

中医辨证联合雷公藤多苷片治疗慢性肾炎的临床观察^{*}

祁爱蓉¹, 文善适², 傅 博¹, 周 厘¹

(1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市大鹏新区南澳人民医院, 广东 深圳 518000)

摘要: **目的** 观察雷公藤多苷片与中医辨证治疗对慢性肾炎患者生殖毒性的影响和临床疗效。**方法** 将 40 例慢性肾炎患者随机分为 2 组, 治疗组与对照组各 20 例。治疗组以雷公藤多苷片和中医辨证治疗, 对照组以雷公藤多苷片治疗, 疗程半年; 以血浆性激素水平, 尿红细胞、24 h 定量及尿 NAG 酶, 肾功能和副作用统计评估 2 组疗效。**结果** 2 组患者血浆性激素水平 FSH 及 LH 差异具有统计学意义 ($P<0.01$), 月经不调、精子异常及白细胞下降、肝功能损害等副作用发生率治疗组明显低于对照组 ($P<0.05$); 且尿红细胞、24 h 定量及尿 NAG 酶比较, 治疗组与对照组无显著性差异 ($P>0.05$); 2 组患者肾功能 3 项无明显差异 ($P>0.05$), 尿酸组内均有差异 ($P<0.05$)。**结论** 雷公藤多苷片联合中医辨证治疗能明显减少慢性肾炎患者的尿蛋白及红细胞、减少生殖毒性, 减轻副作用, 对雷公藤多苷片在临床研究提供一定参考。

关键词: 雷公藤多苷片; 慢性肾炎; 疗效; 中医药治疗

中图分类号: R277.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)02-0051-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.014

Clinical Observation of TCM Classical Formulas Combined with Tripterygium Glycosides Tablets in the Treatment of Chronic Nephritis

QI Airong¹, WEN Shanshi², FU Bo¹, ZHOU Li¹

(1. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China;
2. The People's Hospital of Nanao of Dapeng District of Shenzhen, Shenzhen 518033, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect and clinical efficacy of Tripterygium Glycosides tablets combined with TCM classical formulas in the treatment of female patients with reproductive toxicity. **Methods** 40 cases of chronic nephritis patients were randomly divided into the treatment group and the control group, each group with 20 cases. The treatment group were treated with Tripterygium Glycosides tablets and four TCM classical formulas; control group with Tripterygium Glycosides tablets for half a year. To evaluate the plasma levels of sex hormones, urinary albumin and urine routine, clinical symptoms integral statistical and side effects between the two groups. **Results** menstrual disorders and sex hormone levels in plasma and descendance of sperm motility, The incidence of the treatment group was significantly lower than the control group ($P<0.01$); and the urine albumin and urine, the treatment group was significantly lower than that in control group; the clinical symptoms improved significantly, reduce the side effects of reduced integration; there was significant difference between two groups ($P<0.05$). There was no significant difference in the renal function among the two groups ($P>0.05$), uric acid had significant difference among themselves ($P<0.05$). **Conclusion** Tripterygium Glycosides tablets and four TCM classical formulas in the treatment of chronic nephritis can significantly reduce urinary protein, reduce reproductive toxicity, improve the clinical symptoms of patients, reduce side effects, improve efficacy.

KEY WORDS: Tripterygium Glycosides; chronic nephritis; clinical efficacy; TCM treatment

收稿日期: 2017-12-10

^{*} 基金项目: 深圳市卫计委临床技术研究及转化类科研项目(201501040); 广东省中医药管理局中医药常规科研项目(20161225)

第一作者简介: 祁爱蓉(1973-), 女, 主任医师, 研究方向: 慢性肾脏病的中医药防治。

雷公藤制剂具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等多种药理作用,广泛应用于治疗风湿病及肾病等免疫类疾病^[1-4],被称为“中药皮质激素”^[5],但其生殖毒性发生率高^[6],机理较为复杂。

有研究显示,补肾调肝类中药经方能减轻生殖毒性^[7-8],但组方及剂量差别较大,无分期及相关疗效对照研究。雷公藤多苷片生殖毒性干预的最佳时机和用药剂量、疗程等,一直是临床医生最为关注的问题,为此,笔者进行了相关研究发现,应用雷公藤多苷片的不同时期给予中医经方辨证治疗能减轻其生殖毒性,不影响临床疗效。现报道如下。

