

大黄泄浊方对IgA肾病合并高尿酸血症患者 肾小管功能的影响

张倩¹, 杨凤文¹, 石蒙², 刘锦长³, 王刚¹, 任美芳¹,
赵美姣¹, 毛竞宇⁴, 檀金川^{1*}

(1. 河北省中医院, 石家庄 050011; 2. 易县中医医院, 河北保定 074200;
3. 雄县中医医院, 河北保定 071800; 4. 河北中医学院, 石家庄 050200)

[摘要] 目的:观察大黄泄浊方对慢性肾脏病(CKD)1~2期免疫球蛋白A(IgA)肾病合并高尿酸血症(HUA)患者的临床症状、血尿酸及肾小管功能的影响。方法:将中医辨证为脾肾两虚浊瘀互结证的60例CKD1~2期IgA肾病合并HUA患者随机分为观察组和对照组各30例。对照组予基础治疗,氯沙坦钾片50~100 mg/次,1次/d及碳酸氢钠片0.5 g/次,3次/d口服,配合低盐低脂饮食、低嘌呤饮食;观察组在基础治疗基础上予以大黄泄浊方,每日1剂,分早晚2次温水冲服,2组患者均治疗2个月。分别于治疗前及治疗后2个月记录观察组和对照组患者的中医证候总积分、血压和24 h尿蛋白定量(UTP)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)[按慢性肾病流行病学合作研究(CKD-EPI)公式计算肾小球滤过率(eGFR)]、血尿酸(SUA)、肾小管功能指标[尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿液中的肾损伤分子-1(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)],并于治疗2个月评定2组患者的临床疗效。结果:治疗2个月后,观察组总有效率为81.48%(22/27),对照组的总有效率为50.00%(14/28),观察组明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.661, P<0.05$)。与本组治疗前比较,观察组和对照组患者的中医证候总积分、UTP、SUA均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组降低更明显($P<0.05$)。与本组治疗前比较,观察组和对照组患者的血压均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,治疗后2组患者血压差异无统计学意义。与本组治疗前比较,2组患者尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1和NGAL水平均明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组患者降低更明显($P<0.05$)。2组患者BUN、SCr、eGFR水平治疗前后组内和组间比较差异均无统计学意义。2组患者治疗前后血常规、肝功能、电解质均无明显异常,未出现过敏等不良反应。结论:大黄泄浊方可有效改善脾肾两虚浊瘀互结证IgA肾病合并HUA(CKD1~2期)患者的临床症状,降低血尿酸水平,缓解肾小管损伤,进而保护肾脏,疗效优于基础治疗。

[关键词] IgA肾病; 高尿酸血症; 脾肾两虚; 浊瘀互结; 大黄泄浊方; 肾小管功能

[中图分类号] R242;R2-031;R442.2;R692; **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)12-0135-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221090

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20230421.1121.005.html>

[网络出版日期] 2023-04-23 15:53:01

Effect of Dahuang Xiezhuo Prescription on Renal Tubular Function in Patients with IgA Nephropathy Complicated with Hyperuricemia

ZHANG Qian¹, YANG Fengwen¹, SHI Meng², LIU Jinchang³, WANG Gang¹,
REN Meifang¹, ZHAO Meijiao¹, MAO Jingyu⁴, TAN Jinchuan^{1*}

(1. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shijiazhuang 050011, China;
2. Yixian Hospital of TCM, Baoding 074200, China; 3. Xiong County Hospital of TCM, Baoding 071800,
China; 4. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Dahuang Xiezhuo prescription on the clinical

[收稿日期] 2022-10-08

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划课题(2021046)

