

# 益肾祛瘀化湿汤治疗肾气亏虚、湿瘀内阻型狼疮性肾炎临床观察

● 戴凤洁<sup>1</sup> 宋卫国<sup>2▲</sup> 祝小波<sup>1</sup> 贺支支<sup>2</sup>

**摘 要** 目的:观察益肾祛瘀化湿汤对肾气亏虚、湿瘀内阻型狼疮性肾炎 ACA 水平的影响及临床观察。方法:收集符合标准的狼疮性肾炎(LN)病例,随机将收集的 60 例患者分成治疗组、对照组,对照组 30 例用西医常规治疗,而治疗组 30 例在西医常规治疗基础上加用益肾化瘀祛湿汤治疗,疗程 3 个月,比较两组疗效、SLEDAI 评分、ACA 水平、24h 尿蛋白含量、补体 C3 等实验室指标。结果:治疗后,治疗组总有效率为 86.67%,对照组为 70.00%,两组比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),实验室指标(24h 尿蛋白含量、补体 C3、血蛋白、IgA - ACA、IgG - ACA、IgM - ACA)、SLEDAI 评分、不良事件及复发率等两组比较差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。结论:益肾祛瘀化湿汤治疗狼疮性肾炎疗效显著,通过降低患者血清 ACA 水平、改善狼疮活动指标、减少蛋白尿达到减轻对肾脏损害的作用,对控制或延缓狼疮性肾炎的病情有一定的疗效。

**关键词** 狼疮性肾炎 益肾祛瘀化湿 ACA

狼疮性肾炎(LN)是指系统性红斑狼疮(SLE)合并肾脏不同病理类型的免疫性损害,同时常伴有明显肾脏损害的一种疾病<sup>[1]</sup>。近年来有报道称抗心磷脂抗体(ACA)与系统性红斑狼疮(SLE)患者狼疮性肾炎、肾功能损伤密切相关<sup>[2-4]</sup>。自 1983 年 Harris 等建立了检测 ACA 的方法以来,关于 ACA 的研究在世界范围内迅速发展,检测该抗体有助于疾病早期诊断和病情监测,可用于指导临床治疗。既往中医药在治疗 LN 方面做了大量的工作,具有了一定的特色和优势,故把中医辨证论治与西医对狼疮性肾炎发病机制的研究相结合,更好地指导临床治疗,体现出中医药治疗的特色。笔者运用益肾祛瘀化湿汤配合西药治疗肾气亏虚、湿瘀内阻型 LN 患者 30 例取得较满意疗效,现报道如下。

※基金项目 国家中医药管理局全国名老中医药专家贺支支工作室(No. 国中医药人教函[2012]149 号)

▲通讯作者 宋卫国,男,主任中医师,副教授。主要从事肾内科疾病的教学和中医临床工作。E-mail: SONG-WEIGUO197108@163.com

•作者单位 1. 江西中医药大学(330004);2. 江西中医药大学附属医院(330004)

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本实验病例主要收集于 2015 年 5 月~2016 年 4 月江西中医药大学附属医院门诊及住院部的患者共 60 例,采用随机平行对照,自身前后对照观察的设计方案,按随机数字表法,将所有患者按就诊顺序编号,分为治疗组及对照组各 30 例。两组患者全部为女性,其中治疗组平均年龄( $48.83 \pm 4.98$ )岁,平均病程( $5.33 \pm 1.61$ )年,对照组平均年龄( $50.61 \pm 3.76$ )岁,平均病程( $6.51 \pm 1.48$ )年。经统计学分析,两组患者在年龄、病程的分布情况上,差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照 1997 年美国风湿病协会 SLE 分类诊断标准中的 4 条即可诊断为 SLE<sup>[5]</sup>,具有肾脏损害表现即可诊断 LN<sup>[1]</sup>。SLE 活动指数参照 1992 年制定的 SLEDAI 评分系统<sup>[6]</sup>。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>中蝶疮流注和水肿(慢性肾炎)相关内容拟定,辨证为肾气亏虚、湿瘀内阻型。主症:倦怠乏力,腰酸,脱发,面部红斑,浮肿。次症:关节疼痛,耳鸣,夜尿多,食少纳呆,肢体麻木或疼痛,舌淡胖,或舌紫暗或有瘀点、瘀

