



# 团 体 标 准

T/CACM 1376—2021

## 特发性膜性肾病中医临床实践指南

Chinese medicine clinical practice guideline for  
idiopathic membranous nephropathy

2021-12-21 发布

2021-12-21 实施

中华中医药学会 发布

## 目 次

前言 .....	I
引言 .....	II
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 证据质量评价及推荐说明 .....	1
5 疾病进展风险因素和肾功能丢失进展风险评估 .....	2
6 辨证分型 .....	2
7 西医治疗 .....	3
8 中医治疗的推荐意见 .....	3
附录 A (资料性) 证据质量分级及推荐意见强度 .....	11
附录 B (资料性) 本文件编制说明 .....	13
参考文献 .....	15

## 前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件负责起草单位：广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)。

本文件参与起草单位(排名不分先后)：广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)、广州中医药大学第一附属医院、北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院广安门医院、首都医科大学附属北京中医医院、上海中医药大学附属龙华医院、上海市第六人民医院、天津中医药大学第一附属医院、黑龙江省中医药科学院、黑龙江中医药大学附属第一医院、长春中医药大学附属医院、陕西省中医医院、湖北省中医院、江苏省中医院、浙江省立同德医院、贵州中医药大学第一附属医院、广西中医药大学第一附属医院、柳州市中医医院。

本文件主要起草人：包崑、郭新峰、毛炜、杨丽虹。

本文件其他起草人：(按姓氏笔画排序)于思明、邓跃毅、王小琴、王荣荣、史伟、田耘、左琪、李莲花、刘玉宁、汤水福、何伟明、宋立群、苏佩玲、杨洪涛、张守琳、张昱、饶向荣、钟逸斐、赵文景、徐鹏、程小红、鲁盈、简桂花、詹继红、黎创。

## 引 言

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征最常见的病理类型之一,病因未明者称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)<sup>[1]</sup>。国外报道 IMN 占原发性肾病综合征的 30%~40%<sup>[2~4]</sup>,国内报道全国范围内膜性肾病占肾小球疾病的 24.9%,已跃居第二位且比例有逐年增高趋势,局部地区占比高达 51%<sup>[5~7]</sup>。8%~15%的膜性肾病会出现进行性肾功能恶化<sup>[5]</sup>。

现代医学已有指南明确列出 IMN 的诊治建议,然而在我国应用时有其局限性:证据获得多源于非亚裔人群,并缺少中医药的诊疗建议。中医药防治肾脏疾病历史悠久,IMN 根据临床表现不同归属于中医学的“水肿”“尿浊”“虚劳”等范畴。目前已有大量中医药治疗 IMN 的临床试验发表,但尚未有中医药领域的膜性肾病临床指南发布。因此,采用循证医学的方法制订 IMN 中医领域的实践指南势在必行。

指南工作组按照国际指南制订方法与步骤,组建多学科团队制订本文件。本文件的证据质量及推荐意见强度使用 GRADE 方法。证据质量是对合并效应量预测值的真实性的把握程度,GRADE 系统将证据质量分为高(A)、中(B)、低(C)、极低(D)4 级。高级证据是指结果非常确信,观察值接近真实值,进一步研究不大可能改变该观察值的可信度。中级证据是指对观察值有中等强度信心,真实值有可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性,进一步研究可能改变观察值的可信度,且可能改变该观察值的结果。低级证据是指对观察值的确信程度有限,真实值可能与观察值差别很大,进一步研究极有可能改变观察值的可信度,且很可能改变该观察值的结果。极低级证据是指对观察值几乎没有信心,真实值可能与观察值有很大差别,观察值的结果很不确定。基于随机对照试验得出的证据开始定义为高质量,可因研究的局限性、研究结果不一致、间接证据、结果不精确、报告偏倚 5 个因素而降级;基于观察性研究的证据开始定义为低质量,可因疗效显著、存在剂量效应关系、存在各种可能导致疗效显著性降低的 3 个因素而升级。

推荐强度反映了本文件对一项干预措施是否利大于弊的确定程度。本文件推荐意见的推荐强度考虑了干预措施的利弊权衡、需要的临床条件与实践中的差距、地域符合情况等因素,由共识会议专家综合权衡后得出。其中,强推荐/强不推荐是指证据显示干预措施利大于弊/弊大于利,弱推荐/弱不推荐是指证据显示干预措施可能利大于弊/弊大于利,或利弊不确定,或无论质量高低的证据均显示利弊相当。

# 特发性膜性肾病中医临床实践指南

## 1 范围

本文件规定了成人特发性膜性肾病的风险评估、中医辨证分型和治疗的推荐意见。

本文件适用于各级中医(中西医结合)医疗机构以及开展中医药服务的医疗机构,可供执业中医师(中西医结合)、执业助理中医师、政策制定者等使用。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

水肿病(特发性膜性肾病)中医诊疗方案(国家中医药管理局,2018年版)

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**特发性膜性肾病 idiopathic membranous nephropathy; IMN**

以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积伴肾小球基底膜弥漫增厚为特征的一组疾病,排除继发因素后可诊断。

注:IMN也称原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN),本文件采用特发性膜性肾病(IMN)这一术语。

### 3.2

**完全缓解 complete remission**

尿蛋白排泄 $<0.3$  g/24 h(尿蛋白肌酐比 $<300$  mg/g或 $<30$  mg/mmol),两次数值至少间隔1周,同时血清白蛋白正常,血肌酐正常<sup>[8]</sup>。

### 3.3

**部分缓解 partial remission**

尿蛋白排泄 $<3.5$  g/24 h(尿蛋白肌酐比 $<3500$  mg/g或 $<350$  mg/mmol),并且较峰值下降超过50%,两次数值至少间隔1周;同时血清白蛋白回升或正常、血肌酐稳定<sup>[8]</sup>。

### 3.4

**总体缓解 composite remission**

达到完全缓解或部分缓解。

### 3.5

**疾病复发 relapse**

完全缓解后尿蛋白排泄上升到 $>3.5$  g/24 h,或部分缓解后尿蛋白排泄升高50%<sup>[8]</sup>。

## 4 证据质量评价及推荐说明

本文件采用推荐分级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment development

and evaluation, GRADE)对证据体的证据质量和推荐意见的推荐强度分级, GRADE 证据质量和推荐强度分级的含义见附录 A。证据质量分级以英文字母 A、B、C、D 分别表示高、中、低、极低级别证据, 推荐强度由阿拉伯数字 1 和 2 分别表示强推荐和弱推荐, 如 1B 为中等质量证据的强推荐意见, 2B 为中等质量证据的弱推荐意见。

## 5 疾病进展风险因素和肾功能丢失进展风险评估

### 5.1 疾病进展风险因素

持续性蛋白尿, 控制不佳的血压、血糖, 心血管疾病, 肾毒性药物的使用, 吸烟, 肥胖, 睡眠不足和其他相关疾病。

### 5.2 肾功能丢失进展风险评估

#### 5.2.1 低风险

估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)正常, 蛋白尿 $<3.5\text{ g}/24\text{ h}$ 和血清白蛋白 $>30\text{ g}/\text{L}$ , 或 eGFR 正常, 蛋白尿 $<3.5\text{ g}/24\text{ h}$ 或经血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物保守治疗 6 个月后蛋白尿下降 50%及以上。

