

基于真实世界的加味黄芪赤风汤治疗 IgA 肾病的临床疗效评价

于子凯 李刘生 张 昱 赵明明 司 远 张丽敏

(中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

摘要 目的:观察加味黄芪赤风汤治疗 IgA 肾病蛋白尿的疗效并探讨 BMI 水平对其疗效的影响。方法:采用真实世界研究的方法,对 2015 年 1 月至 2016 年 12 月中国中医科学院西苑医院就诊的 IgA 肾病并符合气虚血瘀证的患者 295 例,以加味黄芪赤风汤治疗 24 周;以 BMI 水平分层,探讨其对不同 BMI 水平患者疗效是否有差异。结果:治疗后 24 h 蛋白尿水平及中医症状积分下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);24 h 蛋白尿水平方面:总有效率达 77%;BMI 达标患者的有效率达 82.4%,超重患者有效率为 72.4%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);中医症状方面:有效率达 72%;以 BMI 分层,2 组有效率经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在真实的临床条件下,加味黄芪赤风汤对气虚血瘀型 IgA 肾病蛋白尿患者的治疗效果显著;BMI 水平可能影响 IgA 肾病患者的恢复治疗。

关键词 真实世界研究;IgA 肾病;加味黄芪赤风汤;临床疗效评价;蛋白尿;中医症状积分;体重指数;气虚血瘀

Efficacy Study on Modified Huangqi Chifeng Decoction in Treatment of IgA Based on Real World Study

Yu Zikai, Li Liusheng, Zhang Yu, Zhao Mingming, Si Yuan, Zhang Limin

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Modified Huangqi Chifeng Decoction on proteinuria in IgA and investigate the effect of Body Mass Index (BMI) level on its effect. **Methods:** Real world study was conducted as study design. A total of 295 IgA patients with qi deficiency and blood stasis in Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from January 2015 to December 2016 were treated with Modified Huangqi Chifeng Decoction in 24 weeks. The effect of BMI level on its effect after layered at BMI level was investigated. **Results:** After the end of treatment, the level of 24 h proteinuria and traditional Chinese medicine (TCM) symptom score decreased. Compared with that before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The total effective rate was 77% on part of 24 h proteinuria. The effective rate of BMI standard patients was 82.4%, while the effective rate of overweight patients was 72.4%. Through the chi-square test, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate was 72% on part of TCM symptom score, and there was no difference between BMI standard and overweight patients ($P > 0.05$). **Conclusion:** Under realistic clinical conditions, Modified Huangqi Chifeng Decoction has remarkable effects on the treatment of proteinuria in IgA with qi deficiency and blood stasis. BMI levels may affect the treatment of patients with IgA nephropathy.

Key Words Real world study; IgAN; Modified Huangqi Chifeng Decoction; Clinical efficacy evaluation; Proteinuria; TCM symptom score; BMI; Qi deficiency and blood stasis

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.039

真实世界研究(Real World Study, RWS)是指在较大样本量(覆盖具有代表性的更广大受试人群)的基础上,根据患者的实际病情和意愿非随机选择治疗措施,开展长期评价,并注重有意义的结局治疗,去验证一种已经认为有效的治疗措施在真实医疗实践中的有效性和安全性^[1]。辨证论治和综合干预是中医临床用药的基本特征,随着对临床医学研

究方法的逐渐深入了解和中医临床实践的迫切需要,真实世界研究受到越来越多的研究人员关注。在我国,原发性肾小球肾炎是最常见的肾脏疾病^[2],其中 IgA 肾病(IgA Nephropathy, IgAN)发病率高,占原发性肾小球疾病中的 40%~50%^[3-4]。前期临床和实验研究证实加味黄芪赤风汤治疗蛋白尿安全有效^[5-11]。调查显示,气虚血瘀是 IgAN 的主要证型之

基金项目:中国中医科学院科研自由探索项目(ZZ0708105)

作者简介:于子凯(1990.02—),男,硕士研究生,研究方向:慢性肾脏病的中西医结合防治研究,E-mail:zyuzikai@163.com

通信作者:张昱(1965.04—),男,博士,教授,博士研究生导师,中国中医科学院西苑医院肾内科主任医师,研究方向:中医肾脏病方向临床与基础研究,E-mail:zhangyu8225@126.com

