

肾炎康复片辅助标准激素治疗气阴两虚证肾病综合征 80例临床观察

马洪波^{1*}, 于澈², 周忠民¹, 王荣²

(1. 淄博市中心医院, 山东 淄博 255036; 2. 山东省立医院, 济南 250021)

[摘要] **目的:**探讨肾炎康复片辅助标准激素治疗气阴两虚型肾病综合征(NS)的临床疗效以及对血小板数量(PLT)和血浆垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)的影响。**方法:**152例NS患者参照随机按分层随机法分为治疗组80例和对照组72例;两组患者均采取常规支持治疗和对症处理;对照组采用泼尼松,初始剂量 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最大剂量不超过 $60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,连续口服8~12周,再以每2周减少原使用量的10%内服,最后以 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量维持治疗,根据具体情况维持6~12个月,同时给予对症治疗。治疗组在对照组治疗的基础上加服肾炎康复片,5片/次,3次/d,两组均连续治疗12个月。检测治疗前后两组患者的24h尿蛋白定量,血清白蛋白(ALB),总胆固醇(TC)和甘油三脂(TG)水平;监测两组肝功能,记录治疗过程中不良反应发生率;比较两组治疗前后中医(TCM)单项症状评分;检测两组治疗前后PLT和血浆PACAP水平。**结果:**治疗组临床总有效率为97.5%,对照组为79.17%,治疗组明显优于对照组($P<0.01$);治疗组治疗后24h尿蛋白定量,TG和TC水平明显低于对照组,血清ALB水平显著高于对照组($P<0.01$);治疗后治疗组患者的向心性肥胖和总体不良反应发生率明显少于对照组($P<0.05$);治疗组治疗后TCM各单项指标评分均明显低于对照组,比较差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗组治疗后PLT数量明显低于对照组,血浆PACAP水平显著高于对照组,比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**肾炎康复片辅助标准激素治疗气阴两虚型NS能提高临床疗效,减少不良反应发生,降低患者血小板数量和升高血浆PACAP水平。

[关键词] 肾炎康复片; 标准激素; 肾病综合征; 气阴两虚证

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0164-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210164

Clinical Observation of Shenyan Kangfu Tablet Combined with Standard Hormone Scheme in Treatment of Nephrotic Syndrome with Syndrome of Deficiency of Both Qi and Yin MA Hong-bo^{1*}, YU Che², ZHOU Zhong-min¹, WANG Rong² (1. Zibo Central Hospital, Zibo 255036, China; 2. Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Shenyan Kangfu tablet combined with standard hormone scheme in the treatment of nephrotic syndrome (NS) with syndrome of deficiency of both Qi and Yin and its influence on platelet count (PLT) and plasma level of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). **Method:** One hundred and fifty-two patients with NS were divided into treatment group (80 cases) and control group (72 cases) according to stratified random method. Both groups were given with supportive treatment and symptomatic treatment. The patients in control group were treated with prednisone at initial dose of $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ once a day, with maximum dose not more than $60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, orally for 8 to 12 weeks. Then the dose of prednisone was decreased by 10 percent every 2 weeks, and finally the dose was used with $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ for 6 to 12 months. At the same time, symptomatic treatment was allocated. Patients in treatment group were added with Shenyan Kangfu tablet for 12 months, 5 pills/time and *tid*. Urine protein quantitation for 24 hours, level of albumin (ALB), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) before and after treatment were measured in both groups. Liver function was monitored and incidence of adverse reactions in the treatment process was recorded. Scores of single symptoms in traditional Chinese medical (TCM) before and after treatment were compared for both

[收稿日期] 20150623(189)

[基金项目] 淄博市科技局青年基金项目(2013A100541)

[通讯作者] *马洪波,主治医师,从事肾病临床工作, Tel:18678185996, E-mail:tissue78@sina.com

groups. PLT and plasma PACAP levels were detected for both groups. **Result:** The total effective rate of treatment group was 97.5%, significantly higher than 79.17% in control group ($P < 0.01$). After treatment, levels of urine protein quantitation for 24 hours, TC, and TG in treatment group were significantly lower than those in control group, and ALB level was significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). After treatment, the incidence of central obesity and overall incidence of adverse reactions were in treatment group were significantly lower than those in control group, ($P < 0.05$). After treatment, scores of TCM single indexes in treatment group were significantly lower than those in control group, with statistically significant difference ($P < 0.01$). After treatment, PLT in treatment group was significantly lower than that in control group, while plasma PACAP level was significantly higher than that in control group, with statistically significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shenyang Kangfu tablet combined with standard hormone scheme could remarkably improve therapeutic efficacy of NS with syndrome of deficiency of both Qi and Yin, reduce adverse reactions, and reduce PLT and increase plasma PACAP level.

