

益肾活血祛风湿联合西药治疗 IgA 肾病 远期疗效的临床研究

李 洁^{1,2} 俞东容¹ 陈洪宇¹ 朱彩凤¹ 程晓霞¹
王宇晖¹ 倪 军¹ 王向晶¹ 姜 飞¹

摘要 目的 观察益肾活血祛风湿联合西药治疗 IgA 肾病的远期疗效。**方法** 采用回顾性病例对照研究,从杭州市中医院 IgA 肾病随访登记数据库中获取 2008 年 1 月 1 日—12 月 31 日在本院进行肾穿刺活检确诊的原发性 IgA 肾病患者的临床、实验室检查、肾活检病理、治疗方案等资料,根据治疗方案分为 A 组(基础治疗+中药)和 B 组(基础治疗+中药+糖皮质激素和/或免疫抑制剂)。以肾活检病理确诊为原发性 IgA 肾病为起始点计算,随访结束时间为 2015 年 12 月 31 日,随访时间 ≥ 12 个月,终点事件定义为进入 ESRD 或 eGFR 下降 50% 以上,或血肌酐翻倍,比较其治疗 1 年后及至随访结束时与治疗前相比在临床表现、实验室指标等方面的差异,利用 Kaplan-Meier 法计算患者的累积肾脏生存率,并绘制肾脏累积生存曲线。**结果** 共纳入病例 219 例, A 组 49 例, B 组 170 例。A 组中肾虚证 7 例(14%), 肾虚血瘀证 21 例(43%), 肾虚风湿证 8 例(16%), 肾虚血瘀风湿证 13 例(27%)。B 组分别为 12 例(7.1%)、47 例(27.6%)、22 例(12.9%)、89 例(52.4%)。两组患者的年龄、性别、随访时间,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 A 组比较, B 组的病程更短, 24 h 尿蛋白定量更多, 血肌酐、血清尿素氮更高, 血浆白蛋白更低($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗 1 年后两组患者 24 h 尿蛋白定量及尿红细胞计数下降, 并进一步下降至随访结束($P < 0.05$)。219 例患者总有效率为 89.0% (195/219), A 组总有效率为 89.8% (44/49), 无患者进入终点事件。B 组总有效率为 88.8% (151/170)。至随访结束, 共 5 例患者到达终点事件, 均在 B 组, 其中有 4 例进入 ESRD, 1 例血肌酐翻倍或 eGFR 下降 $> 50\%$ 。与 B 组比较, A 组的完全缓解率更高($P < 0.01$)。利用 Kaplan-Meier 法计算 219 例患者的 1、3、5、7 年肾脏累积生存率分别为 100%、100%、98%、96.1%。**结论** 对 IgA 肾病根据不同病情可以采用基于肾病风湿理论的中医及中西医结合治疗方案, 远期观察显示该方案能显著改善患者的病情, 7 年累积肾脏生存率为 96.1%。

关键词 IgA 肾病; 中西医结合; 益肾活血祛风湿; 远期疗效

Long-term Effect of the Treatment of IgA Nephropathy by Tonifying Shen, Activating Blood Stasis, Dispelling Wind-Dampness Combined with Western Medicine LI Jie^{1,2}, YU Dong-rong¹, CHEN Hong-yu¹, ZHU Cai-feng¹, CHENG Xiao-xia¹, WANG Yu-hui¹, NI Jun¹, WANG Xiang-jing¹, and JI-NAG Fei¹ 1 Department of Nephrology, Guangxing Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310007); 2 Department of Internal Medicine, Zhejiang Provincial Shengzhou Hospital of TCM, Zhejiang (312400)

ABSTRACT Objective To observe the long-term effect of tonifying Shen, activating blood stasis, dispelling wind-dampness (TSABSDWD) combined with Western drugs (WD) for IgA nephropathy. **Methods** A single center retrospective case-control study was used. The clinical and laboratory examinations, pathology of renal biopsy, and treatment programs of IgA nephropathy were obtained from primary IgA nephropathy patients (confirmed from renal biopsy at authors' hospital) from Jan 1st, 2008 to Dec 31, 2008. Patients were assigned to Group A (basic treatment + Chinese herbs) and Group B (basic treatment + Chinese herbs + glucocorticoid and/or immune inhibitors). A follow-up visit started from the confirmation of renal biopsy to Dec 31, 2008, for at least 12 months. The end point event was defined as entering end stage renal disease (ESRD), estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased by more than 50%, or Scr

