

吗替麦考酚酯联合活血化瘀中药治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭失代偿期疗效观察

牛玉芹 刘勇志 和兴彩

(河北省石家庄肾病医院 河北 石家庄 050061)

【摘要】 目的 观察吗替麦考酚酯(MMF)联合活血化瘀中药治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭失代偿期的疗效。方法 将纳入研究的 160 例 IgA 肾病慢性肾衰竭失代偿期患者按入组顺序单双号随机分为治疗组和对照组,每组各 80 例;对照组给予吗替麦考酚酯及常规降压治疗,治疗组在对照组的基础上给予活血化瘀中药治疗。治疗 6 个月后观察相关实验室指标的变化情况。结果 治疗后治疗组总有效率为 86.25%,对照组总有效率为 58.75%,2 组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 吗替麦考酚酯联合活血化瘀中药治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭失代偿期疗效显著,值得临床推广应用。

【关键词】 活血化瘀中药;吗替麦考酚酯;IgA 肾病

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.28.020

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1008-8849(2017)28-3139-03

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是免疫病理的诊断名称,以反复发作性肉眼血尿或镜下血尿为主要表现,可伴有不同程度蛋白尿,肾组织以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积为特征。在我国 IgA 肾病占原发性肾小球疾病肾活检病例中的 37.8%~45.3%^[1],并有逐年上升的趋势,目前激素及免疫抑制剂治疗效果不甚理想,尤其是进入慢性肾衰竭失代偿期以后的 IgAN 患者,更是缺少有效的治疗方法。2010 年 1 月—2013 年 12 月,笔者采用中西医结合方法治疗 IgA 肾病且血肌酐(SCr)186~442 $\mu\text{mol/L}$ (慢性肾衰竭失代偿期)的患者 80 例,在改善肾功能、降低血肌酐等方面收到良好效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择上述时期我院收治的 IgAN 患者 160 例,均符合 IgAN(Lee 氏分级)诊断标准^[2],I 级:肾小球绝大多数正常,偶尔轻度系膜区增宽,伴(不伴)细胞增生;II 级:肾小球局灶系膜增生和硬化(<50%),罕见新月体;III 级:肾小球弥漫系膜增生和增宽(偶尔局灶节段),偶见小新月体,肾小管局灶间质水肿,偶见细胞浸润;IV 级:重度弥漫系膜增生和硬化,部分或全部肾小球硬化,可见新月体(<45%),肾小管萎缩,间质浸润;V 级:病变性质类似 IV 级,肾小球新月体形成>45%。以及我国慢性肾衰竭(CRF)分期标准^[3],肾功能代偿期:SCr 133~177 $\mu\text{mol/L}$;肾功能失代偿期:SCr 186~442 $\mu\text{mol/L}$;肾衰竭期:SCr 451~707 $\mu\text{mol/L}$;尿毒症期:SCr >707 $\mu\text{mol/L}$ 。入组患者均符合以下标准:①年龄 18~55 岁;②肾穿刺活检病理结果均为 IgAN, Lee 氏分级 $\leq$ IV 级;③血肌酐(SCr)186~442 $\mu\text{mol/L}$ (失代偿期);④内生肌酐清除率(Ccr)30~59 mL/min;⑤24 h 尿蛋白定量在 1.0~3.5 g。排除以下患者:①不满足以上纳入标准者;②不能配合研究持续治疗者;③无尿患者;④IgAN 伴有急进性肾炎表现者;⑤继发性 IgAN 或精神疾病的患者。按入组顺序随机单双号分为治疗组与对照组,每组各 80 例。其中治疗组男 47 例,女 33 例;

年龄 18~52(31.1 $\pm$ 16.2)岁;病程 1~3(2.1 $\pm$ 0.8)年。对照组男 46 例,女 34 例;年龄 20~55(33.2 $\pm$ 17.9)岁;病程 1~3(1.9 $\pm$ 1.1)年。2 组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 方法 所有患者均给予低盐、低脂、优质低蛋白饮食等基础治疗;伴有血压升高者选择苯磺酸氨氯地平片、硝苯地平控释片、酒石酸美托洛尔片降压治疗,使血压维持在 140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下;其余并发症均采用常规对症治疗;患者住院治疗时间 $\geq$ 2 周,持续治疗时间 $\geq$ 26 周。对照组在基础治疗同时给予吗替麦考酚酯分散片(商品名:骁悉,国药准字 H20031277,上海罗氏制药有限公司)口服,初始剂量为 1.5 g/d,分早、晚 2 次空腹口服;3~6 个月后减量至 1.0 g/d,分早、晚 2 次口服;9~12 个月后减量至 0.75 g/d,1 次/d 口服;总用药时间为 12~18 个月。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,基本药物组成:丹参 30 g、生大黄 20 g、三七 10 g、川芎 15 g、黄芪 60 g、水蛭 6 g;伴有气虚者加党参 20 g、白术 12 g;伴有阳虚者加淫羊藿 12 g、制附子 10 g;症见肌肤甲错者加三棱 10 g、莪术 10 g、土元 10 g;症见肉眼血尿者加白茅根 30 g、大小蓟各 10 g。用法:每日 1 剂,水煎取汁 300 mL,分早、晚 2 次口服。

