

中西医结合治疗Ⅱ期特发性膜性肾病的临床研究

成晓萍¹* 史 健¹ 程小红¹ 李 平²

(1. 陕西省中医医院肾病科, 陕西 西安 710000; 2. 天津中医药大学, 天津 300300)

摘 要: **目的** 观察中西医结合治疗不同年龄段Ⅱ期特发性膜性肾病的临床疗效, 探讨适合不同年龄Ⅱ期特发性膜性肾病患者的中西医结合治疗方法。 **方法** 52 例经肾活检病理检查明确诊断为Ⅱ期特发性膜性肾病的患者, 按年龄分为老年组(60 岁以下)和非老年组(60 岁以上), 各 26 例。老年组予泼尼松 0.8 mg/(kg·d) 口服, 最大剂量每日 40 mg, 4~8 周后减量, 并每月静滴环磷酰胺 0.8 g; 非老年组予泼尼松 1.0 mg/(kg·d), 最大剂量每日 60 mg, 每月静滴环磷酰胺 1.0 g。此外两组均予中医辨证治疗。疗程 6 月, 观察两组疗效、治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、血脂、血凝、肾功能等指标的变化。 **结果** 老年组总有效率为 84.6%, 非老年组总有效率为 88.4%, 两组疗效比较无显著性差异($P > 0.05$)。两组治疗前后 24 小时尿蛋白定量、血浆白蛋白、血脂、D-二聚体等均有显著性差异(均 $P < 0.05$), 肾功能比较无显著性差异($P > 0.05$)。治疗 3 个月时两组 24 小时尿蛋白定量、血浆白蛋白比较, 非老年组较老年组显著改善($P < 0.05$)。 **结论** 中西医结合治疗Ⅱ期膜性肾病疗效肯定, 尤其对于老年患者是一种更优的治疗方法。

关键词: Ⅱ期特发性膜性肾病; 中西医结合治疗; 临床研究

中图分类号: R 692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)05-0050-03

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.05.020

特发性膜性肾病是中老年原发性肾病综合征患者最常见的病理类型^[1], 其中Ⅱ期膜性肾病又是膜性肾病最常见的病理分期。研究表明, 40% 的特发性膜性肾病可以进展至终末期肾脏病^[2]。现代医学治疗特发性膜性肾病主要予以激素和免疫抑制剂, 但上述药物副作用大、并发症多, 尤其是老年患者治疗难度更大, 更易出现药物的副作用, 如血糖升高、骨折、继发感染等。为了寻找更加有效、安全的治疗方法, 我们针对不同年龄患者采用不同的中西医结合治疗方案, 疗效显著, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究选取 2010 年 1 月~2014 年 1 月陕西省中医医院肾病科住院患者 52 例, 均行肾穿刺活检术, 肾脏病理诊断为Ⅱ期膜性肾病。60 岁以上为老年组, 共 26 例, 其中男 12 例, 女 14 例; 年龄 60~70 岁, 平均(65.8±5.1)岁; 病程 1 月~24 月, 平均(14.2±7.8)月。60 岁以下为非老

年组, 共 26 例, 其中男 12 例, 女 14 例; 年龄 30~60 岁, 平均(42.8±9.1)岁; 病程 3~26 月, 平均(13.2±7.0)月。两组患者除年龄外, 在性别、病程比较无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 诊断及纳入标准

1.2.1 西医诊断标准^[3] 符合肾病综合征诊断标准, 经肾脏病理明确诊断为特发性膜性肾病, 病理分期为Ⅱ期, 除外系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、糖尿病肾病、乙肝病毒相关性肾炎、肿瘤相关性肾病、药物等继发性膜性肾病; 排除有严重心脑血管并发症、合并感染、肝功能异常、妊娠患者。

1.2.2 中医辨证标准^[4] 参照《中药新药指导原则》中“慢性肾小球肾炎的中医证候诊断标准”, 由于服用激素后患者多表现为气阴两虚证、肝肾阴虚证等同时合并血瘀证、湿热证、湿浊证等, 故治以益气养阴或滋补肝肾阴精为法, 方以参芪地黄

* 作者简介: 成晓萍(1976-), 女, 副主任医师, 天津中医药大学在读博士, 研究方向: 中西医结合治疗肾脏病的临床及研究。

汤为主辨证加减。

1.3 治疗方法及疗效判断标准

1.3.1 西医基础治疗 老年组给泼尼松 0.8 mg/(kg·d)口服,最大剂量 40 mg/d,4~8 周后规律减量;每月住院静滴环磷酰胺 0.8 g;非老年组予泼尼松 1.0 mg/(kg·d)口服,最大剂量 60 mg/d,每月住院静滴环磷酰胺 1.0 g;两组均给低盐、优质中等量蛋白饮食;并同时给钙剂、骨化三醇、双嘧达莫等以及利尿、调脂、降血压等对症治疗。3 个月为 1 疗程,连续观察 2 个疗程。

