

慢性腎絲球腎炎病人使用中藥之分析： 基於醫院的橫斷面研究

陳玟¹、楊曜旭^{2,3,4}、楊賢鴻^{1,5,6}、楊晉瑋^{1,5}、吳佑鴻⁷、陳俊良^{1,5,*}

¹ 林口長庚紀念醫院中醫部中醫內科，桃園，臺灣

² 嘉義長庚紀念醫院中醫部，嘉義，臺灣

³ 臺灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所，臺北，臺灣

⁴ 嘉義長庚紀念醫院健康資料卓越研究中心，嘉義，臺灣

⁵ 長庚大學醫學院中醫學系，桃園，臺灣

⁶ 長庚紀念醫院暨長庚大學免疫研究團隊，桃園，臺灣

⁷ 中國醫藥大學醫學院針灸研究所，臺中，臺灣

隨著人口高齡化，慢性疾病增加，全球慢性腎臟病的發生率及盛行率甚高。慢性腎病最常見原因為慢性腎絲球腎炎、糖尿病腎病變及高血壓腎硬化。本研究目的為分析慢性腎絲球腎炎常用之中藥、方劑及組合，並藉由客觀血液檢驗數據評估中藥對於慢性腎絲球腎炎患者腎功能之變化。

本研究收集 2000-2015 年台北、林口、桃園長庚院區，疾病診斷碼為 582 之患者，共 55,165 人次，4,865 位患者，最常使用方劑為加味逍遙散，單味藥為芡實，使用關聯規則分析最常使用組合為加味逍遙散加補陽還五湯。使用加味逍遙散加補陽還五湯的族群，依照腎功能分 Stage，觀察 Creatinine、eGFR 的變化，對於 Stage 3b 以下族群經治療後 3 個月、6 個月、9 個月內在統計上較有顯著差異，Creatinine 有下降趨勢，eGFR 有上升趨勢，並且在數據上沒有使腎功能惡化的表現。另以累積開立天數及累積使用劑量各別分組比較分析後，對於累積開立天數越多及累積劑量越高的族群 Creatinine 有較顯著下降的趨勢，eGFR 有較顯著上升的趨勢。此研究為目前我們已知第一個關於慢性腎絲球腎炎使用中藥藥物治療，且提出客觀之檢驗數據的研究，但其可能療效及機轉仍需更多相關臨床研究去進一步證實。

關鍵字：慢性腎絲球腎炎、腎功能、中藥

* 通訊作者：陳俊良，林口長庚紀念醫院中醫部中醫內科，地址：33378 桃園市龜山區頂湖路 123 號，電話：03-3196200 分機 2611，傳真：03-3298995，Email：a12015@cgmh.org.tw

107 年 3 月 19 日受理，107 年 8 月 15 日接受刊載

前言

隨著人口高齡化，高血壓與糖尿病等慢性疾病增加 [1]，全球慢性腎臟病的發生率及盛行率甚高 [2]，但因慢性腎臟病較無明顯症狀，常造成患者認知率低下，根據台灣國家衛生研究院 2008 年研究發現台灣地區 20 歲以上罹患慢性腎臟病者約有 11.9%，其中只有近一成的慢性腎臟病民眾知道自己罹患疾病 [3]。據 National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2012 年指出造成慢性腎病最常見原因為慢性腎絲球腎炎、糖尿病腎病變及高血壓腎硬化 [4]。慢性腎臟病的照護對於民眾及國家經濟都是一大負擔。故對於慢性腎絲球腎炎及慢性腎臟病的及早診斷、治療、延緩病程進展及預防疾病發生皆為相當重要的議題。

慢性腎臟病經過 NKF/KDOQI 制定，再經由 international guideline group Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 作修訂後於 2012 年確立慢性腎臟病診斷標準為連續超過三個月以上出現腎臟結構或功能異常，並且對健康造成影響者可確診 [4]。慢性腎臟病其病理機轉可分成以下四類：腎絲球疾病 (Glomerular diseases)、血管疾病 (Vascular diseases)、腎小管間質性疾病 (Tubulointerstitial diseases)、囊性疾病 (Cystic disease) [5]。

慢性腎絲球腎炎，是發生於腎絲球的疾病，其臨床症狀以蛋白尿、血尿、水腫、高血壓、疲倦、尿量減少等為表現 [5]。慢性腎絲球腎炎僅為造成慢性腎臟病的原因之一，其發病機制主要認為是由於免疫複合物沉積，通過激活補體系統而引起一系列炎症反

應損傷所致。發生的原因及分類方式須依靠臨床表現、生化檢查及腎臟切片組織病理報告進行確診。因本院腎臟科目前不傾向對有疑似是慢性腎絲球腎炎患者全數皆安排做病理切片，故多以臨床症狀及生化檢查為依據，診斷慢性腎絲球腎炎。造成腎絲球腎炎的原因很多，可經由細菌、病毒感染所致，也可因其他全身性的疾病透過免疫反應而導致腎絲球傷害，另外環境毒素、藥物、癌症、甲狀腺疾患、糖尿病、高血壓、動脈粥狀硬化、B 型肝炎、C 型肝炎也都是可能原因 [5]。免疫性疾病亦是造成慢性腎絲球腎炎發生之原因，包括紅斑性狼瘡、結節性多動脈炎、抗中性粒細胞抗體相關性小血管炎、原發性混合性冷球蛋白血症、古巴斯捷氏症候群，又稱古德巴斯捷氏病、類風濕性關節炎、混合性結締組織病等 [5]。

目前西醫對於慢性腎臟病患者的藥物治療著重於兩個層面，一為使用藥物以減緩殘餘腎功能下降，二為選用適當藥物以避免殘餘腎功能惡化及藥物產生的副作用，對於慢性腎絲球腎炎，治療可使用類固醇、免疫抑制劑，部分患者可能配合使用血管張力素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi) 或第二型血管張力素受體拮抗劑 (angiotensinII receptor blockers, ARB) 在不影響全身性血壓情況下，可以透過放鬆腎絲球出球小動脈，以降低腎絲球內微血管高血壓，達到減少蛋白尿與減緩慢性腎病進展的功效 [5-8]，若是全身性疾病引起的，如紅斑性狼瘡，則需治療原本的疾病。使用西藥可能出現副作用，導致患者無法持續接受治療或是影響生活品質，如類固醇可能造成糖尿病控制不佳、高血脂、高血壓、失眠、肥胖、水腫、骨質疏鬆、消化

性潰瘍、感染風險增加等；免疫抑制劑，如 Cyclophosphamide、mycophenolate mofetil 可能使白血球低下，增加感染風險；ACEi、ARB 可能造成高血鉀、血管神經性水腫（angioedema）[5]。

近年中醫藥介入治療慢性腎病漸有成效，相對起來較不會出現如西藥之副作用，或可與西藥併用以改善西藥副作用，協助患者改善生活品質完成療程，在治療上可提供另一選擇。目前台灣有研究指出使用六味地黃丸可降低慢性腎病患者的洗腎風險，助糖尿病患病情控制，延長進入透析時間 [9]。另一研究發現使用祛風除濕劑、和解劑的中藥濃縮粉末製劑，對於尚未進展至透析的腎臟具有顯著保護作用 [10]。長庚醫院對慢性腎病長期研究發現，患者於中醫辨證論治上以肝鬱脾虛、氣虛血瘀的證型為多，治療以加味逍遙散合補陽還五湯為主方，於患者臨床症狀變化及生活品質上多有改善 [11]。現今臺灣尚未有提出關於慢性腎絲球腎炎治療的大規模中藥研究，但已有慢性腎臟病患者使用不含馬兜鈴酸中藥的健保資料庫研究 [12]。本研究目的為分析慢性腎絲球腎炎常用之中藥濃縮製劑，簡稱科學中藥，包括單味藥、方劑及常用組合，並藉由客觀血液檢驗數據評估最常使用中藥組合對於慢性腎絲球腎炎患者腎功能之變化，以提供日後中醫介入輔助治療慢性腎絲球腎炎之依據，增進國民健康。

材料與方法

1. 資料來源

本研究收集臺灣長庚醫院臺北、林口、桃園院區，2000 年 01 月～2015 年 12 月所有

中醫門診中慢性腎絲球腎炎患者病歷資料，資料內容包括年齡、性別、門診就診日期、識別號碼、所有診斷碼（以國際疾病分類第九版代碼 ICD-9-CM 為依據）、開立之中藥方劑、單味藥及其劑量、頻率、天數，檢查及檢驗項目。

