

肾病Ⅱ号方治疗 IgA 肾病单纯性血尿的有效性和安全性研究

刘华熙^{1,2}, 邓伊健², 陈伟杰², 徐良沃², 谢钊², 谢鹏辉², 罗冠峰², 周伟东³, 范立明⁴, 孙晓敏^{1,2} (1. 南方医科大学珠江医院中医科, 广东 广州 510285; 2. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515; 3. 南方医科大学珠江医院肾内科, 广东 广州 510285; 4. 中国人民解放军南部战区总医院肾内科, 广东 广州 510030)

摘要: **目的** 评价肾病Ⅱ号方治疗 IgA 肾病单纯性血尿的有效性和安全性。**方法** 以随机、开放研究方法, 纳入 IgA 肾病单纯性血尿患者 60 例, 按随机数表法分为对照组和干预组。在低盐低脂优质蛋白饮食基础上, 对照组给予血尿安胶囊, 干预组给予肾病Ⅱ号方, 干预 3 周。主要疗效评价包括临床总有效率、中医证候积分、尿红细胞计数等, 次要疗效评价包括肾功能、生存质量等。**结果** 共 50 例患者完成临床试验, 干预组的临床总有效率为 88%(22/25), 对照组为 96%(24/25), 但两组差异无统计学意义($\chi^2=1.133$, $P=0.287$)。与治疗前相比, 治疗后对照组血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平显著降低($P<0.05$), 干预组血清单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、TNF- α 水平显著降低($P<0.05$)。治疗后干预组在生理机能、躯体疼痛、一般健康状况、精神健康、社会功能、精力、健康变化等生存质量维度的得分显著高于对照组($P<0.05$)。两组均无不良事件发生。**结论** 肾病Ⅱ号方治疗 IgA 肾病单纯性血尿的临床疗效与血尿安胶囊接近, 能降低患者中医证候积分、尿红细胞计数、D-二聚体, 改善患者生存质量、降低血清 MCP-1 和 TNF- α 的水平, 且具有较好的安全性。

关键词: 肾病Ⅱ号方; IgA 肾病; 湿热瘀阻证; 脾肾气虚证; 有效性; 安全性

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)03-0398-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.03.018

Efficacy and Safety of Shenbing Decoction II for IgA Nephropathy Simple Hematuria

LIU Huaxi^{1,2}, DENG Yijian², CHEN Weijie², XU Liangwo², XIE Bei², XIE Penghui², LUO Guanfeng², ZHOU Weidong³, FAN Liming⁴, SUN Xiaomin^{1,2} (1. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510285 Guangdong, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515 Guangdong, China; 3. Department of Nephrology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510285 Guangdong, China; 4. Department of Nephrology, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510030 Guangdong, China)

Abstract: Objective The efficacy and safety of Shenbing Decoction II for IgA nephropathy simple hematuria were assessed. **Methods** Sixty patients with IgA nephropathy simple hematuria were randomly divided into control group and intervention group in a randomized, open-access trial. Based on low-salt, low-fat and high-quality protein diet, patients in the control group were treated with Xueniaoan capsules and those in the intervention group were treated with Shenbing Decoction II respectively, both for 3 weeks. The main efficacy evaluation included total clinical effective rate, Traditional Chinese medicine syndrome score, urinary red blood cell count, and so on. The secondary efficacy evaluation included the changes of renal function and quality of life. **Results** Fifty patients completed the trial. The total clinical effective rate of the intervention group was 88% and that of the control group

收稿日期: 2021-11-24

作者简介: 刘华熙, 女, 博士研究生, 医师, 研究方向: 中西医结合肾病的临床与实验研究。Email: 554548007@qq.com。通信作者: 孙晓敏, 女, 博士, 教授, 研究方向: 中西医结合肾病与肾虚证的临床与实验研究。Email: sunxiaomin198001@163.com; 范立明, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合肾病的临床与实验研究。Email: flm0102@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673960)。

was 96%. There was no significant difference between the two groups ($\chi^2=1.133$, $P=0.287$). After treatment, the serum levels of IL-6 and TNF- α in the control group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of MCP-1 and TNF- α in the intervention group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment, the scores of physical functioning, bodily pain, general health, mental health, social functioning, vitality and reported health transition in the intervention group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no adverse event in both groups. **Conclusion** The clinical efficacy of *Shenbing* Decoction II in the treatment of IgA nephropathy simple hematuria is similar to that of *Xueniaoan* capsules. It can reduce the patients' TCM syndrome score, urinary red blood cell count, D-dimer, improve the patients' quality of life, reduce serum MCP-1 and TNF- α levels, and has good safety.