作者单位: 1. 浙江中医药大学附属广兴医院肾病科(杭州 310007); 2. 浙江省嵊州市中医院内科(浙江 312400)

通讯作者: 俞东容, Tel: 0571-85827631, E-mail: yudr68@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.01.0028

was doubled. The differences in clinical manifestations, lab indicators and etc. were compared between before treatment and after 1 year of treatment/till the end of follow-ups. The accumulative kidney survival rate was calculated using *Kaplan-Meier* method. The curve for accumulative kidney survival rate was drawn. Results A total of 219 cases were included, 49 in Group A and 170 in Group B. In Group A, there were 7 patients (14.0%) with Shen deficiency syndrome, 21 cases (43.0%) with Shen deficiency blood stasis syndrome, 8 (16.0%) with Shen deficiency wind-dampness syndrome, 13 cases (27.0%) with Shen deficiency blood stasis wind-dampness syndrome. In Group B there were 12 patients (7.1%) with Shen deficiency syndrome, 47 cases (27.6%) with Shen deficiency blood stasis syndrome, 22 (12.9%) with Shen deficiency wind-dampness syndrome, 89 cases (52.4%) with Shen deficiency blood stasis wind-dampness syndrome. No statistical difference in age, sex, or follow-up period between the two groups ($P > 0.05$). Compared with Group A, the disease course was shorter, 24 h urination increased more, levels of SCr and blood urea nitrogen (BUN) increased higher, plasma albumin decreased lower in Group B ($P < 0.05$). Compared with before treatment, 24 h urination and counts of urinary red blood cells (RBCs) decreased more in the two groups after 1-year treatment, and decreased further till the end of follow-up ($P < 0.05$). The total effective rate was 89.0% (195/219). The total effective rate of Group A was 89.8% (44/49), with no patient entry into endpoint event. The total effective rate of Group B was 88.8% (151/170). Totally 5 patients arrived at endpoint event in Group B, 4 in ESRD, 1 with eGFR decreased by more than 50%, or SCr doubled. Compared with Group B, the complete relief rate was higher in Group A ($P < 0.01$). The accumulative kidney survival rate was 100.0%, 100.0%, 98.0% and 96.1% in the 219 patients at year 1, 3, 5, 7, respectively using *Kaplan-Meier* method. Conclusions Programs based on theory of Shen disease wind-dampness in CM and in integrative medicine could be used in treating IgA nephropathy according to different conditions. Long-term observation showed this program could significantly improve patients' conditions. The 7-year accumulative kidney survival rate was 96.1%.

KEYWORDS IgA nephropathy; integrative medicine; tonifying Shen, activating blood stasis, dispelling wind-dampness; long-term effect

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是一种常见的原发性肾小球疾病,以肾脏免疫病理显示 IgA 为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区为特征,可发生在任何年龄,其临床表现多种多样,主要表现为血尿,可伴有不同程度的蛋白尿、高血压和肾脏功能受损,是导致终末期肾脏病的常见的原发性肾小球疾病^[1]。有研究显示 15%~20% 的 IgAN 患者将在 10 年内,30%~40% 的患者将在 20 年内进展为终末期肾脏病^[2]。IgAN 中医学“肾风”的范畴,近年来研究认为 IgAN 与“肾虚”、“血瘀”、“风湿”等关系密切^[3-5]。风湿内扰于肾是包括 IgAN 的慢性肾炎发生发展的主要原因,虚、瘀、风湿是其主要证候^[6]。目前,从“虚”、“瘀”、“风湿”进行辨证论治的治疗方案已显示出良好的疗效。

为进一步观察其对 IgAN 治疗方面的远期疗效,现回顾性分析 2008 年 1 月 1 日—12 月 31 日在杭州市中医院行肾穿刺病理明确为原发性 IgAN 患者的临床、实验室检查及病理资料,比较其治疗 1 年后及至随访结束时与治疗前相比在临床表现、实验室指标等方面的差异,并绘制肾脏累积生存曲线,观察按照虚、瘀、风湿辨证方法以益肾、活血、祛风湿为治则的中医、

