

小柴胡汤加减联合小剂量激素治疗难治性肾病综合征近期疗效及生化指标分析*

周盛杰¹, 王海涛² (广东省第二中医院: 1. 检验科; 2. 肾内科, 广州 510095)

【摘要】 目的 研究小柴胡汤加减联合小剂量激素多靶点治疗难治性肾病综合征近期疗效及生化指标。
方法 选择难治性肾病综合征患者, 随机分为给予小柴胡汤加减联合小剂量激素多靶点治疗的观察组和小剂量激素多靶点治疗的对照组, 观察两组患者的治疗效果, 检测血肌酐、血尿素氮、血红蛋白、内生肌酐清除率、24 h 尿蛋白等肾功能相关指标和清蛋白、球蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等肝功能指标。
结果 观察组患者治疗总有效率 88.33%, 疗效明显好于对照组; 其血肌酐 $[(272.83 \pm 23.52) \mu\text{mol/L}]$ 、血尿素氮 $[(9.32 \pm 1.12) \mu\text{mol/L}]$ 、24 h 尿蛋白 $[(0.12 \pm 0.01) \text{g}]$ 、AST $[(33.31 \pm 3.58) \text{U/L}]$ 、ALT $[(32.48 \pm 3.41) \text{U/L}]$ 明显低于对照组, 血红蛋白 $[(117.76 \pm 11.98) \text{g/L}]$ 、内生肌酐清除率 $[(101.28 \pm 10.33) \text{mL/min}]$ 、总蛋白 $[(69.82 \pm 7.32) \text{g/L}]$ 、清蛋白 $[(38.75 \pm 4.23) \text{g/L}]$ 明显高于对照组。
结论 小柴胡汤加减联合小剂量激素能够有效地改善肾功能、保护肝功能, 对于提高治疗总体有效率具有积极意义。

【关键词】 肾病综合征; 小柴胡汤; 激素治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)01-0018-03

Short term efficacy observation of modified Xiaochaihu Decoction combined with small dose of hormone for treating refractory nephrotic syndrome and biochemical indexes analysis* ZHOU Sheng-jie¹, WANG Hai-tao² (1. Department of Laboratory; 2. Department of Nephrology, Guangdong Provincial Second Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510095, China)

【Abstract】 Objective To study the short term efficacy and the biochemical indexes of modified Xiaochaihu Decoction combined with small dose of hormone for conducting the multiple targets therapy on refractory nephrotic syndrome. **Methods** The patients with refractory nephrotic syndrome were selected and randomly divided into the observation group treated by the multi-target therapy of modified Xiaochaihu Decoction combined with small dose of hormone and the control group treated by the multi-target therapy of low dose hormone. The curative efficacies were observed. The renal function indexes of serum creatinine, blood urea nitrogen, hemoglobin, endogenous creatinine clearance rate and 24 h urinary protein, and the liver function indexes of albumin, globulin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) were detected. **Results** The total effective rate in the observation group was 88.33%, the curative effect was obviously better than that in the control group; serum creatinine $[(272.83 \pm 23.52) \mu\text{mol/L}]$, blood urea nitrogen $[(9.32 \pm 1.12) \mu\text{mol/L}]$, 24 h urinary protein $[(0.12 \pm 0.01) \text{g}]$, AST $[(33.31 \pm 3.58) \text{U/L}]$, ALT $[(32.48 \pm 3.41) \text{U/L}]$ in the observation group were significantly lower than those in the control group; while hemoglobin $[(117.76 \pm 11.98) \text{g/L}]$, endogenous creatinine clearance rate $[(101.28 \pm 10.33) \text{mL/min}]$, total protein $[(69.82 \pm 7.32) \text{g/L}]$ and albumin $[(38.75 \pm 4.23) \text{g/L}]$ in the observation group were significantly higher than those in the control group. **Conclusion** Modified Xiaochaihu Decoction combined with small dose of hormone can effectively improve the renal function, protect the liver function and has the active significance to improve the overall effective rate for treating refractory nephrotic syndrome.