[第一作者] 张倩, 硕士, 从事中西医结合肾病研究, E-mail: 1415513977@qq.com

[通信作者] * 檀金川, 博士, 教授, 从事中西医结合肾脏病学临床及基础研究, E-mail: 1955981973@qq.com

symptoms, blood uric acid, and renal tubular function of patients with immunoglobulin A (IgA) nephropathy in stages 1-2 of chronic kidney disease (CKD) complicated with hyperuricemia (HUA). **Method:** Sixty patients with IgA nephropathy in stages 1-2 of CKD complicated with HUA of spleen and kidney deficiency and combined turbidity and blood stasis syndromes were randomly divided into an observation group and a control group, with 30 cases in each group. The patients in the control group received basic treatment, *i. e.*, losartan potassium tablets 50-100 mg/time, once per day, and sodium bicarbonate tablets 0.5 g/time, three times per day by oral administration, combined with low-salt, low-fat, and low-purine diet. The patients in the observation group received Dahuang Xiezhuo prescription on the basis of basic treatment, one dose per day, twice a day in the morning and evening with warm water. Both groups were treated for two months. The total scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, blood pressure, 24 h urinary protein (24 h UTP), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr) [glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by CKD-epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula], serum uric acid (SUA), and renal tubular function indexes [urinary α_1 -microglobulin (α_1 -MG), urinary β_2 -microglobulin (β_2 -MG), urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1), and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)] of the two groups before treatment and two months after treatment were recorded. The clinical efficacy of the two groups was evaluated two months after treatment. **Result:** After 2 months of treatment, the total effective rate in the observation group was 81.48% (22/27), higher than 50.00% (14/28) in the control group ($\chi^2=6.661, P<0.05$). The total scores of TCM syndrome, 24 h UTP, and SUA in the observation group and the observation group were lower than those before treatment ($P<0.05$), and compared with the control group after treatment, the observation group decreased more significantly ($P<0.05$). After treatment, the blood pressure in the observation group and the observation group was lower than that before treatment ($P<0.05$), and there was no significant difference in blood pressure between the two groups after treatment. After treatment, the levels of urinary α_1 -MG, β_2 -MG, KIM-1, and NGAL in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the observation group was lower than the control group after treatment ($P<0.05$). There were no significant inter-group and intra-group differences in BUN, SCr, and eGFR levels before and after treatment. There were no obvious abnormalities in blood routine, liver function, and electrolytes before and after treatment in the two groups, and no adverse reactions such as allergies occurred. **Conclusion:** Dahuang Xiezhuo prescription can effectively improve the clinical symptoms of IgA nephropathy with HUA (CKD1-2) patients with spleen and kidney deficiency and combined turbidity and blood stasis syndromes, reduce blood uric acid level, alleviate renal tubular injury, and protect the kidney. The curative effect is better than that of basic treatment.

[Keywords] immunoglobulin A (IgA) nephropathy; hyperuricemia; spleen and kidney deficiency; combined turbidity and blood stasis; Dahuang Xiezhuo prescription; renal tubular function

IgA 肾病是全球范围内最常见的原发性肾小球疾病,在我国 IgA 肾病占原发性肾小球疾病的 26%~34%,其中 15%~20% 的 IgA 肾病患者约 10 年后发展为终末期肾脏疾病 (ESRD)^[1]。近年来,随着饮食结构的变化,高尿酸血症 (HUA) 的发病率越来越高。在肾功能正常的 IgA 肾病患者中, HUA 的患病率达 22.9%,显著高于正常人群^[2]。HUA 在慢性肾脏病 (CKD) 进程中的作用日益受到重视^[3],合并 HUA 的 IgA 肾病肾功能进展风险约为血尿酸正常的 2.4 倍^[4]。研究发现, HUA 更多的是损害肾小管间质^[5],而肾小管间质损伤是影响 IgA 肾病预后的重

