

不同方案治疗血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体阴性与阳性特发性膜性肾病疗效比较

李俊伟, 石 伟, 蒋莹辉, 贾英辉, 唐军亭, 康锁彬, 贺艳光

(石家庄肾病医院, 河北 石家庄 050061)



[摘要] **目的** 观察血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体 (Anti - PLA2R Ab) 阳性与阴性特发性膜性肾病患者特点及接受不同方案治疗后疗效差异, 探寻血清 Anti - PLA2R Ab 阳性患者的相对最佳治疗方法。**方法** 将 150 例经临床和肾脏病理确诊为特发性膜性肾病患者随机分为对照组、观察 1 组和观察 2 组, 每组 50 例, 每组患者再按其入组时基线血清 Anti - PLA2R Ab 检测水平分为阳性和阴性两亚组。在常规对症支持治疗基础上, 对照组患者采用改良 Ponticelli 方案治疗, 观察 1 组患者在对照组治疗基础上应用中药双肾俞穴敷熨疗法, 观察 2 组患者在对照组治疗基础上应用中药俞募配穴敷熨疗法。比较 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者治疗前及治疗 1, 2, 3, 6 个月后 24 h 尿蛋白定量 (24hUPro)、血清白蛋白 (ALB)、血肌酐 (SCr) 水平的差异, 统计 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者治疗效果及不良反应发生情况。**结果** 150 例特发性膜性肾病患者 Anti - PLA2R Ab 阳性者占 74. 67%。3 组特发性膜性肾病患者 Anti - PLA2R Ab 阳性者治疗前后 24hUPro 均显著高于 Anti - PLA2R Ab 阴性者 (P 均 <0.05), ALB 均显著低于 Anti - PLA2R Ab 阴性者 (P 均 <0.05), 而 SCr 比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性者治疗总有效率均为 100%, 均显著高于 Anti - PLA2R Ab 阳性者 (P 均 <0.05); 观察 2 组中 Anti - PLA2R Ab 阳性患者治疗总有效率均显著高于观察 1 组和对照组 (P 均 <0.05), 观察 1 组显著高于对照组 ($P <0.05$)。不良反应均出现在 Anti - PLA2R Ab 阳性患者中, 但观察 2 组感染、类固醇性糖尿病的发生率明显低于其他组 (P 均 <0.05)。**结论** 特发性膜性肾病患者 Anti - PLA2R Ab 阳性率高, 且较 Anti - PLA2R Ab 阴性者临床指标重、治疗反应差、易出现不良反应; 中药俞募配穴敷熨联合改良 Ponticelli 方案可有效提高 Anti - PLA2R Ab 阳性特发性膜性肾病患者疗效, 值得推广应用。

[关键词] 血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体; 俞募配穴敷熨; 特发性膜性肾病; 改良 Ponticelli 方案

doi: 10. 3969/j. issn. 1008 - 8849. 2019. 27. 004

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8849(2019) 27 - 2979 - 06

Comparison of the efficacy of different regimens in the treatment of serum anti-M phospholipase A2 receptor antibody negative and positive idiopathic membranous nephropathy

LI Junwei, SHI Wei, JIANG Yinghui, JIA Yinghui, TANG Juntong, KANG Suobin, HE Yanguang
(Shijiazhuang Nephrology Hospital, Shijiazhuang 050061, Hebei, China)

Abstract: **Objective** It is to observe the characteristics of serum anti-M-phospholipase A2 receptor antibody (Anti-PLA2R Ab) positive and negative idiopathic membranous nephropathy patients and the difference in efficacy after receiving different regimens, and to explore the better treatment regimen for serum anti-PLA2R Ab positive patients. **Methods** A total of 150 patients with idiopathic membranous nephropathy who were diagnosed by clinic and renal pathology were randomly divided into control group, observation group I and observation group II, 50 cases in each group. The patients in each group were divided into positive and negative two subgroups according to their detection levels of baseline serum anti-

