

参地颗粒对慢性肾炎脾肾亏虚证患者 肾小球内皮细胞的干预作用

王亿平 王东 徐文静 吕勇 魏玲 茅燕萍 胡顺金 刘家生 章雪莲

(安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

【摘要】 目的 观察参地颗粒治疗慢性肾小球肾炎(CGN)脾肾亏虚证患者的疗效及机制。方法 采用前瞻性研究方法,选择安徽中医药大学第一附属医院 2014 年 9 月至 2016 年 3 月收治的 CGN 脾肾亏虚证患者 70 例,按随机数字表法分为西药对照组和参地颗粒组,每组 35 例;最后实际完成 64 例(西药对照组 32 例,参地颗粒组 32 例),选取同期本院体检的 20 例健康志愿者作为健康对照组。西药对照组给予缬沙坦 80 mg,每日 1 次;参地颗粒组服用参地颗粒,每次 1 袋(每袋 10 g),每日 3 次,疗程均为 8 周。观察参地颗粒组和西药对照组的临床疗效和中医证候疗效,于治疗前和治疗 8 周后观察患者 24 h 尿蛋白定量及血清肾小球内皮细胞损害标志物血管性血友病因子(vWF)、可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体(sEPCR)水平的变化。结果 参地颗粒组临床疗效总有效率[87.50% (28/32)比 68.75% (22/32)]和中医证候疗效总有效率[90.62% (29/32)比 62.50% (20/32)]均明显高于西药对照组(均 $P < 0.05$)。参地颗粒组和西药对照组治疗后 24 h 尿蛋白定量较治疗前降低,且参地颗粒组的降低程度较西药对照组更显著($g/24\text{ h}: 0.85 \pm 0.51$ 比 1.12 ± 0.62 , $P < 0.05$);参地颗粒组和西药对照组治疗前 vWF、sEPCR 水平均高于健康对照组,但两组治疗后均较治疗前降低,且以参地颗粒组的降低程度更明显[vWF($\mu\text{g/L}$): 99.35 ± 11.14 比 120.14 ± 12.03 , sEPCR($\mu\text{g/L}$): 112.35 ± 11.62 比 134.76 ± 12.14 , 均 $P < 0.05$]。结论 参地颗粒可改善 CGN 脾肾亏虚证患者的临床症状,减少尿蛋白,其作用机制可能与降低血清 vWF、sEPCR 水平有关。

【关键词】 慢性肾小球肾炎; 脾肾亏虚证; 血管性血友病因子; 可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体; 参地颗粒

Effect of Shendi granules on glomerular endothelial cells in patients with chronic glomerulonephritis accompanied by spleen-kidney deficiency syndrome Wang Yiping, Wang Dong, Xu Wenjing, Lyu Yong, Wei Ling, Mao Yanping, Hu Shunjin, Liu Jiasheng, Zhang Xuelian. First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China

Corresponding author: Wang Yiping, Email: Wypwyp54@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effect and mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) Shendi granules for treatment of patients with TCM spleen-kidney deficiency syndrome type of chronic glomerulonephritis (CGN). **Methods** A prospective study was conducted. Seventy patients with CGN accompanied by spleen-kidney deficiency syndrome admitted to the First Affiliated Hospital of Anhui University of TCM between September 2014 and March 2016 were enrolled; they were divided into a western medicine control group and a Shendi granule group by randomly numerical table, 35 cases in each group. At last, 64 cases completed the study, including 32 cases in the control group and 32 cases in the Shendi granule group, and in the mean time, 20 persons who had taken physical health examination in our hospital were assigned in healthy control group. The patients in the western medicine control group were given valsartan tablets, 80 mg once a day, and in the Shendi granule group, Shendi granules were given, once 10 g granules (each bag containing 10 g granules) taken orally, 3 times a day. The therapeutic course was 8 weeks for all the patients. The clinical therapeutic effects on CGN and on Chinese medicine syndrome, the changes of quantity of 24 hours urine protein, levels of the landmarks of glomerular endothelial cell injury including von Willebrand factor (vWF) and soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) in serum were observed before and 8 weeks after treatment in the Shendi granule and western medicine groups. **Results** Both the total effective rates on CGN [87.50% (28/32) vs. 68.75% (22/32)] and on TCM syndrome [90.62% (29/32) vs. 62.50% (20/32)] in the Shendi granule group were significantly higher than those in the western medicine control group (both $P < 0.05$). The levels of quantity of 24-hour urine protein after treatment in Shendi granule group and western medicine control group were reduced, and the degree of descent in the Shendi granule group was more significant than that in the western medicine control group ($g/24\text{ h}: 0.85 \pm 0.51$ vs. 1.12 ± 0.62 , $P < 0.05$). Before treatment, the levels of vWF and sEPCR in Shendi granule and western medicine groups were obviously higher than those in the healthy control group, but vWF and sEPCR after treatment in the two treatment groups were reduced markedly, and the degrees of decreasing were more significant in the Shendi granule group than

