

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.22.010

临床研究

中医辨证联合氯沙坦钾治疗肝肾阴虚型重症 IgA 肾病的前瞻性多中心临床研究

王杰¹, 张昕贤¹, 陈晓农², 路建饶³, 王朝晖², 胡静³,
高雅婵¹, 徐虹⁴, 沈茜⁴, 蒋更如⁵, 顾颖莉⁵, 何立群^{*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海市黄浦区普安路 185 号, 200021; 2. 上海交通大学附属瑞金医院; 3. 上海中医药大学附属第七人民医院; 4. 复旦大学附属儿科医院; 5. 上海交通大学附属新华医院)

【摘要】 目的 观察中医辨证联合氯沙坦钾对肝肾阴虚型重症 IgA 肾病的临床疗效及安全性。方法 采用前瞻性多中心随机对照方法, 于 2016 年 9 月至 2018 年 8 月 5 个中心共纳入 156 例患者, 随机分为治疗组 (补益肝肾颗粒剂和氯沙坦钾片治疗) 和对照组 (补益肝肾颗粒剂模拟剂和氯沙坦钾片治疗) 各 78 例。每 8 周测定患者 24 小时尿蛋白定量 (24hUpro)、尿微量白蛋白/肌酐 (MA/Cr)、血肌酐 (SCr)、血尿素氮 (BUN)、血白蛋白 (Alb)、肾小球滤过率 (eGFR)、血红蛋白 (Hb), 同时进行中医证候评分, 共观察 24 周, 评价中医证候疗效及临床疗效。结果 治疗组临床疗效总有效率为 70.67%, 高于对照组的 38.57% ($P < 0.01$)。治疗组中医证候疗效总有效率 88.00%, 高于对照组的 45.72% ($P < 0.01$)。与治疗前比较, 治疗组治疗 8、16、24 周 24hUPro、MA/Cr、SCr、BUN 明显下降, eGFR 明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 对照组治疗 24 周 24hUPro、SCr、BUN 均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗 24 周 24hUPro、MA/Cr、SCr、BUN 明显低于对照组, eGFR 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 中医辨证联合氯沙坦钾能够有效降低肝肾阴虚型重症 IgA 肾病患者 24hUPro、MA/Cr、BUN、SCr 水平, 提高患者 eGFR, 改善患者的肾功能, 延缓 IgA 肾病的进展。

【关键词】 重症 IgA 肾病; 中西医结合疗法; 肝肾阴虚证; 氯沙坦钾片

IgA 肾病是一种慢性进展性疾病, 持续性蛋白尿、血尿、高血压、血清肌酐和肾小球硬化是导致该病进展的危险因素^[1]。Lee 氏分级Ⅲ级及以上为重症 IgA 肾病, 临床表现有蛋白尿 ($> 1\text{g}/24\text{h}$) 和高血压, 病理可见肾小球节段性或球性硬化、肾小管萎缩、间质纤维化病变等^[2], 故延缓肾功能的恶化、减少蛋白尿、控制血压是治疗本病的目标^[3]。研究^[4-6]表明, 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素Ⅱ受体阻断剂 (ARB) 在降低 IgA 肾病患者尿蛋白, 延缓肾功能进展方面有效。中医药辨证论治在改善 IgA 肾病患者病情方面有独特优势^[7-8]。临床研究发现, 肝肾阴虚证在 IgA 肾病患者中较为多见^[9-11], 但该证治疗方案的临床多中心验证及疗效评估研究较少。我们在此基

础上, 结合既往临证经验, 制定出补益肝肾基础方。本研究采用前瞻性、多中心随机对照临床试验来评价中医辨证联合西药治疗肝肾阴虚型重症 IgA 肾病的疗效及安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

IgA 肾病诊断标准采用 2001 年肾活检诊断标准^[12], 参照 Lee 氏分级及牛津病理分类^[13-14]。

中医辨证标准参照《IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南》^[15]中肝肾阴虚证辨证标准。

1.2 纳入标准

1) 年龄 18 ~ 65 岁, 性别、民族不限; 2) 经病理确诊为 IgA 肾病; Lee 氏分级Ⅲ级或以上, 或病理可见肾小球节段性或球性硬化、肾小管萎缩、间质纤维化病变为主的病理改变; 3) 中医辨证符合肝肾阴虚证; 4) 肾小球滤过率 30 ~ 60 ml/min/

