

益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片治疗慢性原发性肾小球疾病肾虚湿热证疗效观察

盛梅笑¹ 孙 伟¹ 邢昌赢² 袁发焯³ 汤水福⁴ 熊佩华⁵ 马济佩⁶ 周 栋¹ 高 坤¹
江 燕¹ 陈继红¹ 毛慧娟² 牟 娇³ 罗月中⁴ 魏明刚⁵ 刘彩香⁶

摘要 **目的** 评价益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片治疗慢性原发性肾小球疾病肾虚湿热证的疗效与安全性。**方法** 选择南京中医药大学附属医院(60例)、南京医科大学第一附属医院(58例)、第三军医大学新桥医院(46例)、广州中医药大学第一附属医院(35例)、苏州大学附属第一医院(14例)、南京中医药大学无锡附属医院(18例)共计 231 例慢性原发性肾小球疾病(隐匿性肾炎、慢性肾炎)肾虚湿热证患者,按区组随机方法分为试验组 115 例、对照组 116 例。安全性分析集 217 例(试验组 109 例,对照组 108 例),全分析集 203 例(试验组 99 例,对照组 104 例)。两组均予 ACEI/ARB 等基础治疗,试验组予益肾清利颗粒(生黄芪 10 g、制首乌 10 g、石苈 10 g、1.5 g/袋,含生药 10 g)各 1 袋,2 次/d;雷公藤多苷片 10 mg,2 次/d,根据 24 h 尿蛋白定量(UTP)调整雷公藤剂量,对照组予益肾清利颗粒模拟剂与雷公藤多苷模拟片。疗程 24 周,随访 24 周。观察治疗后 UTP、尿红细胞计数(U_{RBC})、肾功能(BUN、SCr)的变化,以及血常规(WBC)、肝功能(SGPT、SGOT)、胃肠不适、皮疹、女性月经紊乱等不良反应。**结果** 试验组总有效率(82.8%,82/99)优于对照组(61.5%,64/104, $P < 0.01$),对 UTP 进行分层比较的结果显示试验组 UTP 为 0.8~3.0 g/24 h 的患者疗效更优($P < 0.01$);试验组 UTP 降低的效应发生在治疗第 8 周以后,作用持续稳定,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);试验组 U_{RBC} 减少,但波动较大,其变化与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后血 WBC、SGPT、SGOT 等安全性指标变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在 ACEI/ARB 等基础治疗上,益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片能较好地控制慢性原发性肾小球疾病蛋白尿,并且有助于稳定病情,不良反应的发生率较低。

关键词 慢性原发性肾小球疾病;肾虚湿热证;蛋白尿;益肾清利颗粒;雷公藤多苷片

Treatment of Chronic Primary Glomerulopathy Patients of Shen Deficiency and Dampness Heat Syndrome by Yishen Qingli Granule Combined Low-dose Tripterygium Wilfordii Multiglycoside Tablet: a Clinical Efficacy Observation SHENG Mei-xiao¹, SUN Wei¹, XING Chang-ying², YUAN Fa-huan³, TANG Shui-fu⁴, XIONG Pei-hua⁵, MA Ji-pei⁶, ZHOU Dong¹, GAO Kun¹, JIANG Yan¹, CHEN Ji-hong¹, MAO Hui-juan², MOU Jiao³, LUO Yue-zhong⁴, WEI Ming-gang⁵, and LIU Cai-xiang⁶ 1 Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210029), China; 2 Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing (210029), China; 3 Department of Nephrology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Sichuan (400037), China; 4 Third Department of Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405), China; 5 Department of Integrated Traditional and Western Medicine, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu (215006), China; 6 Department of Nephrology, Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划项目(No. 2007BAI20B102)

作者单位:1.南京中医药大学附属医院肾科(南京 210029);2.南京医科大学第一附属医院肾科(南京 210029);3.第三军医大学新桥医院肾科(重庆 400037);4.广州中医药大学第一附属医院内三科(广州 510405);5.苏州大学附属第一医院中西医结合科(江苏苏州 215006);6.南京中医药大学无锡附属医院肾科(江苏无锡 214001)