要危险因素^[6]。因此,关注 IgA 肾病患者血尿酸的变化,早期对 IgA 肾病肾小管损伤进行干预,对改善 IgA 肾病预后具有重要的临床意义。

目前西医治疗 IgA 肾病合并 HUA,以单独治疗 IgA 肾病和 HUA 为主,缺乏对二者的综合治疗,降尿酸药物的不良反应也使治疗受到一定限制。寻求安全有效的治疗方法,是临床工作中的难题。大黄泄浊方是檀金川教授团队创立的经验用方,用于治疗 CKD 疗效显著^[7]。本研究通过探讨大黄泄浊方对 CKD 1~2 期 IgA 肾病合并 HUA 患者的影响,阐释其发挥肾保护作用的可能机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 招募2021年4月至2022年3月在河北省中医院肾内科门诊及住院部的CKD 1~2期IgA肾病合并HUA患者,样本量估算公式为 $n = [\pi_1(100\% - \pi_1) + \pi_2(100\% - \pi_2)] \times f(\alpha, \beta) / (\pi_2 - \pi_1)^2$ 。样本I类错误概率 $\alpha = 0.05$, II类错误概率 $\beta = 0.10$, 经查相关文献^[8-9], 观察组有效率 $\pi_1 = 87.5\%$, 对照组有效率 $\pi_2 = 50.0\%$, 通过查找表格 $f(\alpha, \beta) = 10.5$, 估算所需样本量 $n \approx 27$, 按照脱落率10%进行计算, 最终纳入60例患者。从中取符合入组标准的男性患者35例、女性患者25例(共计60例), 按照就诊的先后顺序, 依据随机数字表法将受试者分为2组, 其中观察组30例、对照组30例。治疗前观察组和对照组患者的年龄、性别、病程、24 h尿蛋白定量(UTP)、血尿酸(SUA)、估算肾小球滤过率(eGFR)、病理、血压差异无统计学意义。本研究经河北省中医院伦理委员会审批通过, 伦理批号为HBZY2021-KY-013-01。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 IgA肾病的诊断参照第4版《肾脏病学》^[1], HUA的诊断参照《中国慢性肾脏病合并HUA诊治专家共识》^[2], 肾脏病理诊断参照第4版《肾活检病理学》, CKD分期诊断参照KDIGO指南^[11], 以按慢性肾病流行病学合作研究(CKD-EPI)公式计算eGFR。①肾活检符合IgA肾病, Lee氏分级II~IV级, 并参照IgA肾病牛津病理分型进行描述^[12]; ②SUA>357 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (女), SUA>420 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (男); ③0.5 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ <UTP<3.0 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$; ④eGFR均>60 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。

1.2.2 中医诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[13]中“中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则”脾肾气虚、湿浊、血瘀的辨证。主证为腰痛, 痛有定处; 疲乏; 水肿; 纳少或腕胀; 恶心呕吐; 口中黏腻。次证为大便溏; 夜尿多; 身重困倦; 肌肤甲错。舌脉为舌暗淡有齿痕, 苔腻, 脉沉细。凡符合上述主证及2项次证, 并兼具上述舌脉特点, 即可诊断为脾肾两虚浊瘀互结证。

1.3 病例纳入标准 ①符合上述诊断标准者; ②年龄18~69岁者; ③近90 d内未应用糖皮质激素、免疫抑制剂治疗者; ④近30 d内未应用别嘌醇、非布司他、苯溴马隆治疗者; ⑤知情同意并签署知情同意书者。

1.4 病例排除标准 ①孕、哺乳者; ②既往发生痛风者; ③伴有严重感染者; ④肝功能损害者; ⑤继发性IgA肾病者; ⑥合并糖尿病、恶性肿瘤等。

1.5 病例剔除和脱落标准 研究过程中出现以下情况之一者, 予以剔除: ①依从性差; ②未经授权服用其他药物可能影响试验结果者; ③出现过过敏反应、肝损伤等不良反应者; ④短时间内肾功能进行性恶化(2~4周内血清肌酐升高>30%); ⑤出现难以纠正的高钾血症; ⑥痛风发作; ⑦出现其他严重不良反应或并发症不能继续进行试验者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 对照组患者给予基础治疗。低盐低脂饮食、低嘌呤饮食; 氯沙坦钾片(杭州默沙东制药有限公司, 国药准字J20180054, 50 mg/片), 伴有高血压者100 mg/次, 1次/d(合并难以纠正的高血压者在氯沙坦钾基础上, 加用钙离子拮抗剂), 血压正常者50 mg/次, 1次/d, 口服, 使血压维持在<130/80 mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa); 碳酸氢钠片(天津力生制药股份有限公司, 国药准字H12020220, 0.5 g/片), 0.5 g/次, 3次/d, 口服, 使尿液pH维持在6.2~6.9; 血脂高者, 予辛伐他汀片(石药集团欧意药业有限公司, 国药准字H20093007, 20 mg/片), 20 mg/次, 1次/d, 口服。

1.6.2 观察组 观察组患者在上述治疗基础上每日加服大黄泄浊方(药物组成为大黄9 g、黄芪30 g、土茯苓15 g、积雪草15 g、水牛角丝12 g、当归15 g、丹参15 g、龟甲12 g、地龙12 g, 药物批号分别为大黄21012211、黄芪21020811、土茯苓21021983、积雪草20092071、水牛角丝20041751、当归21012231、丹参20111211、龟甲20102982、地龙21012322)。每日1剂, 温水冲服(分为早晚2次), 由河北省中医院中药房提供神威配方颗粒。2组均治疗2个月。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]制订, 主证和次证采用分级计分法, 主证见腰痛, 痛有定处; 疲乏; 水肿; 纳少或腕胀; 恶心呕吐; 口中黏腻。分别计分为无(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分)。次证见大便溏; 夜尿多; 身重困倦; 肌肤甲错。分别计分为无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分)。分别观察记录治疗前后的积分。