2. 研究病例篩選

本研究收集 2000 年 01 月～2015 年 12 月至中醫門診接受治療，使用 ICD-9-CM 診斷碼為 582 為主診斷或次診斷之所有慢性腎絲球腎炎患者病歷資料。至少接受過一次中醫治療者定義為中醫使用者，包括接受過中藥濃縮製劑、中藥飲片、針灸、傷科治療者；至少服用過一次中藥濃縮製劑者定義為中藥濃縮製劑使用者。研究對象為至少接受過一次中藥濃縮製劑者，分析就診患者之族群特性，依照患者年齡分為三個族群，小於 35 歲、35 歲至 55 歲、大於 55 歲；以患者初次因慢性腎絲球腎炎就診，當次門診開立之診斷碼來統計慢性腎絲球腎炎患者常見之共病，共病之定義為病人在接受治療或研究的主診斷之外，其他已經存在、且會對這次的主診斷疾病產生影響的疾病狀況，包括高血壓（ICD-9：401-405）、糖尿病（ICD-9：250）、高血脂（ICD-9：272）、痛風（ICD-9：274）、心血管疾病（ICD-9：410-414、430-438、440）、消化系統疾病（ICD-9：520-579）、紅斑性狼瘡（ICD-9：710.0）、古巴斯捷氏症候群（ICD-9：446.21）、結節性多動脈炎（ICD-9：446、446.0）、原發性混合性冷球蛋白血症（ICD-9：273.2）、類風濕性關節炎（ICD-9：714、714.0、714.2、714.30-714.33）、乾燥症（ICD-9：710.2）及甲狀腺疾病（ICD-9：240.0-246.9）。分析使用中藥的劑量、頻率、天數並應用數據關聯規則分

析使用的中藥組合。

篩選曾使用最常見中藥濃縮製劑組合患者之各項檢驗數據，因長庚醫院自 2004 年起檢驗數據病歷電子化，故排除 2004 年以前的患者，並排除未曾追蹤檢驗四次以上 Creatinine、eGFR 且四次以上檢驗不符合第一次追蹤檢驗數值時間在接受中醫門診治療的前三個月內及使用中藥後第三個月、六個月、九個月內的數值之患者。排除已接受腎臟透析治療者。依照初次服用中藥三個月前的 eGFR 數據分為五組，eGFR>60ml/min 為 Stage 1 ~ 2，eGFR:45 ~ 59ml/min 為 Stage 3a，eGFR:30-44ml/min 為 Stage 3b，eGFR:15-29ml/min 為 Stage 4，eGFR: < 15ml/min 為 Stage 5。依照九個月內累積開立天數，分為三組，小於 90 天，90 至 180 天，大於等於 180 天。依照九個月內累積開立劑量，分為三組，小於 2000 克、2000 至 4000 克、大於等於 4000 克。依照不同分組條件各別觀察 Creatinine、eGFR 數據之變化。

中國醫學講究辨證求因，審因論治。「證」就是指證型，代表當時身體的巨觀狀態。證型是由病因病機及一系列症狀所組成。治療時著重在證型而非某幾個症狀。一個證可能為多個病或一個病的某個分型或一個病的某個階段。可因病因不同、體質差異、病程長短而有不同證型。慢性腎絲球腎炎患者可依照臨床表現症狀分為不同證型做治療。

3. 醫學倫理

本回溯性研究經過長庚醫療財團法人：醫學研究人體試驗倫理委員會認可，並於 2016 年 11 月 24 日取得許可證號：201601457B0，符合醫學研究倫理相關法規進行研究。

4. 統計分析

以 SAS Enterprise Guide 4.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 進行中藥種類、頻次及頻率計算及分析血液生化數值之變化。以 Sigma Plot 12.0 (Systat Software Inc., USA) 及線上免費軟體 NodeXL of SNA (<http://nodexl.codeplex.com/>) 製作圖片。藥物統計資料以實際數值和百分比(%)表示。本計畫之結果為對於同一患者進行多個月檢驗數值之比較，為對於相同樣本於不同狀態下進行重覆性量測，故使用成對樣本 t 檢定進行多次數據之分析及比較，P 值小於 0.05 視為有統計學上之意義。在這項研究中，應用數據關聯規則來分析治療慢性腎絲球腎炎的中藥濃縮製劑組合：支持度 (support factor) 是指在所有藥物中，同時出現使用 A 藥物及 B 藥物的機率；信賴度 (confidence factor) 是指在使用 A 藥物時同時使用 B 藥物的機率。設定 0.5% 為支持度因子最小值，30% 為信賴度因子最小值 [13]。

結果

自 2000 年 01 月 ~ 2015 年 12 月長庚紀念醫院台北、林口、桃園院區中醫門診，ICD-9 診斷碼為 582，共有 58,173 門診就診人次，總計有 5,014 位患者；使用中藥濃縮製劑共有 55,165 門診就診人次，總計有 4,865 位患者，顯示慢性腎絲球腎炎患者至中醫門診是以中藥濃縮製劑為主要治療方式；族群年齡、性別分布及伴見之共病如表一所示。接受中藥濃縮製劑治療的人數隨著年齡增加，以 55 歲以上患者最多，男性多於女性；常見共病以消化系統疾病、高血壓、糖尿病

表一 長庚紀念醫院 2000 年 -2015 年慢性腎絲球腎炎中醫使用族群之特性

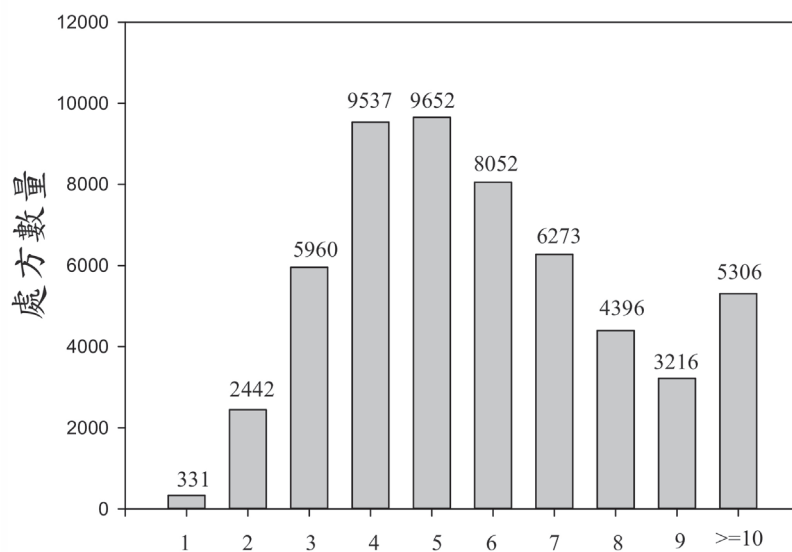
Characteristics 特 性	中藥濃縮製劑使用者	
	No.	%
年 齡		
<35	724	14.9
35-55	1760	36.2
>55	2381	48.9
性 別		
女性	2227	45.8
男性	2638	54.2
慢性腎絲球腎炎伴見共病 (ICD-9-CM)		
高血壓 (401-405)	424	8.7
第二型糖尿病 (250)	571	11.7
高血脂 (272)	360	7.4
痛風 (274)	192	3.9
缺血性心臟病 (410-414)	67	1.4
心血管疾病 (430-438)	51	1.0
動脈粥樣硬化 (440)	3	0.06
消化系統疾病 (520-579)	915	18.80
紅斑性狼瘡 (710.0)	140	2.88
類風濕性關節炎 (714、714.0、714.2、714.30-714.33)		
乾燥症 (710.2)	18	0.37
甲狀腺疾病 (240.0-246.9)	16	0.33
結節性多動脈炎 (446、446.0)	3	0.06
總 計	4,865	

及高血脂為主。

1. 最常使用之方劑、單味藥及中藥組合

分析 4,865 位患者開立之中藥濃縮製劑，統計使用了 208 種方劑及 262 種單味藥，共 470 種中藥濃縮製劑，平均一個處方由 5.95 種中藥濃縮製劑組成；圖一顯示中醫師於一個處方以使用 5 種中藥的比例為最多，且用 2 種以上的大約有九成。表二及表三顯示，治療慢性腎絲球腎炎使用之前十名方劑為加

味道遙散（55,165 次門診中占 63.07%）、補陽還五湯（55,165 次門診中占 35.56%），其次依序為獨活寄生湯、知柏地黃丸、清心蓮子飲、疏經活血湯、香砂六君子湯、小青龍湯、當歸拈痛湯、補中益氣湯，如表三所示；前十一名單味藥為芡實（55,165 次門診中占 13.89%）、丹參（55,165 次門診中占 8.92%）、薏苡仁（55,165 次門診中占 8.41%），其次依序為白茅根、杜仲、生地黃、海螵蛸、黃



處方中所使用的中藥濃縮製劑數量

說明：中醫師於一個處方中以使用 5 種中藥的比例為最多，且使用超過 2 種的占九成以上。平均一個處方由 5.95 種中藥組成。

圖一 處方中所使用的中藥濃縮製劑數量

表二 慢性腎絲球腎炎最常使用前十名複方 (N = 55,165)