通讯作者:盛梅笑, Tel:025-86617141, E-mail:dr.smx@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.12.1636

Medicine, Jiangsu (214001), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of treatment of chronic primary glomerulopathy (CPG) patients of Shen deficiency and dampness heat syndrome (SDDHS) by Yishen Qingli Granule (YQG) combined with low-dose Tripterygium Wilfordii multiglycoside Tablet (TWT). **Methods** Totally 231 CPG patients of SDDHS were enrolled in this study (including 60 patients from First Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 58 from First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 46 from Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, 35 from First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, 14 from First Affiliated Hospital of Soochow University, and 18 from Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine). They were randomly assigned to the control group (116 cases) and the trial group (115 cases) according to block group method. There were 217 cases in the safety analysis set (109 cases in the trial group vs 108 cases in the control group), and 203 cases in the full analysis set (99 cases in the trial group vs 104 cases in the control group). All patients received basic treatment such as ACEI/ARB. Furthermore, YQG (consisting of raw astragalus 10 g, prepared *Polygonum Multiflorum* 10 g, *Pyrrosia* 10 g, 1.5 g each package, containing 10 g of crude drugs) was additionally given to patients in the trial group, each package, twice daily. The TWT (10 mg) was given, twice a day. The TWT dose was adjusted according to 24 h urinary total protein (UTP). The placebos of YQG and TWT were administered to those in the control group. The treatment course consisted of 24 weeks and the follow-up visit lasted for 24 weeks. The biochemical indices were observed before and after treatment including 24 h UTP, urine red cell count (U_{RBC}), renal functions (BUN, SCr), blood routine test (WBC), and liver functions (SGPT, SGOT). Reverse reactions such as gastrointestinal discomfort, skin rash, and irregular menstruation were also observed. **Results** Compared with the control group, the total effective rate was better in the trial group (82.83% vs 61.54%, $P < 0.01$). Results of stratified comparison of UTP showed better efficacy in the trial group (0.8-3.0 g/24 h, $P < 0.01$). The UTP decline occurred in the trial group after 8 weeks of treatment, with stable action, showing statistical difference when compared with the control group ($P < 0.01$). In the trial group, U_{RBC} level decreased after treatment but changed more significantly. But there was no statistical difference in the changes when compared with the control group ($P > 0.05$). After treatment, there were no statistical difference in safety indicators such as WBC, SGPT, and SGOT between the two groups after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** On the basis of basic treatment such as ACEI/ARB, application of YQG combined with low-dose TWT had better effect in controlling proteinuria of CPG patients, and could help stabilizing their conditions with less adverse reactions.

KEYWORDS chronic primary glomerulopathy; Shen deficiency and dampness heat syndrome; proteinuria; Yishen Qingli Granule; Tripterygium Wilfordii multiglycoside Tablet

研究表明蛋白尿既是肾脏病变的显著标志,也是加速肾脏病情进展的重要的危险因素之一^[1]。因此,控制蛋白尿成为慢性肾脏病治疗的主要靶目标,任何降低蛋白尿的干预方法都有利于减缓肾脏病情的进展,保护肾功能。本研究于 2009 年 4 月—2011 年 9 月采用益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片治疗慢性原发性肾小球疾病(隐匿性肾炎、慢性肾炎)肾虚湿热证,观察治疗后 24 h 尿蛋白定量(UTP)、尿红细胞计数(U_{RBC})、肾功能(BUN、SCr)的变化及治疗的不良反应,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 临床诊断参

考 2003 年中国中西医结合肾病专业委员会在肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论会上拟订的隐匿性肾炎、慢性肾炎诊断标准^[2]。病理诊断根据 1982 年 WHO 肾小球疾病病理学分类标准^[3],其中 IgA 肾病病理分级按 Lee 氏分级^[4]。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》中慢性肾炎中医证候诊断分型标准^[5]:凡临床表现腰痠痛、疲乏、水肿、舌苔薄腻或黄腻、因反复上呼吸道或胃肠道感染加重蛋白尿(或血尿)者,辨为肾虚湿热证。

