

应用队列方法对吕仁和肾络癥瘕辨证方法的有效性和安全性的研究

郑时静¹ 李 雪² 聂春丽¹ 彭 博¹ 高彤彤¹ 王世长¹ 刘 强³ 李 靖⁴

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 世界中医药联合会御方堂,北京,100101; 3 世界中医药联合会,

北京,100101; 4 北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:对吕仁和教授诊治慢性肾脏病慢性肾炎“肾络癥瘕”辨证方法的有效性及其安全性进行验证。方法:选取2013年2月至2016年5月在东直门医院肾病科门诊和病房就诊的原发性慢性肾小球肾炎患者310例,采取前瞻性队列研究方法,依据治疗方法确定暴露因素,形成肾络癥瘕证队列(1组);吕仁和教授及其传承人根据肾络癥瘕证辨证论治予以口服汤药治疗,常规辨证队列(2组);非吕仁和教授继承人按照常规的辨证论治方法给予口服汤药治疗,每2~4周微调中药及剂量,至少就诊3个诊次,疗程至少为8周,8周后据情况给药,随访1年。结果:肾络癥瘕队列第8周和第12个月肾小球滤过率增高值和增高率均高于常规辨证队列,采用协方差分析提示第8周和第12个月组间差异有统计学意义($P < 0.001$);肾络癥瘕队列中医证候积分呈下降趋势;肾络癥瘕辨证队列肌酐水平第8周比较,差异有统计学意义($P = 0.029$, $P < 0.05$),第12个月比较,差异有统计学意义($P = 0.025$, $P < 0.05$)均显著低于常规辨证队列。肾络癥瘕辨证队列尿素氮水平第8周($P = 0.04$, $P < 0.01$)和第12个月($P = 0.028$, $P < 0.05$)均显著低于常规辨证队列,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肾络癥瘕辨证队列24 h尿蛋白定量第6个月显著低于常规辨证队列,差异有统计学意义($P = 0.005$, $P < 0.01$)。结论:吕仁和肾络癥瘕辨证方法对原发性慢性肾小球肾炎的疗效优于常规辨证方法。

关键词 慢性肾炎;辨证方法;名老中医;传承研究;观察性研究;队列研究;肾络癥瘕;@ 吕仁和

Study on the Effectiveness and Safety of Lyu Renhe's Syndrome Differentiation

of Renal Collateral Syndrome by Queue Strategy

Zheng Shijing¹, Li Xue², Nie Chunli¹, Peng Bo¹, Gao Tongtong¹, Wang Shichang¹, Liu Qiang³, Li Jing⁴

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Yufangtang of World Federation of Chinese Medicine

Societies, Beijing 100101, China; 3 World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China;

4 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700)

Abstract Objective: To verify the efficacy and safety of the diagnosis and treatment of Lyu Renhe's renal collateral syndrome (RCC) in patients with chronic renal disease. **Methods:** This study adopted the method of prospective cohort study. A total of 310 with primary chronic glomerulonephritis who visited the Nephrology Clinic and Ward of Dongzhimen Hospital from February 2013 to May 2016 were selected. The exposure factor was formed based on the treatment method, and formed renal collaterals remove lump queue, (group 1): Prof. Lyu Renhe and his inheritors treated patients with oral admonition of decoction based on syndrome differentiation of the renal collaterals remove lump; conventional syndrome differentiation queue (group 2): not Prof. Lyu Renhe's inheritors treated patients with oral admonition of decoction based on syndrome differentiation of the renal collaterals remove lump. The doses of Chinese herbal decoction were adjusted every 2-4 weeks with at least three clinical doctor visits. The course of treatment was at least eight weeks. Decoctions were given after 8 weeks according to the conditions with 1 year's follow up. **Results:** The glomerular filtration rate and increase rate of renal collaterals remove lump queue at 8 weeks and 12 months were higher than conventional syndrome differentiation queue. By using analysis of covariance tips, the differences between 8 weeks and 12 months were extremely significant ($P < 0.001$); The TCM syndrome scores of renal collaterals remove lump queue was decreasing. The creatinine level of renal collaterals remove lump queue at 8th week ($P = 0.029$, $P < 0.05$) and the 12th month ($P = 0.025$, $P < 0.05$) were significantly lower than that of conventional syndrome differentiation. The urea nitrogen of renal collaterals remove lump queue at the 8th week ($P = 0.04$, $P < 0.01$) and the 12th month ($P = 0.028$, $P < 0.05$) was significantly lower than that of conventional syndrome differentiation. The 24 h urine protein of renal collaterals remove lump queue at the 6th month ($P = 0.005$, $P < 0.01$) was significantly lower than the conventional syndrome differentiation. **Conclusion:** Lyu Renhe's syndrome differential of renal collaterals remove lump method is better than the conventional syndrome differentiation method for primary chronic glomerulonephritis.