複方名稱	組成	適應症	平均劑量 (克/天)	平均時間 (天)	處方使用頻率 (n)	處方使用頻率 (%)
加味逍遙散	白芍、柴胡、白朮、茯苓、當歸、薄荷、甘草、生薑、牡丹皮、梔子	肝鬱脾虛 化火生熱	7.3	23.8	34,793	63.1
補陽還五湯	黃耆、赤芍、當歸、川芎、紅花、桃仁、地龍	氣虛血瘀	4.0	23.5	19,620	35.6
獨活寄生湯	獨活、桑寄生、杜仲、牛膝、細辛、秦艽、茯苓、肉桂、防風、川芎、人參、甘草、當歸、白芍、熟地黃	肝腎虧虛 氣血兩虛 風寒濕痹	3.2	25.7	11,444	20.8
知柏地黃丸	熟地黃、山藥、山茱萸、茯苓、澤瀉、牡丹皮、知母、黃柏	肝腎陰虛 虛火上炎	4.0	22.6	9,971	18.1
清心蓮子飲	黃芩、麥冬、地骨皮、車前子、石蓮、人參、甘草、黃耆、茯苓	心火妄動 氣陰不足 濕熱下注	4.2	23.1	9,313	16.9
疏經活血湯	當歸、甘草、白芍、生地黃、蒼朮、牛膝、陳皮、桃仁、威靈仙、川芎、防己、羌活、白芷、龍膽草、茯苓、生薑	風濕內侵 經脈瘀滯	3.9	23.1	6,617	12.0

香砂六君子湯	木香、砂仁、陳皮、半夏、黨參、白朮、茯苓、甘草、生薑、大棗	脾胃虛弱 濕阻氣滯	2.9	22.8	5,595	10.1
小 青 龍 湯	麻黃、桂枝、白芍、炙甘草、乾薑、細辛、半夏、五味子	風寒克表 水飲內停	3.1	23.2	5,278	9.6
當歸拈痛湯	茵陳、羌活、防風、升麻、葛根、蒼朮、白朮、黃芩、甘草、知母、澤瀉、當歸、苦參、豬苓	濕熱痹痛	3.8	25.4	4,363	7.9
補中益氣湯	黃耆、甘草、當歸、人參、陳皮、柴胡、白朮、升麻	脾胃氣虛 中氣下陷	3.7	22.5	4,331	7.9

表三 慢性腎絲球腎炎最常使用前十名單味藥 (N = 55,165)

單味藥名稱	適應症	平均劑量 (克/天)	平均時間 (天)	處方使用頻率 (n)	(%)
芡 實	腎虛不固、脾氣不足	1.5	22.2	7,665	13.9
丹 參	血瘀、血熱	1.4	22.4	4,926	8.9
薏苡仁	脾虛濕滯	1.4	22.8	4,640	8.4
白茅根	血熱妄行、水腫	1.7	23.8	3,827	6.9
杜 仲	肝腎虧虛	1.1	21.0	3,341	6.1
生地黃	肝腎陰虛、虛火上炎	1.6	24.6	3,000	5.4
海螵蛸	腎虛不固、胃氣上逆	1.5	21.9	2,859	5.2
黃 耆	脾胃氣虛、中氣下陷	1.8	19.9	2,611	4.7
牛膝(懷)	肝腎陰虛、虛火上炎	1.2	23.5	2,504	4.5
大 黃	大便秘結、胃腸積滯、血熱血瘀	0.6	19.4	2,267	4.1

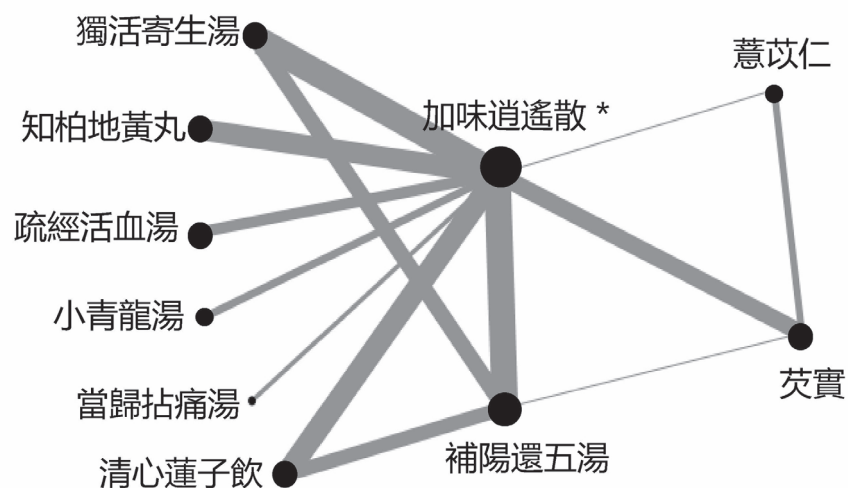
耆、牛膝(懷)、大黃，如表四所示。最常使用的組合為加味道遙散加補陽還五湯，其次為加味道遙散加獨活寄生湯，再其次為加味道遙散加清心蓮子飲，如表四所示。加味道遙散在所有藥物中出現的比率最高，且在治療慢性腎絲球腎炎的藥物組合中為核心藥物，如圖二所示。

2. 檢驗數據分析

根據上述，最常使用的藥物組合為加味道遙散加補陽還五湯，本次研究在 4,865 位患者中，於 2004 年後就診者有 3,755 位患者，其中共有 1,352 位曾服用過加味道遙散加補陽還五湯，共有 263 位患者符合於服用中藥前三個月內檢驗一次 Creatinine、eGFR，服用中藥後三個月、六個月、九個月各檢驗一次 Creatinine、eGFR，故以 263 位患者分析其服

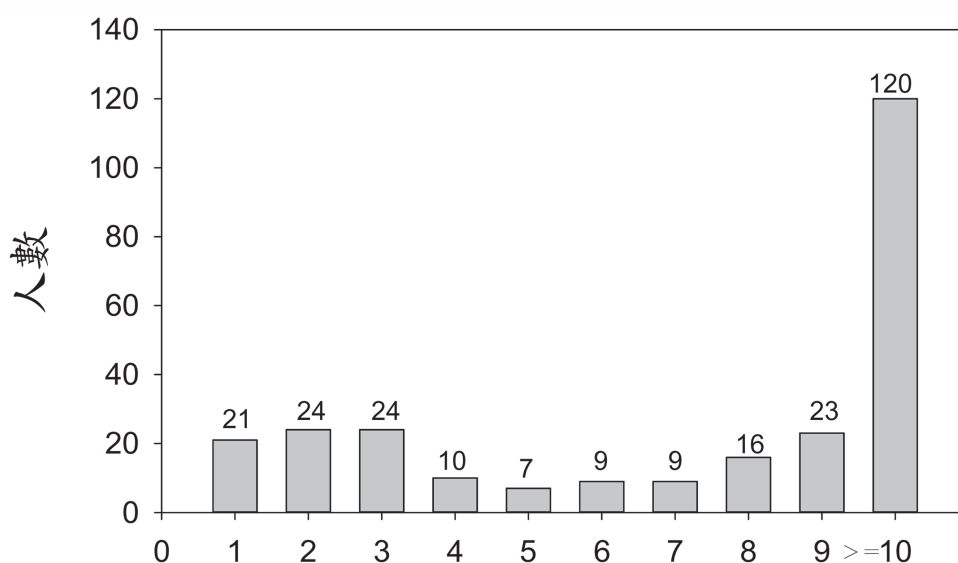
表四 慢性腎絲球腎炎最常使用之單味藥及複方藥物組合（兩種藥物組合）（N = 55,165）

關聯規則分析	支持度 (%)	信賴度 (%)	Transaction count	中藥組合
單味藥與單味藥	6.00	73.83	3420	芡實 + 薏苡仁
方劑與單味藥	11.08	82.50	6315	芡實 + 加味逍遙散
	7.09	52.74	4037	芡實 + 補陽還五湯
	6.36	78.20	3622	薏苡仁 + 加味逍遙散
方劑與方劑	30.78	89.46	17536	加味逍遙散 + 補陽還五湯
	16.96	84.68	9660	加味逍遙散 + 獨活寄生湯
	13.28	81.32	7563	加味逍遙散 + 清心蓮子飲
	11.43	65.41	6513	加味逍遙散 + 知柏地黃丸
	11.02	55.03	6277	獨活寄生湯 + 補陽還五湯
	7.02	43.00	3999	清心蓮子飲 + 補陽還五湯
	6.48	55.99	3691	加味逍遙散 + 疏經活血湯
	5.64	61.09	3215	加味逍遙散 + 小青龍湯
	5.53	72.37	3149	加味逍遙散 + 當歸拈痛湯