中西医结合治疗 IgAN 的远期疗效。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 原发性 IgA 肾病诊断标准 原发性 IgA 肾病的诊断标准参考《肾脏病学》^[7],主要依靠肾活检免疫病理检查,需同时符合以下 3 条:在肾小球系膜区有以 IgA 为主的免疫复合物沉积;以肾小球系膜增生为基本组织学改变;排除继发性 IgA 肾病:如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、强直性脊柱炎、类风湿关节炎、自身免疫性甲状腺疾病相关肾病、乙肝病毒相关性肾炎及肝硬化等继发性 IgA 肾病。

1.2 中医证候诊断标准 辨证依据参考本院 IgAN 单病种管理办法实施,该诊疗方案已纳入国家中管局临床路径,推荐全国中医院实施。具体如下:(1)肾虚证:主症:尿色加深或有泡沫尿(尿检表现为血尿和/或蛋白尿);次症:腰酸乏力、气短懒言、自汗盗汗、易感冒、目睛干涩、咽燥口干、手足心热、头晕耳鸣、夜尿多;舌红苔薄,舌体胖,边有齿痕,脉细、或兼微数。主症加次症 2 项以上,结合舌苔脉象即可确诊。(2)

血瘀证:符合以下症候之一者:①持续血尿 $\geq++$,腰部刺痛,或病程 1 年以上;②肢体麻木,肌肤甲错;③肾病理见毛细血管襻塌陷、闭塞,纤维性/纤维细胞性新月体,节段硬化,球性硬化占 10% 以上,球囊粘连占 10% 以上,微血栓形成,肾间质灶性纤维化占 25% 以上;④舌有瘀点、瘀斑,或舌下脉络瘀滞,脉涩。(3) 风湿证:符合以下症候之一者:①泡沫尿,尿蛋白定量 $>1.0\text{ g/d}$,或尿蛋白定量 $0.5\sim1.0\text{ g/d}$ 补虚化瘀中药治疗无效;②新近加重的腰困重、头身肌肉关节酸痛、皮肤湿疹、恶风;③尿蛋白增加,血尿也出现波动;④肾病理出现弥漫细胞增生,细胞性新月体,节段襻坏死,足突广泛融合,间质炎细胞浸润 $\geq 25\%$;苔薄腻,脉弦、或弦细、或沉。以上 3 种证型可相互兼夹为二联证或三联证。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1) 2008 年 1 月 1 日—12 月 31 日在杭州市中医院肾内科住院行肾穿刺病理活检术,临床与肾脏病理明确诊断为原发性 IgAN 患者;(2) 中医证候诊断符合肾虚证或夹血瘀和(或)风湿的患者;(3) 肾穿刺时年龄 16~75 岁,有独立行为能力者,男女不限;(4) 在肾穿刺前 6 个月内未使用糖皮质激素、免疫抑制剂、雷公藤、火把花根、青风藤等的患者;(5) 肾穿刺时肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\geq 30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$;(6) 接受 IgAN 单病种诊疗方案,并接受补虚、化瘀、祛风湿中药治疗的患者;(7) 在杭州市中医院肾内科接受治疗 ≥ 12 个月。

排除标准:(1) 有精神疾病或无独立行为能力者;(2) 合并有心、脑、肺、肝、造血系统等严重原发性疾病,或有结核病、恶性肿瘤等消耗性疾病的患者,或者肾移植术后者。

3 研究方法 采用回顾性病例对照研究,从杭州市中医院 IgAN 随访登记数据库中获取 2008 年 1 月 1 日—2008 年 12 月 31 日在我院进行肾穿刺活检确诊的原发性 IgAN 患者的临床、实验室检查、治疗方案等资料,以肾活检为起始点计算,随访结束时间为 2015 年 12 月 31 日,评估治疗前后患者的尿检结果和肾功能情况。