Keywords: *Shenbing* Decoction II; IgA nephropathy; damp-heat and blood-stasis syndrome; spleen kidney qi deficiency syndrome; efficacy; safety

IgA 肾病是我国最常见的原发性肾小球疾病之一,以肾小球系膜区广泛沉积 IgA 为特征,其临床表现为反复发作的肉眼血尿或镜下血尿,亦可伴有不同程度的蛋白尿或肾功能不全^[1-2]。据统计,全球每年每 100 000 成年人中就有 2.5 人患该病^[3],且一项研究^[4]表明在亚洲约有 30% 的 IgA 肾病患者在 30 年内会发展为终末期肾衰竭。IgA 肾病患者中以单纯性血尿为主要表现者约占 1/3 以上^[5]。既往多数学者认为 IgA 肾病单纯性血尿患者肾脏病理轻微,预后良好,无需进行治疗,以定期复查为主。然而,近年研究^[5-6]指出, IgA 肾病单纯性血尿与肾小球基底膜的退化和活动的肾小球毛细血管的炎性病变等有关,而且患者的肾脏病理类型以局灶或节段硬化型为主,临床表现和肾脏病理改变不一致,提示这类患者肾脏病理改变并不轻微,需要更加重视这类患者的诊断和治疗。但现有的研究仍解释不清 IgA 肾病单纯性血尿确切的发生发展机制,阻碍了更特异和有效的治疗方法的研究进展^[7-8]。

中医学对 IgA 肾病单纯性血尿的防治积累了丰富的经验。IgA 肾病单纯性血尿属于中医学“尿血”的范畴,尿血多由邪热扰动,伤及脉络,肾阴不足,虚火妄动,气虚不摄,瘀血阻滞而致;同时瘀血既成,又可伤阴耗气损及阳气,导致脏腑气机失调。由此可见,邪热血瘀和脾肾气虚为 IgA 肾病单纯性血尿的主要病机。目前临床上治疗 IgA 肾病单纯性血尿多用血尿安胶囊,大量的报道已说明其具有很好的疗效^[9]。广东省名中医、南方医科大学罗仁教授从事肾病研究 45 年,经过大量的临床观察及分析,并结合中医辨证论治理论,以清热祛瘀、益肾健脾为法,自创经验方“肾病 II 号方”(熟地黄、白茅根、

山药、山茱萸、大蓟、小蓟、煅牡蛎、炙甘草)对 IgA 肾病单纯性血尿的疗效显著^[10-11]。前期研究^[12-13]表明,肾病 II 号方可能通过调节红细胞的免疫功能及抗氧化治疗 IgA 肾病。但现有报道尚不能完全明确其治疗 IgA 肾病的作用机制。IgA 肾病机制复杂,患者往往会出现炎症指标的异常,白细胞介素(IL)、干扰素 γ (IFN- γ)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症指标在 IgA 肾病的发生发展过程中具有十分重要的作用^[14]。为此,本研究拟开展随机对照试验以进一步观察肾病 II 号方的有效性和安全性,并观察其对血清炎症水平的影响,以期对 IgA 肾病单纯性血尿的治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 随机对照开放试验。

1.2 临床试验伦理审批 本临床试验设计已通过南方医科大学珠江医院医学伦理委员会审查(批件号:2017-ZYK-003)。

1.3 研究对象及分组 收集 2019 年 2 月至 2020 年 12 月于南方医科大学珠江医院中医科、肾内科门诊及住院部收治的 IgA 肾病单纯性血尿患者,明确病理诊断并进行中医辨证分型,选择 IgA 肾病单纯性血尿(湿热瘀阻、脾肾气虚证)患者 60 例纳入本研究,按随机数表法分为对照组和干预组,每组 30 例。

1.4 诊断标准

1.4.1 西医诊断标准 行肾活检,免疫病理检查确认在肾小球系膜区有以 IgA 为主的免疫复合物沉积,同时出现以肾小球系膜增生为主的组织学改变^[15]。

1.4.2 中医诊断标准

1.4.2.1 标证——湿热瘀阻证 主症：小便短赤、频数；面色黧黑或晦暗；腰痛固定或呈刺痛；舌色紫暗或有瘀点、瘀斑。次症：口干、口苦；肌肤甲错或肢体麻木，脉细涩^[16]。