基金项目: 上海市科学技术委员会重大项目 (15401970300)

* 通讯作者: heliqun59@163.com

1. 73 m²; 5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 近 3 个月内曾接受免疫抑制剂、细胞毒药物治疗 >4 周; 2) 近 3 个月内曾接受糖皮质激素 (泼尼松或泼尼松龙) 剂量超过 20 mg/d, >4 周; 3) 患有急性或急进性肾炎者、急性进展性 IgA 肾病患者; 4) 患有活动期乙型肝炎及持续肝功能检测转氨酶异常者; 5) 患有恶性肿瘤者或有恶性肿瘤病史、HIV 感染史、急性中枢神经系统疾病、严重胃肠道疾病、糖皮质激素使用禁忌症者; 6) 糖代谢异常, 空腹血糖超过 6.2 mmol/L 者; 7) 妊娠或哺乳期妇女; 8) 正在接受其他临床试验研究者; 9) 合并危及生命的并发症如严重感染或有其他器官严重疾病及功能障碍者; 10) 过敏性紫癜肾炎、慢性酒精性肝病、强直性脊柱炎、银屑病、狼疮肾炎等继发性因素所致 IgA 肾病; 11) 合并心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病者; 12) 精神病患者或有精神病史者; 13) 对试验药物过敏或对已知副作用不能耐受者。

1.4 脱落标准

1) 资料不全影响疗效和安全性的判断; 2) 观察中患者失访或自行退出; 3) 中途终止治疗或中途停药者。

1.5 剔除标准

1) 不符合纳入标准而被误纳入者; 2) 虽符合纳入标准而纳入后未曾使用试验药物者; 3) 治疗后无任何可评价记录的病例。

1.6 一般资料

按照多中心、中央随机、平行对照的原则, 通过 SPSS 24.0 统计分析软件生成随机隐藏方案, 列出流水号为 01~160, 标注于药盒外, 药品包装相同。各中心根据入组时间顺序, 按照编号发放药品, 药品编号即为随机号。患者按 1:1 的比例随机进入治疗组或对照组。最终收集到 2016 年 9 月至 2018 年 8 月的门诊和住院患者 156 例, 治疗组和对照组各 78 例。其中上海中医药大学附属曙光医院 40 例、上海交通大学附属瑞金医院 62 例、上海中医药大学附属第七人民医院 36 例、复旦大学附属儿科医院 10 例、上海交通大学附属新华医院 8 例。治疗组剔除 2 例, 对照组剔除 6 例。治疗组纳入研究 76 例, 其中男 40 例, 女 36 例, 年龄 18~64 岁, 平均年龄 (42.67 ± 10.47) 岁; 病程 <5 年 44 例, 5~10 年 20 例, >10 年 12 例。对照组纳入研究 72 例, 其中男 37 例, 女 35 例, 年龄 18~65

岁, 平均年龄 (42.71 ± 10.41) 岁; 病程 <5 年 44 例, 5~10 年 19 例, >10 年 9 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准 (伦理批件号: 2016-457-08-01)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 给予中药颗粒剂和氯沙坦钾片。中药颗粒剂为补益肝肾基础方: 补益肝肾 (1 号方): 生地黄 12 g, 山萸肉 15 g, 枸杞子 15 g, 女贞子 15 g, 墨旱莲 15 g。随证加减方 (2-6 号方): 肝阳上亢证加用天麻 12 g、赤芍 15 g、白芍 15 g、潼蒺藜 15 g、白蒺藜 15 g; 脾肾阳虚证加用党参 30 g、黄芪 30 g、麸炒白术 12 g、淫羊藿 15 g、菟丝子 15 g, 风湿证加用鬼箭羽 15 g、蝉衣 9 g、蚕茧壳 9 g、汉防己 15 g、僵蚕 12 g; 脾肾气虚证加用党参 30 g、黄芪 30 g、麸炒白术 12 g、茯苓 15 g、陈皮 9 g、续断 15 g、杜仲 15 g; 血瘀证加用桃仁 12 g、红花 9 g、丹参 30 g、当归 15 g、川芎 10 g、酒大黄 12 g, 以上药物均由江阴天江药业有限公司生产。氯沙坦钾片 (杭州默沙东制药有限公司, 每片 100 mg, 国药准字 J20130048), 每日 100 mg, 每日 1 次。根据中医辨证情况对患者进行基础方加减, 中医处方根据治疗期间的症状变化进行辨证加减用药, 可以多种处方叠加, 单味中药剂量不可叠加, 只选其中最大的剂量即可。口服用药剂量为每次 1 袋, 每日 2 次。