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划——名老中医独特辨证方法传承研究项目(2013BAI13B014)

作者简介:郑时静(1991.07—),女,硕士研究生,研究方向:中医防治肾病、内分泌疾病,E-mail:zheng_shijing@163.com

通信作者:李靖(1976.07—),女,博士后,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肾病内分泌,E-mail:natashalee@163.com

Key Words Chronic nephritis; Dialectical method; Old famous TCM doctor; Inheritance research; Observational studies; Cohort study; Renal collaterals remove lump; @ Lyu Renhe

中图分类号:R249.2/.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.009

慢性肾炎起病缓慢,隐匿,因病理类型不同其病情进展程度各不相同,病情迁延可致肾功能损害,最终可发展成为肾功能不全,甚至尿毒症。数据显示原发性肾小球疾病目前仍是肾脏病症中最主要的一大类疾病^[1]。同时,研究表明北京市进入血液透析的首位病因是原发性慢性肾小球肾炎^[2]。因此,慢性肾炎是临床上常见但难治的慢性疾病。中医药治疗慢性肾炎具有优势。基于 Meta 分析的中西医结合治疗慢性肾小球肾炎的系统评价^[3]表明,中西医结合治疗较单纯西药治疗总体疗效好[OR = 3.88, 95% CI(2.83, 5.34)],采用中西医结合治疗慢性肾小球肾炎的方法,较单纯采用西医常规治疗方法可更好缓解病情、改善症状,降低 24 h 尿蛋白量和血肌酐、保护肾脏功能。

中医疗效的保障在于准确的辨证,但是目前慢性肾炎的中医辨证标准,缺乏严格的方法学设计,同时未进行临床验证评价,无客观依据指导临床应用,在临床中难以推广。多年来全国肾脏病大会反复对慢性肾炎的辨证标准进行修订,但是由于其主要形式是组织临床专家进行撰写,以中医界内部专家共识意见^[4]的形式为主,缺乏研究证据支持,使得慢性肾炎的辨证标准存在的潜在偏倚较多。而且,现有的慢性肾炎辨证诊断标准大多内容复杂,条目繁多,宏观和微观指标层次不够清晰,证候诊断特异性不足^[14],可操作性差,影响了临床推广应用。

随机对照临床试验,属于评价、验证性研究,不能直接传承,这种适宜于单一干预疗效评价的方法,较难评价具有辨证论治、复杂干预特点的中医药疗效^[5]。前瞻性队列研究是一种判断暴露因素与疾病之间的关系的观察性研究方法,临床治疗可以被看作为暴露因素,更接近于临床实际,能体现中医特有的辨证论治特点,其循证医学的证据等级仅次于随机对照临床试验^[6]。

因此,前瞻性队列研究适用于名老中医辨证方法或独特治则治法的传承应用。

国医大师吕仁和教授是我国著名的肾脏病专家,在 40 余年对慢性肾炎诊治经验的基础上提出“肾络微型癥瘕”的病理假说,形成了对慢性肾炎的独特辨证方法,在临床应用中取得了良好的疗效。名老中医的独特辨证方法是其卓越临床疗效的保