根据治疗方法将研究对象分成 2 组:A 组(基础治疗+中药)和 B 组(基础治疗+中药+糖皮质激素和/或免疫抑制剂)。其中基础治疗:包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗,营养治疗,血压、血脂、血糖的管理。无明显禁忌症者,常规使用 ACEI/ARB。降压药首选 ACEI/ARB,在此基础上可加用钙离子拮抗剂(CCB)或其它降压药。伴高血脂者予他汀类调脂,伴高血糖

者予常规降糖药口服或胰岛素皮下注射治疗。肾功能不全患者,予以低盐优质低蛋白饮食,并配合 α -酮酸片口服治疗。西医治疗:根据患者临床表现、实验室指标、肾病理等情况,对尿蛋白定量 $>1.0\text{ g}/24\text{ h}$ 或者肾病理提示细胞增生明显、间质炎症浸润明显,能接受免疫抑制治疗的患者加用糖皮质激素、来氟米特(LEF)、吗替麦考酚酯(MMF)、环磷酰胺(CTX)中的一种或多种。中医治疗:根据从虚、瘀、风湿论治 IgAN 的辨证方法,采用益肾、活血、祛风湿为治则的中药治疗^[8]。肾虚者治以补气益肾,予益肾组方加减:生黄芪、当归、干地黄、杭白芍、川芎、淮山药、金樱子、女贞子、旱莲草等;血瘀者治以活血化瘀,予活血组方加减:桃仁、积雪草、制大黄、三棱、莪术等;风湿者治以祛风化湿,予祛风湿组方加减:汉防己、徐长卿、青风藤等,可联合使用中成药雷公藤多甙片和白芍总苷片。根据患者辨证情况,上述证候可兼见,如患者肾虚证合并血瘀证,予益肾方合活血方。肾虚证合并风湿证,予益肾方合祛风湿方。如患者肾虚证合并血瘀证和风湿证,予益肾方合活血方合祛风湿方。以上治疗方案参考王永钧教授的《IgA 肾病中西医结合诊断及治疗建议》^[4]。

4 观察指标及方法

4.1 实验室指标比较 根据患者实验室检查结果,比较两组患者在治疗前、治疗 1 年后、随访结束时 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数及血肌酐水平的变化。

4.2 临床疗效评价标准 参照《IgA 肾病综合临床疗效评价标准研究》^[9]进行临床疗效评价。完全缓解:临床症状完全消失,尿沉渣镜检红细胞数 $\leq 0.8\text{ U}/\text{mL}$ 或 ≤ 3 个/HP,24 h 尿蛋白定量 $\leq 0.3\text{ g/d}$,肾功能正常;显效:临床症状基本消失,尿沉渣镜检红细胞数较前减少 $\geq 50\%$,24 h 尿蛋白定量较前减少 $\geq 50\%$,肾功能正常。有效:临床症状明显改善,25% $\leq$ 尿沉渣镜检红细胞数较前减少 $<50\%$,25% $\leq$ 24 h 尿蛋白定量较前减少 $<50\%$,肾功能正常。无效:临床表现与实验室检查均无改善或反加重者。随访终点定义为患者进入终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)或 eGFR 较肾穿刺时下降 $\geq 50\%$,或患者血肌酐水平较肾穿刺时翻倍。

4.3 肾脏累积生存率检测 采用非参数乘积限估计法(Kaplan-Meier)分析肾脏累积生存率,并绘制生存曲线图。

5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(四分位)表示,组间比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;随访

结束时等级资料采用 *Ridit* 分析,利用*Kaplan-Meier* 法计算累积生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料比较(表 1) 本研究为回顾性研究,共收集 2008 年在我院行肾病理诊断为 IgAN 的患者 356 例,其中 18 例患者肾穿刺时年龄 <16 岁,16 例患者肾穿刺时 $eGFR<30\text{ mL}/(\text{min}\cdot1.73\text{ m}^2)$,2 例为继发性 IgAN,14 例未在我院进行规范化治疗,87 例失访,最终共有 219 例患者纳入研究。所有 219 例患者中男女比例为 1:1.21;病程中位时间为 1 年,其中病程最短者为 1 天,最长者达 30 年;随访中位时间为 5.33 年,其中随访时间最短者为 1 年,最长者接近 8 年。根据虚、瘀、风湿辨证方法进行中医辨证分型,A 组中肾虚证 7 例,占 14%,肾虚血瘀证 21 例,占 43%,肾虚