#### 5.2.2 中风险

eGFR 正常, 蛋白尿 $>3.5\text{ g}/24\text{ h}$ , 经 ACEI/ARB 类药物保守治疗 6 个月后蛋白尿下降 $<50\%$ , 且没有合并高风险的标准。

#### 5.2.3 高风险

eGFR $<60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ , 和/或蛋白尿 $>8\text{ g}/24\text{ h}$ 持续超过 6 个月; 或正常 eGFR, 蛋白尿 $>3.5\text{ g}/24\text{ h}$ , 经 ACEI/ARB 类药物保守治疗 6 个月后蛋白尿下降 $<50\%$ , 且合并以下 1 项及以上: 血清白蛋白 $<25\text{ g}/\text{L}$ , PLA2Rab $>50\text{ RU}/\text{mL}$ , 尿 $\alpha_1$  微球蛋白 $>40\text{ }\mu\text{g}/\text{min}$ , 尿 IgG $>1\text{ }\mu\text{g}/\text{min}$ , 尿 $\beta_2$  巨球蛋白 $>250\text{ mg}/24\text{ h}$ , 筛选系数 $>0.20$ 。

#### 5.2.4 很高风险

威胁生命的肾病综合征, 或无法用其他原因解释的肾功能快速恶化。

## 6 辨证分型

### 6.1 虚证

#### 6.1.1 气阴两虚证

周身水肿, 眼睑、足跗浮肿, 尿中泡沫增多, 面色少华或面色晦暗, 倦怠乏力, 易感冒, 腰酸膝软, 手足心热, 口干咽燥, 午后潮热。舌红或淡红, 苔薄或少苔, 脉细或细数。

#### 6.1.2 肺脾气虚证

周身水肿, 眼睑、足跗浮肿, 尿中泡沫增多, 神疲懒言, 纳少、腹胀, 易感冒, 自汗, 大便溏。舌淡红, 舌体胖或舌边有齿痕, 苔薄白, 脉细弱。

### 6.1.3 脾肾阳虚证

周身水肿,眼睑、足跗浮肿,尿少,尿中泡沫增多,面色㿔白,形寒肢冷,腰膝酸软,甚则出现胸腹水,神疲乏力,腹胀纳差,大便稀溏,夜尿频、多,性功能低下或月经失调。舌淡胖、有齿印,苔白滑,脉沉细或沉迟无力。

### 6.1.4 肝肾阴虚证

周身水肿,眼睑、足跗浮肿,尿中泡沫增多,目睛干涩,眩晕耳鸣,咽干舌燥,腰酸膝软,潮热盗汗,失眠多梦,五心烦热,大便偏干。舌红,少苔,脉细数,或弦细数。

## 6.2 实证

### 6.2.1 瘀血内阻证

周身水肿,眼睑、足跗浮肿,尿中泡沫增多,腰部刺痛,或病情迁延,久治不愈;或见面色晦暗或黧黑,唇色紫暗或有瘀斑,肢体麻木。舌暗,或舌有瘀点、瘀斑,或舌下脉络瘀滞,脉细涩或涩。

### 6.2.2 风湿兼夹(挟)证

出现困乏,尿中泡沫多,周身水肿,眼睑、颜面浮肿为主,或因外感后前述症状复发,或在短期内加重,或伴有外感症状。舌红或淡红,苔薄腻,脉弦或弦细或沉。

### 6.2.3 水湿内停证

周身水肿,眼睑、足跗浮肿,尿中泡沫增多,肢体困重,胸闷腹胀,纳呆,便溏。舌淡胖,苔白腻,脉濡或缓。

### 6.2.4 湿热内蕴证

周身水肿,眼睑、足跗浮肿,尿中泡沫增多,胸脘烦闷,头重且沉,口苦口黏,纳呆泛恶,渴不欲饮,大便粘滞,小便短赤,灼热涩痛。舌红,苔黄腻,脉濡数或滑数。

## 7 西医治疗

西医治疗方案见参考文献<sup>[8]</sup>膜性肾病相关章节。

## 8 中医治疗的推荐意见

### 8.1 推荐意见 1

对于中高危的 IMN 患者,为进一步提高缓解率、改善肾功能,在常用免疫抑制剂治疗方案基础上,可考虑联合中药或中成药治疗,疗程范围至少为 6 个月。宜使用中药:雷公藤类制剂(1C)、黄葵胶囊(2C)、参芪地黄汤(2C)。参考使用中药:昆仙胶囊、火把花根片、益肾化湿颗粒(专家共识)。

#### 8.1.1 临床问题

支持治疗基础上中药联合免疫抑制剂治疗中高危的特发性膜性肾病患者是否能进一步提高疗效?

### 8.1.2 推荐说明

IMN 患者预后差异较大,2021 年 KDIGO 指南推荐对伴有至少一个疾病进展因素的中高危组和很高危组患者启动免疫抑制治疗。常用药物包括烷化剂(环磷酰胺)、糖皮质激素联合钙调神经磷酸酶阻滞剂(环孢素、他克莫司)、利妥昔单抗,可提高完全缓解率和部分缓解率<sup>[8]</sup>。在中国,中医药在 IMN 的治疗中也发挥着其价值。除下列证据外,还有一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果显示中药复方参芪颗粒治疗中高危 IMN 患者与激素联合环磷酰胺方案相比总体缓解率相近(73% vs 78%),且参芪颗粒组未发生任何严重不良事件<sup>[9]</sup>。因其评价的治疗方案为单纯中药对中高危 IMN 患者的疗效,与本临床问题不完全相符,所以未列入推荐意见。

### 8.1.3 证据支持

5 项 RCT 评价了中药联合免疫抑制剂对中高危患者的疗效。

- a) 1 项 RCT<sup>[10]</sup> 数据显示,雷公藤类制剂联合激素和他克莫司治疗 IMN 中高危患者 6 个月,可进一步提高总体缓解率[RR=1.33(1.04, 1.72), n=60]、升高血清白蛋白[MD=5.98(4.42, 7.54), n=60]和降低血肌酐[MD=-26.20(-36.32, -16.08), n=60]。
- b) 1 项 RCT<sup>[11]</sup> 数据表明,中高危 IMN 患者服用黄葵胶囊联合激素和他克莫司 3 个月,可进一步升高血清白蛋白[MD=4.86(2.83, 6.89), n=86]。
- c) 纳入 3 项 RCT<sup>[12~14]</sup> 的系统评价显示,参芪地黄汤联合激素和环磷酰胺治疗气虚血瘀证中高危 IMN 患者 3 个月,可降低 24 h 尿蛋白[MD=-2.39(-3.55, -1.24), n=170]、升高血清白蛋白[MD=6.19(4.47, 7.91), n=170]。

