中医药治疗 IgA 肾病的循证医学评价

□ 童延清* 俞 贺

(1. 吉林省中医院 吉林 长春 13002 2. 长春市朝阳区重庆医院 吉林 长春 130021)

摘 要 以血尿、蛋白尿、肾功能及病理改变为切入点,通过复习近5年来的有关中医药文献,从循证医学角度评价 IgA 肾病的中医药治疗。

关键词 中医药 循证医学 IgA 肾病

IgA 肾病 (IgAN) 是一组以 IgA 或以 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积,发病率呈逐年递增。随着对 IgAN 研究的日益深入,已知其并非一种良性病变,其中约有 40% 的患者在确诊后 5~25 年内可发展至终末期肾衰竭 (ESRF),新近观察 ESRF 约有 26.69% 的患者,其原发病系 IgAN^[1],因此研究和提高中医药治疗 IgAN 的水平,是很有意义的。而由于中医药治疗方案、评价方法的不统一,疗效报道也极不一致。

本文以血尿、蛋白尿、肾功能及病理改变为切入点,通过复习近

5 年来的有关中医药文献,对既往的临床研究进行系统性回顾分析,力求更精确地对 IgAN 中医药治疗的临床疗效进行系统评价。

1 肾功能正常的 IgAN 的中医药治疗

1.1 单纯血尿患者的治疗 对于单纯血尿肾功能正常的 IgAN,中医药辨证治疗属湿热证和气阴两虚证者疗效较好,总有效率和尿红细胞镜检指标的缓解二者接近,但由于相关研究随访时间短未提供对肾功能有保护作用的证据。

杨爱国等^[2]将 87 例单纯血尿的 IgAN 患者分别辨证为湿热证、

气阴两虚证和瘀血证。湿热证的治疗以清热利湿为主,方药组成为:苍术 6g,黄柏 6g,小蓟 15g,滑石 15g,通草 3g,生地 15g,藕节 9g,淡竹叶 9g,栀子 9g,蒲黄 9g,当归 6g,甘草 6g,每日 1 剂,分早晚 2 次水煎服。气阴两虚证的治疗以滋阴凉血益气为主,方药组成为知母 10g,黄柏 6g,山茱萸 12g,淮山药 12g,生地 15g,泽泻 10g,茯苓 10g,丹皮 10g,太子参 30g,大小蓟 (各) 15g,茜草 15g,仙鹤草 15g,甘草 6g,每日 1 剂,分早晚 2 次水煎服。瘀血证的治疗以活血祛瘀法为主,用血府逐瘀汤加茜草治疗,方药组成为桃仁 12g,红花 9g,当归 9g,生地 9g,川芎 5g,赤芍 6g,牛膝 9g,桔梗 5g,

* 作者简介 童延清,男,医学博士,师从著名中医学家任继学教授。

柴胡3g, 枳壳6g, 茜草12g, 甘草3g, 每日1剂, 分早晚2次水煎服。平均治疗2个月。结果湿热证总有效率为97.05%, 气阴两虚证总有效率为96.15%, 瘀血证总有效率为66.66%。

两组^[3,4]分别属湿热证及肝肾气阴两虚证的IgAN患者, 治疗分别以清热利湿、滋阴凉血益气为主, 清热利湿法药用苍术、黄柏、当归、甘草各6g, 小蓟、滑石、生地各15g, 通草3g, 藕节、淡竹叶、栀子、蒲黄各9g。每日1剂, 分早晚2次水煎服。滋阴凉血益气法药用知母10g、黄柏6g、山茱萸12g、淮山药12g、生地15g、泽泻10g、茯苓10g、丹皮10g、太子参30g、大小蓟各15g、茜草15g、仙鹤草15g、甘草6g, 每日1剂, 分早晚2次水煎服。治疗后尿红细胞镜检指标较治疗前明显改善($P < 0.01$)。

另外刘朝阳等^[5]对肾复康胶囊治疗IgAN血尿进行了初步研究, 但由于随访时间短, 缺乏准确的中医适应证候及足够数量的临床病例, 故有待深入研究。

1.2 3.5g > 24h 尿蛋白定量 > 0.5g 患者的治疗 对于此类IgAN患者, 以中医药系统辨证治疗为佳, 有益于减少尿蛋白, 稳定肾脏病理状态。但对于肾病理Lee分级>Ⅲ级者显效率较低, 提示仍需要进一步探索更有效的治疗方案。

一项针对IgAN新的辨证治疗方案研究中^[6], 入选患者69例, 病理分级I-II级(肾病理参照Lee分级)28例, >Ⅲ级41例; 血肌酐 $87.71 \pm 34.77 \mu\text{mol/L}$, 24h