1.7.2 临床指标 分别于治疗前及治疗后, 采用电子血压计测量收缩压、舒张压。

1.7.3 实验室指标 分别于治疗前及治疗后, 采用焦酚红法测定UTP、尿素酶-谷氨酸脱氢酶法测定尿素氮(BUN)、尿酸酶法测定血尿酸(UA), 采用胶乳免疫比浊法测定尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、尿 β_2 -微

球蛋白(β_2 -MG),试剂盒购自北京九强生物技术股份有限公司,批号分别为20-1203、20-0510、20-0810、20-0224、20-0705,采用肌氨酸氧化酶法测定血肌酐(SCr),试剂盒购自河北博世林科技有限公司,批号2494,以CKD-EPI公式计算eGFR,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定尿肾损伤分子-1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL),试剂盒购自上海Arigo公司,批号分别为91619、91619。

1.8 疗效判定标准 疗效判定标准为:显效,患者接受治疗后UTP $<0.5g \cdot d^{-1}$ 或较治疗前减少程度 $>50\%$,且SUA较治疗前下降并恢复至正常水平。有效,患者接受治疗后UTP较前减少,但减少程度 $\leq 50\%$,且SUA较治疗前下降。无效,患者接受治疗后UTP、SUA均无变化或增高。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 不良反应观察 分别于治疗前及治疗后每月

定期监测血常规、肝功能、电解质,并对治疗中出现的过敏反应等其他不良反应进行记录。

1.10 统计学方法 本研究数据选用SPSS 26.0软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若满足正态及方差齐性,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;若正态性不满足及等级资料则采用秩和检验;计数资料则以频数(%)来表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料比较 本研究收集病例60例,5例脱落,脱落占8.33%。观察组2例不遵医嘱,1例失访,剩余27例;对照组病情不缓解退出试验1例,1例失访,剩余28例。最终纳入55例病例,观察组27例、对照组28例。2组患者性别、病程、年龄、CKD分期、病理、血压比较差异无统计学意义。见表1-表3。

表1 2组患者病程、年龄、血压比较

Table 1 Comparison of course, age and blood pressure between two groups of patients

分组	例数	病程/月			年龄/岁			性别/例		血压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	
		最短	最长	平均($\bar{x} \pm s$)	最大	最小	平均($\bar{x} \pm s$)	女	男	收缩压	舒张压
观察组	27	5	61	26.15 \pm 15.94	64	22	36.89 \pm 9.88	10	17	135.37 \pm 16.87	85.78 \pm 8.39
对照组	28	4	50	24.68 \pm 14.06	61	21	37.75 \pm 10.06	12	16	132.14 \pm 15.56	84.93 \pm 7.56

注:1 mmHg \approx 0.133 kPa

表2 2组患者CKD分期、Lee氏分级比较

Table 2 Comparison of CKD stage and Lee's classification between two groups of patients

例(%)

组别	例数	CKD分期			Lee氏分级		
		CKD1期	CKD2期	II级	III级	IV级	
观察组	27	12(44.44)	15(55.56)	4(14.81)	16(59.26)	7(25.93)	
对照组	28	11(39.29)	17(60.71)	6(21.43)	15(53.57)	7(25.00)	

表3 2组患者牛津分型比较

Table 3 Comparison of Oxford classification between two groups of patients

例(%)

组别	例数	系膜细胞增生(M)		毛细血管内增生(E)		肾小球硬化(S)		肾小管萎缩/间质纤维化(T)			新月体程度(C)		
		M0	M1	E0	E1	S0	S1	T0	T1	T2	C0	C1	C2
观察组	27	9(33.33)	18(66.67)	19(70.37)	8(29.63)	12(44.44)	15(55.56)	13(48.15)	10(37.04)	4(14.81)	18(66.67)	9(33.33)	0(0.00)
对照组	28	6(21.43)	22(78.57)	17(60.71)	11(39.29)	11(39.29)	17(60.71)	12(42.86)	9(32.14)	7(25.00)	17(60.71)	10(35.71)	1(0.36)

