

# 肾灵汤辅助小剂量激素 + 环孢素 A 治疗原发性肾病综合征的疗效分析

石春珍<sup>1</sup>, 徐杰<sup>2\*</sup>

(1. 九江市中医院血液透析科, 江西九江 332000; 2. 江西中医药大学, 南昌 330004)

**[摘要]** **目的:**观察肾灵汤辅助小剂量激素 + 环孢素 A 治疗原发性肾病综合征的临床疗效及血液高凝状态的影响。**方法:**将肾病综合征患者 85 例随机按住院顺序分为对照组 42 例和观察组 43 例, 两组均给予一般对症、支持治疗, 对照组采用小剂量激素 + 环孢素 A, 观察组在对照组治疗的基础上加用肾灵汤辨证加减治疗。两组疗程均为 6 个月。检测治疗前后 24 h 尿蛋白定量, 血浆白蛋白 (ALB) 水平, 总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 水平; 检测治疗前后血液流变指标; 检测前后血清血栓素 (TXB<sub>2</sub>) 和 6-酮-前列腺素 F<sub>2</sub>(1a) (6-Keto-PGF<sub>2</sub>1a) 水平; 监测肝、肾功能, 记录研究过程出现的不良反应。**结果:**观察组综合疗效总有效率为 100% 优于对照组的 83.3%; 治疗后观察组 24 h 尿蛋白定量、TC、TG 均低于组 ( $P < 0.01$ ), 观察 ALB 水平高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 观察组 ALT 和 Cr 水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组全血黏度 (低切、高切)、红细胞聚集指数、血浆黏度、纤维蛋白原及全血还原黏度 (低切、高切) 的改善优于对照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 TXB<sub>2</sub> 低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 治疗后观察组 6-keto-PGF<sub>2</sub>1a 高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 观察组柯兴氏综合征、肝肾功能异常、感染及胃肠反应的发生率均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:**肾灵汤辅助小剂量激素 + 环孢素 A 治疗原发性肾病综合征能起到增效减毒作用, 并且能调节患者血脂代谢, 促进血液循环, 改善患者血高凝状态。

**[关键词]** 肾病综合征; 肾灵汤; 血液流变学; 增效减毒; 高凝状态

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0200-04

**[doi]** 10.11653/syjf2014060200

## Curative Effect Analysis of Small Doses Hormones and Cyclosporine A to Treat Primary Nephrotic Syndrome with Adjuvant Therapy of Shenling Decoction

SHI Chun-zhen<sup>1</sup>, XU Jie<sup>2\*</sup>

(1. Jiujiang Hospital of Traditional Chinese Medicine Hemodialysis Department, Jiujiang 332000, China;  
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** Observe the clinical effects and hypercoagulable state influence of small doses hormones and cyclosporine A to treat primary nephrotic syndrome with adjuvant therapy of Shenling decoction. **Method:** Eighty-five cases of patients with nephrotic syndrome were randomly divided into control group (42 cases) and observation group (43 cases) by the sequence of hospital. Both groups were treated with general symptomatic, supportive treatment. The patients in control group took small doses hormones and cyclosporine A. In observation group, patients added Shenling decoction by dialectical add and subtract treatment. Treatment courses for the two groups were six months. Detect urine protein quantitation of 24 hours, level of albumin (ALB), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) before and after treatment. Test blood rheological index, level of serum thromboxane (TXB<sub>2</sub>) and 6-Ketone-prostaglandin F<sub>2</sub>(1a) (6-Keto-PGF<sub>2</sub>1a) in pretherapy and

