

ANCA 相关性血管炎肾损害的中医证候及与临床相关性研究*

彭卫华^① 彭 婷^{①△} 陈凌舟^{①#} 许敏敏^① 刘建华^① 庄永泽^① 谭建明^{①△}

(摘要) 目的: 观察抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 肾损害患者中医证候特征及分布规律, 探讨其与临床、实验室指标的关系, 为 AAV 肾损害的中医诊断和辨证施治提供线索。方法: 收集 AAV 肾损害患者中医临床症状特征, 进行证候判定, 采空腹静脉血查 Hb、白蛋白 (Alb)、补体 C₃、C-反应蛋白 (CRP)、BUN、Scr、血浆 D-二聚体 (D-D) 等指标, 进行肾损害程度及 BVAS 活动性评分, 探讨各中医证候与临床实验指标间的关系及规律。结果: AAV 肾损害的中医证候分布情况为: 脾肾两虚型 52 例 (41.6%)、气阴两虚型 38 例 (30.4%)、湿热内蕴型 19 例 (15.2%)、肺脾气虚型 16 例 (12.8%)。冬、春季以脾肾两虚及气阴两虚型多见, 夏季以气阴两虚型多见 ($P < 0.05$)。各证型组的 Hb、Alb、C₃ 水平按气阴两虚型、脾肾两虚型、湿热内蕴型依次降低, D-D、Scr、BVAS 评分值依次增高。与湿热内蕴证比较, 气阴两虚、脾肾两虚 Hb 升高 ($P < 0.05$)、Scr 降低 ($P < 0.05$), 气阴两虚、脾肾两虚 D-D、BVAS 评分降低 ($P < 0.05$)。结论: AAV 肾损害的中医证型以脾肾两虚型最多见, 湿热内蕴型的肾损害更重、BVAS 评分更高。

(关键词) ANCA 相关性血管炎 肾损害 证候 中医病机

The Relationship of TCM Syndromes with Clinical Examination in ANCA Associated Vasculitis with Renal Damage

PENG Weihua, PENG Ting, CHEN Lingzhou, et al

900 Hospital of the Joint Logistics Team (Fuzhou General Hospital), Clinical Hospital of Second Military Medical University, Fuzhou (350025)

ABSTRACT Objective: To observe the characteristics of TCM syndrome in patients with renal damage in ANCA-associated vasculitis (AAV), and its relationship with clinical laboratory examination, thus could provide a theory basis for the diagnosis and treatment of renal damage caused by AAV. **Methods:** We collected the clinical information of AAV patients with renal damage through four TCM diagnostic methods and then divided patients into different TCM syndrome types, in order to explore the association between TCM syndrome and laboratory indicators in AAV. **Results:** The distribution of TCM syndrome type in patients with AAV is as follows: 52 (41.6%) patients are deficiency of both spleen and kidney (SKD), 38 (30.4%) qi-yin deficiency (QYD), 19 (15.2%) endoretenion of damp heat (EDH) and 16 (12.8%) asthenia of pulmonosplenic qi (PSQA). QYD and SKD often appear in spring and winter, while QYD presents in summer frequently ($P < 0.05$). The decrease level of hemoglobin, albumin and complement C₃ is statistically correlated with QYD, SKD and EDH, while D-dimer, serum creatinine values and the scores of BVAS increase statistically, on the contrary. These differences in hemoglobin, D-dimer, serum creatinine values and the scores of BVAS compared EDH to QYD and to SKD are significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Deficiency of both spleen and kidney followed by qi-yin deficiency is the most common TCM syndrome type in AAV patients with renal damage, and renal damage is more severe and the scores of BVAS are higher in endoretenion of damp heat.