2.2 2组患者临床疗效比较 治疗后,观察组总有效率为81.48%(22/27),对照组的总有效率为50.00%(14/28),观察组明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.661, P < 0.05$)。见表4。

2.3 2组患者中医证候积分比较 治疗前,2组中医证候积分差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,2组患者中医证候积分均明显降低($P <$

表4 2组患者治疗后临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment

例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	27	6(22.22)	16(59.26)	5(18.52)	81.48 ¹⁾
对照组	28	2(7.14)	12(42.86)	14(50.00)	50.00

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P < 0.05$

0.05);且与对照组治疗后比较,观察组患者中医证候积分明显降低($P<0.05$)。见表5。

表5 2组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	27	31.30±8.47	10.19±4.95 ^{1,2)}
对照组	28	32.50±7.54	15.68±5.87 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表6-表8同)

2.4 2组患者血压比较 2组患者治疗前收缩压、舒张压差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,2组患者收缩压、舒张压均较前明显下降($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组与对照组差异无统计学意义。见表6。

表7 2组患者治疗前后UTP、SUA、BUN、SCr、eGFR水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of levels of UTP, SUA, BUN, SCr, eGFR between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	UTP/g·d ⁻¹	SUA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	SCr/ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	eGFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$
观察组	27	治疗前	1.53±0.59	495.36±70.50	6.27±0.96	89.13±20.42	89.16±19.83
		治疗后	0.94±0.37 ^{1,2)}	389.10±40.48 ^{1,2)}	5.83±0.88	86.10±18.38	92.33±18.02
对照组	28	治疗前	1.66±0.64	486.54±66.18	6.16±0.94	87.54±17.61	88.76±18.29
		治疗后	1.30±0.38 ¹⁾	426.61±45.84 ¹⁾	6.03±0.81	85.31±16.98	91.52±17.79

2.6 2组患者尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1及NGAL水平比较 治疗前,2组患者尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1及NGAL含量差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,2组患者尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1及

表6 2组患者治疗前后血压比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of blood pressure between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) mmHg

组别	例数	时间	收缩压	舒张压
观察组	27	治疗前	135.37±16.87	85.78±8.39
		治疗后	119.56±9.98 ¹⁾	73.15±5.15 ¹⁾
对照组	28	治疗前	132.14±15.56	84.93±7.56
		治疗后	121.36±8.76 ¹⁾	72.57±5.41 ¹⁾

2.5 2组患者UTP、SUA、BUN、SCr、eGFR水平比较 2组患者治疗前UTP、SUA、BUN、SCr、eGFR差异无统计学意义。治疗后,与本组治疗前比较,2组患者UTP、SUA水平均明显下降($P<0.05$);BUN、SCr、eGFR差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组UTP、SUA水平均明显下降($P<0.05$);BUN、SCr、eGFR差异无统计学意义。见表7。

表8 2组患者治疗前后尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1、NGAL水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 8 Comparison of levels of α_1 -MG, β_2 -MG, KIM-1, NGAL between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	α_1 -MG/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	β_2 -MG/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	KIM-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	NGAL/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
观察组	27	治疗前	44.04±16.44	1.67±0.80	4.03±1.39	41.97±15.93
		治疗后	23.77±9.35 ^{1,2)}	0.96±0.32 ^{1,2)}	1.71±0.62 ^{1,2)}	18.69±7.39 ^{1,2)}
对照组	28	治疗前	43.63±14.12	1.73±0.68	3.79±1.51	45.47±17.35
		治疗后	29.42±9.04 ¹⁾	1.28±0.41 ¹⁾	2.16±0.85 ¹⁾	27.73±9.82 ¹⁾

NGAL含量均明显降低($P<0.05$);且与对照组治疗后比较,观察组患者尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1及NGAL含量均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表8。

2.7 安全性评价 2组患者治疗前后血常规、肝功能、电解质均无明显异常,未出现过敏等不良反应,表明大黄泄浊方治疗IgA肾病合并HUA有较好的安全性。

3 讨论

IgA肾病病理特征是以IgA和补体C3为主沉积于肾小球系膜区,临床表现多样,预后难以预测,其发病机制尚未完全阐明。当前公认的IgA肾病进展

的危险因素包括蛋白尿、肾功能受损、高血压、肾间质纤维化、肾小球硬化、新月体形成^[14-15]。近年来研究显示,HUA是影响IgA肾病预后的独立危险因素^[16],IgA肾病患者在合并HUA时,SUA每升高 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,5年内出现肾功能不全的危险就会增加1.35倍^[17]。高尿酸可引起血管内皮功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)激活、氧化应激等病理改变,最终导致肾小管萎缩、肾间质纤维化及

