

论 著

doi:10.3969/j.issn.1002-2619.2023.01.009

温阳通络方联合非免疫抑制治疗特发性膜性肾病
脾肾阳虚、风湿瘀痹证的临床研究[※]马 赟¹ 全新强^{2△} 马二卫³ 刘 璇⁴ 马 燕⁵

(1. 河北省中医院肾病二科, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄肾病医院肾三科, 河北 石家庄 050051;
3. 河北省中医院风湿科, 河北 石家庄 050011; 4. 河北省黄骅市中医医院内科, 河北 黄骅 061100;
5. 河北省雄县中医医院内科, 河北 雄县 071800)

【摘要】 目的 观察温阳通络方联合非免疫抑制治疗特发性膜性肾病(IMN)脾肾阳虚、风湿瘀痹证的临床疗效。
方法 将 60 例 IMN 脾肾阳虚、风湿瘀痹证患者按照随机数字表法分为 2 组, 对照组 30 例(实际完成 26 例)予西医非免疫抑制治疗, 治疗组 30 例(实际完成 27 例)在对照组基础上联合中药温阳通络方治疗。2 组均治疗 24 周后统计疗效, 比较 2 组治疗前后肾功能相关指标血肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白定量(24 h-UTP)、血清白蛋白(ALB)及免疫指标血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)水平变化情况。**结果** 治疗组总有效率 66.7% (18/27), 对照组总有效率 34.6% (9/26), 治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。与本组治疗前比较, 2 组治疗后 24 h-UTP 均降低($P < 0.05$), ALB 水平平均升高($P < 0.05$), 且治疗组治疗后 24 h-UTP 及 ALB 水平改善优于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗前后 Scr 水平均无明显变化($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 2 组治疗后血清抗 PLA2R 抗体水平均降低($P < 0.05$), 且治疗组治疗后血清抗 PLA2R 抗体水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 温阳通络方联合非免疫抑制治疗 IMN 脾肾阳虚、风湿瘀痹证临床疗效确切, 可有效改善患者肾功能, 具有良好的有效性和安全性, 其作用机制可能与降低血清抗 PLA2R 抗体水平, 改善免疫功能有关。

【关键词】 肾小球肾炎, 膜性; 特发性; 辨证论治; 中西医结合疗法

【中图分类号】 R256.59 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2619(2023)01-0035-04

Clinical efficacy of Wenyang Tongluo Decoction combined with non-immunosuppressive therapies for patients with idiopathic membranous nephropathy of spleen-kidney yang deficiency and rheumatic syndrome and stasis MA Yun¹, TONG Xinqiang^{2△}, MA Erwei³, LIU Xuan⁴, MA Yan⁵. 1. Second Department of Nephrology, Hebei Province Hospital of TCM, Shijiazhuang, Hebei 050011; 2. Department of Nephrology, Shijiazhuang Nephrology Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051; 3. Department of Rheumatology, Hebei Province Hospital of TCM, Shijiazhuang, Hebei 050011; 4. Department of Internal Medicine, Huanghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huanghua, Hebei 061100; 5. Second Department of Internal Medicine, Xiongxian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiongxian, Hebei 071800

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of Wenyang Tongluo Decoction combined with non-immunosuppressive therapies for patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) of spleen-kidney yang deficiency and rheumatic syndrome and stasis. **Methods** A total of 60 IMN patients (spleen-kidney yang deficiency and rheumatic syndrome and stasis) were randomly assigned into the treatment group ($n=30$, 3 cases of shedding) and the control group ($n=30$, 4 cases of shedding). All patients were managed by non-immunosuppressive therapies, and those in the treatment group were additionally treated with Wenyang Tongluo Decoction. A 24-week treatment was performed to compare renal function indexes (serum creatinine [Scr], 24-h urinary total protein [24 h-UTP], serum albumin [ALB]), immune index (anti-phospholipase A2 receptor [PLA2R]). The curative effect was assessed. **Results** The overall effective rate in the treatment group was better than that in the control group (66.7% [18/27] vs 34.6% [9/26], [$P < 0.05$], respectively). After treatment, decreased 24h-

