

贞芪益肾颗粒联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

杨浩明¹, 王增民¹, 吴文先²

1. 漯河市中心医院 西城分院, 河南 漯河 462002

2. 河南省中医药研究院附属医院 儿科, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 探讨贞芪益肾颗粒联合来氟米特片治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 3 月—2020 年 9 月在漯河市中心医院就诊的 110 例慢性肾小球肾炎患者作为本研究对象, 将全部患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 55 例。对照组口服来氟米特片, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服贞芪益肾颗粒, 9 g/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 8 周。观察两组的疗效, 比较两组的肾功能指标和血清炎症因子指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 92.75%, 对照组的总有效率为 78.18%, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (Cys-C)、24 h 尿蛋白定量水平均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组肾功能指标降低的更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 hs-CRP、IL-1 β 、MCP-1、IL-17 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 贞芪益肾颗粒联合来氟米特片可提高慢性肾小球肾炎的疗效, 进一步减轻炎症反应, 改善肾功能, 且安全性良好。

关键词: 贞芪益肾颗粒; 来氟米特片; 慢性肾小球肾炎; 肾功能; 炎症因子

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)01-0117-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.023

Clinical study on Zhenqiyishen Granules combined with leflunomide in treatment of chronic glomerulonephritis

YANG Hao-ming¹, WANG Zeng-min¹, WU Wen-xian²

1. Luohe Central Hospital Xicheng Branch, Luohe 462002, China

2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zhenqiyishen Granules combined with Leflunomide Tablets in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (110 cases) with chronic glomerulonephritis in Luohe Central Hospital from March 2019 to September 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were *po* administered with Leflunomide Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhenqiyishen Granules on the basis of the control group, 9 g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and renal function index and serum inflammatory factor factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rates were 92.75% and 78.18% in the treatment group and control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SCR, BUN, Cys-C, and 24 h urinary protein in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-1 β , MCP-1, and IL-17 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-1 β , MCP-1, and IL-17 in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhenqiyishen Granules combined with Leflunomide Tablets can improve the curative effect of chronic glomerulonephritis, further reduce inflammatory reaction, and improve renal function, with good safety.

Key words: Zhenqiyishen Granules; Leflunomide Tablets; chronic glomerulonephritis; renal function; inflammatory factor

收稿日期: 2020-10-30

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2018ZY2030)

作者简介: 杨浩明, 男, 中级心理治疗师, 硕士, 研究方向为临床全科与临床心理学。E-mail: 150207128@qq.com

慢性肾小球肾炎是肾内科的常见病变,病情迁延难愈,主要临床表现为血尿、蛋白尿、水肿、高血压等,肾功能出现进行性减退,若不及时有效控制病情进展,可发展为肾功能衰竭,危及患者身心健康^[1]。来氟米特是临床常用的免疫抑制剂,能抑制淋巴细胞嘧啶的合成,具有明显的抗炎作用,有助于减轻肾小球肾炎的炎症反应^[2]。贞芪益肾颗粒是由黄芪、石韦、女贞子等组成的中药制剂,具有滋阴补肾、益气的功效,适用于气阴两虚型慢性肾小球肾炎^[3]。本研究对在漯河市中心医院就诊的 110 例慢性肾小球肾炎患者采用贞芪益肾颗粒联合来氟米特片治疗,分析其疗效和临床作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月—2020 年 9 月在漯河市中心医院就诊的 110 例慢性肾小球肾炎患者作为研究对象。其中有男 66 例,女 44 例;年龄 22~61 岁,平均年龄(38.06±6.82)岁;病程 6~31 个月,平均病程(21.15±4.24)个月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合《慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》中诊断标准^[4];(2)患者遵医嘱进行规范治疗;(3)患者签订知情同意书;(4)符合《中药新药临床研究指导原则》中气阴两虚证的诊断标准^[5]。

排除标准:(1)伴有其他肾脏病变;(2)对本研究选用的药物过敏;(3)机体的心、肝、肺等器官严重功能不全;(4)其他肾脏病变;(5)自身免疫系统、内分泌系统病变;(6)近 3 个月进行激素、免疫抑制剂等治疗;(7)参与其他相关研究。

1.3 分组方法

将全部患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 55 例。对照组男 35 例,女 20 例,年龄 22~60 岁,平均(38.02±6.87)岁,病程 6~31 个月,平均(21.07±4.31)个月。治疗组男 31 例,女 24 例,年龄 23~61 岁,平均(38.10±6.79)岁,病程 6~30 个月,平均(21.29±4.18)个月。两组患者在性别、年龄等临床资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组口服来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20190209、20200341),20 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基

础上温水冲服贞芪益肾颗粒(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格 9 g/袋,产品批号 20190103、20200124),9 g/次,1 次/d。两组患者连续治疗 8 周。

