

· 临床研究 ·

紫芪补肾汤治疗慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证 54 例

刘宵琴 刘力沛 杨小冬

【摘要】 目的 探讨紫芪补肾汤治疗慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证的疗效及对血清 Th1/Th2 细胞因子失衡的影响。**方法** 将 101 例慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证患者随机分为观察组 56 例和对照组 55 例。对照组中脱落 1 例,剩余 54 例患者口服缬沙坦胶囊。观察组中脱落 2 例,剩余 54 例在对照组基础上,联合紫芪补肾汤进行治疗。比较两组治疗 2 个月后的总有效率。评估两组治疗前后尿蛋白定性的结果。检测尿中 24 小时尿蛋白定量(24 hour urine protein, 24 h Upo)、尿红细胞(red blood cells, RBC)、脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的水平。对比两组的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素 4 (interleukin 4, IL-4)、IFN- γ /IL-4 的比值。**结果** 观察组在治疗 2 个月的总有效率为 92.59%,明显高于对照组的 77.78%,经统计学比较,差异有显著性($P<0.05$)。两组治疗后的尿蛋白定性显著好转,观察组好转程度优于对照组,经统计学比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后的 24 小时 Upo、尿 RBC、NGAL 较治疗前降低($P<0.05$);观察组的 24h Upo、尿 RBC、NGAL 低于对照组,经统计学比较,差异有显著性($P<0.05$)。两组治疗后的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较治疗前升高,IL-4 较治疗前降低($P<0.05$);观察组的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 高于对照组,IL-4 低于对照组,经统计学比较,差异有显著性($P<0.05$)。**结论** 紫芪补肾汤可提高慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证的疗效,减轻蛋白尿、血尿症状,可能与调节 Th1/Th2 细胞因子分泌有关。

【关键词】 紫芪补肾汤; 慢性肾小球肾炎; 脾肾阳虚证; 蛋白尿; 血尿; 24 小时尿蛋白定量; 尿红细胞; 细胞因子

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2022.12.042

慢性肾小球肾炎的病因发病机制复杂,具有进程缓慢、病程长、症状多变等特点,可出现水肿、蛋白尿、血尿、继发性高血压等症状,若治疗不彻底,可加重肾小球损伤,最终导致终末期肾病的发生,给个人的身体健康造成严重影响^[1]。中医将该病归为“水肿”“血尿”“虚劳”的病证范畴,其病因为先天禀赋不足或后天失养,机体防御能力低下,外邪、寒湿、疮毒等乘虚而入,加之患者劳倦过度、饮食不节、情志不畅等损伤脾肾,病久不愈,产生“风、湿、瘀、热”等标实,可将其中医证型归为脾肾阳虚、肝肾阴虚、气阴两虚、肺脾气虚、阴阳两虚共五个中医证型,注重从脾、从肾、从肝、从肺等不同角度治疗慢性肾小球肾炎^[2]。笔者对慢性肾小球肾炎具有多年的临床经验,临床实践发现该病多由脾肾阳虚所导致,临床当以温阳补肾健脾为主要治疗原则。故运用紫芪补肾汤治疗慢性肾小球肾炎,并探讨其作用机制,现将结果总结如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 4 月至 2022 年 2 月在石家庄合泰恒医院中医内科就诊的 101 例慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证患者,依据随机数字表法分为观察组 56 例和对照组 55 例。观察组中脱落 2 例,剩余 54 例中男 30 例,女 24 例,年龄 38~79 岁,平均(54.93±7.82)岁,病程 1~9 年,平均(4.87±1.30)年,病情分为轻 25 例、中 29 例。对照组中脱落 1 例,剩余 54 例中男 33 例,女 21 例,年龄 39~77 岁,平均(54.10±7.97)岁,病程 1~8 年,平均(4.61±1.46)年,病情分为轻 28 例、中 26 例。两组的资料未见明显差异($P>0.05$),具有可比性。本文经石家庄合泰恒医院伦理委员会批准(批准号:HT20200213A)。

1.2 纳入标准

(1)符合《慢性肾小球肾炎诊疗指南》2011 版中慢性肾小球肾炎的诊断标准^[3];(2)满足《中药新药临床研究指导原则》中脾肾阳虚证的诊断标准^[4],主症全身浮肿、肢冷畏寒、面色㿔白、腰膝酸痛,次症为精神萎靡、月经失调、性功能异常、舌淡苔白,脉沉细;(3)获得患者签订的知情同意书。

