

- [8] ANTONELLOU M H, KRIEBARDIS A G, VELENTZAS A D, et al. Oxidative stress-associated shape transformation and membrane proteome remodeling in erythrocytes of end stage renal disease patients on hemodialysis [J]. J Proteomics, 2011, 74 (11): 2441-2452.
- [9] 刘永浩. 血管内皮生长因子和水通道蛋白在肺水肿中的表达分析[J]. 中国医学创新, 2019, 16(23): 19-22.
- [10] 孙彩霞. 基于化学成分及药理作用探讨五苓方的宜散不宜汤机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [11] 张承承, 韩雪婷, 刘伟敬, 等. 下瘀血汤调控AQP2表达改善SHR肾小管损伤实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(5): 384-387, 471.
- [12] 徐文峰, 何泽云, 唐群, 等. 猪苓汤对阿霉素肾病大鼠肾脏AQP2表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(9): 759.

【责任编辑: 陈建宏】

## 健脾益肾摄精化瘀方治疗慢性肾炎蛋白尿的疗效观察

曾未琪<sup>1</sup>, 饶克瑛<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学附属宝安中医院研究生, 广东深圳 518101; 2. 广州中医药大学附属宝安中医院肾病科, 广东深圳 518101)

**摘要:**【目的】观察健脾益肾摄精化瘀方治疗慢性肾小球肾炎(CGN)脾肾气虚夹瘀证患者的临床疗效及其对尿蛋白的影响, 并评估其对高凝状态及微炎症状态的影响。【方法】将60例CGN脾肾气虚夹瘀证患者随机分为治疗组和对照组, 每组各30例。对照组患者给予西医常规治疗, 治疗组患者在对照组的基础上加服中药健脾益肾摄精化瘀方治疗, 疗程为8周。观察2组患者治疗前后中医证候积分、24 h尿蛋白定量、尿微量白蛋白、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的变化情况, 评价2组患者的疾病总疗效、中医证候疗效及安全性, 并探讨改善高凝状态及微炎症状态与CGN蛋白尿的相关性。【结果】(1)疗效方面: 治疗8周后, 治疗组的疾病总疗效和中医证候疗效的总有效率均为86.67%(26/30), 对照组分别为53.33%(16/30)和56.67%(17/30), 组间比较, 治疗组的疾病总疗效和中医证候疗效均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(2)证候积分方面: 治疗后, 2组患者的中医证候积分均较治疗前下降( $P < 0.01$ ), 且治疗组对中医证候积分的下降作用明显优于对照组( $P < 0.01$ )。(3)检测指标方面: 治疗后, 治疗组患者的24 h尿蛋白、尿微量白蛋白、TC、TG、LDL-C及hs-CRP水平较治疗前下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), HDL-C水平较治疗前升高( $P < 0.01$ ); 对照组仅24 h尿蛋白、尿微量白蛋白、TG及hs-CRP水平较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 而其他指标无明显改善( $P > 0.05$ ); 组间比较, 治疗组对24 h尿蛋白、尿微量白蛋白、TC、TG、LDL-C、hs-CRP水平的下降作用及对HDL-C水平的升高作用均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。(4)安全性方面: 治疗期间, 2组患者均未发生过敏反应和明显的毒副作用, 患者的各项安全性指标均无明显变化。(5)高凝状态、微炎症状态与蛋白尿的相关性方面: 根据Pearson相关性分析, CGN患者24 h尿蛋白水平与TC、TG、LDL-C、hs-CRP呈正相关, 与HDL-C呈负相关, 相关系数分别为0.352、0.455、0.339、0.741和-0.284, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。【结论】在西医常规治疗的基础上配合健脾益肾摄精化瘀方治疗, 能显著缓解CGN脾肾气虚夹瘀证患者临床症状, 减少患者尿蛋白漏出, 保护患者肾功能, 改善患者的高凝状态和微炎症状态, 从而有效改善患者预后, 其疗效优于单纯西医常规治疗。

**关键词:** 健脾益肾摄精化瘀方; 慢性肾小球肾炎; 蛋白尿; 脾肾气虚夹瘀证; 高凝状态; 微炎症状态

中图分类号: R692.3\*1

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)01-0047-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.01.009

收稿日期: 2021-04-20

作者简介: 曾未琪(1995-), 女, 硕士研究生; E-mail: 46387729@qq.com

通讯作者: 饶克瑛, 女, 教授、主任中医师, 硕士研究生导师; E-mail: jzrkl@163.com

## Observation on the Therapeutic Effect of *Jianpi Yishen Shejing Huayu* Prescription for Proteinuria in Chronic Nephritis Patients