尿蛋白定量 $1.59 \pm 0.76\text{g}$ 。辨证为风热上扰证、下焦湿热证、气阴两虚证、脉络瘀阻证及风湿内扰证, 分别治以疏风散热、清上治下, 清热、化湿、宁络, 补益肾气、滋养肾阴, 活血、散瘀、消癥, 祛风胜湿, 随访6个月到3年, 治疗终点为血肌酐值达原有水平的一倍。结果总有效率87.0%, 治疗后24h尿蛋白定量 $0.27 \pm 0.26\text{g}$, 病理可见Katafuchi积分略有上升, 而Andredi活动指数略有下降, 但经统计学处理无差异($P > 0.05$), 提示肾脏病理基本处于稳定状态。但新方案对病理>Ⅲ级的IgAN患者, 仅29.3%获得缓解, 即便加上显效率亦仅65.85%。副反应: 有17例(24.6%)出现谷丙转氨酶(ALT)轻度升高, 8例(11.6%)月经紊乱, 5例(7.2%)出现血白细胞或血小板轻度降低, 未见达到治疗终点的患者。

在另一组^[7]40例IgAN患者中, 治疗前血肌酐 $84.54 \pm 3.88 \mu\text{mol/L}$, 24h尿蛋白定量 $1.52 \pm 0.73\text{g}$, 经口服肾维宁冲剂(主要药物有冬虫草菌丝、黄芪、党参、茯苓、陈皮、法半夏、大黄、益母草、丹参等, 每袋10g, 每次1袋, 每天3次)治疗3个月后, 完全缓解8例, 基本缓解9例, 有效12例, 无效11例, 总有效率72.5%, 24h尿蛋白定量降为 $0.53 \pm 0.48\text{g}$, 血肌酐 $82.94 \pm 3.16 \mu\text{mol/L}$ 。在IgAN中的作用尚需进一步研究。

1.3 24h 尿蛋白定量 > 3.5g 患者的治疗 从目前的相关研究看, 对于24h尿蛋白定量>3.5g肾功能正常的IgAN患者, 辨证为气阴两

虚型、阴虚内热型和脾肾亏虚型, 并据此辨证用药可能会获得良好疗效。对于肾病理分级(Lee分级)>Ⅲ级者疗效较差, 加用糖皮质激素、免疫抑制剂等有利于病情缓解。

据丘惠燕等^[8]的观察, 在30例IgAN患者中, 24h尿蛋白定量 $4.0 \pm 0.51\text{g}$, 病理类型表现肾小球系膜区IgA广泛沉积, 伴轻度系膜增生24例, 重度系膜增生伴硬化性病变6例。辨证为阴虚内热型、气阴两虚型和脾肾亏虚型, 分别治疗以滋阴清热、凉血止血, 益气养阴、活血止血, 健脾补肾、益气摄血、佐以活血, 内服中药汤剂; 配合口服火把花根片每次4~6片, 每天3次; 同时辨证静脉给药: 热盛者用穿琥宁注射液0.6g, 气阴两虚者用生脉注射液20ml, 脾肾气虚用参注射液或黄芪注射液20ml, 血瘀者用复方丹参注射液20ml, 各药加入5%葡萄糖250ml静脉滴注, 每天一次。经治疗观察2~3个月, 完全缓解10例, 显著缓解12例, 好转4例, 无效4例, 总有效率86.7%, 24h尿蛋白定量降低为 $0.85 \pm 0.22\text{g}$, 6例病理伴肾小球节段或局灶硬化者, 疗效较差。

同期的另一项研究中^[9], 共入选IgAN110例, 治疗前尿蛋白定量最多者 $18.5\text{g}/24\text{h}$, 平均值 $6.384\text{g}/24\text{h}$ 。肾病理参照Lee分级: I级39例, II级31例, III级20例, IV级13例, V级7例。治疗方法: 属脾肾气虚型者分清浮肿轻重, 轻者方选参苓白术散加减, 重者改用黄芪防己汤加减(防己

不超过15克)。如为肝肾阴虚型,方用知柏地黄汤合二至丸加减。若见湿热内蕴型,属上焦湿热者,方选银翘散合五味消毒饮加减;如为下焦湿热,方用八正散加减。另口服强的松(1mg/kg/d),对少数病程较长,且有反复发作者,加用环磷酰胺冲击治疗,剂量按体表面积0.7g/m²给药。对有感染者给予抗生素;若见高血压时予以降血压药;血瘀显著时,加低分子右旋糖酐、PGE1、肝素、丹参等静脉滴注,血中纤维蛋白原特别高时,用尿激酶等,随访6个月~6年。治疗后尿蛋白定量0.476g/24h。病理分级为I级者完全缓解26例,基本缓解7例,部分缓解6例;II级者完全缓解17例,基本缓解7例,部分缓解5例,无效2例;III级者完全缓解9例,基本缓解5例,部分缓解5例,无效1例;IV级者完全缓解2例,基本缓解4例,部分缓解1例,无效6例;V级者全部无效,其中2例死亡。