障,因此展开对吕仁和慢性肾炎“肾络癥瘕”独特辨证方法的传承研究,对其有效性和安全性进行验证,为临床应用提供客观依据,形成一套科学的、规范的和具有临床适用性的吕仁和慢性肾炎辨证方法的应用规范,使中医、中西医、西医以及基层医生能广泛应用,从而提高临床中慢性肾炎的诊疗水平,为名老中医经验的转化和传承研究成果的推广应用做出贡献。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2016 年 5 月东直门医院肾病科门诊和病房收治的原发性慢性肾小球肾炎患者 310 例。其中有 208 例患者纳入肾络癥瘕辨证队列(1 组),102 例患者纳入常规辨证队列(2 组)。肾络癥瘕辨证队列中完成 6 个月随访者 202 例,完成 12 个月随访者 88 例;常规辨证队列中完成 6 个月随访者 77 例,完成 12 个月随访者 65 例。1 组中女 128 例(61.54%),男 80 例(38.46%),2 组中女 61 例(59.8%),男 41 例(40.2%)。1 组人群的平均年龄(45.50 ± 14.85)岁,平均身高(165.17 ± 13.11)cm,平均体重(66.44 ± 12.84)kg;2 组人群的平均年龄(49.17 ± 15.14)岁,平均身高(165.57 ± 9.28)cm,平均体重(65.54 ± 11.31)kg。1 组患者的平均病程(67.54 ± 135.35)个月,病程最长达 1 680 个月;2 组患者的平均病程(52.02 ± 82.00)个月,病程最长达 546 个月。见表 1。

1.2 诊断标准 原发性慢性肾小球肾炎西医诊断标准:采用中华中医药学会肾病分会 2006 年制定的慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)^[7]的标准。中医辨证标准:肾络癥瘕辨证队列:采用吕仁和肾络癥瘕辨证标准(证型:肾气阴虚、肾气阳虚、肾气阴阳俱虚;证候:肝郁气滞候、血脉瘀阻候、痰湿内停候、热毒内蕴候);常规辨证队列参照:参照 1986 年第二届全国中医肾病专题学术讨论会(南京会议)通过的《慢性原发性肾小球疾病中医辨证分型试行方案》^[8]、1996 年第十二届全国中医肾病学术讨论会(无锡会议)专题讨论稿^[9]或《中药新药临床研究指导原则》中慢性肾炎中医证候诊断标准^[10]。

1.3 纳入标准 1)签署知情同意书;2)年龄为 18~70 岁间;3)临床诊断符合原发性慢性肾小球

肾炎纳入标准的全部病例;4) 根据 K/DOQI 关于慢性肾脏病分期标准中 $GFR \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

1.4 排除标准 1)排除肾病综合征、急性肾炎、急性进行性肾炎及继发性和遗传性肾小球疾病;2)存在严重的心、脑、肝疾病或合并感染、癌症;3)存在精神疾病不能合作者;4)妊娠、哺乳期妇女及近期有妊娠打算者。

1.5 研究方法

1.5.1 分组方法 本研究方案采用观察性研究,运用前瞻性队列研究方法,依据治疗方法确定暴露因素,选择吕仁和及其传承人运用肾络癥瘕辨证方法的患者进入肾络癥瘕辨证队列(1组),选择其他肾病科医生运用常规辨证方法的患者进入常规辨证队列(2组)。

1.5.2 治疗方法 肾络癥瘕证队列(1组):吕仁和教授及其传承人根据肾络癥瘕辨证方法辨别证型症候,确定主方,予以口服汤药治疗,每2~4周依据证候的变化,在主方的基础是进行药物及剂量的加减,至少就诊3个诊次,疗程至少为8周,8周后据情况给药,随访1年。

