

# 清补地龟汤对肾虚血瘀证 IgA 肾病肾脏纤维化的影响

姜益, 林永强, 王文文, 王超超, 赵润英

浙江中医药大学附属温州中西医结合医院, 浙江 温州 325000

**[摘要]** 目的: 观察清补地龟汤对肾虚血瘀证 IgA 肾病肾脏纤维化的影响。方法: 将肾虚血瘀证 IgA 肾病患者 64 例随机分为对照组和观察组各 32 例, 对照组予常规西药治疗, 观察组在对照肾治疗的基础上加服清补地龟汤, 2 组疗程均为 8 周; 检测 2 组治疗前后 24h 尿蛋白定量 (24h U-pro)、尿中红细胞、尿素氮 (BUN) 及肌酐 (SCr 含量), 并计算生肌酐清除率 (CCr); ELISA 法检测血清Ⅲ型前胶原 N 端肽 P (PⅢNP)、透明质酸酶 (HA)、胶原Ⅳ (Col-Ⅳ)、层粘连蛋白 (LN)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子-β1 (TGF-β1)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 的含量。结果: 治疗后 2 组患者尿中红细胞、24h U-pro 含量较治疗前降低, 且观察组优于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后 2 组患者血清 PⅢNP、HA、Col-Ⅳ、LN 含量较治疗前降低, 且观察组优于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组血清 MCP-1、TGF-β1、MIF、MMP-9 及 TIMP-1 含量较治疗前、对照组显著降低, VEGF 含量较治疗前、对照组显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 清补地龟汤对 IgA 肾病患者临床效果显著, 对肾脏纤维化具有保护作用。

**[关键词]** IgA 肾病; 肾虚血瘀; 肾脏纤维化; 细胞因子; 清补地龟汤

**[中图分类号]** R692.3+1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0163-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.049

## Effect of Qingbu Digui Tang on Renal Fibrosis of IgA Nephropathy with Kidney Deficiency and Blood Stasis Syndrome

JIANG Yi, LIN Yongqiang, WANG Wenwen, WANG Chaochao, ZHAO Runying

**Abstract:** Objective: To observe the effect of Qingbu Digui tang on renal fibrosis of IgA nephropathy with kidney deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 64 cases of patients with IgA nephropathy with kidney deficiency and blood stasis syndrome were randomly divided into the control group and the observation group, 32 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with Qingbu Digui tang based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. Twenty-four-hour urinary protein (24h U-pro) and the content of erythrocytes, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) in the urine before and after treatment in both groups were detected, and the creatinine clearance rate (CCr) were calculated. The contents of serum procollagen type Ⅲ N-terminal peptide P (PⅢNP), hyaluronic acid (HA), collagen Ⅳ (Col-Ⅳ), laminin (LN), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay method (ELISA). **Results:** After treatment, the contents of erythrocytes in the urine and 24h U-pro in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were better than those in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the contents of serum PⅢNP, HA, Col-Ⅳ and LN in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and those in the observation group were better than those in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the contents of serum MCP-1, TGF-β1, MIF, MMP-9 and TIMP-1 in the observation group were obviously lower than those before treatment and those in the control group, and the content of VEGF in the observation group was obviously higher than that before treatment and that in the control group, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Qingbu Digui tang has a significant clinical effect in treating IgA nephropathy, which can protect renal fibrosis.

**Keywords:** IgA nephropathy; Kidney deficiency and blood stasis; Renal fibrosis; Cytokines; Qingbu Digui tang

**[收稿日期]** 2018-05-10

**[作者简介]** 姜益 (1984-) 男, 主治中医师, 研究方向: 中西医结合治疗肾脏疾病。

慢性肾小球肾炎患者最多见病理类型为IgA肾病,也是造成患者慢性肾功能衰竭的主要因素<sup>[1]</sup>。相关文献研究显示,肾脏受损所导致慢性肾功能衰竭病理实质为机体肾组织的纤维化,同时其亦是临床肾脏疾病患者发展到终末期肾功能衰竭相同病理特点<sup>[2-3]</sup>。当前,伴随科学技术不断发展及分子生物学与免疫学深入研究,人们发现机体器官纤维化和细胞因子间有紧密联系<sup>[4]</sup>。因此,笔者通过观察清补地龟汤对肾虚血瘀证IgA肾病患者肾脏纤维化的影响,为临床治疗提供一些借鉴,结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 诊断标准** 西医诊断依据《肾脏病学》<sup>[5]</sup>中关于IgA肾病的诊断标准确诊。中医辨证依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中相关标准拟定。血瘀证:主症:腰部刺痛或者腰痛固定,舌有瘀斑、斑点或者呈紫暗色;次症:脉象细涩,肢体麻木或者肌肤甲错。脾肾气虚证:主症:腕胀或者纳少,疲倦乏力,腰脊酸痛;次症:夜尿多或者尿频,大便溏,舌苔薄白,舌质呈淡红色,脉细。

**1.2 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②年龄18~75岁;③患者血清白蛋白高于30g,24h尿蛋白定量(24h U-pro)低于3.5g,血肌酐低于177mmol/L。