肾小球硬化^[18]。有研究显示,在IgA肾病患者中,HUA与肾小管间质病变密切相关,而与肾小球硬化关系相对小^[19-20]。体外研究显示,尿酸可刺激肾小管上皮细胞凋亡和间充质转分化,诱导肾脏成纤维细胞活化,从而促进肾纤维化进展^[21-22]。肾小管间质损伤是CKD进展为终末期肾病的重要原因和最后共同通路^[23-24]。

目前研究证实,肾小管间质损伤程度能够由多个生物学标志物反应,目前得到公认的标志物有尿 β_2 -MG、 α_1 -MG等。 β_2 -MG和 α_1 -MG都是小分子球蛋白,可自由经肾小球滤过并被肾小管重吸收代谢,尿中含量甚微。研究发现,随着肾小管间质损伤加重,尿 β_2 -MG水平均显著上升,且与肾小管间质病变程度呈正相关性^[25]。与 β_2 -MG相比, α_1 -MG在尿中稳定性更高,且尿中排出量高于 β_2 -MG,可减少测定误差,是反映肾小管功能理想的指标^[26]。近年来备受关注的肾小管间质损伤生物学标志物有KIM-1和NGAL。KIM-1是在肾小管上皮细胞表达的受体膜蛋白,在正常的肾脏组织中是不表达的,然而,当肾小管上皮细胞受到损伤时,在早期KIM-1即显著性表达^[27]。在IgA肾病患者中,尿KIM-1水平与eGFR年度下降程度呈正相关^[28],国外研究发现,尿KIM-1是IgA肾病发展为终末期肾病的独立预测因子^[29]。NGAL属于脂质运载蛋白超家族的蛋白质,由肾小管近曲小管分泌,同样,当肾小管受损时,NGAL会在数小时内表达上调^[30-31]。与尿KIM-1相比,尿NGAL评估早期肾小管间质损伤更有优势^[32]。在CKD中NGAL可以作为疾病及其严重程度标志物^[33]。DING等^[34]报道,尿NGAL水平和肾小管损伤程度呈正相关。

中医学里,IgA肾病属“肾风”“血尿”“尿浊”范畴,其病机特点“本虚标实、虚实夹杂”已基本得到公认,其中本虚以“气虚、阴虚、阳虚”为主,标实以“风热、痰湿、湿热、血瘀”为主。HUA属于“血浊”范畴,其病机一是饮食不节,过食肥甘;二是外受寒湿侵袭。本课题组传承全国名中医赵玉庸教授“肾络瘀阻”理论,并进一步总结完善,认为IgA肾病合并HUA的核心病机为脾肾两虚、浊瘀互结,因脾虚水湿失运,肾虚气化不利,水湿日久化浊,久病迁延,湿浊致瘀,浊瘀互结,而形成的本虚标实之证,表现为肢体浮肿、尿中泡沫、食少腹胀、腰痛乏力、肌肤甲错、舌暗红苔腻等症,治疗当以补肾健脾、化痰泄浊为主要治则。大黄泄浊方重用黄芪大补脾胃之元气,并滋养先天之精,达健脾补肾之效,为君药;

龟甲滋阴益肾,大黄活血泄浊,土茯苓、积雪草清热祛湿,共为臣药;佐以丹参活血化瘀、当归养血活血,有化瘀而不伤血之妙;水牛角丝清热凉血;地龙善行走窜,重用虫类药通肾络以清除久积之邪。诸药合用,标本兼治,适用于IgA肾病合并HUA辨证属“脾肾两虚浊瘀互结”者。