对照组: 给予补益肝肾中药模拟剂和氯沙坦钾片。补益肝肾中药模拟剂由江阴天江药业有限公司生产, 形状、颜色、大小、包装与中药颗粒剂相同, 氯沙坦钾片每日 100 mg。

两组总疗程均为 24 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 参照《中医新药临床研究指导原则 (试行)》^[16] 观察两组患者治疗前后症状、体征情况。主症: 目睛干涩, 视物模糊, 头目眩晕, 耳鸣, 腰膝酸痛。无: 0 分, 轻度: 2 分, 中度: 4 分, 重度: 6 分; 次症: 五心烦热, 潮热盗汗, 咽燥, 口干。无: 0 分, 轻度: 1 分, 中度: 2 分, 重度: 3 分; 舌、脉不计分。治疗前及治疗 8、16、24 周时各评价 1 次, 治疗 24 周后评价中医证候疗效。

2.2.2 生化指标 24 h 尿蛋白定量 (24hUpro)、尿微

量白蛋白 (MA) /肌酐 (Cr)、血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、血清白蛋白 (Alb), 采用贝克曼库尔特 AU580 全自动生化分析仪检测。血红蛋白 (Hb) 采用 LH750 型血球分析仪; 肾小球滤过率 (eGFR) 用 GFR-EPI 公式计算^[16], 所有生化指标均由上海中医药大学附属曙光医院检验科测定。治疗前及治疗 8、16、24 周时各测定 1 次, 治疗 24 周后评价临床疗效。

2.3 疗效判定标准

中医证候疗效判定标准参照《中医新药临床研究指导原则(试行)》^[16]制定。临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少率 $\geq 90\%$; 显效: 中医临床症状、体征明显改善, $70\% \leq$ 证候积分减少率 $< 90\%$; 有效: 中医临床症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$; 无效: 中医临床症状、体征无明显改善或加重, 证候积分减少率 $< 30\%$ 。证候积分减少率(尼莫地平法) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 。

临床疗效标准参照《中医新药临床研究指导原则(试行)》^[16]制定。显效: eGRF 上升 $\geq 10\%$ 和 24hUpro 下降 $\geq 30\%$, 血压达标。有效: eGRF 上升 $\geq 5\%$ 或无变化(与基线比较 $\leq 5\%$)和 24hUpro 下降 $\geq 15\%$ 。无效: 未达到上述疗效者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (M) 表

示, 正态分布的资料使用 t 检验, 非正态分布资料使用秩和检验; 计数资料采用卡方检验, 等级资料使用 Wilcoxon 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

对照组治疗后脱落 2 例, 最终纳入疗效分析为 70 例; 治疗组治疗后脱落 1 例, 最后纳入分析为 75 例。

3.1 两组患者治疗前后不同时间证候积分比较

表 1 示, 与治疗前比较, 治疗 8、16、24 周治疗组和对照组目睛干涩、视物模糊、头目眩晕、腰膝酸软、五心烦热、潮热盗汗积分明显下降 ($P < 0.01$); 耳鸣、咽燥、口干积分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8、16、24 周治疗组目睛干涩、视物模糊、头目眩晕、腰膝酸软、五心烦热、潮热盗汗积分明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与治疗前比较, 治疗 8、16、24 周治疗组和对照组总积分明显下降 ($P < 0.01$); 治疗 8、16、24 周治疗组总积分明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间 24hUpro、MA/Cr、Hb 比较

表 2 示, 与治疗前比较, 治疗组治疗 8、16、24 周 24hUpro、MA/Cr、SCr、BUN 明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), eGFR 明显升高 ($P < 0.01$); 对照组治疗 24 周 24hUpro、SCr、BUN 下降 ($P <$