1.4.2.2 本证——脾肾气虚证 主症：腰脊酸痛，疲倦乏力，或浮肿，纳少或腹胀。次症：大便溏，尿频或夜尿多，舌质淡红、有齿痕，苔薄白，脉细^[16]。

1.5 纳入标准与排除标准

1.5.1 纳入标准 ①年龄在 10~70 周岁；②符合 IgA 肾病单纯性血尿的西医诊断标准；③符合湿热瘀阻、脾肾气虚证的中医诊断标准；④愿意接受纯中医治疗；⑤自愿签署知情同意书。

1.5.2 排除标准 ①合并有膜性肾病、糖尿病肾病等其他肾小球疾病；②合并有心、脑、肝脏和造血系统等严重的原发性疾病；③合并有泌尿系结核、结石、肿瘤等；④精神病患者；⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.6 治疗方案 在低盐低脂优质蛋白饮食基础上，对照组给予血尿安胶囊（云南理想药业，国药准字 Z20026104），每次 4 粒，每日 3 次，服用 3 周；干预组给予肾病 II 号方（熟地黄 20 g、白茅根 30 g、山药 30 g、山茱萸 20 g、大蓟 20 g、小蓟 20 g、煅牡蛎 30 g、炙甘草 5 g），每日 1 剂，常规水煎，分 2 次服用，疗程为 3 周。

1.7 一般资料采集 采集受试者的基本信息，包括性别、年龄等。

1.8 疗效评价指标

1.8.1 主要指标

1.8.1.1 临床疗效 临床痊愈：中医临床症状、体征消失或基本消失，证候积分减少 $\geq 90\%$ ；显效：中医临床症状、体征明显好转， $70\% \leq$ 证候积分减少 $< 90\%$ ；有效：中医临床症状、体征均有好转， $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$ ；无效：中医临床症状、体征均无明显改善，甚至加重，证候积分减少 $< 30\%$ ^[17]。

1.8.1.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[18]，选取主症小便短赤频数、面色黧黑或晦暗、腰痛固定或刺痛、舌质紫暗、腰脊酸痛、乏力、浮肿、纳少、腹胀进行评分，根据症状轻重，按无、轻、中、重、极重分别记 0、1、2、3、4 分，计算证候总积分。治疗前后观察 2 组患者总积分变化。

1.8.1.3 尿红细胞计数和 D-二聚体 治疗前后测定两组患者的尿红细胞计数和 D-二聚体水平。

1.8.2 次要指标

1.8.2.1 肾功能及 24 h 尿蛋白定量 测定两组患者治疗前后血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白定量。

1.8.2.2 生存质量评估 健康调查简表(the MOS item short from health survey, SF-36)是美国波士顿健康研究所研制的调查问卷，共 36 个条目 9 个维度(生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康以及健康变化)，各维度初得分等于该维度内各条目评分之和，再将初得分转换为 0~100 的标准分，得出各维度的最终评分，评分越高表示患者在该维度生存质量越好^[19]。该量表由患者自行填写，以评估治疗前后的生存质量。

1.8.2.3 血清炎症指标检测 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL 于 EP 管中，室温静置 2 h 后，离心分离血清保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内待测。血清 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IFN- γ 、MCP-1、TNF- α 等指标含量均采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法检测。检测过程严格按照 ELISA 试剂盒(碧云天生物技术公司)说明书进行。

1.8.3 安全性指标 比较两组患者治疗前后的血压、肝功能、血脂等安全性指标。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数、百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间数据比较，采用独立样本 t 检验；药物干预前后数据比较，采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 试验期间，干预组有 3 例患者因不能接受药物气味而自愿退出试验，1 例患者因治疗期间感冒服用其他药物被剔除，1 例患者因需要住校，中断治疗而退出；对照组 1 例患者自觉效果不佳退出试验，1 例患者因需要住校，中断治疗而退出，3 例患者自诉因工作忙无法坚持每天按时服药自愿退出试验，最终共有 50 例患者完成试验。受试者一般人口学特征见表 1。两组患者的性别、年龄等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者一般资料比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 General demographic characteristics of subjects $(\bar{x} \pm s)$