风湿证 8 例,占 16%,肾虚血瘀风湿证 13 例,占 27%。B 组中肾虚证 12 例,占 7.1%,肾虚血瘀证 47 例,占 27.6%,肾虚风湿证 22 例,占 12.9%,肾虚血瘀风湿证 89 例,占 52.4%。两组患者的年龄、性别、随访时间,差异无统计学意义($P>0.05$)。与 A 组比较,B 组的病程更短,24 h 尿蛋白定量更多,血肌酐、血清尿素氮更高,血浆白蛋白更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2 患者 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数及血肌酐比较(表 2) 与治疗前比较,治疗 1 年后两组患者 24 h 尿蛋白定量及尿红细胞计数下降,并进一步下降至随访结束($P<0.05$)。治疗前后患者的血肌酐水平虽略有上升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 临床疗效比较(表 3) 219 例患者总有效率为 89.0%(195/219),A 组总有效率为 89.8%(44/49),

表 1 219 例患者一般情况及治疗前指标 ($\bar{x}\pm s$)

项目	总体(219 例)	A 组(49 例)	B 组(170 例)
年龄(岁)	34.74 $\pm$ 10.04	37.94 $\pm$ 10.04	33.81 $\pm$ 9.85
男女(例)	99/120	23/26	76/94
病程[年,中位数(四分位)]	1(0.16-2.00)	1(0.25-4.00)	0.66(0.08-2.00)*
随访时间[年,中位数(四分位)]	5.33(4.00-6.92)	5.33(2.08-7.17)	5.33(4.00-00)
尿检			
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	1.28 $\pm$ 1.65	0.59 $\pm$ 0.57	1.47 $\pm$ 1.80**
尿镜下红细胞(个/HP)	40.12 $\pm$ 39.59	33.90 $\pm$ 38.77	41.91 $\pm$ 39.65
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	78.05 $\pm$ 31.28	68.12 $\pm$ 22.27	80.92 $\pm$ 32.88**
血清尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	5.75 $\pm$ 3.38	5.20 $\pm$ 1.75	5.91 $\pm$ 3.70*
血清尿酸($\mu\text{mol/L}$)	299.47 $\pm$ 97.49	282.51 $\pm$ 53.74	304.36 $\pm$ 98.01
eGFR[$\text{mL}/(\text{min}\cdot1.73\text{ m}^2)$]	98.47 $\pm$ 32.20	109.00 $\pm$ 28.28	95.43 $\pm$ 32.62
血浆白蛋白(g/L)	37.99 $\pm$ 5.36	40.17 $\pm$ 3.71	37.36 $\pm$ 5.59**
血红蛋白(g/L)	127.29 $\pm$ 20.88	129.14 $\pm$ 19.69	126.76 $\pm$ 21.18
体液免疫			
IgG(mg/L)	1046.06 $\pm$ 352.83	1033.82 $\pm$ 242.54	1041.79 $\pm$ 377.78
IgA(mg/L)	271.10 $\pm$ 94.89	260.76 $\pm$ 102.98	273.98 $\pm$ 92.31
IgM(mg/L)	132.20 $\pm$ 61.63	127.42 $\pm$ 55.52	133.52 $\pm$ 63.15
C3(g/L)	0.89 $\pm$ 0.25	0.84 $\pm$ 0.22	0.90 $\pm$ 0.25
C4(g/L)	0.19 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.07*