—^[12],因此,我们应用真实世界研究,探究加味黄芪赤风汤治疗 IgAN 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2015 年 1 月至 2016 年 12 月张昱教授门诊收治的气虚血瘀型 IgAN 患者 295 例,其中男 144 例,女 151 例;年龄 15~70 岁,平均年龄 (37.63 ± 10.86) 岁;蛋白尿 (1.85 ± 0.83) g/24 h,血肌酐 (76.37 ± 18.65) μmol/L;平均病程 43 个月。

1.2 诊断标准 试验采用以证为主,证病结合的方式,临床选择中医气虚血瘀证,西医经肾穿刺活检确诊为 IgA 肾病的门诊患者。本病诊断依靠肾活检标本的免疫病理学检查,即肾小球系膜区或伴毛细血管壁 IgA 为主的免疫球蛋白呈颗粒样或团块样沉积。诊断原发性 IgA 肾病时,必须排除肝硬化、过敏性紫癜等所致继发性 IgA 沉积的疾病后方可成立。

1.3 纳入标准 1)经肾穿刺活检诊断为 IgA 肾病;2)中医辨证属“气虚血瘀证”者,气虚血瘀证^[13]主症:a.腰脊酸痛;b.疲倦乏力;c.水肿;d.纳少或腹胀;e.面色黧黑或晦暗;f.腰痛固定或刺痛;g.舌色紫暗或有瘀斑瘀点。次症:a.大便溏;b.尿频或夜尿多;c.舌质淡红;d.有齿痕;e.苔薄白;f.肌肤甲错或肢体麻木;g.脉细或细涩。主症 7 项具备 3 项,次症 3 项符合 1 项即可;3)血肌酐小于 450 μmol/L。

1.4 排除标准 1)不符合上述西医和中医诊断的患者;2)就诊前联合应用 ACEI/ARB 类药物的时长 <6 个月;3)伴随应用影响肾功能的中成药、汤药制剂和其他药物;4)伴随应用纠正贫血、酸中毒、高血钾、巧磷代谢失调等药物。

1.5 脱落与剔除标准 1)患者在治疗周期因各种原因不愿意继续服用药物主动退出;2)研究中病情加重或发生并发症,不宜继续接受治疗或需改变治疗策略;3)失访等。

1.6 治疗方法

1.6.1 基础治疗 包括:1)饮食依据《慢性肾脏病蛋白质营养治疗专家共识》,每天摄入蛋白质标准为 0.8~1.0 g/kg。在控制蛋白质摄入的同时,每天应摄入的热量标准 30~50 Kcal/kg;2)血压高用药参照 K/DOQI 指南,将血压降至 130/80 mmHg。应用钙离子拮抗剂(Ca²⁺ + Channel Blocker,CCB),如果血压不能降至 130/80 mmHg,可加用 β、α 受体阻滞剂或中枢性降压药;3)高血脂的干预,依据 1997 年我国血脂防治建议和美国 2001 年 5 月公布的国家胆固醇教育计划第 III 次报告(NCEP ATPIII)标准,使总胆固醇 <5.72 mmol/L(220 mg/dL),LDL 胆固醇

<3.64 mmol/L(140 mg/dL),三酰甘油 <2.26 mmol/L(2 000 mg/dL)。调脂药物可用辛伐他汀片 20 mg/d。

1.6.2 中药治疗 加味黄芪赤风汤的基本方由生黄芪 30 g、赤芍 10 g、防风 10 g、穿山龙 10 g 组成,兼有水肿加冬瓜皮 20 g、泽兰 10 g;兼有腰膝酸软者加川怀牛膝各 15 g、川续断 20 g;兼有咽喉疼痛者,加金银花 10 g、桔梗 6 g;兼有腹胀纳差者,加鸡内金 10 g。1 剂/d,水煎,分 2 次服用,治疗 24 周。

