

肾复康Ⅱ号联合氯沙坦钾 对IgAN伴肾小管间质纤维化患者 尿蛋白定量与中医证候积分的影响*

覃端¹, 田耘², 史健^{2△}

1 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2 陕西省中医医院肾病一科, 陕西 西安 710003

[摘要] 目的:探讨肾复康Ⅱ号联合氯沙坦钾片对免疫球蛋白A肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)伴肾小管间质纤维化患者尿蛋白定量与中医证候积分的影响及其相关性。方法:将80例IgAN伴肾小管间质纤维化患者分为对照组和试验组各40例,对照组予氯沙坦钾片治疗,试验组在对照组基础上予肾复康Ⅱ号胶囊,观察两组患者治疗12、24周后尿蛋白定量及治疗前后中医证候积分。结果:与治疗前比较,试验组治疗12、24周后尿蛋白定量下降($P < 0.05$),对照组治疗24周尿蛋白定量下降($P < 0.05$);与对照组比较,试验组治疗12、24周尿蛋白定量降低($P < 0.05$);治疗24周后试验组中医证候积分较治疗前降低($P < 0.05$)。结论:IgAN伴肾小管间质纤维化患者尿蛋白定量与中医证候积分之间存在相关性,尿蛋白定量及预后与中医证候、总有效率具有一致性。

[关键词] 免疫球蛋白A肾病; 间质纤维化; 尿蛋白定量; 中医证候; 肾复康Ⅱ号; 氯沙坦钾

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2024)01-0135-04

- 杂志, 2018, 27(9): 858-864.
- [4] 刘鑫, 孔屹, 冯妍, 等. 中药联合舍曲林对首发抑郁症患者的临床疗效及对血清细胞因子的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(6): 1018-1020.
- [5] 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: 90-92.
- [6] 中华医学会精神科分会. CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 243-244.
- [7] 朱宁, 赵伟丽, 朱洪山, 等. 重复经颅磁刺激联合盐酸帕罗西汀对卒中后抑郁症患者治疗效果观察[J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2431-2434.
- [8] 董强利, 万平, 孙金荣, 等. 抑郁症缓解期患者认知功能特征前瞻性研究[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(3): 182-186.
- [9] 王健, 李雅茜, 王洪斌. 甘麦大枣汤联合艾司西酞普兰治疗抑郁症的疗效及安全性观察[J]. 西部中医药, 2022, 35(7): 76-79.
- [10] 王庆梅, 李博, 佟影等. 叙事护理联合穴位按摩对脑卒中后抑郁患者抑郁、焦虑及生活质量的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(2): 113-116.
- [11] 刘兰兰, 黄兵, 耿翊宁, 等. 针刺膻中穴对中风后抑郁症患者心理状态及神经功能的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(4): 131-134.
- [12] 王建婷, 王上, 刘松林, 等. 基于整合药理学平台的柴胡-黄芩药对抗抑郁的分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1323-1330.
- [13] 徐德毅, 赵洁. 加味柴胡龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效及对患者血清炎症因子、生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1303-1305.
- [14] 刘波, 叶友宝. 加味柴胡汤辅助帕罗西汀治疗抑郁症及对血清IL-2和TNF- α 水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 239-242.
- [15] WIBERG S, HASSAGER C, STAMMET P, et al. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest-ATM-trial substudy [J]. PLoS One, 2017, 12(1): 168894.
- [16] 李艳艳, 刘治港, 陈力, 等. 帕罗西汀配合高频重复经颅磁刺激对老年难治性抑郁症患者认知功能及MBP和NSE的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(1): 12-15.
- [17] 秦碧勇, 戴立磊, 郑艳. 重复经颅磁刺激对老年抑郁症患者临床症状及自杀意念的疗效[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(1): 97-101.