注:与 A 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 2 各组患者治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	24 h 尿蛋白定量(g/d)	镜下红细胞(个/HP)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)
A	49	治疗前	0.59 $\pm$ 0.57	33.9 $\pm$ 38.8	68.1 $\pm$ 22.3
		治疗 1 年后	0.42 $\pm$ 0.28*	7.4 $\pm$ 10.0**	68.3 $\pm$ 21.5
		随访结束时	0.39 $\pm$ 0.48*	4.7 $\pm$ 9.1**	68.8 $\pm$ 23.3
B	170	治疗前	1.47 $\pm$ 1.80	41.9 $\pm$ 39.6	80.9 $\pm$ 32.9
		治疗 1 年后	0.62 $\pm$ 0.60**	9.0 $\pm$ 12.5**	80.8 $\pm$ 31.2
		随访结束时	0.47 $\pm$ 0.52** Δ	5.4 $\pm$ 13.4** Δ	80.7 $\pm$ 39.3
总体	219	治疗前	1.28 $\pm$ 1.65	40.1 $\pm$ 39.6	78.1 $\pm$ 31.3
		治疗 1 年后	0.57 $\pm$ 0.55*	8.7 $\pm$ 12.0**	78.0 $\pm$ 29.8
		随访结束时	0.45 $\pm$ 0.51** Δ	5.3 $\pm$ 12.6** Δ	78.8 $\pm$ 36.7

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗 1 年后比较, $\Delta P<0.05$

表 3 随访结束临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	完全缓解	显效	有效	无效	总有效
A	49	27(55.1)	10(20.4)	7(14.3)	5(10.2)	44(89.8)
B	170	54(31.8)*	72(42.3)	25(14.7)	19(11.2)	151(88.8)
总计	219	81(37.0)	82(37.4)	32(14.6)	24(11.0)	195(89.0)

注:与 A 组比较,* $P<0.01$

无患者进入终点事件。B 组总有效率为 88.8% (151/170)。至随访结束,共 5 例患者到达终点事件,均在 B 组,其中有 4 例进入 ESRD,1 例血肌酐翻倍或 eGFR 下降 >50%。两组患者之间总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但 A 组的完全缓解率更高 ($P < 0.01$)。

4 患者肾脏累积生存率(图 1) 利用Kaplan-Meier 法计算 219 例患者的 1、3、5、7 年肾脏累积生存率分别为 100%、100%、98%、96.1%。

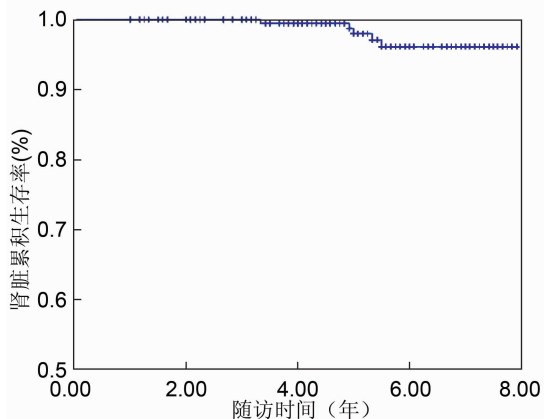


图 1 219 例患者肾脏累积生存曲线图

讨 论

现代医学对 IgAN 的治疗包括非免疫治疗和免疫抑制治疗,常用的非免疫抑制治疗为 ACEI/ARB、鱼油、扁桃体切除等,其中除 ACEI/ARB 外疗效均不确切。一项针对 11 个 RCT 试验,共计 585 名 IgAN 患者的 Meta 分析显示 ACEI/ARB 对减少 IgAN 患者的蛋白尿和保护肾功能方面有显著疗效^[11];免疫抑制治疗包括糖皮质激素和免疫抑制剂,如 LEF、MMF、CTX 等,但其临床疗效,尤其是远期疗效,还有待进一步明确。

依据既往研究,IgAN 的病因、病机、证候与演变规律,可概括为:风湿之邪干预肾主封藏,主水,司开阖的职能(肾风、肾虚)→久病入络,久闭成痹,导致肾络瘀痹及肾内微癥积形成(肾痹)→由体及用,肾的气化功能进一步衰减和丧失(肾劳)→病证进展,终至溺毒,甚至累及肾外全身多个脏腑,其主要证候为虚、瘀、风湿,并证实益肾、活血、祛风湿治疗的短期疗效^[12-14]。有关 IgAN 的临床非随机平行对照系列研究显示,从虚、瘀、风湿论治的 3 型辨证组患者的临床缓解率,优于本虚为主辨证组的患者 ($P < 0.01$),联合西药综合治疗病理损害较重的重型 IgAN,疗效亦明显优于单纯西药治疗组^[8,15]。

