

地黄叶总苷胶囊联合他克莫司治疗肾病综合征的临床研究

刘宝燕, 薛志杰, 孙丽佳

天津医科大学第二医院 肾内科, 天津 300211

摘要: 目的 探讨地黄叶总苷胶囊联合他克莫司治疗肾病综合征的临床效果。方法 选取2016年6月—2018年9月天津医科大学第二医院收治的肾病综合征患者96例, 随机分成对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组口服他克莫司胶囊, 0.05 mg/(kg·d), 2次/d。治疗组在对照组基础上口服地黄叶总苷胶囊, 2粒/次, 2次/d。两组患者均连续治疗2个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者尿蛋白定量(UTP)值、血清总胆固醇(TC)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和白蛋白(ALB)水平及炎症指标水平和免疫功能指标。结果 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为79.2%、93.8%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者UTP值及血清TC、Cr、BUN水平均显著降低($P < 0.05$), 血清ALB浓度均显著上升($P < 0.05$), 且治疗组患者UTP值、血清TC、Cr、BUN水平及ALB浓度明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清白介素-4(IL-4)、C反应蛋白(CRP)水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者IL-4、CRP水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清IgG、补体C3水平及外周血CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者免疫功能明显好高于对照组($P < 0.05$)。结论 地黄叶总苷胶囊联合他克莫司治疗肾病综合征的疗效显著, 能有效缓解患者病情, 控制蛋白尿, 保护肾功能。

关键词: 地黄叶总苷胶囊; 他克莫司胶囊; 肾病综合征; 肾功能; 尿蛋白定量; 尿素氮; 免疫功能

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)09-2726-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.033

Clinical study on Dihuangye Zonggan Capsules combined with tacrolimus in treatment of nephrotic syndrome

LIU Bao-yan, XUE Zhi-jie, SUN Li-jia

Department of Nephrology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjing 300211, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Dihuangye Zonggan Capsules combined with tacrolimus in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** Patients (96 cases) with nephrotic syndrome in the Second Hospital of Tianjin Medical University from June 2016 to September 2018 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules, 0.05 mg/(kg·d), twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dihuangye Zonggan Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the UTP value, serum levels of TC, Cr, BUN, ALB, and inflammatory indicators levels, immune function indicators levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 79.2% and 93.8% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the UTP value, serum levels of TC, Cr, BUN in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), serum concentration of ALB was significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IL-4 and CRP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IgG value, complement C3 level and CD4⁺/CD8⁺ value of peripheral blood in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the immune function in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dihuangye Zonggan Capsules combined with tacrolimus in treatment of nephrotic syndrome has significant clinical effect, which can effectively relieve the patient's condition, control proteinuria, protect renal function.

Key words: Dihuangye Zonggan Capsules; Tacrolimus Capsules; nephrotic syndrome; renal function; UTP; BUN; immune function

收稿日期: 2019-03-22

作者简介: 刘宝燕, 本科, 主要从事肾内科工作。E-mail: tjby147258@sina.com

肾病综合征是一组由不同病因、不同病理表现和类似的临床表现及不同程度的血脂血症、水肿为主要特征的肾脏疾病构成的临床综合征^[1]。该病不仅会发生感染、急性肾损伤等严重的急性并发症，若病情未被有效控制，还可出现肾功能持续恶化，直至终末期肾脏病，对患者的生命、生活质量造成严重影响。目前临床对于肾病综合征诱导期免疫抑制治疗的重要目标是尽快获得完全或部分缓解。正确使用免疫抑制治疗是减少副作用、提高疗效的关键环节^[2]。他克莫司属钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)，具有抑制T淋巴细胞功能、阻止淋巴因子生成、减少蛋白尿等作用，是当前肾病综合征免疫抑制治疗的常用药^[3]。地黄叶总苷胶囊为单方中成药，具有滋阴补肾、凉血活血的功效，适用于气阴两虚型慢性肾小球肾炎^[4]。因此，本研究对肾病综合征采取地黄叶总苷胶囊联合他克莫司进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月—2018年9月天津医科大学第二医院收治的96例肾病综合征患者为研究对象，其中男55例，女41例；年龄25~65岁，平均年龄(44.8±6.1)岁；体质量51.6~83.5 kg，平均体质量(66.8±5.9) kg；病程3~35个月，平均病程(14.2±3.8)个月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：(1) 满足肾病综合征诊断标准^[5]；(2) 既往无肾脏手术史；(3) 年龄18~65岁，性别不限；(4) 中医辨证为气阴两虚证；(5) 自愿签订知情同意书；(6) 入组前近3个月内未有CNI、中医中药等相关治疗史；(7) 无药物过敏史；(8) 无明显肾功能损害，血清肌酐(Cr) < 177 μmol/L。