斑,脉沉迟无力,或细涩。具备主症中的三项,以及次要症状中的任意一项者,结合其舌、脉即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合中西医诊断标准;②年龄在18岁以上、65岁以下;③经SLEDAI评分(即系统性红斑狼疮疾病活动评分)记分统计 $\geq 5$ 分;④观察期间保证随诊,期间不再服用其它中药汤剂及成药;⑤已签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①不符合纳入标准;②有严重的心脑血管疾病、感染、既往有乙型病毒性肝炎、肿瘤、艾滋病、精神病及其他结缔组织疾病;③出现狼疮性脑病、肾功能不全衰竭期或尿毒症期等严重内脏损害的LN患者;④参加其他临床试验者或研究者认为不宜参加本试验者及中途退出者;⑤正在服用激素及环磷酰胺、雷公藤及其他免疫抑制剂的患者。

1.5 治疗方法 两组均予以低盐低脂饮食。治疗组予以醋酸泼尼松片(1mg/kg/d,最大量 $\leq 60$ mg/d,每日晨顿服,至8~12周后开始减量,每周减5mg,至中等剂量(隔日晨服1mg/kg)时,疗效较理想后继续减量,直至维持量(隔日晨0.4mg/kg),两组患者使用激素的总量无显著差异( $P > 0.05$ );同时予以环磷酰胺治疗(0.4g/d,每半个月连续冲击治疗2天,半个月为1疗程,共冲击治疗10个疗程);并予以护胃、预防骨质疏松、抗凝(伴高血压患者予以降压治疗、不伴高血压患者常规治疗)等对症治疗。治疗组在对照组基础上加用自拟益肾祛瘀化湿汤:山药30g,党参10g,黄芪25g,茯苓15g,泽兰10g,疳积草10g,陈皮9g,杜仲10g,鹿衔草10g,川芎10g,枫香脂3g,红花10g,桃仁10g,丹参10g,益母草10g,红景天6g,上述中药采用我院中药制剂室统一自动煎药机(北京东华原医疗设备有限公司生产,型号YZN-50)煎药,并用真空袋包装,每袋150mL,每次1袋,每日分早、晚两次温服。两组均从治疗开始起观察3个月。

### 1.6 观察指标

1.6.1 症状改善指标 观察患者前后主要临床症状及体征的变化,按照证候分级量化计分,于治疗前后各记1次,主症分别以无、轻、中、重记0、2、4、6分;次症分别以无、轻、中、重记0、1、2、3分,舌脉象不计分。

1.6.2 实验室指标 ACA水平(用酶联免疫吸附法,即ELISA法测定)、24h尿蛋白含量、补体C3、血浆白蛋白。

1.6.3 安全指标 血、尿、便常规,心电图,肾、肝功能等。

1.7 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>有关内容制定。显效:临床症状及体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ ;24h尿蛋白定量下降 $\geq 40\%$ ;有效:临床症状及体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ ;24h尿蛋白定量下降 $< 40\%$ ;无效:临床症状及体征均无明显改善或加重,证候积分减少不足30%;24h尿蛋白定量下降无变化或增高。

1.8 统计方法 采用SPSS20.0软件包处理数据,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料用 $\chi^2$ 检验;等级资料用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗组总有效率86.67%,对照组总有效率70.00%,治疗组总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),差异具有统计学意义。见表1。

表1 两组疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	14(46.67)	12(40.00)	4(13.33)	26(86.67) <sup>△</sup>
对照组	30	12(40.00)	9(30.00)	9(30.00)	21(70.00)

注:与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后中医证候总积分比较 两组治疗前后比较,差异均有非常显著性意义( $P < 0.01$ );两组治疗后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组的中医证候总积分低于对照组。见表2。

表2 两组治疗前后中医证候总积分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	39.76 $\pm$ 10.30	21.33 $\pm$ 11.67 <sup>*△</sup>
对照组	30	40.13 $\pm$ 9.48	30.02 $\pm$ 9.72 <sup>*</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 两组实验室指标比较 两组24h尿蛋白含量、补体C3、血浆白蛋白、SLEDAI等各项指标治疗后与治疗前比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组与对照组治疗后比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组各项指标的改善情况均优于对照组。见表3。