表 1 两组肝肾阴虚型重症 IgA 肾病患者治疗前后不同时间证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	目睛干涩	视物模糊	头目眩晕	耳鸣	腰膝酸软
治疗组	治疗前	75	5.92 \pm 0.03	5.76 \pm 0.05	5.82 \pm 0.05	4.82 \pm 0.05	5.77 \pm 0.03
	治疗 8 周	75	4.11 \pm 0.04 * Δ	3.92 \pm 0.06 * Δ	3.47 \pm 0.09 * Δ	4.60 \pm 0.09	4.02 \pm 0.04 * Δ
	治疗 16 周	75	3.01 \pm 0.03 * $\Delta\Delta$	3.11 \pm 0.03 * $\Delta\Delta$	2.55 \pm 0.08 * $\Delta\Delta$	4.55 \pm 0.08	2.87 \pm 0.03 * $\Delta\Delta$
	治疗 24 周	75	1.12 \pm 0.04 * $\Delta\Delta$	1.23 \pm 0.05 * $\Delta\Delta$	1.60 \pm 0.07 * $\Delta\Delta$	4.47 \pm 0.07	1.20 \pm 0.04 * $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	70	5.91 \pm 0.03	5.75 \pm 0.03	5.81 \pm 0.03	4.81 \pm 0.03	5.79 \pm 0.03
	治疗 8 周	70	5.07 \pm 0.03*	4.90 \pm 0.06*	4.09 \pm 0.07*	4.77 \pm 0.07	4.80 \pm 0.03*
	治疗 16 周	70	4.16 \pm 0.04*	4.02 \pm 0.06*	3.77 \pm 0.06*	4.70 \pm 0.06	3.66 \pm 0.04*
	治疗 24 周	70	2.96 \pm 0.07*	2.88 \pm 0.05*	2.76 \pm 0.07*	4.69 \pm 0.07	2.45 \pm 0.07*
组别	时间	例数	五心烦热	潮热盗汗	咽燥	口干	总积分
治疗组	治疗前	75	2.95 \pm 0.04	2.79 \pm 0.03	2.85 \pm 0.05	2.83 \pm 0.04	39.51 \pm 2.14
	治疗 8 周	75	2.01 \pm 0.02 * Δ	1.91 \pm 0.02 * Δ	2.83 \pm 0.05	2.67 \pm 0.05	29.54 \pm 3.03 * Δ
	治疗 16 周	75	1.12 \pm 0.04 * $\Delta\Delta$	1.02 \pm 0.04 * $\Delta\Delta$	2.75 \pm 0.06	2.55 \pm 0.03	23.53 \pm 3.14 * $\Delta\Delta$
	治疗 24 周	75	0.65 \pm 0.07 * $\Delta\Delta$	0.54 \pm 0.06 * $\Delta\Delta$	2.71 \pm 0.06	2.51 \pm 0.07	15.62 \pm 4.01 * $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	70	2.89 \pm 0.05	2.80 \pm 0.05	2.88 \pm 0.05	2.84 \pm 0.05	39.48 \pm 2.23
	治疗 8 周	70	2.61 \pm 0.06*	2.41 \pm 0.06*	2.78 \pm 0.06	2.77 \pm 0.04	31.20 \pm 4.04*
	治疗 16 周	70	1.89 \pm 0.10*	1.78 \pm 0.08*	2.80 \pm 0.06	2.69 \pm 0.06	29.47 \pm 3.23*
	治疗 24 周	70	1.11 \pm 0.04*	1.14 \pm 0.03*	2.76 \pm 0.04	2.66 \pm 0.03	22.43 \pm 2.35*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 两组肝肾阴虚型重症 IgA 肾病患者治疗前后不同时间生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	24hUpro (g/24h)	MA/Cr (mg/mmol)	Hb (g/L)
治疗组	治疗前	75	1.23 ± 0.09	288.87 ± 39.53	131.67 ± 1.67
	治疗 8 周	75	1.02 ± 0.09**	228.22 ± 27.01*	131.55 ± 1.39
	治疗 16 周	75	0.94 ± 0.09**	229.59 ± 29.35*	132.50 ± 1.54
	治疗 24 周	75	0.82 ± 0.07*** Δ	213.91 ± 27.00*** Δ	131.88 ± 1.56
对照组	治疗前	70	1.10 ± 0.09	257.49 ± 27.37	131.79 ± 1.59
	治疗 8 周	70	1.00 ± 0.09	237.21 ± 26.28	131.68 ± 1.88
	治疗 16 周	70	1.03 ± 0.10	253.56 ± 29.91	131.72 ± 1.72
	治疗 24 周	70	0.98 ± 0.09*	267.77 ± 29.82	131.11 ± 1.78