上述纳入的研究中对随机方法、盲法、选择性报告描述不清晰,存在偏倚风险,且研究结果精确性欠佳,故证据质量评为低质量。

### 8.1.4 用药说明

8.1.4.1 雷公藤多苷片:用于风湿热瘀证的患者,用法:1 mg/kg~1.5 mg/kg,均分 3 次餐后口服。兼有水湿、湿热、风湿、瘀血等证亦可使用。是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》、《国家基本药物目录》中的基本药物。

8.1.4.2 黄葵胶囊:用于湿热证的患者,用法:0.5 g/粒,5 粒/次,口服,每天 3 次。以湿热内蕴证为主,或兼有湿热内蕴证亦可使用。是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》中的基本药物。

8.1.4.3 参芪地黄汤:用于气阴两虚证的患者,主要药物组成:人参、黄芪、熟地、山药、茯苓、丹皮、山茱萸。气虚兼血瘀,或气阴两虚兼血瘀证亦可使用。

## 8.2 推荐意见 2

对于低危的患者,单用中药 3~12 个月,可获得较好的完全缓解率和总体缓解率。可考虑使用雷公藤类制剂(1D)、肾炎康复片(2D)、黄葵胶囊(2C)、火把花根片(2C)。

### 8.2.1 临床问题

支持治疗基础上单纯中药治疗特发性膜性肾病低危患者是否有效?

### 8.2.2 推荐说明

约 32% 的 IMN 患者会出现自发缓解,尿蛋白水平低的患者自发缓解率相对较高<sup>[15]</sup>。亦有 Meta 分析<sup>[16]</sup> 显示血清 PLA2R 抗体阴性的患者较 PLA2R 抗体阳性的患者自发缓解率高。2021 年 KDIGO 指南<sup>[8]</sup> 建议对低危患者采取优化支持治疗,包括限制钠摄入量、调整生活方式、他汀类药物降脂、对症利

尿等。研究显示接受肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻滞剂治疗的膜性肾病患者,获得部分缓解或完全缓解的平均时间为15个月和39个月。接受RAAS阻滞剂治疗1年和2年时总体缓解率为22%和33%。

### 8.2.3 证据支持

8项RCT评价了单纯使用中药治疗低危患者的疗效。

- a) 基于3项RCT<sup>[17~19]</sup>的系统评价显示,与RAAS阻滞剂相比,雷公藤类制剂治疗低危IMN患者,经过6~12个月的治疗可获得更高的完全缓解率[38.7% vs 15.1%,RR=3.17(1.38, 7.24),*n*=98]和总体缓解率[38.7% vs 12.2%,RR=1.46(1.03,2.33),*n*=189],eGFR和血清白蛋白两指标未发现统计学意义。因偏倚风险、不一致性和不精确性,GRADE证据分级为极低质量。
- b) 1项RCT<sup>[20]</sup>研究结果显示,与缬沙坦相比,肾炎康复片治疗低危的患者,经过6个月治疗可获得更高的完全缓解率[43.3% vs 6.7%,RR=7.00(1.74,28.17),*n*=60]。因偏倚风险、不一致性和不精确性,GRADE证据分级为极低质量。
- c) 纳入3项RCT<sup>[21~23]</sup>的系统评价显示,与RAAS阻滞剂相比,黄葵胶囊治疗低危的患者,经过2~3个月的治疗可获得更高的总体缓解率[89.7% vs 67.1%,RR=1.34(1.14,1.58),*n*=173],血肌酐水平和完全缓解率两指标未发现统计学意义。因偏倚风险和不一致性,GRADE证据分级为低质量。
- d) 1项RCT<sup>[24]</sup>研究结果显示,与厄贝沙坦相比,火把花根片治疗低危的患者,经过3个月治疗可获得更高的完全缓解率[76.6% vs 16.7%,RR=4.60(2.02,10.49),*n*=60]和总体缓解率[93.3% vs 63.3%,RR=1.47(1.10,1.97),*n*=60],并升高血清白蛋白水平[MD=3.47(2.66,4.28),*n*=60]。因偏倚风险和不精确性,GRADE证据分级为低质量。

### 8.2.4 用药说明

8.2.4.1 雷公藤多苷片:见8.1.4.1。

8.2.4.2 肾炎康复片:用于气阴两虚,脾肾不足,水湿内停证患者,用法:0.3g/片,5片/次,口服,每日3次。是《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》、《国家基本药物目录》中的基本药物。

8.2.4.3 黄葵胶囊:见8.1.4.2。

8.2.4.4 火把花根片:用于风湿热痹证患者,用法:0.18g/片,3~5片/次,口服,每日3次。兼有湿热、风湿、瘀血等证亦可使用。

## 8.3 推荐意见3

中药联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂治疗气虚湿痹证的低危患者3个月,可改善疲倦症状(1D)。中药联合免疫抑制剂治疗气虚血瘀证和气阴两虚血瘀证的中高危患者3~6个月,可改善疲倦症状(1D),可考虑使用参芪地黄汤治疗气虚血瘀证IMN患者(1D)。

### 8.3.1 临床问题

中医药是否能改善膜性肾病患者疲倦症状?

### 8.3.2 推荐说明

乏力是IMN患者的常见症状<sup>[25]</sup>,71%~86.2%的IMN患者出现疲倦乏力<sup>[26]</sup>,亦可出现少气懒言、腰膝酸软、食少纳呆、食欲不振、面色无华等疲倦症状,部分患者可归属于中医“虚劳”范畴。疲倦乏力是气虚湿痹或气阴两虚中医证候积分评价的重要组成部分,故以中医证候积分作为间接评价指标。

### 8.3.3 证据支持

3项RCT评价了中药对IMN患者疲倦症状改善的效果。

a) 1项RCT<sup>[27]</sup>结果显示,对于气虚湿瘀证的低危患者,相比于单纯使用贝那普利,在使用贝那普利的基础上联合服用益气祛湿化瘀中药(自拟方)3个月可改善中医证候积分(SMD=-5.13(-7.00,-3.26),n=60]。

b) 纳入2项RCT<sup>[28],[29]</sup>的系统评价显示,相比于使用他克莫司或激素加他克莫司,在此基础上联合服用参芪地黄汤3~6个月可改善中医证候积分[SMD=-0.66(-1.03,-0.29),n=120]。

上述纳入的研究因存在高偏倚风险、结果的不精确和评价结局的间接性,证据质量为低质量。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

### 8.4 推荐意见 4

中药联合免疫抑制剂(激素和环磷酰胺或激素和他克莫司等)治疗中高危有水肿症状的患者6个月,可改善水肿的情况(1C)。

#### 8.4.1 临床问题

中医药治疗是否能改善特发性膜性肾病患者水肿症状?