表 3 两组实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		例数	24h 尿蛋白含量 (g/24h)	补体 C3(g/L)	血浆白蛋白(g/L)	SLEDAI(分)
治疗组	治疗前	30	2.36 ± 0.54	0.43 ± 0.21	24.34 ± 3.45	11.84 ± 0.64
	治疗后	30	1.44 ± 0.57 * <sup>△</sup>	1.10 ± 0.34 * <sup>△</sup>	40.55 ± 5.63 * <sup>△</sup>	4.66 ± 0.56 * <sup>△</sup>
对照组	治疗前	30	2.37 ± 0.52	0.44 ± 0.20	23.72 ± 3.67	11.62 ± 0.73
	治疗后	30	1.87 ± 0.56 *	0.84 ± 0.36 *	35.55 ± 6.78 *	6.62 ± 0.43 *

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 两组抗心磷脂抗体(ACA)比较 两组在治疗前 ACA 阳性例数治疗组 76.67%,对照组 73.33%,治疗后比较,ACA 阳性例数治疗组 43.33%,对照组 56.67%,两组治疗后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗后结合指数组间比较, $P < 0.05$ ,治疗组优于对照组。两组 ACA 结合指数(IgA-ACA、IgG-ACA、IgM-ACA)治疗后与治疗前比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组与对照组治疗后比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗

组各项 ACA 结合指数均较对照组降低更明显。见表 4、5。

表 4 两组 ACA 阳性率比较(%)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	76.67%	43.33%* <sup>△</sup>
对照组	30	73.33%	56.67% <sup>△</sup>

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.01$ 。

表 5 两组 ACA 结合指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		n	IgA - ACA ( PL - IgA - U/ml)	IgG - ACA ( PL - IgG - U/ml)	IgM - ACA ( PL - IgM - U/ml)
治疗组	治疗前	30	1.43 ± 0.87	1.45 ± 0.89	1.76 ± 1.08
	治疗后	30	0.65 ± 0.24 * △	0.70 ± 0.24 * △	1.33 ± 0.21 * △
对照组	治疗前	30	1.51 ± 0.76	1.57 ± 0.77	1.65 ± 1.13
	治疗后	30	0.98 ± 0.43 △	1.11 ± 0.23 ◆	0.91 ± 0.30 ◆

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>◆</sup> $P > 0.05$ 。

2.5 两组不良事件及复发率比较 治疗组出现股骨头坏死 1 例、感染 3 例,对照组出现胃肠道反应 4 例、感染 2 例,治疗组不良事件发生率 13.3%,对照组不良事件发生率 20%;治疗组 2 例复发,对照组 4 例复发,对照组明显高于治疗组( $P < 0.05$ );两组使用 CTX 治疗后观察,治疗组出现粒细胞减少 7 例、明显掉发 5 例、胃肠道反应 0 例、月经紊乱 6 例,对照组出现粒细胞减少 8 例、明显掉发 4 例、胃肠道反应 4 例、月经紊乱 4 例,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3 讨论

狼疮性肾炎(LN)的发病与免疫复合物形成、免疫细胞、细胞因子等免疫异常有关<sup>[1]</sup>。在肾脏疾病中,ACA 与狼疮性肾炎(LN)的血栓形成、高凝状态有关<sup>[2-4]</sup>。现代药理研究发现<sup>[8-12]</sup>,桃仁、红花、川芎、

丹参、枫香脂具有抗动脉粥样硬化、抑制血小板聚集、抗血栓形成、改善微循环等作用。叶任高<sup>[13]</sup>等认为 LN 的发病,以肾虚为本,热毒内蕴,瘀血停滞是贯穿疾病始终的特征性病机。根据这一病因病机特点,运用益肾祛瘀化湿汤紧扣病机,重在补肾,扶正固本,同时兼祛瘀、化湿。方中重用山药补益肾气,以党参、黄芪益气健脾,补后天以充养先天,共为君药。其中茯苓、泽兰、疳积草、陈皮为臣药,茯苓健脾利水,脾气健运,则水液得以运化,泽兰利水消肿,兼活血祛瘀,疳积草、陈皮消积导滞,四药合用助君益肾,补而不滞。《肾虚血瘀论》:“久病则虚,久病则瘀,虚可致瘀,瘀可致虚。”故在补益肾气的基础上佐以杜仲、鹿衔草、川芎、枫香脂、红花、桃仁、丹参、益母草,红景天等以助补肾、强筋骨,活血,祛瘀之功。本法重在益肾健脾以扶其正气,活血化瘀祛湿以治标,从而调和脏腑功能。

(下转第 58 页)