[作者简介] 李俊伟, 女, 主治医师, 研究方向为临床肾脏病诊治研究。

[基金项目] 石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目 (171461243)

PLA2R Ab. On the basis of routine symptomatic supportive treatment, the patients in the control group were treated with modified Ponticelli regimen, the patients in the observation group I were treated with acupoint application with traditional Chinese medicine on both Shenshu points on the basis of the control group, the patients in the observation group II were treated with acupoint application with traditional Chinese medicine on Shu-Mu points on the basis of the control group. The differences in 24hUPro, levels of serum albumin (ALB) and serum creatinine (SCr) between the anti-PLA2R Ab negative and positive patients in the 3 groups before and after 1, 2, 3, and 6 months of treatment were compared. The therapeutic effects and adverse reactions of anti-PLA2R Ab negative and positive patients in the three groups were statistically analyzed.

Results The anti-PLA2R Ab positive patients in 150 patients with idiopathic membranous nephropathy accounted for 74.67%. The 24hUPro of anti-PLA2R Ab-positive patients in the three groups of patients with idiopathic membranous nephropathy were significantly higher than those of Anti-PLA2R Ab-negative patients before and after treatment ($P < 0.05$), and ALB was significantly lower than those in Anti-PLA2R Ab-negative patients ($P < 0.05$), and the difference in SCr was not statistically significant ($P > 0.05$). The total effective rate of anti-PLA2R Ab-negative patients in the three groups was 100%, which was significantly higher than that of Anti-PLA2R Ab-positive patients ($P < 0.05$). The total effective rate of anti-PLA2R Ab-positive patients in the observation group II was significantly higher than that of the observation group I and the control group ($P < 0.05$), the observation group I was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Adverse reactions were found in anti-PLA2R Ab-positive patients, and the incidence of infection and steroid diabetes in observation group II was lower than the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rate of Anti-PLA2R Ab in patients with idiopathic membranous nephropathy is higher, and their clinical indexes were more serious, the treatment response were poorer with more adverse reactions than the anti-PLA2R Ab negative patients. The acupoint application with traditional Chinese medicine on Shu-Mu points can effectively improve the efficacy of patients with Anti-PLA2R Ab-positive idiopathic membranous nephropathy, it is worthy of popularization and application.

Key words: serum anti-M-type phospholipase A2 receptor antibody; Shu-Mu acupoint application; idiopathic membranous nephropathy; modified Ponticelli regimen

特发性膜性肾病(IMN)是一种原因不明的自身免疫性疾病,多表现为肾病综合征,目前认为M型磷脂酶A2受体(PLA2R)是其主要抗原,而肾小球损害主要是因自身的抗磷脂酶A2受体抗体(Anti-PLA2R Ab)引起^[1-2]。有报道显示,血清Anti-PLA2R Ab水平可反映特发性膜性肾病患者临床活动程度,血清Anti-PLA2R Ab阳性者尿蛋白较阴性者更高,血清白蛋白(ALB)更低^[3-4]。但国内尚缺乏相关大型临床研究,且基线时血清Anti-PLA2R Ab水平能否预测治疗后效果尚无统一共识^[5]。为更好研究血清Anti-PLA2R Ab阳性及阴性特发性膜性肾病患者临床症状差异及不同治疗方案对其预后的影响,笔者设计了这项临床研究,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入及排除标准 入组标准:经临床和肾脏病理确诊的年龄 ≥ 18 岁特发性膜性肾病患者,中医辨证均以肾虚血瘀为主,血肌酐 $< 133 \mu\text{mol/L}$,经ACEI类药物治3个月后24h尿蛋白定量(24hUPro)仍 $\geq 3.5 \text{ g}$,且患者愿意接受进一步治疗,入组前均签署知情同意书。排除标准:中医辨证非肾虚