	例数/例	性别/例		年龄/岁
		男	女	
对照组	30	11	14	40.56 $\pm$ 11.49
干预组	30	12	13	37.40 $\pm$ 10.83

2.2 疗效观察

2.2.1 主要疗效指标

2.2.1.1 临床疗效 对照组临床痊愈 3 例, 显效 12 例, 有效 9 例, 临床治疗总有效率为 96%(24/25); 干预组临床痊愈 2 例, 显效 14 例, 有效 6 例, 临床治疗总有效率为 88%(22/25), 两组总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.133$, $P=0.287$)。见表 2。

表 2 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者临床总有效率比较[例(%)]
Table 2 Comparison of total clinical effective rates in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematurias[cases (%)]

组别	例数/例	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	25	3(12.00)	12(48.00)	9(36.00)	1(4.00)	24(96.00)
干预组	25	2(8.00)	14(56.00)	6(24.00)	3(12.00)	22(88.00)

2.2.1.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与治疗前比较, 两组患者中医证候积分均明显下降($P<0.05$), 而且干预组明显优于对照组($P<0.05$), 表明肾病 II 号方对湿热瘀阻、脾肾气虚证型 IgA 肾病单纯性血尿患者证候疗效优于血尿安胶囊。见表 3。

表 3 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematuria($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	中医证候积分/分	
		治疗前	治疗后
对照组	25	14.92 $\pm$ 4.47	9.24 $\pm$ 1.86*
干预组	25	14.44 $\pm$ 4.01	6.24 $\pm$ 2.13**

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与治疗后对照组比较, ** $P<0.05$

2.2.1.3 两组患者治疗前后尿红细胞计数和 D-二聚体水平比较 治疗后, 两组患者尿红细胞计数均显著降低, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 且治疗后两组间比较差异无统计学意义($P=0.114$)。见表 4。说明肾病 II 号方与血尿安胶囊均能降低红细

胞计数, 且二者治疗效果类似。治疗后, 两组患者 D-二聚体水平均明显下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 而且干预组 D-二聚体明显低于对照组($P<0.05$), 说明肾病 II 号方对患者 D-二聚体的作用优于血尿安胶囊。见表 4。

表 4 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者治疗前后尿红细胞计数和 D-二聚体水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of urine red blood cell counts and D-dimer levels before and after treatment in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematuria($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	尿红细胞计数/(个 $\cdot\mu\text{L}^{-1}$)		D-二聚体/(mg $\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	105.48 $\pm$ 50.16	58.82 $\pm$ 43.84*	2.63 $\pm$ 1.11	1.39 $\pm$ 0.84*
干预组	25	104.76 $\pm$ 49.53	42.88 $\pm$ 22.39*	2.86 $\pm$ 1.13	0.98 $\pm$ 0.55**

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与治疗后对照组比较, ** $P<0.05$

2.2.2 次要疗效指标

2.2.2.1 两组患者肾功能及 24 h 尿蛋白定量比较 与治疗前比较, 两组患者治疗后血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白定量均显著下降($P<0.05$), 且治疗后两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 说明肾病 II 号方与血尿安胶囊均能改善患者的肾功能并降低 24 h 尿蛋白, 且二者作用效果类似。见表 5。

2.2.2.2 对两组患者生存质量的影响 治疗后, 干预组患者生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康以及健康变化条目评分均高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组患者除了生理机能与健康变化条目治疗前后评分外, 其余各条目改善差异均具有统计学意义($P<0.05$)。干预组患者治疗后评分在生理机能、躯体疼痛、一般健康状况、精神健康、社会功能、精力、健康变化维度上均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.2.2.3 两组患者治疗前后血清炎症指标比较 见表 7。与治疗前相比, 治疗后对照组患者血清 IL-6 和 TNF- α 显著降低($P<0.05$); 干预组患者 MCP-1 和

表 5 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者治疗前后肾功能及 24 h 尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of renal function and 24-hour urinary protein before and after treatment in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematuria($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		血尿素氮/(mmol $\cdot\text{L}^{-1}$)		24 h 尿蛋白定量/mg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	77.73 $\pm$ 7.26	65.86 $\pm$ 9.01*	5.77 $\pm$ 1.17	5.21 $\pm$ 0.93*	81.21 $\pm$ 12.04	60.08 $\pm$ 14.28*
干预组	25	79.84 $\pm$ 7.65	67.44 $\pm$ 7.68*	5.57 $\pm$ 1.17	4.96 $\pm$ 1.07*	81.06 $\pm$ 20.62	62.56 $\pm$ 18.33*