组别	时间	例数	Alb (g/L)	SCr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	eGFR (ml/min/1.73m ²)
治疗组	治疗前	75	42.21 ± 0.25	116.79 ± 5.14	7.94 ± 0.62	67.37 ± 2.81
	治疗 8 周	75	41.57 ± 0.38	106.76 ± 4.44**	6.98 ± 0.29*	73.25 ± 2.80**
	治疗 16 周	75	42.11 ± 0.43	106.17 ± 4.28**	6.81 ± 0.28*	73.67 ± 2.88**
	治疗 24 周	75	42.35 ± 0.35	102.49 ± 4.52*** Δ	6.60 ± 0.24*** Δ	77.85 ± 2.70*** Δ
对照组	治疗前	70	42.32 ± 0.40	116.60 ± 5.25	7.63 ± 0.32	69.77 ± 3.04
	治疗 8 周	70	41.72 ± 0.54	113.87 ± 5.50	7.44 ± 0.40	73.62 ± 3.70
	治疗 16 周	70	42.23 ± 0.35	112.59 ± 4.43	7.21 ± 0.32	70.50 ± 3.01
	治疗 24 周	70	42.47 ± 0.43	109.64 ± 4.43*	7.20 ± 0.29*	69.53 ± 2.89

注: 24hUPro, 24 小时尿蛋白定量; MA/Cr, 尿微量白蛋白/肌酐; Hb, 血红蛋白; Alb, 血清白蛋白; SCr, 血肌酐; BUN, 尿素氮; eGFR, 肾小球滤过率; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

0.05), 且治疗组治疗 24 周 24hUPro、MA/Cr、SCr、BUN 明显低于对照组 ($P < 0.05$), eGFR 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者中医证候疗效及临床疗效比较

表 3 示, 治疗后治疗组中医证候疗效总有效率 88.00%, 对照组总有效率为 45.72%, 组间比较差异有统计学意义 ($Z = -3.226, P = 0.001$)。表 4 示, 治疗组临床疗效总有效率为 70.67%, 对照组总有效率为 38.57%, 组间比较差异有统计学意义 ($Z = -3.021, P = 0.004$)。

表 3 两组肝肾阴虚型重症 IgA 肾病患者中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	75	6(8.00)	35(46.67)	25(33.33)	9(12.00)	66(88.00)
对照组	70	0(0)	16(22.86)	16(23.86)	38(54.28)	32(45.72)

表 4 两组肝肾阴虚型重症 IgA 肾病患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	75	37(49.33)	16(21.33)	22(29.33)	53(70.67)
对照组	70	16(22.86)	11(15.71)	43(61.43)	27(38.57)

4 讨论

Lee 氏分级Ⅲ级以上为重症 IgA 肾病, 临床表现为蛋白尿 ($> 1.0 \text{ g/24h}$) 以及高血压和肾活检

病理有袢坏死, 新月体形成等病变大幅增加或肾小球硬化比例升高, 同时肾小管受损、肾间质纤维化较重, 这些情况使得患者预后不佳, 需给予积极治疗^[2-3]。目前 IgA 肾病的治疗手段主要包括: ACEI 和 ARB 类药物的应用、糖皮质激素、免疫抑制剂及其他措施。激素、免疫抑制剂在部分 IgA 肾病患者一段时间内获益, 远期预后欠佳^[17-19]。

根据 IgA 肾病主要临床表现, 可归属于中医学“尿血”“水肿”“腰痛”“虚劳”“肾风”等范畴^[20]。多项研究^[8-10]显示, 临床上肝肾阴虚证在 IgAN 患者中多见。本研究是在我们前期研究成果的基础上, 根据重症 IgA 肾病的主要特点, 在中医肝肾阴虚证候的基础上根据病情的变化, 提出治疗 IgAN 的基础方——补益肝肾方。方中君药为生地黄, 可补肝肾之阴, 又兼具清热之效, 同时还有凉血之用; 臣药山萸肉同有滋补肝肾之效, 与生地黄相伍, 加强补益肝肾之阴, 同时具收敛固涩; 佐以女贞子、墨旱莲这一药对滋肾养肝, 枸杞子补肝血、滋肾阴。全方药少且精, 可滋补肝肾、养阴清热, 还有凉血之效。