1 材料方法

1.1 观察对象及资料 本观察病例共 40 例,均为 2016 年 5 月—2017 年 5 月深圳市中医院肾病科门诊患者,随机分为 2 组。治疗组 20 例:男 6 例,女 14 例;平均年龄 (46.21 ± 3.28) 岁;平均病程 (16.33 ± 2.11) 月;病种分布情况为:IgA 肾病 13 例,膜性肾病 2 例,紫癜例性肾炎 2 例,糖尿病肾病 1 例,慢性肾炎 2 例;中医辨证为:气阴两虚 11 例,肝肾阴虚 1 例,脾肾阳虚 2 例,瘀血内阻 6 例。对照组 20 例:男 5 例,女 15 例;平均年龄 (43.78 ± 4.71) 岁;平均病程 (17.59 ± 3.16) 月;病种分布情况为:IgA 肾病 11 例,膜性肾病 1 例,紫癜例性肾炎 3 例,糖尿病肾病 1 例,慢性肾炎 4 例;中医辨证为:气阴两虚 10 例,肝肾阴虚 1 例,脾肾阳虚 2 例,瘀血内阻 7 例。2 组性别、年龄、病程、病种分布及证候等经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组:给予雷公藤多苷片 20 mg Tid 口服治疗及中医辨证分型治疗:气阴两虚型:参芪地黄汤;肝肾阴虚型:滋水清肝饮;脾肾阳虚型:

右归丸;瘀血内阻型:桃红四物汤。原方药物加减变更。参芪地黄汤:生黄芪 30 g,党参、熟地、茯苓、山药各 15 g,山萸肉、丹皮、泽泻各 10 g;滋水清肝饮:熟地、当归、酸枣仁、山萸肉、茯苓、山药各 15 g,白芍、柴胡、山梔、丹皮、泽泻各 10 g;右归丸:熟地、山药、杜仲各 15 g,山萸肉、枸杞子各 10 g、菟丝子、鹿角胶、当归、制附片各 10 g(先煎 1 h)、肉桂 5 g(后下);桃红四物汤:熟地 15 g,当归、川芎、白芍、桃仁、红花各 10 g。中药水煎服,取汁 200 mL,1 剂/d,分 2 次服用。

对照组:予雷公藤多苷片 20 mg Tid 口服治疗(江苏美通制药有限公司,批号 160401),疗程为半年。

1.3 检测指标 尿常规、24 h 尿蛋白定量、尿 NAG 酶、血常规、肝功能、肾功能,血浆性激素水平;统计副作用(月经情况,精子异常情况,胃肠道反应,皮疹,血常规及肝肾功能异常)发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件包,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验。率的构成比较用 χ^2 检验,等级资料经 Ridit 分析, $P<0.01$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组例数比较 治疗组 20 例,脱落 0 例;对照组 19 例,脱落 1 例。

2.2 2 组患者尿检指标比较 治疗组治疗后与治疗前比较:其尿红细胞(RBC)总数、24 h 蛋白定量明显减少,差异具有统计学意义($P<0.01$);治疗组治疗后与对照组比较,其尿红细胞(RBC)总数、24 h 蛋白定量明显减少,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组患者与对照组比较尿 NAG 酶无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者尿检指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目		尿常规 RBC/(个 $\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	24 h 蛋白定量/(mg $\cdot 24\text{ h}^{-1}$)	尿 NAG 酶/ μL
治疗组	治疗前	213.15 $\pm$ 49.89*	1241.00 $\pm$ 511.36*	9.68 $\pm$ 1.89
	治疗后	98.40 $\pm$ 49.45* Δ	746.50 $\pm$ 299.71* Δ	10.41 $\pm$ 2.31 Δ
对照组	治疗前	201.32 $\pm$ 39.13	1156.33 $\pm$ 479.21	8.76 $\pm$ 1.53
	治疗后	107.22 $\pm$ 38.15 Δ	897.25 $\pm$ 198.46 Δ	9.65 $\pm$ 1.36 Δ

注:与治疗组前相比,* $P<0.01$;与对照组相比, $\Delta P>0.05$

2.3 2 组患者治疗前后肾功能指标比较 治疗组治疗后与治疗前比较:血肌酐、尿素氮、胱抑素检测,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组与对照组组内比

