

◆经方古方◆

加减五苓散联合他克莫司治疗肾病综合征临床研究

李二敏, 王立功, 李辉

开封市中医院肾病风湿科, 河南 开封 475000

[摘要] 目的: 观察加减五苓散联合他克莫司治疗肾病综合征的临床疗效。方法: 采用随机数字表法将120例肾病综合征患者分成对照组与治疗组各60例。2组均给予基础治疗, 对照组联用他克莫司, 治疗组给予加减五苓散联合他克莫司治疗。比较2组临床疗效及治疗前后中医证候积分、T淋巴细胞亚群、肾功能指标[血尿素氮(BUN)、24h尿蛋白定量、血肌酐(SCr)]及血清骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平。结果: 治疗后, 治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分、CD8⁺及血清BUN、24h尿蛋白定量、SCr、CTGF、TGF- β 1水平均较治疗前降低($P<0.05$), 血清BMP-7、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺升高($P<0.05$); 治疗组治疗后中医证候积分、CD8⁺及血清BUN、24h尿蛋白定量、SCr、CTGF、TGF- β 1水平均低于对照组($P<0.05$), 血清BMP-7、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺高于对照组($P<0.05$)。结论: 加减五苓散联合他克莫司治疗肾病综合征疗效显著, 能够提高患者免疫功能, 改善肾功能。

[关键词] 肾病综合征; 五苓散; 他克莫司; T淋巴细胞亚群; 肾功能

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 05-0001-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.001

Clinical Study on Modified Wulingsan Decoction Combined with Tacrolimus for Nephrotic Syndrome

LI Ermin, WANG Ligong, LI Hui

Department of Nephropathy and Rheumatism, Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng Henan 475000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Wulingsan Decoction combined with Tacrolimus on nephrotic syndrome. **Methods:** A total of 120 cases of patients with nephrotic syndrome were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 60 cases in each group. Both groups were given basic treatment; the control group was additionally treated with Tacrolimus, and the treatment group was additionally treated with modified Wulingsan Decoction combined with Tacrolimus. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, T lymphocyte subsets, kidney function indexes [blood urea nitrogen (BUN), 24-hour urinary protein quantity, serum creatinine (SCr)] and the levels of bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), connective tissue growth factor (CTGF), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in serum before and after treatment as well as the clinical effects were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores, and the levels of CD8⁺, BUN, 24-hour urinary protein quantity, SCr, CTGF, and

[收稿日期] 2023-09-08

[修回日期] 2023-11-21

[作者简介] 李二敏 (1982-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: creative_21@163.com。

TGF- β 1 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of BMP-7 and CD4⁺ in serum, and CD4⁺/CD8⁺ were increased ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome score and the levels of CD8⁺, BUN, 24-hour urinary protein quantity, SCr, CTGF, and TGF- β 1 in serum in the treatment group were lower than those in the control group, and the levels of BMP-7 and CD4⁺ in serum and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Wulingsan Decoction combined with Tacrolimus has a significant curative effect in the treatment of nephrotic syndrome, which can improve the immune function and kidney function of patients.

Keywords: Nephrotic syndrome; Wulingsan Decoction; Tacrolimus; T lymphocyte subsets; Kidney function

肾病综合征是以大量蛋白尿、高度水肿等为主要临床表现的肾功能异常性疾病,严重时可导致肾功能衰竭,威胁患者健康^[1-2]。临床上主要通过免疫抑制剂和激素类药物治疗肾病综合征,其中他克莫司是一线免疫抑制剂,能够阻止T淋巴细胞增殖,抑制炎症反应,但长期应用存在疗效欠佳、复发率高等问题^[3-5]。研究发现中西医结合治疗不仅能提高临床疗效,还能减少各类继发感染、败血症、骨髓抑制等不良反应发生^[6-7]。中医将肾病综合征归属于虚劳、水肿范畴,主要病机为脾肾阳虚,肾失降浊,气滞血瘀,肾脉痹阻,以温脾补肾为治疗原则。加减五苓散具有温脾补肾、利湿行水的功效。本研究采用加减五苓散联合他克莫司治疗肾病综合征,研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《中西医结合肾脏病学》^[8]中肾病综合征诊断标准拟定。血浆白蛋白低于30 g/L,尿蛋白定量超过3.5 g/d,并经实验室及肾穿刺活检等检查确诊。