本研究通过应用补益肝肾方为主方, 并结合中医辨证论治, 随证加减应用平肝潜阳、温补脾肾、祛风胜湿、健脾补肾和活血化瘀药物。结果显示, 中医辨证论治联合西药优化治疗方案, 可以有效改善肝肾阴虚型重症 IgA 肾病患者的症状, 提高临床

疗效,降低 24hUpro、MA/Cr、SCr 水平,升高 eGFR,改善肾功能。随着治疗周期的延长,治疗 24 周治疗组患者的 24hUpro、MA/Cr、SCr 水平较对照组下降更为明显,对 IgA 肾病患者的预后改善更有意义。前瞻性、多中心临床随机对照研究,可以更全面地体现中医辨证论治的临床疗效,建立中医辨证的优化中西医结合的综合治疗方案,为治疗重症 IgA 肾病患者提供新的思路。

本研究的局限性在于虽为多中心临床研究,但主要集中在上海地区,希望资金充足的情况下,可以在全国范围内甄选中心,开展全国范围的多中心临床研究,制定出更加贴近临床的中西医优化治疗方案,为重症 IgA 肾病患者提供更好的诊疗方案。

参考文献

- [1]HUANG L ,GUO FL ,ZHOU J ,et al. IgA nephropathy factors that predict and accelerate progression to end-stage renal disease [J]. Cell Biochem Biophys ,2014 ,68 (3) : 443-447.
- [2]LEE HS ,LEE MS ,LEE SM ,et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting HS Lee's glomerular grading system [J]. Nephrol Dial Transplant 2005 20(2) : 342-348.
- [3]BALLARDIE FW ,ROBERTS ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol 2002 13(1) : 142-148.
- [4]MANNO C ,TORRES DD ,ROSSINI M ,et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant ,2009 ,24(12) : 3694 - 3701.
- [5]PRAGA M ,GUTIERREZ E ,GONZALEZ E ,et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial [J]. J Am Soc Nephrol 2003 14(6) : 1578-1583.
- [6]LI PK ,HO KK ,SZETO CC ,et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese-clinical and pathological perspectives [J]. Nephrol Dial Transplant ,2002 ,17(1) : 64-69.
- [7]陈香美 陈建 陈以平 等. 肾华片治疗 IgA 肾病(气阴两虚证) 多中心随机对照临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志 2007 27(2) : 101-105.
- [8]陈万佳 邓跃毅 倪兆慧 等. 滋补肝肾颗粒联合口服激素治疗肝肾阴虚型、重症 IgA 肾病的随机、双盲、对照的多中心研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志 ,2015 ,16 (5) : 405-409.
- [9]聂莉芳 余仁欢 于大君. 15 年来我国 IgA 肾病中医证候学研究分析 [J]. 上海中医药杂志 ,2004 ,38(2) : 59-61.
- [10]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.
- [11]王永钧 陈洪宇 朱彩凤 等. 1148 例 IgA 肾病患者的中医证候学研究: 附两种辨证方案与临床病理相关性分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志 ,2009 ,10(12) : 1054-1058.
- [12]邹万忠. 肾活检病理诊断标准指导意见 [J]. 中华肾脏病杂志 2001 17(4) : 270-275.
- [13]LEE SM , RAO VM , FRANKLIN WA , et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease [J]. Hum Pathol ,1982 ,13(4) : 314-322.
- [14]ROBERTS IS ,COOK HT ,TROYANOV S ,et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions , correlations , and reproducibility [J]. Kidney Intern 2009 76(5) : 546-556.
- [15]中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南 [J]. 中国中西医结合杂志 2013 33(5) : 583-585.
- [16]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: 163-167.
- [17]DAMICO G. Nature history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors [J]. Am J Kidney Dis 2000 36(2) : 227-237.
- [18]WYATT RJ ,EMANCIPATOR SN ,KON V ,et al. IgA nephropathy data bank: development of a system for management of renal biopsy acquired data [J]. Am J Kidney Dis ,1997 29(6) : 817-828.
- [19]MIN L , WANG Q , CAO L , et al. Comparison of combined leflunomide and low-dose corticosteroid therapy with full-dose corticosteroid monotherapy for progressive IgA nephropathy [J]. Oncotarget , 2017 , 8 (29) : 48375-48384.
- [20]聂莉芳. IgA 肾病的中医辨证论治研究 [J]. 中医杂志 , 2003 44(8) : 629-630.