较,尿酸差异有统计学意义($P<0.01$),但组间差异不明显($P>0.05$)。见表 2。

2.4 2 组患者治疗前后女性血浆性激素水平 治疗

表 2 2 组患者肾功能 3 项比较($\bar{x} \pm s$)

项目		尿素 BUN/(mmol·L ⁻¹)	肌酐 Cr/(μmol·L ⁻¹)	尿酸 UA/(μmol·L ⁻¹)	胱抑素(CysC)/(mg·L ⁻¹)
治疗组	治疗前	7.82±0.37	79.70±12.84	338.60±65.98*	0.76±0.11
	治疗后	7.65±0.29	76.15±12.79	266.18±64.19* [△]	0.69±0.13
对照组	治疗前	7.69±0.35	81.03±11.35	369.42±62.71**	0.72±0.13
	治疗后	7.48±0.28	77.28±14.12	298.16±72.15** [△]	0.76±0.15

注:治疗组中,与治疗前比较 * $P<0.01$;对照组中,与前后比较 * $P<0.01$;与对照组比较, $^{\Delta}P>0.05$

组治疗后与对照组比较:FSH 及 LH 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);其余各项治疗组治疗后与对照组比较,略有变化,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者血浆性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	FSH/(IU·L ⁻¹)	LH/(IU·L ⁻¹)	E2/(pmol·L ⁻¹)	PRL/(mIU·L ⁻¹)	PROG/(nmol·L ⁻¹)	TESTO/(nmol·L ⁻¹)
治疗组	45.75±21.21	41.97±19.43	188.21±59.44	196.43±17.45	0.69±0.11	1.69±0.17
对照组	19.18±10.36*	26.68±11.29*	176.12±48.71	188.15±23.61	0.61±0.15	1.58±0.19

注:与对照组比较, * $P<0.05$

2.5 2 组副作用比较 治疗组发生率为 30%;对照组发生率为 68.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者副作用比较[n/(%)]

组别	n	月经紊乱	精子异常	白细胞下降	肝功能损害	率
治疗组	20	3(15.0)	1(5.0)	1(5.0)	1(5.0)	30*
对照组	19	6(31.6)	2(10.5)	2(10.5)	3(15.8)	68.4*

注:与对照组比较, * $P<0.05$

3 讨论

雷公藤制剂主要包括雷公藤多苷片、昆明山海棠片、昆仙胶囊等,治疗肾病疗效确切,它的优点主要体现在维持治疗中,对缓解肾组织慢性炎症变化是有益的,临床上对自身免疫性疾病具有独特疗效^[9],与类固醇激素等化学药物相比,其毒副作用相对较低且相对局限,但治疗浓度与中毒浓度相近,仍有较多的毒性作用报道^[10],主要损伤心、肝、胃肠道、骨髓及生殖系统^[11]。生殖毒性发生率较高,约为 17.9%^[12],主要表现为男性精子活力下降,附睾中精子超微结构出现染色质解聚、胞浆膜缺损和线粒体鞘受损并形成多个空泡等精子畸形现象^[13],进而导致不育^[14],女性可出现月经紊乱、闭经、性欲减退、阴道细胞不同程度萎缩、血清雌二醇和孕激素的含量明显降低等^[15]。近期研究显示:以黄体酮或黄体酮与雌激素配合应用可治疗此

类闭经,且补肾类中药有拮抗其生殖毒性的作用^[16]。但最佳临床干预的时机及对肾脏病的疗效的影响不甚明确。

中医经方具有稳定性高,临床疗效好的特点,合理应用经方能减轻雷公藤的生殖毒性。笔者从雷公藤制剂治疗后不同时间段给予中药经方辨证治疗,发现其闭经及精子异常总体发生率有明显差异,对照组为 40%,而治疗组降为 20%,2 组患者其他副作用如白细胞下降、肝功能损害等常见副作用亦有明显差别,但 2 组患者的临床疗效评估指标如肾功能 3 项血肌酐、尿素氮、胱抑素指标检测没有差异。尿酸指标 2 组患者治疗前后均有显著性差异,可能与雷公藤多苷片治疗有关,但组间差异不明显。通过上述临床观察,发现治疗组在辨证应用经方治疗后,其副作用发生率降低,临床疗效得到提高。