血瘀为主者,继发性膜性肾病患者,高血压三级及以上者,有严重的感染、血栓栓塞、肺肝功能不全、消化道溃疡、出血及神经系统、精神疾病患者,对所用药物过敏者。

1.2 肾虚血瘀证的辨证标准^[6-7] 在肾虚证型典型临床表现基础上兼具血瘀证主要证候。其中肾虚证分型包括肾阳虚、肾阴虚、肾精不足、肾气不固及气阴两虚;血瘀证证候:面色黧黑,口唇青紫,舌见紫色斑点、舌下络脉青紫迂曲,腹壁青筋,皮下紫斑、肌若鱼鳞、丝状红缕,脉象多细涩或结、代及无脉证。

1.3 一般资料 按照上述标准,选择2017年1月—2018年6月在石家庄肾病医院肾内科进行治疗的特发性膜性肾病患者156例,随机分为对照组、观察1组和观察2组,每组患者再按其入组时基线血清Anti-PLA2R Ab检测水平分为阳性和阴性两亚组。研究过程中主动退出1例,因患者依从性差、研究者主动实施终止者5例,每组实际入选50例。3组患者血清Anti-PLA2R Ab阴阳性占比、性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。本研究获得了本院医学伦理委员会批准。

1.4 治疗方法 所有患者均执行肾内科饮食标准,

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	性别/例		年龄/岁	病程/月	Anti - PLA2R Ab/例	
		男	女			阴性	阳性
对照组	50	36	14	42.28 ± 12.40	16.44 ± 6.65	11	39
观察 1 组	50	35	15	44.38 ± 14.17	15.32 ± 6.81	13	37
观察 2 组	50	34	16	41.72 ± 12.93	14.08 ± 5.57	14	36
F/χ^2		0.190		0.565	1.717	0.493	
P		0.909		0.569	0.183	0.781	

进行对症支持治疗。对照组患者在对症支持治疗基础上使用改良 Ponticelli 方案^[8],即第 1,3,5 个月静脉滴注甲泼尼龙(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20030727,按 $C_{22}H_{30}O_5$ 计 40 mg) 0.5 g/d × 3 d 后口服泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,每片 5 mg) 0.4 mg/(kg · d) × 27 d,第 2,4,6 个月停用,改口服环磷酰胺(通化茂祥制药有限公司,国药准字 H22022673,每片 50 mg) 100 mg × 30 d。观察 1 组患者在对照组治疗基础上应用中药敷熨双肾俞穴区域。观察 2 组患者在对照组治疗基础上应用中药敷熨双肾俞穴及京门穴区域。中药组方及用法:川芎 30 g、香附 20 g、红景天 20 g、徐长卿 20 g、赤芍 20 g、黄精 30 g、独活 30 g、桑寄生 30 g、秦艽 20 g、威灵仙 30 g、鸡血藤 20 g、羌活 20 g,水煎取汁约 200 mL,浸入纱布垫蒸热后,敷熨于肾俞穴和/或京门穴区域,将中药离子导入仪(河北中仁医疗器械有限公司生产的 ZR - A - 1A 型中频治疗仪,生产许可证号:冀食药监械生产许 20140037 号)的电极板紧压在药垫上,利用离子导入促进中药在俞募穴的吸收,每天治疗 2 次,每次 30 min,1 个月为 1 个疗程,连用 6 个疗程,患者于本人治疗程序的第 1,3,5 个月月初来院住院治疗 7 d 左右,其余时间按照院内治疗方案在家治疗,第 1 次出院时患者带中药离子导入仪 1 台,随后每月来医院领取或邮寄外敷中药煎剂。3 组总疗程均为 6 个月。

1.5 观察指标 分别于治疗前及治疗 1,2,3,6 个月后测定所有患者 24 hUPro、血清 ALB、血肌酐(SCr)水平,血清样本均使用德国罗氏 CO BAS8000 生化免疫模式分析仪和配套试剂盒进行测定,其中血清 Anti - PLA2R Ab 使用德国欧蒙医学实验诊断股份有限公司生产的“抗磷脂酶 A2 受体抗体检测试剂盒”采用间接免疫荧光法检测,PLA2R 反应性 1:10 无反应为阴性,1:10 阳性反应则为阳性,所有过程严格按照操作说明书进行。比较 3 组中 Anti -

