·临床研究·

清化汤联合激素治疗对肾病综合征患者肾功能及脂质代谢紊乱的影响

罗文荣　姚书东　陈静

[摘要]　目的　清化汤与激素联合治疗肾病综合征患者临床疗效及影响进行观察。**方法**　将80例肾病综合征患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组，每组40例。在现代医学西医基础上，对照组采用醋酸泼尼松常规激素治疗；治疗组在对照组治疗基础上，配合应用清化汤。比较两组治疗前后中医阴虚阳亢症状积分、D-二聚体（D-D）改善情况、24 h尿蛋白定量、血白蛋白水平情况、激素并发症发生情况、肾功能、脂质代谢及临床疗效。**结果**　治疗组中医阴虚阳亢症状积分低于对照组，差异有统计学意义（t=10.70，P<0.05）；治疗组D-D值和24 h尿蛋白定量低于对照组，血浆白蛋白定量高于对照组，差异均有统计学意义（t分别=11.91、10.46、-10.69，P均<0.05）；治疗组肾功能的血尿素氮（BUN）和血肌酐（SCr）低于对照组，差异均有统计学意义（t分别= 11.96、15.42，P均<0.05）；治疗组脂质代谢的高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）高于对照组，三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL- C）、胆固醇（TC）均低于对照组，差异均有统计学意义（t分别=-6.32、9.74、6.85、10.63，P均<0.05）；治疗组和对照组的临床疗效总有效率分别为92.50%和70.00%，差异有统计学意义（χ^2=12.06，P<0.05）。**结论**　清化汤联合激素治疗肾病综合征能够降低独用激素治疗造成的副作用，还可巩固激素治疗疗效，防止病情反复。

[关键词]　清化汤；　肾病综合征；　激素；　阴虚阳亢；　肾功能；　脂质代谢

Effect of Qinghua decoction combined with hormone therapy on renal function and lipid metabolism disorder in patients with nephrotic syndrome LUO Wenrong, YAO Shudong, CHEN Jing. Department of Nephrology, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, China.

[Abstract]　Objective　To observe the clinical efficacy of Qinghua decoction combined with hormone in the treatment of patients with nephropathy. **Methods**　Eighty patients with nephrotic syndrome were divided into treatment group and control group according to random number table, 40 cases in each group.On the basis of modern medical western medicine, the control group was treated with conventional hormones of prednisone acetate, and the treatment group was received Qinghua decoction combined with the prednisone acetate. The Yin deficiency with Yang hyperactivity symptom scores, D-dimer (DD) level improvement, 24 h urinary protein quantification, serum albumin level, hormonal complications, renal function, lipid metabolism and clinical efficacy between two groups were compared. **Results**　The symptom score of TCM Yin deficiency with Yang hyperactivity in the treatment group was lower than that in the control group (t=10.70, P<0.05).Compared to the control group, the DD value, 24 h urinary protein quantification, blood urea nitrogen, and serum creatinine of the treatment group were lower, while the plasma albumin level was higher (t=11.91, 10.46, 11.96, 15.42, -10.69, P<0.05).The high-density lipoprotein cholesterol of treatment group was higher than the control group, while the triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, cholesterol of treatment group were lower than those of the control group (t=-6.32, 9.74, 6.85, 10.63, P<0.05).The total effective rate of clinical treatment in the treatment group and the control group were 92.50% and 70.00%, respectively, and the difference was statistically significant (χ^2=12.06, P<0.05). **Conclusion**　Qinghua decoction combined with hormone therapy can not only reduce the side effects caused by hormone therapy alone, but also consolidate the efficacy of hormone therapy, prevent the recurrence of disease.

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.09.015

基金课题：湖州市科学技术局任务项目（2016GY35）

作者单位：313000　浙江湖州，浙江中医药大学附属湖州中医院肾内科

通讯作者：陈静，Email：caohongbo1980@163.com

[Key words] Qinghua decoction; nephrotic syndrome; hormone; yin deficiency with yang hyperactivity; renal function; lipid metabolism