1.3 观察指标 均以入院后我院检查的 Scr、尿素氮(BUN)、Ccr 指标为参考值,随访观察患者治疗 6 个月后各项指标的变化,分析治疗效果。

1.4 疗效评价标准 参照国家中医药管理局《中药新药临床研究指导原则》^[4]CRF 症状分级量化标准制定我院评价标准。显效:SCr 降低>20%,Ccr 增加>20%;有效:SCr 降低 10%~20%,Ccr 增加 10%~20%;稳定:SCr 降低<10%,Ccr 增加<10%;无效:SCr 增加,Ccr 降低。总有效率=(显效+有效+稳定)/总例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 14.0 进行数据处理,计数资料

以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	稳定	无效	总有效
治疗组	80	16(20)	34(42.5)	19(23.75)	11(13.75)	69(86.25)①
对照组	80	8(10)	17(21.25)	22(27.5)	33(41.25)	47(58.75)

注:①与对照组比较 $P < 0.05$ 。

2.2 2组患者治疗前后实验室指标比较 治疗前2组患者SCr、BUN、Ccr比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后治疗组各指标均较治疗前明显改善(P 均 < 0.05);对照组除BUN较治疗前明显改善外($P < 0.05$),其他指标无明显差异(P 均 > 0.05);治疗后治疗组与对照组各指标比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表2。

表2 2组治疗前后BUN、SCr、Ccr比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BUN/(mmol/L)	SCr/(μ mol/L)	Ccr/(mL/min)
治疗组	80	治疗前	12.08 $\pm$ 7.44	352.19 $\pm$ 63.25	37.52 $\pm$ 10.13
		治疗后	7.05 $\pm$ 2.13①②	229.43 $\pm$ 55.16①②	41.69 $\pm$ 9.22①②
对照组	80	治疗前	12.87 $\pm$ 6.81	366.12 $\pm$ 59.07	38.30 $\pm$ 9.86
		治疗后	8.26 $\pm$ 2.24①	339.95 $\pm$ 47.63	39.5 $\pm$ 7.53

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

2.3 2组随访情况比较 此后患者一直按上述方法治疗,并逐步撤减吗替麦考酚用量,长期随访SCr、BUN、Ccr,肾功能逐步好转。治疗组12个月后复查SCr(215.43 $\pm$ 35.02) μ mol/L、BUN(6.71 $\pm$ 1.86)mmol/L、Ccr(42.44 $\pm$ 7.88)mL/min;患者持续应用活血化瘀中药时间为(47.2 $\pm$ 9.4)周。对照组患者除未应用活血化瘀中药外,其余治疗同治疗组;12个月后复查SCr(320.3 $\pm$ 50.76) μ mol/L、BUN(8.51 $\pm$ 2.34)mmol/L、Ccr(40.1 $\pm$ 1.58)mL/min。2组患者随访指标比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

3 讨论

IgAN的发病机制目前尚不完全清楚,其发生可能与遗传、免疫等因素有关。其主要表现为反复肉眼血尿,可伴有蛋白尿等。目前对于IgAN的治疗缺乏统一标准,西医治疗推荐血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂、糖皮质激素等,而免疫抑制剂的治疗目前尚无统一标准。目前对于免疫抑制剂多选用环磷酰胺、环孢素A软胶囊、雷公藤多苷、MMF等,但各种免疫抑制剂都因其相应的不良反应及禁忌证影响了其使用性,相对来说,MMF在各种免疫抑制剂中不良反应较小,禁忌证较少。虽然KDIGO^[5]不推荐MMF应用于IgA肾病的治疗,但大量研究证实MMF对多种肾小球疾病有缓解蛋白尿作用,其中包括IgAN。金巧玲等^[6]研究发现小剂量MMF能使约80%的IgA肾病患者获得部分或完全缓