## 2 讨论

冷哮发作的原因是由于风寒之邪外束,卫阳被遏,寒性收引,遂引动肺脏壅塞之气,使肺脏宣降失司,胶固之痰不易咯出。且肺主呼气、肾主纳气,肾阳不足则不能温化痰饮水湿,亦影响其纳气,再感于寒,时令助邪,内外皆寒,痰饮水湿俱塑于肺。因此冷哮的治疗当以温肺化饮为基本大法。小青龙汤见于《伤寒论》第40条:“伤寒表不解,心下有水气,干呕发热而咳,或渴,或利,或噎,或小便不利、少腹满,或喘者,小青龙汤主之。”第41条:“伤寒心下有水气,咳而微喘,发热不渴……小青龙汤主之。”文中所述“伤寒表不解”是指表证未解,“心下有水气”意指寒饮内伏,为体内阳气虚衰所形成的病理产物,水饮停蓄于心下胃脘部是该

证发病的主要原因。伤寒在表之寒邪未解,心下胃脘部又有水气,外寒与内饮相搏,明确指出小青龙汤证外有表邪、内挟水饮的病因病机。此证为外感引动,咳喘并发,虽此次发作已迁延十余日,但据脉证分析太阳表证仍在,痰饮蕴久化热,表寒外束,痰饮挟热内壅,肺失宣降,故咳喘愈甚。

本方由小青龙汤化裁而来,方中麻黄辛温宣肺散寒平喘、配桂枝加强通阳宣散;桂枝配芍药,调和营卫;细辛、干姜相伍辛温散寒化饮;五味子味酸而敛肺止咳;半夏燥湿而化寒痰;炙甘草调和诸药;加以紫苏子、苦杏仁、葶苈子止咳平喘。二诊时患者痰少,质黏不易咳出,晨起感口干,故去辛热之麻黄及燥湿之半夏,加麦冬、沙参养阴润肺。三诊时,患者症状已基本缓解,由于患者病程

日久,寒痰伤及脾肾之阳。“故治痰者,必当温脾强肾,以治痰之本,使根本渐充,则痰将不治而自去矣”<sup>[4]</sup>。在温肺化饮的同时,加枸杞、熟地、山萸肉、山药、党参、白术以温补脾肾。

冷哮的治疗,以温肺化饮为基本大法,贯穿病程始终。依据患者所处阶段的不同有所加减,在发作期加以解表及纳气平喘,在患者症状基本缓解即发作期与缓解期的过渡阶段则温肺与温补脾肾并施,以加强疗效。

## 参考文献

- [1] 东汉·张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:37.
- [2] 周仲英. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:79,81.
- [3] 东汉·张仲景,金匱要略[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:44.
- [4] 明·张景岳. 景岳全书[M]. 太原:山西科学技术出版社,2006:355,117.

(上接第54页)

本研究结果表明益肾祛瘀化湿汤治疗肾气亏虚、湿瘀内阻型LN可降低患者血清ACA水平,改善狼疮活动指标,减少蛋白尿达到减轻对肾脏损害的作用,对控制或延缓狼疮性肾炎的病情有一定的疗效。

## 参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2013:1321-1330.
- [2] 钟清,杜晓刚,陈恩静,等. 肾脏病患者抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. 广东医学,2002,23(12):1250-1251.
- [3] 黄建萍. 抗磷脂抗体和狼疮性肾炎[J]. 临床儿科杂志,2007,25(4):315-317.
- [4] 张玉蓉,李义德,王立新. 系统性红斑狼疮患者抗心磷脂抗体检测及临床意义[J]. 宁夏医学杂志,2006,28(5):360-361.
- [5] MCH. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis

Rheum,1997,40(9):1725.

- [6] 王海燕. 肾脏病临床概览[M]. 北京:北京大学医学出版社,2010:260.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:112-115.
- [8] 陆新良,钱可大. 丹参抗纤维化作用机制的研究进展[J]. 中华内科杂志,2006,45(7):608-610.
- [9] 修春,李铭源,宓穗卿,等. 桃仁的主要化学成分及药理研究进展[J]. 中国药房,2007,18(24):1903-1904.
- [10] 徐如英,童树洪. 红花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药业,2010,19(20):86-87.
- [11] 李秋怡,干国平,刘焱文. 川芎的化学成分及药理研究进展[J]. 时珍国医国药,2006,17(7):1298-1299.
- [12] 刘志林,倪士峰,刘惠,等. 枫香成分及其生物学活性研究进展[J]. 西北药学杂志,2009,24(6):513-515.
- [13] 叶任高,阳晓. 狼疮肾炎的诊断和治疗近况[J]. 中国实用内科杂志,2002,22(9):515-516.