

温阳健脾通络方治疗原发性肾病综合征合并甲状腺功能减退临床研究

陈晓风, 庞秀爽, 蒋松, 王少华, 张全乐, 晋中恒, 袁长青, 王伟

京东誉美中西医结合肾病医院, 河北 三河 065201

[摘要] 目的: 观察温阳健脾通络方治疗原发性肾病综合征合并甲状腺功能减退的临床疗效及安全性。方法: 将 80 例患者随机分为 2 组各 40 例。对照组采用强的松+环磷酰胺+左旋甲状腺素治疗; 治疗组在对照组治疗的基础上加用温阳健脾通络方治疗。1 月为 1 疗程, 治疗 2 疗程。观察 2 组治疗前后促甲状腺素 (TSH)、总三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、总甲状腺素 (TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4) 水平、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白定量及中医证候的变化。结果: 完全缓解率治疗组 82.5%, 对照组 47.5%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。2 组治疗后 TT3、TT4、FT3、FT4 及 TSH、24 小时尿蛋白定量、血清白蛋白均明显改善, 与本组治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组各项指标较对照组改善更为显著, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后浮肿、恶寒肢冷、倦怠乏力、少气懒言、腰膝酸软等症状均有改善, 与本组治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组较对照组改善更为显著, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。治疗组不良反应的发生率, 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组在治疗后 3 月、6 月、12 月的复发率, 明显低于对照组, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 温阳健脾通络方治疗原发性肾病综合征合并甲状腺功能减退, 临床疗效和安全性高。

[关键词] 原发性肾病综合征; 甲状腺功能减退; 温阳健脾通络方; 中西医结合治疗

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 07-0085-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.038

肾病综合征(NS)是一组具有类似临床表现, 不同病因、不同病理改变的肾小球疾病构成的临床综合征^[1], 其基本特征是大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症, 其中大量蛋白尿是肾病综合征的特征性表现和始动因素。随着肾病综合征的逐年增多, 其伴发甲状腺代谢异常的现象也越来越受到人们的关注。目前国内外对甲状腺功能减退症的认识及甲状腺疾病引起的肾损害的研究较多, 但对肾病综合征合并甲状腺功能减退的研究较少, 对这类人群的治疗, 特别是中药方面的治疗报道较少。笔者采用温阳健脾通络方治疗原发性肾病综合征(PNS)合并甲状腺功能减退(甲减), 取得满意疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 临床诊断为原发性肾病综合征合并甲状腺功能减退的患者, ①大量蛋白尿(>3.5 g/d); ②低蛋白血症(白蛋白 <30 g/L); ③明显水肿; ④高脂血症。①②为必备条件, 且伴有甲状腺功能减退者。

1.2 排除标准 ①糖尿病肾病、狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、乙肝相关性肾炎、肿瘤相关性肾炎等继发性肾病综合征。②原发性甲状腺功能减退症、自身免疫性甲状腺疾病肾病、甲状腺功能减退肾损害。③治疗前服用甲状腺激素类药物的患者。

④有使用激素及环磷酰胺的禁忌症。⑤治疗前有明显合并症, 严重感染、高血压、心脏病、肝肾功能不全和血栓等。

1.3 退出标准 ①各项症状或实验室检查指标严重缺项的病例; ②临床观察过程中失访的病例; ③患者及家属不依从治疗者及因不良反应退出者。

1.4 一般资料 观察病例 2013 年 10 月—2014 年 10 月本院住院患者, 共 80 例。随机分为治疗组和对照组。治疗组 40 例, 男 21 例, 女 19 例; 平均年龄 27.6 岁; 平均病程 34 月。微小病变型(MCD)14 例, 系膜增生性肾炎(MSPGN)2 例, 局灶节段性肾小球硬化(FSGS)1 例, 膜性肾病(MGN)22 例, 膜增生性肾炎(MPGN)1 例。对照组 40 例, 男 19 例, 女 21 例; 平均年龄 26.8 岁; 平均病程 31 月。MCD 15 例, MSPGN 2 例, FSGS 1 例, MGN 21 例, MPGN 1 例。2 组年龄、性别、病程、病理类型等比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用标准疗程的激素治疗: ①首始量要足: 强的松首始剂量 1 mg/(kg·d), 清晨空腹 1 次顿服, 服用 8 周;

[收稿日期] 2016-03-12

[基金项目] 河北省中医药管理局项目 (2013287)

[作者简介] 陈晓风 (1973-), 男, 副主任医师, 主要从事中西医结合肾脏疾病的临床及研究工作。

②减量要慢：每周减原量的10%，至小剂量阶段，0.5 mg/(kg·d)，更加缓慢减量。③维持时间要长：当减至维持量0.2 mg/(kg·d)，再服1年或更长。环磷酰胺10 mg/kg加入0.9%氯化钠100 mL，连续静脉滴注2天，视病情每2周冲击治疗1次，但总量≤150 mg/kg。左甲状腺素钠片每天12.5~50 ug口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加自拟温阳健脾通络方治疗。处方：肉桂、巴戟天、生白术、川芎、生地黄、赤芍各10 g，茯苓、肉苁蓉各12 g，熟地黄20 g，生黄芪25 g，党参15 g，甘草3 g。每天1剂，水煎服。1月为1疗程，治疗2疗程。