#### 8.4.2 推荐说明

水肿是IMN患者的主要症状与体征<sup>[25]</sup>,约82%的患者伴随水肿<sup>[30]</sup>,严重者可出现全身水肿、多浆膜腔积液,是促使患者就诊的主诉之一。

#### 8.4.3 证据支持

纳入2项RCT<sup>[31],[32]</sup>的系统评价显示,中药(补气祛风法,补脾益肾清热活血法)联合激素和环磷酰胺或激素和他克莫司治疗中高危有水肿症状的患者6个月,中医证候积分中水肿症状的积分较单纯使用免疫抑制剂下降[SMD=-0.78(-1.26,-0.31),n=74]。因偏倚风险和不精确性,GRADE证据等级为低质量。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

### 8.5 推荐意见 5

中药联合血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂治疗气虚湿瘀证的低危患者3个月,可改善患者生存质量(1D)。中药联合免疫抑制剂(激素和环磷酰胺或激素和他克莫司等)治疗气虚血瘀证和脾肾两虚证的中高危患者6个月,可改善患者生存质量(1D)。

#### 8.5.1 临床问题

中医药治疗是否能改善特发性膜性肾病患者的生存质量?

#### 8.5.2 推荐说明

国外报道约60%的IMN患者起病时表现为肾病综合征,而疾病进程中这一比例达75%<sup>[3]</sup>。我国的数据显示以肾病综合征为表现的IMN患者比例为57.3%~79.2%<sup>[30,33~35]</sup>,常伴随着高度水肿、大量蛋白尿等不适,生活质量下降。

#### 8.5.3 证据支持

7项RCT评价了中药对IMN患者生存质量改善的效果。

- a) 1项纳入60例气虚湿瘀证低危IMN患者的RCT<sup>[27]</sup>结果显示,中药自拟方联合贝那普利治疗3个月,中医证候积分较单纯使用贝那普利下降[SMD=-5.13(-7.00,-3.26), $n=60$ ]。
- b) 纳入6项RCT<sup>[28],[29],[31],[32],[36],[37]</sup>的系统评价显示,中药联合激素和环磷酰胺或激素和他克莫司治疗气虚血瘀证和脾肾两虚证的中高危患者6个月,中医证候积分较单纯使用免疫抑制剂下降[SMD=-1.46(-2.27,-0.65), $n=327$ ]。

因无采用生存质量量表评价的直接证据,采用反映部分生存质量的中医证候积分评价的间接证据,以及证据存在偏倚风险、不精确性和研究间结果不一致性,证据质量为极低质量。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

## 8.6 推荐意见 6

中药联合免疫抑制剂(他克莫司或环磷酰胺)治疗中危的患者6~12个月,可减少疾病复发(1C)。单用中药治疗中危的患者,与免疫抑制剂(环孢素或激素加环磷酰胺等)相比,复发率差异无统计学意义(2C)。

### 8.6.1 临床问题

中医药是否能预防或减少特发性膜性肾病复发?

### 8.6.2 推荐说明

IMN 经过治疗获得缓解后复发较为常见<sup>[38]</sup>,包括经环磷酰胺、环孢素、他克莫司、利妥昔单抗治疗后停药的患者。其中,短疗程环孢素和他克莫司治疗的患者,停药后复发率可高达50%<sup>[39~41]</sup>。

### 8.6.3 证据支持

8项RCT评价了中药在预防或减少疾病复发方面的效果。

- a) 纳入5项RCT<sup>[42~46]</sup>的系统评价显示,与单纯使用免疫抑制剂相比,中药联合免疫抑制剂治疗中危的患者6~12个月,复发率可下降17.5% [12.5% vs 30%, RR=0.42(0.27,0.67), $n=320$ ]。
- b) 纳入2项RCT的亚组分析结果显示<sup>[42],[43]</sup>,与单纯使用他克莫司相比,中药联合他克莫司治疗中危的患者12个月,复发率可下降23.9% [17.4% vs 41.3%, RR=0.42(0.21,0.86), $n=92$ ]。
- c) 纳入2项RCT的亚组分析结果显示<sup>[44],[45]</sup>,与单纯使用环磷酰胺相比,中药联合环磷酰胺治疗中危的患者12个月,复发率可下降21.8% [1.4% vs 23.2%, RR=0.09(0.02,0.47), $n=138$ ]。
- d) 纳入3项RCT的系统评价显示<sup>[47~49]</sup>,单纯使用中药治疗中危的患者3~24个月,复发率较使用环孢素或激素加环磷酰胺下降7.5% [9.3% vs 16.8%, RR=0.54(0.30,1.01), $n=304$ ],但差异无统计学意义。

以上纳入的研究因偏倚风险和不精确性,GRADE证据等级均为低质量。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

## 8.7 推荐意见 7

在使用RAAS阻滞剂的基础上,雷公藤类制剂联合补阳还五汤,与单纯雷公藤类制剂相比,可进一步降低蛋白尿和升高血清白蛋白水平(2C)。在使用激素和环磷酰胺的基础上,加味升降散与黄葵胶囊相比,加味升降散在降低尿白蛋白、升高血清白蛋白方面效果更佳(2C)。

### 8.7.1 临床问题

不同中药方剂、中成药治疗特发性膜性肾病的疗效差异?

## 8.7.2 推荐说明

中医治疗 IMN 常选用中成药和中药汤剂,常用的中成药包括雷公藤类制剂、黄葵胶囊、虫草制剂等,中药汤剂常选用经方及自拟方剂,不同中药处方的临床研究报告的疗效有一定差异。

## 8.7.3 证据支持

2 项 RCT 直接比较了不同方剂的疗效差异。

a) 1 项 RCT<sup>[50]</sup> 研究结果显示,对于气虚血瘀证的中危患者,在使用 RAAS 阻滞剂的基础上,服用雷公藤类制剂联合补阳还五汤治疗 3 个月,与单纯雷公藤类制剂相比,总体缓解率无明显差异 [83.3% vs 86.2%, RR=0.97(0.78, 1.20), n=59], 血肌酐变化无差异 [MD=-2.52(-11.11, 6.07), n=59], 但雷公藤类制剂联合补阳还五汤可进一步减少 24 h 尿蛋白排泄 [MD=-1.03(-1.97, -0.09), n=59]、升高血清白蛋白水平 [MD=4.06(1.71, 6.41), n=59]。

b) 1 项 RCT<sup>[51]</sup> 研究结果显示,在使用激素和环磷酰胺的基础上,服用加味升降散与黄葵胶囊相比,经过 3 个月治疗,加味升降散使尿蛋白下降更多 [MD=-0.60(-0.91, -0.29), n=111], 并升高血白蛋白 [MD=4.14(2.00, 6.28), n=111]。

因偏倚风险和不确定性, GRADE 证据等级均为低质量。

## 8.7.4 用药说明

8.7.4.1 雷公藤多苷片:见 8.1.4.1。

8.7.4.2 黄葵胶囊:见 8.1.4.2。

8.7.4.3 补阳还五汤:用于气虚血瘀证患者,主要药物组成:黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁。

8.7.4.4 升降散:升清降浊、散风清热,主要药物组成:大黄、僵蚕、姜黄、蝉蜕。

## 8.8 推荐意见 8

雷公藤类制剂建议使用前要告知患者药物的相关副作用,包括具有月经紊乱等生殖系统、胃肠道症状和肝功能异常等消化系统和血液系统等毒性。雷公藤治疗剂量依照药品说明书使用。雷公藤单独或联合用药时,需要定期监测肝功能、血常规等指标,病情需要连续用药超过 6 个月者加强监测频率(专家共识)。