[**Key words**] Shenyang Kangfu tablet; standard hormone scheme; nephrotic syndrome; syndrome of deficiency of both Qi and Yin

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是泌尿系统临床常见病,其发病率仅低于急性肾炎;NS的临床主要表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症、水肿;通过排尿丢失大量血浆蛋白会引起机体一系列病理生理改变,从而产生以肾脏损害为主的严重临床综合征^[1]。目前,由于NS在临床属难治病种,其带来的损害已严重影响了患者的生命健康和生活质量,给患者家庭带来沉重负担。

西医临床治疗NS通常采取激素疗法为主,主张遵循“首始量足,减量要慢,维持要长”的标准激素疗法^[2];尽管提高了临床治疗效果,但治疗过程中多存在不良反应,治疗后也出现易复发的情况^[3]。近年发现,在采取标准激素疗法的同时合并中药治疗,不仅能提高临床治疗效果,还可减少激素带来的不良反应以及抑制疗后疾病的复发^[4]。肾炎康复片作为一种中成药,具有益气养阴、补肾健脾、活血化瘀和利尿消肿的作用;研究发现,肾炎康复片治疗NS可有效降低尿蛋白、纠正低蛋白血症改善肾功能以及血液流变学指标,提高临床疗效^[5-6],当前已在临床广泛使用。然而,关于肾炎康复片与激素合用治疗NS的研究尚未见报道。本组研究结合肾炎康复片和标准激素治疗NS以及对血小板数量(PLT)和血浆垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择符合条件的152例患者,均来自2011年1月—2013年9月淄博市中心医院门诊(60例)和病房(92例),按照分层随机法分为治疗组和对照组。治疗组80例,男49例,女31例;年龄

33~59岁,平均(44.5±5.7)岁;病程1.5~2.2年;平均(1.8±0.4)年;初诊24h尿蛋白3.6~17.8g,平均7.5g;血清白蛋白17.4~32.5g·L⁻¹,平均27.2g·L⁻¹。对照组72例,男44例,女28例;年龄35~60岁,平均(46.3±5.2)岁;病程1.3~2.4年,平均(1.5±0.3)年;初诊24h尿蛋白3.7~18.2g,平均7.3g;血清白蛋白17.2~32.3g·L⁻¹,平均26.4g·L⁻¹。两组患者在性别、年龄、病程及病情方面差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《内科学》^[7]相关标准制定。①24h尿蛋白定量≥3.5g·L⁻¹;②血清白蛋白<30g·L⁻¹;③高脂血症;④水肿。其中①②2项为必要条件。

1.2.2 气阴两虚证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准。主证:面色无华,少气乏力,或易感冒,午后低热,或手足心热,腰痛或浮肿。次证:口干咽燥或咽部暗红,咽痛。舌脉:舌质红或偏红,少苔,脉细或弱。主证5项中具备3项,次证3项中具备各1项即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准;②符合中医气阴两虚证诊断标准;③年龄30~60岁;④近期末使用其他相关中药治疗者;⑤患者自愿参与本方案治疗且签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②使用其他中药者;③由于糖尿病、系统性红斑狼疮肾炎、肾淀粉样变、药物及感染等导致的继发性肾病综合征者;④对本治疗药物过敏以及对激素有禁忌证者;⑤伴有心、肝、泌尿系统和造血系统等严重原发性疾病或

精神病患者;⑥依从性差者。

1.5 治疗方法 基础治疗:两组患者均采取低脂、低盐、优质蛋白饮食,同时控制血压、改善血脂、抗凝和利尿、保持水电解质平衡等。

对照组采用泼尼松(山东新华制药股份有限公司,国药准字 H37020356),首始剂量 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最大剂量不超过 $60 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,连续口服 8~12 周,再以每 2 周减少原使用量的 10% 内服,最后以 $10 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量维持,根据具体情况维持 6~12 个月;对于血清白蛋白低于 $20 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 者,加用低分子肝素治疗。治疗组在对照组治疗的基础上加服肾炎康复片(天津同仁堂集团股份有限公司,国药准字 Z10940029),8 片/次,3 次/d,两组均连续治疗 12 个月。