在周家俊等^[10]的研究中,共纳入24h尿蛋白定量>3.5g的IgAN患者18例,表现为非肾病性大量蛋白尿者10例,表现为肾病综合征者8例。在口服固本通络冲剂(生黄芪15g,紫丹参15g,鬼箭羽15g,桃仁10g,泽兰叶10g,女贞子15g,旱莲草15g,白茅根30g,土大黄30g,每袋含生药25g,每日2次,每次2袋)治疗3个月后,缓解7例,其中6例为非肾病性大量蛋白尿病例;有效7例,其中4例为非肾病性大量蛋白尿病例。肾脏病理分级(参照Lee分级)I级、II级者显效率明显

高于III级、IV级。

2 肾功能异常的IgAN的中医药治疗

由于观察资料及相关报道病例数量较少,缺乏最佳方药研究,随访时间短,终点研究对治疗后能否保护肾功能无结论,尚需前瞻性研究。因此对于伴有肾衰竭的IgAN尚没有确凿有效、令人信服的治疗方案。

5例伴有肾衰竭的IgAN患者,治疗前血肌酐173.28±70.55μmol/L,1例伴高血压,1例属无症状尿检异常,另3例为肾病综合征/大量蛋白尿型。王永钧等分别治以疏风散热、清上治下,清热、化湿、宁络,补益肾气、滋养肾阴,活血、散瘀、消癥,祛风胜湿,随访6个月~3年。治疗后1例缓解,2例显效,2例无效,治疗后153.6±120.33μmol/L^[6]。由于样本量小,需进一步验证。

在5例IgAN中,血肌酐133~215μmol/L,洪钦国等治疗以养阴清热为主,处方:生地黄,山药,女贞子,旱莲草、小蓟各20g,山茱萸、牡丹皮、地榆各15g,白茅根、荠菜各30g。水煎服,每天1剂。夹湿热者选加板蓝根、金银花、桔梗、玄参;外感者选加紫苏叶、蝉蜕、金银花、连翘;血脉瘀阻者选加生蒲黄、茜草根、桃仁、红花、丹参;肝郁气滞者选加柴胡、白芍、郁金、佛手。同时配合口服:雷公藤多甙片,每次20mg,每天3次;火把花根片,每次0.9g,每天3次;肾复康胶囊,每次4粒,每天3次。共治疗3~6

个月,5例患者肾功能从失代偿转变为代偿状态^[11]。

3 中医药对IgAN其他特殊指标的影响

由于缺少足够的大样本长期随机对照试验(RCT),对于此类中药制剂的肾功能保护作用,目前的循证医学并不能予以肯定,有待深入研究。

在聂莉芳等^[12]的研究中,30例IgAN患者,病理分级(1982年WHO分级标准)为I级4例,II级10例,III级4例,IV级9例,V级3例;中医辨证为脾肾气阴两虚型;治疗前的血清IgA-纤维连接蛋白聚合物水平为5.26±1.64。口服益气滋肾口服液(由生黄芪、生地、太子参、当归、白芍、旱莲草、炒栀子、金银花、丹参、芡实、小蓟、三七粉组成,每支10ml,每毫升1.5g,每克含生药4.6g,)每次1支,每日3次。观察治疗2个月后,IgA-纤维连接蛋白聚合物降为4.17±0.97,治疗前IgA-纤维连接蛋白聚合物水平升高的17例患者,经益气滋肾口服液治疗后,有15例下降,其总下降率为88.24%,其中显著下降者9例,占52.94%。治疗前为正常范围的13例,治疗后有11例仍在正常范围占84.62%。在另一项研究^[13]中发现,30例IgAN患者尿IL-6水平(611.13±271.17ng/L)显著高于健康人(309.5±54.96ng/L),经服用益气滋肾口服液治疗2个月后尿IL-6水平下降为485.56±154.31ng/L。

30例IgAN患者治疗前E-

C3bR 活性 6.40 ± 1.81 , E-IC 活性 5.90 ± 1.86 , 口服血尿灵冲剂(太子参、旱莲草、马鞭草、白茅根、生地榆、土大黄等组成,每包含原生药材 40g,每日 6 包,分 3 次口服)后, E-C3bR 活性为 9.00 ± 1.70 , E-IC 活性为 4.90 ± 1.77 ^[14]。