KEY WORDS ANCA associated vasculitis Kidney damage TCM syndrome TCM pathogenesis

抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA) 是一种以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体。在原发性小血管炎中, 部分疾病与 ANCA 密切相关, 后者是其特异

的血清学诊断工具, 因而称之为 ANCA 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV), 包括: 显微镜下型多血管炎、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎和少免疫沉积型节段坏死性新月体性肾

* 本课题为福建省自然科学基金资助项目 (No. 2014J01430)

① 第二军医大学, 厦门大学, 福建医科大学, 福建中医药大学福总临床医学院 (第 900 医院), 联勤保障部队第 900 医院 (原福州总医院) (福州 350025)

共同第一作者

△ 通讯作者

炎。本病可累及全身各个器官系统,其中肾脏是最易受累的器官之一。传统祖国医学中并无与 AAV 相对应的中医病名,对 AAV 肾损害的中医研究也甚少,关于其辨证分型等的研究更少。为此,我们对 AAV 肾损害患者进行中医证型等的初步观察,并探讨其与相关临床指标的关系,以期为 AAV 肾损害患者的中医研究及治疗提供初步探索。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参考 chapell Hill 血管炎诊断标准^[1]和黎磊石、刘志红主编《中国肾脏病学》相关章节^[2]:临床有多系统损害;血清 ANCA (IIF + ELISA) 阳性;肾活检为寡免疫性坏死性肾小球肾炎;排除其他与小血管炎表现相类似的疾病。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中医诊断学》^[3]和中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会《慢性肾衰竭中西医结合治疗指南》(2015 年)^[4]。

2 纳入与排除标准 (1) 纳入标准:①符合 AAV 肾损害的诊断标准,且未行激素或其他免疫抑制剂治疗;②除 AAV 外无其他原发性或继发性肾脏疾病;③患者知情同意。(2) 排除标准:非原发性血管炎,继发性血管炎如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾损害等,以及非血管炎表现为 ANCA 阳性的内科疾病,如炎症性肠病、其他急、慢性感染等。

3 一般资料 收集我院 2012 年 01 月~2016 年 07 月门诊和住院确诊为 AAV 肾损害患者 125 例。男 63 例,女 62 例,年龄 23 岁~75 岁,平均(54.27 ± 9.31)岁。所有入选病例均为间接免疫荧光法血清 ANCA 阳性,其中 P-ANCA 阳性 114 例,抗原特异性 ELISA 法检测 MPO 阳性; C-ANCA 阳性者 14 例,抗原特异性 ELISA 法检测 PR3 阳性;既呈 P-ANCA 阳性(MPO 阳性)又呈 C-ANCA 阳性(PR3 阳性)者 3 例。肾衰竭者 114 例(91.2%),其中 52 例(41.6%)需行肾脏替代治疗;血尿 105 例(84.0%);蛋白尿者 112 例(89.6%);浮肿 70 例(56.0%);尿量减少 58 例(46.4%)。合并贫血 118 例(94.4%);肺部疾病 99 例(79.2%),其中 65 例(52.0%)有影像学证实的肺部改变;胃肠道不适 102 例(81.6%)。

4 观察指标及方法

4.1 研究方法 结合文献^[3,4],制定临床证候调查表,采取横断面调查方法,收集纳入病例相关资料。中医四诊的症状描述、辨证标准等均经中医高年资医师确认。

4.2 肾损害程度评分标准 选用欧洲血管炎小组制定的血管炎临床分级^[5]作为肾损害程度评分标准。1 分:符合早期系统血管炎,Scr < 120 μmol/L,伴

全身症状,无危及生命的脏器损害,ANCA 阳性或阴性;2 分:符合系统性血管炎,Scr < 500 μmol/L,伴其他重要器官功能障碍,ANCA 阳性;3 分:符合严重肾血管炎,Scr > 500 μmol/L,有全身症状,ANCA 阳性;4 分:符合顽固性血管炎,Scr 不定,有任何危及生命的重要器官功能障碍,ANCA 阳性或阴性。

4.3 AAV 活动评分 采用伯明翰系统性血管炎活动度评分量表(BVAS2008)^[6]进行评分。通过对一般情况、皮肤、五官、呼吸、循环、消化、泌尿、神经等各系统进行活动度计分,以计分 > 5 分提示血管炎活动。

4.4 实验室指标 采清晨空腹静脉血查血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、补体 C₃、C-反应蛋白(CRP)、BUN、Scr、血浆 D-二聚体(D-D)。

5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析,方差齐采用 LSD 检验,方差不齐采用 Games-Howell 检验。计数资料采用频数(构成比),多组比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1 AAV 患者症状体征分布情况 其中浮肿(56.0%, 70/125),胸闷(44.8%, 56/125),乏力(74.4%, 93/125),纳差(49.6%, 62/125),尿量减少(46.4%, 58/125),舌淡(54.4%, 68/125),舌红(45.6%, 57/125),舌黯(65.6%, 82/125),脉沉(54.4%, 68/125),脉细(43.2%, 54/125),脉数(45.6%, 57/125)等出现的频率均超过 40%。见表 1。