基金项目:石家庄市科学技术研究与发展计划(191460813)

作者单位:050000 石家庄合泰恒医院中医内科(刘宵琴、刘力沛、杨小冬)

作者简介:刘宵琴(1980-),本科,主治医师。研究方向:中医内科学。E-mail:xiaoqinliu2022@163.com

1.3 排除标准

(1)心、肺、肝、脑等严重病变;(2)近 1 个月内进行糖皮质激素、免疫抑制剂、降压等相关治疗;(3)精神异常、认知功能障碍、听力障碍、语言障碍;(4)药物、糖尿病、高血压等引起的继发性慢性肾炎;(5)对本文药物过敏;(6)其他肾脏病变。

1.4 脱落标准

(1)自行更改药物或停药,影响疗效判定;(2)各种原因主动要求退出;(3)发生严重并发症或不良反应,需改变治疗方案;(4)失访,未按时复诊。

1.5 分组与治疗

对照组:口服缬沙坦胶囊(乐普恒久远药业有限公司,国药准字 H20133189,80 mg/片,批号:20200208、20201008、20210827),每日 1 次,每次 1 片。连续治疗 2 个月。

观察组:在对照组基础上,联合紫芪补肾汤治疗,方中紫河车 15 g、黄芪 30 g、白术 15 g、茯苓 15 g、菟丝子 15 g、肉桂 15 g、党参 15 g、淡附片 10 g、当归 10 g、丹参 10 g、枸杞子 10 g、桑椹子 10 g、仙茅 15 g、山药 15 g;随症加减,失眠者加酸枣仁 15 g、柏子仁 10 g;头痛者,加川芎 15 g、天麻 10 g;水肿甚者,加猪苓 15 g、薏苡仁 15 g;食欲不振者,加炒三焦 15 g。每日 1 剂,由石家庄合泰恒医院中药房统一煎制成袋,药液取汁 200 mL,平均分装 2 袋,每袋 100 mL,分成早晚 2 次口服。连续治疗 2 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效比较 参考《中药新药临床研究指导原则》中疾病疗效标准拟定^[4],对脾肾阳虚证进行量化分级,各症状按四级法分为 0~3 分,各症状评分总和为中医积分,分为:(1)临床控制,症状基本消失,尿蛋白呈阴性,24 小时尿蛋白定量(24 hour urine protein,24 h Upro)、尿红细胞(red blood cells,RBC)正常,中医积分减小 $\geq 95\%$;(2)显效,症状显著减轻,尿蛋白降低 2 个“+”,24 h Upro 降低、尿 RBC $\geq 40\%$,中医积分减小 $\geq 70\%$;(3)有效,症状减轻,尿蛋白降低 1 个“+”,24 h Upro 降低、尿 RBC 不足 40%,中医积分减小 $\geq 30\%$;(4)无效,症状无改变,尿蛋白、24 h Upro、尿 RBC 无明显改变。总有效率=(总例数-无效病例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 尿蛋白定性检查 采集患者治疗前后的 4 mL 尿液,采用蛋白试纸法对尿蛋白进行定性分析,评估两组治疗前后尿蛋白定性的结果,分为:-、±、+、++、+++。

1.6.3 尿液生化指标 采集患者治疗前后的 4 mL 尿液,在全自动生化分析仪(SK6000 型,盛信康)上测定尿中 24 h Upro、尿 RBC、脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)的水平。

1.6.4 血清生化指标检查 在治疗前后,采集患者晨起后肘正中的 4 mL 外周血,经离心处理后,在全自动酶标仪(Keebio-MR100 型,嘉鹏)上运用酶联免疫法测定血清中干扰素 γ (interferon γ ,IFN- γ)、白介素 4(interleukin 4,IL-4 的

水平,并计算 IFN- γ /IL-4 的比值。试剂盒由艾博抗上海公司生产(批号:20200301)。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 25.0 数据处理,使用 χ^2 检验对计数资料进行组间比较;生化指标等计量资料,满足正态分布且方差齐,使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用独立 t 检验进行组间比较,使用配对 t 检验进行组内比较;等级资料行秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组在治疗 2 个月的总有效率为 92.59%,明显高于对照组的 77.78%,经统计学比较,差异有显著性($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证患者的对比

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	54	8	22	20	4	92.59
对照组	54	5	18	19	12	77.78