UTP and increased ALB were detected in both groups (all $P < 0.05$), improvement of which in the treatment group were significantly better ($P < 0.05$). There was no significant difference in Scr levels between groups before and after treatment ($P > 0.05$). The anti-PLA2R levels in groups were decreased ($P < 0.05$), which were decreased in the treatment group compared

※ 项目来源: 河北省中医药管理局 2019 年中医药类科研计划项目 (编号: 2019043)

作者简介: 马赟(1986—), 男, 主治医师, 硕士。从事肾病临床工作。

△ 通讯作者: 全新强(1981—), 男, 主治医师, 学士。从事肾病临床工作。

with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For IMN patients (spleen – kidney yang deficiency and rheumatic syndrome and stasis), Wenyang Tongluo Decoction combined with non – immunosuppressive therapies has definite clinical efficacy, which can effectively improve renal function by reducing serum anti – PLA2R levels and improving immune function, and with good efficacy and safety.

【Key words】 Membranous glomerulonephritis; Idiopathic; Therapy with syndrome differentiation; Integrated traditional Chinese and Western medicine therapy

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种病理学诊断名词,其病理特征为弥漫性肾小球基底膜增厚伴上皮细胞下免疫复合物沉积^[1]。根据病因不同 MN 又可分为特发性 MN(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性 MN(secondary membranous nephropathy, SMN)两大类,SMN 多由自身免疫性疾病、感染、肿瘤、药物等引起,而病因不明者称为 IMN。随着我国环境的变化,IMN 占原发性肾小球疾病的比例逐年升高,尤其在华北地区,已成为威胁人们肾脏健康的重要因素^[2]。近些年,IMN 发病机制的研究取得了很大进展,尤其是血清 M 型磷酸脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体的发现,凭借其高特异性且与临床关系密切,使 IMN 的诊断跨入了分子时代^[3]。目前 IMN 的治疗方案主要包括免疫抑制治疗和非免疫抑制治疗,其中免疫抑制治疗的不良反应多,而非免疫抑制治疗的疗效往往不太理想,一直是困扰临床的难题^[4]。2019 年 10 月至 2020 年 12 月,我们在西医非免疫抑制治疗的基础上加用温阳通络方治疗 IMN 脾肾阳虚、风湿瘀痹证 30 例,并与单纯西医非免疫抑制治疗 30 例对照观察,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部 60 例患者均为就诊于河北省中医院(32 例)、石家庄肾病医院(12 例)、河北省黄骅市中医医院(6 例)、河北省雄县中医医院(10 例)的 IMN 脾肾阳虚、风湿瘀痹证患者,按照随机数字表法分为 2 组。治疗组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 31 ~ 63 岁,平均(45.32 ± 12.15)岁;病程 1 ~ 9 个月,平均(5.21 ± 2.42)个月。对照组 30 例,男 20 例,女 10 例;年龄 30 ~ 65 岁,平均(47.56 ± 14.03)岁;病程 1 ~ 8 个月,平均(4.99 ± 2.19)个月。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 病例选择

1.2.1 诊断标准 西医诊断参照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的肾小球疾病的临床实践指南中 IMN 的诊断标准:相关血清抗 PLA2R 抗体 > 14 RU/mL 的肾病综合征或非肾病范围蛋白尿患者^[5]。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则(试

行)》^[6]相关内容自拟 IMN 脾肾阳虚、风湿瘀痹证诊断标准。主症:尿中泡沫增多,水肿;次症:畏寒肢冷,乏力恶风,身重困倦,面色晦滞,纳呆便溏,小便短少;舌脉:舌淡暗胖大,苔白腻或白滑,脉沉细或沉迟。最少符合 1 个主症、2 个次症,再结合舌脉即可诊断为脾肾阳虚、风湿瘀痹证。