表 1 AAV 患者症状体征分布情况 [例(%)]

症状	频数	体征	频数
浮肿	70(56.0)	舌淡	68(54.4)
发热	28(22.4)	舌胖大	32(25.6)
畏寒	21(16.8)	舌红	57(45.6)
胸闷	56(44.8)	舌黯	82(65.6)
咳喘	99(79.2)	苔白滑	16(12.8)
咯血	4(3.2)	苔黄腻	19(15.2)
腹胀	49(39.2)	少苔	38(30.4)
纳差	62(49.6)	脉沉	68(54.4)
乏力	93(74.4)	脉细	54(43.2)
便溏	38(30.4)	脉数	57(45.6)
自汗	25(20.0)	脉滑	16(12.8)
盗汗	18(14.4)	脉涩	31(24.8)
头晕	23(18.4)		
腰膝酸痛	21(16.8)		
口燥咽干	16(12.8)		
大便干结	35(28.0)		
小便短赤	19(15.2)		
尿量减少	58(46.4)		

2 中医证候分类情况 将症状、体征进行中医证候分类分析为 4 个证候时最为恰当:脾肾两虚(52 例,41.6%)、气阴两虚(38 例,30.4%)、湿热内蕴

(19 例, 15.2%)、肺脾气虚(16 例, 12.8%)。详见表 2。季节分布上呈现:脾肾两虚及气阴两虚型以冬、春两季多见,气阴两虚以夏季多见($P < 0.05$)。详见表 3。

表 2 AAV 肾损害患者证候分类结果

证候类型	频数 [例(%)]	症状、体征
脾肾两虚	52(41.6)	浮肿,腹胀,纳呆,乏力,腰膝酸软,便溏。舌淡胖,脉沉迟。
气阴两虚	38(30.4)	神疲乏力,气短懒言,自汗,颧红,口燥咽干,潮热,盗汗,小便短赤,大便干结。舌红少苔,脉细数。
湿热内蕴	19(15.2)	身重疲乏,热势缠绵,胸闷,咳嗽,黄痰,小便短赤,大便黏滞。舌红苔黄腻,脉滑数。
肺脾气虚	16(12.8)	乏力,腰膝酸软,腹胀,咳嗽,便溏,浮肿。苔白滑,脉沉细。

表 3 AAV 肾损害患者不同证型间发病季节的比较 (例)

证型	春	夏	秋	冬	总计
湿热内蕴	4	6	5	4	19
肺脾气虚	2	2	5	7	16
脾肾两虚	18*	6	8	20*	52
气阴两虚	11*	12*	5	10*	38
总计	35	26	23	41	125

注:与脾肾两虚证及气阴两虚证在冬、春季明显多于其他证型,气阴两虚证在夏季明显多见($P < 0.05$)

3 中医证型与实验室指标的关系 各证型组的 Hb、Alb、C₃ 水平按气阴两虚型、脾肾两虚型、湿热内蕴型依次降低,D-D、Scr、BVAS 评分值依次增高(详见表 4)。与湿热内蕴证比较,气阴两虚、脾肾两虚 Hb 升高,气阴两虚、脾肾两虚 Scr 降低($P < 0.05$),气阴两虚、脾肾两虚 D-D 降低($P < 0.05$)。

表 4 AAV 肾损害患者不同证型间理化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

证型	n	Hb(g/L)	Alb(g/L)	C ₃ (g/L)	CRP(mg/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	D-D(mg/L)
湿热内蕴	19	78.73 ± 20.78	31.24 ± 6.88	0.89 ± 0.25	6.16 ± 4.27	24.38 ± 4.04	540.96 ± 309.79	4.33 ± 3.50
肺脾气虚	16	87.81 ± 14.94	33.02 ± 8.13	0.96 ± 0.31	5.15 ± 3.63	18.01 ± 6.19	492.39 ± 129.30	2.16 ± 1.27*
脾肾两虚	52	92.47 ± 9.87*	35.92 ± 4.65	0.91 ± 0.19	5.33 ± 4.11	21.07 ± 9.21	425.88 ± 126.44*	2.69 ± 1.30*
气阴两虚	38	95.39 ± 14.78*	37.02 ± 4.03	0.99 ± 0.31	4.87 ± 3.38	18.87 ± 6.16	373.70 ± 209.89*	2.31 ± 2.19*