2 纳入、排除标准及剔除标准 纳入标准:符合诊断标准及中医辨证分型标准;临床表现以蛋白尿为主($0.5 \text{ g/24 h} \leq \text{UTP} < 3.0 \text{ g/24 h}$);可伴有血尿;SCr $< 133 \mu\text{mol/L}$;近 3 年内在三级甲等医院或指定

的研究单位肾活检明确病理诊断;年龄 15 ~ 70 岁;签署知情同意书。排除标准:各类继发性肾小球疾病;既往已使用雷公藤治疗超过 1 年;有激素治疗适应症或正在使用激素治疗;合并有严重的心、脑、肝及造血系统等原发性疾病或影响其生存的其他严重疾病;UTP≥3.0 g/24 h;SCr≥133 μmol/L;妊娠或哺乳期妇女。剔除标准:病例选择违反纳入标准;入组后未曾使用试验用药;在随机化之后没有任何数据。

3 一般资料 选择 2009 年 4 月—2011 年 9 月南京中医药大学附属医院(60 例)、南京医科大学第一附属医院(58 例)、第三军医大学新桥医院(46 例)、广州中医药大学第一附属医院(35 例)、苏州大学附属第一医院(14 例)、南京中医药大学无锡附属医院(18 例)共计 231 例患者,按区组随机方法分为试验组(115 例)、对照组(116 例)。其中 14 例无第 2 次以后随访数据被剔除,217 例进入安全性分析集(试验组 109 例,对照组 108 例)。14 例主要疗效指标缺失不纳入疗效分析,203 例进入全分析集(试验组 99 例,对照组 104 例)。试验期间因不良事件、失访、妊娠、缺乏疗效等原因脱落 23 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、2。

4 治疗方法 两组均予基础治疗:ACEI/ARB

(贝那普利 10 mg,1 次/d,北京诺华制药有限公司;或厄贝沙坦 150 mg,1 次/d,杭州赛诺菲安万特制药有限公司)及降压、调脂等。治疗组予益肾清利颗粒(处方:生黄芪 10 g、制首乌 10 g、石苇 10 g,1.5 g/袋,含生药 10 g,江阴天江药业有限公司,批号:0902401-3)各 1 袋,2 次/d,雷公藤多苷片(10 mg/片,江苏美通制药有限公司,批号:081211)10 mg,2 次/d。其中 UTP<0.8 g/24 h 者,仅予益肾清利颗粒,治疗 4 周无效加用雷公藤多苷片;UTP>1.5 g/24 h 者,雷公藤多苷片增量至 20 mg,3 次/d,蛋白尿控制后逐渐减量至 10 mg,2 次/d,减量方法为每 4 周减 2 片。治疗期间出现肝功能异常,加用保肝降酶药物(如多烯磷脂酰胆碱、硫普罗宁),GPT>正常值 2 倍以上停药雷公藤多苷片,经治疗肝酶恢复正常者根据病情继续原治疗方案;出现血 WBC 下降,加用升 WBC 药物(如利血生),WBC<3.0×10⁹/L 停药雷公藤多苷片。对照组予益肾清利颗粒模拟剂(江阴天江药业有限公司,批号:0902401-3)与雷公藤多苷模拟片(江苏美通制药有限公司,批号:081220),用量服法同治疗组。疗程 24 周,随访 24 周。治疗观察期间禁止使用激素或其他免疫抑制剂类药物。两组试验期间主要合并用药见表 3。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组(104 例)	试验组(99 例)	统计量	P
男/女	49/55	35/64	2.41(CHISQ 检验)	0.120 6
年龄(岁)	36.9±10.1	37.5±11.2	-0.41(成组 t 检验)	0.685 1
病程(月)	26.6±42.6	31.1±47.6	-0.71(成组 t 检验)	0.478 6
临床诊断				
隐匿性肾炎	21	16	0.55(CHISQ 检验)	0.457 2
慢性肾炎	83	83		
病理诊断				
肾小球轻微病变	1	2	Fisher 精确概率	0.780 5
局灶性肾炎	3	4		
局灶节段性肾小球硬化	6	10		
膜性肾病	2	3		
系膜增殖性肾炎	36	29		
膜增殖性肾炎	1	1		
硬化性肾炎	0	1		
IgA 肾病				
Ⅰ级	11	11	3.04(似然比 CHISQ 检验)	0.385 6
Ⅱ级	12	14		
Ⅲ级	27	23		
Ⅳ级	5	1		
收缩压				
正常	95	90	0.01(CHISQ 检验)	0.912 8
异常	9	9		
舒张压				
正常	96	87	1.12(CHISQ 检验)	0.289 9
异常	8	12		
UTP(g/24 h)	1.0±0.6	1.1±0.6	-0.86(成组 t 检验)	0.391 6
U _{RBC} (个/L)	124.7±345.9	175.9±446.4	9698.50(符号秩检验)	0.897 3

