



加味四君子汤对肾病综合证的改善作用及机制

关晓东^{1,2},黄哲慧²,刘锐³

(1. 美年大健康集团慈铭北京望京门诊部,北京 100102;2. 昌平政和中医医院,北京 102299;

3. 沈阳普德中医医院中医科,辽宁 沈阳 110001)

摘要:目的 探讨加味四君子汤对肾病综合证的改善作用及机制。方法 纳入2021年3月—2023年6月医院收治的60例肾病综合征患者为该次研究对象,以随机数表法分为观察组($n=30$)与对照组($n=30$)。对照组进行常规治疗,观察组同时联合加味四君子汤进行治疗。对比两组患者的中医证候积分、24 h蛋白尿(24HUPQ)、尿微量白蛋白(MALB)、免疫功能指标(CD_3^+ 、 CD_4^+)、炎症因子水平(IL-6、TNF- α)及不良反应情况。结果 两组中医证候积分经治疗后均明显下降,且观察组下降幅度更大($P<0.05$);治疗后观察组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平明显高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组24HUPQ明显低于对照组,ALB明显高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组($P<0.05$);对照组不良反应发生率8.70%,观察组不良反应发生率为12.00%,两组无明显差异($P>0.05$)。结论 加味四君子汤有助于提升肾病综合证的治疗效果,减轻患者的症状,其机制可能与免疫调节及抑制炎症反应有关。

关键词:加味四君子汤;肾病综合征;疗效;作用机制

中图分类号:R256.5

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)11-0092-03

The Improvement Effect and Mechanism of Jiawei Sijunzi Decoction (加味四君子汤) on Nephrotic Syndrome

GUAN Xiaodong^{1,2}, HUANG Zhehui², LIU Rui³

(1 Health-100 Group Co., Ltd, ciming Beijing Wangjing outpatient department, Beijing 100102;

2. Changping Zhenghe Chinese Medicine Hospital, Beijing 102299, China;

3. Shenyang Pude Chinese Medicine Hospital, Shenyang 110001, Liaoning, China)

Abstract: *Objective* To explore the improving effect and mechanism of Jiawei Sijunzi Decoction (加味四君子汤) on nephrotic syndrome. *Methods* 60 patients with nephrotic syndrome admitted to the hospital from March 2021 to June 2023 were included in this study. They were randomly divided into the observation group ($n=30$) and the control group ($n=30$). The control group received routine treatment, while the observation group was also treated with Jiawei Sijunzi Decoction. Compare the TCM syndrome score, 24 h proteinuria (24HUPQ), urinary microalbumin (ALB), immune function index (CD_3^+ , CD_4^+), and inflammatory factor level (IL-6, TNF- α) of the two groups And adverse reactions. *Results* The scores of TCM syndromes in the two groups decreased significantly after treatment, and the decrease was greater in the observation group ($P<0.05$); After treatment, the levels of CD_3^+ and CD_4^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), after treatment, 24HUPQ in the observation group was significantly lower than that in the control group, and ALB was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$), IL-6 and TNF- α in the observation group after treatment. The level was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), the incidence of adverse reactions was 8.70% in the control group and 12.00% in the observation group, with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). *Conclusion* Jiawei Sijunzi Decoction is helpful to improve the therapeutic effect of nephrotic syndrome and relieve the symptoms of patients. *Conclusion* Jiawei Sijunzi Decoction is helpful to improve the therapeutic effect of nephrotic syndrome and relieve the symptoms of patients. Its mechanism may be related to immune regulation and inhibition of inflammatory reaction.

Keywords: Jiawei Sijunzi Decoction (加味四君子汤); nephrotic syndrome; efficacy; mechanism

基金项目:北京市平谷区卫生健康委科研项目 (pgwjw2019-3)