說明：加味逍遙散為社會網絡分析圖中之核心藥物；圖中越大的圓圈代表於處方中越高的使用頻率，越粗的連線代表越常見之組合。

圖二 運用關聯規則分析慢性腎絲球腎炎患者常用之中藥濃縮製劑 - 社會網絡分析圖



初診後九個月內開立中藥濃縮製劑總次數

說明：符合於服用中藥前三個月內檢驗一次 Creatinine、eGFR，服用中藥後三個月、六個月、九個月各檢驗一次 Creatinine、eGFR，共有 263 位患者，分析其在初次服用中藥後九個月內總共開立中藥濃縮製劑的次數，平均為 8.45 次，開立大於 2 次以上者佔九成，且開立大於 10 次的人數超過三分之一。

圖三 初診後九個月內開立中藥濃縮製劑總次數

用加味道遙散加補陽還五湯為主方之數據變化，依照初次服用中藥前三個月的 eGFR 數據、累積開立天數、累積開立劑量各別將患者分組，討論對 Creatinine 及 eGFR 的影響。

符合抽血檢驗條件之 263 位患者，分析在初次服用中藥後九個月內總共開立中藥濃縮製劑的次數，平均為 8.45 次，開立大於 2 次以上者佔九成，且開立大於 10 次的人數超過三分之一，如圖三所示。

2.1 依照初次服用中藥前三個月的 eGFR 數據分組

血清肌酸酐，Creatinine 的數值變化，在 Stage 1～2 組 33 人，治療前後數值皆在正常值範圍內；Stage 3a 組 47 人，治療前平均值為 1.41 ± 0.17 mg/dl，治療後三個月內

為 1.33 ± 0.24 mg/dl，六個月內為 1.32 ± 0.29 mg/dl，九個月內為 1.42 ± 0.47 mg/dl，三個月及六個月內 P 值 <0.05 ；Stage 3b 組 47 人，治療前平均值為 1.86 ± 0.23 mg/dl，治療後三個月內為 1.69 ± 0.27 mg/dl，六個月內為 1.70 ± 0.29 mg/dl，九個月內為 1.72 ± 0.25 mg/dl，三、六、九個月內 P 值皆 <0.05 ；Stage 4 組 63 人，治療前平均值為 3.00 ± 0.65 mg/dl，治療後三個月內為 2.74 ± 0.74 mg/dl，六個月內為 2.96 ± 1.22 mg/dl，九個月內為 3.27 ± 1.64 mg/dl，僅三個月內 P 值 <0.05 ；Stage 5 組 73 人，治療前平均值為 6.89 ± 3.06 mg/dl，治療後三個月內為 6.10 ± 2.80 mg/dl，六個月內為 6.42 ± 2.89 mg/dl，九個月內為 6.93 ± 3.32 mg/dl，僅三個月內 P 值 <0.05 ；eGFR 為使

表五 Creatinine (mg/dl) 於使用中藥前後之分析結果 (N=263)

組別 \ Creatinine	人數 (N)	前三個月內 (平均值±標準差)	後三個月內 (平均值±標準差)	P 值	後六個月內 (平均值±標準差)	P 值	後九個月內 (平均值±標準差)	P 值
Stage 1 ~ 2	33	0.96±0.27	0.90±0.30	0.03	0.94±0.30	0.51	0.93±0.30	0.42
Stage 3a	47	1.41±0.17	1.33±0.24	0.01	1.32±0.29	0.03	1.42±0.47	0.97
Stage 3b	47	1.86±0.23	1.69±0.27	0.00	1.70±0.29	0.00	1.72±0.25	0.00
Stage 4	63	3.00±0.65	2.74±0.74	0.00	2.96±1.22	0.69	3.27±1.64	0.12
Stage 5	73	6.89±3.06	6.10±2.80	0.00	6.42±2.89	0.06	6.93±3.32	0.89

※P 值為使用中藥後三、六、九個月內，各別與使用中藥前之比較，P 值 <0.05，表示有顯著性差異。

表六 eGFR (ml/min) 於使用中藥前後之分析結果 (N=263)

組別 \ eGFR	人數 (N)	前三個月內 (平均值±標準差)	後三個月內 (平均值±標準差)	P 值	後六個月內 (平均值±標準差)	P 值	後九個月內 (平均值±標準差)	P 值
Stage 1 ~ 2	33	90.80±41.37	100.09±45.03	0.14	92.91±34.06	0.73	92.46±28.56	0.79
Stage 3a	47	52.57±4.49	58.13±13.27	0.00	59.42±14.11	0.00	55.66±12.10	0.05
Stage 3b	47	36.84±4.30	41.94±8.04	0.00	41.61±7.88	0.00	40.74±7.04	0.00
Stage 4	63	21.25±4.28	24.26±6.27	0.00	23.39±7.27	0.00	21.80±7.51	0.47
Stage 5	73	9.10±3.72	10.81±5.59	0.00	11.30±10.65	0.07	10.61±9.72	0.17

※P 值為使用中藥後三、六、九個月內，各別與使用中藥前之比較，P 值 <0.05，表示有顯著性差異。

用Modification of Diet in Renal Disease study (MDRD) 估算公式依照 Creatinine 數值及年齡性別去換算，數值變化趨勢與 Creatinine 相似，詳見表五、表六、圖 4A、圖 4B 所示。

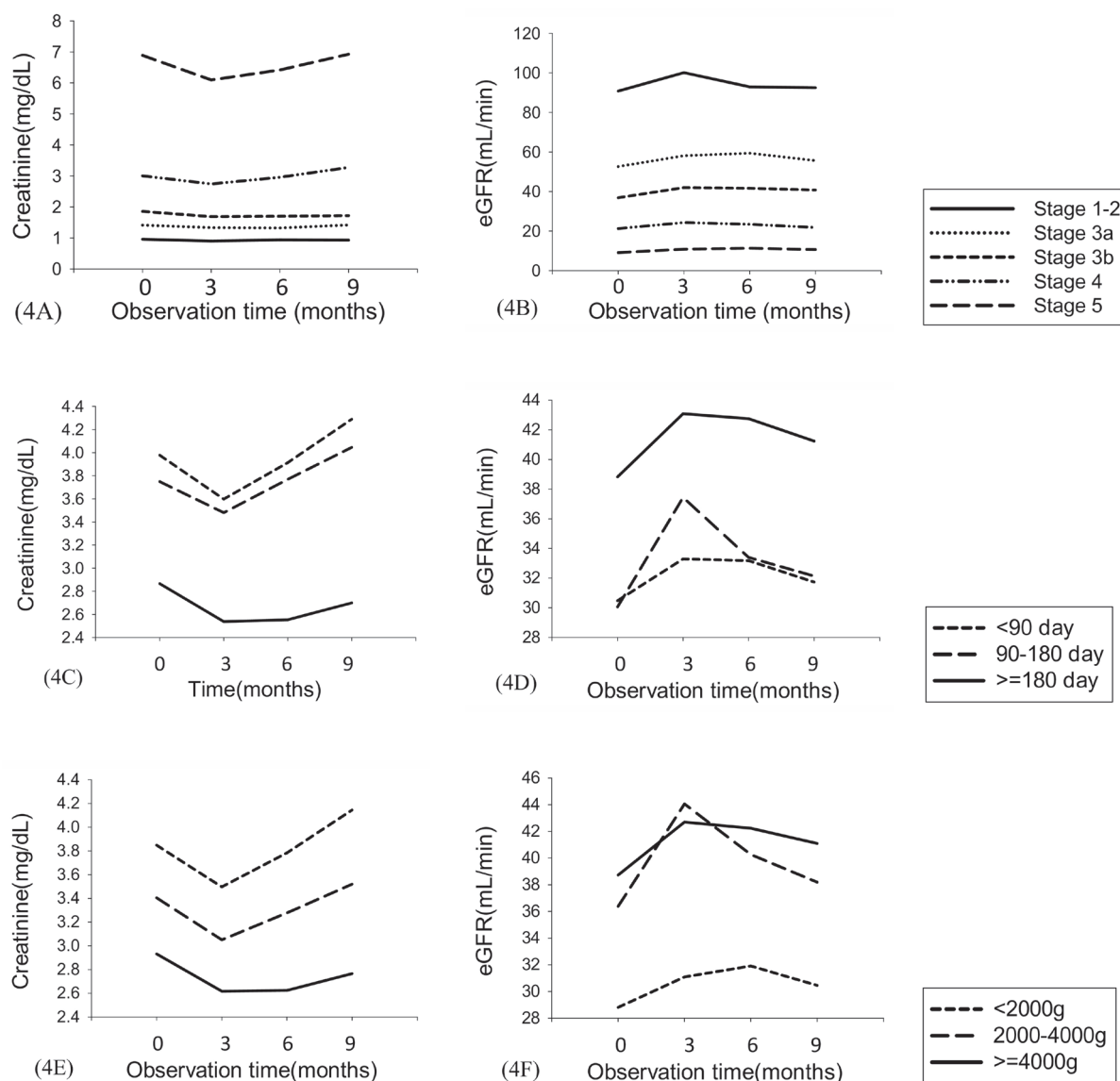
2.2 依照累積開立天數分組

263 位患者於九個月中平均開立累積天數為 170.82±101.86 天，血清肌酸酐，Creatinine 的數值變化，在累積開立天數小於 90 天組 81 人，治療前平均值為 3.98±3.22 mg/dl，治療後三個月內為 3.60±2.75 mg/dl，六個月內為 3.91±3.03 mg/dl，九個月內為 4.29±3.50 mg/dl，僅三個月內 P 值 <0.05；累積開立天數介於 90 至 180 天組 38 人，治療前平均值為 3.75±3.08 mg/dl，治療後三個月