排除标准：(1) 合并静脉血栓形成、急性肾损伤、骨和钙代谢异常、感染等并发症者；(2) 过敏体质者；(3) 确诊为继发性肾病综合征，如由糖尿病肾病、骨髓瘤性肾病、狼疮肾炎等继发性肾小球疾病所致者；(4) 孕妇或哺乳期妇女；(5) 伴有精神疾病、肝功能不全或免疫功能严重缺陷者；(6) 患有糖尿病、高血压、心脏病等基础疾病者；(7) 有药物滥用史者。

1.3 药物

他克莫司胶囊由浙江海正药业股份有限公司生产，规格0.5 mg/粒，产品批号16032504、17101401；

地黄叶总苷胶囊由四川美大康药业股份有限公司生产，规格0.2 g/粒，产品批号20160207、20170615。

1.4 分组和治疗方法

随机将96例患者分成对照组(48例)和治疗组(48例)，其中对照组男26例，女22例；年龄27~65岁，平均年龄(45.2±6.3)岁；体质量52.1~83.5 kg，平均体质量(67.1±6.2) kg；病程4~35个月，平均病程(14.0±3.9)个月。治疗组男29例，女19例；年龄25~64岁，平均年龄(44.3±6.0)岁；体质量51.6~82.8 kg，平均体质量(66.4±5.7) kg；病程3~35个月，平均病程(14.5±3.6)个月。两组一般资料相比差异无统计学意义，具有可比性。

两组均予以饮食指导、健康教育、指导病人合理休息与活动等，及减少尿蛋白、调脂、利尿消肿等对症治疗。对照组在此基础上口服他克莫司胶囊，0.05 mg/(kg·d)，2次/d。治疗组在对照组基础上口服地黄叶总苷胶囊，2粒/次，2次/d。两组患者均连续治疗2个月。

1.5 疗效判定标准^[6]

完全缓解：水肿等症状与体征完全消失；治疗后连续3次尿蛋白检查阴性，或24 h尿蛋白定量(UTP)持续<0.1 g，高倍镜下尿红细胞消失，尿沉渣计数正常，血清ALB恢复至35 g/L以上，血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)基本正常，肾功能正常。基本缓解：水肿等症状与体征基本消失；治疗后尿蛋白3次检查减少1~2个“+”号以上，UTP持续0.1~0.5 g，血清ALB 30~35 g/L，血TC、TG接近正常，肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过15%)。有效：水肿等症状与体征明显好转；尿蛋白检查持续减少1个“+”号，或UTP持续0.51~2 g，血TC、TG与治疗前相比有所改善，肾功能有所改善。无效：水肿等症状与体征无明显好转，UTP>2 g，肾功能无好转。

总有效率 = (完全缓解 + 基本缓解 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 一般生化指标 于治疗前后收集每位患者的24 h尿液样本，运用双缩脲比色法(北京百奥莱博)测定UTP值。采集患者空腹静脉血12 mL，离心获取血清标本，检测血清相关指标。ALB、TC分别采用溴甲酚绿法与氧化酶法测定，Cr、尿素氮(BUN)水平则依次利用苦味酸法及速率法进行检测，试剂盒均购自深圳迈瑞，仪器为生化分析仪(德

国 SIEMENS, 型号 ADVIA 2400), 操作按说明书。

1.6.2 炎症指标水平 使用酶标仪(上海科华, 型号 ST-360)及其配套试剂盒(酶联免疫法)分析患者血清白介素-4(IL-4)水平。选用特定蛋白分析仪(重庆博士泰, 型号 BA400)及其配套试剂盒(免疫比浊法)检测患者血清 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.6.3 免疫功能指标 选用特定蛋白分析仪(重庆博士泰, 型号 BA400)及其配套试剂盒(免疫比浊法)检测患者血免疫球蛋白 G(IgG)和补体 C3 水平。采取流式细胞仪(德国 Partec 公司, 型号 CyFlow® Counter)及配套软件测定患者外周血中 T 淋巴细胞亚群水平, 相关抗体试剂盒均由南京金斯瑞提供, 最后由检查结果, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.7 不良反应观察

详细记录患者因治疗而引起的血糖升高、头痛、耳鸣等不良事件。

1.8 统计学分析

采用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以率表示, 使用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 10 例, 基本缓解 16 例, 有效 12 例, 无效 10 例, 临床总有效率为 79.2%; 治疗组患者完全缓解 13 例, 基本缓解 21 例, 有效 11 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 93.8%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组一般生化指标比较