ZENG Wei-Qi<sup>1</sup>, RAO Ke-Lang<sup>2</sup>

(1. Graduate of Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518101 Guangdong, China; 2. Dept. of Nephrology, Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518101 Guangdong, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of *Jianpi Yishen Shejing Huayu* Prescription (a herbal compound prescription mainly with the actions of invigorating spleen, nourishing kidney, arresting essence *qi* and removing stasis) in treating chronic glomerulonephritis (CGN) patients with the syndrome of spleen and kidney *qi* deficiency interweaved with blood stasis and to observe its effect on urinary protein, hypercoagulability and microinflammation in the patients. **Methods** Sixty CGN patients with the syndrome of spleen and kidney *qi* deficiency interweaved with blood stasis were randomly divided into treatment group and control group, with 30 cases in each group. Patients in the control group were given conventional western medicine treatment, while the treatment group was given oral use of Chinese herbal medicine *Jianpi Yishen Shejing Huayu* Prescription on the basis of the treatment for the control group. The course of treatment lasted 8 weeks. Before and after treatment, the changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, 24-hour urinary protein quantification, urinary microalbumin, blood lipid indexes of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels in the two groups were observed. After treatment, the overall efficacy for the disease, efficacy for TCM syndrome and clinical safety of the two groups were evaluated, and the correlation of the improvement of hypercoagulable state and microinflammatory state with CGN proteinuria was also explored. **Results** (1) Curative effect: after 8 weeks of treatment, the total effective rate for overall disease efficacy and for TCM syndrome efficacy in the treatment group was all 86.67% (26/30), and that in the control group was 53.33% (16/30) and 56.67% (17/30), respectively. The intergroup comparison showed that the overall disease efficacy and TCM syndrome efficacy in the treatment group were significantly superior to those in the control group ( $P < 0.01$ ). (2) TCM syndrome scores: after treatment, TCM syndrome scores in both groups were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the effect on lowering TCM syndrome scores in the treatment group was significantly superior to that in the control group ( $P < 0.01$ ). (3) Laboratory indicators: after treatment, the levels of 24-hour urinary protein, urinary microalbumin, TC, TG, LDL-C and hs-CRP in the treatment group were decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) and HDL-C level was increased ( $P < 0.01$ ) compared with those before treatment. In the control group, only the levels of 24-hour urinary protein, urinary microalbumin, TG and Hs-CRP were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and other indicators had no significant improvement ( $P > 0.05$ ). The intergroup comparison showed that the effect on decreasing 24-hour urinary protein, urinary microalbumin, TC, TG, LDL-C and hs-CRP levels and on increasing HDL-C level in the treatment group were significantly superior to those in the control group ( $P < 0.05$ ). (4) Clinical safety: during the treatment, there were no allergic reactions nor obvious toxic and side effects occurring in the two groups, and no significant changes were observed in the safety indicators of the patients. (5) The Pearson correlation analysis showed that 24-hour urinary protein level of CGN patients was positively correlated with TC, TG, LDL-C and hs-CRP, and was negatively correlated with HDL-C, with the correlation coefficients of 0.352, 0.455, 0.339, 0.741 and -0.284, respectively, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** On the basis of conventional western medicine treatment, the application of *Jianpi Yishen Shejing Huayu* Prescription can significantly relieve the clinical symptoms of CGN patients with the syndrome of spleen and kidney *qi* deficiency interweaved with blood

stasis, reduce the urine protein leakage, protect the renal function, improve the hypercoagulability state and microinflammation state, so as to effectively improve the prognosis of patients. And its curative effect is superior to that of the western medicine routine treatment alone.

**Keywords:** *Jianpi Yishen Shejing Huayu* Prescription; chronic glomerulonephritis(CG N); proteinuria; syndrome of spleen and kidney *qi* deficiency interweaved with blood stasis; hypercoagulability state; microinflammation state

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)简称慢性肾炎,是一组慢性、进行性肾小球疾病,以蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本临床表现,有多种起病方式,病情反复,疾病后期可致不同程度的肾功能下降,最终发展为终末期肾脏病(ESRD)。研究<sup>[1-2]</sup>证实,我国慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的原发病仍然以CGN为首。CGN具有起病隐匿、患病率高、知晓率低的特点,因此也导致CGN误诊率和漏诊率极高,一旦确诊,多已出现慢性肾功能不全,甚至尿毒症,为患者和国家公共卫生带来巨大的经济负担。饶克瑛教授结合多年临床经验,认为CGN蛋白尿的基本病机主要为脾肾气虚夹有血瘀,治疗应以健脾益肾、摄精化瘀为治疗大法,自拟健脾益肾摄精化瘀方,在治疗CGN蛋白尿方面具有一定疗效。本研究旨在通过观察健脾益肾摄精化瘀方治疗CGN脾肾气虚夹瘀证的临床疗效及其对蛋白尿的影响,评估该中药方对体内高凝状态及微炎症状态的影响,探索改善高凝状态及微炎症状态与CGN蛋白尿的相关性,进而探讨健脾益肾摄精化瘀方治疗CGN脾肾气虚夹瘀证蛋白尿的作用机理,为中医药治疗CGN提供新的思路和方法,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2019年6月至2020年12月期间在深圳市宝安中医院肾病科门诊及住院部就诊的CGN脾肾气虚夹瘀证患者,共60例。采用随机数字表将患者随机分为治疗组和对照组,每组各30例。本研究通过了深圳市宝安中医院伦理委员会的审核批准,并且所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《肾脏病学》(第