收稿日期: 2023-08-08

作者简介: 李静(1979—), 女, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 精神心理疾病的中西医临床及发病机制研究。E-mail: gjjyyx1@163.com。

Effects of *Shenfukang* II and Losartan Potassium on Urine Protein Quantification and TCM Syndrome Integrals in Patients with IgAN and Tubulointerstitial Fibrosis

QIN Duan¹, TIAN Yun², SHI Jian^{2Δ}

1 First Clinical Medical School, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2 First Nephropathy Department, Shaanxi Provincial TCM Hospital, Xi'an 710003, China

Abstract Objective: To explore the influence of *Shenfukang* II and losartan potassium on urine protein quantification and TCM syndrome integrals in patients with IgAN and tubulointerstitial fibrosis and its relationship. Methods: Eighty IgAN patients with tubulointerstitial fibrosis were allocated to the control group and the experiment group with 40 cases in each group, the control group was treated by Losartan Potassium tablets, and the experiment group was given *Shenfukang* II on the foundation of Western medicine, after 12 and 24 weeks of the treatment, to observe urine protein quantification and TCM syndrome integrals before and after the treatment. Results: Compared with before treating, urine protein quantification was decreased in the experiment group after 12 and 24 weeks of treatment ($P<0.05$), urine protein quantitative was lowered after 24 weeks of treatment in the control group ($P<0.05$); Compared with the control group, urine protein quantification was reduced in the experiment group after 12 and 24 weeks of treatment ($P<0.05$). TCM syndrome integrals were reduced in the experiment group after 24 weeks of treatment ($P<0.05$). Conclusion: Urine protein quantification is related to TCM syndrome integrals in patients with IgAN and tubulointerstitial fibrosis, urine protein quantification and the prognosis are consistent with TCM syndromes and total effective rate.

Keywords IgAN; tubulointerstitial fibrosis; urine protein quantification; TCM syndrome integrals; *Shenfukang* II; losartan potassium

免疫球蛋白A肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)是原发性肾小球疾病最常见的类型之一,是以免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区上的原发性肾小球疾病^[1]。IgAN的主要临床表现为反复发作的镜下血尿或肉眼血尿,伴或不伴蛋白尿、高血压及肾功能不全。IgAN的发病机制尚未明确,高血压、肾小球硬化、肾间质纤维化是能否导致IgAN进展的主要因素^[2]。IgAN的治疗目前以优化治疗(控制血压和蛋白尿)或免疫治疗(激素联合免疫抑制剂)为主,以稳定肾功能,延缓或逆转肾纤维化^[3]。肾间质纤维化是IgA肾病病情进展到终末期的主要病理过程。肾间质纤维化的原因主要与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增多、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal

transition, EMT)、细胞凋亡、血管紧张素系统活性升高、氧化应激作用及各种细胞因子作用等有关。延缓肾间质纤维化可有效阻止IgAN发展。24 h尿蛋白定量可以最便捷、最迅速捕捉肾脏损伤程度。而最大程度减少尿蛋白定量是减缓肾脏损伤最有效的方式。肾复康II号胶囊为陕西省中医医院院内制剂。本研究探讨肾复康II号胶囊联合氯沙坦钾片对IgAN伴肾小管间质纤维化患者尿蛋白定量与中医证候的影响及其相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将2019年1月至2020年1月于陕西省中医医院接受治疗的80例IgAN患者按就诊顺序与单盲随机方法分成对照组和试验组各40例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数	性别[男(例)/女(例)]	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)	尿蛋白定量(g, $\bar{x}\pm s$)
试验组	40	24/15	42.05 $\pm$ 13.67	7.42 $\pm$ 2.2	1.34 $\pm$ 0.25
对照组	40	25/16	43.08 $\pm$ 11.15	7.1 $\pm$ 2.4	1.31 $\pm$ 0.11

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参考《IgA肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南》^[4]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中肺(脾)肾气虚及血瘀

证标准。

1.2.2 西医诊断标准 参照《内科学》^[6]及《肾脏病学》IgA肾病诊断标准^[7]。病理诊断标准参照1995年世界卫生组织肾小球疾病组织学分型修

订方案^[8]及2001年全国肾活检病理诊断研讨会制订的《肾活检病理诊断标准指导意见》^[9]。

1.3 纳入标准 1)年龄18~75岁;2)肾脏活检后被确诊为IgA肾病Lee氏分级(Ⅱ~Ⅳ级),牛津分型(间质小管纤维化T0:25%~50%);3)24 h蛋白尿<1.5 g/d,肌酐清除率>60 mL/(min·1.73 m²);4)本研究前未用过激素和(或)免疫抑制剂治疗。本研究经医院伦理委员会准许[(2021)伦理意见号(106)号],患者及家属知情并签订了知情同意书。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 在对照组患者口服氯沙坦钾片(科素亚,杭州默河东制药有限公司,国药准字J20180006,规格:100 mg)每日1次,每次100 mg。