內為 3.48±2.92 mg/dl，六個月內為 3.77±3.23 mg/dl，九個月內為 4.05±3.71 mg/dl，僅三個月內 P 值 <0.05；累積開立天數大於等於 180 天組 144 人，治療前平均值為 2.87±2.43 mg/dl，治療後三個月內為 2.54±2.19 mg/dl，六個月內為 2.55±2.17 mg/dl，九個月內為 2.70±2.32 mg/dl，三、六、九個月內 P 值皆 <0.05；eGFR 為使用 MDRD 估算公式依照 Creatinine 數值及年齡性別去換算，數值變化趨勢與 Creatinine 相似，詳見表七、表八、圖 4C、圖 4D 所示。

2.3 依照累積開立劑量分組

263 位患者於九個月中平均開立累積劑量為 3615.99±2540.25 克，血清肌酸酐，



說明：檢驗數據收集自長庚紀念醫院醫學研究資料庫。慢性腎絲球腎炎患者納入標準詳見材料與方法。所有數據以平均值呈現。

(4A)、(4B) 為依照初次服用中藥前三個月的 eGFR 數據分組之 Creatinine 及 eGFR 變化。所有族群在服藥後三個月內 Creatinine 有顯著下降趨勢，eGFR 有顯著上升趨勢，六個月內僅 Stage 3a、3b 族群持續有顯著變化，九個月內僅 Stage 3b 族群持續有顯著變化。

(4C)、(4D) 為依照初次服用中藥後九個月內累積開立天數分組之 Creatinine 及 eGFR 變化。

所有族群在服藥後三個月內 Creatinine 有顯著下降趨勢，eGFR 有顯著上升趨勢；累積開立天數越長之族群，在六個月及九個月持續有顯著變化。

(4E)、(4F) 為依照初次服用中藥後九個月內累積開立劑量分組之 Creatinine 及 eGFR 變化。所有族群在服藥後三個月內 Creatinine 有顯著下降趨勢，eGFR 有顯著上升趨勢；累積開立劑量越高之族群，在六個月及九個月持續有顯著變化。

圖四 使用中藥濃縮製劑之慢性腎絲球腎炎患者 Creatinine、eGFR 數值變化

表七 Creatinine (mg/dl) 於使用中藥前後之分析結果 (N=263)

組別 \ Creatinine	人數 (N)	前三個月內 (平均值±標準差)	後三個月內 (平均值±標準差)	P 值	後六個月內 (平均值±標準差)	P 值	後九個月內 (平均值±標準差)	P 值
< 90 天	81	3.98±3.22	3.60±2.75	0.01	3.91±3.03	0.76	4.29±3.50	0.17
90~180 天	38	3.75±3.08	3.48±2.92	0.04	3.77±3.23	0.90	4.05±3.71	0.33
≥180 天	144	2.87±2.43	2.54±2.19	0.00	2.55±2.17	0.00	2.70±2.32	0.02

※P 值為使用中藥後三、六、九個月內，各別與使用中藥前之比較，P 值 <0.05，表示有顯著性差異。

表八 eGFR (ml/min) 於使用中藥前後之分析結果 (N=263)

組別 \ eGFR	人數 (N)	前三個月內 (平均值±標準差)	後三個月內 (平均值±標準差)	P 值	後六個月內 (平均值±標準差)	P 值	後九個月內 (平均值±標準差)	P 值
< 90 天	81	30.47±30.43	33.29±35.35	0.01	33.17±35.50	0.15	31.73±32.77	0.41
90~180 天	38	30.06±22.27	37.45±40.99	0.06	33.40±29.40	0.06	32.13±28.26	0.16
≥180 天	144	38.83±26.46	43.09±28.38	0.00	42.76±27.16	0.00	41.24±27.24	0.00

※P 值為使用中藥後三、六、九個月內，各別與使用中藥前之比較，P 值 <0.05，表示有顯著性差異。

表九 Creatinine (mg/dl) 於使用中藥前後之分析結果 (N=263)

組別 \ Creatinine	人數 (N)	前三個月內 (平均值±標準差)	後三個月內 (平均值±標準差)	P 值	後六個月內 (平均值±標準差)	P 值	後九個月內 (平均值±標準差)	P 值
< 2000 克	85	3.85±3.13	3.50±2.65	0.01	3.78±2.95	0.75	4.15±3.42	0.17
2000~4000 克	60	3.41±2.96	3.05±2.66	0.00	3.28±2.95	0.24	3.52±3.30	0.57
≥4000 克	118	2.93±2.49	2.62±2.32	0.00	2.62±2.26	0.00	2.77±2.43	0.06

※P 值為使用中藥後三、六、九個月內，各別與使用中藥前之比較，P 值 <0.05，表示有顯著性差異。

表十 eGFR (ml/min) 於使用中藥前後之分析結果 (N=263)

組別 \ eGFR	人數 (N)	前三個月內 (平均值±標準差)	後三個月內 (平均值±標準差)	P 值	後六個月內 (平均值±標準差)	P 值	後九個月內 (平均值±標準差)	P 值
< 2000 克	85	28.81±23.79	31.09±27.12	0.02	31.91±31.21	0.08	30.45±28.35	0.25
2000~4000 克	60	36.39±30.30	44.06±43.54	0.01	40.27±33.03	0.01	38.20±31.87	0.14
≥4000 克	118	38.73±33.48	42.70±30.86	0.00	42.24±28.69	0.02	41.10±28.75	0.15

※P 值為使用中藥後三、六、九個月內，各別與使用中藥前之比較，P 值 <0.05，表示有顯著性差異。

Creatinine 的數值變化，在累積開立劑量小於 2000 克組 85 人，治療前平均值為 3.85±3.13 mg/dl，治療後三個月內為 3.50±2.65 mg/dl，

六個月內為 3.78±2.95 mg/dl，九個月內為 4.15±3.42 mg/dl，僅三個月內 P 值 <0.05；累積開立劑量介於 2000 至 4000 克組 60 人，

治療前平均值為 3.41 ± 2.96 mg/dl，治療後三個月內為 3.05 ± 2.66 mg/dl，六個月內為 3.28 ± 2.95 mg/dl，九個月內為 3.52 ± 3.30 mg/dl，僅三個月內 P 值 <0.05 ；累積開立劑量大於等於 4000 克組 118 人，治療前平均值為 2.93 ± 2.49 mg/dl，治療後三個月內為 2.62 ± 2.32 mg/dl，六個月內為 2.62 ± 2.26 mg/dl，九個月內為 2.77 ± 2.43 mg/dl，三、六個月內 P 值皆 <0.05 ；eGFR 為使用 MDRD 估算公式依照 Creatinine 數值及年齡性別去換算，數值變化趨勢與 Creatinine 相似，詳見表九、表十、圖 4E、圖 4F 所示。

討論

這是目前我們已知第一篇關於慢性腎絲球腎炎使用中藥治療之資料庫研究。造成慢性腎臟病最常見原因為慢性腎絲球腎炎、糖尿病腎病變及高血壓腎硬化。慢性腎臟病與糖尿病、高血壓、心血管疾病及免疫疾病，包括紅斑性狼瘡、結節性多動脈炎、抗中性粒細胞抗體相關性小血管炎、類風濕性關節炎、混合性結締組織病等多具有共病關係，像是紅斑性狼瘡患者是否使用類固醇或免疫抑制劑治療，皆可能影響腎功能之變化，對於此類患者在用藥與處置均需特別考慮適切性問題。慢性腎臟病常見多種合併症，如食慾減退、噁心、嘔吐、疲倦、水腫、貧血、高血壓、高血脂、心血管疾病及骨骼疾病等，也是需要關切處理以幫助患者提升生活品質的問題。經統計，各處方中平均使用 5.95 種中藥濃縮粉末製劑，超過九成的比例使用兩種以上，而最常使用的藥物組合為加味道遙散加補陽還五湯。

根據衛生福利部中醫藥司公布，含有馬

兜鈴酸且宣布禁用的中藥為馬兜鈴、天仙藤、關木通、廣防己、青木香等，本研究常用方劑中未含有上述藥物，且本院使用的方劑皆由 GMP 藥廠提供，並經過檢驗未含馬兜鈴酸 [14、15]。