1.3.2 中医辨证治疗 在西医治疗的基础上予中医辨证用药。以参芪地黄汤为主方:黄芪 30~50 g,党参 15~20 g,山药 15 g,山萸肉 15 g,熟地 15 g,当归 15 g,金樱子 15 g,芡实 15 g,丹皮 15 g,茯苓 15 g,泽泻 15 g,丹参 15 g。水湿盛者增茯苓用量至 30 g,加猪苓 15 g,白术 15 g,桂枝 10 g;湿热盛加薏苡仁 30 g,半枝莲 15 g,栀子 15 g;血瘀者加川芎 10 g,赤芍 15 g,水蛭 10 g,每日 1 剂水煎服,2 次/日,早晚分服。连续观察 6 个月。

1.3.3 疗效判定^[5] 治疗前、治疗 3 个月末、6 个月末按以下标准判定疗效。(1)完全缓解:水肿消失,24 h 尿蛋白定量<0.5 g,血浆白蛋白>35 g/L,肾功能正常。(2)部分缓解:水肿减轻,24 h 尿蛋白定量下降≥50%,血浆白蛋白为 30~35 g/L,肾功能好转或无变化。(3)无效:水肿无改善,24 h 尿蛋白定量下降<50%,血浆白蛋白<30 g/L,肾功能恶化。

1.4 观察指标

1.4.2 实验室指标 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、血脂、血凝、肾功能。

1.4.3 副反应发生率 泼尼松的副反应如柯兴样体态、神经精神症状、上消化道出血、股骨头无菌性坏死;用环磷酰胺后则表现为白细胞下降等骨髓抑制现象、恶心、呕吐等消化道症状、脱发、出血性膀胱炎、可逆性肝损害等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布或方差不齐采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 老年组总有效率为 84.6%,非老年组总有效率为 88.4%,两组疗效比较无显著性差异(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

| 组别 | <i>n</i> | 完全缓解 | 部分缓解 | 未缓解 | 总有效(%) |
|------|----------|------|------|-----|--------|
| 老年组 | 26 | 5 | 17 | 4 | 84.62 |
| 非老年组 | 26 | 6 | 17 | 3 | 88.46 |

2.2 两组 24 小时尿蛋白定量、血浆白蛋白、血脂、D-二聚体结果比较 治疗 3 个月和 6 个月后,两组的 24 小时尿蛋白定量、胆固醇、D-二聚体均较治疗前显著下降(*P*<0.05);非老年组 24 小时尿蛋白定量及 D-二聚体较老年组下降显著(*P*<0.05);两组胆固醇比较无显著差异(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组各项生化指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | | 24 h 尿蛋白 (g/d) | 血浆白蛋白 (g/L) | 甘油三酯 (mmol/L) | 总胆固醇 (mmol/L) | D-二聚体 (ug/L) |
|------|----------|---------|-------------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|
| 老年组 | 26 | 治疗前 | 3.97±1.67 | 27.82±3.29 | 2.34±0.77 | 7.12±2.92 | 2.57±1.69 |
| | | 治疗 3 个月 | 1.42±.099 * | 30.89±6.45 | 1.96±0.32 | 6.36±1.59 * | 2.10±0.87 * |
| | | 治疗 6 个月 | 1.09±0.73 * | 33.55±5.96 *△ | 1.96±0.28 | 6.06±1.59 * | 1.78±0.92 * |
| 非老年组 | 26 | 治疗前 | 4.19±1.86 | 27.2±4.07 | 2.35±1.65 | 7.18±2.48 | 2.49±0.79 |
| | | 治疗 3 个月 | 2.10±1.07 *### | 33.42±4.62 * | 2.05±0.82 | 6.70±1.60 * | 1.28±0.87 *### |
| | | 治疗 6 个月 | 1.43±1.37 * | 34.95±5.93 * | 2.18±1.02 | 6.12±1.99 * | 1.14±0.82 *### |