3版)<sup>[3]</sup>中有关CGN的诊断标准制定。①凡有尿检异常(蛋白尿、血尿、管型尿)、水肿、高血压病史,且病程绵长者,不论有无肾功能损害均可考虑诊断;②起病方式各不相同,可隐匿、慢性或急性起病,诊断可不完全依赖于病史长短;③除外继发性肾小球肾炎后,方可诊断为原发性肾小球肾炎;④肾脏组织病理活检检查可确诊。

1.2.2 中医辨证标准 参照2002年版的《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>制定CGN脾肾气虚夹瘀证的辨证标准。主症:体倦乏力或身重困怠;少气懒言;精神萎靡;食少纳呆;胃胀或腹胀;颜面及肢体浮肿;小便次数或夜尿量较多;大便溏稀,次数增多。次症:面色黧黑或晦暗;腰背酸痛,部位固定或伴刺痛;皮肤甲错或肢体僵麻。舌脉:舌质暗淡或有瘀点,苔薄白或白腻,脉细或细沉或细涩。符合主症2项或主症1项和次症2项+舌象+脉象,即可诊断为CGN脾肾气虚夹瘀证。

1.3 纳入标准 ①符合上述CGN的诊断标准;②中医证型为脾肾气虚夹瘀证;③合并有血脂异常,C反应蛋白(CRP)>5 mg/L;④年龄18~75岁,性别不限;⑤自愿参加本研究并签署相关知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①不符合纳入标准的患者;②肾功能异常的患者;③合并有其他部位感染或潜在感染的患者;④近3个月内服用过可能影响尿蛋白排泄的药物,如糖皮质激素及有细胞毒性作用的药物等,从而影响试验准确性的患者;⑤对健脾益肾摄精化瘀汤和缬沙坦胶囊中任何成分以及其他多种药物过敏的患者;⑥合并有肾动脉狭窄等原因导致无法使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)类降压药的患者;⑦合并有心、脑、肝、肺等重要脏器及血液循环系统等严重并发症的患者;⑧恶性肿瘤患者;⑨精

神病患者；⑩妊娠期和哺乳期患者；⑪其他原因无法配合治疗的患者。

**1.5 脱落、剔除标准** ①入组后发现纳入错误的患者；②依从性差，违反研究方案，未按要求服药或自行加用其他治疗措施的患者；③未能获取完整临床资料的患者；④出现重度不良事件和相关并发症，无法继续接受试验的患者；⑤未完成规定疗程而中途退出甚或死亡的患者。

## 1.6 治疗方法

**1.6.1 对照组** 给予西医常规治疗，包括：①CGN的相关健康知识宣教。②治疗期间，要求患者规律作息，低盐低脂优质蛋白饮食(钠盐摄入量3~6 g/d，若伴明显浮肿及高血压时，应控制在1~3 g/d)。③积极控制血压，以血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物为主，给予缬沙坦片(北京诺华制药有限公司生产，批准文号：国药准字H20040217)口服，每次80 mg，每天1次，必要时加用钙通道阻滞剂(CCB)类等其他降压药。血压控制目标：尿蛋白>1 g/d时，血压控制在125/75 mmHg以下；尿蛋白<1 g/d时，血压控制在130/80 mmHg以下。④避免使用影响肾功能及有肾毒性的药物。4周为1个疗程，共治疗2个疗程。

**1.6.2 治疗组** 在西医常规治疗的基础上给予加服健脾益肾摄精化癆方治疗。健脾益肾摄精化癆方组成：黄芪30 g、党参15 g、熟地黄15 g、山药15 g、山茱萸肉15 g、茯苓15 g、牡丹皮10 g、鸡血藤15 g、芡实20 g、桑螵蛸10 g、丹参20 g、玉米须15 g、金樱子15 g、石韦15 g。可根据患者具体情况随症加减(每次加减药物不得超过3味)：若水肿明显者，加猪苓15 g、薏苡仁20 g、泽兰15 g；若腰痛明显者，加续断15 g、杜仲15 g；若伴有血尿者，加小蓟15 g、仙鹤草15 g；若大便不通者，可适量加大黄炭以通利大便。上述中药均由深圳市宝安中医院中药房提供。每日1剂，常规煎取400 mL(由深圳市宝安中医院煎药室统一代煎)，分早晚2次温服，每次200 mL。每周复诊1次，连续服药4周为1个疗程，共治疗2个疗程。