1. 慢性腎絲球腎炎常用方劑及組合探討

加味道遙散各組成藥物的現代藥理實驗研究中，發現其共同作用有抗炎、抗腫瘤、抗纖維化、抗凝血、抗動脈粥樣硬化、增強免疫力及鎮靜、鎮痛等中樞抑制作用 [16-19]，而多項實驗研究表明，加味道遙散亦還有保護神經元、抗抑鬱、抗焦慮、調節免疫、降糖、降脂等作用 [20-22]。對於慢性腎病患者腎功能之維持、減少共病及惡化因子的影響是重要的一環，如高血糖、高血脂、高血壓等因素都會加重腎功能的惡化，而加味道遙散經研究有幫助降糖、降脂、抗動脈粥狀硬化、抗纖維化、抗發炎的效果，進而可能改善腎臟功能。由於慢性腎病第五期的患者有很高的比率有憂鬱傾向 [23、24]，除了會降低生活品質，更可能增加住院機率及死亡率，加味道遙散具有抗憂鬱、抗焦慮、調節免疫的作用，可幫助穩定情緒改善憂鬱傾向和提升生活品質 [25]。慢性腎病患者常併有消化道的問題如食慾減退、噁心嘔吐，過去研究發現在接受腎臟透析患者中發生腸胃道症狀的機率很高，包括非潰瘍性及非靜脈曲張性的腸胃道出血 [26]，加味道遙散亦可調節腸胃功能緩解症狀。於中醫理論上，加味道遙散適用於肝鬱脾虛、化火生熱者，相關症狀包括情緒障礙、腸胃問題、失眠、心悸、心煩、口乾、小便澀痛等問題。雖然現今沒有明確使用加味道遙散治療慢性腎病及慢性腎絲球腎炎的研究，但透過上述推測及本研究

臨床客觀數據顯示對於 Creatinine 有下降的趨勢，eGFR 有上升的趨勢，未來可使用這些藥物來進行更完善嚴謹的臨床試驗，評估其對於腎功能之影響，亦需要更多研究探討加味道遙散的作用機轉。

補陽還五湯經現代藥理研究證明作用在動物模型上具有保護神經、保護血管內皮細胞、調節免疫、抗發炎、抗血小板凝結、抗血栓、擴張全身末梢血管，改善血流動力學，促進微循環及興奮中樞神經等作用 [27-31]。補陽還五湯可調控 ICAM-1 及 VCAM-1 在糖尿病小鼠腎臟的表現，使達到抗發炎、調節免疫的效果，降低一氧化氮含量，以減緩腎臟發炎及改善腎臟微循環，亦可改善心血管疾病，進而減緩因心血管疾病而造成之腎病的惡化 [32、33]。補陽還五湯裡的各組成藥物，分別具有不同的功能，其中最主要的成分黃耆，可藉由通過調節腎臟皮質、髓質一氧化氮合成酶的表達，抑制內皮細胞一氧化氮的合成作用，降低血脂和血小板凝集率，減少血栓形成，進而改善腎臟血液動力學，保護腎功能，增強和調整免疫反應以減少尿蛋白的作用 [34-36]，這也可能是本方在慢性腎臟病及慢性腎炎高使用率的可能原因。於中醫理論上，補陽還五湯適用於氣虛血瘀者，相關症狀包括疲倦、小便頻數、遺尿不禁、中風後之偏癱、語言障礙等問題。現今少數研究證實可改善腎臟循環、降低尿蛋白，但仍需要更多研究證實補陽還五湯的作用機轉。

推測最常使用組合為加味道遙散加補陽還五湯的原因，可能因這兩種方劑透過不同的現代藥理機轉來改善腎臟微循環及保護腎臟，兩者配合使用可使治療範圍更廣泛。2014 年於本院關於晚期慢性腎病中藥使用研

究亦顯示此類患者使用加味道遙散及補陽還五湯的比例最高，兩者相配合使用的比例更佔 2/3 以上 [11]，證型最多為肝鬱脾虛夾氣虛血瘀。目前研究關於其他慢性腎絲球腎炎，如狼瘡性腎炎之健保資料庫分析常用藥物為知柏地黃丸、加味道遙散、六味地黃丸，與本研究結果常用方劑第一位之加味道遙散相似 [37]。

2. 慢性腎絲球腎炎常用單味藥物探討

芡實為常用單味藥第一位，具有清除自由基、抗氧化、影響血糖控制及脂質分布、改變腎臟細胞顯微結構，以減緩腎臟損傷 [38、39]。丹參排名第二，研究發現可透過增強 Nrf2 / ARE 的活化及調節 PI3K / Akt 信號傳遞達到緩解氧化及發炎的過程以保護腎臟 [40、41]。薏苡仁為第三位，研究發現可透過影響 TGF-beta/Smads signal 訊息傳遞減緩腎間質纖維化，另具有降血糖、降收縮壓的效果 [42-44]。其他常用單味藥前十名中的黃耆、大黃，及常用前十名方劑所含有的川芎、當歸等，經現代藥理學的研究都具有抗氧化、抗脂質過氧化、抗血小板凝集，抗發炎，抗纖維化，調節免疫，調節腎絲球入出球小動脈的療效 [45]。這些藥理機轉的組合正好可以預防慢性腎臟病的惡化，防止早期慢性腎衰竭進展到末期腎臟病的狀態。但以上單味藥物的現代藥理研究皆為作用在動物模型上之試驗，人體試驗的樣本數較少或是研究樣本非腎臟相關疾病，期望將來能有更多關於使用在腎臟疾病之研究加以佐證。

3. 中藥治療與腎功能指數之關係

臨床診察上，除了使用原有的中醫四診外，更能輔以現代醫學的生化指標作為療效評估，Creatinine、eGFR 指數即是可幫助評估腎功能的指標。Creatinine，即血中肌酸酐，

主要來自身體肌肉活動的代謝產物，可經由腎絲球過濾，不會被腎小管重新吸收，部分會經由近端腎小管所分泌。血中肌酸酐上升，可提示腎臟功能可能已經變差。血中肌酸酐的濃度與每個人的肌肉總量或體重多少有關，但因其與飲食或水份攝取無關，故肌酸酐的濃度高低，較血中尿素氮更能準確的顯示腎功能的好壞。腎絲球過濾率（Glomerular Filtration Rate, GFR）是指腎臟在單位時間內清除血漿中某一物質的能力，會隨著年齡的老化而逐漸衰退，「2012 KDIGO 臨床指引」推薦採用血中肌酸酐估算公式，進行腎絲球過濾率的初步評估；其與年齡、性別、種族亦有相關。本院採用的是 Modification of Diet in Renal Disease study(MDRD) 估算公式， $\text{Estimated GFR (mL/min per 1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{PCr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203}$ ；女性需再乘以 0.742n；非裔美國人需再乘以 1.21。目前各中醫學家對 Creatinine、eGFR 的相關論述並不多，這些指標目前在西醫評估腎功能上應用廣泛，推測可當作評估中藥在慢性腎絲球腎炎治療變化的指標之一。

本研究藉由西醫目前廣泛使用的客觀檢驗數據分組分析上顯示，中藥對於 Stage 3b 以下的患者，在 Creatinine 有顯著下降的趨勢、eGFR 有顯著上升的趨勢；對於 Stage 4 以上患者，Creatinine 於用藥前三個月有顯著意義的下降，而 eGFR 有顯著意義的上升，但隨著時間增加後 eGFR 雖比服用中藥前上升，但統計上皆較無顯著差異，如表五、六及圖 4A、4B 所示，推測可能與 Stage 4 以上族群本身腎功能衰退程度及疾病進展有關，以及此類患者原腎功能相對較差，且服用的藥物種類可能較多，藥物間也許產生交互作用，加上中藥亦需要經過腎臟代謝，或許無

法減緩腎功能惡化的速度。對於 Stage 3b 以下族群，在數據上沒有使腎功能惡化的趨勢，但未來仍需要更多研究證實。

依照九個月內累積開立天數分為 <90 天、90 ~ 180 天、≥ 180 天三組；依照九個月內累積開立劑量分為 <2000 克、2000 ~ 4000 克、≥ 4000 克三組；分析結果顯示累積開立天數越多及累積開立劑量越高，Creatinine 皆有越明顯下降的趨勢，eGFR 皆有越明顯上升的趨勢。如表七至十及圖 4C 至 4F 所示。且發現累積開立天數越多及累積開立劑量越高的族群，於服藥前之 Creatinine 皆較其他組別低，原始之腎功能較好；推測原始腎功能較差者，可能伴有較多共病及惡化因子，服用藥物種類可能較多，對於長期服用中藥的依從性可能較差，且為減輕腎臟負擔，醫師開立之劑量也可能因此較少，使得對腎功能變化程度較有限。