解;傅君等^[7]在MMF治疗IgAN的疗效研究中也证实,不管是MMF单用还是MMF联合激素治疗在缓解IgAN蛋白尿方面都优于对照组。

中医经典中并无IgAN的病名,从其病程经过及临床证候特点来看,IgAN属于中医学“尿血”“腰痛”“水肿”“虚劳”等范畴。巢元方《诸病源候论》曰“风邪入于少阴则尿血”,认为血尿的发生主要与风邪中肾,导致血络受损有关,故近代医家多以“肾风”论治。于敏等^[8]认为肾脏疾病过程中有机体血液“浓、黏、聚、凝”的特征,这一病理过程应当属于中医学的血瘀范畴。IgAN病机虽错综复杂,但其病位主要在肾,瘀、湿、热、毒乃为标邪4大特点。因为IgAN多有一个隐匿发展的缓慢过程,因此“久病入络”必有瘀血内阻的发生,因此瘀血是IgAN进展过程中的必然产物,亦是肾小球硬化及肾小管-间质纤维化的重要物质基础。邓跃毅^[9]教授认为,IgA肾病的中医核心病机为正虚邪实之证,各种原因导致血行不畅,瘀血内阻从而导致全身和肾脏局部的血瘀证,从而形成湿、热、瘀互结之势。张琳琪^[10]将IgA肾病分为急性期、慢性期两个阶段,认为“祛瘀止血”是慢性期关键的治疗方法。何永生认为瘀血既是IgA肾病病理产物,亦可加重病情,活血化瘀应贯穿治疗始终^[11]。现代药理研究结果显示,活血化瘀中药可以扩张肾脏血管,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^[12]。所以合理使用活血化瘀中药能够有效改善肾脏血液循环,减轻肾脏免疫炎症反应、阻断肾脏纤维化进程。谢素琼^[13]对不同病理分型IgAN以瘀论治,发现活血化瘀中药治疗IgA肾病疗效显著,治疗过程中患者的血尿及蛋白尿均有明显的好转甚至消失,同时可保护肾功能。

本研究中选用中药丹参、生大黄、三七、川芎、黄芪、水蛭,有活血逐瘀、通经活络之效。现代药物研究也证实,丹参、三七等许多活血化瘀中药均有一定的免疫抑制作用,能够调整机体的免疫状态^[14]。大黄具有杀菌作用、抗炎作用,能够抑制或减少机体变态反应性损害,且有助于清除免疫复合物,并具有消肿、镇痛的作用^[15]。程世平等^[16]用水蛭注射液治疗老年慢性肾衰竭证实水蛭对老年CRF患者具有降低血黏度、降低血压、降低血脂以及改善肾功能的作用。以上活血化瘀中药组方联合MMF治疗IgAN慢性肾衰竭失代偿期患者6个月后观察疗效,SCr、BUN较治疗前明显降低,Ccr较治疗前明显提高,且各项指标改善情况均明显优于对照组,取得了满意的效果。

综上所述,MMF联合活血化瘀中药治疗IgAN慢性肾衰竭失代偿期的患者,能够明显地改善SCr、BUN、Ccr等肾功能化验指标,有效延缓肾脏纤维化的进展,对控制IgAN患者的病情进展有重要的意义。特别是对于有激素禁忌证及激素抵抗的IgAN患者,是安全、有效的治疗方法。由于本研究中应用的活血化瘀药物较多,在实际应用中应注意检查患者的凝血功能,观察患者有无出血倾向等,避免发生其他不良事件。

血清合肽素、锁链素和缺血修饰白蛋白在 COPD 合并肺栓塞诊断中的意义

王 文 胡芳宝 鲁立文 奚红杰 凌 林

(上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院,上海 200233)