本研究根据虚、瘀、风湿辨证方法,分别采用益肾、活血、祛风湿的治疗方法。其中益肾组方以黄芪四物汤、黄芪金樱子合剂为主方进行加减。黄芪金樱子合剂能显著减少慢性肾小球肾炎患者的 24 h 蛋白定量,并改善其肾功能,其含药血清能显著减少细胞凋亡^[16]。活血组方以复方积雪草合剂为主方,为我院王永钧教授自拟,主要成分为积雪草、桃仁、制军、黄芪、当归等。该方能有效减少尿沉渣中蛋白和红细胞含量,减轻肾组织的免疫损伤^[17]。常用的祛风湿药物主要为防己黄芪汤、雷公藤多甙片、白芍总苷片等。防己黄芪汤其主症符合肾病风湿特点,该方能显著降低阿霉素大鼠的蛋白尿,并显著减轻单侧输尿管结扎大鼠的肾小管间质纤维化及肾间质炎症^[18]。亦有研究证明了雷公藤制剂的免疫抑制作用以及其在 IgAN 治疗中的临床疗效^[19,20]。近年来发现白芍总苷的抗炎和免疫调节作用可能直接影响 T、B、Mφ 及滑膜细胞等炎症免疫细胞功能,被应用于风湿症患者^[21]。

本研究回顾性分析了 2008 年本院肾穿刺诊断为原发性 IgAN,并在本院接受包括中医益肾活血祛风湿治疗的 219 例患者的资料,至随访结束,总有效率达 89.8%,治疗 1 年后及随访结束时较治疗前,219 例患者的 24 h 尿蛋白定量及镜检红细胞计数均有显著下降,且治疗 1 年后患者的尿液检查基本正常,血肌酐水平保持稳定。共有 4 例患者进入 ESRD,1 例患者 eGFR 下降 >50% 且血肌酐翻倍,均在 B 组。其中 1 例 eGFR 下降 >50% 的患者肾穿刺时已处于 CKD2 期。而最终进入 ESRD 的 4 位患者肾穿刺时肾功能损害已较重,均处于 CKD3 期,且其中 3 例病理为增生硬化型(球性硬化比例约为 56%~69%),1 例为系膜增生伴球性及节段性硬化及节段性新月体形成占 16%,均伴慢性小管间质病变,治疗 1 年后肾功能均相对稳定,都是停止药物治疗后出现肾功能恶化。

在与本研究患者肾脏病变基本相同的情况下,杨念生等^[22]对 317 例 IgAN 患者进行了平均 (43.15 ± 32.12) 个月的随访,以血肌酐翻倍为终点事件,其 1、3、5、10 年的肾存活率分别为 99.5%、93.1%、84.5% 和 60.1%,与其相比,本研究的肾脏累积生存率较其明显提高。与同时将进入 ESRD 和血肌酐翻倍作为终点事件的彭用华等^[23]5 年肾脏累积生存率 93% 相比也略有提高。而与印度 64%^[24],香港 85.7%^[25] 的 5 年肾脏累积生存率相比,疗效更为显著,且该两者仅将患者进入 ESRD 作为终点事件。

在本研究中,尿蛋白明显,病理上肾小球活动性病变及肾小管间质病变更重的患者接受了中西医结合治

疗。在中医证候分型上, B 组中兼夹风湿证者更多。但两组患者总有效率差异无统计学意义, 提示病情较重或风湿证候明显者在使用益肾、活血、祛风湿中药治疗的基础上加用抗风湿作用更强的糖皮质激素及免疫抑制剂等西药能改善患者的临床表现及实验室指标。而对于蛋白尿不多者, 在基础治疗之上, 采用中医益肾、活血、祛风湿治疗也能取得一定的疗效, 包括 24 h 尿蛋白定量 $>1 \text{ g/d}$ 的 7 例具备明显风湿症候的患者, 在没有使用激素和免疫抑制剂的情况下, 患者采用中药 + 基础治疗后其中 4 例患者尿蛋白完全转阴, 1 例 24 h 尿蛋白定量 $<1 \text{ g/d}$, 在一定程度上反映了益肾、活血、祛风湿中药的疗效。