2组在上述治疗的基础上均给予抗感染、抗凝及纠正水电解质平衡等对症治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 2组治疗前后甲状腺功能[促甲状腺素(TSH)、总三碘甲腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]水平、血浆白蛋白、24 h尿蛋白定量及中医证候的变化。同时观察治疗后3月、6月、12月的复发情况。中医按症状有无记分，无症状为0分，轻度为2分，中度为4分，重度为6分。

3.2 安全指标 ①一般体检项目检查；②血、尿常规；③肝、肾功能检测；④可能出现的不良反应。

3.3 统计学方法 运用SPSS13.0软件包分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料采用 χ^2 检验；等级资料采用秩和检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》^[2]并结合临床制定：完全缓解：多次测定尿蛋白阴性，24 h尿蛋白定量<0.2 g，肾功能正常，TT3、TT4、FT3、FT4及TSH正常，肾病综合征表现完全消失；显著缓解：多次测定24 h尿蛋白定量<1 g，血清白蛋白显著改善，肾功能正常或基本正常，TT3、TT4、FT3、FT4较治疗前升高70%以上，TSH较治疗前下降70%以上；部分缓解：多次测定尿蛋白有所减轻，24 h尿蛋白定量<3 g，血清白蛋白有改善，肾功能好转，TT3、TT4、FT3、FT4较治疗前升高大于等于30%，小于等于70%，TSH较治疗前下降30%以上。无效：尿蛋白及血清白蛋白与治疗前比较无大改变，肾病综合征临床表现未消除，肾功能无好转，甲状腺功能无改善。

4.2 证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定。完全缓解：中医临床症状及体征消失，证候积分减少≥95%。显著缓解：中医临床症状及体征明显改善，证候积分减少≥70%。部分缓解：中医临床症状及体征有好转，证候积分减少≥30%。无效：中医临床症状及体征均无改善，甚或加重，证候积分减少不足30%。

4.3 2组临床疗效比较 见表1。完全缓解率治疗组82.5%，

对照组47.5%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	完全缓解率(%)
治疗组	40	33	4	3	0	82.5 ^①
对照组	40	19	8	12	1	47.5

与对照组比较，① $P < 0.01$

4.4 2组治疗前后实验室指标比较 见表2。本院参考范围TT3 0.87~1.78 mmol/L，TT4 6.09~12.23 mmol/L，FT3 2.5~3.9 pmol/L，FT4 0.61~1.12 pmol/L，TSH 0.35~5.6 uIU/mL。2组治疗后TT3、TT4、FT3、FT4及TSH、24 h尿蛋白定量、血清白蛋白均明显改善，与本组治疗前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，治疗组各项指标较对照组改善更为显著，与对照组比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 2组治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=40)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TT3(mmol/L)	0.51±0.26	1.56±0.22 ^{②③}	0.53±0.24	1.00±0.19 ^①
TT4(mmol/L)	4.86±1.36	8.64±1.04 ^{②③}	5.04±1.42	6.62±1.12 ^②
FT3(pmol/L)	1.46±0.48	3.28±0.38 ^{②③}	1.52±0.44	2.62±0.36 ^①
FT4(pmol/L)	0.49±0.24	0.92±0.12 ^{②③}	0.51±0.26	0.71±0.14 ^②
TSH(uIU/mL)	7.76±2.12	5.04±1.63 ^{②③}	7.72±2.23	5.42±1.48 ^①
尿蛋白(g/24h)	6.24±2.06	0.43±0.26 ^{②③}	5.37±3.54	1.03±1.48 ^①
血清白蛋白(g/L)	15.19±2.64	37.72±3.82 ^{②③}	17.20±7.33	30.30±8.27 ^①

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，

② $P < 0.01$

4.5 2组主要症状、体征积分情况比较 见表3。2组治疗后浮肿、恶寒肢冷、倦怠乏力、少气懒言、腰膝酸软等症均有改善，与本组治疗前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗组较对照组改善更为显著，与对照组比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表3 2组主要症状、体征积分情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=40)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
浮肿	4.14±1.06	0.86±0.22 ^{②③}	3.82±1.04	1.98±0.48 ^①
恶寒肢冷	3.24±1.92	0.89±0.32 ^{②③}	3.32±1.83	2.04±0.46 ^①
倦怠乏力	3.08±1.06	1.02±0.49 ^{②③}	3.43±1.94	1.80±1.03 ^①
少气懒言	2.84±1.42	0.84±0.11 ^{②③}	2.68±1.22	1.64±0.21 ^①
腰膝酸软	2.46±1.02	0.78±0.22 ^{②③}	2.34±1.04	1.32±0.24 ^①