### 8.8.1 临床问题

具有免疫抑制作用的中药/中成药的安全性。

### 8.8.2 推荐说明

在 IMN 治疗领域,具有免疫抑制作用的中药/中成药亦是免疫抑制治疗的重要补充和替代手段,主要用于低危和中危患者,常用药物包括雷公藤及其提取物、火把花根片、昆明山海棠、昆仙胶囊等雷公藤类制剂。

### 8.8.3 证据支持

8 项 RCT 纳入了不同研究类型的系统评价对雷公藤制剂的用药安全性进行了较全面评价。

a) 2016 年发表的一篇纳入 594 个临床研究<sup>[52]</sup> [264 个 RCT、100 个非随机对照试验 (CCT)、156 个前瞻性单臂研究和 74 个病例报告/系列] 的系统评价显示,在服用雷公藤制剂的 23 256 名患者中,不良事件发生总例数为 7 616 例,发生率为 26.7%(24.8%, 28.8%),发生率最高的为胃肠道症状 13.3%(11.9%, 14.9%),其次为生殖系统 11.7%(10.3%, 13.3%)、皮肤症状 7.8%

(6.3%,9.5%)、血液系统 6.5%(5.7%,7.4%)和心血管系统事件 4.9%(1.6%,14.3%)。服用雷公藤制剂的女性患者月经紊乱发生率为 11.7%，高于对照药物[OR=4.65(3.08,7.03)]。

- b) 纳入 56 个雷公藤临床研究的系统评价<sup>[53]</sup>显示,生殖毒性总发生率为 17.9%(14.1%,22.5%),月经紊乱、闭经和精子活力下降发生率分别为 17.6%、27.7%和 20.3%。
- c) 纳入 16 篇雷公藤治疗糖尿病肾病 RCT 的系统评价<sup>[54]</sup>显示,雷公藤类制剂联合 RAAS 阻滞剂的不良事件发生率高于单纯使用 RAAS 阻滞剂[10.4% vs 2.9%,RR=0.07(0.03,0.11)],不良事件中 50%为肝功能损伤,停药或保肝治疗后,肝功能恢复正常。
- d) 纳入 79 个<sup>[55]</sup>(包括 RCT、CCT、病例系列等)雷公藤治疗类风湿关节炎的系统评价显示,使用雷公藤类制剂的总不良事件发生率为 23%(22%,24%),发生率从高到低如下:生殖系统、胃肠道、皮肤及其附件、血液及肝胆系统损伤。
- e) 雷公藤治疗类风湿关节炎的系统评价<sup>[55]</sup>,14 个病例报告和病例系列报告结果显示,4 例日用剂量超出说明书,并发生严重不良反应,其中 2 例死亡。其余发生不良反应的患者,均停药和对症处理,症状缓解或恢复正常。
- f) 2016 年发表的一篇纳入 594 个研究的系统评价<sup>[52]</sup>显示,雷公藤制剂服用时间越长,不良事件发生率越高;服用 3 个月以下、3~6 个月、6~12 个月和 12 个月以上其不良事件的发生率分别为 23.4%、26.3%、31.0%和 31.2%。
- g) 纳入 56 个雷公藤研究的系统评价<sup>[53]</sup>显示,用药 12 个月以上不良事件发生率明显高于 6 个月以下[33.9% vs 9.4%;≥12 月:RR=35.7(22.4,1.56);<6 月:RR=10.8(5.9,18.9)]。
- h) 2018 年发表的纳入 36 个含有雷公藤成分的中成药安全性的循证评价研究<sup>[56]</sup>(其中 RCT 16 项,CCT 1 项,病例系列研究 6 项,病例报告 13 项)显示,雷公藤制剂肾毒性发生率为 5.81%(4.43%,7.57%)(n=1999)。

## 8.9 推荐意见 9

中医药联合西医方案治疗 IMN,未发现肺部感染事件发生率明显减少(2D)。

### 8.9.1 临床问题

中医药是否能预防膜性肾病患者继发感染?

### 8.9.2 推荐说明

感染是 MN 患者全因死亡率的主要原因,且增加住院率,一项来自日本的队列研究<sup>[57]</sup>发现,MN 患者的全因死亡率为 21/1 000 人年,其中死于感染的占 41.7%,因感染而导致的住院率为 16.2/1 000 人年。防治 MN 患者继发感染在疾病治疗过程中尤为重要。

### 8.9.3 证据支持

1 项 RCT<sup>[58]</sup>研究结果显示,在使用激素和环磷酰胺的基础上联合黄蛭益肾胶囊,相比于单纯西药治疗,肺部感染率差异未发现统计学意义[3.13% vs 12.5%,RR=0.25(0.03,2.12),n=64]。因偏倚评估、不精确性和间接性,GRADE 证据等级为极低质量。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

## 8.10 推荐意见 10

中药联合免疫抑制剂治疗 IMN 患者 2~6 个月,未发现深静脉血栓发生明显减少(2C),但可改善提示血液呈高凝状态的凝血指标如 D 二聚体(2D)、凝血时间(2C)、凝血酶原时间(2D)、纤维蛋白原(2D)和提示血栓风险的血栓弹力图参数指标(2D)等。使用中药方剂包括:肾复康胶囊、补阳还五汤、真

武汤合当归芍药散、雷公藤类制剂、脉血康胶囊等。

### 8.10.1 临床问题

中医药能否预防膜性肾病患者血栓形成或栓塞发生？

### 8.10.2 推荐说明

IMN 患者往往存在高凝状态，瘀血内阻的病机贯穿疾病全程。约 7% 的 IMN 患者至少发生一次静脉血栓事件，血清白蛋白低于 2.8 g/dL 是静脉血栓风险的独立预测因子<sup>[59]</sup>。预防性抗凝治疗可有效防止静脉血栓事件发生<sup>[60]</sup>。然而抗凝药物的应用是一把双刃剑，亦可导致出血风险增加。活血化瘀类中药可降低 D 二聚体和纤维蛋白原水平，延长缩短的凝血时间及凝血酶原时间，改善凝血功能。