表 2 两组病例安全性、有效性分析 [例(%)]			
项目	对照组	试验组	合计
随机入组	116	115	231
不纳入统计分析病例	8(6.9)	6(5.2)	14(6.1)
无第 2 次随访数据	8(6.9)	6(5.2)	14(6.1)
安全性分析集(SS)	108(93.1)	109(94.8)	217(93.9)
严重违背方案	4(3.5)	10(8.7)	14(6.1)
主要疗效指标缺失,入安全性分析	4(3.5)	6(5.2)	10(4.3)
无首诊尿蛋白数据,入安全性分析	0(0.0)	4(3.5)	4(1.7)
全分析集(FAS)	104(89.7)	99(86.1)	203(87.9)
试验期间脱落	13(11.2)	10(8.7)	23(10.0)
不良事件	2(1.7)	2(1.7)	4(1.7)
失访	7(6.0)	5(4.4)	12(5.2)
妊娠	1(0.9)	1(0.9)	2(0.9)
缺乏疗效	3(2.6)	1(0.9)	4(1.7)
其他	0(0.0)	1(0.9)	1(0.4)
符合方案集(PPS)	91(78.5)	89(77.4)	180(77.9)

表 3 两组主要合并用药情况 (例)		
合并用药	对照组	试验组
钙通道阻滞剂	4	5
调脂药	2	4
抗血小板聚集药	1	3
保肝药	3	13
抗感冒中成药	15	5
抗生素	16	6
其他	64	39

5 观察指标及方法

5.1 疗效性指标 UTP(邻苯三酚红法)、U_{RBC}(流式细胞术)、BUN(脲酶比色法)、SCr(酶法)。每 4 周观察 1 次。

5.2 疗效标准 参照 2003 年中国中西医结合学会肾病专业委员会提出的标准^[2]。(1)临床控制:UTP 持续<0.3 g/24 h;(2)显著缓解:UTP 降低≥50%;(3)有效:UTP 降低≥25%,<50%;(4)无效:UTP 无降低或升高。

5.3 安全性指标 血常规(WBC)、肝功能(SG-

PT、SGOT)及胃肠不适、皮疹、女性月经紊乱等症状。实验室指标每 8 周,症状、体征每 2 周观察 1 次。

6 统计学方法 采用 SAS 9.0 软件。组间对比分析,计数资料采用CHISQ 检验、CMH 检验、Fisher 精确概率法;计量资料符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用符号秩检验;两组间多个时间点的比较采用重复测量资料混合效应线性模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组疗效比较(表 4) 试验组总有效率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 4 两组疗效比较 [例(%)]						
组别	例数	临床控制	显著缓解	有效	无效	总有效
对照	104	33(31.7)	11(10.6)	20(19.2)	40(38.5)	64(61.5)
试验	99	62(62.6)	16(16.2)	4(4.0)	17(17.2)	82(82.8)*

注:与对照组比较,* $P<0.01$

2 两组 UTP 分层疗效比较(表 5) 根据患者 UTP 进行分层比较,试验组 UTP>0.8 g/24 h 患者的疗效更优($P<0.01$)。

3 两组各时间点 UTP 比较(表 6) 两组治疗后 UTP 均逐渐下降($P<0.01$),试验组下降的幅度更明显。两组间治疗第 8、12、16、24、32、40、48 周比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。重复测量资料混合效应线性模型分析显示时间效应与组间差异均有统计学意义(时间效应 $F=9.14$, $P<0.01$;组间差异 $F=9.61$, $P<0.01$)。随访期 UTP 无明显波动。