1.7 观察指标

1.7.1 综合疗效分析 1)中医症状积分变化:于治疗前、治疗后 24 周,按照中医症状积分分级量化表,对每一位患者中医症状进行积分分级评估。按照“正常、轻、中、重”程度,赋予“0 分、1 分、2 分、3 分”;2)24 h 尿蛋白定量变化。

1.7.2 分析 BMI 水平对疗效的影响 参照 2013 年中华人民共和国卫生与计划生育委员会颁布的《成人体重判定》,将纳入病分为 BMI 正常组:18.5~22.9 kg/m²,BMI 超重组:大于 23 kg/m²。比较 2 组 24 h 尿蛋白定量值及中医症状积分值的变化情况。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 中医疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13],1)显效:与基线值比较,证候积分下降 >70%;2)有效:证候积分下降 >30%;3)无效:证候积分下降 <30%。

1.8.2 西医疗效标准 1)显效:与基线值比较,24 h 尿蛋白定量下降 >50%;2)有效:与基线值比较,24 h 尿蛋白定量下降 25~50%;3)无效:未达上述疗效标准。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐者采用 2 个独立样本 *t* 检验,否则采用非参数检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 综合疗效分析 应用加味黄芪赤风汤治疗 24 周后,在 24 h 尿蛋白定量水平方面总有效率达 77%;在中医症状积分方面总有效率达 72%。见表 1。加味黄芪赤风汤治疗 24 周后 24 h 尿蛋白定量水平下降,与治疗前比较,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。加味黄芪赤风汤治疗 24 周后中医症状积分下降,与治疗前比较,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 2。

2.2 BMI 对加味黄芪赤风汤疗效的影响 应用加

味黄芪赤风汤治疗 24 周后,在 24 h 尿蛋白定量水平方面:BMI 达标 ($18.5 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$) 患者有效率 82.4%,BMI 超重 ($>23 \text{ kg/m}^2$) 患者的治疗有效率为 72.4%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);在中医症状积分方面:BMI 达标患者有效率 65.6%,BMI 超重患者有效率 62.9%,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、表 4。选取 BMI 超重患者,经加味黄芪赤风汤治疗 24 周后,24 h 尿蛋白定量下降明显,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 1 治疗后患者 24 h 尿蛋白定量及中医症状积分的变化

指标	显效 [例(%)]	有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总例数 (例)	总有效率 (%)
24 h 尿蛋白定量	157(53)	70(24)	68(23%)	295	77
症状积分	53(18)	158(54)	84(28%)	295	72

表 2 治疗前后 24 h 尿蛋白定量水平及中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	中医症状积分(分)
0 周	1.85 ± 0.83	8.67 ± 4.05
24 周	$0.88 \pm 0.72^*$	$5.04 \pm 3.18^*$

注:24 周与 0 周比较, * $P < 0.01$

表 3 加味黄芪赤风汤对不同 BMI 水平患者的 24 h 尿蛋白定量疗效比较

指标	总有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总例数 (例)	χ^2	P
BMI >23	123(72.4)	47(27.6)	170	4.058	0.044
BMI: $18.5 \sim 22.9$	103(82.4)	22(17.6)	125		

表 4 加味黄芪赤风汤对不同 BMI 水平患者中医症状积分变化的比较

指标	总有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总例数 (例)	χ^2	P
BMI >23	107(62.9)	63(37.1)	170	0.221	0.638
BMI: $18.5 \sim 22.9$	82(65.6)	43(34.4)	125		

表 5 治疗前后 BMI $>23 \text{ kg/m}^2$ 患者 24 h 尿蛋白定量疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)
0 周	1.87 ± 1.22
24 周	$0.98 \pm 0.80^*$

注:24 周与 0 周比较, * $P < 0.01$

3 讨论

中医学是整体论引领下的生命科学和人文科学相融合的医学科学体系,其强调整体观及辨证论治,这两大学科特点也决定了开展中医药的研究需要在真实世界的条件下进行。RCT 提供“理想”环境下的干预结果信息,而临床面对的不是“理想”状