作者简介:关晓东(1975-),男,北京人,副主任医师,学士,研究方向:中医基础理论,中医肾病。

通讯作者:刘锐(1974-),女,辽宁沈阳人,主治医师,学士,研究方向:中医肾病,中医内分泌。E-mail:1530414860@qq.com。



肾病综合征是一类由多种病理因素引起的肾小球病变,临床表现主要有高尿蛋白、低血浆白蛋白以及水肿等^[1-2]。目前,主要通过激素类药物进行治疗,能够有效改善蛋白尿,减轻炎症反应,但易产生依赖性,不良反应较大,病情易反复,患者预后不够理想^[3-4]。中医学认为肾病综合征属“水肿”“腰痛”等范畴,认为主要由脾肾阳虚、气滞血瘀所致,可通过温阳利水、活血化瘀等原则进行辨证治疗^[5]。相关研究表明加味四君子汤含有良好的温肾健脾、祛湿消肿作用,对治疗肾病综合征具有一定的辅助作用^[6-7]。本研究对加味四君子汤对肾病综合征的改善作用及机制进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2021年3月—2023年6月医院收治的60例肾病综合征患者为本次研究对象。随机分为对照组与观察组各30例。对照组男17例,女13例,年龄32~63岁,平均(48.29±3.15)岁,病程1~7年,平均(3.24±1.18)年,观察组男16例,女14例,年龄31~65岁,平均(49.12±3.32)岁,病程2~8年,平均(3.28±1.21)年。两组一般资料具有可比性($P>0.05$)。该研究符合赫尔辛基宣言,获得医院伦理学会审批同意(2019pz0158)。

1.2 纳入标准

符合诊断标准^[8]:经实验室指标检查,每日尿蛋白 >3.5 g,血浆白蛋白 <30 g/L,存在水肿,腰酸等临床表现;年龄18~65岁;对本次所用药物耐受;精神状态尚可,依从性好,配合度高;签订知情同意文件。

1.3 排除标准

严重肝肾功能不全;溃疡或感染;凝血功能障碍或其他血液系统疾病;具有严重过敏史;临床资料遗失或不完整的患者;妊娠期、哺乳期妇女、肿瘤患者。

1.4 剔除标准

未按医嘱服用药物,影响疗效判定者;不良反应严重,无法继续接受治疗者;要求自行退出者。

1.5 治疗方法

患者入院后均给予常规检查,纠正患者水电解质平衡,并指导患者低盐、低钠饮食,叮嘱患者注意休息。

1.5.1 对照组 常规治疗。醋酸泼尼松,1~2片/次,3次/d,给予足量治疗,每2~3周药量减至原来90%,减至10 mg/d后,不再减量,维持治疗。连续用药3个月。

1.5.2 观察组 同时联合加味四君子汤进行治疗。药用党参15 g,北黄芪15 g,黄芪15 g,白术10 g,白茯苓10 g,川芎10 g,罂粟壳6 g,甘草6 g,绞股蓝20 g,浓煎200 mL,1剂/D,早晚温服。连续用药3个月。

1.6 观测指标

患者入院后,于治疗前后清晨抽取空腹外周静脉血5 mL,5000 r/min离心10 min,弃去沉淀取上清,加适量柠檬酸钠抗凝,置-80℃储存,备用。

中医证候积分。对患者中医证候表现进行评估,针对浮肿,乏力、腰酸,大便稀溏等症状轻重程度进行评分,积分越高,病情越重。

24 h蛋白尿(24HUPQ)及尿微量白蛋白(MALB)。采用免疫比浊法测定患者治疗前后24HUPQ含量,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定ALB含量。

免疫功能指标(CD_3^+ 、 CD_4^+)。采用流式细胞技术测定治疗前后患者外周血中 CD_3^+ 、 CD_4^+ 含量。

炎性因子。采用ELISA法测定两组患者血清中白细胞介

素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,操作严格按照说明书进行。

不良反应。对两组患者不良反应情况进行监测,并进行对比分析。

1.7 统计学方法

采用SPSS 26.00统计学软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肾病综合征患者中医证候积分比较

治疗后,两组中医证候积分均降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组肾病综合征患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	30	19.86±4.17	12.13±3.25 ^a
对照组	30	20.13±4.21	15.74±3.62 ^a
t 值		0.250	4.064
P 值		0.804	<0.001

注:a与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组肾病综合征患者24HUPQ、MALB水平比较

治疗后,两组24HUPQ均降低($P<0.05$),MALB均升高($P<0.05$),观察组24HUPQ低于对照组($P<0.05$),MALB高于对照组。见表2。