**1.6.3 注意事项** 为进一步确保入选病例符合纳入标准，受试者将进行为期7 d的洗脱期，洗脱期只给予基础治疗。

## 1.7 观察指标

**1.7.1 中医证候评分** 参照2002年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>制定CGN脾肾气虚夹

瘀证的中医证候量化评分表，按症状的轻重程度分无、轻度、中度、重度4级，主症分别计0、2、4、6分，次症分别计0、1、2、3分。观察2组患者治疗前后中医证候积分的变化情况。

**1.7.2 相关指标检测** 分别于治疗前后对患者进行空腹抽血，检测24 h尿蛋白、尿微量白蛋白、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等相关指标。观察2组患者治疗前后各项检测指标的变化情况。

**1.7.3 安全性观察** 治疗前和治疗结束时查患者的血、尿、大便常规及肝功能、肾功能、电解质、心电图、双肾彩超、肾动脉彩超，定期监测患者血压(每天记录至少1次)，随时记录不良反应发生情况。

## 1.8 疗效评价标准

**1.8.1 疾病总疗效判定标准** 参照王海燕主编的《肾脏病学》<sup>[3]</sup>中的相关内容制定。临床控制：尿常规检查显示蛋白转阴性，24 h尿蛋白定量正常。显效：尿常规检查蛋白减少2个“+”，或24 h尿蛋白定量减少≥40%。有效：尿常规检查蛋白减少1个“+”，或24 h尿蛋白定量减少<40%。无效：临床表现与上述实验室检查均无改善或加重者。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

**1.8.2 中医证候疗效评价标准** 参照2002年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>制定，根据治疗前后中医证候积分的变化情况评价疗效，计算公式(采用尼莫地平法)：中医证候积分减少率=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分×100%。临床控制：中医临床症状、体征消失或基本消失，证候积分减少≥95%；显效：中医临床症状、体征明显改善，70%≤中医证候积分减少<95%；有效：中医临床症状、体征有较大好转，30%≤中医证候积分减少<70%；无效：中医临床症状、体征无明显改善，甚或加重，中医证候积分减少<30%。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

**1.9 统计方法** 应用SPSS 24.0统计软件进行数据的统计分析。小样本计量资料经Shapiro-Wilk正态分布检验，正态分布资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组内自身治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验，组间比较采用两独立样本 $t/t'$ 检验；非正态分

布资料以平均秩和及四分位数 $[\bar{R}(P_{25}, P_{50}, P_{75})]$ 表示,自身治疗前后比较采用Wilcoxon  $Z$  检验,组间比较采用Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验或Fisher精确检验;等级资料组间比较采用秩和检验。变量间的相关性分析采用Pearson相关性检验。以 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者的基线资料比较** 治疗组30例患者中,男19例,女11例;平均年龄 $(38.13 \pm 8.77)$ 岁;平均病程 $(4.67 \pm 1.30)$ 年;肾功能指标:肌酐

$(69.22 \pm 11.34) \mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 $(4.93 \pm 0.96) \text{mmol/L}$ 。对照组30例患者中,男15例,女15例;平均年龄 $(41.17 \pm 11.14)$ 岁;平均病程 $(4.28 \pm 1.14)$ 年;肾功能指标:肌酐 $(67.70 \pm 13.71) \mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 $(5.19 \pm 1.42) \text{mmol/L}$ 。2组患者的性别、年龄、病程、肾功能指标等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**2.2 2组患者的疾病总疗效比较** 表1结果显示:治疗8周后,治疗组和对照组的疾病总疗效的总有效率分别为86.67%(26/30)、53.33%(16/30),组间比较,治疗组的疾病总疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表1 2组慢性肾小球肾炎(CGN)患者的疾病总疗效比较

Table 1 Comparison of overall disease efficacy between the two groups of chronic glomerulonephritis (CGN) patients [例(%)]

组别	例数/例	临床控制	显效	有效	无效	总有效	$\bar{R}$
对照组	30	1(3.33)	1(3.33)	14(46.67)	14(46.67)	16(53.33)	37.23
治疗组	30	3(10.00)	7(23.33)	16(53.33)	4(13.33)	26(86.67) <sup>①</sup>	23.77

① $P < 0.01$ , 与对照组比较

**2.3 2组患者的中医证候疗效比较** 表2结果显示:治疗8周后,治疗组和对照组中医证候疗效的总有效率分别为86.67%(26/30)、56.67%(17/30),组间比较,治疗组的中医证候疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.4 2组患者治疗前后中医证候积分比较** 表3结果显示:治疗前,2组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者的中医证候积分均较治疗前下降( $P < 0.01$ ),且治

疗组对中医证候积分的下降作用明显优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.5 2组患者治疗前后尿蛋白水平比较** 表4结果显示:治疗前,2组患者24 h尿蛋白和尿微量白蛋白水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2组患者的24 h尿蛋白和尿微量白蛋白水平均较治疗前有所下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且治疗组对24 h尿蛋白和尿微量白蛋白的下降作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 2组慢性肾小球肾炎(CGN)患者的中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups of CGN patients [例(%)]