those in the western medicine group [vWF ($\mu\text{g/L}$): 99.35 ± 11.14 vs. 120.14 ± 12.03 , sEPCR ($\mu\text{g/L}$): 112.35 ± 11.62 vs. 134.76 ± 12.14 , both $P < 0.05$]. **Conclusion** Shendi granules can ameliorate clinical symptoms of patients with spleen-kidney deficiency syndrome type of CGN, reduce 24-hour urine protein quantity, and the mechanism may be related to reduction of the levels of vWF and sEPCR.

【Key words】 Chronic glomerulonephritis; Spleen-kidney deficiency syndrome; Von Willebrand factor; Soluble endothelial protein C receptor; Shendi granule

慢性肾小球肾炎 (CGN) 也称慢性肾炎, 是临床上最常见的肾脏疾病之一, 其发病机制目前尚不完全清楚, 各种免疫炎症引起肾小球内皮细胞损伤越来越受到人们的关注^[1-3]。参地颗粒为本科经验方, 我们的前期研究显示, 其具有改善 CGN 脾肾亏虚证患者临床症状、减少蛋白尿的作用^[4-7]。本研究进一步观察参地颗粒对 CGN 脾肾亏虚证患者肾小球内皮细胞损害标志物血管性血友病因子 (vWF) 和可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体 (sEPCR) 的影响, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究设计及病例纳入和排除标准: 采用前瞻性研究方法, 选择本院 2014 年 9 月至 2016 年 3 月收治的 70 例 CGN 脾肾亏虚证患者。

1.1.1 纳入标准: ① 符合西医诊断标准及中医辨证标准; ② 分期 1~2 期 (肾小球滤过率 $\geq 60 \text{ mL/min}$); ③ 24 h 尿蛋白定量 $< 3 \text{ g}$; ④ 年龄 18~65 岁; ⑤ 签署知情同意书。

1.1.2 排除标准: ① 不符合纳入标准; ② 有严重疾病影响疗效判定者; ③ 正在服用糖皮质激素或细胞毒药物者; ④ 妊娠或哺乳期妇女; ⑤ 不能按规定服药或资料不全者。

1.1.3 西医诊断标准: 参照第 8 版《内科学》制定的 CGN 标准^[8]。

1.1.4 中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》中制定的脾肾亏虚证辨证标准^[9]: 主症为乏力、腰部酸痛、水肿、胃脘胀满、食少纳呆; 次症为尿频数、夜尿增多、大便溏薄、舌淡红, 边有齿痕, 脉沉细。具备 3 项主症, 或主症 2 项、次症 2 项者辨证为脾肾亏虚证。

1.1.5 中医症状量化评分标准: 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 标准, 按轻、中、重度分别记为 2、4、6 分。

1.2 病例分组及一般资料: 按随机数字表法将 70 例患者分为参地颗粒组和西药对照组, 每组 35 例。由于失访 6 例, 最终完成 64 例。两组患者性别、年龄、病程、血压升高患者数等比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1), 说明两组资料均衡, 有可比性。

另外选取同期本院体检、年龄 18~65 岁的 20 例健康志愿者作为健康对照组, 其中男性 12 例, 女性 8 例; 平均年龄 (36.13 ± 11.64) 岁。