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$

TNF- α 显著降低($P < 0.05$); 但治疗后两组患者血清 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-8、IL-10、IL-13 及 IFN- γ 等均无明显变化($P > 0.05$)。

2.3 安全性评价 见表 8。与治疗前相比, 治疗后两

组患者血压、肝功能、血脂等安全性指标均无异常改变($P > 0.05$)。治疗期间 2 组患者均未发生明显不良事件, 安全性较好。

表 6 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者治疗前后生存质量得分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 6 Comparison of quality of life scores before and after treatment in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematuria ($\bar{x} \pm s$, scores)

组别	例数/例	生理机能		生理职能		躯体疼痛		一般健康状况		精神健康	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	90.60 $\pm$ 11.30	94.40 $\pm$ 7.12	67.00 $\pm$ 41.28	94.00 $\pm$ 14.93*	75.60 $\pm$ 19.59	87.36 $\pm$ 12.34*	51.64 $\pm$ 14.38	66.48 $\pm$ 12.46*	56.80 $\pm$ 18.07	74.72 $\pm$ 11.36*
干预组	25	85.00 $\pm$ 24.15	98.80 $\pm$ 2.61**	55.00 $\pm$ 42.70	96.00 $\pm$ 13.84*	75.08 $\pm$ 17.67	93.76 $\pm$ 7.64**	46.72 $\pm$ 21.15	85.08 $\pm$ 11.96**	52.48 $\pm$ 21.86	82.40 $\pm$ 8.49**

组别	例数/例	情感职能		社会功能		精力		健康变化	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	41.33 $\pm$ 41.14	88.00 $\pm$ 25.24*	95.50 $\pm$ 20.09	113.00 $\pm$ 11.11*	52.40 $\pm$ 16.40	65.80 $\pm$ 12.31*	44.00 $\pm$ 23.14	48.00 $\pm$ 18.98
干预组	25	37.33 $\pm$ 42.30	96.00 $\pm$ 11.06*	87.00 $\pm$ 24.60	120.50 $\pm$ 7.11**	52.80 $\pm$ 19.58	78.00 $\pm$ 9.90**	43.00 $\pm$ 31.06	64.00 $\pm$ 22.91**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较, ** $P < 0.05$

表 7 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者治疗前后血清炎症指标比较($\bar{x} \pm s$, pg·mL $^{-1}$)

Table 7 Comparison of serum inflammatory indexes before and after treatment in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematuria($\bar{x} \pm s$, pg·mL $^{-1}$)

组别	例数/例	IL-1 α		IL-1 β		IL-4		IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	6.28 $\pm$ 6.34	5.96 $\pm$ 5.99	7.66 $\pm$ 8.21	6.94 $\pm$ 7.16	1.52 $\pm$ 1.59	1.50 $\pm$ 1.53	55.04 $\pm$ 32.66	51.40 $\pm$ 29.42*	34.46 $\pm$ 25.84	34.24 $\pm$ 24.78
干预组	25	5.02 $\pm$ 4.15	4.89 $\pm$ 4.00	8.61 $\pm$ 7.41	8.33 $\pm$ 6.99	1.81 $\pm$ 1.41	1.74 $\pm$ 1.27	67.11 $\pm$ 27.13	65.36 $\pm$ 26.03	39.82 $\pm$ 24.76	39.35 $\pm$ 24.93

组别	例数/例	IL-10		IL-13		IFN- γ		MCP-1		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	1.64 $\pm$ 1.46	1.57 $\pm$ 1.25	28.23 $\pm$ 25.40	27.46 $\pm$ 23.50	104.14 $\pm$ 90.86	97.24 $\pm$ 77.71	49.24 $\pm$ 35.38	47.40 $\pm$ 32.82	155.16 $\pm$ 148.86	122.08 $\pm$ 108.89*
干预组	25	1.83 $\pm$ 1.21	1.80 $\pm$ 1.18	32.42 $\pm$ 15.78	32.69 $\pm$ 14.58	102.54 $\pm$ 36.91	103.05 $\pm$ 37.18	48.96 $\pm$ 31.43	46.18 $\pm$ 29.30*	159.76 $\pm$ 90.90	127.35 $\pm$ 65.71*