4. 慢性腎絲球腎炎之中醫病因病機理論

慢性腎功能衰竭臨床表現複雜，詳觀歷代中醫書籍中，未見專門論述及完全對應病名，可將之歸屬在關格、癰閉、虛勞、腎風之範疇內。古代醫家經驗根據其臨床表現的症狀，主要從水腫、虛勞論治。近代諸多醫家各自對慢性腎絲球腎炎的病因病機提出見解，其中以認為本病病機為本虛標實，腎虛為主，涉及肝脾肺心等臟，標實為外邪、氣滯、血瘀、痰濁、濕熱等為多數共識 [46、47]。肺失宣肅，脾失統攝、腎失封藏，出現脾不攝精，清氣下陷，腎不藏精，精氣下泄；標實之邪毒聚結於腎絡，導致腎體受損，腎用失司。腎風病日久，久病入絡或邪氣犯絡，可導致絡脈瘀滯，瘀血、氣滯、濕熱等諸邪瘀滯其中，從而影響氣機的升降及氣血運行。

治以健脾補腎、益氣養血、活血化瘀為主。益氣補腎從而腎氣充足，利於腎精的閉藏，也利於氣血運行。活血化瘀使得瘀血祛而新血生，清熱除濕散結通絡，還可疏肝理氣調理氣機等，從而使得諸邪得祛，腎絡通，瘀血散。2015年北京中醫藥大學研究亦認為慢性腎絲球腎炎日久皆會出現腎虛氣滯，瘀阻腎絡的證型，依照證型治療，對於病患之腎功能、蛋白尿的確有顯著差異的改善[48、49]。本研究使用之加味道遙散，具疏肝健脾、活血行氣、清熱除濕，補陽還五湯可益氣活血，據上述對於慢性腎絲球腎炎的相關研究，推測本研究使用之處方可影響慢性腎絲球腎炎患者腎功能往好的方面變化之趨勢。

5. 研究限制

第一，本研究資料不包含其他醫療衛生機構及診所的資料，各醫院診所的電子病歷紀錄無法互相交流使用，可能使研究族群較少。但使用本院資料庫研究可得到病患各種實驗室檢查數據、所有用藥資訊及確定所使用的中藥安全性。且於本院資料庫分析可收集所有的共病診斷碼，但於健保資料庫中只會保留前三個診斷碼。

第二，本研究資料收集至中醫門診就診，診斷碼為 582 慢性腎絲球腎炎的患者，分析中藥處方，此蒐集資料方法可能遺漏因其他症狀為主訴就診之患者，或是蒐集到症狀類似慢性腎絲球腎炎但於西醫無切確診斷為 582 之族群，診斷不夠明確，可能影響藥物分析的結果。

第三，本研究無排除病患是否有其他慢性腎炎的共病、其他慢性病或因疼痛、感冒等其他併發症而服用其他西藥的可能，亦無法確認患者的服藥順從性，是否因此對腎功能造成影響而使檢驗數據評估出現誤差，或

影響藥物分析的結果。未來需要更多研究來佐證。

第四，對於免疫疾病及其他可能造成影響慢性腎絲球腎炎腎功能變化之疾病未綜合討論比較，可能影響檢驗數據之變化，使結果評估出現差異，未來需要更良好設計、隨機雙盲具安慰劑對照組之臨床試驗來證實。

結論

本研究為目前我們已知第一個關於慢性腎絲球腎炎使用中醫藥物治療之資料庫研究，最常使用組合為加味道遙散加補陽還五湯。本研究並提出客觀的腎功能檢驗數值佐證，Stage 3b 以下之患者，接受中藥治療以加味道遙散加補陽還五湯後，其腎功能數值 Creatinine 在統計學上持續有顯著意義的下降、eGFR 在統計學上持續有顯著意義的上升，於數據上沒有使腎功能惡化的趨勢。對於累積開立天數越多及累積劑量越高的族群 Creatinine 有較顯著下降的趨勢，eGFR 有較顯著上升的趨勢。未來仍需更多相關臨床研究來證實。

誌謝

本研究經由長庚紀念醫院資料庫提供數據與協助（CORPG1G0061）。經由衛生信息及流行病學實驗室（CLRPG6G0041）及長庚醫院嘉義分院協助，使研究得以順利進行，特此誌謝。

參考文獻

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S,

- Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382 (9888):260-72.
2. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8:117.
3. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462293 adults in Taiwan. *Lancet*, 2008; 371(9631):2173–2182.
4. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.*, 2013; 3(4):1-150.
5. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's principles of internal medicine 19th edition. McGraw-Hill Education. New York Americans. pp. 1811-1813; 1820-1821; 1831-1850, 2015.
6. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2006; 4:CD006257.
7. Doulton TW, He FJ, Mac Gregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*, 2005; 45(5):880–886.
8. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease :a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(1):8-20.
9. Hsu PC, Tsai YT, Lai JN, Wu CT, Lin SK, Huang CY. Integrating traditional Chinese medicine healthcare into diabetes care by reducing the risk of developing kidney failure among type 2 diabetic patients: a population-based case control study. *J. Ethnopharmacol*. 2014; 156:358-364.
10. Lin MY, Chiu YW, Chang JS, Lin HL, Lee CT, Chiu GF, Kuo MC, Wu MT, Chen HC, Hwang SJ. Association of prescribed Chinese herbal medicine use with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015; 88(6):1365-1373.
11. Yang TH, Chen HU, Yang SH, Lin YH, Fang JT, Hung CC, et al. Utilization Pattern for Traditional Chinese Medicine among Late Stage Chronic Kidney Disease Patients :a Hospital-Based Cross-sectional Study. *J Chin Med*. 2014; 25(1):41-58.
12. Hsieh CF, Huang SL, Chen CL, Chen WT, Chang HC, Yang CC. Non-aristolochic acid prescribed Chinese herbal medicines and the risk of mortality in patients with chronic kidney disease: results from a population-based follow-up study. *BMJ Open*. 2014; 4(2):e004033.
13. Chen TJ, Chou LF, Hwang SJ. Application of a data-mining technique to analyze coprescription patterns for antacids in Taiwan. *Clin Ther*. 2003; 25(9):2453-2463.
14. Lai MN, Lai JN, Chen PC, Tseng WL, Chen YY, Hwang JS, Wang JD. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic

- acid. *Nephrology (Carlton)*. 2009; 14(2):227-34
15. Wang SM, Lai MN, Wei A, Chen YY, Pu YS, Chen PC, Wang JD. Increased risk of urinary tract cancer in ESRD patients associated with usage of Chinese herbal products suspected of containing aristolochic acid. *PLoS One*. 2014; 9(8):e105218.
16. Su T, Mao C, Yin F, Yu Z, Lin Y, Song Y, Lu T. Effects of unprocessed versus vinegar-processed *Schisandrachinensis* on the activity and mRNA expression of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A4 enzymes in rats. *J. Ethnopharmacol*. 2013; 146(3):734-743.
17. Saruwatari J, Takashima A, Yoshida K, Soraoka H, Ding TB, Uchiyashiki Y, Tsuda Y, Imamura M, Oniki K, Miyata K, Nakagawa K. Effects of seijobofu-to, a traditional Japanese herbal medicine containing furanocoumarin derivatives, on the drug-metabolizing enzyme activities in healthy male volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 115(4):360-365.
18. Li X, Hu J, Wang B, Sheng L, Liu Z, Yang S, Li Y. Inhibitory effects of herbal constituents on P-glycoprotein in vitro and in vivo: herb drug interactions mediated via P-gp. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 275(2):163-175.
19. Park HJ, Shim HS, Chung SY, Lee TH, Shim I. Soyo-san reduces depressive-like behavior and proinflammatory cytokines in ovariectomized female rats. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14:34.
20. Liu CX, Yi XL, Si DY, Xiao XF, He X, Li YZ. Herb-drug interactions involving drug metabolizing enzymes and transporters. *Curr Drug Metab*. 2011; 12(9):835-849.
21. Hou ML, Lu CM, Tsai TH. Effects of Jia-Wei-Xiao-Yao-San on the Peripheral and Lymphatic Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016: 5614747.
22. Chiang MH, Chang LW, Wang JW, Lin LC, Tsai TH. Herb-Drug Pharmacokinetic Interaction of a Traditional Chinese Medicine Jia-Wei-Xiao-Yao-San with 5-Fluorouracil in the Blood and Brain of Rat Using Microdialysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 729679.
23. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in Stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012; 27(10):3736-3745.
24. Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 2009; 54(4):741-752.
25. Chen YL, Lee CY, Huang KH, Kuan YH, Chen M. Prescription patterns of Chinese herbal products for patients with sleep disorder and major depressive disorder in Taiwan. *J. Ethnopharmacol*. 2015; 171:307-316.
26. Luo JC, Leu HB, Hou MC, Huang KW, Lin HC, Lee FY, Chan WL, Lin SJ, Chen JW. Nonpeptic ulcer, nonvariceal gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients. *Am. J. Med*. 2013; 126(3):264.e25-32.
27. Cui HJ, Yang AL, Zhou HJ, Wang C, Luo JK, Lin Y, Zong YX, Tang T. Buyanghuanwu decoction promotes angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-2 activation through the PI3K/Akt pathway in a mouse model of