4 两组各时间点 U_{RBC}比较(表 7) 两组治疗后 U_{RBC}均减少,试验组于治疗第 4、12、16、20、24 周 U_{RBC}减少($P<0.05$, $P<0.01$),对照组于治疗第 8、16、20、24 周 U_{RBC}减少($P<0.05$),但均随时间变化有波动。两组间各时间点比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 两组 UTP 分层疗效比较 [例(%)]							
组别	UTP(g/24 h)	例数	临床控制	显著缓解	有效	无效	总有效
对照	<0.8	51	21(41.2)	0(0.0)	8(15.7)	22(43.1)	29(56.9)
	0.8 g~1.5	36	11(30.6)	2(5.6)	9(25.0)	14(38.9)	22(61.1)
	≥1.5	17	1(5.9)	9(52.9)	3(17.7)	4(23.5)	13(76.5)
试验	<0.8	40	25(62.5)	3(7.5)	2(5.0)	10(25.0)	30(75.0)
	0.8 g~1.5	38	25(65.8)	5(13.2)	2(5.3)	6(15.8)	32(84.2)**
	≥1.5	21	12(57.1)	8(38.1)	0(0.0)	1(4.8)	20(95.2)**

注:与对照组同一 UTP 分层比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 6 两组各时间点 UTP 比较 (g/24 h, $\bar{x} \pm s$)

时间	对照组 (104 例)	试验组 (99 例)
治疗前	1.0 ± 0.6	1.1 ± 0.6
第 4 周	0.9 ± 1.1 *	0.8 ± 1.1 *
第 8 周	1.0 ± 1.3 *	0.8 ± 1.1 *△
第 12 周	0.9 ± 1.0 *	0.7 ± 1.0 *△
第 16 周	0.9 ± 1.0 *	0.7 ± 1.1 *△
第 20 周	0.9 ± 1.0 *	0.6 ± 0.8 *
第 24 周	0.8 ± 0.9 *	0.5 ± 0.4 *△
第 32 周	0.7 ± 0.8 *	0.5 ± 0.7 *△
第 40 周	0.7 ± 0.8 *	0.4 ± 0.4 *△
第 48 周	0.7 ± 0.8 *	0.4 ± 0.4 *△

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时时间点比较, $\Delta P < 0.01$

讨 论

慢性原发性肾小球疾病是一组原发于肾脏、以肾小球毛细血管袢形态和(或)功能损伤为特点、病程在 3 个月以上的慢性肾脏病^[6]。其发病多由免疫炎症反应所介导,病情缓慢进展。临床可表现为隐匿性肾炎、慢性肾炎或肾病综合征,肾脏病理主要涉及局灶性肾炎、局灶节段性肾小球硬化、系膜增殖性肾炎、IgA 肾病、膜性肾病、膜增殖性肾炎、增生硬化性肾炎等病变。目前西医针对蛋白尿治疗主要采用激素、免疫抑制剂、ACEI/ARB 类药物等,但上述治疗并不完全适合于非肾病综合征范围蛋白尿的患者,需结合肾脏病理改变制定治疗方案,疗程较为漫长,副作用也较多。