PLA2R Ab 阴性与阳性患者各时间点上上述各指标的差异,统计 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者治疗效果及不良反应发生情况。

1.6 疗效评价标准 参照文献^[9]结合中医证候积分比制定评定标准。采用积分法^[10]对患者的中医证候进行积分计算,无症状计 0 分,轻度计 1 分,中度计 2 分,重度计 3 分,积分比(尼莫地平法) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。完全缓解:24hUPro < 0.3 g,且血清 ALB ≥ 35 g/L,SCr 升高 < 15% 基础值,中医证候积分比 ≥ 90%;基本缓解:24hUPro < 1.0 g,且血清 ALB ≥ 35 g/L,SCr 升高 < 15% 基础值,中医证候积分比 ≥ 60%;部分缓解:24hUPro < 3.0 g 或较起病时下降大于 50%,且血清 ALB > 30 g/L 或较发病时上升 50% 以上,中医证候积分比 ≥ 30%,SCr 升高 < 20% 基础值;无效:24hUPro 持续 > 3.5 g/L 及未达到部分缓解标准,中医证候积分比 < 30%。完全缓解率 + 基本缓解率 + 部分缓解率为总有效。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 22 软件及 SAS 9.4 软件进行数据统计学处理。计量资料结果使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,不同时间点的计量资料数据比较采用重复测量方差分析。计数数据比较采用 χ^2 检验及 SAS 确切概率法计算,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者 24 hUPro、ALB 及 SCr 水平比较 150 例患者中,患者 Anti - PLA2R Ab 阳性 112 例(74.67%);3 组中 Anti - PLA2R Ab 阳性者治疗前的 24 hUPro 均显著高于 Anti - PLA2R Ab 阴性者(P 均 < 0.05),而 ALB 水平均显著低于 Anti - PLA2R Ab 阴性者(P 均 < 0.05);3 组患者治疗后 Anti - PLA2R Ab 阳性者各时间点的 24 hUPro 仍显著高于 Anti - PLA2R Ab 阴性者(P 均 < 0.05),ALB 水平仍显著低于 Anti - PLA2R Ab 阴性者(P 均 < 0.05)。3 组中 Anti - PLA2R Ab 阳性者 SCr 水平治疗前及治疗后各时间点与 Anti - PLA2R Ab 阴性者比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。观察 2 组 Anti - PLA2R Ab 阳性者治疗 2 个月、3 个月、6 个月后 24hUPro 均明显低于对照组(P 均 < 0.05),且治疗 6 个月后明显低于观察 1 组($P < 0.05$);观察 2 组 Anti - PLA2R Ab 阳性者治疗 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月后 ALB 均

明显高于对照组(P 均 <0.05), 且治疗 6 个月后明显高于观察 1 组($P <0.05$)。见表 2 ~4。

表 2 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者 24 h UPro 比较($\bar{x} \pm s, g$)

组别	Anti - PLA2R Ab	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	阴性	11	3.63 $\pm$ 0.18	1.84 $\pm$ 1.80	1.07 $\pm$ 1.12	0.74 $\pm$ 0.55	0.61 $\pm$ 0.52
	阳性	39	5.75 $\pm$ 2.58 ^①	3.05 $\pm$ 2.37 ^①	2.49 $\pm$ 1.90 ^{①②}	2.00 $\pm$ 1.48 ^{①②}	1.63 $\pm$ 1.25 ^{①②}
观察 1 组	阴性	13	3.74 $\pm$ 0.33	0.93 $\pm$ 0.74	1.01 $\pm$ 0.53	0.69 $\pm$ 0.48	0.39 $\pm$ 0.24
	阳性	37	6.03 $\pm$ 2.67 ^①	2.66 $\pm$ 1.85 ^①	2.12 $\pm$ 1.47 ^①	1.73 $\pm$ 1.17 ^①	1.49 $\pm$ 1.13 ^{①②}
观察 2 组	阴性	14	3.67 $\pm$ 0.25	0.73 $\pm$ 0.61	0.62 $\pm$ 0.52	0.37 $\pm$ 0.28	0.20 $\pm$ 0.14
	阳性	36	6.20 $\pm$ 2.10 ^①	2.85 $\pm$ 2.05 ^①	1.68 $\pm$ 1.10 ^①	1.17 $\pm$ 0.89 ^①	0.67 $\pm$ 0.56 ^①