表2 两组肾病综合征患者24HUPQ、MALB水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24HUPQ		MALB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	5.12±1.79	0.95±0.07 ^a	21.39±3.98	32.75±4.94 ^a
对照组	30	5.36±1.81	1.76±0.15 ^a	20.54±4.23	27.82±3.67 ^a
t 值		0.516	26.802	0.802	4.388
P 值		0.608	<0.001	0.426	<0.001

注:a与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组肾病综合征患者免疫指标比较

治疗后组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 含量均上升($P<0.05$),观察组高于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组肾病综合征患者免疫指标比较($\bar{x} \pm s$) 单位:%

组别	例数	CD_3^+		CD_4^+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	59.43±4.86	73.19±7.85 ^a	40.32±4.64	48.41±5.27 ^a
对照组	30	60.75±4.92	66.21±7.13 ^a	38.95±4.71	42.18±5.56 ^a
t 值		1.045	3.605	1.135	4.454
P 值		0.300	<0.001	0.261	<0.001

注:a与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组肾病综合征患者炎性因子比较

治疗后,两组IL-6、TNF- α 水平均低于治疗前,观察组均低于对照组($P<0.05$)。见表4。

表4 两组肾病综合征患者炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$		TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	4.52±1.31	2.64±0.92	22.18±3.64	13.93±2.76
对照组	30	4.48±1.27	3.25±1.01	22.49±3.72	17.81±3.53
t 值		0.120	2.446	0.326	4.743
P 值		0.905	0.018	0.745	<0.001



2.5 两组肾病综合征患者不良反应比较

对照组中出现2例不良反应,不良反应发生率为8.00%,观察组中出现3例不良反应,不良反应发生率为12.00%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

肾病综合征患者肾小球基底膜存在损伤,肾小球滤过功能受损,大量蛋白质进入尿液,常存在不同程度的水肿^[9]。发病机制较为复杂,根据其病因可分为原发性及继发性两种,其中以原发性肾脏综合征为主^[10]。近年来,随着社会压力的加剧及饮食结构的改变,肾病综合征发病率不断升高,且呈年轻化趋势,成为临床重点关注的疾病之一^[11-12]。若不进行及时干预,可能会出现引发尿毒症、肾功能衰竭,严重影响患者身体健康^[13]。

目前,临床仍缺少治愈肾病综合征的有效方法,主要通过激素类药物或免疫抑制剂等控制临床症状,延缓病情进展^[14]。醋酸泼尼松为治疗肾病综合征常用的药物之一,为肾上腺皮质激素,能够有效地抑制炎症介质的释放,减轻炎症反应,同时能够有效地促进蛋白质的生物转化,可有效地缓解患者临床症状^[15-16]。在肾病综合征的治疗中发挥着重要的作用,但长期用药易引发不良反应,临床应用具有一定局限性^[17]。如何改善肾病综合征治疗效果,降低激素类药物的不良反应,提高患者的预后,是急需解决的问题。

中医学多将肾病综合征称之为“水肿”,在《黄帝内经》《丹溪心法》等医学著作中均对该病有所记载,认为是由外邪侵袭,脏腑失调所致,系水肿之病^[18]。目前,虽然对肾病综合征病机尚未达成共识,但大多数医学专家认为肾病综合征的发生、发展与脾肾两脏关系密切,其病机为脾肾亏虚。脾主运化,负责输布水液精微,若脾脏功能停滞,则无法运化水液,机体失养。肾脏主水,负责体内水气分布,维持水液代谢,调控二便,若肾脏失司,水气无法正常运转,易出现排泄障碍,出现小便不利、水肿。主要通过温脾补肾进行治疗^[19]。

加味四君子汤为传统的中药方剂之一,由多种中药成分组成,具有良好的行气、消肿效果。方中党参具有补气、健脾、生津之功效;北黄芪具有补气升阳、生血行滞之功效;黄芪具有健脾补中、益卫固表之功效;白术具有健脾益气、燥湿利水之功效;白茯苓具有利水渗湿、益脾和胃之功效;川芎具有活血祛瘀之功效;罂粟壳具有收敛固气之功效;甘草具有补脾益气之功效,绞股蓝具有消炎解毒之效。诸药合之,全方配伍可有效发挥健脾益肾、利水化湿的作用,对改善肾病综合征患者临床症状,具有积极的作用^[20]。探究其药理作用机制,可能主要通过免疫调节及抑制炎症反应发挥作用。