1.2.2 纳入标准 符合上述中、西医诊断标准;年龄 18 ~ 65 岁,血肌酐(SCr) $< 133 \mu\text{mol/L}$ 。24 h 尿蛋白定量(24 h – UTP) $> 0.5 \text{ g}$, $< 8 \text{ g}$;患者自愿参加本研究,并签署知情同意书,本研究经过医院医学伦理委员会审查批准。

1.2.3 排除标准 进展性 MN(肾功能进行性减退)或伴有肾肿瘤、肾结核者;近 6 个月服用过或正在服用激素、免疫抑制剂者;合并有其他风湿免疫性疾病者;合并有乙型肝炎及持续肝功能异常者;既往有恶性肿瘤、艾滋病、精神病、急性中枢神经系统疾病、严重胃肠道疾病者;合并危及生命的并发症,如严重感染或有其他器官严重疾病及功能障碍者;对本研究所用药物过敏者;妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女;正在接受其他临床试验研究者。

1.2.4 剔除、脱落或终止标准 患者病情变化,必须采取紧急处理措施者;肾功能恶化,SCr 持续升高超过基线 30% 者;受试者不愿继续进行临床试验,要求退出临床试验者;未按规定服药、未能完成疗程及中途失访者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 予西医非免疫抑制治疗。要求患者低盐、低脂饮食,可耐受情况下给予血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗,不可耐受情况下给予钙离子拮抗剂治疗,血压控制目标值 $< 130/80 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$),并给予降血脂、抗血凝、抗血小板聚集、利尿等对症治疗。

1.3.2 治疗组 在对照组基础上加用温阳通络方治疗。药物组成:黄芪 30 g,桂枝 6 g,淫羊藿 15 g,巴戟天 15 g,防风 9 g,青风藤 15 g,藿香 15 g,佩兰 15 g,陈皮 12 g,砂仁 6 g,积雪草 15 g,土茯苓 15 g,丹参 15 g,当归 10 g,地龙 12 g,水蛭 3 g。采用中药颗粒剂,由河

北省中医院中药房提供,日 1 剂,分早、晚温开水冲服。

1.3.3 疗程 2 组均治疗 24 周后统计疗效。

1.4 观察指标及方法 ①比较 2 组治疗前后肾功能相关指标变化情况,包括 SCr、24 h-UTP 及血清白蛋白(ALB)。②比较 2 组治疗前后免疫指标血清抗 PLA2R 抗体水平变化情况。③观察 2 组治疗期间心电图、肝功能、血常规、粪常规等安全性指标变化情况。

1.5 疗效标准 参考 KDIGO 指南制定疗效标准^[5]。完全缓解:24 h-UTP < 0.3 g, ALB > 35 g/L, SCr 水平正常;部分缓解:24 h-UTP < 3.5 g 且减少 > 50%, ALB 水平有改善, SCr 水平稳定;无效:未达到上述标准。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,非正态分布的计量资料采用秩和检验;计数资料率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例剔除、脱落或终止情况 治疗过程中,治疗组 2 例、对照组 1 例因个人原因未能按时服药或化验检查而退出试验,治疗组 1 例、对照组 3 例因接受免疫治疗而退出试验,最终治疗组纳入 27 例,对照组纳入 26 例。

2.2 2 组临床疗效比较 治疗组总有效率 66.7% (18/27),对照组总有效率 34.6% (9/26),治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率(%)
治疗组	27	2	16	9	66.7 *
对照组	26	1	8	17	34.6

与对照组比较, * $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后 SCr、24 h-UTP 及 ALB 水平变化比较 与本组治疗前比较,2 组治疗后 24 h-UTP 均降低($P < 0.05$),ALB 水平均升高($P < 0.05$),且治疗组治疗后 24 h-UTP 及 ALB 水平改善均优于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗前后 SCr 水平均无明显变化($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 SCr、24 h-UTP 及 ALB 水平变化比较

