

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.06.26

益气滋肾活血方治疗难治性膜性肾病 脾肾两虚、瘀血阻络证疗效观察*

申子龙, 孙雪艳, 赵文景[△]

首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

[摘要] 目的: 观察益气滋肾活血方治疗难治性膜性肾病(refractory membranous nephropathy, RMN)脾肾两虚、瘀血阻络证临床疗效。方法: 采用前瞻性、单组临床试验目标值法选取RMN患者34例, 予益气滋肾活血方联合西医基础治疗, 连续治疗24周。观察治疗第12周及治疗24周后患者主要疗效指标(总有效率)、次要疗效指标[白蛋白、抗磷脂酶A2受体(anti-phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白]及安全性指标(血红蛋白)变化情况。结果: 治疗第12周时, 患者抗PLA2R抗体、血肌酐、甘油三酯、低密度脂蛋白水平均降低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 而总胆固醇水平与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗24周后, 抗PLA2R抗体、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第12周及治疗24周后, 血红蛋白较治疗前降低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 益气滋肾活血方能够提高脾肾两虚、瘀血阻络型RMN患者临床疗效, 其可降低抗PLA2R抗体水平, 升高血清白蛋白水平, 改善血脂代谢, 有较好安全性。

[关键词] 难治性膜性肾病; 单组试验目标值法; 抗磷脂酶A2受体抗体; 益气滋肾活血方

[中图分类号] R256.51 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2025)06-0134-04

Clinical Observation on Benefiting-Qi, Nourishing-kidney and Activating-blood Prescription in the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy of Spleen and Kidney Deficiency, and Blood Stasis Obstructing Collaterals Pattern

SHEN Zilong, SUN Xueyan, ZHAO Wenjing[△]

Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Abstract Objective: To observe clinical effects of benefiting-Qi, nourishing-kidney and activating-blood prescription in the treatment of refractory membranous nephropathy (RMN) of spleen and kidney deficiency, and blood stasis obstructing collaterals pattern. Methods: A prospective, single-group target-value clinical trial was adopted to choose 34 RMN patients, and they took the prescription orally, and basic therapy of Western medicine, for 24 weeks in a row. To observe the main index of clinical effects (total effective rate), the secondary indexes of clinical effects containing blood albumin, anti-PLA2R antibody, serum creatinine, total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein (LDL), and safety indicator (hemoglobin) after 12 weeks and 24 weeks of the treatment. Results: After 12 weeks of the treatment, hemoglobin, anti-PLA2R antibody, serum creatinine, total cholesterol, triglyceride and LDL reduced, and the difference had no statistical meaning ($P > 0.05$), while the difference had statistical meaning when the levels of total cholesterol were compared with these before treating ($P < 0.05$). After treating for 24 weeks, the difference had statistical meaning in anti-PLA2R antibody, total cholesterol, triglyceride and LDL when compared with before the treatment ($P < 0.05$). After 12 weeks and 24 weeks of the treatment, the levels of hemoglobin were lower than before the treatment, and the difference had no statistical meaning ($P > 0.05$). Conclusion: Benefiting-Qi, nourishing-kidney and activating-blood prescription could improve clinical effects of RMN patients of spleen and kidney deficiency, and blood stasis obstructing collaterals pattern, it could lower the levels of anti-PLA2R antibody, lift the levels of serum albumin and improve blood lipid metabolism with better safety.

Keywords refractory membranous nephropathy; single-group target-value clinical trial; anti-PLA2R antibody; benefiting-Qi, nourishing-kidney and activating-blood prescription

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成年人原发性肾病综合征最常见的原因之一^[1]。IMN在我国发病率呈逐年上升趋势^[2]。西医学多采用激素加免疫抑制剂治疗

IMN, 但仅对部分患者有效, 停药后复发率较高, 同时感染、骨髓抑制等副作用较大^[3]。难治性膜性肾病(refractory membranous nephropathy, RMN)指采用标准激素和/或免疫抑制剂治疗IMN

后,患者病情不能完全缓解,西医多采用利妥昔单抗靶向治疗,但价格昂贵,临床较难普及。RMN属中医学“水肿”“尿浊”范畴,研究表明,中医药可减少IMN患者尿蛋白,改善肾功能,延缓肾脏病进展^[4],但针对RMN的临床研究较少。因考虑RMN实际患者就诊需求,无法达到随机对照研究要求,本研究采用前瞻性、单组临床试验目标值法,评价益气滋肾活血方治疗脾肾两虚、瘀血阻络证RMN的有效性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究采用前瞻性、单组临床试验目标值法研究方法,选取2018年1月至2021年12月在首都医科大学附属北京中医医院肾病科住院及门诊就诊的RMN患者。根据纳入及排除标准,最终纳入RMN患者34例,其中男21例,女13例;年龄22~84岁,平均(62.97±16.03)岁。34例患者均完成12周观察,30例完成整个研究过程,4例失访。本研究通过首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会审核批准(2018BL-023-02)。

