经化瘀的功效,能够与三七发挥协同作用加强活血化瘀的效果^[11-12]。本研究对2组血脂变化分析显示,与治疗前对比,治疗后治疗组TG、TC、LDL-C均明显降低,HDL-C明显升高,且与治疗后对照组对比TG、TC、LDL-C也均明显降低,HDL-C明显升高,表明复方血栓通胶囊改善血脂的效果优于羟苯磺酸钙,分析其主

要原因为复方血栓通胶囊能改善患者血流动力学,使血脂水平改善,减轻了高水平血脂对微血管的损害,进而加强了疗效。同时在眼底微动脉瘤的分析中显示,治疗后治疗组微动脉瘤的数目明显低于对照组,进一步说明了复方血栓通胶囊治疗糖尿病视网膜病变的有效性。

综上所述,复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变疗效确切,能显著改善血脂水平及减少眼底微动脉瘤,值得临床应用。

[参 考 文 献]

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959
- [2] 杜军辉, 柴新红, 成静, 等. 眼科应用复方血栓通的临床进展 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(7): 1833-1834
- [3] Zhang L, Mao W, Guo XF, et al. Ginkgo biloba extract for patients with early diabetic nephropathy: a systematic review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 689142
- [4] 杜军辉, 孙宏志, 成静. 复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变研究进展 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(22): 7373-7375
- [5] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学 [M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 205
- [6] 杜军辉, 成静, 柴新红, 等. 重视糖尿病视网膜病变的早期检查治疗 [J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(24): 7361-7363
- [7] 林爵英, 杨叔禹. 活血化瘀法治疗糖尿病性视网膜病变的研究进展 [J]. 光明中医, 2012, 27(4): 833-835
- [8] Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids [J]. Diabetes Care, 2011, 34(2): 474-479
- [9] 孟宪民, 张书申, 段永畅. 复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变临床观察 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2012, 31(2): 151-152
- [10] 徐琳, 赵魁彦, 龚惠红, 等. 血脂异常与2型糖尿病视网膜病变的关系探讨 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(6): 691-692
- [11] 王家良. 复方血栓通胶囊对单纯型糖尿病视网膜病变患者的临床疗效分析 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(33): 70-71
- [12] 周琳, 于强, 陈潇, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病大鼠视网膜抗缺氧及抗氧化能力的影响 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2012, 14(1): 41-46

[收稿日期] 2016-11-25

(上接第634页) 高糖大鼠肾小球系膜细胞的凋亡 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(44): 7739-7744

[17] 曹译心, 张旭, 张翠薇, 等. 红花提取物对肾缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(25): 26-28

[18] 何敏, 徐再春, 潘庆, 等. 重组水蛭素对UUO大鼠肾间质纤维化影响及机制研究 [J]. 江西中医药, 2013, 44(9): 56-58

[收稿日期] 2017-03-15