1.2 辨证标准 参照文献^[9]中脾肾阳虚证辨证标准拟定。主症:面色㿔白,全身浮肿,腰膝酸软,疼痛,泄泻,畏寒肢冷;次症:早泄,阳痿,遗精或月经失调,精神不振;舌脉:舌胖嫩有齿痕、苔白,脉沉细无力或沉迟。

1.3 纳入标准 符合上述诊断、辨证标准;无严重精神障碍,可进行正常沟通;依从性良好,能够完成临床本研究;所有患者均对研究内容知情,且签署知情同意书。

1.4 排除标准 肾功能衰竭或处于肾功能不全Ⅲ期、Ⅳ期;存在重要脏器以及造血系统严重障碍;哺乳期或者妊娠期妇女;对本研究所用药物过敏。

1.5 一般资料 选择2021年11月—2022年12月开封市中医院收治的120例肾病综合征患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组、治疗组各60例。对照组男41例,女19例;年龄43~56岁,平均 (49.05 ± 4.10) 岁;病程1~4年,平均 (2.15 ± 0.50) 年;体质量52~68 kg,平均 (60.10 ± 6.65) kg;疾病类型:原发性47例,继发性13例。治疗组男43例,女17例;年龄44~53岁,平均 (48.85 ± 4.05) 岁;病程1~3年,平均 (2.10 ± 0.45) 年;体质量53~67 kg,平均 (59.85 ± 6.75) kg;疾病类型:原发性49例,继发性11例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经开封市中医院医学伦理委员会批准(2021-01-018)。

2 治疗方法

2组给予低蛋白、低盐等清淡饮食指导,嘱咐患者饮食作息规律,且给予降压、抗感染、保肾等基础治疗。

2.1 对照组 口服他克莫司胶囊(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20084386,规格:0.5 mg)治疗,初始剂量0.05 mg/(kg·d),最大剂量不超过6 mg/d,分别于早晚饭前服用,可根据患者他克莫司血药浓度调整用药量,4周为1个疗程。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上给予加减五苓散治疗。处方:芡实、茯苓、黄芪各30 g,猪苓、益母草、淫羊藿、车前子、金樱子各15 g,泽泻、桂枝、王不留行、炒白术、陈皮、木香各10 g。每天1剂,水煎,取药汁300 mL,分早晚2次口服,4周为1个疗程。

2组均连续治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。采用中医症状量

化表评估 2 组治疗前后腰膝酸软、面色㿔白、全身浮肿、大便溏、夜尿多、口中黏腻等症状,分别按无症状、症状轻微、症状明显、症状较重难以忍受程度计 0 分、1 分、2 分、3 分,分值越高症状越重^[9]。②T 淋巴细胞亚群水平。采取清晨空腹静脉血 7 mL,通过流式细胞术测定 2 组治疗前后 CD8⁺、CD4⁺水平,计算 CD4⁺/CD8⁺。③血清因子水平。采集清晨空腹静脉血 3 mL,离心后取上清液,低温保存待测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 2 组治疗前后血清骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子-β1(TGF-β1)水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书步骤操作。④肾功能指标。使用 MS-480 全自动生化分析仪(寰熙医疗器械有限公司)检测 2 组治疗前后血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)水平。⑤临床疗效。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件处理数据。计量资料均符合正态分布,且方差齐,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 *t* 检验,组内比较行配对样本 *t* 检验;计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《实用内科学》^[10]中相关标准拟定。完全缓解:患者治疗后水肿、蛋白尿等临床症状消失,肾功能完全恢复正常;部分缓解:患者治疗后水肿、蛋白尿等临床症状显著改善,肾功能接近正常状态;有效:患者治疗后水肿、蛋白尿等临床症状有所好转,肾功能均有所改善;无效:患者治疗后水肿、蛋白尿等临床症状均未消失,或有加重的倾向。总有效率=(完全缓解+部分缓解+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗后,治疗组总有效率 91.67%,高于对照组 75.00%($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	完全缓解	部分缓解	有效	无效	总有效
治疗组	60	19(31.67)	24(40.00)	12(20.00)	5(8.33)	55(91.67) ^①
对照组	60	12(20.00)	18(30.00)	15(25.00)	15(25.00)	45(75.00)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较 见表 2。2 组治疗前 CD8⁺、CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后 CD8⁺水平较治