表 1 3 组受试者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	血压升高 (例)
		男性	女性			
西药对照组	32	19	13	37.15 ± 12.43	2.83 ± 1.74	21
参地颗粒组	32	18	14	38.45 ± 12.32	2.74 ± 1.62	19

1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院伦理委员会批准, 所有检测和治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.4 治疗方法: 两组患者均给予低盐低脂饮食, 积极控制血压, 治疗合并症, 不使用对结果产生影响的药物。参地颗粒组口服院内制剂参地颗粒, 药物组成: 红参、茯苓、熟地、五味子、桑螵蛸、鸡内金、川芎等, 由本院制剂中心加工而成, 每袋 10 g, 每次 1 袋, 每日 3 次, 温水冲服。西药对照组口服缬沙坦胶囊 80 mg, 每日 1 次。两组疗程均为 8 周。

1.5 观察指标: 观察参地颗粒组和西药对照组临床疗效及中医证候积分水平, 治疗前和治疗 8 周后观察患者以及健康对照组 24 h 尿蛋白定量、血清 vWF 和 sEPCR 水平变化。

1.6 疗效判定标准: 临床疗效和中医证候疗效标准均参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9], 临床疗效分为临床控制、显效、有效和无效, 中医证候疗效分为临床痊愈、显效、有效和无效。

1.7 统计学分析: 使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例 (率) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 (表 2): 参地颗粒组总有效率明显高于西药对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组中医证候疗效比较 (表 3): 参地颗粒组中医证候总有效率明显高于西药对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)				总有效率 [% (例)]
		临床控制	显效	有效	无效	
西药对照组	32	6	8	8	10	68.75 (22)
参地颗粒组	32	9	8	11	4	87.50 (28) ^a

注：与西药对照组比较，^a*P*<0.05

表 3 两组中医证候疗效比较

组别	例数 (例)	中医证候疗效(例)				总有效率 [% (例)]
		临床痊愈	显效	有效	无效	
西药对照组	32	4	7	9	12	62.50 (20)
参地颗粒组	32	8	10	11	3	93.75 (29) ^a

注：与西药对照组比较，^a*P*<0.05

2.3 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较(表 4)：两组治疗前 24 h 尿蛋白定量比较差异无统计学意义(*P*>0.05)；两组治疗后 24 h 尿蛋白定量均较治疗前下降，且参地颗粒组的下降幅度较对照组更显著(均 *P*<0.05)。

2.4 各组治疗前后血清 vWF 和 sEPCR 水平比较(表 4)：两个治疗组治疗前血清 vWF 和 sEPCR 水平均明显高于健康对照组，治疗后血清 vWF 和 sEPCR 水平均较治疗前明显下降，且以参地颗粒组下降更显著(均 *P*<0.05)。

3 讨论

CGN 的发病机制虽然主要与免疫炎症损伤有关^[10-13]，但疾病发展与体内的凝血及纤溶系统异常密不可分。内皮细胞具有抗凝和促凝双重功能，是机体凝血系统的调节中心。正常情况下，内皮细胞主要通过促进抗凝、阻碍血小板活化及聚集、分泌血栓调节蛋白和组织型纤溶酶原激活物(t-PA)等发挥作用。一旦内皮细胞损伤，血管活性物质活化内皮细胞，释放 vWF 等物质，促进血小板与 t-PA 结合，发挥促凝活性。vWF 是内皮细胞合成的一种糖蛋白，当内皮细胞受到攻击损伤时会释放 vWF 入血。有研究显示，在慢性肾脏病患者中，各种病理类型患者血浆 vWF 均升高^[2]，vWF 可作为反映内皮细胞损