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，

② $P < 0.01$

4.6 2组不良反应发生情况比较 见表4。经秩和检验，治疗组不良反应的发生率，明显低于对照组，差异有统计学意义

($P < 0.01$)。

表4 2组不良反应发生情况比较

组别	n	柯兴氏综合征	肝功能损伤	并发感染	激素撤减综合征	消化道出血
对照组	40	26	16	2	12	0
治疗组	40	7	6	1	2	0

4.7 2组复发率比较 见表5。治疗组在治疗后3月、6月、12月的复发率,明显低于对照组,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表5 2组复发率比较

组别	n	3月	6月	12月
治疗组	40	1 ^①	3 ^①	4 ^①
对照组	40	3	6	10

与对照组比较, ^① $P < 0.01$

5 讨论

原发性肾病综合征是肾病中的常见病,有较高的发病率。近年来国内和国际肾脏病学界在基础研究与临床治疗方面均有较大的进展,但有很多原发性肾病综合征常合并甲状腺功能减退而影响疗效^[4]。肾病综合征疾病状态下对甲状腺激素的合成、分泌与清除,以及临床检测指标的水平发生较大影响。临床观察发现持续性大量蛋白尿的肾病综合征患者甲状腺功能发生改变,血清甲状腺激素有不同程度地降低且变化形式多样^[6]。而甲状腺功能减退时体内甲状腺激素水平持续降低也同样会造成肾脏损害,对肾病综合征水肿、尿蛋白流失及血脂的异常等方面也具有较大的影响,进一步加重了肾病综合征病情变化。

目前对肾病综合征和并甲状腺功能减退这类疾病虽然在中医学中尚无专属的对应病名,但依据本病临床主要表现为浮肿、恶寒肢冷、倦怠乏力等,故应属中医水肿、虚劳等范畴。本病的病因病机为先天不足,或后天失养,或久病损伤肾气,肾气不足,继之发展为肾阳虚。肾阳是人体诸阳之本,五脏六腑之阳皆以肾阳为本。肾阳亏虚,失其蒸腾气化,对机体各个脏腑组织器官的温煦、推动、蒸腾和气化的作用减弱,从而出现浮肿症状之外,还常出现倦怠乏力等一系列代谢功能减退症状。肾脾为先后天之本有依存与协同关系,脾脏的运化功能与肾阳之间相互依存,脾之健运,化生精微,须借助于肾阳推动、温煦作用。肾阳虚,不能温运脾土,脾的运化功能失司,可导致水湿停聚、四肢浮肿等症状。脾主肌肉四肢,脾虚则气血生化不足,肌肉无以滋养,因此患者常有倦怠乏力症状。脾气虚推动血液乏力,阻碍血液运行而为瘀。从而导致因虚致实,虚实夹杂的错综复杂的情况。所以脾肾阳虚、气虚血瘀为该病的主要病机,病位主要涉及脾、肾等脏,属于本虚标实、

虚实夹杂之证。

本研究在常规治疗的基础上给予温阳利水、健脾通络,以达到防治本病的目的。故采取扶正祛邪,攻补兼施,标本兼治的治疗原则,以温补脾肾兼行气活血,化湿利水为治疗大法。自拟温阳健脾通络方治疗,方中肉桂温补脾肾之阳、利水消肿、活血通络为君药;熟地黄益肾填精,巴戟天、肉苁蓉温肾助阳,同时配合黄芪、党参、白术、茯苓等益气健脾,赤芍行气活血,与君药合用实现脾肾同补、达到温阳行气、活血利水,共为臣药;少佐生地黄以滋清兼备,补泻同施,使补而不滞,祛瘀生新。川芎活血行气,通行十二经,配合甘草调和营卫为使药,全方配伍共奏益气健脾、温阳补肾、活血化痰之功。临床药理研究,肉桂其药理作用具有促进肾上腺皮质功能的作用,肉桂提取物桂皮醛具有抗血小板聚集、抗凝血作用。熟地黄具有抗氧化作用抑制血栓形成的作用。巴戟天提取物具有增加血中皮质酮含量及利尿作用。肉苁蓉含有激活核苷酸还原酶的生物活性因子,因而能显著提高“阳虚”动物DNA合成率,促进RNA的合成。黄芪具有扩张血管、改善微循环,延缓衰老,加速蛋白质的合成、提高蛋白的核酸代谢作用。党参、白术、茯苓具有抗凝、血管扩张、利尿、提高免疫等作用。

因此,笔者临床辨证以脾肾阳虚为主,兼以气滞、血瘀之标实证,诊治时应注意分清主次、兼顾标本,灵活辨治,在常规给予激素及细胞毒性药物及小剂量左旋甲状腺素治疗的基础上,加温补脾肾,辅以行气活血、化湿利水的中药治疗,使阳气健旺,血瘀得散,诸症皆消,在临床症状、体征及甲状腺激素水平等方面的改善上均收到良好的效果。不仅改善患者体质,而且充分发挥了中医的优势,提高临床疗效,缩短了病程,从而减少了激素和细胞毒药物的不良反应,减少复发。

[参考文献]

- [1] 陈香美. 肾脏病学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社, 2014: 77- 87.
- [2] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(5): 249- 250.
- [3] 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.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 693- 695.
- [5] 符庆瑛, 周柱亮. 原发性肾病综合征甲状腺功能的临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(7): 641- 643.

(责任编辑:马力)