**[收稿日期]** 20131125(219)

**[基金项目]** 江西省卫生厅中医药科研基金项目(2011A092)

**[第一作者]** 石春珍, 副主任中医师, 从事中西医结合肾病的临床工作, Tel:13979279807, E-mail:shiccczgg@163.com

**[通讯作者]** \* 徐杰, 副教授, 从事中医临床与教学研究工作, Tel:13979279807, E-mail:1808466009@qq.com

post-treatment. Monitor function of liver and kidney. Record untoward effect at the research process. **Result:** The comprehensive total effective rate of observation group was 100% superior to control group 83.3%. After treatment, urine protein quantitation of 24 hours, TC and TG of observation group were lower than control group ( $P < 0.01$ ), the level of ALB of observation group was superior to control group ( $P < 0.01$ ), the level of ALT and Cr of observation group were lower than control group ( $P < 0.01$ ). the improvements of blood viscosity (low shear, high shear), red cell assembling index, plasma viscosity, fibrinogen and whole blood reductive viscosity (low shear, high shear) of observation group were superior to control group ( $P < 0.01$ ). TXB<sub>2</sub> of observation group was lower than control group ( $P < 0.01$ ), 6-keto-PGF<sub>1α</sub> of observation group was higher than control group ( $P < 0.01$ ). the occurrence rates of Cushing's syndrome, abnormality of hepatorenal function, infection and gastrointestinal reaction of observation group were lower than control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** It can improve the efficacy and reduce the toxicity when Shenling decoction with small doses hormones which combined with cyclosporin A used in primary nephrotic syndrome, and can adjust blood lipid metabolism of patients, promote blood circulation, improve the hypercoagulable state condition of patients.

[**Key words**] nephrotic syndrome; Shenling decoction; hemorheology; effect-increasing and toxicity-reducing; hypercoagulable state

肾病综合征(NS)占原发性肾小球疾病临床表现的34%~49.5%<sup>[1]</sup>,临床症状较重,是临床常见病、难治病,严重影响着患者生活质量,给患者的身心健康带来极大危害,给家庭及社会带来沉重的经济负担。糖皮质激素是治疗NS的首选药物,但有30%~50%患者激素治疗无效或效果欠佳,或激素依赖型,或反复发作,成为难治性肾病综合征。西医方面治疗主要是联合使用免疫抑制剂,起效较快,疗效确切,但副作用多,易复发<sup>[2]</sup>。常存在脂质代谢紊乱、高脂血症,易致高黏高凝状态,加重原发病,降低对激素的敏感性,影响患者的疗效及预后;大剂量激素及细胞毒药物的运用,导致患者自身免疫功能低下,继发各种感染,及感染所诱发的各种免疫反应,是引起本病反复发作的主要诱因<sup>[3]</sup>。针对上述问题,著名肾病学家叶任高教授强调采用中医药联合激素/细胞毒药物治疗NS,以发挥中西医优势互补作用,可以起到增效,减毒,巩固疗效,减少复发的优势<sup>[3]</sup>。笔者自拟肾灵汤联合小剂量激素+环孢素A治疗原发性肾病综合征取得了一定疗效。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择2011年1月~2012年6月在九江市中医院和江西中医药大学附属医院肾内科诊治的住院患者85例,采用随机按住院顺序分为对照组42例和观察组43例。对照组男27例,女15例,年龄19~61岁,平均(37.7±12.5)岁;病程14d~9周,平均(3.7~1.5)周。观察组男24例,女19例,年龄20~64岁,平均(38.3±13.4)岁;病程10d~11周,平均(3.9~1.7)周。两组一般资料比较差异

无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参照《内科学》<sup>[4]</sup> ①尿蛋白大于3.5g·d<sup>-1</sup>;②血浆白蛋白(ALB)低于30g·L<sup>-1</sup>;③明显水肿;④高脂血症。

**1.3 纳入标准** ①符合原发性肾病综合征西医诊断标准者;②年龄18岁以上;③2周末使用抗凝药物;④取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** ①糖尿病、肾淀粉样变,系统性红斑狼疮肾炎、病毒性肝炎、新生物、药物及感染引起的继发性肾病综合征;②合并有尿路感染、心血管、肝病、造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。③妊娠或哺乳期妇女。