2.2 两组尿蛋白定性比较

两组治疗后的尿蛋白定性显著好转,观察组好转程度优于对照组,经统计学比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证患者的尿蛋白定性结果比较

组别	例数	-	±	+	++	+++
观察组	54					
治疗前		0	0	9	24	20
治疗后		7 ^{ab}	13 ^{ab}	16 ^{ab}	14 ^{ab}	4 ^{ab}
对照组	54					
治疗前		0	0	12	23	18
治疗后		4 ^a	9 ^a	14 ^a	17 ^a	10 ^a

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组尿生化指标比较

两组治疗后的 24 h Upro、尿 RBC、NGAL 较治疗前降低($P<0.05$);观察组的 24 h Upro、尿 RBC、NGAL 低于对照组,经统计学比较,差异有显著性($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组的血清生化指标的比较

两组治疗后的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 较治疗前升高,IL-4 较治疗前降低($P<0.05$);观察组的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 高于对照组,IL-4 低于对照组,经统计学比较,差异有显著性($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组慢性肾小球肾炎脾阳虚证患者的 24 h Upro、尿 RBC、NGAL 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h Upro (mg)	尿 RBC (个/ μ L)	NGAL (ng/mL)
观察组	54			
治疗前		14.83 $\pm$ 3.12	24.72 $\pm$ 4.98	54.82 $\pm$ 9.74
治疗后		8.19 $\pm$ 2.05 ^{ab}	12.46 $\pm$ 2.50 ^{ab}	31.65 $\pm$ 4.80 ^{ab}
对照组	54			
治疗前		14.27 $\pm$ 3.30	23.10 $\pm$ 5.13	54.10 $\pm$ 9.93
治疗后		10.05 $\pm$ 2.58 ^a	15.83 $\pm$ 3.24 ^a	37.93 $\pm$ 5.78 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组慢性肾小球肾炎脾阳虚证患者的 IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IFN- γ /IL-4
观察组	54			
治疗前		27.94 $\pm$ 4.32	33.25 $\pm$ 6.83	0.83 $\pm$ 0.21
治疗后		38.56 $\pm$ 7.10 ^{ab}	22.98 $\pm$ 4.21 ^{ab}	1.56 $\pm$ 0.39 ^{ab}
对照组	54			
治疗前		28.13 $\pm$ 4.58	33.01 $\pm$ 6.94	0.85 $\pm$ 0.25
治疗后		32.30 $\pm$ 5.76 ^a	28.23 $\pm$ 5.10 ^a	1.10 $\pm$ 0.31 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

慢性肾小球肾炎是种双侧肾小球局部性弥漫性炎症性病变,发病机制尚未完全明了,是导致各种肾脏病变的重要因素^[5]。目前西医治疗慢性肾小球肾炎以药物保守治疗为主,包括降压、抗凝、降脂等,虽有助于缓解临床症状,但无法逆转病情发展,存在一定局限性及药物副作用等^[6]。慢性肾小球肾炎具有肾功能恶化的倾向,最终可导致肾功能不全。临床治疗该病的原则为延缓或逆转肾功能减退,降低并发症的发生,改善远期预后^[7]。随着中医药在慢性肾炎研究的深入,中西医结合疗法为临床治疗该病提供了不同的思路,多项研究结果表明,中医药在延缓肾功能减退、改善临床症状等方面具有独特的优势,为临床治疗提供了广阔的前景^[8]。

中医认为慢性肾小球肾炎的根本病机为脾阳虚,肾与津液代谢密切相关,肾门不利,封藏气化失调,水液运输不力,引发水肿^[9]。脾为后天之本,主运化,与肾共司津液代谢,脾失运化则水湿内生,可引起肾虚水泛,气化失司,影响脾运化功能,形成恶性循环,最终形成脾肾两虚。日久损伤脾肾,湿浊积聚,损伤脾肾之阳,形成脾肾阳虚之证,湿浊、血瘀为主要病理产物;湿邪内盛则遏制脾阳,影响中焦运化,湿性黏滞,造成脾阳不升,日久累及肾中之阳,脾肾俱伤,瘀浊互结,损伤肾络,发为此症^[10]。