【Key words】 nephrotic syndrome; Xiaochaihu Decoction; hormone therapy

激素抵抗、激素依赖、复发频繁的难治性肾病治疗困难, 预后较差。近年来多靶点治疗被逐步应用于临床治疗^[1]。为了探讨小柴胡汤加减联合小剂量激素多靶点治疗难治性肾病综合征近期疗效及生化指标, 作者进行了下列研究, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2013 年 3 月在本院肾脏科住院或门诊就诊的 120 例肾病综合征患者。入选标准: (1) 尿蛋白大于 3.5 g/24 h, 血浆清蛋白低于 30 g/L, 水肿, 高脂血症; (2) 均在本次治疗前接受了 8~12 周糖皮质激素标准治疗;

(3) 存在激素依赖, 即在激素减量过程中复发或停药 2 周内复发, 或激素抵抗, 即在激素正规治疗初 8 周无效或仅部分有效; (4) 复发频繁, 即缓解后 6 个月内复发超过 2 次或 1 年内复发超过 3 次; (5) 签署知情同意书, 愿意接受治疗并完成整个疗程的随访。排除标准: (1) 继发性肾病综合征; (2) 白细胞减少者; (3) 近 6 个月内曾接受免疫抑制剂治疗者; (4) 乙型肝炎病毒标志物阳性者; (5) 肝功能异常者; (6) 妊娠或哺乳期妇女; (7) 依从性差等或对霉酚酸酯等药物过敏者; (8) 血肌酐(Scr) $\geq 265.2 \mu\text{mol/L}$; (9) 有出血倾向者^[2]。

根据住院及门诊诊疗顺序(1:1)随机入组为对照组、治疗

* 基金项目: 广东省建设中医药强省科研立项课题(20122174)。

作者简介: 周盛杰, 男, 中级, 主管检验师, 本科, 主要从事免疫学检验。

组,两组患者均给予低盐,积极控制感染、降血脂及控制血压等合并症的治疗及对症支持治疗。观察组 60 例患者给予小柴胡汤加减联合小剂量激素多靶点治疗,其中男 37 例,女 23 例;年龄 38~54 岁,平均(43.84±5.89)岁。对照组 60 例患者给予小剂量激素多靶点治疗,其中男 38 例,女 22 例;年龄 35~55 岁,平均(44.12±5.98)岁。两组患者性别、年龄、全身情况等差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组治疗方案 给予 0.9%氯化钠溶液 100 mL+尿激酶 10 万 U,静脉滴注,1 次/天,持续 2 周,然后 0.9%氯化钠溶液 100 mL+尿激酶 5 万 U,静脉滴注,每周 2 次,再持续 2 周,1 个月为 1 个疗程,以后每周 2 次,连续用药 12 个月;霉酚酸酯:患者体质量大于 50 kg,起始量 1.5 g/d,小于 50 kg 者 1.0 g/d,治疗 6 个月,可减量至 0.50~1.0 g/d,维持至 12 个月。服用盐酸贝那普利片(商品名:洛汀新)10 mg/d,联合缬沙坦胶囊(商品名:代文)80 mg/d,血压控制目标为小于 130/80 mm Hg,收缩压不低于 90 mm Hg,舒张压不低于 60 mm Hg,如血压未达到控制目标,将盐酸贝那普利加量至 20 mg/d 或缬沙坦加量至 160 mg/d;联合强的松 1 mg/(kg·d)口服;2 个月后逐渐减至 10~20 mg/d 持续 4 个月,6 个月后维持 5~10 mg/d 至 12 个月^[3]。

1.2.2 治疗组治疗方案 在对照组的 治疗基础上,加用口服小柴胡汤,并据证型加减,基本方药:柴胡、黄芩、制半夏、白术、泽泻各 10 g,党参 15 g,猪苓、茯苓各 20 g,桂枝 5 g,生姜 3 片,大枣 5 枚。用量:每日 1 剂,分 2 次服。3 个月为 1 个疗程,共 4 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者的治疗效果 治疗后 12 个月时根据下列标

准判定疗效。(1)完全缓解:临床症状消失,水肿消退,24 h 尿蛋白定量低于 0.3 g,血清清蛋白超过 30 g/L;(2)部分缓解:临床症状消失,水肿消退,24 h 尿蛋白定量下降 50%或以上,血清清蛋白较前上升;(3)无效:临床症状无改善,24 h 尿蛋白定量下降低于 50%或肾功能恶化;(4)复发:缓解后不足 3 个月又出现肾病综合征表现^[4]。

1.3.2 肾功能相关指标 治疗后 3、6、9、12 个月采集患者外周血检测血肌酐、血尿素氮、血红蛋白、内生肌酐清除率(Ccr);收集尿液检测 24 h 尿蛋白。