### 8.10.3 证据支持

1 项 RCT 采用深静脉血栓发生率、16 项 RCT 采用替代指标评价了中医药对膜性肾病患者静脉血栓的预防作用。

- a) 1 项 RCT<sup>[58]</sup> 结果显示，对于新发 IMN 表现为肾病综合征的中高危患者，在使用激素和环磷酰胺的基础上联合使用黄蛭益肾胶囊治疗 6 个月，其深静脉血栓发生率与西医方案相比无统计学意义[6.25% vs 9.38%，RR=0.67(0.12, 3.73)，n=64]。因偏倚风险和不精确性，GRADE 证据等级为低质量。
- b) 纳入 5 项 RCT<sup>[29, 61~64]</sup> 的系统评价显示，在使用免疫抑制剂基础上联合服用补气活血中药，可降低 D 二聚体水平[MD=-0.18(-0.30, -0.07)，n=390]。因偏倚风险、不精确性和不一致性，GRADE 证据等级为极低质量。
- c) 纳入 6 项 RCT<sup>[61, 62, 65~68]</sup> 的系统评价显示，活血类中药联合西医治疗 2~3 个月，可延长原本缩短的凝血时间[MD=0.93(0.08, 1.78)，n=452]。因偏倚风险和一致性，GRADE 证据等级为低质量。
- d) 纳入 3 项 RCT<sup>[61, 62, 68]</sup> 的系统评价显示，活血类中药联合西医治疗 2~3 个月，可延长原本缩短的凝血酶原时间[MD=3.21(-2.40, 8.82)，n=226]。因偏倚风险、不精确性和不一致性，GRADE 证据等级为极低质量。
- e) 纳入 11 项 RCT<sup>[36, 61, 62, 64, 66~72]</sup> 的系统评价显示，活血类中药联合西医治疗 2~6 个月，可降低血浆纤维蛋白原水平[MD=-0.67(-0.91, -0.43)，n=856]。
- f) 1 项 RCT<sup>[73]</sup> 结果显示，脉血康胶囊联合西医治疗 4 周，可升高血栓弹力图的 R 值[MD=0.69(0.34, 1.04)，n=73]和 K 值[MD=0.36(0.16, 0.56)，n=73]，降低  $\alpha$  角[MD=-5.11(-7.48, -2.74)，n=73]和 CI 值[MD=-0.38(-0.73, -0.03)，n=73]。

检索未获得中药以外如针刺、艾灸等疗法的临床研究证据。

**附 录 A**  
(资料性)  
**证据质量分级及推荐意见强度**

**A.1 GRADE 证据质量分级及涵义**

本文件采用推荐分级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE)标准进行证据质量分级。

**A.2 证据质量评价方法**

根据研究设计类型,基于随机对照试验得出的证据开始定义为高质量,并从可能降低证据质量的5个方面进行评价;基于观察性研究得出的证据开始定义为低质量,并从可能增加证据质量的3个方面进行评价。

**A.2.1 决定证据质量的因素**

- a) 可能降低证据质量的因素:
  - 1) 研究局限性(偏倚风险评估):包括随机序列产生、分组隐藏、盲法缺失或不完善,数据不完全、选择性报告结局等;
  - 2) 结果的不一致性:结果存在难以解释的异质性;
  - 3) 证据的间接性:包括人群、干预措施、对照措施和结局指标等因素;
  - 4) 结果的不精确性:结果的不确定性;
  - 5) 发表偏倚。
- b) 可能增加证据质量的因素:
  - 1) 效应值很大;
  - 2) 可能的混杂因素降低疗效;
  - 3) 存在剂量-效应关系。

**A.2.2 证据质量**

证据质量指能够确信研究结果真实性的可信度,分为高、中、低和极低质量证据。

- a) 高质量证据(A):我们对研究结果的可信度非常高,未来新研究几乎不可能改变现有疗效评价结果。
- b) 中质量证据(B):我们对研究结果的有中等把握的可信度,未来新研究可能对现有疗效评价结果有重要影响、改变结果的可信度。
- c) 低质量证据(C):我们对研究结果的可信度有限,未来新研究很可能对现有疗效评价结果有重要影响,改变结果可信度的可能性较大。
- d) 极低质量证据(D):我们对研究结果的可信度几乎没有把握,任何疗效评价结果都不确定。

**A.3 推荐意见强度确定方法及其涵义**

推荐意见强度指在多大程度上能够确信遵守推荐意见利大于弊或弊大于利。

- a) 强推荐/不推荐(1):明显显示干预措施利大于弊/弊大于利。
- b) 弱推荐/不推荐(2):可能利大于弊/弊大于利,或利弊不确定,或无论质量高低的证据均显示利弊相当。

本文件在共识会议中通过名义组法进行最多 3 轮投票确定证据的推荐意见强度。投票选项包括强推荐、弱推荐、无明确推荐、弱不推荐和强不推荐。当任一选项票数超过投票总人数的 50%，则达成共识，可直接确定推荐方向及强度。当同一推荐方向(强推荐与弱推荐、强不推荐与弱不推荐)总票数超过投票总人数的 70%，则达成共识，可确定推荐方向，且推荐强度为“弱”。未达成共识的条目进入下一轮投票。经过 3 轮投票仍未能达成共识的条目不纳入本文件。

**附 录 B**  
(资料性)  
本文件编制说明

### B.1 任务来源

本文件由国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项“膜性肾病循证中医临床实践指南的制定与适用性评价”项目(课题编号 JDZX2015203)支持。

2019年7月提交中华中医药学会团体标准立项申请书,同年12月19日通过立项答辩,2020年1月20日发布本文件立项公告。

### B.2 本文件注册

本文件已在国际实践指南注册平台注册(注册号:IPGRP—2017CN016)。

### B.3 成立本文件起草组

本文件起草组由本文件负责人召集肾病和方法学领域专家组成,通过电话、邮件等途径沟通确定意向,并签署起草组成员知情同意书。起草组包括18个三甲单位,包含中医与中西医结合肾病领域和方法学领域专家,其中高级职称90%、中级职称10%。

起草组成员及分工如下:

本文件指导委员会专家:张大宁、黄春林、杨霓芝、张佩青。

本文件主要起草人:包崑、郭新峰、毛炜、杨丽虹。

本文件专家组成员(按姓氏笔画排序):于思明、邓跃毅、毛炜、王小琴、王荣荣、史伟、包崑、田耘、左琪、李莲花、刘玉宁、汤水福、何伟明、宋立群、苏佩玲、杨洪涛、杨丽虹、张守琳、张昱、饶向荣、钟逸斐、赵文景、郭新峰、徐鹏、程小红、鲁盈、简桂花、詹继红、黎创。

本文件证据评价组成员:杨丽虹、苏佩玲、梁星、张腊、王丽娟、刘娟、蔡凤丹、洪晓帆、郑佳旋、袁怡、屈展航、王志伟、刘伙亮、黄金、刘金鑫、王晓婉。

本文件执笔人:杨丽虹、苏佩玲、包崑。

### B.4 本文件编制过程

#### B.4.1 临床问题及中医证型的确定

本文件通过访谈国医大师张琪教授和张大宁教授以及广东省名中医杨霓芝教授和黄春林教授,确定本文件范围、形成临床问题提纲。基于访谈结果和现有中西医肾病指南、权威教材以及临床研究文献的系统梳理和回顾的结果拟定临床问题、膜性肾病临床疗效评价指标以及中医证型的调查清单。在全国范围内进行专家调查,调研对象为国内各省市二级或以上医院从事中医或中西医结合肾病专业的医护人员。通过发放电子问卷形式收集。按1~5分(分数越高越重要)对临床问题按重要程度进行评分,排序前十的临床问题纳入本文件;并按1~9分(分数越高越重要)对疗效评价指标按重要性程度进行评分,其中1~3分为对临床决策影响有限的指标,4~6分为对临床决策重要但非关键指标,7~9分为影响临床决策的关键指标。调研共回收有效问卷72份。调研对象涉及广东、海南、广西、黑龙江、湖北、浙江、陕西、上海、北京等24家二级和三级中医或中西医结合综合医院的医护人员。其中,博士及以上学历23人、硕士35人、本科14人;高级职称53人、中级职称12人、初级职称7人。