1.2 诊断标准 西医诊断参考《肾脏病学》^[5]中IMN诊断标准,即病理诊断膜性肾病后,除外继发因素,才可诊断IMN。中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]中脾肾两虚、瘀血阻络证的诊断标准,主症:下肢水肿,腰酸乏力,纳呆,面色黎黑或晦暗,腰痛固定或刺痛;次症:大便溏,夜尿频多,肌肤甲错或肢体麻木,舌淡暗,舌下络脉迂曲,苔白,或苔白腻,脉沉。具备主症3项,兼症1项,结合舌脉可辨证为脾肾两虚、瘀血阻络证。

1.3 纳入标准 1)糖皮质激素治疗及联合至少一种免疫抑制剂治疗3个月,仍未缓解的RMN患者;2)停用激素、免疫抑制剂和/或雷公藤多苷片6个月以上;3)性别不限;4)年龄18~85岁;5)自愿参加本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)迅速进展性膜性肾病及伴有IgA肾病、糖尿病肾脏病等其他肾脏病;2)继发性膜性肾病,如乙型病毒性肝炎、肿瘤、系统性红斑狼疮等;3)妊娠或哺乳期妇女,精神障碍;4)合并危及生命的并发症,如血栓栓塞、严重感染、急性肾损伤;5)合并危及生命的急性心肌梗死、充血性心力衰竭、急性脑血管病;6)参加其他临床试验。

1.5 脱落标准 1)主动退出治疗;2)失访。

1.6 治疗方法

1.6.1 西医基础治疗 低蛋白饮食,血压耐受者给予血管紧张素转化酶抑制剂厄贝沙坦(浙江华海,国药准字H20030016,规格:75 mg×7片/板)治疗,并予他汀类药物进行降脂治疗;高凝患者参

考《改善全球肾病预后临床实践指南》,皮下注射低分子肝素抗凝治疗。

1.6.2 中药益气滋肾活血方治疗 药物组成:生黄芪30 g,炒白术12 g,党参15 g,熟地黄15 g,菟丝子20 g,覆盆子30 g,青风藤20 g,赤芍15 g,莪术15 g,鬼箭羽15 g,茯苓30 g,车前子30 g。随症加减:水肿较重者加冬瓜皮30 g,茯苓皮30 g;兼湿热者加生薏米30 g,白花蛇舌草30 g;兼阴虚内热者加生地黄10 g,地骨皮30 g;兼阳虚者加肉桂6~9 g,熟附子6~9 g。水煎,每日1剂,分两次温服,每次200 mL,中药汤剂由首都医科大学附属北京中医医院中药药剂科统一煎制。连续治疗24周。

1.7 观察指标

1.7.1 主要指标 参考文献^[7]判定临床疗效,完全缓解:24 h尿蛋白定量<0.3 g/d,且血白蛋白及血肌酐水平正常;部分缓解:24 h尿蛋白定量<3.5 g/d,且较前下降50%以上,血白蛋白较前好转或恢复正常,或血肌酐水平稳定,血清肌酐升高<基线水平的30%;3)无效:24 h尿蛋白定量≥3.5 g/d。

有效率(%)=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数×100%

1.7.2 次要指标 分别于治疗前、治疗第12周及治疗24周后晨起采患者空腹静脉血3 mL,运用贝克曼5821全自动检测仪检测血白蛋白、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白表达水平;运用欧蒙全自动免疫分析仪检测抗磷脂酶A2受体(anti-phospholipase A2 receptor,PLA2R)抗体水平。

1.7.3 安全性指标 分别于治疗前、治疗第12周及治疗24周后晨起采患者空腹静脉血测定血红蛋白水平。

1.7.4 单组临床试验目标值设定 本研究中的难治性膜性肾病疗效目标值设定参考北京大学第一医院肾脏病科使用利妥昔单抗治疗RMN前瞻性临床研究结果,有效率为41.7%^[7]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件分析数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布用配对t检验;不符合正态分布选用两个相关样本非参数检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗12周时,共有34例患者,其中完全缓解0例,部分缓解8例,无效26例,总有效率为23.53%(8/34);治疗24周后,共有30例患者,其中完全缓解0例,部分缓解18例,无效12

例,4例失访病例计入无效病例,无效病例共计16例,总有效率52.94%(18/34),超过单组临床试验目标值41.7%。

2.2 次要疗效指标 治疗12周时,患者抗PLA2R抗体、血肌酐、甘油三酯、低密度脂蛋白水平均降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),总胆固醇水平与治疗前比较降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗24周后,抗PLA2R抗体、总胆固醇、甘油三酯、