[摘要] 目的 观察血清合肽素、锁链素和缺血修饰白蛋白(IMA)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺栓塞(PE)诊断中的意义。方法 选择Ⅱ级以上COPD患者141例,其中单纯COPD患者76例(COPD组)和COPD合并PE患者65例(COPD合并PE组),选择单纯PE患者30例(PE组)和在我院健康体检者30例(对照组)。用酶联免疫反应检测各组血清合肽素、锁链素和IMA水平,COPD合并PE患者血清合肽素、锁链素和IMA水平与COPD分级、肺梗死面积和预后关系及各指标之间的相关性。结果 COPD合并PE组血清合肽素、锁链素和IMA水平明显高于COPD组、PE组和对照组(P 均 <0.05),COPD组和PE组上述指标明显高于对照组(P 均 <0.05),而COPD组上述指标和PE组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。COPD合并PE组血清合肽素、锁链素和IMA水平随着COPD分级、PE面积增加而升高(P 均 <0.05)。COPD合并PE组的血清合肽素、锁链素和IMA水平明显低于死亡组(P 均 <0.05)。COPD合并PE患者血清合肽素水平与锁链素($r=0.764$ $P<0.05$)和IMA($r=0.587$ $P<0.05$)水平呈正相关,锁链素水平与IMA水平呈正相关($r=0.657$ $P<0.05$)。结论 合肽素、锁链素和IMA参与了COPD合并PE疾病的发生发展,对于早期诊断、疾病严重程度和预后的判断具有重要意义。

[关键词] 合肽素;锁链素;缺血修饰白蛋白;慢性阻塞性肺疾病;肺栓塞

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.28.021

[中图分类号] R563

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-8849(2017)28-3141-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统的常见病和多发病,其病死率在所有疾病中占第四位,近年来发现25%~50%的患者合并肺栓塞(PE),PE明显增加COPD患者的病死率^[1]。由于PE在发病过程中无明显特异性,临床无有效生化指标,确诊需要特殊的检测技术,临床上检出率低,漏诊率较高。PE若能够早期得到诊断,并积极予以干预性治疗,

可以使其病死率大大降低^[2]。合肽素为抗利尿激素原C端部分肽段,可以反应机体抗利尿激素水平,近年来在脓毒性休克、COPD和心肌梗死等疾病中的诊断具有重要价值,而对PE方面的检测报道甚少^[3]。锁链素是弹性蛋白特征性水解产物,在肺损伤的诊断方面具有重要意义,有研究表明锁链素对COPD的诊断具有重要意义^[4]。缺血修饰白蛋白(IMA)在缺血性疾病具有重要诊断意义,尤其在脑梗死、心肌梗死和肾病等疾病中均有重要意义,近期研究表明IMA在PE的诊断

[通信作者] 胡芳宝, E-mail: hufangbao@163.com

参 考 文 献

- [1] 刘刚,马序竹.肾活检患者肾脏病构成十年对比分析[J].临床内科杂志,2004,21(12):834-838
- [2] 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008:442-464
- [3] 中华医学会.临床诊疗指南(肾脏病学分册)[M].北京:人民卫生出版社,2011:218-229
- [4] 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:163-167
- [5] 王伟铭.KDIGO关于原发性肾小球肾炎的治疗初步意见[J].中国医学前沿杂志,2011,3(2):18-21
- [6] 金巧玲,陶冶,尹恒,等.小剂量霉酚酸酯联合激素治疗IgA肾病临床观察[J].华西医学,2013,28(7):978-983
- [7] 傅君,杨莉娅,陈俊峰,等.霉酚酸酯治疗IgA肾病疗效研究的Meta分析[J].东南大学学报:医学版,2011,30(6):849-854
- [8] 于敏,王姣,史耀勋.IgA肾病从“瘀”论治[J].吉林中医药,2013,33(10):989-994
- [9] 郑蓉,姚晔,邓跃毅.邓跃毅教授治疗IgA肾病临床经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(12):1041-1043
- [10] 肖东,张琳琪.张琳琪教授治疗IgA肾病经验[J].中医临床研究,2013,5(4):63-65
- [11] 王金平,何永生.何永生活血祛瘀辨病期-血尿-蛋白尿-体质治疗IgA肾病[J].实用中医内科杂志,2014,28(5):13-14
- [12] 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
- [13] 谢素琼.活血化瘀法治疗不同病理分型IgA肾病疗效观察[J].新中医,2013,45(2):33-35
- [14] 舒菁菁,李菲,董雅芬,等.丹参素药理作用及机制的研究进展[J].药学实践杂志,2012,4(30):266
- [15] 沈会,陶汉华,张诏,等.基于《金匮要略》虚劳理论探讨慢性肾功能衰竭的辨证规律[J].中华中医药杂志,2014,29(3):752-754
- [16] 程世平,查艳,袁静.水蛭对老年慢性肾衰竭患者血液流变性及肾功能的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(16):4072-4073

[收稿日期] 2016-10-20