常规辨证队列(2组):非吕仁和教授继承人按常规的辨证论治方法确定证候,依据证候给予口服汤药治疗,每2~4周微调中药及剂量,至少就诊3个诊次,疗程至少为8周,8周后据情况给药,随访1年。

1.6 观察指标与终点事件 1)主要观察指标为:肾小球滤过率、中医证候积分;2)次要观察指标为:肾功能(Scr,BUN)、尿常规、24 h 尿蛋白定量、肝功能、血常规;3)终点事件:患者出现肌酐倍增或进入血液透析。

1.7 疗效判定标准 参照卫生部2002年制定发布的《中药新药临床研究指导原则》^[10]:1)完全缓解:自觉症状、体征消失,尿蛋白持续阴性,尿红细胞持续消失,肾功能正常;2)显著缓解:自觉症状、体征缓解,尿蛋白持续减少 $\geq 50\%$,尿红细胞持续减少 $\geq 50\%$,肾功能正常;3)好转:临床症状与体征减轻,尿蛋白持续减少 $\geq 25\%$,尿红细胞持续减少 $\geq 25\%$,肾功能基本正常;4)无效:自觉症状与体征无好转或加重,尿蛋白、尿红细胞无减少,肾功能无好转甚至加重。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料描述性统计内容应包括均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$);计数资料描述性统计报告

每一计数项的频数和频率数据处理。均数比较用单因素方差分析,率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组队列肾小球滤过改善比较 本研究纳入人群肾络癥瘕队列第8周和第12个月肾小球滤过率增高值和增高率均高于常规辨证队列,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑到基线不齐,以基线肾小球滤过率为协变量,采用协方差分析对各时点肾小球滤过率进行分析,提示第8周和第12个月组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表2、表3。

2.2 中医证候积分组间比较 运用吕仁和肾络癥瘕辨证方法辨证治疗的患者在治疗8周、6个月、12个月后与入组时基线比较,肾气阴虚型、肾气阳虚型、肾气阴阳俱虚型的总积分呈持续下降趋势,说明肾络癥瘕证辨证方法对改善患者肾阳虚、肾阴虚的症状方面具有较好疗效,改善慢性肾脏病的预后。肝郁气滞候、血脉瘀阻候、痰湿内停候、热毒内蕴候等证候的总分亦整体呈下降趋势,这些证候与疾病的进展及病程中疾病的复发相关,说明肾络癥瘕证辨证方法对气滞、血瘀、痰湿、热毒等标实证疗效较好,且可有效控制疾病的恶化与复发,提高慢性肾脏病患者的生存率。见表4。

2.3 肾功能组间比较 本研究纳入人群2个队列肾络癥瘕辨证队列肌酐水平第8周($P = 0.029, P < 0.05$)和第12个月($P = 0.025, P < 0.05$)均显著低于常规辨证队列,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肌酐水平下降值和下降率第12个月($P = 0.044, P < 0.05; P = 0.029, P < 0.05$)均显著高于常规辨证队列,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

肾络癥瘕辨证队列尿素氮水平第8周($P = 0.04, P < 0.01$)和第12个月($P = 0.028, P < 0.05$)均显著低于常规辨证队列。尿素氮水平下降值($P = 0.045, P < 0.05$)和下降率($P = 0.029, P < 0.05$)第6个月均显著高于常规辨证队列。见表5。

2.4 4h尿蛋白定量组间比较 肾络癥瘕辨证队列24h尿蛋白定量第6个月($P = 0.005, P < 0.01$)显著低于常规辨证队列,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明吕仁和肾络癥瘕证辨证方法对尿蛋白有明显疗效。见表6。

2.5 疾病疗效组间比较 应用肾络癥瘕辨证方法治疗6个月后有效105例(52%),显效15例(7%),临床控制6例(3%),总有效率63%。应用常规辨证方

法治疗 6 个月后有有效 26 例(34%),显效 7 例(9%),临床控制 4 例(5%),总有效率 48%。统计结果表明肾络癥瘕辨证队列的疗效优于常规辨证队列。