**1.5 治疗方法** 两组均低盐、优质蛋白饮食及其他对症、支持处理。对照组采用予泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,批号114266),0.5mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(最大剂量不超过40mg·d<sup>-1</sup>),口服,8~12周,然后每2周减少原使用量的10%,最后以10mg·d<sup>-1</sup>的剂量维持;环孢素口服溶液(杭州中美华东制药有限公司,批号20110543),4.0mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分2次口服,4~6月开始缓慢减量,每1~2月减0.5mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,用药至少1年。观察组在常规治疗的基础上加用肾灵汤,药物组成:黄芪30g,麦冬15g,生地黄15g,赤芍12g,山茱萸10g,白术15g,芡实15g,丹参15g,车前子15g<sup>(布包煎)</sup>,茯苓15g,泽泻15g,水蛭3g。阴虚火旺加女贞子15g,旱莲草15g,知母12g,黄柏10g;水肿甚加大腹皮、猪苓各15g;日久阳虚加补骨脂、巴戟天、菟丝子各15g;腹胀纳差加厚朴15g,焦山楂20g。用法:1剂/d,常规水

煎浓缩至 300 mL 左右,分 2 次服用。两组疗程均为 6 个月。

**1.6 观察指标** ①治疗前后 24 h 尿蛋白定量,治疗前后血 ALB 水平,治疗前后总胆固醇(TC)和甘油三脂(TG)水平。②血液流变学检测,包括全血黏度(低切、高切)、红细胞聚集指数、血浆黏度、纤维蛋白原及全血还原黏度(低切、高切)等指标。③采用放射免疫法检测治疗前后血清血栓素(TXB<sub>2</sub>)、6-酮-前列腺素 F<sub>2</sub>(1a)(6-Keto-PGF<sub>2</sub>1a)水平,武汉汉博生物科技有限公司试剂盒,批号 2012053。④监测肝、肾功能,记录研究过程出现的不良反应。

**1.7 疗效判断标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>完全缓解:多次测定蛋白尿阴性,尿蛋白定量 ≤ 0.2 g/24 h,ALB 正常或接近正常(血清白蛋白 ≥ 35 g·L<sup>-1</sup>),肾功能正常、肾病综合征表现完全消除。显著缓解:多次测定尿蛋白定量 < 1 g/24 h,ALB 显著改善,肾功能正常或接近正常。部分缓解:多次测定尿蛋白有所减轻,尿蛋白定量 < 3 g/24 h,ALB 有改善,肾功能好转。无效:尿蛋白及 ALB 与治疗比较无大改变,肾病综合征临床表现未消除,肾功能无好转。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit

分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组综合疗效比较** 观察组综合疗效总有效率为 100%,对照组为 83.3%,观察组优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组综合疗效比较

组别	例数	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	14	21	7	83.3
观察	43	23	20	0	100 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 5 同)。

**2.2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量、ALB、TC、TG、丙氨酸转氨酶(ALT)及血肌酐(Cr)水平比较** 治疗后两组 24 h 尿蛋白定量、TC、TG 均较治疗前下降,观察组治疗后上述指标均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后两组 ALB 均治疗前上升,观察组治疗后 ALB 水平高于对照组( $P < 0.01$ );两组治疗后 ALT 和 Cr 水平均治疗前上升,对照组 ALT 和 Cr 水平高于观察组( $P < 0.01$ ),见表 2。