肾病综合征是一种尿蛋白、高度水肿、低白蛋白血症、高脂血症为特征的综合征[1],是临床难治之病。当前,现代医学关于原发性肾病综合征医治手段有糖皮质激素治疗,长期使用会引起较多并发症,从中医角度,激素当属大辛大热有小毒之品[2],中药与之联用可以减少副作用,可增强激素治疗效果,巩固治疗[3]。本次研究将清化汤与激素配合治疗肾病综合征患者,对比观察其疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2018年1月浙江中医药大学附属湖州市中医院治疗的肾病综合征患者80例,其中男性43例、女性37例;年龄35~75岁,平均年龄(45.59±6.36)岁,平均病程(5.67±6.36)年。肾病综合征患者符合诊断标准[4]:①大量尿蛋白(≥3.5 g/24 h);②低白蛋白血症(≤30 g/L);③有高度水肿、高脂血症;④排除继发性肾病综合征,如过敏性紫癜、乙肝病毒相关性肾炎等。其中前两条必备。肾病综合征在中医临床表现为水肿、腰痛、虚劳、尿浊等,属阴虚火旺。排除标准:①过敏体质、对多种药物过敏者或具有糖皮质激素使用禁忌的患者;②同时患有其他疾病,如严重高血压、合并尿路感染及充血性心力衰竭等患者;③最近一月内服用中药及其制剂;④妊娠或哺乳期妇女[5]。所有患者均知晓自愿参加,患者及其家属签署知情同意书。本次研究通过本院伦理委员会的批准后进行。采用随机数字表法分为两组。两组患者一般资料见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P均>0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	病程/年	激素使用时间/月
治疗组	40	21/19	45.61±6.21	5.61±6.21	3.47±0.41
对照组	40	22/18	45.56±6.51	5.74±6.52	3.61±0.39

1.2 方法 对照组患者仅用常规激素治疗,醋酸尼泼松片(由浙江仙琚制药有限公司生产)1.0 mg/kg早晨口服,每日一次,连续8周。治疗组在对照组的基础上联合服用清化汤。清化汤组方:生地15 g、山茱萸15 g、山药15 g、茯苓15 g、牡丹皮15 g、桃仁15 g、丹参20 g、红花10 g、金樱子15 g、芡实30 g、女贞子15 g、墨旱莲15 g,每日煎一剂,上午和晚上各服用一次,每次200 ml。临床随症加减,肾气亏虚腰痛甚者加寄生、杜仲、牛膝、枸杞、菟丝子、续断;兼有阳虚者加用肉苁蓉、锁阳等;兼有气虚者加用白术、党参、人参等;兼有口干,舌红少苔者,加天花粉,石斛。两组一疗程为8周。

1.3 观察指标 ①比较两组治疗前后中医阴虚阳亢症状积分,参照《中药新药临床研究指南原则》肾阴虚证诊断标准,将阴虚阳亢症候群分为主症和次症,分别按轻中重程度记2分、4分、6分和1分、2分、3分,中医阴虚阳亢症状积分越高则表明病情越重。②比较两组治疗前后D-D值、24 h尿蛋白、血浆白蛋白,以及肾功能、脂质代谢水平变化,其中肾功能指标包括:血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr),脂质代谢指标包括:高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin, LDL- C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)。③比较两组的临床疗效。治愈:水肿消失,血脂正常,无尿蛋白与红细胞,尿蛋白定量持续<0.20 g/d,肾功能正常,证候积分增加不足30%;显效:水肿明显改善,血脂基本正常,尿蛋白与红细胞降幅≥50%,尿蛋白定量持续<1.0 g/d,肾功能恢复,证候积分增加>30%;有效:水肿改善,尿蛋白与红细胞降幅≥25%,尿蛋白定量持续1.0~2.0 g/d,肾功能改善,证候积分增加>70%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分增加>90%。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件包处理。计量资料数以均数标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用t检验;计数资料比较采用χ^2检验。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的中医阴虚阳亢症状积分比较见表2

表2　两组中医阴虚阳亢症状积分比较/分

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	40	23.73 ± 3.81	12.11 ± 1.90*
对照组	40	23.45 ± 3.74	17.70 ± 2.65

注:*:与对照组比较,$P<0.05$。

由表2可见,两组患者治疗前中医阴虚阳亢症状积分比较,差异无统计学意义(t=0.33,$P>0.05$);治疗组治疗后症状积分明显低于对照组治疗后,差异有统计学意义(t=10.70,$P<0.05$)。