注: ①与同组 Anti - PLA2R Ab 阴性组比较, $P <0.05$; ②与观察 2 组 Anti - PLA2R Ab 阳性比较, $P <0.05$ 。

表 3 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者 ALB 比较($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	Anti - PLA2R Ab	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	阴性	11	24.67 $\pm$ 3.27	30.64 $\pm$ 5.73	31.45 $\pm$ 4.57	33.91 $\pm$ 4.63	35.18 $\pm$ 4.17
	阳性	39	20.88 $\pm$ 4.50 ^①	26.00 $\pm$ 6.95 ^{①②}	27.23 $\pm$ 7.71 ^{①②}	28.69 $\pm$ 7.03 ^{①②}	30.56 $\pm$ 6.59 ^{①②}
观察 1 组	阴性	13	24.97 $\pm$ 4.10	33.38 $\pm$ 3.91	36.08 $\pm$ 4.25	38.00 $\pm$ 4.14	40.08 $\pm$ 3.90
	阳性	37	20.16 $\pm$ 3.24 ^①	28.57 $\pm$ 4.00 ^①	29.84 $\pm$ 5.12 ^①	31.92 $\pm$ 6.03 ^①	32.46 $\pm$ 7.90 ^{①②}
观察 2 组	阴性	14	23.50 $\pm$ 3.39	35.21 $\pm$ 4.12	39.14 $\pm$ 5.63	40.79 $\pm$ 5.84	44.21 $\pm$ 6.15
	阳性	36	21.36 $\pm$ 3.37 ^①	30.97 $\pm$ 3.92 ^①	31.42 $\pm$ 6.09 ^①	33.08 $\pm$ 4.59 ^①	35.64 $\pm$ 5.72 ^①

注: ①与同组 Anti - PLA2R Ab 阴性比较, $P <0.05$; ②与观察 2 组 Anti - PLA2R Ab 阳性比较, $P <0.05$ 。

表 4 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者 SCr 比较($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)

组别	Anti - PLA2R Ab	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	阴性	11	60.00 $\pm$ 18.62	66.00 $\pm$ 19.81	67.00 $\pm$ 19.32	63.64 $\pm$ 20.27	63.91 $\pm$ 19.94
	阳性	39	67.00 $\pm$ 18.99	71.82 $\pm$ 18.86	74.46 $\pm$ 16.83	71.54 $\pm$ 17.62	75.85 $\pm$ 21.92
观察 1 组	阴性	13	73.92 $\pm$ 15.44	77.62 $\pm$ 17.29	74.77 $\pm$ 16.79	77.92 $\pm$ 19.62	77.92 $\pm$ 19.62
	阳性	37	68.62 $\pm$ 22.75	71.57 $\pm$ 22.67	68.54 $\pm$ 18.16	73.73 $\pm$ 21.43	74.73 $\pm$ 22.27
观察 2 组	阴性	14	66.71 $\pm$ 21.61	64.14 $\pm$ 15.63	65.29 $\pm$ 15.36	68.57 $\pm$ 17.19	66.50 $\pm$ 17.64
	阳性	36	73.28 $\pm$ 28.12	73.33 $\pm$ 20.44	70.67 $\pm$ 18.08	70.89 $\pm$ 18.13	68.08 $\pm$ 16.50