1.3.3 肝功能相关指标 治疗后 12 个月时空腹采集患者外周血,检测清蛋白、球蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件,对上述数据中的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗后两组患者肾功能相关指标 治疗后 3、6、9、12 个月,观察组血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白均明显低于对照组($P<0.05$),血红蛋白、Ccr 均明显高于对照组($P<0.05$),见表 1~4。

2.2 治疗后 12 个月两组患者的治疗效果 按照上述疗效判定标准,观察组完全缓解 32 例、部分缓解 21 例、无效 5 例、复发 2 例,总有效率 88.33%。通过非参数秩和检验可知,观察组的疗效明显好于对照组($P<0.05$),见表 5。

2.3 治疗后 12 个月两组患者的肝功能情况 治疗后,观察组总蛋白、清蛋白水平明显高于对照组($P<0.05$);观察组 AST、ALT 水平明显低于对照组($P<0.05$),见表 6。

表 1 治疗后 3 个月观察组和对照组肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	血红蛋白(g/L)	24 h 尿蛋白(g)	Ccr(mL/min)
观察组	60	331.83±35.21	15.32±2.04	95.25±9.47	0.23±0.03	84.28±8.93
对照组	60	421.34±45.82	21.34±3.23	81.37±10.32	0.63±0.06	71.35±7.42
<i>t</i>		7.862	8.521	5.851	12.582	6.032
<i>P</i>		0.029 5	0.024 8	0.039 5	0.019 5	0.035 1

表 2 治疗后 6 个月观察组和对照组肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	血红蛋白(g/L)	24 h 尿蛋白(g)	Ccr(mL/min)
观察组	60	313.52±27.15	13.52±1.84	101.55±10.41	0.21±0.02	89.28±9.35
对照组	60	398.55±37.42	19.31±2.79	92.37±9.31	0.59±0.05	73.31±7.56
<i>t</i>		7.238	8.194	5.327	10.582	5.932
<i>P</i>		0.027 4	0.025 2	0.042 9	0.022 1	0.038 9

表 3 治疗后 9 个月观察组和对照组肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	血红蛋白(g/L)	24 h 尿蛋白(g)	Ccr(mL/min)
观察组	60	301.83±28.32	11.62±1.54	106.25±10.97	0.18±0.02	93.58±9.89
对照组	60	387.84±35.16	17.34±1.95	95.67±9.37	0.53±0.06	78.31±7.96
<i>t</i>		7.750	8.987	5.328	10.954	6.094
<i>P</i>		0.031 5	0.023 1	0.042 9	0.021 1	0.037 2

表 4 治疗后 12 个月观察组和对照组肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	血红蛋白(g/L)	24 h 尿蛋白(g)	Ccr(mL/min)
观察组	60	272.83±23.52	9.32±1.12	117.76±11.98	0.12±0.01	101.28±10.33
对照组	60	351.84±31.63	16.38±2.89	102.86±10.98	0.39±0.04	81.35±8.62
t		7.942	9.054	5.472	12.581	6.842
P		0.030 1	0.022 5	0.041 1	0.019 5	0.035 1

表 5 观察组和对照组治疗效果对比(n)

组别	总例数	完全缓解	部分缓解	无效	复发
观察组	60	32	21	5	2
对照组	60	24	18	10	8

表 6 观察组和对照组肝功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	总蛋白(g/L)	清蛋白(g/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)
观察组	60	69.82±7.32	38.75±4.23	33.31±3.58	32.48±3.41
对照组	60	52.91±5.52	25.48±3.04	53.32±5.89	51.84±5.32
t		5.754	6.376	7.185	7.375
P		0.041 3	0.036 5	0.028 6	0.029 6

3 讨 论

难治性肾病综合征是临床较为常见的慢性肾脏疾病,占原发性肾病的 30%~50%^[5]。目前,对于难治性肾病综合征尚无统一定义,临床上将存在激素抵抗、激素依赖、复发频繁的肾病综合征视为难治性肾病综合征。该病治疗困难、预后较差。对于疾病的治疗,糖皮质激素联合细胞毒药物虽然是首选方案。但因不良反应较多、患者耐受性较差,疗效并不十分理想^[6]。