## B.4.2 证据检索、提取与综合

### B.4.2.1 检索方法及结果

检索 CNKI、CBM、万方、维普、PubMed 数据库,检索时间为建库至 2020 年 5 月,仅纳入中文和英文发表的文献,发表类型不作限定。检索共获得文献 4 356 篇,其中 CNKI 971 篇、CBM 700 篇、万方 2 378 篇、维普 256 篇和 Pubmed 51 篇,除重后余 2 644 篇。

### B.4.2.2 纳入、排除标准

根据确定的临床问题纳入相应的文献。排除以下研究:对象为儿童的研究;西医干预措施与现行临床实践指南的推荐意见不相符的研究,如单纯使用激素治疗;无法获取结局数据的研究。

### B.4.2.3 证据综合

同一临床问题有多个原始研究的情况下,采用 Meta 分析选择随机效应模型进行数据合并,统计软件采用 RevMan5.3。

### B.4.2.4 证据等级评价

证据等级评价采用 GRADE 推荐分级的评估、制定与评价系统。

## B.4.3 推荐意见形成

2020 年 12 月 12 日在广州举行了本文件证据推荐意见专家共识会议。采用 GRADE 网格计票法对推荐条目进行计票,参与投票专家共 28 人。初步形成推荐意见条目共 22 条,经过 3 轮讨论及评分,达成共识的推荐条目共 21 条,最后形成 10 个推荐意见。

## B.4.4 本文件文稿的形成与外审

本文件由杨丽虹、苏佩玲、包崑主要执笔,2021 年 5 月完成草案,并根据其他指南起草组成员提出修改意见,于同年 7 月完成修改。根据质量评价和适用性评价结果,修改完善本文件草案后送审。

## B.5 本文件推广和更新

通过中华中医药学会和广东省中医院官方网站、微信平台,期刊论文发布,在广东省基层医药学会中西医结合肾病专委会、广东省中西医结合学会免疫性肾病专委会等学术年会上进行标准培训和宣传,对标准进行贯彻实施、推广应用。

本文件发布 3~5 年后,评估新的临床研究证据可能改变目前推荐意见或推荐强度,以及有新的临床问题被纳入本文件时,将对本文件进行更新和修订。

## B.6 利益冲突声明

本文件起草组成员均未报告存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] Ronco P,Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy:time for a shift in patient's care. *Lancet (London,England)*[J]. 2015,385(9981):1983-1992.
- [3] Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology:CJASN*[J]. 2017,12(6):566-574.
- [4] Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney international*[J]. 2017,91(3):566-574.
- [5] Xu X,Wang G,Chen N,et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN*[J]. 2016, 27(12):3739-3746.
- [6] 尚瑞华,朱永俊,林子艳,等.豫琼两地原发性肾小球疾病病理类型的变迁对比及临床分析. *临床肾脏病杂志*[J].2021,21(02):111-118.
- [7] 刘红桃,郭明好,侯玉龙,等.豫北地区近 10 年原发性肾小球疾病病理类型变迁分析. *黑龙江中医药*[J].2019,48(02):286-290.
- [8] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*[J].2021,100(4 S):S1-S276.
- [9] Chen Y,Deng Y,Ni Z,et al. Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine (Shenqi Particle) for Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*[J].2013,62(6):1068-1076.
- [10] 崔金艳,李洁,雷公藤多苷片联合小剂量他克莫司及糖皮质激素治疗特发性膜性肾病患者疗效及对血栓弹力图影响. *现代中西医结合杂志*[J].2020,29(05):481-484.
- [11] 张连云,王树龙,朱铁锤.黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察. *现代药物与临床*[J].2017,32(06):1061-1064.
- [12] 李全珍.参芪地黄汤加减治疗 2 型糖尿病合并膜性肾病疗效观察. *基层医学论坛*[J].2015,19(18):2521-2522.
- [13] 郭术莲,蒋松,刘学永,等.参芪地黄汤加减治疗 2 型糖尿病合并膜性肾病 60 例临床观察. *大家健康(中旬版)*[J].2016,10(8):175-176.
- [14] 孔令新,王艳云,田朝阳,等.参芪地黄汤加减治疗 2 型糖尿病合并膜性肾病 30 例临床观察. *河北中医*[J].2014,36(09):1332-1334+1387.
- [15] Polanco N,Gutierrez E,Covarsi A,et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology:JASN*[J].2010, 21(4):697-704.
- [16] Wu W,Shang J,Tao C,et al. The prognostic value of phospholipase A2 receptor autoantibodies on spontaneous remission for patients with idiopathic membranous nephropathy:A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*[J].2018,97(23):e11018.
- [17] 曲巍,刘楠,陈莹,等.雷公藤多苷联合血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗特发性膜性肾病的疗效观察. *世界临床药物*[J].2016,37(03):194-198.
- [18] 周松林.小剂量雷公藤多苷对低度危险组特发性膜性肾病的临床疗效观察. *中国中西医结合肾病杂志*[J].2010,11(08):718-719.
- [19] 杨永林,解立怡.雷公藤多苷联合贝那普利对老年原发性膜性肾小球肾炎患者的疗效及对炎

症指标的影响.药物评价研究[J].2018,41(02):259-562.

[20] 刘奔流,李婷,黄赛花,等.肾炎康复片治疗特发性膜性肾病疗效观察.中国现代药物应用[J].2012,6(07):12-13.

[21] 潘红梅,孙彦荣,胡志娟.黄葵胶囊治疗特发性膜性肾病低危患者对甲状腺功能的影响.河北医药[J].2016,38(21):3271-3273.

[22] 刘书真.黄葵胶囊联合厄贝沙坦对特发性膜性肾病轻中度蛋白尿的影响.医药前沿[J].2015,5(32):159-160.

[23] 吕春婷,朱平,付黎明,等.黄葵胶囊联合 ACEI 类药物在特发性膜性肾病患者中的应用.临床医学[J].2017,37(06):115-116.

[24] 谢泉琨,党勇.火把花根片联合厄贝沙坦治疗特发性膜性肾病中度蛋白尿的疗效观察.中国中西医结合肾病杂志[J].2016,17(12):1070-1071.

[25] 孙玉鹏.特发性膜性肾病中医证候学的调查研究[D];长春中医药大学,2019.

[26] 赵璨.特发性膜性肾病中医辨证规律的探讨[D];山东中医药大学,2010.

[27] 郭传琦.益气祛湿化瘀方治疗特发性膜性肾病临床观察[D];黑龙江中医药大学,2018.

[28] 焦振书.参芪蛭龙汤治疗气虚血瘀型膜性肾病疗效观察[D];黑龙江省中医药科学院,2018.

[29] 王群林.参芪地黄汤加减方联合他克莫司及小剂量激素治疗特发性膜性肾病的临床研究[D];山东中医药大学,2016.