2.2 3 组临床疗效比较 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性患者的治疗有效率均明显高于 Anti - PLA2R Ab 阳性患者(P 均 <0.05); 观察 2 组中 Anti - PLA2R Ab 阳性患者治疗总有效率均显著高于观察 1 组和对照组(P 均 <0.05), 观察 1 组均显著高于对照组(P 均 <0.05)。见表 5。

表 5 3 组中 Anti - PLA2R Ab 阴性与阳性患者临床疗效比较 例(%)

组别	Anti - PLA2R Ab	n	完全缓解	基本缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组	阴性	11	3(27.27)	2(18.18)	6(54.55)	0(0)	11(100)
	阳性	39	6(15.38)	6(15.38)	6(15.38)	21(53.85)	18(46.15) ^{①②③}
观察 1 组	阴性	13	7(53.85)	6(46.15)	0(0)	0(0)	13(100)
	阳性	37	8(21.62)	6(16.22)	9(24.32)	14(37.84)	23(62.16) ^{①②}
观察 2 组	阴性	14	9(64.29)	5(35.71)	0(0)	0(0)	14(100)
	阳性	36	11(30.56)	11(30.56)	7(19.44)	7(19.44)	29(80.56) ^①

注: ①与同组 Anti - PLA2R Ab 阴性比较, $P <0.05$; ②与观察 2 组 Anti - PLA2R Ab 阳性比较, $P <0.05$; ③与观察 1 组 Anti - PLA2R Ab 阳性比较, $P <0.05$ 。

2.3 3 组患者不良反应发生情况比较 在治疗过程中, 3 组中血清 Anti - PLA2R Ab 阴性者均未见不良反应出现; 3 组中血清 Anti - PLA2R Ab 阳性者均未出现骨髓抑制和血栓形成, 但对照组出现感染 5 例(10%)、类固醇性糖尿病 4 例(8%)、肝功能异常 6 例(12%)、出血性膀胱炎 1 例(2%), 观察 1 组出

现感染 3 例(6%)、类固醇性糖尿病 2 例(4%)、肝功能异常 3 例(6%),观察 2 组出现肝功能异常 1 例(2%),经对症治疗后均好转。3 组感染、类固醇性糖尿病发生率比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

3 讨 论

血清 Anti-PLA2R Ab 为特发性膜性肾病特异性血清标记物^[2],特发性膜性肾病患者血清 Anti-PLA2R Ab 阳性率较高,但阳性率与检测方法、试剂厂家等有一定关系。Kim 等^[11]采用酶联免疫吸附法测得 Anti-PLA2R Ab 阳性率为 44.09% (41/93);刘莎莎等^[12]采用间接免疫法测得 Anti-PLA2R Ab 阳性率为 90.32% (28/31)。练明建等^[13]Meta 分析得出间接免疫法测得的血清 Anti-PLA2R Ab 阳性率为 74%,与 Du 等^[14]Meta 分析结果相似。本研究采用间接免疫法测得血清 Anti-PLA2R Ab 阳性率为 74.67%,与上述 Meta 分析结果相近。血清 Anti-PLA2R Ab 水平与特发性膜性肾病病情显著相关^[15-16],血清 Anti-PLA2R Ab 阳性者 24hUPro 较阴性者更高,ALB 更低,且治疗后仍能观察到相同的结果^[17]。本研究结果与上述报道符合。