1.6 观察指标 ①检测 24 h 尿蛋白定量,血清白蛋白(ALB),总胆固醇(TC)和甘油三脂(TG)水平,分别于治疗前后测定;②常规检测肝功能损害情况;③观察两组治疗过程不良反应发生率情况,包括痤疮、精神兴奋和向心性肥胖;④中医单项症状评分,参照《中药新药临床研究指导原则》中相关指标标准进行,包括面色无华、少气乏力、手足心热、腰痛、浮肿、咽痛和舌脉象,按 3 级计分为:无(0 分),轻(1 分),中(2 分)和重(3 分);⑤两组 PLT 检测,于晨空腹抽取两组患者静脉血约 3 mL,抗凝,混匀,在全自动血液分析仪(SF-3000 型,日本 Sysmex 公司)上于治疗前后测定;⑥两组血浆 PACAP 测定,采用 Elisa 法检测,试剂盒(上海广锐生物科技有限公司,批号 Gr2208E)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准拟定。完全缓解:症状和体征基本消失,多次测定蛋白尿阴性,尿蛋白定量 $\leq 0.2 \text{ g}\cdot(24 \text{ h})^{-1}$,

血清 ALB $\geq 35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,肾功能正常;显著缓解:症状和体征显著改善, $0.2 \text{ g}\cdot(24 \text{ h})^{-1} < \text{尿蛋白定量} < 1 \text{ g}\cdot(24 \text{ h})^{-1}$, $35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1} > \text{血清 ALB} > 30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,肾功能靠近正常;部分缓解:症状和体征均有所缓解,尿蛋白定量 $1 \sim 3 \text{ g}\cdot(24 \text{ h})^{-1}$,血清 ALB 有所改善,肾功能有所好转;无效:尿蛋白定量及血清 ALB 均无改善,临床症状体征和肾功能均无好转。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,计量资料采取 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NS 患者临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 97.5%,对照组为 79.17%,治疗组明显优于对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组 NS 患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between NS patients in two groups

组别	例数	完全缓解 /例	显著缓解 /例	部分缓解 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	72	12	11	34	15	79.17
治疗	80	30	29	19	2	97.50 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后生化指标水平比较 两组治疗后 24 h 尿蛋白定量,TC 和 TG 均明显下降,血清 ALB 明显升高($P < 0.01$);治疗后治疗组 24 h 尿蛋白定量,TG 和 TC 水平均明显低于对照组,血清 ALB 水平显著高于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of biochemical indicator levels between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	24 h 尿蛋白定量/g	血清 ALB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	72	6.12 ± 1.55	24.94 ± 3.51	3.73 ± 0.62	8.71 ± 2.33
	治疗后	72	$2.92 \pm 1.75^{1)}$	$29.13 \pm 4.43^{1)}$	$2.55 \pm 0.75^{1)}$	$7.32 \pm 1.39^{1)}$
治疗	治疗前	80	6.01 ± 1.50	25.25 ± 3.87	3.70 ± 0.66	8.85 ± 2.24
	治疗后	80	$1.22 \pm 0.67^{1,2)}$	$38.17 \pm 5.97^{1,2)}$	$1.86 \pm 0.81^{1,2)}$	$6.57 \pm 1.43^{1,2)}$

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4~5 同)。

2.3 两组 NS 患者不良反应发生率比较 两组患者均有不良反应发生,其中对照组患者肝功能损害发生 2 例,治疗组未见影响;对照组痤疮发生 3 例,治疗组 1 例;对照组精神兴奋发生 4 例,治疗组发生 2 例;两组向心性肥胖不良反应发生率均最多,其中

治疗组为 25 例,对照组为 40 例,治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);总体分析,对照组患者不良反应发生率为 49 例(17.5%),明显高于治疗组 28 例(32.2%),比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较