相关研究发现,中医药治疗可以通过其慢性调理作用在西医治疗的基础上来降低不良反应发生率、改善治疗效果^[7]。原发性肾病综合征属中医“水肿”范畴,主要为肺、脾、肾三脏功能失调,水液代谢紊乱所致。肺、脾、肾三脏功能虚弱,是肾病综合征发生的内因。久病入络,瘀血内生,表现为气滞、血瘀及水肿并见。随着病情进展,则本更虚,邪更实,虚实相互影响,互为因果,因虚致实,因实致虚,形成内外相感、虚实夹杂的多层次、多环节的病理局面,从而导致难治性肾病综合征的发生^[8]。

近年来系统生物学为药物治疗提供了一种全新的思路——多靶点疗法,即应用不同作用机制的药物,作用于疾病不同位点,对各个靶点逐一进行治疗,通常每种药物的剂量只有常规量的一半左右,不良反应也相应下降,但总效应大于各单效应之和,达到最佳的治疗效果。本研究中的应用小剂量尿激酶、贝那普利、缬沙坦、霉酚酸酯及激素基础上加用小柴胡汤,并随证加减治疗难治性肾病综合征。可以看出,观察组患者治疗总有效率 88.33%、疗效明显好于对照组。这就说明在西医治疗基础上加用小柴胡汤能够有效改善治疗效果。

小柴胡汤是《伤寒论》六经辨证治疗少阳病之主方、和法的代表^[9]。现代药理研究证实,柴胡具有抗炎、免疫调节和抑制纤维细胞增生等作用,还能促进内源性糖皮质激素的分泌。其有效成分柴胡皂苷-d 在氨基酸嘌呤霉素肾病模型中,可明显

抑制蛋白尿,阻止胆固醇上升及总蛋白、清蛋白下降,使肾小球上皮细胞足突融合明显得到改善^[10]。作者在上述研究中进一步比较了患者的肾功能和肝功能指标,发现观察组血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白明显低于对照组,血红蛋白、Ccr 明显高于对照组。这就说明加用小柴胡汤能够在西医治疗的基础上改善肾功能,进一步验证了上述对于小柴胡汤能够有效改善治疗效果的推论。同时,本研究还比较了两种治疗方案对肝脏功能的损害,从结果中可以看出观察组总蛋白、清蛋白水平明显高于对照组,AST、ALT 水平明显低于对照组,这就说明小柴胡汤还能在西药治疗基础上保护肝脏功能、减小西药的不良反应。

综上所述,小剂量尿激酶、贝那普利、缬沙坦、霉酚酸酯及激素基础上加用小柴胡汤能有效地改善肾功能、保护肝功能,对于提高治疗总体有效率具有积极意义。

参考文献

- [1] 孟翠萍,罗武,陈灵. ACEI 联合激素治疗肾病综合征疗效及 TGF- β 1 检测的临床意义[J]. 实用医学杂志,2012,28(2):297-300.
- [2] 王健英,赵军,王臻. 多靶点治疗激素抵抗型肾病综合征的临床研究[J]. 中国实用医药,2009,4(16):63-64.
- [3] 焦海燕,方敬爱. 环孢素 A 与环磷酰胺对难治性肾病综合征疗效分析比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(10):903-904.
- [4] 饶和平. 小柴胡汤加味治疗原发性肾病综合征临床分析[J]. 实用中医药杂志,2007,23(2):75-76.
- [5] 胡浩. 小剂量尿激酶在治疗肾病综合征中的临床应用[J]. 实用中西医结合临床,2011,11(5):61-62.
- [6] 李瑁,张宜苗,刘砺. 小剂量环孢素 A 联合小剂量波尼松治疗特发性膜性肾病的初步观察[J]. 中华肾脏病杂志,2010,26(3):160-162.
- [7] 邓雪玉,唐建勋. 来氟米特合并小剂量激素治疗肾病综合征的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,2011,22(12):1464-1465.
- [8] 张旭. 中西医结合治疗难治性肾病综合征临床体会[J]. 内蒙古中医药,2012,31(7):73.
- [9] 马军平. 难治性肾病综合征 38 例中医药结合治疗疗效观察[J]. 中国中医药咨询,2011,3(7):152-153.
- [10] 王静莲,张旭亚,徐太林. 中西医结合治疗难治性肾病 22 例临床观察[J]. 第四军医大学学报,2006,27(3):275.