经过 5.33(4.00 - 6.92) 年的随访观察, 提示益肾活血祛风湿联合西药治疗 IgA 肾病, 能显著改善患者的临床表现及实验室指标, 其 7 年的肾脏累积存活率为 96.1%, 有一定的远期疗效。如能加强 1 年后的监管和治疗, 其远期疗效有望得到进一步的提高。本研究不足在于, 研究为回顾性研究, 失访病例较多, 可开展更为严谨的前瞻性研究来进一步观察该诊疗方案的疗效。

参 考 文 献

- [1] 王海燕主编. 肾脏病临床概览[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 141 - 147.
- [2] Xu G, Tu W, Jiang D, et al. Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. Am J Nephrol, 2009, 29(5): 362 - 367.
- [3] 陈香美, 谢院生. IgA 肾病的发病与治疗[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 12(7): 683 - 686.
- [4] 王永钧, 陈洪宇. IgA 肾病中西医结合诊断及治疗建议[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 2(6): 63 - 66.
- [5] 陈香美, 陈以平, 李平, 等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 197 - 201.
- [6] 聂莉芳, 于大君, 余仁欢, 等. 308 例 IgA 肾病中医证候分布多中心前瞻性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 66 - 68.
- [7] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 993.
- [8] 王永钧, 陈洪宇, 周柳沙, 等. 从虚、瘀、风湿论治 123 例 IgA 肾病的临床研究——附 69 例 5 型辨证组及 65 例本虚为主辨证组的疗效对比[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(10): 879 - 882.
- [9] 聂莉芳, 于大君, 余仁欢, 等. IgA 肾病综合临床疗效评价标准研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(11): 671 - 672.
- [10] Cheng J, Zhang W, Zhang XH, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(6): 880 - 888.
- [11] 王永钧, 张敏鸥, 陈洪宇, 等. 两种辨证方案治疗 IgA 肾病的临床对比研究——附 134 例临床资料分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(4): 200 - 204.
- [12] 陈洪宇, 朱彩凤, 张敏鸥, 等. IgA 肾病继发局灶节段性肾小球硬化与中医虚、瘀、风湿的相关性——附 182 例临床病理与中医证候学分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(9): 514 - 519.
- [13] 王永钧. 慢性原发性肾小球疾病的风湿证候[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 12(8): 683 - 685.
- [14] 程晓霞, 毛黎明, 王文荣, 等. 中西医三环治疗 IgA 肾病蛋白尿的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(10): 512 - 516.
- [15] 王宇晖, 童孟立, 朱晓玲, 等. 黄芪金樱子合剂改善氧化低密度脂蛋白诱导大鼠肾系膜细胞凋亡的研究[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(6): 341 - 344.
- [16] 王军, 程晓霞, 朱晓玲, 等. 复方积雪草合剂对 IgA 肾病大鼠肾组织炎症因子和 ECM 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(11): 949 - 952.
- [17] 俞东容, 杨汝春, 王军, 等. 防己黄芪汤防治肾间质纤维化的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(5): 1000 - 1002.
- [18] 俞东容, 杨汝春, 林宜, 等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及足细胞病变的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(4): 295 - 298.
- [19] 于续芳, 黄占东. 福辛普利联合雷公藤多苷治疗中等量蛋白尿 IgA 肾病[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(5): 438 - 439.
- [20] 范德墉, 叶朝阳, 戎旻, 等. 中等量蛋白尿 IgA 肾病糖皮质激素与雷公藤治疗对比观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(1): 45 - 46.
- [21] 郑辉. 评析白芍总苷抗风湿药理作用[J]. 海峡药学, 2009, 21(9): 72 - 73.
- [22] 杨念生, 武庆庆, 杜勇, 等. 影响 IgA 肾病预后的危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(8): 597 - 600.
- [23] 彭用华, 苏颖, 赵亚娟, 等. IgA 肾病牛津分型在肾脏预后评价中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(1): 102 - 107.
- [24] Chacko B, John GT, Neelakantan N, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults[J]. Nephrology, 2005, 10(5): 496 - 503.
- [25] Li PK, Kai K, Ho L, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese—clinical and pathological perspectives[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(1): 64 - 69.

(收稿: 2015 - 05 - 27 修回: 2016 - 10 - 26)