Table 3 Comparison of incidence rate of untoward reactions between two groups

组别	例数	肝功能损害	痤疮	精神兴奋	向心性肥胖	总发生
对照	72	2(1.3)	3(2.0)	4(2.6)	40(26.3)	49(32.2)
治疗	80	0(0.0)	1(0.6)	2(1.3)	25(15.6) ¹⁾	28(17.5) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组中医单项指标评分比较 两组治疗后面色无华、少气乏力、手足心热、腰痛、浮肿、咽痛和舌脉象评分均显著下降($P < 0.01$),治疗组治疗后面

色无华、少气乏力、手足心热、腰痛、浮肿、咽痛和舌脉象评分均明显低于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组中医单项指标评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of single index scores of TCM between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	面色无华	少气乏力	手足心热	腰痛	浮肿	咽痛	舌脉象
对照	治疗前	72	2.80 ± 0.53	3.02 ± 0.76	2.96 ± 0.81	3.12 ± 0.57	3.36 ± 0.80	3.52 ± 0.93	3.40 ± 0.80
	治疗后	72	2.01 ± 0.64 ¹⁾	2.27 ± 0.44 ¹⁾	1.98 ± 0.42 ¹⁾	2.23 ± 0.57 ¹⁾	2.09 ± 0.49 ¹⁾	2.11 ± 0.46 ¹⁾	2.32 ± 0.58 ¹⁾
治疗	治疗前	80	2.86 ± 0.51	3.05 ± 0.69	2.87 ± 0.75	3.24 ± 0.44	3.41 ± 0.76	3.48 ± 0.88	3.43 ± 0.74
	治疗后	80	1.67 ± 0.41 ^{1,2)}	1.82 ± 0.53 ^{1,2)}	1.46 ± 0.35 ^{1,2)}	1.63 ± 0.52 ^{1,2)}	1.42 ± 0.56 ^{1,2)}	1.51 ± 0.61 ^{1,2)}	1.31 ± 0.39 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前后 PLT 和血浆 PACAP 水平比较 两组治疗后 PLT 数量明显减少,血浆 PACAP 水平明显升高($P < 0.01$);治疗后治疗组 PLT 数量低于对照组,血浆 PACAP 水平明显高于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

足,肾虚则固摄失能致精微下泄,引起蛋白尿和低蛋白血症;同时,脾虚则运化水湿失调,肾虚则蒸化失司,引起水湿内蕴。故单纯采取激素类纯阳之品,会加剧湿热困脾,进一步导致水湿泛滥,而下焦湿热蕴结,则损害肾阴,引起主水失司。

表 5 两组 PLT 和血浆 PACAP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of PLT and plasma PACAP level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PLT/ $\times 10^9/L$	血浆 PACAP/ $ng \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	72	186.98 ± 20.41	17.88 ± 3.25
	治疗后	72	172.67 ± 21.13 ¹⁾	20.52 ± 4.76 ¹⁾
治疗	治疗前	80	188.75 ± 21.28	17.67 ± 3.43
	治疗后	80	160.02 ± 20.30 ^{1,2)}	24.72 ± 5.12 ^{1,2)}

依据上述主要病机,治疗该病当以益气滋阴、祛瘀化湿为法则。因此,笔者将辨病与辨证相结合,在采用激素治疗的基础上,以临床检验指标为依据,选用肾炎康复片作为本组治疗的重要要素,通过细心施治,缜密观察,对 152 例 NS 患者进行分组对照,验证了中西医结合治疗的良好效果。肾炎康复片方中人参、西洋参、山药具有益气养阴、健脾和中;地黄与杜仲合用可奏清热凉血、养阴生津、补肾强筋之效,盐水炒杜仲更有引药入肾,增强补肾作用之能;丹参和益母草合用以补血活血,化瘀利水;白花蛇舌草、土茯苓、白茅根清热解毒、凉血利尿;泽泻利水祛湿;诸药合用,可收益气养阴、清热利湿、活血化瘀之功,使阴平阳秘,清升浊降,湿去热清,瘀血消散,正好切中气阴两虚型 NS 兼有湿和瘀的病机特点。动物研究也证实^[10],肾炎康复片能够改善肾间质水肿及炎症细胞的浸润,抑制肾小管上皮细胞炎性介质的过度产生以及肾脏细胞外基质的异常沉积。因此,肾炎康复片对肾脏的保护作用是从多方面进行干预的。