近年来关于补肾中药的药理作用和临床研究较多,主要集中在激素水平的调节、免疫系统的调节、壮阳等方面^[17]。现代药理研究发现,补肾类中药有雌激素样作用,能提高垂体对下丘脑的反应,改善低雌激素环境,促进卵泡生长、发育及成熟^[18];补肾类中药能减轻雷公藤多苷造成的精子线粒体损伤,维持线粒体膜电位正常水平^[19]。其原因可能是补肾可以促进肾中阴阳相互转化,使肾精充盛,精化阳气,阴充阳长,阳气内动,保证精子、卵子的数量、质量及其顺利排出,

从而拮抗其生殖毒性^[20-21]。根据中医辨证,应用中医经方融扶正祛邪,固摄精微为一体,配合口服雷公藤多苷片,使其生殖毒性降低,为临床治疗提供一定的参考。

参考文献:

- [1] 张燕, 张悦. 雷公藤内酯醇干预肾脏疾病的研究进展[J]. 生命科学, 2012(1): 69-73.
- [2] 孙凤, 杨兴华, 马冬梅, 等. 雷公藤用药者生殖毒性发生率的 Meta 分析[J]. 中国药物警戒, 2014(2): 94-99.
- [3] 赵莉, 周学平. 中药配伍减轻雷公藤生殖毒性的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015(2): 482-484.
- [4] 江南, 张强, 张天雨, 等. 中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫[J]. 云南中医学院学报, 2015(1): 48-51.
- [5] 何昱, 石森林, 张茹萍, 等. 雷公藤多苷主要有效成分的含量研究[J]. 药物分析杂志, 2013(2): 197-200.
- [6] 张丹凤, 郝丽, 徐星铭, 等. 雌孕激素序贯性干预治疗对雷公藤多苷卵巢功能损害的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2012(12): 1774-1776.
- [7] 辛明蔚, 刘雁峰, 骆斌, 等. 交通心肾法对老龄雌鼠下丘脑-垂体-卵巢 ER 的影响[J]. 中医药学报, 2014(6): 45-47.
- [8] 崔骞, 冀志芹, 冯擎. 温肾助阳益气养血方配合人工周期疗法治疗肾阳虚型卵巢早衰疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013(12): 1642-1644.
- [9] 邱勇龙, 胡南, 温贵华, 等. 雷公藤多苷对系统性红斑狼疮患者卵巢功能影响因素分析 [J]. 广东医学, 2011(24): 3214-3215.
- [10] 黄郑隽, 阙慧卿, 朱惠, 等. 雷公藤甲素对生殖系统毒性的研究进展[J]. 药物评价研究, 2013(3): 224-227.
- [11] 黄之镨, 陈普, 马伟光. 雷公藤的毒性作用及减毒研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(12): 20-21.
- [12] 俞东容, 洪郁芝, 王永钧. 雷公藤在肾脏病领域的应用及机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002(9): 554-555.
- [13] 张才田, 王雪松, 胡雪玲, 等. 雷公藤多甙抑制大鼠精子发生的研究[J]. 生殖医学杂志, 2008(02): 118-122.
- [14] 马成功, 纪伟, 李红刚, 等. 雷公藤多苷片生殖系统毒性及增效减毒研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011(12): 88-90.
- [15] 孔蓓俊, 刘继勇, 高申, 等. 雷公藤的现代应用及不良反应研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2011(6): 87-91.
- [16] 祁爱蓉, 李顺民, 熊国良, 等. 雷公藤多甙与激素联用治疗 IgA 肾病 20 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2010(3): 239-240.
- [17] 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况[J]. 山西医药杂志, 2011(8): 787-789.
- [18] 杨丽, 郭娜, 许莉, 等. 养血补肾方治疗卵巢早衰 57 例[J]. 河北中医, 2009(3): 347-348.
- [19] 王桐生, 吴德玲, 黄金玲, 等. 补肾益精法对雷公藤多苷诱发大鼠精子线粒体超微结构与膜电位损伤的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2013(3): 166-169.
- [20] 马堃, 刘雁峰, 何军琴, 等. 补肾活血方案治疗排卵障碍性不孕不育的多中心随机双盲对照临床研究[J]. 中国中药杂志, 2015(20): 3911-3915.
- [21] 马堃. 肾虚排卵障碍性不孕的中医药治疗及研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 1997(9): 10-12.