Treatment of Severe IgA Nephropathy Patients with Liver and Kidney *Yin* Deficiency Syndrome by Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation Combined with Losartan Potassium: A Prospective and Multi-centered Clinical Study

WANG Jie¹, ZHANG Xinxian¹, CHEN Xiaonong², LU Jianrao³, WANG Zhaohui², HU Jing³, GAO Yachan¹, XU Hong⁴, SHEN Qian⁴, JIANG Gengru⁵, GU Yingli⁵, HE Liquan¹

(1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021; 2. Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University; 3. Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 4. Children's Hospital of Fudan University; 5. Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of syndrome differentiation-based treatment with traditional Chinese medicine (TCM) and losartan potassium in treating severe IgA nephropathy with liver and kidney *yin* deficiency syndrome. **Methods** A prospective multicentered randomized-controlled trial was conducted. A total of 156 patients from 5 centers were enrolled from September 2016 to August 2018. They were randomly divided into a treatment group treated with *Buyi Ganshen Granules* (补益肝肾颗粒) and Losartan Potassium Tablets and a control group treated with *Buyi Ganshen Granules* simulant and Losartan Potassium Tablets, with 78 cases in each group. 24-hour urinary protein quantity (24hUpro), urinary microalbumin/creatinine (MA/Cr), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), serum albumin (Alb) and glomerular filtration rate (eGFR), Hemoglobin (Hb) were detected every 8 weeks. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were determined, for a total of 24 weeks. The efficacy of TCM syndromes and clinical efficacy were evaluated. **Results** The total effective rate of the treatment group was 70.67%, which was higher than 38.57% of the control group ($P < 0.01$). The total effective rate of TCM syndromes in the treatment group was 88.00%, which was higher than 45.72% in the control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, 24hUpro, MA/Cr, SCr and BUN were significantly decreased and eGFR was significantly increased in the treatment group at 8, 16 and 24 weeks ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The control group had a decrease in 24hUpro, SCr and BUN at 24 weeks of treatment ($P < 0.05$). 24hUpro, MA/Cr, SCr, BUN in the treatment group was significantly lower than those of the control group at 24 weeks of treatment, and eGFR was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination of TCM syndrome differentiation and losartan potassium could effectively reduce 24hUpro, MA/Cr, BUN, SCr levels, increase eGFR in patients with severe IgA nephropathy of liver and kidney *yin* deficiency syndrome, and could improve renal function and delay the progression of IgA nephropathy.

Keywords severe IgA nephropathy (IgAN); treatment of the integrative traditional Chinese medicine and western medicine; liver and kidney *yin* deficiency syndrome; losartan potassium

(收稿日期: 2019-03-06; 修回日期: 2019-06-28)

[编辑: 柴倩云]

(上接第 1919 页)

Three Stages Treatment of Alzheimer's Disease by Traditional Chinese Medicine via Synaptic Plasticity

ZHANG Xi, YUAN Depei, ZHANG Yudan

(School of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, 430065)

ABSTRACT Although traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine has own advantages in treating Alzheimer's disease (AD), both of them cannot cure it. The combination of the two may be an important way to cure AD. Modern medicine believes that synaptic plasticity is the central event in the disease, combining of the thinking of *yin-yang* and treatment based on syndrome differentiation of TCM, this paper put forward the three stages of TCM treatment of AD. The early stage is damaging to long-term potentiation (LTP), and the treatment should warm and tonify *yang-qi*; the middle stage is damaging to LTP and structural plasticity, and the treatment should nourish *yin* and regulate *yang* as well as eliminate phlegm and resolve dampness fluid; the advanced stage is senile plaque and synaptosis excitotoxicity, and the treatment should replenish essence and marrow as well as detoxify and remove blood stasis.

Keywords Alzheimer's disease; synaptic plasticity; *yin* and *yang*; memory

(收稿日期: 2019-04-25; 修回日期: 2019-05-28)

[编辑: 黄健]