3 讨论

NS 的发病机制至今尚未完全清楚,现代医学认为 NS 的肾小球损伤通常是由于免疫介导引起炎症反应,因此临床主要以抗免疫、抗炎治疗为主。根据西医辨病原则,激素疗法是临床最主要治疗方法,目前该疗法取得一定临床效果。然而,由于激素大多为纯阳之品,长期使用易引起耗损阴液,导致阴虚火旺之证。此外,在标准激素用法中亦可出现阴虚火旺、气阴两虚,最后阴阳两虚病情变化^[9]。因此,单纯的西医激素治疗不符合中医辨证论治的原则。

本组资料在常规治疗基础上,采用肾炎康复片辅助标准激素治疗气阴两虚型 NS,使患者 24 h 尿蛋白定量, TG 和 TC 水平明显下降,治疗过程中向

心性肥胖和总体不良反应发生率均显著减少,而对中医气阴两虚证候的改善和对精神兴奋、痤疮等的抑制,正体现在其具有益气滋阴、清热解毒等功效上。分析临床疗效,肾炎康复片辅助标准激素治疗的总有效率为97.5%,明显优于对照组($P < 0.01$)。以上结果均提示:肾炎康复片辅助标准激素对NS的治疗发挥了增效减毒的作用,是临床用于降低蛋白尿和保护肾脏的一个较好治疗方案。

研究发现,NS可引起血小板数量增加^[12],大量血小板聚集又能够加重NS的炎症反应和内皮细胞损伤^[13],因此纠正血小板活化和降低其数量是临床治疗NS的重要环节。近年也证实,血浆PACAP水平在NS发病过程中明显减少,且这种减少已被证实与血小板数量增多密切相关^[14]。因此,检查血小板数量和血浆PACAP含量对于临床诊治具有重要意义。NS脾肾气阴两虚证常有气血不足,引起血行无助,产生瘀血等血液异常;本组研究发现,肾炎康复片辅助标准激素治疗NS能够明显降低患者PLT和升高血浆PACAP含量;因此,肾炎康复片可能经益气养阴、活血化瘀作用,使气血生化正常,从而改善患者血液循环,这可能是其临床治疗NS的作用机制之一,值得进一步探讨。

[参考文献]

[1] 高嘉妍,张勉之.补肾活血法组方联合西药治疗肾病综合征60例疗效观察[J].中医杂志,2015,56(6):500-502.
[2] 范立明,黄远航.激素联合霉酚酸酯治疗原发性肾病综合征并发带状疱疹18例[J].广东医学,2011,32(2):242-243.
[3] 涂海涛,罗月中.中医药防治肾病综合征大剂量激素性骨质疏松研究概况[J].中医杂志,2013,54(4):

349-351.

[4] 胡顺金,汪飞,胡亚文,等.中医药分阶段论治对糖皮质激素治疗原发性肾病综合征疗效的系统评价[J].中华中医药杂志,2014,29(2):395-398.
[5] 邢向晖,冯娟,武进华.肾炎康复片佐治儿童肾病综合征的疗效评价[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(3):264-265
[6] 张新志,王东,何立群,等.肾炎康复片联合氯沙坦钾治疗原发性IgA肾病(气阴两虚证)的临床观察[J].临床肾脏病杂志,2013,13(2):83-86.
[7] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2006:508-509.
[8] 杨霓芝,黄春林.泌尿科专病中医临床诊治[M].北京:人民卫生出版社,2000:86-88.
[9] 王蕾,苗淑杰,李旭,等.肾炎康复片对实验性糖尿病肾病大鼠药效作用研究[J].中成药,2012,34(11):2073-2076.
[10] Vyas U, Khandekar R, Trivedi N. Magnitude and determinants of ocular morbidities among persons with diabetes in a project in Ahmedabad[J]. India Diabetes Technol Ther,2009,11(9):501-507.
[11] Tkaczyk M, Baj Z, Nowicki M. Platelet activation in relapse idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. Pol Merkur Lekarski,2001,10(58):229-232.
[12] Gulleroglu K, Yazar B, Sakalli H, et al. Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome [J]. Ren Fail, 2014, 36 (5): 663-665.
[13] Eneman B, Freson K, Heuvel L, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide deficiency associated with increased platelet count and aggregability in nephrotic syndrome [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13:1-13.

[责任编辑 何希荣]