注:与湿热内蕴证比较,* $P < 0.05$

4 AAV 患者 EUVAS 与 BVAS 评分情况 与湿热内蕴证比较,气阴两虚、脾肾两虚、肺脾气虚 BVAS 评分降低($P < 0.05$),肾损害评分各证型间无明显差异。详见表 5。

表 5 AAV 患者肾损害情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

证型	n	BVAS 评分	肾损害评分
湿热内蕴	19	17.69 ± 6.31	3.11 ± 0.32
肺脾气虚	16	11.46 ± 3.40*	2.47 ± 0.78
脾肾两虚	52	11.66 ± 4.25*	2.53 ± 0.52
气阴两虚	38	9.51 ± 5.48*	2.25 ± 0.56

注:与湿热内蕴证比较,* $P < 0.05$

讨 论

AAV 肾损害在祖国医学尚无统一的中医诊断、辨证分型,有学者根据不同阶段临床表现将本病的诊断归属为“水肿”,“血证”,“癃闭”,“咳嗽”,“关格”、“虚劳”等病范畴。在中医病因病机方面,各家亦所述不一,但大多数认可正虚邪实为病机特点。正虚则湿(热)、瘀血等实邪易胶结于体内,内疫及热、痰、湿、瘀等邪实构成主要病机^[7-10]。

本研究通过对 AAV 肾损害患者中医辨证,发现脾肾两虚型最为多见,递次为气阴两虚型、湿热内蕴型、肺脾气虚型。脾肾两虚型、气阴两虚型、肺脾气虚型均为虚证,与西医 AAV 肾损害常起病于年龄较大、抵抗力低,冬春季节呼吸道感染等诱因,多累及肾、

脾、肺出现相应临床症状吻合。

李小会等^[11]研究提示,湿热可促进 IL-6、NF- κ B、hs-CRP、MCP-1 等炎症因子的表达,引起血管损伤,出现小血管壁的炎症和纤维素样坏死等 AAV 改变。《临证指南医案》有言“初病湿热在经,久则瘀热入络”,湿热交蒸,脉络受损,动血伤阴,破血妄行,临床易出现咯血、尿血、便血等多脏器出血证。本文结果湿热内蕴型患者 Hb 最低、D-D、Scr 最高,气阴两虚型则相反,提示湿热内蕴型患者损害常较为严重,多见于疾病的极期,而气阴两虚型较为轻浅,常见于起病之初或久病经过治疗的缓解恢复期。故对临床辨证为湿热内蕴型的 AAV 肾损害患者宜早期干预治疗,有助于减轻 AAV 患者肾损害、延缓疾病进展。

BVAS 评分值是评价血管炎活动性的可靠指标,评分值越高,疾病的活动性越强^[6,12]。本研究发现 AAV 肾损害患者 BVAS 评分值按气阴两虚型、脾肾两虚型、湿热内蕴型依次升高,说明不同中医证型与血管炎活动度间存在相关性,提示临床辨证为湿热内蕴型的 AAV 肾损害患者常常处于疾病活动、宜激素免疫抑制等^[13]积极治疗。

简言之,通过对 AAV 肾损害的中医证型分析,发现以脾肾两虚证型最为多见,而湿热内蕴型的肾损害患者病情更为严重,并与疾病的活动性相关,故应重视对 AAV 肾损害患者的早期辨证、尤其湿热内蕴型的积极治疗。