态下的疾病,而是置于自然、社会、心理的多维环境之中的患者,说明经典 RCT 结果与临床应用还有距离。因此,强调遵循临床实际、充分考虑患者意愿的真实世界研究理念发展起来。作为 RCT 研究的一种补充,真实世界研究范式强调人、数据、研究问题与医疗实践融合交替,是从临床中来到临床中去的临床科研一体化科研范式^[13]。这种研究范式与中医药学的传统研究实践相似,可以更好的反应真实临床情况,进一步合理的制定适用于真实临床环境下的治疗规范,指导日常医疗活动,是中医药临床研究与现代科学研究方法的一个新的切入点。

蛋白尿是 IgAN 的主要临床表现之一,也是导致 IgAN 进展到慢性肾衰竭的独立的危险因素^[14]。蛋白质的流失多与外邪侵袭,脏腑阴阳失衡有关;由于病理产物瘀积的作用,进一步加重蛋白质的丧失。其中脾主升清及肾藏精功能失调可直接引起蛋白尿产生,因此,蛋白尿形成的基本病机当以脾肾气虚为主。但内风外风、湿热毒邪、瘀血等病理因素,可增加蛋白尿的产生,并决定病情的进展和预后。IgAN 大多病程较长,该特点与中医“久病多虚瘀”的病机特点相吻合。清代医学家王清任也有关于“久病则气虚致瘀”的论述。因此,IgAN 蛋白尿可从虚、瘀论治。

基于以上病机,张昱教授在长期的临床实践中,总结创制出治疗 IgAN 蛋白尿的有效方剂加味黄芪赤风汤。该方在清代医家王清任《医林改错》所载黄芪赤风汤的基础上加味而成,主要由生黄芪、赤芍、防风、金樱子、芡实、穿山龙、地龙、白花蛇舌草等组成,与,IgAN“虚-瘀”的主要病机特点相符,具有益气活血祛风之功效。前期研究通过 RCT 的方法证实加味黄芪赤风汤与血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI)类药物在治疗慢性肾脏病方面效果相当,而且试验期间并没有发现对患者肝肾等脏器功能产生不良作用^[15]。本研究应用真实世界研究,经治疗后 24 h 尿蛋白定量水平及中医症状积分与 0 周比较下降明显。证实真实的临床条件下,加味黄芪赤风汤对 IgAN 蛋白尿的治疗效果显著,为加味黄芪赤风汤的临床应用提供了更加完善的循证医学证据。

以 BMI 水平进行分组后,2 组 IgAN 患者中医症状改善差异无统计学意义。说明 IgAN 患者辨证符合气虚血瘀证型,均可应用加味黄芪赤风汤进行干预,以改善患者中医临床症状。然而,超重患者加味黄芪赤风汤治疗 24 周后其治疗有效率为 72.4%,低

于 BMI 达标患者 82.4% 的有效率,结果差异统计学意义。对超重患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量水平进行统计学分析,发现治疗后 24 h 尿蛋白定量水平与治疗前比较有明显的下降,结果差异有统计学意义,说明加味黄芪赤风汤对超重的 IgAN 患者也有一定的疗效,但是超重患者治疗整体有效率低于 BMI 达标患者,说明 BMI 水平可能对加味黄芪赤风汤治疗 IgAN 蛋白尿的整体有效率有一定程度的影响,因此,BMI 水平可能影响 IgAN 蛋白尿患者的恢复治疗,在应用加味黄芪赤风汤治疗 IgAN 蛋白尿患者时应该关注患者 BMI 水平,使患者 BMI 水平达标,以增强加味黄芪赤风汤的临床疗效,同时提高 IgAN 蛋白尿患者的治疗有效率。

本研究应用加味黄芪赤风汤治疗 IgA 肾病观察时间较短,且按照真实世界研究所需要的病例数也较少,可能使本研究的结果有一定的局限性,因此,今后的研究应延长加味黄芪赤风汤的干预周期,增加病例数,以期更好地研究加味黄芪赤风汤临床上治疗 IgAN 蛋白尿疗效的有效性和稳定性,为临床应用提供更充分的参考依据。

参考文献

- [1] 于子凯,张昱. 浅谈真实世界研究及其在中医药临床科研中的应用[J]. 中医药导报,2016,22(17):11-12,16.
- [2] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004,66(3):920-923.
- [3] Zhu L, Zhang H. The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2015,1(1):27-32.