2.6 安全性评价 在为期 3 年的观察中肾络癥瘕

队列未发生终点事件,常规辨证队列有 2 例发生终点事件,其中 1 例基线肌酐 70.4 μmol 到 8 周时升高到 200.3 μmol,另一例基线肌酐 184.58 μmol 到 12 个月时上升达 580.55 μmol 进入血液透析。

表 1 基线人口学特征组间比较($\bar{x} \pm s$)

指标	选项	1 组	2 组	合计
性别	女	128(61.54%)	61(59.80%)	189(60.97%)
	男	80(38.46%)	41(40.20%)	121(39.03%)
年龄	Mean(SD)	45.50±14.85	49.17±15.14	46.72±15.03
身高	Mean(SD)	165.17±13.11	165.57±9.28	165.29±12.08
体重	Mean(SD)	66.44±12.84	65.54±11.31	66.15±12.35
病程	Mean(SD)	67.54±134.35	52.02±82.00	62.26±119.23

表 2 肾小球滤过率组间比较($\bar{x} \pm s$)

指标	项目	1 组	2 组	合计	P
基线	Mean(SD)	90.70±39.29	79.75±37.26	87.10±38.92	0.02
第 8 周	Mean(SD)	105.65±38.77	83.09±39.11	95.31±40.34	0.006
第 6 个月	mean(sd)	98.53±40.22	92.49±39.41	96.85±40.02	0.261
第 12 个月	mean(sd)	94.10±37.51	77.21±36.44	86.99±37.87	0.006

表 3 肾小球滤过率协方差分析($\bar{x} \pm s$)

因变量	自变量	总方差	均方差	统计方法	F	P
第 8 周	分组	12 132.766	12 132.766	协方差分析	22.184	<0.001
	基线肾小球滤过率	91 586.439	91 586.439		167.460	<0.001
第 6 个月	分组	2 029.279	2 029.279	协方差分析	3.018	0.083
	基线肾小球滤过率	256 664.664	256 664.664		381.757	<0.001
第 12 个月	分组	10 562.076	10 562.076	协方差分析	15.614	<0.001
	基线肾小球滤过率	105 256.205	105 256.205		155.599	<0.001

表 4 肾络癥瘕辨证队列中医证候型积分组间比较($\bar{x} \pm s$)

	基线	第 8 周	第 6 个月	第 12 个月
肾气阴虚型	8.37±4.62	7.69±4.45	6.34±3.17	6.43±3.90
肾气阳虚型	14.29±7.24	9.24±6.40	9.64±4.94	8.85±5.39
肾气阴阳俱虚型	22.46±9.60	17.29±9.54	16.07±6.38	15.21±7.13
肝郁气滞候	9.12±6.49	5.17±5.08	5.87±4.94	6.16±5.14
血脉瘀阻候	6.12±5.41	4.29±4.25	4.78±4.47	5.58±4.78
痰湿内停候	4.23±4.24	3.08±3.74	2.33±2.90	2.81±3.39
热毒内蕴候	2.19±2.70	1.46±2.25	1.33±2.44	1.19±2.07

表 5 肌酐、尿素氮组间比较($\bar{x} \pm s$)

	指标	基线	第 8 周	第 6 个月	第 12 个月
肌酐	1 组	89.00±40.90	71.32±28.24▲	81.34±33.35	80.34±28.75*△
	2 组	91.86±35.88	86.53±37.50	79.79±31.40	105.56±85.19
	合计	89.94±39.29	77.92±33.28	80.91±32.77	91.05±60.71
尿素氮	1 组	6.10±2.56	5.64±1.89□	5.93±2.49■	6.19±2.59**
	2 组	6.69±2.94	7.82±4.55	6.71±3.29	7.52±4.25
	合计	6.29±2.70	6.60±3.48	6.14±2.75	6.76±3.46