指标	治疗组(<i>n</i> = 27)		对照组(<i>n</i> = 26)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
24 h-UTP	5.43 ± 2.03	2.85 ± 2.08 * [△]	5.57 ± 2.01	4.08 ± 2.11 *
ALB(g/L)	26.89 ± 2.24	32.01 ± 2.61 * [△]	27.14 ± 2.58	30.00 ± 2.56 *
SCr(μmol/L)	76.31 ± 15.63	75.77 ± 15.26	77.79 ± 14.36	76.70 ± 14.60

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组治疗前后血清抗 PLA2R 抗体水平变化比较

与本组治疗前比较,2 组治疗后血清抗 PLA2R 抗体水平均降低($P < 0.05$),且治疗组治疗后血清抗 PLA2R 抗体水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清抗 PLA2R 抗体水平变化比较

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	27	93.81 ± 10.08	50.27 ± 8.07 * [△]
对照组	26	94.60 ± 8.27	70.52 ± 8.67 *

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 安全性监测 2 组治疗期间心电图、肝功能、血常规、粪常规等安全性指标均无明显变化,且无不良反应发生。

3 讨论

目前认为,IMN 是一种器官特异性自身免疫性足细胞病,足细胞靶抗原生物学功能的改变,自身抗体的病理作用及补体系统激活、补体攻膜复合物 C5b-9 的形成,可能是引起肾脏损伤的主要机制^[7]。PLA2R 已经被证实是 IMN 的主要致病抗原,表达在人类肾组织足细胞表面,是一种 I 型跨膜糖蛋白,属于甘露糖受体家族,编码基因位于人类 2 号染色体的 q23-q24 区^[3]。有研究显示,PLA2R 自身抗体只存在于 IMN 患者的血循环中^[8],血清抗 PLA2R 抗体检测对 IMN 诊断的特异度可高达 99%^[9],其中 > 14 RU/mL 作为阳性阈值可兼顾 IMN 诊断的敏感性和特异性^[10-11]。既往研究也证实,血清抗 PLA2R 抗体水平变化与 IMN 疾病的活动度相关,且早于蛋白尿的缓解,可以更加敏感地反映体内免疫活动的变化^[12]。因此,我们将血清抗 PLA2R 抗体 > 14 RU/mL 的肾病综合征或非肾病范围蛋白尿患者诊断为 IMN,这也符合 2021 年新版 KDIGO 指南所推荐的“临床和血清学指标相符的患者,可能不需要肾脏活检来确认 IMN 的诊断”^[13]。本研究对照组病例均采用含有肾素、血管紧张素转化酶抑制剂的优化支持治疗方案,也是根据 KDIGO 指南建议,在中、低危患者中优先进行至少 6 个月的非免疫抑制治疗,以避免部分患者遭受非必要的免疫抑制治疗,进而产生严重的不良事件。本研究结果显示,在规范的非免疫抑制治疗基础上,加用温阳通络方可有效提高 IMN 的缓解率,同时不增加不良事件的发生。

根据患者临床表现,IMN 可归属于中医学“尿浊”“水肿”等疾病范畴,为本虚标实之证。我们经过长期的临床观察认为,患者肾病日久,正气亏虚,风、湿外邪乘虚而入,内生风、湿、瘀等病理产物痹阻胶结于肾络,

损伤脾气散精、肾主藏精功能,从而导致 IMN 的发生。脾肾阳虚是 IMN 产生的病理基础,风湿瘀痹肾络是 IMN 发病的主要因素,并据此提出温补脾肾、祛风除湿、化瘀通络的治疗原则^[14]。我们所用温阳通络方中黄芪健脾益气,桂枝通阳化气,两药合用取“黄芪桂枝五物汤”益气温经通痹之意;淫羊藿温补肾阳,祛风胜湿;巴戟天补肾阳,强筋骨,祛风湿;防风御外风,祛风解表;青风藤搜内风,祛风除湿;藿香、佩兰宣上焦,以芳香化湿;陈皮、砂仁运中焦,以理气健脾燥湿;积雪草、土茯苓利下焦,以清热解毒利湿;丹参、当归活血化瘀;地龙、水蛭破血逐瘀。诸药合用,共奏温补脾肾、祛风除湿、化瘀通络之功。现代药理学研究显示,黄芪、桂枝等可通过影响外周血白细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞数量及 T 淋巴细胞平衡,改善小鼠免疫功能,减轻变态反应^[15];淫羊藿对小鼠免疫功能具有双向调节作用^[16];巴戟天可显著改善环磷酰胺所致免疫力低下小鼠免疫功能^[17];丹参注射液可通过抑制糖尿病大鼠肾小管上皮细胞增殖及 Toll 样受体 4 (TLR4) 蛋白表达,缓解大鼠肾小管病变^[18]。