- intracerebral hemorrhage. *BMC Complement Altern Med*. 2015; 15:91.
28. 曲宏達、佟麗、沈劍剛、陳育堯。補陽還五湯對體外培養的大鼠皮層神經元缺氧凋亡的影響。第一軍醫大學學報。2002；22(1):35-38。
 29. 趙雅寧、吳曉光、李建民、陳長香、饒穎臻、李淑杏。中藥補陽還五湯對沙鼠腦缺血再灌注損傷及微循環障礙的治療作用。四川大學學報醫學版。2010；41(1):53-56。
 30. 廖春來、佟麗、陳育堯。補陽還五湯對腦缺血大鼠 nNOS 免疫陽性神經元的影響。第一軍醫大學學報。2004；24(8):864-868；891。
 31. Zhou YC, Liu B, Li YJ, Jing LL, Wen G, Tang J, Xu X, Lv ZP, Sun XG. Effects of BuyangHuanwu Decoction on Ventricular Remodeling and Differential Protein Profile in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:385247.
 32. 申曉光。補陽還五湯對實驗性糖尿病大鼠腎臟 ICAM, VCAM-1 表達的影響。河北醫科大學碩士研究生畢業論文。2009; 55p。
 33. 陳潔、曾耀英、曾慧蘭、陳孝銀、蘇澤軒、劉嘉雯、王喬峰、李偉、吳文燕。補陽還五湯預先干預對大鼠腦死亡後腎臟炎症細胞因子表達的影響。中藥材。2009；32(12):1855-1860。
 34. Li M, Wang W, Xue J, Gu Y, Lin S. Meta-analysis of the clinical value of Astragalus membranaceus in diabetic nephropathy. *J. Ethnopharmacol.*, 2011; 133(2):412-419.
 35. Shahzad M, Shabbir A, Wojcikowski K, Wohlmuth H, Gobe GC. The Antioxidant Effects of Radix Astragali (*Astragalus membranaceus* and Related Species) in Protecting Tissues from Injury and Disease. *Curr Drug Targets*. 2016; 17(12): 1331-1340.
 36. Zhang HW, Lin ZX, Xu C, Leung C, Chan LS. Astragalus (a traditional Chinese medicine) for treating chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10:CD008369.
 37. Ma YC, Lin CC, Li CI, Chiang JH, Li TC, Lin JG. Traditional Chinese medicine therapy improves the survival of systemic lupus erythematosus patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45(5):596-603.
 38. Ahmed D, Kumar V, Verma A, Shukla GS, Sharma M. Antidiabetic, antioxidant, antihyperlipidemic effect of extract of *Euryale ferox salisb.* with enhanced histopathology of pancreas, liver and kidney in streptozotocin induced diabetic rats. *Springerplus*. 2015; 4:315.
 39. Wu CY, Wang H, He XX, Wu DW, Yue W, Wu QN. The hypoglycemic and antioxidant effects of polysaccharides from the petioles and pedicels of *Euryale ferox Salisb.* on alloxan-induced hyperglycemic mice. *Food Funct*. 2017; 8(10):3803-3813.
 40. Ma ZG, Xia HQ, Cui SL, Yu J. Attenuation of renal ischemic reperfusion injury by salvianolic acid B via suppressing oxidative stress and inflammation through PI3K/Akt signaling pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2017; 50(6):e5954.
 41. Liang R, Zhao Q, Jian G, Cheng D, Wang N, Zhang G, Wang F. Tanshinone IIA Attenuates Contrast-Induced Nephropathy via Nrf2 Activation in Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46(6):2616-2623.
 42. Hu Y, Lin FL, Zou QL, Mou LJ. Effect of coicis semen oil on renal interstitial fibrosis in rats with unilateral urethral obstruction. *ZhongguoZhong Yao ZaZhi*. 2013; 38(12):1982-1986.

43. Chang MS, Oh MS, Kim DR, Jung KJ, Park S, Choi SB, Ko BS, Park SK. Effects of okchun-san, a herbal formulation, on blood glucose levels and body weight in a model of Type 2 diabetes. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103(3):491-495.
44. Li B, Qiao L, Li L, Zhang Y, Li K, Wang L, Qiao Y.A. Novel Antihypertensive Derived from Adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) Glutelin. *Molecules.* 2017; 22(1): 123.
45. Gao QT, Cheung JK, Li J, Chu GK, Duan R, Cheung AW, Zhao KJ, Dong TT, Tsim KW. A Chinese herbal decoction, DangguiBuxue Tang, prepared from Radix Astragali and Radix AngelicaeSinensis stimulates the immune responses. *Planta Med.*, 2006; 72(13):1227-1231.
46. 王立媛、王億平，慢性腎炎中醫藥研究近況。中醫藥臨床雜誌。2011；23：652-653。
47. 王劍飛、王耀獻、何萍、于瀚、劉玉寧、崔瑾，慢性腎小球腎炎本虛與標實証候分布及組合特點研究。現代中醫臨床。2017；24：25-28。
48. 劉尚建、劉玉甯、沈存、柳紅芳、孫魯英、王世東、孫衛衛、劉忠傑、王耀獻，腎絡癥瘕聚散理論的三態四期初探。中國中西醫結合腎病雜誌。2015；16：350-351。
49. 高菁、李靖、秦英、王蕾、張宏、李小翠、劉寶珠、來于、高菲菲。益腎補虛化瘀散結法治療慢性腎小球腎炎 60 例臨床研究總結。首都醫藥。2013；6：47-50。

The Chinese Herbal Products Analysis of Chronic Glomerulonephritis Patients: A Hospital-Based Cross-Sectional Study

Wen Chen ¹, Yao-Hsu Yang ^{2,3,4}, Sien-Hung Yang ^{1,5,6}, Jin-Wei Yang ^{1,5},
You-Hung Wu ⁷, Jiun-Liang Chen ^{1,5,*}

¹ *Division of Chinese Internal Medicine, Center for Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan*

² *Department for Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Chia-Yi, Taiwan*

³ *Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, National Taiwan University College of Public Health, Taipei, Taiwan*

⁴ *Center of Excellence for Chang Gung Research Datalink, Chang Gung Memorial Hospital, Chia-Yi, Taiwan*

⁵ *School of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan*

⁶ *Chang Gung Immunology Consortium, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University, Gueishan, Taoyuan, Taiwan*

⁷ *Graduate Institute of Acupuncture Science, College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan*

Chronic kidney disease (CKD) has a high incidence and prevalence rate in whole world, and the most common causes of CKD include chronic glomerulonephritis (CGN), diabetic nephropathy and hypertensive renal sclerosis. Therefore, it is important to diagnose early, treat, and prevent CGN and CKD. The purpose of this study is to analyze the prescription patterns and frequencies of chinese herbal products (CHPs) for CGN by using a hospital-based database from the Chang Gung Memorial Hospital (CGMH), a large, tertiary hospital system in Taiwan and to evaluate the safety and possibly be efficacy of CHPs by blood test. The International Classification of Disease Ninth Revision (ICD-9) code 582 was used to identify patients with CGN. From 2000-2015, a total of 55,165 CHPs used by 4,865 CHP users for CGN were provided. Association rule mining was used to analyze the prevalent of CHP combination patterns in treating CGN. Jia-Wei-Xiao-Yao-San (JWXYS) and Gorgon (*Euryale ferox* Salisb.) were the most frequently prescribed herbal formula and single herb, respectively. The most frequently prescribed combination of CHPs was that of JWXYS with Bu-Yang-Huan-Wu-Tang

***Correspondence author:** Jiun-Liang Chen, Division of Chinese Internal Medicine, Center for Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, No. 123, Dinghu Rd., Guishan Township, Taoyuan County 333, Taiwan, Tel: +886-3-3196200 ext. 2611, Fax: +886-3-3298995, E-mail: a12015@cgmh.org.tw

(BYHWT) in CGMH. In statistical, there are significant changes of Creatinine 、eGFR after treatment in 3-6-9 months in Stage 3b group. The more cumulative time and dosage of CHPs exposure were found to have more significant change of Creatinine and eGFR. To the best of our knowledge, this is the first pharmaco-epidemiological study to review CHP treatments for CGN. However, additional studies and clinical trials are needed to provide data on the safety and efficacy of these CHPs.

Key words: Chronic glomerulonephritis, Renal function, Chinese herbal products