注:1 组与 2 组第 12 个月的肌酐比较,差异有统计学意义,* $P<0.05$);1 组与 2 组第 12 个月与基线的肌酐下降值比较,差异有统计学意义,△ $P<0.05$;1 组与 2 组第 12 个月与基线的肌酐下降率比较,差异有统计学意义,△△ $P<0.05$;1 组与 2 组第 8 周的肌酐比价差异有统计学意义,▲ $P<0.05$;1 组与 2 组第 8 周的尿素氮比较,差异有统计学意义,□ $P<0.01$);1 组与 2 组第 6 个月与基线的尿素氮下降值比较,差异有统计学意义,■ $P<0.05$;1 组与 2 组第 6 个月与基线的肌酐下降率比价,差异有统计学意义,■■ $P<0.05$;1 组与 2 组第 12 个月的尿素氮比较,差异有统计学意义,** $P<0.05$

表 6 尿蛋白定量组间比较($\bar{x} \pm s$)

指标	1 组	2 组	合计	P
基线	0.82 ± 0.69	1.56 ± 1.24	1.08 ± 0.98	<0.001
第 8 周	0.90 ± 0.77	1.50 ± 1.61	1.16 ± 1.22	0.066
第 6 个月	0.67 ± 0.68	1.27 ± 1.46	0.87 ± 1.04	0.005
第 12 个月	0.77 ± 0.83	1.13 ± 1.85	0.94 ± 1.39	0.249

3 讨论

本研究通过前瞻性队列研究,对 208 例利用吕仁和教授肾络癥瘕辨证方法及 102 例未使用吕仁和教授独特辨证方法原发性慢性肾炎患者的疗效进行比较,统计分析结果显示肾络癥瘕辨证队列在主要疗效指标肾小球滤过率方面,第 8 周和第 12 个月组间差异均有统计学意义($P < 0.001$),说明肾络癥瘕辨证队列相对常规辨证队列治疗效果更好,更能准确把握患者的病机特点。且随着治疗时间的延长,疗效更显著。中医证候方面,各证候不论是本虚证还是标实证,随着治疗时间延长,积分均有明显下降,说明经过治疗,患者的临床症状得到了缓解,提高生命质量。肾络癥瘕辨证队列肌酐和尿素氮水平及 24 h 尿蛋白定量相对常规辨证队列控制更好,可见吕仁和教授肾络癥瘕辨证方法在降低肌酐、尿素氮值、尿血方面有一定疗效,延缓患者进入终末期肾脏病阶段的时间,提高慢性肾炎患者的生存率。可见吕仁和教授肾络癥瘕独特辨证方法安全有效,优于常规辨证方法,具有推广的价值和意义。

吕老认为肾元亏虚是慢性肾炎的核心病机,其中先天禀赋不足,肾之元阳元阴不足是慢性肾病发生的潜在病机。慢性肾炎的发生是由于禀赋不足、饮食劳倦、情志失调或久病年迈等导致肾元亏虚,风、寒、湿、热等外邪侵袭^[11],其中风邪为本病致病的主要因素,风邪夹杂寒、湿、热等邪,侵袭机体,损耗阳气,卫表不固,营卫失调,邪气入络,气机阻滞,水液运行不畅聚湿生痰,久则损伤络脉,凝而为瘀,络脉瘀阻,致肾络受损形成癥瘕,从而影响肾用,导致肾失封藏,肾主水失司,形成水肿、蛋白尿等。

因此,慢性肾脏病属本虚标实证,根据中医虚损劳衰理论,吕仁和教授将慢性肾脏病分为“虚损”“虚劳”“虚衰”^[14]三期论治,久虚不复受损为虚损,该期病机特点为肾气亏虚,风邪热毒等伤肾,形成微型癥瘕,肾气亏虚以肾气不足为主,兼有气阴两虚或肾气阳虚,运用益气活血清热等方法,以黄芪 30 g、当归 10 g、丹参 30 g、牡丹皮 20 g、赤芍 20 g 为主方补养肾气,消散癥瘕;久损不复形成虚劳,该期肾气亏虚进一步加重,出现气滞、瘀血、痰湿等病理产物,