本次研究中,观察组的中医证候积分明显低于对照组,说明加味四君子汤有助于改善患者的症候表现。 CD_3^+ 、 CD_4^+ 为重要的免疫细胞,其含量水平能够在一定程度上反映患者的免疫功能。观察组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平明显高于对照组;说明加味四君子汤有助于改善患者的免疫功能,增强免疫力。观察组IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组,这主要与加味四君子汤能够抑制机体炎症反应有关。对照组中出现2例不良反应,观察组中出现3例不良反应,两组不良反应发生率无明显差异,说明加味四君子汤在提升肾病综合征治疗效果的同时,并未增加不良反应的发生,具有一定的安全性。

综上所述,加味四君子汤有助于提升肾病综合征的治疗效果,减轻患者的症状,促进患者恢复。其机制可能与免疫调节及抑制炎症反应有关。该研究对指导肾病综合征治疗具有重

要意义。

参考文献

- [1] 董征艳,王伊楠,郭宇航,等.四君子汤不同提取物干预糖尿病肾损伤的实验研究[J].山西医科大学学报,2020,51(10):1086-1092.
- [2] 雷蕾,熊维建,杨敬,等.国医大师郑新“肾病三因论”治疗肾病综合征浅析[J].中华中医药杂志,2020,35(2):709-710.
- [3] 于群,占婧,杨波.杨洪涛经方辨治肾病综合征并发急性肾损伤疗效案4则[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(5):381-383.
- [4] HAMPSON KJ, GAY ML, BAND ME. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management[J]. Nutr Clin Pract, 2021, 36(2):331-343.
- [5] 董蓉芸.雷公藤多甙在肾病综合征治疗的效果及对改善尿蛋白等肾功能指标的作用评价[J].重庆医学,2021,50(1):287-288.
- [6] 陈虹,陈敏,郑京.基于“浊毒理论”探讨加味四君子汤对肾病综合征的治疗[J].中国医药科学,2021,11(23):31-34.
- [7] 许焯,远方,李志明.四君子汤对慢性肾脏病模型小鼠骨骼肌萎缩影响及其作用机制[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(4):27-31.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:621.
- [9] ZHAO J, LIU Z. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(4):569-579.
- [10] 谢莉,郑淑英,胡银萍,等.焦点解决短程护理干预对肾病综合征患者激素用药依从性及负面情绪的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(1):53-54.
- [11] 冯小华,王婷婷,张瑞,城,等.G试验与血清学指标对长期糖皮质激素治疗肾病综合征患者肺部感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2020,30(17):2637-2641.
- [12] MALAKASIOTI G, IANCU D, TULLUS K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(6):1353-1364.
- [13] TIAN SW, ZHANG YL, WANG B, et al. Clinical efficacy and safety of modified Sijunzi decoction for the treatment of ulcerative colitis: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(4):23703.
- [14] 常美莹,张显.中医药治疗膜性肾病研究进展[J].世界中西医结合杂志,2021,16(6):1173-1176.
- [15] 许长胜,许汉斌,连其昌,等.低剂量低分子肝素钠联合醋酸泼尼松对原发性肾病综合征患儿血液高凝状态,肾功能及免疫球蛋白的影响[J].临床误诊误治,2021,34(9):29-34.
- [16] 陈元姝,滕强,吴丹,等.普恩复联合泼尼松对肾病综合征患者外周血象,微循环及肾功能的影响[J].解剖学杂志,2020,43(4):305-308.
- [17] 董君宇,王勃,贾玉涛,等.缬沙坦胶囊联合醋酸泼尼松片治疗原发性肾病综合征患儿的疗效及对肾功能及炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(2):307-310.
- [18] 王柳芸,张庚良,和欢,等.真武汤合四君子汤治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对血糖,肾功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(18):1949-1953.
- [19] 卢婉君,牛效清.四君子合温胆汤加减方治疗痛风性肾病的临床疗效观察[J].广州中医药大学学报,2021,38(4):690-696.
- [20] 胡溪,朱双益,高智.四君子汤加减联合西药治疗肾虚湿浊证CKD3~5期的疗效及对肾功能,钙磷代谢水平的影响[J].海南医学,2022,12(1):1537-1540.