组别	例数/例	临床控制	显效	有效	无效	总有效	$\bar{R}$
对照组	30	0(0.00)	1(3.33)	16(53.33)	13(43.33)	17(56.67)	35.98
治疗组	30	0(0.00)	5(16.67)	21(70.00)	4(13.33)	26(86.67) <sup>①</sup>	25.02

① $P < 0.01$ , 与对照组比较

表3 2组慢性肾小球肾炎(CGN)患者治疗前后中医证候积分比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of CGN patients

before and after treatment  $[(\bar{R}(P_{25}, P_{50}, P_{75}), \text{分})]$

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	30	29.88(27.75, 29.00, 30.00)	42.43(19.00, 20.00, 22.00) <sup>①</sup>
治疗组	30	31.12(28.00, 29.00, 30.00)	18.57(12.75, 14.00, 15.00) <sup>②</sup>

① $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ② $P < 0.01$ , 与对照组治疗后比较

表4 2组慢性肾小球肾炎(CGN)患者治疗前后尿蛋白水平比较

Table 4 Comparison of proteinuria level between the two groups of CGN patients

组别	例数/例	时间	before and after treatment	
			24 h 尿蛋白/(mg·L <sup>-1</sup> )	尿微量白蛋白/mg
对照组	30	治疗前	30.60(356.25, 607.00, 969.50)	32.07(158.80, 333.05, 435.03)
	30	治疗后	34.93(324.00, 507.00, 738.50) <sup>①</sup>	35.02(87.23, 168.45, 335.68) <sup>①</sup>
治疗组	30	治疗前	30.40(422.00, 547.00, 843.50)	28.93(140.38, 252.95, 425.90)
	30	治疗后	26.07(182.50, 338.00, 558.50) <sup>②③</sup>	25.98(58.08, 128.20, 188.00, 93.00) <sup>②③</sup>

① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ③ $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

2.6 2组患者治疗前后血脂水平比较 表5结果显示: 治疗前, 2组患者的TC、TG、HDL-C、LDL-C水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者的TC、TG、LDL-C水平较治疗前下降, HDL-C水平较治疗前升高, 而对照组仅TG水平较治疗前下降, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 组间比较, 治疗组对TC、LDL-C水平的下降作用和对HDL-C水平的升高作用均明显

优于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.7 2组患者治疗前后hs-CRP水平比较 表6结果显示: 治疗前, 2组患者的hs-CRP水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组患者的hs-CRP水平均较治疗前下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 且治疗组对hs-CRP水平的下降作用明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表5 2组慢性肾小球肾炎(CGN)患者治疗前后血脂水平比较

Table 5 Comparison of blood lipid levels between the two groups of CGN

组别	例数/例	时间	patients before and after treatment			
			TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	30	治疗前	5.29 ± 0.84	1.61 ± 0.65	1.18 ± 0.29	3.60 ± 0.54
	30	治疗后	5.21 ± 0.89	1.37 ± 0.32 <sup>①</sup>	1.26 ± 0.26	3.60 ± 0.70
治疗组	30	治疗前	5.35 ± 0.57	1.48 ± 0.59	1.17 ± 0.23	3.42 ± 0.40
	30	治疗后	4.73 ± 0.54 <sup>②③</sup>	1.26 ± 0.37 <sup>①</sup>	1.43 ± 0.31 <sup>②③</sup>	3.28 ± 0.48 <sup>②③</sup>

① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ③ $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

表6 2组慢性肾小球肾炎(CGN)患者治疗前后hs-CRP水平比较

Table 6 Comparison of hs-CRP level between the two groups of CGN patients before and after treatment

组别	例数/例	[( $\bar{R}(P_{25}, P_{50}, P_{75})$ ), mg·L <sup>-1</sup> ]	
		治疗前	治疗后
对照组	30	33.63(5.38, 6.17, 6.89)	28.37(5.25, 5.77, 6.45) <sup>①</sup>
治疗组	30	35.52(5.40, 6.07, 6.70)	25.48(5.09, 5.55, 5.95) <sup>②③</sup>

① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ③ $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较

2.8 治疗前尿蛋白水平与相关指标的相关性分析 表7结果显示: 根据Pearson相关性分析, CGN患者24h尿蛋白水平与TC、TG、LDL-C、hs-CRP呈正相

表7 慢性肾小球肾炎(CGN)患者24h尿蛋白与相关指标的相关性分析

Table 7 Correlation analysis of 24-hour urinary protein and related indexes in CGN patients ( $r$ )

相关指标	TC	TG	HDL-C	LDL-C	hs-CRP
24 h 尿蛋白	0.352 <sup>②</sup>	0.455 <sup>②</sup>	-0.284 <sup>①</sup>	0.339 <sup>②</sup>	0.741 <sup>②</sup>

① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$

关, 与HDL-C呈负相关, 相关系数分别为0.352、0.455、0.339、0.741和-0.284, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

2.9 安全性分析 治疗期间, 2组患者均未发生过过敏反应和明显的毒副作用, 患者的各项安全性指标均无明显变化。

### 3 讨论

目前,西医治疗慢性肾小球肾炎(CGN)大多从生活方式干预、控制血压、激素及免疫抑制剂的应用、预防感染等方面入手。在控制血压方面,本研究所选用的缬沙坦是血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,其在扩张血管的同时,还能够促进水钠代谢,双管齐下,既能满足肾病患者控制血压的需求,又能降低肾小球滤过率,减少蛋白排出,延缓肾间质纤维化,具有一定的保护肾脏的功能,是临床上治疗CGN蛋白尿,尤其是CGN蛋白尿合并高血压的首选降压药<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[6]</sup>显示,缬沙坦能通过竞争性拮抗受体介导的肾上腺球细胞醛固酮分泌而发挥降压作用,并能与肾脏受体结合,降低肾小球毛细血管压,进而改善肾小球渗透压,从而对肾脏起到有效的保护作用。但单药治疗存在疗效不一和出现不同程度副作用等问题。因此,治疗上,应选取安全有效的中西医结合治疗,以减少尿蛋白、保护肾功能。

高凝状态是指血液黏稠度异常升高的状态。现代研究表明,CGN患者的高凝状态大多是由于凝血因子异常激活、脂代谢异常、蛋白质大量丢失等原因导致,其伴随疾病发生发展的始终。高凝状态下,血液黏稠度异常升高,大量微血栓形成,肾小动脉供血、供氧降低,肾组织纤维化加快,最终导致肾小球硬化,蛋白尿形成。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是一种运载胆固醇(TC)进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒。其来源的主要途径是由极低密度脂蛋白(VLDL)异化代谢转变而来,次要途径是由肝脏合成后直接分泌至血液中。LDL-C可被氧化成氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)。当OX-LDL过量时,其携带的胆固醇便积存在血管壁上,日久易致血管动脉粥样硬化,血流动力学改变,并进一步导致各种血栓栓塞性疾病。倪小秋等<sup>[7]</sup>在观察肾活检的111例患者后发现,在老年CGN导致的CKD 1~2期患者中,血脂异常的患者较血脂正常患者尿蛋白、肾小管损伤更重,肾微血管病变程度更高。有研究<sup>[8]</sup>显示,随着CGN患者的疾病持续进展,TC、LDL-C等脂质代谢指标也持续升高,提示脂代谢指标能在一定程度上反映CGN患者的预后并可用于疗效的评估。

体液免疫和细胞免疫介导的炎性反应是CGN的主要发病机制<sup>[9]</sup>。C反应蛋白(CRP)由于半衰期

短、血清含量极低,对机体炎症反应变化敏感,是临床极佳的炎症反应标志指标<sup>[10]</sup>。有研究<sup>[11-12]</sup>证实,低水平的CRP就可诱导肾小管上皮细胞凋亡,加速肾小管萎缩和肾脏纤维化的过程。超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)的表达能够通过诱导炎症反应的激活,增加炎症因子对肾小球基底膜组织的损伤,进而导致肾脏滤过功能的障碍。

高凝状态及微炎症状态除了都是导致CGN疾病进展的原因,高凝状态和微炎症之间也存在相互作用,造成恶性循环,加速尿蛋白漏出。血脂升高时,血液黏稠度增加,导致高凝状态产生。高凝状态下,机体凝血机制异常激活,导致微血栓形成,肾脏灌注不足,血管内皮细胞损伤,释放大量炎性介质,加重微炎症状态<sup>[13]</sup>;而hs-CRP水平升高,机体在微炎症状态下,炎症因子大量释放,促进机体脂质沉积,加速微血栓形成,加重高凝状态<sup>[14-15]</sup>。研究表明,CRP作为体内炎性因子介导而合成的一类急性蛋白,能够和修饰的脂蛋白如hs-CRP结合,从而催化M1巨噬细胞极化,引发炎症效应,最终导致巨噬细胞渗透进入脂肪和硬化斑块中,从而损伤体内血管内膜结构,推动高凝状态的发生和发展<sup>[15]</sup>。因此,美国心脏协会和疾病控制中心推荐将CRP和TC水平一起作为预测未来动脉粥样硬化事件发生的指标<sup>[16]</sup>。在高凝状态与微炎症的相互作用下,肾动脉持续缺血缺氧,导致小球纤维化,大量尿蛋白漏出,肾功能损伤。因此,改善患者高凝状态和微炎症状态对治疗慢性肾小球肾炎,减少尿蛋白具有积极的作用。