本文选用紫芪补肾汤治疗,方中选用紫河车、黄芪用作

君药,能益气生血、峻补营血,扶正固本,使精微生化有源;选用肉桂、淡附片作为臣药,能温阳补肾,益精填髓。选用茯苓、白术作为臣药,能健脾燥湿,调畅水道。选用当归、丹参、党参、菟丝子、枸杞子作为佐药,当归、丹参能养血活血,行气化瘀。党参能助肾气,补肺固表;菟丝子、枸杞子能滋阴补肾、润燥益精、固精缩尿;选取桑椹子、仙茅、山药用作使药,桑椹子能滋阴补血,润燥生津;仙茅助君药温阳补肾;山药可补肾涩精,健脾养胃。全方合用,共同发挥温阳补肾,健脾益气,益精填髓,活血化瘀,燥湿利水的功效,符合脾肾阳虚证的病机。

本文显示,观察组治疗 2 个月的疗效比对照组高,且尿蛋白定性好转优于对照组,24 h Upro、尿 RBC、NGAL 低于对照组。提示,紫芪补肾汤有助于提高慢性肾小球肾炎脾阳虚证的疗效,进一步减轻蛋白尿、血尿的症状,降低肾小球损伤。

Th1、Th2 细胞因子失衡与慢性肾小球肾炎的病理改变存在密切关系,与疾病的转归具有决定性作用,慢性肾小球肾炎存在 Th1 细胞因子受到抑制,Th2 细胞因子分泌亢进的特点^[11]。IFN- γ 主要是由 Th1 细胞分泌的细胞因子,能增强及激活免疫反应,促进 Th1 细胞的分化,提高机体抗感染能力,促进中性粒细胞的激活^[12]。IL-4 是主要由 Th2 细胞分泌的细胞因子,能促进 Th2 细胞的分泌,可促进 B 细胞抗体的形成,增强免疫球蛋白 E 介导的体液免疫反应^[13]。本文还发现,观察组的 IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 高于对照组,IL-4 低于对照组。提示,紫芪补肾汤有助于纠正慢性肾小球肾炎患者 Th1、Th2 细胞因子失衡,对控制病情发展具有积极意义。

综上所述,紫芪补肾汤可提高慢性肾小球肾炎脾阳虚证的疗效,减轻蛋白尿、血尿症状,可能与调节 Th1/Th2 细胞因子分泌有关。

参 考 文 献

- [1] 秦新东,吴一帆,梁珏瑶,等. 慢病管理对原发性慢性肾小球肾炎疾病进展的影响[J]. 临床肾脏病杂志,2015,15(6): 327-332.
- [2] 杨丽辉,李素玮,卢宁. 升阳健脾方治疗慢性肾小球肾炎急性发作期脾肾气虚证 41 例[J]. 环球中医药,2022,15(1): 141-143.
- [3] 中华中医药学会. 慢性肾小球肾炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(9):129-132.
- [4] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:73-81.
- [5] 王剑飞,王耀献,何萍,等. 慢性肾小球肾炎本虚与标实证候分布及组合特点研究[J]. 现代中医临床,2017,24(2): 25-28.
- [6] 佟艳丽,苏秀文. 中西医结合治疗慢性肾炎 44 例[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5564-5565.
- [7] 王芳,杨超,高碧霞,等. 中国慢性肾脏病患者血钾异常的发生率、影响因素及其对预后的影响[J]. 中华医学杂志,

- 2021, 101(42):3459-3465.
- [8] 林知慧,刘元瑞,李京洋,等. 中医传承辅助系统分析中医药治疗慢性肾小球肾炎的用药规律[J]. 武警医学,2022,33(4):331-334.
- [9] 蔡小红,于秀梅. 温肾健脾、化气行水法对慢性肾小球肾炎脾肾阳虚证患者肾脏纤维化相关指标的影响[J]. 长春中医药大学学报,2018,34(4):719-722.
- [10] 李家木,张耀夫,赵进喜. 谨守病机、选用药对治疗慢性肾小球肾炎经验[J]. 环球中医药,2022,15(5):842-845.
- [11] 周韵娇,李鹏,张丽红,等. 慢性肾小球肾炎患者外周血 Th1/Th2 及 CD28+ 细胞的变化及其临床意义[J]. 检验医学, 2015, 15(2):141-144.
- [12] 向莉,高小夏,潘家荣. 慢性肾小球肾炎患者血清 IFN- γ 、IL-10 的变化及意义[J]. 中国临床医学,2006,13(2):269-270,272.
- [13] 梁科,向开富,廖丽琼,等. 原发性肾小球肾炎患者 Th1/Th2 细胞因子失衡状况的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(8):454-456.
- (收稿日期: 2022-05-27)
(本文编辑: 邱灵慧)