**1.3 排除标准** ①合并精神疾病者;②合并造血系统、肾、心及肝等原发性疾病者;③非原发性IgA肾病或者合并其他疾病者。

**1.4 一般资料** 选取2015年2月—2018年2月间在本院接受治疗肾虚血瘀证IgA肾病患者共64例,按随机数字表法分为观察2组各32例。观察组男21例,女11例;平均年龄(42.74±8.06)岁;平均病程(2.87±0.62)年;BMI(22.96±2.74)kg/m<sup>2</sup>。对照组男19例,女13例;平均年龄(43.18±8.32)岁;平均病程(2.95±0.58)年;BMI(23.16±2.89)kg/m<sup>2</sup>。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 给予常规治疗,应用血管紧张素受体拮抗剂或者血管紧张素转换酶抑制剂控制血压。另口服潘生丁(广东华南药业公司,国药准字H44020689)50mg,每天3次;若患者24h U-pro高于1g,每天早晨顿服强的松(浙江仙琚制药公司,国药准字H33021207),每次1mg/kg。

**2.2 观察组** 在对照组治疗的基础上加服清补地龟汤。处方:石韦、土茯苓各25g,黄芪、熟地黄、龟板各20g,土大黄15g,当归10g。辨证加减:瘀血甚者加红花、桃仁各5g,肾气虚甚者加益智仁15g,桑寄生10g;兼湿热者加紫苏叶10g,黄连5g。每天1剂,水煎取汁200mL,分早晚服用。

2组疗程均为8周。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①治疗前后检测2组患者24h U-pro、尿中红细胞、尿素氮(BUN)及肌酐(SCr含量),并计算内生肌酐清除率(CCr);②ELISA法检测2组患者治疗前后血清Ⅲ型前胶原N端肽(PⅢNP)、透明质酸酶(HA)、胶原Ⅳ(Col-Ⅳ)、层粘连蛋白(LN)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平变化。

**3.2 统计学方法** 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料且符合正态分布以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较独立样本 $t$ 检验,组内治疗前后比较配对样本 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 4 治疗结果

**4.1 2组治疗前后CCr、尿中红细胞及24h U-pro比较** 见表1。治疗后,2组患者尿尿中红细胞、24h U-pro值均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组上述指标下降较对照组更显著( $P<0.05$ )。2组患者治疗前后CCr变化不大( $P>0.05$ )。

表1 2组治疗前后CCr、尿中红细胞及24h U-pro比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	CCr(mL/分)	尿中红细胞(个/HP)	24h U-pro(g/L)
观察组	32	治疗前	107.16±8.24	25.20±4.25	5.62±1.07
		治疗后	106.90±6.73	11.49±3.12 <sup>②</sup>	1.23±0.50 <sup>②</sup>
对照组	32	治疗前	108.37±8.12	25.79±4.41	5.58±1.04
		治疗后	107.95±6.61	17.09±3.08 <sup>①</sup>	2.14±0.53 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

**4.2 2组治疗前后血清PⅢNP、HA、Col-Ⅳ、LN含量比较** 见表2。治疗后,2组患者血清PⅢNP、HA、Col-Ⅳ、LN含量较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组上述指标下降较对照组更显著( $P<0.05$ )。

表2 治疗前后两组患者血清纤维化

组别	n	时间	相关指标含量状况对比( $\bar{x} \pm s$ )				$\mu\text{g/L}$
			PⅢNP	HA	Col-Ⅳ	LN	
观察组	32	治疗前	13.37±1.28	141.37±10.19	152.29±10.41	153.94±11.75	
		治疗后	10.08±1.11 <sup>②</sup>	79.96±6.78 <sup>②</sup>	96.97±7.35 <sup>②</sup>	93.37±8.50 <sup>②</sup>	
对照组	32	治疗前	13.29±1.30	144.05±10.36	152.86±10.10	156.08±11.83	
		治疗后	11.89±1.08 <sup>①</sup>	105.23±6.85 <sup>①</sup>	117.82±7.63 <sup>①</sup>	106.49±8.32 <sup>①</sup>	

与同组治疗前比较,① $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

**4.3 2组治疗前后血清VEGF、TGF-β1、MIF水平比较** 见表3。治疗后,2组血清TGF-β1、MIF水平均较治疗前下降,VEGF水平较治疗前升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且观察组上述指标改善较对照组更显著( $P<0.05$ )。

表3 2组治疗前后血清VEGF、TGF-β1、MIF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	VEGF( $\mu\text{g/L}$ )	TGF- $\beta$ 1( $\mu\text{g/L}$ )	MIF( $\text{ng/L}$ )
观察组	32	治疗前	137.49 $\pm$ 17.63	31.09 $\pm$ 3.45	44.01 $\pm$ 6.53
		治疗后	159.76 $\pm$ 18.09 <sup>②</sup>	19.70 $\pm$ 1.78 <sup>②</sup>	29.87 $\pm$ 3.50 <sup>②</sup>
对照组	32	治疗前	138.02 $\pm$ 17.55	31.28 $\pm$ 3.14	43.98 $\pm$ 6.43
		治疗后	145.93 $\pm$ 18.15 <sup>①</sup>	23.05 $\pm$ 1.69 <sup>①</sup>	34.50 $\pm$ 3.29 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.05$