伤及凝血状况的指标之一^[14]。

血管内皮蛋白 C 受体(EPCR)是蛋白 C 家族成员之一，主要有结合型和游离型两种存在形式。游离型内皮细胞蛋白 C 受体又称为受体 sEPCR，除具有结合型蛋白 C 受体能力外，还具有抑制/活化蛋白的抗凝活性^[15]。在原发性肾小球疾病患者中，不同病理类型的原发性肾小球疾病患者血浆 sEPCR 均升高，提示内皮细胞损害是 CGN 的一个重要病理过程^[3]。当炎症因子等刺激引起内皮损伤时，大量结合型 EPCR 释放入血成为 sEPCR，造成内皮细胞表面 EPCR 大量减少，抗凝、抗炎作用减弱^[14]。sEPCR 是反映血管内皮损伤的最敏感、特异性最强的指标之一^[15]。本研究显示，CGN 脾肾亏虚型患者血浆 vWF、sEPCR 水平高于健康对照组，与文献报道^[3]相符。提示在 CGN 患者中普遍存在内皮细胞损伤，导致大量的 vWF 被释放入血及 sEPCR 由细胞膜上的 EPCR 释放入血。

中医学无 CGN 这一病名，可归属于“肾风”“水肿”“风水”等范畴。近年来，大多数医家认为 CGN 的病变部位主要在于脾肾，其基本病机属脾肾亏虚。曹恩泽认为本病常有肺脾肾亏虚而致气化功能失调，三焦水道失畅，水液不遵其道，湿浊水毒内蕴，进而形成水湿、湿毒及瘀血等标实之证^[16]。李济仁认为 CGN 的关键是脾肾不足，脾虚失于运化，水谷精微不能输入于肺而布全身，则从小便而泄；肾气不固，失于封藏，则精气下泄^[17]。邱建军等^[18]和朱辟疆等^[19]认为，肾为先天之本，藏有元阴元阳，脾主运化水谷精微充养全身及脏腑；脾肾气虚，不能通调水道而致水肿；肾不藏精，失于固摄，精微下泄而致蛋白尿及血尿。王亿平等^[4]认为，肾为先天之本，脾为后天之本，脾虚失健，不能摄精，精微下注，肾虚精关不固，肾不藏精，精气下泄，脾肾亏虚可致蛋白尿，故健脾益肾、固摄精微为治疗 CGN 基本大法。参地颗粒方由人参、茯苓、熟地黄、五味子、桑螵蛸、川芎等药物组成，在临床主要用于治疗 CGN 脾肾亏虚证患者。

本研究结果显示，参地颗粒可明显降低 CGN 脾肾亏虚证患者尿蛋白定量水平、血清 vWF 和 sEPCR 水平，以及总有效率和中医证候疗效总有效率明显高于对照组。表明参地颗粒能够通过降低血清 vWF 和 sEPCR 水平，减轻肾小球内皮

表 4 各组治疗前后 24 h 尿蛋白定量和血清 vWF 和 sEPCR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)		vWF(μg/L)		sEPCR(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康对照组	20			80.15 ± 11.22		96.52 ± 13.75	
西药对照组	32	1.72 ± 0.63	1.12 ± 0.62 ^a	140.05 ± 11.18 ^b	120.14 ± 12.03 ^a	157.42 ± 12.54 ^b	134.76 ± 12.14 ^a
参地颗粒组	32	1.76 ± 0.58	0.85 ± 0.51 ^{ab}	138.15 ± 11.48 ^b	99.35 ± 11.14 ^{ac}	159.15 ± 12.67 ^b	112.35 ± 11.62 ^{ac}

注：与本组治疗前比较，^a*P*<0.05；与健康对照组比较，^b*P*<0.05；与西药对照组比较，^c*P*<0.05；空白代表无此项

细胞损伤,明显改善 CGN 脾肾亏虚证患者的临床症状,减少尿蛋白。

参考文献

- [1] 朱宜辑,牛丰,刘杨,等. 2 011 例慢性肾衰竭住院患者的病因分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(11): 1770-1772.
- [2] 杨桢华,白旭,廖蕴华. 血管内皮细胞损伤与肾小球疾病[J]. 内科, 2012, 7(2): 163-165.
- [3] 徐德宇,亢宁苏,乔青,等. 血浆 sEPCR、IL-6、vWF 在原发性肾小球疾病患者中的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2014, 40(6): 660-662.
- [4] 王亿平,史良平,王东,等. 参地颗粒治疗慢性肾炎脾肾亏虚证临床研究[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(4): 17-20.
- [5] 王亿平,王立媛,王东,等. 参地颗粒对慢性肾炎脾肾亏虚证患者血清 VEGF、尿 EGF 的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 873-876.
- [6] 王亿平,唐锦囊,王东,等. 参地颗粒对慢性肾炎脾肾亏虚证患者血清 MMP-9/TIMP-1 的干预作用[J]. 中成药, 2015, 37(1): 54-57.
- [7] 王亿平,朋红霞,王东,等. 参地颗粒对慢性肾炎脾肾亏虚证患者 NF- κ B 信号通路的干预作用[J]. 中成药, 2015, 37(9): 1910-1913.
- [8] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 472-475.
- [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: 157-160.
- [10] 郭聂涛,杨进,何庭宇. 益气养阴方对慢性肾小球肾炎患者红