2012 年 KDIGO 指南推荐 Ponticelli 方案用于膜性肾病的治疗,但出于中国人种族特点,临床主要采用改良 Ponticelli 方案治疗,然其有效率仍欠满意,尤其是血清 Anti-PLA2R Ab 阳性患者疗效较差^[8]。Qin 等^[18]研究表明,较血清 Anti-PLA2R Ab 阳性特发性膜性肾病患者,阴性者治疗后期临床缓解率高。Zhang 等^[19]报道血清 Anti-PLA2R Ab 高滴度的特发性膜性肾病患者有较低的完全缓解率,且与患者预后不良相关。联合中医治疗在一定程度上可提高疗效,减少并发症^[20],但考虑到口服中药的胃肠道不良反应及潜在的肝肾毒性,本研究采用了中药外用疗法联合改良 Ponticelli 方案治疗,在一定程度上规避了中药口服用药途径的不足。本研究中所用中药敷熨方剂源自清代外治医家吴尚先著作《理渝骈文》中所载的“金丝万应膏”,原治脾肾虚弱、风寒湿热、气滞血瘀,基于特发性膜性肾病肾虚血瘀的特点,我院以补肾益气活血立法,经过临床实践,将“金丝万应膏”化裁简化成目前治疗膜性肾病的中药敷熨组方。俞募配穴的具体运用最早见于《灵枢·背俞》,《难经·六十七难》及《太平圣惠方》中也均对募穴与背俞穴配合应用治疗脏腑疾患

有所提及,其中“募穴”是脏腑之气汇聚于胸腹部的腧穴,“背俞穴”是五脏六腑之气输注于背部的腧穴,二者常配合用于治疗相应脏腑病症,有效率较高^[21]。然肾的募穴是京门,肾的背俞穴是肾俞,故本研究在中药双肾区肾俞穴热敷治疗肾脏疾患的基础上^[22-23],选取肾之背俞穴肾俞和腹募穴京门进行中药敷熨,同时联合改良 Ponticelli 方案治疗特发性膜性肾病患者。本研究结果显示,3 组中 Anti-PLA2R Ab 阴性者治疗总有效率均显著高于 Anti-PLA2R Ab 阳性者;观察 2 组中 Anti-PLA2R Ab 阳性患者治疗总有效率均显著高于观察 1 组和对照组,观察 1 组显著高于对照组;不良反应均出现在血清 Anti-PLA2R Ab 阳性患者中,但观察 2 组无感染及类固醇性糖尿病发生。提示血清 Anti-PLA2R Ab 阳性特发性膜性肾病患者治疗反应差,易出现不良反应,3 种治疗方法中中药俞募配穴敷熨联合改良 Ponticelli 方案疗效最佳。

综上所述,血清 Anti-PLA2R Ab 阳性的特发性膜性肾病患者较 Anti-PLA2R Ab 阴性者临床指标重、治疗反应差、易出现不良反应;中药俞募配穴敷熨联合改良 Ponticelli 方案可有效提高 Anti-PLA2R Ab 阳性患者的疗效。然而,本研究为单中心研究,且仅治疗观察了 6 个月,周期短,仍需进一步进行多中心、较长周期的研究验证。

[参 考 文 献]

- [1] Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy—A Modern View [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3): 609–616
- [2] Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11–21
- [3] Oh YJ, Yang SH, Kim DK, et al. Autoantibodies against Phospholipase A2 Receptor in Korean Patients with Membranous Nephropathy [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62151
- [4] Hoxha E, Thiele I, Zahner G, et al. Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Clinical Outcome in Patients with Primary Membranous Nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(6): 1357–1366
- [5] 马雷雷, 黄小桐, 王明哲, 等. PLA2R 抗体在特发性膜性肾病中的临床研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 77–79
- [6] 赵亚. 张大宁治疗慢性肾炎经验 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(5): 320–321