CGN属于中医学“慢肾风”“尿浊”“水肿”“肾消”“肾劳”等范畴。古今医家普遍认为,慢肾风是在饮食不节、七情内扰、劳累过度、外邪侵袭等内外因共同作用下诱发,脾肾气虚是其基本病机,本虚标实、虚实夹杂是其主要病机特点,患病日久多夹痰、湿、瘀、毒等,使得病情反复,缠绵难愈。因此,在治疗CGN时,应以标本兼治为原则,以健脾益肾、摄精化瘀为治则,多从脾肾着手,以健脾益肾取效;配伍固涩收敛药,以助收敛精微;佐以少量补血活血药物,避免久病致瘀,肾络瘀阻,最终达到减少尿蛋白,保护肾功能的目的。健脾益肾摄精化瘀方是饶克

瑯教授在结合大量文献及多年临床经验的基础上组成的有效方剂。其在临床上紧扣健脾益肾、摄精化瘀的治则，创立健脾益肾摄精化瘀方，该方主要由参芪地黄汤合水陆二仙丸加味而成。方中党参补中益气、养血生津，补而不燥；黄芪重用，大补元气，补益后天之本，滋养气血生化之源；熟地黄滋阴补肾，填精益髓；三药合用，益气健脾，滋阴补肾，共为君药。山茱萸肉补养肝肾，并能涩精；山药补益脾阴，亦能固精；芡实、茯苓健脾除湿，益肾固精；桑螵蛸缩尿止浊、益肾固精，共为臣药。配伍牡丹皮、鸡血藤、丹参针对血瘀，活血通络；并佐以玉米须、石韦利水消肿。纵观全方，补而不燥，补中带泻，泻而不峻，寓补于泻，攻补兼施，标本兼顾，共奏健脾益肾、摄精化瘀之功效，从而有效减少尿蛋白，延缓肾小球硬化，保护肾功能。

现代药理学研究表明，黄芪甲苷能通过下调肾小球系膜细胞核转录因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )及FN蛋白的表达水平，抑制Toll样受体4(TLR4)和NF- $\kappa\text{B}$ 介导的炎症，从而减轻肾小球系膜细胞增生，延缓肾小球的损伤，达到抗肾纤维化的作用<sup>[17-18]</sup>。党参能够提高中枢神经系统的兴奋性，进而降低机体疲劳感；而将党参与丹参联合使用能够在不对前列环素I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)造成不良影响的基础上抑制血小板聚集<sup>[19-21]</sup>。熟地黄中的磷酸二羟丙酮可激活巨噬细胞，从而阻断ERK1/2及NF- $\kappa\text{B}$ 的信号通路，抑制炎症介质产生；而熟地黄中的毛蕊花糖苷对肾毒血清肾炎小鼠有良好的治疗作用<sup>[22]</sup>。山茱萸肉具有双向免疫调节作用，能够有效抑制机体炎症反应，还能改善凝血，抗血小板聚集<sup>[23]</sup>。此外，其成分环烯醚萜苷类，具有降血糖、调血脂的作用，能有效抑制蛋白质早期糖化产物产生<sup>[24]</sup>。山药中的 $\omega$ -6和 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸(PUFA)分别能够降低血清中的TC水平和TG水平，进而能有效促进肾脏修复<sup>[25]</sup>。茯苓中的茯苓多糖具有抗氧化应激反应和免疫调节作用，还能够抑制炎症介质基因的表达和炎症因子的释放，增加抗炎因子水平而发挥抗炎作用<sup>[26]</sup>。桑螵蛸具有抗利尿、抗过氧化脂质以及调节免疫的作用<sup>[27]</sup>。纪孟姣等<sup>[28]</sup>通过提取牡丹皮中的有效成分组成化合物4a~4e，并通过药理实验，证明化合物4a~4e对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集具有一定的抑制作用，并呈现明显

的调血脂作用和较强的降低TC水平的作用。鸡血藤的水提纯剂能增加血流量，降低血管阻力，抑制血小板聚集；水煎剂还可降低实验动物的TC水平，对动脉粥样硬化病变有明显抑制作用；而水提物及酞剂有较好的抗炎作用<sup>[29]</sup>。有研究<sup>[30]</sup>表明，虽然丹参与黄芪干预肾小球肾炎发生的靶点不同，但黄芪、丹参联用可通过促进内源性抗纤维化因子极性蛋白-3的表达而保护肾小管，延缓肾间质纤维化的进展，并呈一定的量效关系。玉米须能够拮抗实验性糖尿病肾病(DN)大鼠转化生长因子- $\beta$ 1和纤维连接蛋白的表达，调整细胞外基质的降解和合成，因而能够减少尿蛋白，保护肾功能<sup>[31]</sup>。