细胞补体受体 1 型分子及其基因多态性的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 7-10.

- [11] 张红梅,陈雪功,王望九,等. 慢肾蛋白防治实验性慢性肾炎湿热证及对白细胞 Fc 受体的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(1): 32-35.
- [12] 周述旺,屈会起. 肾小球肾炎治疗的循证医学[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13(6): 330-332.
- [13] 胡坤,刘金霞,卢国元,等. 慢性肾病患者血浆 vWF 与 vWF 裂解酶的检测及临床意义[J]. 江苏医药, 2010, 36(4): 373-376.
- [14] Bouwens EA, Stavenuiter F, Mosnier LO. Cell painting with an engineered EPCR to augment the protein C system[J]. Thromb Haemost, 2015, 114(6): 1144-1155.
- [15] Akar N, Karabiyik, Deda G. Endothelial protein C receptor and pediatric arterial stroke[J]. Turk J Haematol, 2013, 30(1): 37-39.
- [16] 吕芳,王亿平,王东. 曹恩泽辨治慢性肾炎经验[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(3): 30-32.
- [17] 李艳. 国医大师李济仁治疗慢性肾炎蛋白尿经验[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 83-86.
- [18] 邱建军. 朱辟疆教授治疗慢性肾炎的临床经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(5): 379-380.
- [19] 朱辟疆,解冰,江丽萍. 肾炎康对系膜增生性肾炎大鼠肿瘤坏死因子- α 和内皮素-1 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(3): 150-152.

(收稿日期: 2016-04-06)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对文后参考文献著录格式的要求

《中国中西医结合急救杂志》参考文献的著录格式,基本参照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》执行。采用顺序编码制著录,依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务必请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写,勿与汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人可以只著录前 3 人,后依文种加表示“、等”的文字(如西文加“, et al”,日文加“,他”)。作者姓名一律姓氏在前,名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。引用日期、获取和访问途径为联机文献必须著录的项目。书籍出版项中的出版地(者)有多个时,只著录第一出版地(者)。出版项中的期刊名称,中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 中的格式为准。每条参考文献均须著录起止页码。著录格式示例如下。

- 1 期刊著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名,年,卷(期): 起页-止页.
- 2 图书著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 版本项(第 1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.
- 3 会议论文汇编(集)著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.
- 4 析出文献著录格式: 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]// 专著、会议文献主要责任者. 专著、会议题名. 版本(第 1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.
- 5 学位论文著录格式: 论文作者. 题名[文献类型标志]. 学位授予单位所在城市: 学位授予或论文出版单位, 年份.
- 6 专利文献著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期. 获取和访问路径.
- 7 标准(包括国际标准、国家标准、行业标准等)著录格式: 主要责任者. 标准编号 标准名称[文献类型标志]. 出版地: 出版者, 出版年. 标准编号与标准名称之间留 1 个汉字的空隙
- 8 报纸文章著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 报纸名, 出版日期(版次). 获取和访问路径.
- 9 电子文献著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志, 是必选著录项目]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问途径.
- 10 待发表材料: 对于已明确被杂志接受的待发表文献,可以标明期刊及年代,其后标注: 待发表,或 In press.
- 11 以电子版优先发表的文献著录格式: Kurth T, Gaziano JM, Cook NR. Unreported financial disclosures in a study of migraine and cardiovascular disease [J/O]. JAMA, 2006, 296: E1 [2006-09-08]. <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/296/3/283/DC1/1> [published online ahead of print July 18, 2006].