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 8 两组 IgA 肾病单纯性血尿患者治疗前后安全性指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison of safety indexes before and after treatment in two groups of patients with IgA nephropathy simple hematuria($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	谷草转氨酶/(U·L $^{-1}$)		谷丙转氨酶/(U·L $^{-1}$)		血清总蛋白/(g·L $^{-1}$)		甘油三酯/(mmol·L $^{-1}$)		血清总胆固醇/(mmol·L $^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	19.25 $\pm$ 8.26	19.07 $\pm$ 8.21	20.34 $\pm$ 9.50	22.37 $\pm$ 9.32	66.17 $\pm$ 4.25	66.69 $\pm$ 3.64	0.61 $\pm$ 0.36	0.61 $\pm$ 0.38	3.90 $\pm$ 0.77	3.71 $\pm$ 0.58
干预组	25	22.37 $\pm$ 8.15	22.11 $\pm$ 7.87	22.33 $\pm$ 8.60	20.54 $\pm$ 9.36	67.27 $\pm$ 3.79	67.16 $\pm$ 3.90	0.71 $\pm$ 0.35	0.69 $\pm$ 0.34	3.75 $\pm$ 0.72	3.60 $\pm$ 0.57

组别	例数/例	低密度脂蛋白/(mmol·L $^{-1}$)		高密度脂蛋白/(mmol·L $^{-1}$)		血压(收缩压)/mmHg		血压(舒张压)/mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	1.85 $\pm$ 0.83	1.99 $\pm$ 0.93	1.38 $\pm$ 0.38	1.55 $\pm$ 0.41	114.60 $\pm$ 4.56	111.52 $\pm$ 6.12	74.08 $\pm$ 6.08	72.20 $\pm$ 6.57
干预组	25	2.05 $\pm$ 0.78	2.09 $\pm$ 0.80	1.53 $\pm$ 0.40	1.64 $\pm$ 0.37	114.36 $\pm$ 4.41	111.32 $\pm$ 8.03	75.68 $\pm$ 1.26	79.08 $\pm$ 1.22

3 讨论

本研究以 IgA 肾病单纯性血尿常用治疗药物血尿安胶囊为阳性对照药, 观察肾病 II 号方治疗 IgA 肾病单纯性血尿的有效性和安全性。结果发现肾病 II 号

方的疗效与血尿安胶囊接近, 且对患者的临床症状和生存质量改善疗效更明显。

IgA 肾病单纯性血尿属于中医学“尿血”“肾风”“水肿”“腰痛”“虚劳”等范畴, 病机总属本虚

标实^[20]。肾病Ⅱ号方以熟地黄滋阴补肾，填精益髓；白茅根凉血止血，清热利尿。著名医家张锡纯以熟地黄、白茅根配伍，一温一凉，一补一清，相互制约，相互为用，常将其作为药对使用。二者合用滋阴凉血止血，并且该药对剂量近全方总剂量的三分之一，为君药^[21]。山药补脾益肾，又能固肾；山茱萸补养肝肾，又能涩精；大蓟、小蓟凉血止血，散瘀利尿，四药共用为臣。煅牡蛎敛阴固涩，炙甘草调和诸药，分别为佐药和使药^[22]。全方八药合用，共奏清热利湿，凉血止血，补脾滋肾之功。

本试验表明，肾病Ⅱ号方的临床总有效率为 88%(22/25)，血尿安胶囊为 96%(24/25)，差异无统计学意义($P>0.05$)。肾病Ⅱ号方和血尿安胶囊均能有效改善 IgA 肾病单纯性血尿患者的临床症状及体征，两组患者治疗后的中医证候积分、尿红细胞计数、D-二聚体等主要疗效指标均显著下降。肾病Ⅱ号方在降低血尿方面略逊于血尿安胶囊，但肾病Ⅱ号方在患者自诉症状(包括中医证候积分和生存质量评估等)和 D-二聚体水平改善等方面有一定的优势。经肾病Ⅱ号方治疗后患者在生理机能、躯体疼痛、一般健康状况、精神健康、社会功能、精力、健康变化等生存质量维度的得分显著高于血尿安胶囊，说明肾病Ⅱ号方能显著提高患者的生存质量。D-二聚体是纤维蛋白降解产物，水平升高说明体内存在高凝状态和继发性的纤维蛋白溶解亢进^[23-25]。已有研究^[26]表明，大多数 IgA 肾病患者存在 D-二聚体升高的现象。本研究显示，肾病Ⅱ号方可显著降低患者的 D-二聚体水平，且效果优于对照组，这可能与肾病Ⅱ号方可调节红细胞免疫功能、降低纤维蛋白原有关。这也与本课题组前期研究结果^[12]一致。