低密度脂蛋白水平与治疗前比较均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗12周时及24周后,血白蛋白水平升高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 安全性指标 治疗12周时及24周后,患者血红蛋白水平均降低,但与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 各时间点相关次要疗效指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	例数	血白蛋白 (g/L)	抗PLA2R抗体 (RU/mL)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
治疗前	34	23.62±5.50	321.91±413.91	98.72±64.13	7.62±1.99	2.21±0.96	4.90±1.54
治疗12周	34	24.55±6.07	248.77±390.03	95.41±56.43	6.62±1.73 [▲]	2.0±0.65	4.05±1.19
治疗24周	30	27.68±7.86	175.90±305.61 [▲]	95.82±63.02	6.14±1.29 [▲]	1.86±0.82 [▲]	3.98±1.27 [▲]

注:▲表示与治疗前比较, $P<0.05$

表2 各时间点血红蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$) g/L

时间	例数	血红蛋白
治疗前	34	124.63±16.03
治疗12周	34	118.13±15.68
治疗24周	30	119.27±16.81

3 讨论

研究表明,给予IMN患者激素联合免疫抑制治疗,仍有30%的IMN患者表现为持续肾病综合征,被称为RMN^[8]。西医多采用利妥昔单抗靶向治疗,有效率为41.7%^[7],且价格昂贵,临床普及较难。单组临床试验目标值法是一种非随机对照试验方法,已经作为随机对照试验不适用时推荐的理想研究方法,指在事先指定临床目标值的前提下,通过无同期对照的单组临床试验考察相应值结果是否在目标值范围内,以推断干预手段的疗效或安全性,虽然缺少同期对照组,但是以具有总体特征的目标值作为效应指标的对照,具有科学性^[9]。本研究中,对RMN患者激素和/或免疫抑制剂足疗程治疗后,未取得满意疗效时,寻求中医治疗,难以找到对照组做参照,无法完成随机对照研究,故选择单组目标值法作为替代研究方法。

RMN以水肿、泡沫尿为突出表现,病情反复,缠绵难愈。赵文景认为脾肾亏虚、瘀血阻络是RMN的基本病机。脾主运化水湿,主统摄精微,肾主水、藏精,脾肾亏虚,不能运化水湿,泛滥肌肤,故见水肿;脾失统摄,肾失固摄,可见泡沫尿。赵文景传承张炳厚重视补肾的学术思想,认为RMN肾虚主要责之于肾精亏虚,临床强调在健脾益气的同时重视填补肾精。临床表现为水肿者,当健脾补肾以复气化,减轻水肿;表现为尿浊者,当通涩共施以利尿浊,降低蛋白尿;肾络闭阻,或因瘀血,或因湿浊,当以通络为要,活血利湿贯穿全

程^[10]。益气滋肾活血方中黄芪、熟地黄为君药,黄芪益气健脾,以后天养先天。《药性赋》载:“黄芪,味甘,气温,无毒。其温分肉而实腠理,益元气而补三焦。”可见黄芪除了健脾益气外,也可补益元气。熟地黄滋补肾精,《本草备要》载:“熟地黄,甘而微温,滋肾水,补真阴,填骨髓,生精血。”炒白术、党参、菟丝子、覆盆子共为臣药,炒白术、党参益气健脾辅黄芪增强健脾之功;菟丝子、覆盆子补肾固精,其中菟丝子补阳益阴,固精缩尿,如《景岳全书》载:“菟丝子,味甘辛,气微温。其性能固,入肝脾肾三经。补髓添精,助阳固泄……缩小便,止梦遗带浊余沥,暖腰膝寒疼,壮气力筋骨。”覆盆子益肾固精,二者合用可助熟地黄补肾固精。赤芍凉血活血,莪术、鬼箭羽破血逐瘀,《本草备要》载:“莪术,入肝经血分,破气中之血,能通肝经聚血,消瘀通经。”青风藤祛风通络,祛肾络伏风;茯苓、车前子利水消肿,以上共为佐药。诸药并用,虚实兼治,共奏健脾益气、益肾固精、活血通络之功。

24 h尿蛋白水平和IMN不良预后密切相关^[11]。本研究结果发现治疗第12周,总有效率为23.53%,治疗24周后为52.94%,超过单组临床试验目标值41.7%,提示随着治疗时间的延长,益气滋肾活血方可提高RMN缓解率,改善预后。抗PLA2R抗体在MN中的阳性检出率为50%~80%,抗PLA2R抗体滴度 >150 RU/mL时提示患者处于高风险,容易发展为RMN^[12]。研究表明,抗PLA2R抗体滴度变化能够预测IMN预后,且抗PLA2R抗体滴度与MN尿蛋白水平呈正相关,与血清白蛋白水平呈负相关^[13]。本研究结果发现,治疗24周后抗PLA2R抗体明显下降,血清白蛋白水平较治疗前升高,这与文献报道相吻合^[14]。提示益气滋肾活血方可能通过降低抗PLA2R抗体滴度,减少患者尿蛋白定量,具体机