注:与治疗前比较,**P*<0.05;老年组与非老年组比较,###*P*<0.05;同组治疗 3 个月与治疗 6 个月比较,△*P*<0.05。

2.3 两组尿素氮比较 两组患者尿素氮治疗后均较治疗前升高,但无统计学意义(*P*>0.05)。老年组治疗 6 个月后和治疗前比较升高明显(*P*<0.05),

可能与患者饮食改善有关;两组患者肌酐也较治疗前上升,但无显著差异(*P*>0.05);两组治疗后胱抑素 C 较治疗前有下降趋势,但无统计学意义(*P*>

0.05)。见表 3。

2.4 两组副反应发生率比较 老年组发生率为 61.5%,非老年发生率 76.9%,非老年组高于老年组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组肾功能指标变化的比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | | 尿素氮 | 肌酐 | 胱抑素-C |
|------|----|---------|----------------------------|-------------------|----------------------|
| | | | (mmol/L) | (μ mol/L) | (mg/L) |
| 老年组 | 26 | 治疗前 | 6.02 \pm 1.60 | 56.78 \pm 25.44 | 1.39 \pm 0.36 |
| | | 治疗 3 个月 | 6.19 \pm 1.76 | 58.15 \pm 14.15 | 1.35 \pm 0.47 |
| | | 治疗 6 个月 | 6.55 \pm 2.07 Δ^* | 59.09 \pm 14.59 | 1.39 \pm 0.40 |
| 非老年组 | 26 | 治疗前 | 5.24 \pm 2.58 | 57.24 \pm 25.83 | 1.38 \pm 0.75 |
| | | 治疗 3 个月 | 5.64 \pm 1.99 | 59.63 \pm 37.46 | 1.26 \pm 0.57 * |
| | | 治疗 6 个月 | 5.50 \pm 2.40 | 59.87 \pm 29.81 | 1.21 \pm 0.49 * |

注:与治疗前比较, $^*P<0.05$ 。

表 4 两组副反应发生率比较 (n)

| 组别 | n | 副反应 | 强的松 | | | 环磷酰胺 | | |
|------|----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|----|
| | | 例/次 | 柯兴征 | 消化道出血 | 股骨头坏死 | 白细胞减少 | 消化道反应 | 脱发 |
| 老年组 | 26 | 16 | 5 | 0 | 1 | 2 | 5 | 3 |
| 非老年组 | 26 | 20 | 8 | 0 | 0 | 4 | 3 | 5 |

3 讨论

膜性肾病是以肾小球基底膜上皮下免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为特征的一组疾病,病因未明者称为特发性膜性肾病,Ⅱ期膜性肾病是成人原发性肾病综合征常见的病理类型之一。KDIGO 临床实践指南虽然提出了治疗膜性肾病的方案,但该指南证据来源于西方的临床研究结果,并非完全适合我国人群。糖皮质激素联合细胞毒类药物是治疗本病的主要药物,但长期应用激素及细胞毒药物易引起患者抵抗力下降、反复感染、高凝状态、消化道反应、肝肾功能异常、骨髓抑制等副作用,使疾病缠绵难愈,或多次复发,临床疗效欠佳,尤其 60 岁以上的老年Ⅱ期膜性肾病患者,由于年龄、体质及多种合并症的存在,治疗中难以足量、足疗程的应用激素及免疫抑制剂,从而影响疗效。中西医结合治疗膜性肾病可显著提高临床疗效^[6-7]。为了寻求有效的、合适不同年龄的治疗方法,我们针对不同年龄的Ⅱ期膜性肾病患者,在西医治疗的基础上联合中医药辨证治疗,取得了一定疗效。

本研究中,非老年组予足量的激素及环磷酰胺,老年组予中等剂量激素及环磷酰胺,两组均予

中医辨证治疗。中药方以参芪地黄汤加减,方中黄芪、党参益气健脾、行气利水,山药、山萸肉、熟地滋补肝脾肾阴;当归、茯苓、泽泻、丹参活血利水;金樱子、芡实固肾涩精。兼水湿盛者加大茯苓用量,并加猪苓、白术、桂枝;兼湿热盛加薏苡仁、半枝莲、栀子;兼血瘀者加川芎、赤芍、水蛭。研究表明:两组治疗后患者 24 小时尿蛋白量均减少、血浆白蛋白升高、高凝状态改善并且未见肾功能受损,疗效显著;不同年龄组比较,非老年组较老年组起效快、但副反应发生率高;老年组虽然未给足量的激素及环磷酰胺,但配合中药辨证治疗后仍然疗效显著。本研究表明,西医基础治疗同时配合中医辨证用药,在治疗不同年龄段的Ⅱ期膜性肾病均有疗效,能减少尿蛋白、缓解病情,减少药物副作用。针对老年患者,由于激素及环磷酰胺等免疫抑制剂的毒副作用给临床后续治疗带来困难,我们尝试给中等量激素及免疫抑制剂同时发挥中药辨证治疗的优势,在治疗的过程中患者依从性好,副反应少,疗效与非老年组相当,此方案对老年患者是一种更优的治疗方法,但本研究样本量较少,同时观察时间较短,还需大样本长时间的研究,以便更好该方案的疗效,从而在临床中推广。

参考文献

[1] Ponticelli C, Passerini P. Management of idiopathic membranous nephropathy [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(13): 2163-2175

[2] Quaglia M, Statta P. Idiopathic membranous nephropathy: management strategies [J]. Drugs, 2009, 69(10): 1303-1317

[3] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1037.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 试行. 北京:中国医药科技出版社, 2002:156.

[5] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2008.

[6] 谢璇, 王暴魁. 中医药治疗原发性膜性肾病的进展[J]. 北京中医药, 2009, 28(11): 904-906.

[7] 张磊, 张胜容. 中医药治疗Ⅰ-Ⅱ期特发性膜性肾病临床疗效分析[J]. 北京中医药, 2014, 33(2): 130-131.

(收稿日期:2015-01-15 编辑:王益平)