根据慢性原发性肾小球疾病的临床表现,可归属中医学“慢肾风”、“水肿”、“尿血”、“腰痛”、“虚劳”等病证范畴。中医学认为本病是在脏腑亏虚、正气不足的基础上,感受外邪,或饮食劳倦,导致脾肾等脏腑功能障碍,肺不能通调水道,脾不能传输津液,肾不能蒸腾水液,三焦气化不利,使水湿停聚;水湿蕴蓄不化,加之外受热毒之邪,或素为阳盛之体,湿从热化,则生湿热;湿邪久居不去,可酿生湿浊;湿邪阻遏气机,血行不畅,又形成瘀血。水湿、湿热、湿浊、瘀血等病理因素相互兼夹,损伤正气,邪实正虚,愈虚愈实,互为因果,致病情迁延不愈。水湿停聚,泛溢肌肤,发为水肿;湿热羁留肾府,经络气血失和,发为腰痛;湿热困遏中焦,脾失健运,不能升清,或壅滞于肾,肾失封藏,精微下泄,则见蛋白尿;脾肾气虚,固摄无权,或湿热内盛,迫血妄行,或久病入络,肾络瘀阻,血从下溢,而见血尿。综上所述,本病病因为内外合邪,病机错综,病位涉及多个脏腑,属本虚标实之证,肾虚湿热是基本病机环节,肾虚封藏失职,湿热蕴滞肾络,精微下泄是产生蛋白尿的主要病理基础。“湿热”既是病因,也是病理产物,是导致疾病发生发展的关键因素,贯穿于病程的始终,同时在临床上“湿热”又作为一个标实证候成为辨证论治的依据。因此,益肾清利法是肾炎蛋白尿的基本治则。

益肾清利颗粒由生黄芪、制首乌、石苇组成。黄芪具有补气升阳、益卫固表、利水消肿等功效,能“大补肾脏之元气”,含黄芪多糖、皂甙、黄酮等多种有效成分,有调节免疫、改善细胞代谢、抗氧化、抗纤维化、影响肾血流动力学等作用,可通过多种途径降低蛋白尿、保护肾功能^[7];制首乌具有补益肝肾、养血固精等功效,有抗氧化、抗炎症反应、增强免疫功能、调节脂代谢、抗血栓形成等作用,有利于降低蛋白尿^[8]。石苇

表 7 两组各时间点 U_{RBC} 比较 (个/ μL , $\bar{x} \pm s$)

时间	对照组 (104 例)	试验组 (99 例)
治疗前	124.7 ± 345.9	175.9 ± 446.4
第 4 周	66.8 ± 104.8	86.7 ± 332.6 *
第 8 周	55.5 ± 94.3 *	156.4 ± 645.1
第 12 周	100.3 ± 336.6	145.0 ± 632.7 *
第 16 周	61.1 ± 116.8 *	125.7 ± 604.5 *
第 20 周	73.1 ± 194.8 *	120.9 ± 611.5 **
第 24 周	76.9 ± 205.9 *	106.9 ± 604.2 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

5 两组治疗前后 BUN、SCr 比较(表 8) 两组治疗前 BUN、SCr 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均在正常值范围内变化,对照组 SCr 较治疗前升高($P < 0.01$),试验组 SCr 较治疗前降低($P < 0.01$),与对照组比较,试验组治疗后 SCr 降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 8 两组治疗前后 BUN、SCr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu mol/L$)
对照	104	治疗前	5.4 ± 1.4	78.6 ± 21.9
		治疗后	5.5 ± 1.5	83.4 ± 25.5 *
试验	99	治疗前	5.0 ± 1.3	71.0 ± 19.1
		治疗后	5.1 ± 1.3	67.9 ± 17.3 *△

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

6 不良反应观察 两组患者治疗后血 WBC、SGPT、SGOT 等安全性指标变化组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组出现肝功能异常 6 例,其中 1 例入组时因 $UTP < 0.8 g/24 h$ 未服用雷公藤多苷片,有 2 例患者退出试验,对照组出现肝功能异常 1 例,所有患者经对症治疗肝功能均恢复正常。两组均未出现 WBC 下降。试验组 2 例出现胃肠不适,7 例女性患者出现月经紊乱或闭经,对照组 1 例出现胃肠不适,均予对症处理或专科治疗。

在上能清肺热,在下能清利膀胱湿热,文献报道其利尿消肿、降压、控制蛋白尿的作用较好^[9]。诸药合方,则补益肾之气阴,清利下焦湿热。雷公藤为卫矛科植物雷公藤的根,性味苦、寒,具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒之功效,也属清利药的范畴,目前该药已作为一种免疫抑制剂被证实具有较好的控制蛋白尿的作用,用于治疗多种原发和继发性肾小球疾病,其降低蛋白尿的机制在于它能够抑制免疫、抗炎症反应、保护足细胞骨架蛋白、诱导系膜细胞凋亡等^[10,11],但目前对其用药剂量与疗程尚未达成共识,大剂量使用可引起肝脏损伤、血 WBC 降低等不良反应,过早停药常出现病情反复。基于上述认识,本研究提出了益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片长期治疗的方案,目的在于提高疗效、降低治疗的不良反应。