## 5 讨论

原发性肾小球疾病中有近15%为IgA肾病, 这些患者中又有30%左右患者在发病20年内发展为慢性肾衰竭, 对患者身心健康产生严重影响。相关研究显示, 患者肾脏病理状况为IgA肾病者预后关键因素<sup>[7-8]</sup>。IgA肾病为免疫复合物类疾病, 经由多种的细胞因子影响造成病情进展, 最终造成患者肾功能衰竭。肾脏病变实质为组织纤维化, 而肾脏纤维化核心为相关细胞因子对细胞受体造成影响从而加速细胞外基质(ECM)积聚与细胞增生<sup>[9-10]</sup>。足细胞为肾小球滤过膜内主要结构, 若此结构发生缺失或者变化会造成机体肾功能降低<sup>[11-13]</sup>。而血清VEGF低表达与MIF高表达会造成肾小球足细胞受损, 足细胞受MIF刺激会形成炎症因子进而使患者肾脏纤维化加速, 因此本研究选取上述对肾脏纤维化有影响的细胞因子进行观察分析。

IgA肾病主要临床特征是血尿与蛋白尿, 在中医学中属于“精微物质”与“血”的范畴。脾脏主要控制着机体水谷精微运化, 肾主藏精, 两者均为调节机体精微物质的脏腑。若体内脾脏及肾功能失常, 精气外泄, 精微下注而产生血尿、蛋白尿。伴随疾病发展, 精气受损而气不帅血造成机体血脉运行不利, 脉络闭阻、血脉瘀滞加重对肾脏的损伤。因此临床多从脾、肾治之, 健脾益肾为主, 辅以活血化痰。笔者临床选用清补地龟汤治疗, 方中以黄芪为君, 可升阳扶土, 通阳利水; 熟地黄温肾填精, 龟板益精养血, 两者共为臣药; 佐以当归养血活血, 土茯苓、石韦清热利湿。全方共奏活血通络、益肾健脾之功。

本次观察结果显示, 治疗后2组患者尿中红细胞、24h U-pro 含量较治疗前降低, 且观察组疗效优于对照组, 说明两种疗法对患者病情均有效, 且观察组疗效更佳。治疗后2组患者血清PⅢNP、HA、Col-IV、LN、TGF-β1、MIF、VEGF水平均较治疗前改善, 且观察组各指标改善优于对照组, 中西医结合治疗IgA肾病对血清相关纤维化因子调节效果更佳。

综上所述, 清补地龟汤联合西医常规治疗IgA肾病患者临床效果显著, 可发挥对肾脏纤维化的保护作用, 值得临床推

广应用。

## [参考文献]

- [1] 程小莉, 吕治安, 杨艳艳, 等. 巨噬细胞在IgA肾病患者肾脏中的浸润及其与肾纤维化的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(1): 66-70.
- [2] 聂东红. IgA肾病肾间质纤维化患者血清胶原蛋白I、血小板衍生生长因子、转化生长因子-β1水平变化及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2): 63-66.
- [3] Hennino MF, Buob D, Hauwaert CVD, et al. miR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy[J]. Scientific Reports, 2016, 6(4): 209-214.
- [4] 黄威, 徐静, 谢静远, 等. IgA肾病中血清甲状旁腺激素与肾间质纤维化关系的初步探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(3): 217-221.
- [5] 董德长. 实用肾脏病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 152-156.
- [6] 郑筱萸. 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: 28-31.
- [7] Chun J, Chung H, Wang X, et al. NLRP3 Localizes to the Tubular Epithelium in Human Kidney and Correlates With Outcome in IgA Nephropathy[J]. Sci Rep, 2016, 6(2): 667-669.
- [8] 钟翔, 彭婷, 涂月菊, 等. WISP-1在IgA肾病患者中的表达与肾间质纤维化的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(9): 261-263.
- [9] Hwang JH, Lee JP, Kim CT, et al. Urinary Periostin Excretion Predicts Renal Outcome in IgA Nephropathy [J]. American Journal of Nephrology, 2016, 44(6): 481-488.
- [10] 赵明明, 李刘生, 于子凯, 等. IgA肾病中医药的实验研究[J]. 世界中医药, 2017, 8(11): 104-107.
- [11] 赵雪谦, 刘云启, 陈志, 等. miRNA-26a靶向调控GSK-3β参与Wnt/β-catenin信号通路调节IgA肾病肾纤维化[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4232-4238.
- [12] 赵晓瑜, 周芸, 董红霖, 等. IgA肾病患者中介素与肾间质血管丢失的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(4): 361-363.
- [13] 胡豪飞, 何永成, 万启军, 等. miR-34a在IgA肾病患者表达及其可能的生物标志物作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(7): 590-595.

(责任编辑: 冯天保)