**2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较** 治疗后两组全血黏度(低切、高切)、红细胞聚集指数、血浆黏度、纤维蛋白原及全血还原黏度(低切、高切)均比治疗前有所改善,观察组的改善优于对照组( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量、ALB、TC、TG、ALT 及 Cr 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	24 h 尿蛋白定量/g	ALB/g·L <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	Cr/μmol·L <sup>-1</sup>
对照	42	治疗前	6.26 ± 2.75	22.7 ± 4.68	6.11 ± 0.72	3.35 ± 0.74	34.5 ± 5.2	97.2 ± 10.7
		治疗后	3.41 ± 1.07 <sup>1)</sup>	32.5 ± 4.77 <sup>1)</sup>	5.44 ± 0.57 <sup>1)</sup>	2.27 ± 0.63 <sup>1)</sup>	44.5 ± 4.7 <sup>1)</sup>	118.3 ± 11.3 <sup>1)</sup>
观察	43	治疗前	6.31 ± 2.82	23.1 ± 4.72	6.03 ± 0.78	3.33 ± 0.81	35.1 ± 5.5	96.8 ± 9.9
		治疗后	2.14 ± 0.78 <sup>1,2)</sup>	38.3 ± 4.26 <sup>1,2)</sup>	4.93 ± 0.52 <sup>1,2)</sup>	1.79 ± 0.58 <sup>1,2)</sup>	41.8 ± 5.1 <sup>1,2)</sup>	107.2 ± 12.6 <sup>1,2)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	全血黏度		红细胞聚集指数	血浆黏度 /mPa·s	纤维蛋白原 /g·L <sup>-1</sup>	全血还原黏度	
			3/s	200/s				3/s	200/s
对照	治疗前	42	12.10 ± 1.43	5.49 ± 0.78	1.88 ± 0.41	4.93 ± 1.06	4.52 ± 0.81	25.3 ± 2.83	9.2 ± 0.53
	治疗后		8.96 ± 0.77 <sup>1)</sup>	4.53 ± 0.52 <sup>1)</sup>	1.57 ± 0.32 <sup>1)</sup>	4.12 ± 0.70 <sup>1)</sup>	3.27 ± 0.52 <sup>1)</sup>	21.6 ± 2.37 <sup>1)</sup>	8.1 ± 0.42 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	43	12.40 ± 1.51	5.52 ± 0.83	1.85 ± 0.42	4.88 ± 1.13	4.49 ± 0.76	25.1 ± 2.88	9.4 ± 0.50
	治疗后		7.25 ± 0.68 <sup>1,2)</sup>	3.91 ± 0.46 <sup>1,2)</sup>	1.15 ± 0.33 <sup>1,2)</sup>	3.28 ± 0.77 <sup>1,2)</sup>	2.54 ± 0.48 <sup>1,2)</sup>	18.5 ± 2.45 <sup>1,2)</sup>	7.2 ± 0.46 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组治疗前后血清 TXB<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 水平比较** 治疗后两组 TXB<sub>2</sub> 水平比治疗前均有下降,治疗后观察组 TXB<sub>2</sub> 低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后两组 6-Keto-PGF<sub>2</sub>1a 水平比治疗前均有上升,治疗后观察组 6-Keto-PGF<sub>2</sub>1a 高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。

**2.5 两组治疗后不良反应比较** 治疗后观察组柯

兴氏综合征、肝肾功能异常、感染及胃肠反应的发生率均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

## 3 讨论

肾病综合征的病因尚未完全明了,其发病机制主要是免疫介导性炎症反应,破坏肾小球滤过膜,产

表4 两组治疗前后血清 TXB<sub>2</sub> 和 6-Keto-PGF<sub>1a</sub> 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TXB <sub>2</sub>	6-Keto-PGF <sub>1a</sub>
对照	42	治疗前	85.3 ± 8.57	51.6 ± 10.58
		治疗后	61.4 ± 7.38 <sup>1)</sup>	62.4 ± 11.75 <sup>1)</sup>
观察	43	治疗前	84.5 ± 8.62	50.9 ± 11.27
		治疗后	48.2 ± 7.25 <sup>1,2)</sup>	78.7 ± 13.49 <sup>1,2)</sup>

表5 两组安全性比较

组别	例数	柯兴氏综合征	肝肾功能异常	感染	胃肠反应
对照	42	35	15	17	19
观察	43	17 <sup>1)</sup>	6 <sup>1)</sup>	6 <sup>1)</sup>	5 <sup>1)</sup>

生蛋白尿,从而出现低蛋白血症、高脂血症、血液高凝状态及水肿等病理表现。沉积的脂质可刺激肾小球系膜细胞增殖,增加细胞外基质合成,促进肾小管间质纤维化及肾小球硬化,从而加重肾损伤。高脂血症也是肾病综合征进展的独立危险因素。血液高凝状态增加血栓形成风险,影响治疗效果<sup>[4]</sup>。