本研究结果表明,对IgA肾病合并HUA患者,大黄泄浊方可降低SUA水平,减少尿蛋白,改善临床症状,可显著降低尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、KIM-1和NGAL水平,保护肾小管功能,具有一定的推广价值。但是本试验受试者例数少、疗程较短,对IgA肾病患者肾功能是否存在远期的保护作用不能明确。将来预计开展多中心、随访时间长的研究以探究其远期疗效,以更好地应用于临床。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王海燕,赵明辉. 肾脏病学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2021:275.
- [2] 梁孟君,欧姆,陈绪敏,等. IgA肾病患者高尿酸血症患病率及其相关危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(5):326-332.
- [3] KANG D H, CHEN W. Uric acid and chronic kidney disease: New understanding of an old problem [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(5):447-452.
- [4] SYRJÄNEN J, MUSTONEN J, PASTERNAK A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(1):34-42.
- [5] 赵曼均,金济福,章晓燕,等. IgA肾病合并高尿酸血症患者的临床和病理学分析[J]. 上海医学,2016,39(5):265-271.
- [6] 吴杰,段姝伟,孟金铃,等. 尿NGAL在IgA肾病肾小管间质损伤评估中的意义探讨[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(4):265-269.
- [7] 张欣欣,辛鑫,吴振华,等. 大黄泄浊方对5/6肾切除大鼠肾组织中内质网应激相关蛋白GRP78、CHOP表达的影响[J]. 河北中医药学报,2021,36(6):1-4,12.
- [8] CHOW S C, SHAO J, WANG H, et al. Sample size calculations in clinical research [M]. Third Edition. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2017.
- [9] 郭文岗. 中西药联合治疗IgA肾病伴高尿酸血症疗效观察及对TNF- α 、TGF- β_1 的影响[J]. 中医临床研究,2016,8(22):25-27.
- [10] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J]. 中华肾脏病杂志,2017,33(6):463-469.

- [11] ANDRASSY K M. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3):622-623.
- [12] TRIMARCHI H, BARRATT J, CATTRAN D C, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: An update from the IgA nephropathy classification working group [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5):1012-1021.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技版, 2002:158-160.
- [14] 罗佳, 李统宇, 农复香, 等. 高尿酸血症肾病中医与中西医结合研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231693.
- [15] WALSH M, SAR A, LEE D, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3):425-430.
- [16] 谢超, 张胜健, 谭嘉莉, 等. 血尿酸升高是导致肾功能下降的独立危险因素[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(2):100-105.
- [17] 朱逸云, 王琳. 中医及中西医结合治疗 IgA 肾病 5 年疗效分析[J]. *世界中医药*, 2021, 16(19):2932-2936.
- [18] LIANG W Y, ZHU X Y, ZHANG J W, et al. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2):187-194.
- [19] SYRJÄNEN J, MUSTONEN J, PASTERNAK A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(1):34-42.
- [20] MYLLYMÄKI J, HONKANEN T, SYRJÄNEN J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(1):89-95.
- [21] RYU E S, KIM M J, SHIN H S, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5):F471-F480.
- [22] ROMI M M, ARFIAN N, TRANGGONO U, et al. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):326.
- [23] 王诗尧, 石晓琪, 史银春, 等. 国医大师吕仁和教授应用猪苓分期论治慢性肾脏病经验[J]. *世界中医药*, 2021, 16(8):1289-1292.
- [24] 郝娜, 刘洋, 郭璐萱, 等. 槐杞黄颗粒干预慢性肾脏病的机制与临床研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231397.
- [25] 董祥翠, 赵明玉, 马小芊, 等. β_2 -微球蛋白对 IgA 肾病肾小管间质损伤的评价作用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41(10):1296-1298.
- [26] JOTWANI V, SCHERZER R, ESTRELLA M M, et al. HIV infection, tenofovir, and urine α_1 -Microglobulin: A cross-sectional analysis in the multicenter AIDS cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(4):571-581.
- [27] 李晨晨, 张蓓茹, 何平, 等. 尿 KIM-1 和 NGAL 在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5):540-545.
- [28] LIN Q, CHEN Y, LV J, et al. Kidney injury molecule-1 expression in IgA nephropathy and its correlation with hypoxia and tubulointerstitial inflammation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(8):F885-895.
- [29] PETERS H P, WAANDERS F, MEIJER E, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11):3581-3588.
- [30] CLERICO A, GALLI C, FORTUNATO A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: A review of the laboratory characteristics and clinical evidences [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(9):1505-1517.
- [31] SARGENTINI V, MARIANI P, D'ALESSANDRO M, et al. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3):485-493.
- [32] 李晨晨, 张蓓茹, 何平, 等. 尿 KIM-1 和 NGAL 在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5):540-545.
- [33] DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease [J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241:89-94.
- [34] DING H, HE Y, LI K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy [J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(2):227-234.

[责任编辑 王鑫]