[30] 李虎才.岭南地区 329 例特发性膜性肾病(IMN)临床及病理特征分析;2017 年第五次世界中西医结合大会[C],中国广东广州,2017.

[31] 吴侨丰.补气祛风法治疗膜性肾病的理论探讨及临床疗效观察[D];南京中医药大学,2017.

[32] 梁晶.补脾益肾清热活血法治疗特发性膜性肾病的临床观察[D];河北医科大学,2017.

[33] Hu R,Quan S,Wang Y,et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China:a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. Scientific reports[J].2020,10(1):10994.

[34] 刘英杰,张启东,郭维康,等.北京地区单中心 2008~2018 年特发性膜性肾病流行病学变迁.临床和实验医学杂志[J].2019,18(02):181-183.

[35] 薛玲娜.433 例特发性膜性肾病的临床特征及中医证候相关性研究[D];广州中医药大学,2018.

[36] 王涛.益肾通络方治疗脾肾两虚血瘀型特发性膜性肾病的临床观察[D];河北医科大学,2017.

[37] 于跃.参芪汤联合他克莫司治疗脾肾两虚型 I - II 期膜性肾病临床观察[D];黑龙江省中医药科学院,2015.

[38] Bomback AS, Fervenza FC. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. American journal of nephrology[J].2018,47 Suppl 1:30-42.

[39] Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy;a randomized trial. Kidney international[J].2001,59(4):1484-1490.

[40] Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation:official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association[J].2006,21(11):3127-32.

[41] Praga M, Barrio V, Juarez GF, Fernández J G, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy:a randomized controlled trial. Kidney international [J].2007,71(9):924-930.

[42] 董磊鹏.他克莫司及益气活血方治疗 PMN 的临床观察 [D];河南中医药大学,2018.

[43] 彭健韞,兰乐健,张小如.小剂量他克莫司联合雷公藤多苷治疗特发性膜性肾病的临床研究.

中国临床药理学杂志[J].2015,31(11):905-908.

[44] 李双.金匱肾气丸合桃红四物汤加减治疗瘀血内阻型特发性膜性肾病疗效分析.实用中西医结合临床[J].2019,19(10):22-24.

[45] 杨永超,王春丽,李杰,等.益肾消白方治疗特发性膜性肾病疗效观察.陕西中医[J].2016,37(09):1140-1141.

[46] 杨娜,梁祎,李雅萍,等.霉酚酸酯联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析.华南国防医学杂志[J].2015,29(09):676-678.

[47] 崔海兰,宋越,黄一珊,等.疏利分消法治疗特发性膜性肾病的临床观察.中国中西医结合肾病杂志[J].2020,21(03):218-220.

[48] 高海娟,雷根平,李静静,等.芪地固肾方治疗特发性膜性肾病的临床分析.中国中医基础医学杂志[J].2020,26(01):72-75.

[49] 高俊杰,杨洪庆,庄克生,等.归芪升降散合正清风痛宁缓释片治疗难治性膜性肾病疗效观察.河北中医[J].2013,35(08):1168-1170.

[50] 王昌盛.加味补阳还五汤联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床研究[D];山东中医药大学,2016.

[51] 杜昕,刘明,檀金川.加味升降散治疗膜性肾病的临床观察.中国老年学杂志[J].2019,39(10):2413-2415.

[52] Zhang C,Sun PP,Guo HT,et al. Safety Profiles of Tripterygium wilfordii Hook F:A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in pharmacology[J].2016,7:402

[53] 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.中国药物警戒[J].2014,11(02):94-99+103.

[54] 刘奎,张媛.雷公藤多苷联合 ACEI/ARB 类药物治疗糖尿病肾病有效性和安全性系统评价.中医药临床杂志[J].2019,31(11):2086-2091.

[55] 李逸群,胡瑞学,贾可欣,等.雷公藤多苷(甙)片治疗类风湿关节炎的安全性系统评价.中国中药杂志[J].2020,45(04):775-790.

[56] 冯雪,方赛男,高雨鑫,等.雷公藤制剂安全性的循证评价研究.中国中药杂志[J].2018,43(03):425-439.

[57] Yamamoto R,Imai E,Maruyama S,et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease,mortality,and major outcomes in primary nephrotic syndrome;the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). Clinical and experimental nephrology[J].2020,24(6):526-540.

[58] 郝剑,于为民. I ~ II 期特发性膜性肾病治疗方案中联合黄蛭益肾胶囊的临床效果.中国中西医结合肾病杂志[J].2017,18(07):620-621.

[59] Lionaki S,Derebail VK,Hogan SL,et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology:CJASN [J].2012,7(1):43-51.

[60] Rankin AJ,McQuarrie EP,Fox JG,et al. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome-Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? Nephron[J].2017,135(1):39-45.

[61] 王冬燕,王梅,米杰,等.中西医结合治疗特发性膜性肾病 30 例临床观察.中国民族民间医药[J].2018,27(11):85-87.

[62] 谢丹丹.中西医结合治疗难治性肾病综合征的临床研究[D];南方医科大学,2017.

[63] 许绍芳.通络愈肾方佐治特发性膜性肾病 41 例临床研究.国医论坛[J].2017,32(01):30-32.

- [64] 左建娇,赵政,孙汝,等.芪苓通络方联合甲泼尼龙与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病中高危患者临床观察.中华中医药学刊[J].2018,36(11):2723-2725.
- [65] 李大勇,郑登勇,唐娟,等.益肾健脾通络汤对特发性膜性肾病患者尿蛋白及凝血功能的影响.现代中西医结合杂志[J].2018,27(36):4020-4023+4027.
- [66] 刘劲松,周琳,荣光辉.肾复康治疗原发性膜性肾病的临床研究.中国医药指南[J].2016,14(04):187-188.
- [67] 王聪舟,王宏,刘学永.清热利湿祛瘀方联合西药治疗原发性膜性肾病(湿热血瘀证)的临床观察.中国中医急症[J].2017,26(12):2200-2202.
- [68] 洗启经,曾莉.活血化瘀法治疗特发性膜性肾病临床观察.中华中医药学刊[J].2011,29(07):1698-1700.
- [69] 陈丽,蔡露茜.特发性膜性肾病雷公藤多苷和小剂量激素联合治疗的有效性及其可行性分析.中国妇幼健康研究[J].2017,28(S1):349.
- [70] 和兴彩,赵峰波,李俊伟,等.自拟清血消白方辨证治疗膜性肾病综合征疗效观察.现代中西医结合杂志[J].2016,25(31):3453-3454.
- [71] 宋凯.益气活血汤对原发性膜性肾病效果观察.菏泽医学专科学校学报[J].2019,31(03):72-74.
- [72] 郑婕琪.真武汤合当归芍药散治疗特发性膜性肾病的临床观察及对抗 PLA2R 抗体的影响[D];福建中医药大学,2019.
- [73] 刘蒙蒙,陈学勋,秦萍,等.脉血康胶囊对特发性膜性肾病患者血栓弹力图影响及其疗效观察.中成药[J].2016,38(04):751-755.
-