2.2　两组治疗前后的D-D值、24 h尿蛋白、血浆白蛋白和BUN、SCr比较见表3

表3　两组D-D值、24 h尿蛋白、血浆白蛋白BUN、SCr比较

组别		D-D/μ g/ml	24 h尿蛋白定量/g	血浆白蛋白/g/L	BUN/mmol/L	SCr/μ mol/L
治疗组	治疗前	5.46 ± 0.51	4.68 ± 0.63	23.94 ± 3.76	8.73 ± 1.53	112.64 ± 9.43
	治疗后	2.42 ± 0.23*	1.71 ± 0.17*	34.13 ± 2.45*	6.07 ± 1.07*	66.86 ± 6.24*
对照组	治疗前	5.58 ± 0.49	4.72 ± 0.71	24.13 ± 3.97	8.79 ± 1.51	112.51 ± 9.37
	治疗后	3.74 ± 0.44	2.63 ± 0.36	30.33 ± 2.83	7.63 ± 2.42	84.71 ± 6.40

注:*:与对照组治疗后比较,$P<0.05$。

由表3可见,两组患者治疗前D-D值、24 h尿蛋白、血浆白蛋白和BUN、SCr指标比较,差异均无统计学意义(t分别=0.41、0.12、0.31、0.16、0.18,P均>0.05);治疗组治疗后D-D值和24 h尿蛋白定量低于对照组,血浆白蛋白定量高于对照组(t分别=11.91、10.46、-10.69,P均<0.05);治疗组患者的BUN和SCr低于对照组(t分别= 11.96、15.42,P均<0.05)。

2.3　两组治疗前后的脂质代谢比较见表4

表4　两组患者治疗前后的脂质代谢比较/mmol/L

组别		TG	TC	LDL-C	HDL-C
治疗组	治疗前	3.28 ± 0.71	9.11 ± 0.79	5.63 ± 1.13	0.84 ± 0.27
	治疗后	1.32 ± 0.36*	4.35 ± 0.54*	2.32 ± 0.39*	1.81 ± 0.52*
对照组	治疗前	3.37 ± 0.64	9.17 ± 0.72	5.67 ± 1.15	0.81 ± 0.25
	治疗后	2.19 ± 0.34	7.26 ± 0.50	3.45 ± 0.48	1.30 ± 0.49

注:*:与对照组治疗后比较,$P<0.05$。

由表4可见,两组治疗前脂质代谢指标比较,差异均无统计学意义(t分别=0.26、0.41、0.32、0.14,P均>0.05);治疗组治疗后的HDL-C高于对照组,TG、LDL- C、TC均低于对照组,差异均有统计学意义(t分别=-6.32、9.74、6.85、10.63,P均<0.05)。

2.4　两组临床疗效对比见表5

表5　两组临床疗效比较

组别	n	疗效/例				总有效率/%
		治愈	显效	有效	无效	
治疗组	40	13	17	7	3	92.50*
对照组	40	9	12	7	12	70.00

注:*:与对照组比较,$P<0.05$。

由表5所见,治疗组治疗的总有效率高于对照组,差异有统计学意义(χ^2=12.06,$P<0.05$)。

3　讨论

我国存在大量使用激素治疗肾病综合征的群体,联合使用清化汤可降低毒副作用可以减轻肾病综合征患者的痛苦[6]。肾病综合征的主要发病机制是肾小球滤过膜对血浆白蛋白的通透性增加,血浆白蛋白流失过量,超出生理极限而引发一系列症状。从中医角度来看,病机是以脾、肺、肾三脏阴阳气血虚损为本,风、湿、瘀、热为标的本虚标实,虚实庞杂证候,有因虚致实的,亦有因实致虚而虚实并见的,但总以虚损为本[7]。糖皮质激素从中医角度性温、辛,有小毒,可鼓舞人体之阳气。肾病综合征属水肿,阳气之衰微,使用糖皮质激素后能缓解水肿之症。但激素为纯阳之品,性燥烈,长期使用会鼓动相火,灼阴助阳,阴津亏损,造成阴虚阳亢之象[8]。现代医学研究表明,一些滋阴清热类方剂可通过拮抗糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制,调节机体内源性激素的分泌,保护肾上腺皮质功能,从而减轻激素的副作用[9]。清化汤组方生地、山药、牡丹皮、山茱萸、茯苓、丹参、桃仁、芡实、