本研究结果显示，治疗8周后，治疗组的疾病疗效和中医证候疗效均明显优于对照组，且治疗组对24h尿蛋白、尿微量白蛋白、TC、TG、LDL-C、hs-CRP水平的下降作用及对HDL-C水平的升高作用均明显优于对照组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明健脾益肾摄精化瘀方不仅能显著改善CGN脾肾气虚夹瘀证患者临床症状，还能够降低尿蛋白、血脂和hs-CRP水平。据此可认为，健脾益肾摄精化瘀方治疗CGN蛋白尿的作用机理可能如下：一方面降低血脂，从而降低血液黏稠度，改善肾脏微循环，减轻高凝状态；另一方面，能降低hs-CRP水平，减轻微炎症状态，从而减少尿蛋白的漏出，保护肾功能。确切的机制有待进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] WU C, CHEN X, WANG Y A, et al. Peritoneal dialysis in Sichuan province of China: report from the Chinese national renal data system[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 577-582.
- [2] 张景凤, 关爽, 刘树军, 等. 6 170例慢性肾脏病肾穿刺活检病理分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1188-1190.
- [3] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1815.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [5] 曾未琪, 饶克瑯. 健脾益肾摄精化瘀汤联合厄贝沙坦治疗高血压肾病的疗效及对炎症因子的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(4): 600-605.
- [6] 马文涛, 聂芳, 孙桂强, 等. 丹参酮联合缬沙坦治疗对高血压肾病患者肾损伤、内皮损伤的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1059-1062.
- [7] 倪小秋, 包自阳, 朱彩凤. 伴有血脂异常的老年慢性肾小球肾



- 炎CKD1-2期患者临床及病理分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(4): 322-326.
- [8] NOSIROVA M S H, KHAMIDOVA N K, NAIMOVA S H N, et al. Hyperlipidemia in chronic glomerulonephritis[J]. Asian Journal of Multidimensional Research(AJMR), 2019, 8(2): 261-269.
- [9] TSURUOKA S, KAI H, USUI J, et al. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis[J]. Intern Med, 2013, 52(3): 303-308.
- [10] 秦艳东, 向日晖. 缬沙坦辅助治疗慢性肾炎的效果及对C反应蛋白的意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(15): 1958-1959.
- [11] 谢恺庆, 杨海波, 林洪升, 等. C-反应蛋白诱导人肾小管上皮细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(11): 2020-2025.
- [12] 陈小永, 宋军营, 王自闯. 炎症和氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6254-6256.
- [13] 李振勤. 血浆、尿中D-二聚体在肾脏病中的应用[J]. 中国实用医药, 2007(21): 34.
- [14] 俞澜. 慢性肾小球肾炎血瘀证与病理的相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [15] 蒙泽彬, 杨剑萍. 超敏C反应蛋白的临床应用进展[J]. 临床合理用药, 2013, 6(6C): 3-4.
- [16] 王婧. 胆固醇结合基序对mCRP与配体互作调控的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [17] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from Astragalus membranaceus ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- $\kappa$ B in vivo and in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 18-24.
- [18] 赵坚毅, 田立东, 潘墨墨. 黄芪、小蓟对NF- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(4): 22-24.
- [19] 郭立忠. 补益药党参的药理作用与临床应用研究[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(22): 130-131.
- [20] 申晓芳, 金华. 黄芪、党参药理归经作用和临床应用[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(7): 75-77.
- [21] 冯佩佩, 李忠祥, 原忠. 党参属药用植物化学成分和药理研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(4): 307-311.
- [22] HAN Y, JUNG H W, LEE J Y, et al. 2,5-Dihydroxyacetophenone isolated from Rehmanniae Radix Preparata inhibits inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. J Med Food, 2012, 15(6): 505-510.
- [23] 刘轶华, 朱红丽. 山茱萸的现代药理研究及应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(31): 601-602.
- [24] 范磊. 山茱萸的炮制方法与临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(12): 94-95.
- [25] 陈梦雨, 刘伟, 俞桂新, 等. 山药化学成分与药理活性研究进展[J]. 中医学报, 2020, 48(2): 62-66.
- [26] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4332-4340.
- [27] 胡长效, 朱静. 中药桑螵蛸的研究进展[J]. 农业与技术, 2007, 27(5): 77-79.
- [28] 纪孟姣, 柏志伟, 王宇, 等. 丹皮酚席夫碱衍生物的合成及其生物活性研究[J]. 化学世界, 2020, 61(7): 487-490.
- [29] 李花. 鸡血藤及其制剂药理作用及临床应用的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(18): 2805-2807.
- [30] 周萍, 李均, 阳小敏, 等. 黄芪丹参“药对”干预肾纤维化抑制因子par-3的量效关系研究[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(5): 77-80.
- [31] 温宪春, 徐磊, 夏美莹, 等. 玉米须水提物对2型糖尿病肾病大鼠转化生长因子- $\beta$ 1和纤维连接蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(13): 8-12.

【责任编辑: 陈建宏】