治疗后, 两组患者 UTP 值及血清 TC、Cr、BUN 水平较治疗前均显著降低, 血清 ALB 浓度均显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 UTP 值、血清 TC、Cr、BUN 水平及 ALB 浓度明显好于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症指标水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-4、CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 IL-4、CRP 水平明显低于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	基本缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	10	16	12	10	79.2
治疗	48	13	21	11	3	93.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组一般生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on general biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	UTP/g	ALB/(g·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	Cr/(μ mol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	5.94 ± 1.73	20.26 ± 4.18	9.73 ± 1.62	143.29 ± 15.40	8.90 ± 1.75
		治疗后	1.81 ± 0.57*	30.67 ± 5.22*	5.06 ± 1.27*	105.77 ± 12.39*	7.08 ± 1.59*
治疗	48	治疗前	6.15 ± 1.80	21.43 ± 4.50	9.91 ± 1.54	146.52 ± 16.38	8.76 ± 1.91
		治疗后	1.17 ± 0.32* [▲]	35.43 ± 4.76* [▲]	4.45 ± 1.12* [▲]	90.41 ± 10.52* [▲]	5.83 ± 1.45* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组微炎症指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on microinflammatory indicators levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-4/(ng·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	21.27 ± 5.64	13.59 ± 3.48*	4.56 ± 1.48	2.13 ± 0.55*
治疗	48	19.68 ± 5.83	10.29 ± 2.72* [▲]	4.72 ± 1.51	1.80 ± 0.42* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组患者血清 IgG、补体 C3 水平及外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前均显著升高, 同组治

疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者免疫功能明显高于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on immune function indicators levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IgG/(g·L ⁻¹)	补体 C3/(g·L ⁻¹)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值
对照	48	治疗前	4.86 ± 1.60	1.06 ± 0.25	1.33 ± 0.28
		治疗后	8.31 ± 1.75*	1.23 ± 0.34*	1.46 ± 0.31*
治疗	48	治疗前	5.02 ± 1.54	1.12 ± 0.23	1.38 ± 0.26
		治疗后	10.21 ± 1.89*▲	1.37 ± 0.30*▲	1.60 ± 0.29*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

对照组患者出现 1 例腹泻, 2 例头痛, 1 例血糖升高, 1 例失眠, 不良反应发生率为 10.4%; 治疗组患者发生 1 例血糖升高, 2 例恶心, 1 例腹胀, 1 例头痛, 1 例耳鸣, 不良反应发生率为 12.5%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

肾病综合征作为一个临床诊断, 涉及许多不同的疾病, 包括原发性肾小球疾病及全身性疾病, 有多种病因, 且可发生于任何年龄, 是慢性肾脏疾病的主要原因^[7]。在原发性肾小球疾病中肾病综合征占据着重要地位, 在我国约有 40% 的原发性肾小球疾病患者表现为肾病综合征, 其中膜性肾病是中国成人肾病综合征最常见的病理类型。在肾病综合征的治疗上除了积极控制尿蛋白外, 还应尽可能减少复发, 并对感染等并发症进行有效防治, 同时注重保护肾功能, 以期延缓或减少肾功能恶化, 达到改善患者长期预后的目的^[8]。他克莫司为免疫抑制剂, 主要可通过选择性抑制钙调神经磷酸酶 (CaN) 活性, 直接阻止 IL-2、 γ -干扰素等一系列淋巴因子的形成, 还能抑制 T 淋巴细胞增殖、活化及免疫放大效应, 诱导 T 淋巴细胞无能, 抑制细胞毒性淋巴细胞形成, 最终发挥强力的免疫抑制作用。此外本品还具有控制尿蛋白、增加足细胞相关骨架蛋白表达 (稳定足细胞骨架)、抑制足细胞上 CaN 表达、提高血清 ALB 水平等药理作用^[9]。

肾病综合征属中医学“水肿”“肾风”等范畴。中医认为素体气阴不足或病久损及气阴, 引发气化功能失常, 肾失开合, 膀胱化气不利, 精微外泄, 发为本病, 故其治法宜偏重“益气养阴、补肾固精”