本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$),治疗组治疗后 24 h - UTP 水平低于对照组 ($P < 0.05$),ALB 水平高于对照组 ($P < 0.05$),抗 PLA2R 抗体水平低于对照组 ($P < 0.05$)。提示温阳通络方联合西医非免疫抑制治疗干预 IMN 脾肾阳虚、风湿瘀痹证临床疗效确切,可有效改善患者肾功能,具有良好的有效性和安全性,其作用机制可能与降低血清抗 PLA2R 抗体水平,改善免疫功能有关。但本研究也存在以下不足之处:首先由于对照组没有设置中药安慰剂以实施盲法对照,因此受主观因素影响较大的中医临床症状治疗情况未纳入结果进行统计,而通常中医药在改善中医临床症状方面具有一定优势;其次本试验样本量较小,观察指标较少,故所得结论尚需更大规模临床研究数据加以验证。

参考文献

- [1] Sethi S. Membranous nephropathy: a single disease or a pattern of injury resulting from different diseases [J]. Clin Kidney J, 2021, 14(10): 2166 - 2169.
- [2] Li J N, Cui Z, Long J Y, et al. Primary glomerular nephropathy among hospitalized patients in a national database in China [J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(12): 2173 - 2181.
- [3] Beck L H J, Bonegio R G, 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.
- [4] 陈以平, 邓跃毅, 倪兆慧, 等. 中医方案治疗特发性膜性肾病肾病综合征的前瞻性、随机、对照、多中心临床研究 [J]. 中
- 国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(6): 471 - 474.
- [5] Floege J, Barbour S J, Catran D C, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. Kidney Int, 2019, 95(2): 268 - 280.
- [6] 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: 156 - 162.
- [7] Ronco P, Debiec H. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 24(15): 287 - 313.
- [8] Qin W, Beck L H J, Zeng C, et al. Anti - phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1137 - 1143.
- [9] Du Y, Li J H, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R - AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104936.
- [10] Dahnrich C, Komorowski L, Probst C, et al. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M - type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy [J]. Clin Chim Acta, 2013, 42(1): 213 - 218.
- [11] Dou Y, Zhang L, Liu D, et al. The accuracy of the anti - phospholipase A2 receptor antibody in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a comparison of different cutoff values as measured by the ELISA method [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(6): 845 - 849.
- [12] Beck L H J, Fervenza F C, Beck D M, et al. Rituximab - induced depletion of anti - PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(8): 1543 - 1550.
- [13] Mann J, Chang T I, Cushman W C, et al. Commentary on the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD [J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(9): 132.
- [14] 马赞, 全新强, 马二卫, 等. 陈志强治疗特发性膜性肾病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 840 - 842.
- [15] 陈俊曦, 黄东辉, 左晓晖, 等. 黄芪桂枝五物汤加味对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞免疫失衡的调节作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1327 - 1331.
- [16] 卢芳, 冯镇凯, 杨晓旭, 等. 基于免疫调节作用的淫羊藿各拆分组分筛选研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1331 - 1335.
- [17] 魏晓峰, 王佳, 任晓航, 等. 巴戟天生、制品对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(3): 545 - 548.
- [18] 徐仲儒, 阮旭, 杨晔, 等. 丹参注射液对糖尿病大鼠肾小管 TLR4 蛋白表达的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 279 - 284.

(收稿日期: 2021 - 09 - 13)