形成小、中型癥瘕,肾气亏虚在肾气不足的基础上,又出现肾阳不足或肾气阴虚,治疗在益气活血的基础上阳虚者狗脊 10 g、川续断 10 g、川牛膝 30 g、巴戟天 10 g、鹿角 10 g 等温补肾阳,阴虚者以太子参 30 g、五味子 10 g、枸杞子 10 g、女贞子 10 g、山萸肉 15 g 等滋养肾阴;久劳不复转为虚衰,肾气亏耗,气滞、瘀血、痰湿等转化为浊毒、热毒等损伤肾脏,并影响全身其他脏腑功能,五脏俱损,中小型癥瘕转化为大型癥瘕,此期肾气阴阳俱虚,当重视调补阴阳,降浊解毒,以红景天 20 g、灵芝 30 g、熟大黄 10 g,并且依据其气虚与血瘀的程度,加大黄芪、丹参的用量,吕老黄芪、丹参均最大用到 60 g。

依据肾络癥瘕的病理假说,吕老提出相应的辨证方法,将肾气阳虚、肾气阴虚、肾气阴阳俱虚定为证型,将肝郁气滞、血脉瘀阻、痰湿内停、热毒内蕴定为证候,临床中以本虚确定证型制定主方,以标实确定证候灵活调节加减用药,取得了良好的临床疗效。气滞者,加香附、乌药、香橼、佛手、苏梗等理气散结;血瘀者,加三七粉、桃仁、红花、水红花子、三棱、莪术等活血破瘀消癥,还常用丹参、牡丹皮、赤芍组成的对药活血凉血;痰湿者,加猪苓、茯苓、泽兰等利水消肿;热毒内蕴者,加倒扣草、葎草、白花蛇舌草、黄芩等清热解毒。

本研究规范化的评价了吕仁和教授针对慢性肾炎的中医辨证诊疗方法,为临床中慢性肾炎的中医辨证和疗效评价提供更有力的支撑。吕仁和教授基于“肾络癥瘕”慢性肾炎的临床应用规范,适用于包含中医、中西医结合、西医以及基层的临床广泛应用,对减少误诊、漏诊率,提高慢性肾炎的中医疗效,具有重要作用,为名老中医经验的挖掘与转化做出贡献,使名老中医传承研究成果得以技术推广和转化应用。

该研究为单中心研究,可能存在抽样误差,下一步展开多中心研究进一步验证吕仁和肾络癥瘕辨证方法的有效性和安全性,同时综合定性和定量研究,获得数字化的辨证量表,对辨证量表进行信度效度^[12]的校正,然后通过临床实际运用对已形成的吕

(下接第 1353 页)