疗前降低($P < 0.05$),CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺升高($P < 0.05$),且治疗组治疗后 CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺高于对照组($P < 0.05$),CD8⁺水平低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	治疗前	60	32.46±3.89	23.54±3.19	0.73±0.28
	治疗后	60	21.81±2.48 ^{①②}	36.47±3.39 ^{①②}	1.67±0.21 ^{①②}
对照组	治疗前	60	33.08±3.78	23.62±3.26	0.71±0.27
	治疗后	60	24.56±3.25 ^①	32.38±3.26 ^①	1.32±0.19 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后血清因子水平比较 见表 3。治疗前,2 组血清 BMP-7、CTGF、TGF-β1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组 CTGF、TGF-β1 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),BMP-7 水平升高($P < 0.05$),且治疗组治疗后血清 CTGF、TGF-β1 水平低于对照组($P < 0.05$),BMP-7 水平高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后血清因子水平比较($\bar{x} \pm s$)						μg/L
组别	时间	例数	BMP-7	CTGF	TGF-β1	
治疗组	治疗前	60	37.26±5.26	103.35±10.54	9.22±1.71	
	治疗后	60	42.21±3.93 ^{①②}	89.37±9.09 ^{①②}	7.45±1.32 ^{①②}	
对照组	治疗前	60	37.31±5.12	102.36±10.28	9.26±1.80	
	治疗后	60	40.47±4.23 ^①	96.24±9.18 ^①	8.56±1.27 ^①	

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2 组治疗前后中医证候积分、肾功能指标比较 见表 4。治疗前,2 组中医证候积分、BUN、24 h 尿蛋白定量、SCr 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组中医证候积分、BUN、24 h 尿蛋白定量、SCr 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗组治疗后中医证候积分、BUN、24 h 尿蛋白定量、SCr 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表 4 2 组治疗前后中医证候积分、肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)						
组 别	时 间	例数	中医证候 积分(分)	BUN(mmol/L)	24 h 尿蛋白 定量(g/24 h)	SCr(μ mol/L)
治疗组	治疗前	60	12.19 $\pm$ 2.85	9.75 $\pm$ 1.12	3.57 $\pm$ 0.48	97.28 $\pm$ 9.49
	治疗后	60	6.55 $\pm$ 1.63 ^{①②}	5.24 $\pm$ 1.21 ^{①②}	1.24 $\pm$ 0.32 ^{①②}	70.83 $\pm$ 8.53 ^{①②}
对照组	治疗前	60	12.08 $\pm$ 2.97	9.81 $\pm$ 1.10	3.52 $\pm$ 0.45	98.36 $\pm$ 9.81
	治疗后	60	7.22 $\pm$ 1.52 ^①	6.47 $\pm$ 1.02 ^①	1.56 $\pm$ 0.25 ^①	76.29 $\pm$ 7.96 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

肾病综合征是最普遍的肾脏疾病之一,以大量蛋白尿和全身性水肿为主要特征,有较高的死亡率。研究发现氧化应激、慢性炎症和线粒体代谢异常被认为是造成肾病综合征的主要原因,临床上多采用免疫抑制和抗炎类药物治疗肾病综合征,但长期应用会导致骨质疏松、水电解质紊乱等不良反应^[11]。中医认为,肾病综合征病变部位主要在脾脏和肾脏,脾肾亏虚,则气化运化异常,导致水湿内停,引发水肿,治疗以温脾补肾为原则。本研究采用加减五苓散治疗,方中泽泻利水渗湿,为君药。猪苓、茯苓淡渗利水,炒白术健脾益气、燥湿利水,桂枝温阳化气、利水消肿,共为臣药;车前子化痰湿、泄肾浊,合王不留行、益母草活血化瘀、利水渗湿,黄芪补益肺脾之气、利水消肿,淫羊藿补肾助阳、祛风除湿,金樱子、芡实补肾固精、涩精止遗,以复脾肾之纳藏,共为佐药;木香、陈皮理气和胃、健脾化痰,共为使药。诸药合用,共起补脾温肾、利水渗湿、温阳化气的作用。本研究中治疗组总有效率高于对照组,中医证候积分低于对照组,提示联用加减五苓散能改善患者临床症状,提高治疗效果。