等。地黄叶总苷胶囊属中药制剂, 以地黄叶总苷为主要成分, 是由玄参科植物地黄的叶制成的中药硬胶囊剂, 具有养阴生津、清热解毒、补肾活血等功效, 恰好与肾病综合征气阴两虚证的病机要点相符。研究发现地黄叶总苷胶囊具有降低尿蛋白、胆固醇、Cr 及 BUN 水平, 升高血浆 ALB 含量, 减少补体 C3 和 IgG 沉积于肾小球, 减轻肾组织病理等药理作用^[4]。张玲等^[10]报道显示采用地黄叶总苷胶囊辅助激素治疗肾病综合征在改善血 Cr、增加血浆 ALB 浓度、减少尿蛋白及提高内生肌酐清除率等方面, 均优于单纯激素治疗者。同时唐蓉蓉等^[11]研究表明联合应用地黄叶总苷胶囊联合苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征的整体疗效确切, 可显著改善患者肾功能, 可能与其有效调节肾脏血流动力学、抑制体内炎症反应等有关。本研究中治疗组总有效率达 93.8%, 显著高于对照组的 79.2%, 治疗后, UTP、ALB、TC 等生化参数的改善效果均显著优于同期对照组, 且两组药物不良事件均较轻微。说明肾病综合征采用地黄叶总苷胶囊联合他克莫司治疗是安全有效的。

炎症反应参与了肾病综合征的发病过程, 其中炎症因子 IL-4 主要可通过促进未成熟的 B 细胞分化, 刺激 B 细胞分泌 IgM、IgE 等抗体, 诱导并加重肾组织免疫性损伤^[12]。CRP 属急性时相蛋白, 主要由肝脏在炎症淋巴因子刺激下合成分泌, 当肾病综合征患者血中 CRP 水平上升时, 表明病人体内存在一定的组织损伤、内皮细胞损伤、炎症反应等。此外 CRP 能直接作用于出球小动脉, 引发高滤过、高灌注状态, 还可通过介导免疫和炎症反应及凝血过程, 加速免疫复合物沉积和肾小球微血管细胞损

伤,从而导致肾脏损伤^[13]。研究指出肾病综合征患者存在明显的体液免疫紊乱,主要表现为外周血中 IgG、补体 C3 等参数水平明显下降,其中补体 C3 的消耗速率会随病情的逐渐加重而加快,而体液免疫异常又是此类患者并发严重感染的重要原因^[14]。细胞免疫异常与肾病综合征的发生发展亦关系密切,外周血 CD4⁺/CD8⁺比值是敏感反映机体细胞免疫平衡状态的关键指标,能客观评判机体免疫反应的调节能力,当其降低甚或倒置时则说明机体免疫功能低下、免疫稳态失衡、免疫防护功能丧失,进而加速肾脏病变^[15]。本研究中治疗组治疗后炎症标志物及免疫功能指标(IL-4、CRP、IgG、补体 C3、CD4⁺/CD8⁺比值)的改善效果较同期对照组均显著更优,提示地黄叶总苷胶囊联合他克莫司可能通过抑制体内炎症反应、调控免疫功能的方式,发挥治疗肾病综合征的作用。

综上所述,地黄叶总苷胶囊联合他克莫司治疗肾病综合征的效果显著,可明显控制患者蛋白尿,保护肾功能,改善微炎症状态,纠正体液免疫及细胞免疫紊乱,且安全性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 丁志勇. 肾病综合征的诊断与治疗 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(9): 67-71.
- [2] 周福德. 原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1): 5-8.
- [3] 逢晓云. 他克莫司的药理作用及临床应用 [J]. 中国药师, 2006, 9(5): 462-463.
- [4] 地黄叶总苷胶囊说明书 [Z]. 2015 年版. 四川美大康药业股份有限公司.
- [5] 孙彬, 邢昌赢. 实用临床诊疗规范—肾脏内科疾病—肾病综合征(二) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2006, 13(7): 15-18.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑) [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1993: 158-162.
- [7] 何娅妮, 张炜炜. 肾病综合征的流行病学现状 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(4): 149-153.
- [8] 吴宝珍. 肾病综合症治疗进展及管理 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 1(9): 873, 876.
- [9] 张咏赞, 张翠欣. 他克莫司药理作用及临床疗效的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(3): 241-244.
- [10] 张玲, 赵向阳, 李鹏飞, 等. 醋酸泼尼松联合地黄叶总苷胶囊治疗肾病综合征疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(2): 150.
- [11] 唐蓉蓉, 王冰. 地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2377-2381.
- [12] 范兴忠, 李宏, 刘文峰, 等. 肾病综合征患者血清 IL-4 和 IL-10 水平的变化及意义 [J]. 免疫学杂志, 2010, 26(1): 56-57, 62.
- [13] 项新, 冯振伟, 黄典胜, 等. C 反应蛋白与原发肾病综合征临床及病理的相关性分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(1): 46-48.
- [14] 丁楠, 郝丽, 黎淮, 等. 原发性肾病综合征患者免疫指标变化的临床意义探讨 [J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(4): 356-359, 381.
- [15] 程梅芬, 王凤业, 莫迎春, 等. 肾病综合征中 T 细胞亚群检测的临床意义 [J]. 现代康复, 1997, 1(3): 194-196.