- [23] Qiao YC, Chen YL, Pan YH, et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(15): e6583.
- [24] Tampe D, Zeisberg M. Potential approaches to reverse or repair renal fibrosis[J]. Nature Reviews Nephrology, 2014, 10(4): 226-237.
- [25] Sharma K, Ix J H, Mathew AV, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2011, 22(6): 1144-1151.
- [26] Vincenti F, Fervenza FC, Campbell KN, et al. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Fresolimumab in Patients With Steroid-Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis, Kidney International Reports, 2017, 2(5): 800-810.
- [27] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. Nature, 2008, 456(7224): 980-984.
- [28] Wang J, Gao Y, Ma M, et al. Effect of miR-21 on renal fibrosis by regulating MMP-9 and TIMP1 in kk-ay diabetic nephropathy mice[J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2013, 67(2): 537.
- [29] Zhong X, Chung AC, Chen HY, et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis[J]. J. Am. Soc. Nephrol, 2011, 22(9): 1668-1681.
- [30] Zhong X, Chung A C K, Chen HY, et al. miR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2013, 56(3): 663-674.
- [31] Chau B N, Xin C, Hartner J, et al. MicroRNA 21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways[J]. Science Translational Medicine, 2012, 4(121): 118r-121r.
- [32] Dey N, Das F, Mariappan M M, et al. MicroRNA-21 orchestrates high glucose-induced signals to TOR complex 1, resulting in renal cell pathology in diabetes, Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(29): 25586-25603.
- [33] Kölling M, Kaucsar T, Schauerte C, et al. Therapeutic miR-21 Silencing Ameliorates Diabetic Kidney Disease in Mice Molecular Therapy [J]. the Journal of the American Society of Gene Therapy, 2017, 25(1): 165.
- [34] Khella HW, White NM, Faragalla H, et al. Exploring the role of miRNAs in renal cell carcinoma progression and metastasis through bioinformatic and experimental analyses [J]. Tumor Biology, 2012, 33(1): 131-140.
- [35] Xiao J, Meng X, Huang XR, et al. miR-29 Inhibits Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice[J]. Molecular Therapy, 2012, 20(6): 1251-1260.
- [36] Qin W, Chung AC, Huang XR, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29[J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2011, 22(8): 1462.
- [37] Chen HY, Zhong X, Huang XR, et al. MicroRNA-29b inhibits diabetic nephropathy in db/db mice. Molecular Therapy [J]. Journal of the American Society of Gene Therapy, 2014, 22(4): 842-853.
- [38] Chien H, Chen C, Chiu Y, et al. Differential microRNA Profiles Predict Diabetic Nephropathy Progression in Taiwan [J]. International Journal of Medical Sciences, 2016, 13(6): 457-465.
- [39] Zhao TT, Sun SF, Zhang HJ, et al. Therapeutic Effects of Tangshen Formula on Diabetic Nephropathy in Rats [J]. Plos One, 2016, 11(1): e147693.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1346 页)

仁和肾络微型癥瘕辨证方法的应用规范进行调整修正, 对其进一步量化。从而使辨证量表较为精确、客观、全面。并且对吕仁和肾络微型癥瘕辨证方法的应用规范进行效度和信度的校验, 为临床应用提供客观依据。

参考文献

- [1] 刘刚, 马序竹, 邹万忠. 肾活检患者肾脏病构成十年对比分析[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(12): 834-838.
- [2] 赵新菊, 王琰, 甘良英. 北京市新增维持性血液透析患者的人口统计学及病因构成的变迁[J]. 中国血液净化 2014, 13(3): 185-189.
- [3] 汪六林, 宋恩峰. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎的 Meta 分析[J]. 西部中医药, 2014, 27(5): 60-63.
- [4] 史楠楠. 基于综合方法的中医临床实践指南制定程序研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [5] 罗静, 付长庚, 徐浩. 定性访谈法在名老中医传承研究中的应用: 思路与体会[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 492-496.
- [6] 李赞华, 万霞, 刘建平. 队列研究与随机对照试验的方法学比较[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2008, 15(5): 11-14.
- [7] 刘宝厚, 许筠. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 8-9.
- [8] 慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准[J]. 陕西中医, 1988, 9(1): 52.
- [9] 吕仁和, 沈庆法, 戴京璋. 慢性肾炎(前期)中医辨证标准[J]. 中医杂志, 1996, 37(10): 627.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 157-162.
- [11] 李靖. 吕仁和教授对“肾络癥瘕说”的认识及分期辨治隐匿性肾小球肾炎[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(8): 661-663.
- [12] 诸彦含. 社会科学研究方法[M]. 重庆: 西南师范大学出版社, 2016.
- [13] 李先涛, 张伯礼. 证候诊断标准研究的迫切性和可行性[J]. 天津中医药, 2007, 24(1): 36-38.
- [14] 吕仁和. 吕仁和教授糖尿病肾病分期辨证学术思想和临床经验[A]. 第三届国际传统医药大会文集[C]. 北京: 中国中医科学院; 世界中医药学会联合会, 2004: 1.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)