参 考 文 献

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1) : 1 - 11.
2. 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学. 北京: 人民军医出版社, 2008. 523 - 554.
3. 陈家旭. 中医诊断学. 北京: 中国中医药出版社, 2008. 137 - 174.
4. 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9) : 1029 - 1033.
5. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(7) : 1004 - 1010.
6. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (Version 3) . *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12) : 1827 - 1832.
7. 王丽, 杨喜梅, 窦存瑞, 等. 22 例 ANCA 相关性小血管炎肾损害中医证候特征分析. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(1) : 63 - 64.
8. 王芝琴, 李亚好. ANCA 相关性小血管炎肾损害的中医证型与肾脏病理指标的相关性分析. *浙江临床医学*, 2017, 19(10) : 1907 - 1909.
9. 于健宁, 于程远. 血管炎的中医研究进展. *山东中医杂志*, 2002, 21(6) : 377 - 379.
10. 梁晖, 林书洲. 从内疫谈抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的发病与治疗. *中医学报*, 2012, 27(8) : 969 - 970.
11. 李小会, 谢桂权. 原发性肾病综合征湿热证与促炎症因子的相关性研究. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(6) : 1096 - 1098.
12. 陈凌舟, 许敏敏, 彭卫华. ANCA 相关性血管炎的诊治和疗效评估指标研究近况. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(2) : 173 - 176.
13. 曾玲玲, 胡章学. ANCA 相关性小血管炎诱导缓解治疗进展. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(1) : 85 - 87.

(收稿: 2018 - 09 - 17 修回: 2018 - 12 - 10)

• 短篇论著 •

基于中医药治疗的糖尿病肾病与氧化应激相关性的 Meta 分析*

王 凤^① 马燕云^② 贾运滨^① 袁 菁^① 郭足平^① 章怡祎^②

【摘 要】 目的: 运用 Meta 分析方法探讨氧化应激与基于中医药治疗的糖尿病肾病的相关性。方法: 全面收集治疗糖尿病肾病的临床研究文献, 并按照文献选择标准进行筛选, 比较中医药治疗与单纯西医疗法对丙二醛(MDA)、血清晚期蛋白氧化产物(AOPPs)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(T - AOC)、尿 UAER、临床疗效的影响, 进行 Meta 分析。结果: 共纳入 30 项相关研究: 有 26 项研究对 SOD 进行了评价 [SMD = 1.46, 95% CI(1.10, 1.82), P < 0.000 01]; 有 19 项研究对 MDA 进行了评价 [SMD = -1.98, 95% CI(-2.47, -1.49), P < 0.000 01]; 有 3 项研究对 CAT 进行了评价 [SMD = 1.96, 95% CI(1.33, 2.26), P < 0.000 01]; 有 4 项研究对 AOPPs 进行了评价 [SMD = -0.76, 95% CI(-1.13, -0.39), P < 0.000 01]; 有 3 项研究对 T - AOC 进行了评价 [SMD = 1.03, 95% CI(0.09, 1.97), P < 0.05]; 有 17 项研究对尿 UAER 进行了评价 [SMD = -1.82, 95% CI(-2.31, -1.34), P < 0.000 01]; 有 11 项研究对临床疗效进行了评价 [OR = 5.47, 95% CI(3.77, 7.93), P < 0.000 01]。结论: 与单纯西药治疗组相比, 中医中药治疗可以升高 SOD、CAT、T - AOC, 降低 MDA、AOPPs、尿 UAER, 提高临床疗效, 各项效果显著优于西医治疗组, 提示中医中药治疗方法比单纯西医疗方法抗氧化作用更加明显。受纳入研究的数量和质量限制, 中药复方治疗对 DR 患者的作用需要更多高质量的随机双盲对照试验加以证实。

【关键词】 糖尿病肾病 中医中药 Meta 分析 氧化应激

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病严重的微血管并发症之一, 全球 20 岁 ~ 79 岁成人中糖尿病患病人数已达 4.15 亿, 糖尿病患者中 20% ~ 40% 会发生 DKD^[1], 同时 DKD 也是致残率及致死率很高的疾病, 临床出现蛋白尿, 伴有肾脏功能进行性下降^[2], 可见 DKD 已经成为严重影响生活质量的一个重要疾病。研究表明氧化应激在 DKD 发

病的初始阶段起到重要作用, 可促进 DKD 的炎症和纤维化的发展, 而炎症和纤维化又会反过来增强氧化应激^[3]。本研究旨在通过 Meta 分析的方法, 探讨氧化应激与基于中医药治疗的糖尿病肾病的相关性, 为中医药治疗糖尿病肾病提供可借鉴的方法和思路, 为中西医结合治疗糖尿病肾病提供临床依据。

* 本课题为上海市交通大学附属第六人民医院东院基金资助项目(No. DY2018004)

① 上海交通大学附属第六人民医院东院 (上海 201306)

② 上海中医药大学附属龙华医院 (上海 200032)