1.4.2 试验组 在对照组基础上口服肾复康Ⅱ号胶囊(陕西省中医医院院内制剂,批号:20111008,药物组成:山萸肉、炒杜仲、菟丝子、金樱子、淫羊藿、醋鳖甲、王不留行、姜黄、僵蚕、赤芍、莪术)每次5粒,每日3次。

两组患者均连续治疗24周,服药期间均禁酒,注意休息。

1.5 观察指标

1.5.1 24 h尿蛋白定量 在治疗前、治疗第12周、第24周分别检测两组患者24 h尿蛋白定量。

1.5.2 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]对患者治疗前、后中医证候进行评估,针对双下肢水肿、倦怠乏力、腰酸、尿浊等症状轻重程度进行评分。

1.5.3 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]制定疗效标准,显效:中医症状量化积分减少≥70%;有效:30%≤中医症状量化积分减少<70%;无效:中医症状量化积分减少<30%。

1.6 统计学方法 采用Epidata 3.0录入数据,采用SPSS 20.0统计软件分析数据,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 24 h尿蛋白定量 治疗12、24周,试验组24 h尿蛋白定量较治疗前下降($P < 0.05$);治疗24周,对照组24 h尿蛋白定量较治疗前下降($P < 0.05$);组间比较,试验组12周、24周尿蛋白定量较对照组降低($P < 0.05$)。见表2。

2.2 中医证候积分 治疗后试验组患者中医证候总积分降低($P < 0.05$),试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 临床疗效 治疗24周后,试验组显效10例(25.0%)、有效21例(52.5%)、无效9例(22.5%),总

表2 两组患者24 h尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s$) g

组别	例数	治疗0周	治疗12周	治疗24周
试验组	40	1.18 ± 0.19	0.93 ± 0.14 ^{*△}	0.63 ± 0.11 ^{*△}
对照组	40	1.31 ± 0.11	1.24 ± 0.16	0.95 ± 0.09 [*]

注:*表示与0周比较, $P < 0.05$;△表示与对照组比较, $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	总积分
试验组	40	治疗前	25.63 ± 3.74
		治疗后	11.30 ± 2.54 ^{*△}
对照组	40	治疗前	26.32 ± 3.52
		治疗后	15.23 ± 3.13 [*]

注:*表示与治疗前比较, $P < 0.05$;△表示与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

有效率为77.5%(31/40);对照组显效9例(22.5%)、有效17例(42.5%)、无效14例(3.5%),总有效率为65.0%(26/40),试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 不良反应 两组患者在治疗过程中均无不良反应及毒副作用发生。

3 讨论

现代临床医学针对大量蛋白尿IgAN的主要治疗以强化降血压为主,通过血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,扩张出球小动脉,降低肾小球内高压、高灌注及高滤过,进而减少尿蛋白^[10],经过上述治疗仍然出现大量蛋白尿和血尿患者,可根据患者具体情况使用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,能有效逆转局灶纤维化等病理进程,防止肾组织纤维化^[11],免疫抑制药物如环磷酰胺、吗替麦考酚酯、他克莫司等联合激素能够减缓渐进性IgAN进展^[12],延缓病情,改善临床预后,但同时激素联合免疫抑制剂的使用,也可带来新的问题,例如严重感染、停药后易复发、骨质疏松、血脂升高、肥胖等。因此不推荐无大量蛋白尿患者使用激素联合免疫抑制剂治疗。

肾脏纤维化中,肾小管上皮细胞合成的促炎因子会激活纤维细胞及系膜细胞,促使淋巴细胞和单核细胞浸润和小管上皮细胞向系膜细胞发生EMT^[13],且肾脏受损时,会产生大量ECM,血管床减少,残余肾单位减少,ECM持续沉积形成纤维瘢痕,造成肾实质塌陷^[14]。同时生长因子如转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 ,TGF- β_1)促使细胞周期停滞在G2/M期,通过诱导Smads信号通路及下游因子,抑制胶原降解,启动并调节

EMT过程,可直接刺激间质细胞,导致间质细胞DNA合成和复制,又能调节受损组织早期修复和再生,此外,TGF- β 还可促进ECM生成,介导ECM堆积,在血管纤维化反应中起重要作用^[15]。因此抑制肾小管上皮细胞分化及细胞外基质合成,可有效延缓肾脏纤维化及肾脏损伤。