BMP-7 是一种肾营养因子,可避免肾小管上的足细胞损伤以及减缓肾皮间质转化,抑制肾纤维化进程,对肾脏起保护作用;CTGF、TGF- β 1 为促纤维化炎症因子,可抑制 BMP-7 表达,促进肾纤维化进程^[12]。本研究中治疗组 BMP-7 水平高于对照组,CTGF、TGF- β 1 水平低于对照组,提示加减五苓散能抑制患者的肾纤维化进程。药理研究发现五苓散可能通过缓解或逆转肾脏组织肾小管上皮细胞间充质转分化的发生与细胞外基质沉积,抑制肾脏组织中 TGF- β 1/Smad 通路来抗肾间质纤维化^[13]。茯苓中含有的茯苓酸 A 能够促进纤维细胞失活,抑制肾纤维化进程,进而对肾脏起保护作用^[14]。CD4⁺是辅助性 T 淋巴细胞,对机体免疫反应启动调控起重要作用;CD8⁺是抑制性 T 淋巴细胞,能够降低机体免疫能力。本研究中,治疗组 CD4⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,提示联用加减五苓散能够提高机体免疫功能。研究发现茯苓、猪苓有抗菌、抗炎作用,能够增强机体免疫力;黄芪中的黄芪多糖和黄芪皂苷能提高机体的免疫功能^[15-17]。

综上所述,加减五苓散联合他克莫司治疗肾病综合征疗效显著,能提高患者免疫力,改善肾功能。

【参考文献】

- [1] 王美秋,王忍,夏正坤,等. 利妥昔单抗治疗难治性激素耐药型肾病综合征的疗效和安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(5): 355-358.
- [2] 涂娟,陈朝英,耿海云,等. 中等剂量糖皮质激素治疗激素敏感肾病综合征复发患儿的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(5): 466-471.
- [3] 倪锦玉,翟文生,李乐,等. 基于激素联合环磷酰胺观察益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童难治性肾病综合征临床疗效[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7521-7525.
- [4] 陈强,郑建国,代广,等. 尿毒清颗粒联合他克莫司治疗肾病综合征的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2337-2341.
- [5] 朱可庆,王莹,葛国军,等. 五酯胶囊对难治性肾病综合征患者他克莫司血药浓度及肝肾功能的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(5): 726-729.
- [6] 黄佳,王峥. 知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 70-75.
- [7] 张建花. 益肾汤治疗肾病综合征的临床分析——评《原发性肾病综合征》[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 60.
- [8] 叶任高. 中西医结合肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 305.
- [9] 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: 156-168.
- [10] 陈颢珠,林果为. 实用内科学[M]. 13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 43.
- [11] 李曼曼,许钊,付士平,等. 基于 Ang II/TRPC6 通路探讨当归芍药散对肾病综合征大鼠足细胞的保护机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 10-18.
- [12] 卿山林,尧鹏,田中,等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者肾功能、血清炎症因子及 CTGF、BMP-7 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 201-204.
- [13] 吴君,荆雪宁,沈伟,等. 五苓散通过 TGF- β 1/Smad 通路抗大鼠肾间质纤维化的机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(5): 607-615.
- [14] CHEN D Q, CHEN L, GUO Y, et al. Poricoic acid A suppresses renal fibroblast activation and interstitial fibrosis in UUO rats via upregulating Sirt3 and promoting β -catenin K49 deacetylation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(5): 1038-1050.
- [15] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [16] 鲁文静,任慧,崔小敏,等. 猪苓利水渗湿的药效物质、药理作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1399-1403.
- [17] 向璐,张巧艳,赵琦明,等. 黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(7): 2196-2213.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)