(上接第 2818 页)

- [11] 王青. 百令胶囊对 2 型糖尿病肾病患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(12):1124-1126.
- [12] 高青,吴楠,朱颖. 重组人红细胞生成素- β 注射液对糖尿病肾病腹膜透析患者炎症反应因子水平及氧化应激水平的影响[J]. 世界临床药物,2017,38(9):629-633.
- [13] 聂东红. α -硫辛酸联合海昆肾喜胶囊对糖尿病肾病患者氧化应激及肾功能的影响[J]. 实用药物与临床,2018,21(3):296-298.
- [14] 罗维芸,王丽娟,何扬芳,等. C 肽治疗对糖尿病肾病 GK 大鼠模型氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(3):659-662.
- [15] 蔡淑兰,贾红光,张素英,等. 有氧运动对糖尿病肾病血液透析患者氧化应激及生命质量的影响[J]. 华北理工大学学报:医学版,2018,20(1):21-24.
- [16] 屈春梅,陈书梅,张又之,等. α -硫辛酸对糖尿病肾病患者氧化应激、血管内皮及肾功能的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(2):165-168.

- [4] Xie J, Chen N. Primary glomerulonephritis in mainland China: an overview[J]. *Contrib Nephrol*, 2013,181:1-11.
- [5] 张昱. 加味黄芪赤风汤治疗慢性肾炎蛋白尿 50 例临床观察[J]. 中国医药导报,2007,4(36):137-138.
- [6] 于子凯,李刘生,张昱. 中西医结合治愈局灶节段性肾小球硬化 1 例[J]. 中医药导报,2016,22(22):97-98.
- [7] 高艳红,张昱,李澎,等. 基于 TGF- β -1/Smad 信号通路的加味黄芪赤风汤抗肾脏纤维化机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(12):1486-1490.
- [8] 刘红霞,张昱,李澎,等. 加味黄芪赤风汤含药血清对 LPS 诱导的小鼠肾小球系膜细胞 ColIV、MMP-2 及 TIMP-2 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(5):592-596.
- [9] 焦志娜,张昱,李澎,等. 加味黄芪赤风汤对小鼠系膜细胞增殖及分泌细胞外基质的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(7):941-944.
- [10] 王允亮,张昱,王洪霞,等. 加味黄芪赤风汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及血清 NO、ET-1 和 TGF- β 1 的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(10):852-854.
- [11] 李双. 加味黄芪赤风颗粒对 CKD(1-2 期)蛋白尿的治疗作用及其细胞分子机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016:15-25.
- [12] 陈香美,陈以平,李平,等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(3):197-201.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国中医药科技出版社,1993:13-28.
- [14] McGrogan A, Franssen CF, Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systemic review of the literature[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(2):414-430.
- [15] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志,2013,54(6):451-455.

(2017-10-10 收稿 责任编辑:芮莉莉)

- [17] Masuda K, Tanabe K, Ujike H, et al. Deletion of pro-angiogenic factor vasohibin-2 ameliorates glomerular alterations in a mouse diabetic nephropathy model[J]. *PLoS One*, 2018,13(4):e0195779.
- [18] 黄倩,张素萍,施子禄. 人参多糖通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路抗糖尿病肾病肾纤维化作用机制研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(5):695-701.
- [19] 严清华,盛梅笑,余江毅,等. 芪葵颗粒对早期糖尿病肾病患者微量白蛋白尿及病情进展的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2018,9(21):1-5.
- [20] 牛立强,牛文斐. 丹参多酚酸盐对心脑血管疾病及糖尿病治疗的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(9):1319-1322.
- [21] 杨靖. 黄葵胶囊联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病蛋白尿临床观察[J]. 中国医药导刊,2017,19(7):717-719.
- [22] 谢晓元,罗朋立. 百令胶囊治疗老年慢性肾脏病的疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,35(23):6876-6877.

(2018-04-29 收稿 责任编辑:王明)