虽然个案也是“证据”,循证医学中大规模的 RCT 并不排斥个案的经验^[15],但以上有关中医药治疗 IgAN 的循证医学评价仍缺少足够的大样本 RCT 依据,而许多长期 RCT 结果证实,一些理论上应该有效的治疗实际上无效或害大于利;而另一些似乎无效的治疗方法却被证实利大于害,应该推广。

目前,诸多临床研究由于随访时间短而没有提供对肾功能有保护作用的证据;由于个体差异及其他实验条件控制得不一致,目前尚没有得到认可的辨证治疗方案,有关治疗分歧仍很大,甚至出现相反的结果。为了从这些说法不一的研究中得到一个较为可靠的结论,找到一种疗效较好的辨证治疗方案,可以应用 Meta 分析方法总结中医药在 IgAN 中的治疗效果。目前,国内关于 IgAN 中医药治疗的 Meta

分析文献还是空白,说明在这一领域有较大差距,需要积极开展,应根据我国的国情和特点,对相应的项目进行 Meta 分析,以指导临床实践,更合理地利用卫生经济资源。

我国有丰富的患者资源,充分利用这一优势并建立完善的患者资料系统和中医药治疗研究文献的系统性分析信息库,必将为中医药治疗 IgAN 做出应有的贡献。

参考文献

- [1] 陈惠萍,曾彩虹,胡伟新,等. 10594 例肾活检病理资料分析 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 6: 510.
- [2] 杨爱国,安晓英,阮诗玮,等. 辨证治疗单纯血尿性 IgA 肾病 87 例 [J]. 江苏中医药, 2003, 5: 24-25.
- [3] 吴竟,杨爱国,阮诗玮,等. 中药治疗单纯血尿性 IgA 肾病 34 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2004, 8: 424-425.
- [4] 杨爱国,安晓英,阮诗玮,等. 滋阴凉血益气法治疗单纯血尿性 IgA 肾病气阴两虚证 26 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2003, 3: 181-182.
- [5] 刘朝阳,李国樑. 肾复康胶囊治疗 IgA 肾病血尿的临床疗效观察 [J]. 中国地方病防治杂志, 2003, 6: 376.
- [6] 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, 4: 200-204.

[7] 余俊文,郑宝林,张小娟,等. 肾维宁冲剂治疗 IgA 肾病 40 例疗效观察 [J]. 新中医, 2004, 8: 21-22.

[8] 丘惠燕,梁桂仪. 中医药治疗 IgA 肾病 30 例临床小结 [J]. 广州医药, 2001, 4: 67-68.

[9] 张雪梅,严晓华,邱志洁,等. IgA 肾病 110 例病理变化与中西医结合治疗的临床观察 [J]. 福建医药杂志, 2001, 3: 100-101.

[10] 周家俊,高建东,郑平东,等. 固本通络冲剂治疗 IgA 肾病的疗效特点分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 6: 334-335.

[11] 洪钦国,罗月中. 养阴清热法配合雷公藤制剂治疗 IgA 肾病 57 例 [J]. 新中医, 1999, 10: 31-32.

[12] 聂莉芳,王洪霞,李艳荣,等. 益气滋肾口服液对 30 例 IgA 肾病患者血清 IgA-纤维连接蛋白聚合物的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 5: 279-280.

[13] 聂莉芳,王洪霞,李艳荣,等. 益气滋肾口服液对 IgA 肾病患者尿白介素-6 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 3: 214.

[14] 段晓虹,周家俊. 血尿灵冲剂改善 IgA 肾病红细胞免疫的研究 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 5: 26-27.

[15] 李光伟. 有关循证医学的思考 [J]. 中华内科杂志, 2004, 11: 803-804.

中国中医药十大杰出青年评选揭晓

由中华中医药学会、中国青年科技工作者协会、中华儿女杂志社主办,南方李锦记有限公司独家协办的“无限极中国中医药十大杰出青年评选”日前在京揭晓。

经过近一年的认真甄选和慎重评比,评选出十位中医杰出青年。他们是:黑龙江中医药大学王喜军、解放军 306 医院吴久鸿、北京中医药大学附属东方医院张允岭、山东中医药大学附属医院张伟、北京中医药大学基础医学院李澎涛、广东省中医院杨志敏、解放军 302 医院肖小河、天津中医学院中医药研究中心高秀梅、中国中医研究院中药研究所黄璐琦、上海中医药大学附属曙光医院詹红生。另有 12 人获“无限极中国中医药十大杰出青年”提名奖,他们是:文志斌、王文萍、卢勇、史大卓、张纾难、张俐、李盛华、孟坤、徐国治、耿束华、黄燕、奥·乌力吉。