血清炎症指标检测结果显示，与治疗前相比，血尿安胶囊可显著降低患者的血清 IL-6 和 TNF- α 水平，肾病Ⅱ号方可显著降低患者的血清 MCP-1 和 TNF- α 水平。IL-6 是一种可以促进 B 细胞分化和 T 细胞活化的多功能细胞因子^[27]；MCP-1 是一种促炎趋化因子，当肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞等正常肾脏组织中的细胞受到一定刺激后，均可表达 MCP-1^[28]；TNF- α 是一种促炎细胞因子，其通过诱导细胞的炎症反应介导器官损伤^[29-30]。上述炎症因子在 IgA 肾病患者血清中显著升高^[31-33]。欧阳瑶等^[34]研究显示，在头孢他啶治疗的基础上增加血尿安胶囊，可有效降低尿路感染患者的血清 IL-6 和 TNF- α 水平。这与本研究结果基本一致。药理研究已证

明，肾病Ⅱ号方中的君药、臣药及其活性成分可有效降低病理状态下 MCP-1 和 TNF- α 的水平。其中山药多糖可下调糖尿病肾病大鼠肾组织 MCP-1 的 mRNA 水平，并减轻肾损伤^[35]；山茱萸新苷可抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠的中枢神经系统 MCP-1 表达以改善神经功能^[36]；熟地黄多糖通过下调 TNF- α 抑制鼻咽癌的增殖和转移^[37]；山药-白茅根药对可以改善肾功能和肾组织病理学改变，并抑制肾脏 TNF- α 的表达，从而预防造影剂引起的急性肾损伤^[38]；山茱萸有效部位环烯醚萜苷对 D-半乳糖胺联合 TNF- α 造成的肝细胞损伤具有保护作用^[39]。由此可见，肾病Ⅱ号方可能是通过多成分多靶点发挥治疗 IgA 肾病的作用。

综上所述，肾病Ⅱ号方对 IgA 肾病单纯性血尿患者的疗效肯定，其在降低中医证候积分、尿红细胞计数、D-二聚体的同时，还能改善生存质量、降低血清 MCP-1 和 TNF- α 的水平；并且对肝肾功能和血脂、血压等没有影响，具有较好的安全性，值得在临床上推广运用。

参考文献:

- [1] STANLEY J C, DENG H. Progress in pathogenesis of immunoglobulin a nephropathy[J]. *Cureus*, 2020, 12(6): e8789.
- [2] MAIXNEROVA D, TESAR V. Emerging modes of treatment of IgA nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9064.
- [3] PERŠE M, VEČERIĆ-HALER Ž. The role of IgA in the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6199.
- [4] MORIYAMA T, TANAKA K, IWASAKI C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1 012 patients at a single center in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91756.
- [5] 刘欢欢. IgA 肾病单纯性血尿患者肾脏病理特点分析[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [6] 冒慧敏. 单纯性血尿型 IgA 肾病血尿程度与临床指标、病理及中医证候的相关性[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [7] COPPO R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(3): 360-366.
- [8] ZHANG C, ZENG X H, LI Z X, et al. Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions[J]. *Transl Res*, 2015, 166(2): 134-144.
- [9] 王高强, 李珺, 杨盼, 等. 化止利膏治疗肝肾阴虚型 IgA 肾病血尿的临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(17): 1830-1833, 1838.
- [10] 魏敏, 赵晓山, 孙晓敏, 等. 表现为孤立性血尿的 IgA 肾病 36 例临床分析[J]. *热带医学杂志*, 2009, 9(10): 1149-1150.
- [11] 魏敏, 赵晓山, 孙晓敏, 等. 罗仁教授诊治肾性血尿经验介绍[J]. *新中医*, 2008, 40(7): 10.
- [12] 魏敏, 赵晓山, 孙晓敏, 等. 肾病Ⅱ号方对单纯性血尿型 IgA 肾病红