本研究以 UTP 为主要效应指标对疾病疗效进行评价,结果试验组疗效优于对照组,对 UTP 进行分层比较的结果显示试验组 UTP 为 0.8~3.0 g/24 h 患者的疗效更优;对治疗后 UTP 变化的分析,试验组在治疗第 8 周以后多数访视点 UTP 的下降幅度优于对照组,作用持续稳定;对治疗后 U_{RBC} 变化的分析,试验组 U_{RBC} 虽有减少,但波动较大,其变化不优于对照组。上述结果提示本治疗方案具有较好的控制肾炎蛋白尿的作用,稳定性也较好。而肾脏病理类型、蛋白尿的程度及合并症是影响疗效的主要因素,本组病例肾脏病理以系膜增殖性肾炎、IgA 肾病 I~III 级居多,提示本治疗较适合于系膜增殖性病变、UTP 为 0.8~3.0 g/24 h 的患者。感冒是加重病情的重要诱因之一,本研究患者 U_{RBC} 波动即与感冒有关,但坚持服用中药可明显减少感冒的发生,这得益于黄芪、首乌扶助正气、调节免疫的作用,进而有利于肾脏病情的稳定。本研究主要的不良反应是肝功能异常与女性月经紊乱,但均低于文献所报道的发生率^[12,13]。本研究结果提示肝损伤的发生与雷公藤服药剂量有关,但试验组有 1 例未服用雷公藤而发生肝损伤的患者,临床检查未发现其他可能导致肝损的病因,所以不能排除与制首乌或特殊个体相关。女性月经紊乱或闭经是服用雷公藤较为常见的不良反应,是许多女性患者不愿意接受治疗的主要原因,所以应重视雷公藤对生殖系统影响。

总之,在 ACEI/ARB 等基础治疗上,益肾清利颗粒联合低剂量雷公藤多苷片治疗能够较好地控制慢性原发性肾小球疾病蛋白尿,并且有助于稳定病情,不良反应的发生率较低。中药与雷公藤协同有可能起到增效减毒的作用,今后有必要进一步开展雷公藤不良反应机制与有效单体成分的研究。

(致谢:感谢所有为本课题研究付出辛勤工作的各研究中心及数据管理、统计分析人员。)

参 考 文 献

- [1] 刘志红. 足细胞病的治疗: 免疫抑制剂, 还是足细胞保护[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 1(19): 1-2.
- [2] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [3] 王海燕主编. 肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 648-649.
- [4] Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease[J]. Hum Pathol, 1982, 13(4): 314-322.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 157.
- [6] 邹琳, 王永钧. 慢性原发性肾小球疾病虚证的中医药证治进展[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(7): 532-534.
- [7] 卢晓峰, 黄海燕. 黄芪治疗肾脏疾病的药理研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(27): 4369-4371.
- [8] 彭晓波. 何首乌的研究及应用[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(19): 117-118.
- [9] 张淑兰. 小叶石韦治疗肾病[J]. 四川中医, 2001, 19(7): 22-23.
- [10] 秦卫松, 刘志红, 曾彩虹, 等. 雷公藤甲素对 Heymann 肾炎模型足细胞病变的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 101-109.
- [11] 黄怀鹏, 陈志强, 王虹, 等. 雷公藤对肾小球系膜细胞增殖及其分泌 NO、NOS 影响的实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 2001, 25(3): 222-223.
- [12] 周嘉陵, 朱琦, 杨晓凌, 等. 雷公藤制剂副作用的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(2): 77-79.
- [13] 邱颖文, 吴松武, 吴贤仁. 雷公藤多苷的不良反应[J]. 西北药学杂志, 2004, 19(5): 220-222.

(收稿: 2012-06-08 修回: 2013-02-22)