NS属于中医学“水肿”、“肾水”等范畴。NS反复发作,病机特点为本虚标实,虚实错杂,其虚主要是肺、脾、肾三脏,其实主要为热邪、湿浊、瘀血三宗<sup>[6]</sup>。因此“虚”、“瘀”、“湿”为病机特点,气虚推动无力则血瘀,气虚失于输布,血瘀阻络共致湿停、水聚。因此治疗上应注重益气运脾化湿、活血化瘀利水<sup>[7]</sup>。从中医角度看,激素之药性当属大辛大热有小毒之品,激素偏阳偏燥,早期足量应用时耗气伤阴,致阴虚火旺、气虚血瘀;激素应用一段时间以后,副作用日趋明显,渐有阴损及阳之趋势;在撤减阶段,外源性激素撤减至生理剂量以下,体内激素水平不足,出现阳虚证候<sup>[8]</sup>。现代研究显示中医药对NS既有治疗作用,又能减低激素不良反应和疾病的复发率,其辅助治疗作用逐渐受到关注,但单纯中医治疗,存在见效比较慢等缺点<sup>[3]</sup>,因而采用中西医结合疗法,充分发挥中西医优势互补的作用<sup>[9]</sup>。

肾灵汤中以重用黄芪以补气升阳,生血行滞,利水消肿;白术、茯苓健脾渗湿;麦冬、生地黄以滋阴降火;山茱萸补益肝肾,收敛固涩;芡实补中益气,固肾涩精;赤芍、丹参、水蛭活血散瘀,以消瘀水;车前子、泽泻配白术、茯苓利水消肿。全方共奏益气健脾,活血消肿之功,标本兼治,并根据不同阶段不同证候进行辨证加减。

本组资料显示采用肾灵汤辅助治疗后24h尿蛋白定量下降,ALB上升,观察组总有效率达100%,表明肾灵汤对激素+环孢素A治疗NS具有

增效作用。观察组治疗后TC、TG水平低于对照组,表明肾灵汤具有调节脂代谢作用;观察组治疗后ALT和Cr低于对照组,柯兴氏综合征、肝肾功能异常、感染及胃肠反应发生率低于对照组,表明肾灵汤对环孢素A所治肝、肾损害有保护作用,能减轻激素所致常见不良反应。

TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>是血管内皮细胞分泌的一对血管活性物质,TXA<sub>2</sub>可抑制血管内皮细胞合成舒血管物质,并促进粒细胞溶酶释放,从而导致血管、支气管痉挛和血管内广泛的微血栓形成;PGI<sub>2</sub>则起相反作用。NS患者血小板在肾脏局部聚集、黏附,使细胞内钙离子增加,激活磷脂酶,导致TXA<sub>2</sub>合成增加,PGI<sub>2</sub>减少,TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>失衡,进一步加重血管阻力,增加肾脏负担,加重肾脏病变,肾脏微血栓形成风险增加<sup>[10]</sup>。本组资料显示,肾灵汤降低TXB<sub>2</sub>,升高6-Keto-PGF<sub>1a</sub>水平,从而纠正TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>的失衡,缓解动脉痉挛,抑制微血栓形成;结合其改善血液流变学指标及调节脂代谢的作用,有利于改善患者高凝状态,有利于疾病的恢复。

#### [参考文献]

- [1] 陈香美.中国肾脏病学进展[M].北京:人民军医出版社,2011:88.
- [2] 张晓强,李孟芳,孙万森.潜阳封髓丹治疗难治性肾病综合征体会[J].中医杂志,2012,53(5):435.
- [3] 魏连波,陈严文.叶任高教授治疗常复发性肾病综合征的经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(11):949.
- [4] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:513.
- [5] 郑晓冀.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:157.
- [6] 杨冰,甘洪桥.消痰软坚方治疗难治性肾病(痰瘀互结型)[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(19):294.
- [7] 刘洪,郑新.郑新肾病专家阐述芪蛭汤治疗肾病综合征的心得体会[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(12):1100.
- [8] 刘伦伯,杨洪涛.杨洪涛教授运用中药减轻激素副作用治疗肾病综合征经验[J].吉林中医药,2011,31(10):941.
- [9] 张萍,梁劲松.黄芪当归合剂联用低分子肝素治疗难治性肾病综合征疗效观察[J].中国中药杂志,2005,30(17):1371.
- [10] 王雪婷,王俭勤,宁雅娴,等.黄芪单体毛蕊异黄酮对血管内皮细胞前列素和血栓素A<sub>2</sub>的影响[J].广东医学,2011,32(19):2519.

[责任编辑 蔡仲德]