- 细胞免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(9): 19-21.
- [13] 魏敏, 孙晓敏, 赵晓山, 等. 肾病Ⅱ号方对单纯血尿型IgA肾病氧化应激的影响[J]. 新中医, 2011, 43(1): 77-79.
- [14] 郑维, 耿晓东, 吴锦. IgA肾病发病机制及相关生物标记物的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(6): 550-555.
- [15] 梅长林, 余学清. 内科学: 肾脏内科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 73.
- [16] 陈香美, 邓跃毅, 谢院生. IgA肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 583-585.
- [17] 孙晨, 马建, 赵娜. 姜桂益癭汤治疗脾肾阳虚型桥本氏甲状腺功能减退症的临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(1): 15-18.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [19] 方积乾. 生存质量测定方法及应用[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 302.
- [20] 龙萍, 黄雪霞, 李炯汾, 等. IgA肾病的中西医结合治疗进展[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(8): 115-117.
- [21] 刘华熙, 吕智豪, 田春阳, 等. 基于网络药理学探讨肾病Ⅱ号方君药对治疗IgA肾病血尿的作用机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(4): 334-343.
- [22] 欧阳文坤, 田春阳, 刘华熙, 等. 肾病Ⅱ号方对IgA肾病大鼠肠道菌群的调节作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4): 1274-1285.
- [23] HE X K, YAO F, CHEN J, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1830.
- [24] CREEL-BULOS C, LIU M, AULD S C, et al. Trends and diagnostic value of D-dimer levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(46): e23186.
- [25] NYBO M, HVAS A M. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(8): 568-573.
- [26] 张继超, 张英才, 刘静, 等. 血D-二聚体与24 h尿蛋白在IgA肾病中的临床研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(3): 288-290.
- [27] DANESHMAND A, KERMANSHAH H, SEKHAVATI M H, et al. Antimicrobial peptide, cLF36, affects performance and intestinal morphology, microflora, junctional proteins, and immune cells in broilers challenged with *E. coli*[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14176.
- [28] NI F F, ZHANG Y C, PENG X X, et al. Correlation between osteoarthritis and monocyte chemotactic protein-1 expression: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 516.
- [29] USCÁTEGUI Y L, DÍAZ L E, GÓMEZ-TEJEDOR J A, et al. Candidate polyurethanes based on Castor oil (*Ricinus communis*), with polycaprolactone diol and chitosan additions, for use in biomedical applications[J]. Molecules, 2019, 24(2): 237.
- [30] NINOMIYA K, CHAIPECH S, KUNIKATA Y, et al. Quantitative determination of stilbenoids and dihydroisocoumarins in shorea roxburghii and evaluation of their hepatoprotective activity[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 451.
- [31] ZHAI Y L, LONG X Q, GAO J G, et al. Elevated endostatin expression is regulated by the pIgA immune complex and associated with disease severity of IgA nephropathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(1): 31-40.
- [32] HAN S Y, JEONG K H, IHM C G, et al. Serum interferon- γ and urinary monocyte chemoattractant peptide-1 are important factors in the pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy[J]. Kidney Res Clin Pract, 2021, 40(1): 69-76.
- [33] ZHANG J J, MI Y M, ZHOU R W, et al. The TLR4-MyD88-NF- κ B pathway is involved in sIgA-mediated IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2020, 33(6): 1251-1261.
- [34] 欧阳瑶, 杨小红, 肖嘉欣, 等. 血尿安胶囊联合头孢他啶治疗尿路感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 794-797.
- [35] 黄凌, 谢少芳, 张丽. 山药多糖对糖尿病肾病大鼠肾功能及肾MCP-1表达的影响[J]. 中国热带医学, 2013, 13(12): 1456-1459.
- [36] 张荣博, 徐彬, 朱敏姿, 等. 山茱萸新苷对EAE中枢神经系统MCP-1表达及CD68阳性细胞浸润的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(6): 482-487.
- [37] 李哲, 刘树佳, 陈进杰, 等. 熟地黄多糖靶向TNF- α /STAT3通路抑制鼻咽癌增殖转移的机制[J]. 广东医学, 2018, 39(22): 3305-3309.
- [38] 程柄又. 山药-白茅根药对对造影剂肾病大鼠肾脏TNF- α 、NF- κ B表达影响的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [39] 马艳霞, 吴勉华, 姜泽群, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对D-GalN/TNF- α 损伤肝细胞的保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 118-122.

(编辑: 梁进权)