女贞子、红花、墨旱莲、金樱子，能引诸凉药至热处，以行内外上下，亦火就燥之意也，其中君明臣良，佐使同心，引导协力，自使诸症悉平矣。肾病综合征的脂质代谢紊乱主要表现为高血脂症[10]，与低蛋白血症和大量蛋白尿有关，肾病综合征最主要的病理和生理学转变就是这两者，促进了高血脂症的产生。因为大量的蛋白尿，所以致使循环血中的蛋白丢失，特别是大量分子量较小的白蛋白丢失，从而导致低蛋白血症[11]。本次研究结果显示，联合使用清化汤的治疗组治疗后24 h蛋白定量明显减少，血浆白蛋白明显增加（P均<0.05），阻止了低蛋白血症和蛋白尿的发生，从而提高了肾病综合征用糖皮质激素治疗的总有效率[12]。治疗组BUN、SCr、TG、TC、LDL-C水平均低于对照组，HDL-C水平高于对照组（P均<0.05），体现联合使用清化汤治疗肾病综合征较单一醋酸泼尼松用药效果更优[13]。有相关研究人员也表示应用类似于清化汤这种滋阴降火的方药可以减轻由于纯阳燥烈之药激素引起的医源性肾上腺皮质功能亢进而出现的阴虚阳亢症状[14]。如今，越来越多的实验和临床疗效证明，中医药在治疗肾脏疾病方面有其自身的优势，特别是在中药结合激素治疗减少激素副作用的情况下，它也起着不可替代的作用[15]。由于清化汤用药途径是口服，所以会存在首过效应，同时起效较慢。清化汤的制备过程主要是通过煎煮，所以导致患者用药不便，中药注射剂的研发也需进一步研究。

综上所述，清化汤联合激素治疗肾病综合征能够降低独用激素治疗造成的副作用，还可巩固激素治疗疗效，防止病情反复，增强激素作用。

参考文献

1 方镇福，林秀春，戴秀娟.难治性肾病综合征中医治疗体会 [J].亚太传统药，2015，11(8)：89-90.

2 丁滢，周代，占陈旭，等. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9抑制剂的研究现状及进展[J]. 中华神经科杂志，2016，49(11)：897-901.

3 王青青，葛星.肾病综合征脂质代谢紊乱机制及诊疗进展[J].临床肾病杂志，2018，18(12)：788-792.

4 石新芳.参芪颗粒治疗肾病综合征的临床疗效及降低激素毒副作用的机制探讨[J].中医药导报，2017，23(2)：96-99.

5 Vaziri ND. HDL abnormalities in nephroticsyndrome and chronic Kidney disease[J].Nat Rev Nephrol,2016,12(1):37-47.

6 王雁德，娄岩，杨哲，等. 1358 例肾病综合征临床及病理特征[J].中国实验诊断学，2015，19(3)：449-451.

7 Roth EM. Diller PAlirocumab for hyperlipidemia：Physiology of PCSK9 inhibition，Pharmacodynamics and Phase Ⅰ and Ⅱ clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody[J].Future Cardiol，2016，10(2)：183-199 .

8 Shankar A，Klein R，Moss SE，et al.the relationship between albuminuria and hypercholemia[J].J Nephrol，2014，17(5)：658-665.

9 张全乐，张红霞，观光普，等.难治性肾病综合征中医病机篡要 [J].中国医药导报，2015，12(19)：85-88.

10 白培进，张勇，陈建，等.激素冲击和联合血浆置换治疗ANCA相关性血管炎的疗效比较[J].中华肾脏病杂志，2015，31(2)：97-101.

11 池本香.来氟米特联合激素治疗难治性肾病综合征的效果观察[J].中外医学研究，2016，14(22)：30-32.

12 王肇辉，解红霞.糖皮质激素的药理作用在肾脏病中的应用与进展[J].医学综述，2017，23(9)：1815-1825.

13 Cappato R，Ezekowitz MD，Klein AL，et al.Rivaroxaban vs.vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation [J].Eur Heart JD，2015，35(47)：3346-3355.

14 李婷，岱冰，蓝家荣，等.清化汤对足量激素治疗肾病综合征所致副作用的疗效评价[J].浙江中医杂志，2018，53(11)：797-798.

15 Yu M，Ren Q，Yu SY.Role of nephrin phosphyorylation induced by dexamethasone and angiotensin Ⅱ in podocytes [J].Mol Biol Rep，2014，41(6)：3591-3595.

（收稿日期 2019-05-28）

（本文编辑 蔡华波）