肾复康II号胶囊由山萸肉、菟丝子、熟地黄、金樱子、淫羊藿、丹参、赤芍、川芎、黄芪、山药、王不留行、鳖甲(醋)等12味中药组成,肾复康II号是在治疗慢性肾脏病的临床经验基础上,结合中医基础理论研制而成的治疗慢性肾脏病的药物,具有益气活血、散结化瘀作用,可以有效保护患者肾脏功能。有学者^[16]发现肾复康II号可减轻肾间质纤维化模型大鼠肾脏局部TGF- β_1 表达从而减轻肾间质纤维化及肾小管损伤。肾复康II号胶囊基于IgAN本虚标实病机,本虚以肺脾肾气虚、阴虚为主,标实以水湿、瘀血为主。以补益脾肺肾之气,活血化瘀为切入点,加强扶正固本,突出补益正气,固护卫气,养脾益肾,活血化瘀的原则。本研究结合肾脏病理病变和患者临床表现,针对IgAN伴肾小管间质纤维化患者进行治疗,发现联合治疗可以有效减少尿蛋白,延缓肾功能损伤。尿蛋白定量检测具简单快捷、连续性追踪随访性高、可以多次反复等特点,成为诊断肾脏损伤的主要方式。张倩倩等^[17]对24例IgAN患者的回顾性研究表明蛋白尿转归与IgAN患者肾功能进展密切相关,尿蛋白是患者到达联合终点的独立危险因素。中药多成分、多靶点的药理作用可能是治疗IgAN的原因之一。

综上所述,与单纯氯沙坦钾治疗相比,氯沙坦钾联合肾复康II号治疗IgAN伴肾小管间质纤维化患者能够使其24h尿蛋白定量下降,中医证候积分下降,总有效率提高,因此,推测尿蛋白定量可用于预估IgAN病情,同时联合中医证候全面评估治疗效果,对IgAN诊治具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] LI L S, LIU Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies[J]. *Kidney International*, 2004, 66(3): 920-923.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南·肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 6.
- [3] 杨宏宇, 吕继成. IgA肾病的治疗进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(7): 551-554.
- [4] 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.

- [5] 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: 156-198.
- [6] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 944.
- [7] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 938-940.
- [8] CHURG J, BERNSTEIN J, GLASSOCK R J. Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 123(1): 80.
- [9] 邹万忠. 肾活检病理诊断标准指导意见[J]. *中华肾脏病杂志*, 2001(4): 270-274.
- [10] HUANG Y R, WEI Q X, WAN Y G, et al. Ureic clearance granule, alleviates renal dysfunction and tubulointerstitial fibrosis by promoting extracellular matrix degradation in renal failure rats, compared with enalapril[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(3): 1541-1552.
- [11] 费丹, 朱斌. IgA肾病的治疗进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(3): 277-279.
- [12] SHABAKA A, PÉREZ-FLORES I, CORTÉS J A, et al. De novo IgA nephropathy in a renal allograft[J]. *Exp Clin Transplant*, 2019, 17(4): 449-456.
- [13] LAWSON J, ELLIOTT J, WHEELER-JONES C, et al. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury[J]. *Vet J*, 2015, 203(1): 18-26.
- [14] CHEN W C, LIN H H, TANG M J. Regulation of proximal tubular cell differentiation and proliferation in primary culture by matrix stiffness and ECM components[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(6): 695-707.
- [15] GAO Y, YUAN D, GAI L, et al. Saponins from *Panax japonicus* ameliorate age-related renal fibrosis by inhibition of inflammation mediated by NF- κ B and TGF- β_1 /Smad signaling and suppression of oxidative stress via activation of Nrf2-ARE signaling[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(3): 408-419.
- [16] 史健, 刘建红, 程小红, 等. 肾复康II号对大鼠肾间质纤维化及转化生长因子- β 的影响[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(3): 99-101.
- [17] 张倩倩, 程晚霞. 蛋白尿转归对IgA肾病增生硬化型患者预后的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(2): 136-139.

收稿日期: 2023-05-06

*基金项目: 国家自然科学基金(81774123); 陕西省科技研发计划(S2018-YF-YBSF-0818)。

作者简介: 覃端(1995—), 女, 硕士学位。研究方向: 肾病的中医药防治。

△通讯作者: 史健(1970—), 女, 博士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 肾病的中医药防治。E-mail: health133@163.com。