- [7] 陆一竹,姜智浩,张琳,等. 肾虚血瘀证与慢性肾病的相关性浅析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(9):832-833
- [8] 夏薇青,裴华颖,李绍梅,等. 改良 Ponticelli 方案治疗特发性膜性肾病的临床研究[J]. 中华内科杂志,2016,55(3):181-185
- [9] 赵洁,杨洁,孙脊峰. 特发性膜性肾病-KDIGO 临床实践指南解读[J]. 临床肾脏病杂志,2013,13(3):103-106
- [10] 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,2002:162
- [11] Kim YG,Choi YW,Kim SY,et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. Am J Nephrol,2015,42(3):250-257
- [12] 刘莎莎,张丽,李素华,等. 血清抗磷脂酶 A2 受体抗体在特发性膜性肾病诊断中意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(4):405-406
- [13] 练明建,卢榕,张加勤,等. 血清抗 PLA2R 抗体检测对特发性膜性肾病诊断效能的 meta 分析[J]. 临床检验杂志,2017,35(7):545-549
- [14] Du Y,Li J,He F,et al. The Diagnosis Accuracy of P-PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis [J]. PLoS One,2014,9(8):e104936
- [15] 曹鹏龙,李士军,邹婷婷,等. 血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体与成人特发性膜性肾病的相关性[J]. 实用医学杂志,2014,30(15):2441-2444
- [16] 张丽丽,王祥,范小丽,等. 成人特发性膜性肾病血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体与病情的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(9):44-48
- [17] 凌伟权,江杰. 特发性膜性肾病患者肾组织中 PLA2R 表达及其与免疫治疗疗效的关系[J]. 山东医药,2017,57(27):79-81
- [18] Qin W,Beck LH Jr,Zeng C,et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody in Membranous Nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2011,22(6):1137-1143
- [19] Zhang Q,Huang B,Liu X,et al. Ultrasensitive Quantitation of Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as A Diagnostic and Prognostic Indicator of Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. Sci Rep,2017,7(1):1-7
- [20] 洗启经,曾莉. 活血化瘀法治疗特发性膜性肾病临床观察[J]. 中华中医药学刊,2011,29(7):1698-1700
- [21] 潘艳霞,刘志顺. 俞募配穴的临床特点分析[J]. 中华中医药杂志,2011,26(4):656-659
- [22] 贾英辉,刘盼,杨立豹. 中草药双肾区外敷联合西医疗糖尿病肾病慢性肾衰竭 50 例[J]. 中国药业,2015,24(6):81-83
- [23] 贾英辉,刘盼,杨立豹. 中草药双肾区外敷联合西医疗高血压肾损害慢性肾衰竭的疗效观察[J]. 检验医学与临床,2015,12(8):1118-1119
- [收稿日期] 2018-09-05

(上接第 2978 页)

- [6] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(9):1621-1626
- [7] 邓杨,陈治莉,胡蓉. 中药脐贴联合苓桂术甘汤内服对脾肾阳虚证肝硬化腹水患者肝功能及腹水消退的影响[J]. 四川中医,2017,35(1):95-98
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:29-31
- [9] 张磊,徐德忠,黄久仪,等. SF-36 量表中文版的应用及分级截断点选择的研究[J]. 中华流行病学杂志,2004,25(1):69-73
- [10] Zhao R,Lu J,Shi Y,et al. Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis [J]. J Int Med Res,2018,46(3):1138-1145
- [11] Le CM,Jezequel C,Monbet V,et al. Mid-infrared spectroscopy of serum, a promising non-invasive method to assess prognosis in patients with ascites and cirrhosis [J]. PLoS One,2017,12(10):e0185997
- [12] 万涛,黄飞舟. 肝硬化腹水的治疗进展[J]. 中国医师杂志,2016,18(9):1435-1437
- [13] 李慧丽,卢雪峰,李娜. 恩替卡韦联合前列地尔治疗乙型肝炎肝硬化腹水的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(2):292-295
- [14] 占红,张红霞. 前列地尔治疗肝硬化难治性腹水的近远期疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(3):44-46;50
- [15] 周如君,武英. 前列地尔的剂型及临床研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2014,17(11):1883-1887
- [16] 朱琼香,李小丹. 中西医结合治疗乙型肝炎后肝硬化腹水研究[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(30):3307-3309
- [17] 江锋. 从最新指南看中医药治疗肝硬化腹水的研究策略[J]. 中西医结合肝病杂志,2017,27(6):362-364
- [18] 刘红虹. 中西医诊治肝硬化腹水进展[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(3):485-488
- [收稿日期] 2018-11-25