1.5 临床疗效评价标准

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》疾病疗效标准^[5]拟定。临床控制:尿蛋白转阴、24 h 尿蛋白恢复正常,尿红细胞和肾功能恢复正常。显效:尿蛋白降低 2 个“+”、24 h 尿蛋白降低不低于 40%,尿红细胞降低 2 个“+”,肾功能基本正常。有效:尿蛋白、尿红细胞降低 1 个“+”,肾功能有所改善。无效:上述标准未达到。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 肾功能指标 采用常规生化法测定血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(Cys-C)、24 h 尿蛋白定量水平。

1.6.2 血清炎症因子指标 在治疗前后,抽取患者外周静脉血 3~7 mL,在普朗医疗 DNM-9606 型酶标仪上采用放射免疫法测定血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-17(IL-17)水平。

1.7 不良反应观察

观察患者在治疗期间药物相关不良反应的发生情况,包括瘙痒、腹泻、皮疹、恶心等。

1.8 统计学处理

将所有数据采用 SPSS 24.0 处理,疗效、不良反应等计数资料以百分率表示,组间比较行 χ^2 检验,检测指标等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间行独立 t 检验,组内行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者的总有效率为 92.75%,对照组的总有效率为 78.18%,组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后,两组的 Scr、BUN、Cys-C、24 h 尿蛋白定量水平均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组肾功能指标降低的更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血清炎症因子指标比较

治疗前,两组患者的血清炎症因子指标均为显著差异。治疗后,两组的 hs-CRP、IL-1 β 、MCP-1、

IL-17 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 hs-CRP、IL-1 β 、MCP-1、IL-17 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组的不良反应发生率无明显差异, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	9	17	17	12	78.18
治疗	55	12	20	19	4	92.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 Scr、BUN、Cys-C、24 h 尿蛋白定量水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 2 Comparison on the levels of SCR, BUN, Cys-C, and 24 h urine protein between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	Scr/(mmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Cys-C/(mmol·L ⁻¹)	24 h 尿蛋白定量/mg
对照	治疗前	181.73 ± 16.99	9.63 ± 1.28	2.29 ± 0.43	1 657.37 ± 234.50
	治疗后	168.51 ± 13.42*	8.70 ± 0.61*	1.76 ± 0.35*	1 301.16 ± 180.48*
治疗	治疗前	184.92 ± 17.08	9.82 ± 1.25	2.37 ± 0.41	1 689.21 ± 230.47
	治疗后	150.46 ± 11.50* [▲]	8.04 ± 0.57* [▲]	1.48 ± 0.30* [▲]	1 173.40 ± 159.28* [▲]

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 hs-CRP、IL-1 β 、MCP-1、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison on the levels of hs-CRP, IL-1 β , MCP-1, and IL-17 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	MCP-1/(ng·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	7.31 ± 1.62	3.91 ± 0.93	278.93 ± 16.05	62.98 ± 20.10
	治疗后	5.92 ± 1.24*	2.80 ± 0.56*	252.46 ± 14.03*	43.09 ± 9.94*
治疗	治疗前	7.47 ± 1.68	3.87 ± 0.90	270.46 ± 15.13	63.47 ± 19.05
	治疗后	4.90 ± 1.13* [▲]	2.31 ± 0.45* [▲]	241.75 ± 12.28* [▲]	36.83 ± 8.72* [▲]

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	瘙痒/例	腹泻/例	皮疹/例	恶心/例	发生率/%
对照	55	2	1	1	2	10.91
治疗	55	1	2	3	3	16.36

3 讨论

近年来, 慢性肾小球肾炎的发病人群不断增加, 是导致终末期肾病的主要原因之一, 已成为全球性的公共卫生事件, 受到临床广大医师的关注^[6]。尿蛋白、血尿、高血压、水肿等均可导致慢性肾小球肾炎患者肾功能进行性降低, 随着病情迁延还可造成肾组织纤维化, 最终导致肾功能衰竭^[7]。

免疫功能异常是导致慢性肾小球肾炎的主要病理因素, 目前西医治疗慢性肾病以免疫抑制剂来控制病情发展^[8]。来氟米特能拮抗淋巴细胞的增殖活血, 抑制 Th1 效应细胞的活化, 降低 NK- κ B 途径的活性, 降低炎症因子的表达, 还能阻断嘧啶的合成和 B 细胞增殖, 降低抗体的合成, 已成为治疗慢性肾小球肾炎的常用药物^[9]。中医将慢性肾小球肾

炎归为“水肿”“腰痛”“虚劳”的范畴,病位在脾、肾等,机体久病耗损气阴,脏腑功能失调,气血阴阳失调,脾虚则水谷运化不利,湿热内生,导致气滞血瘀,肾精失养,逐渐形成气阴两虚证^[10]。贞芪益肾颗粒是由黄芪、石韦、女贞子、旱莲草等组成,具有养阴补肾、清热利湿、活血化瘀、健脾益气的功效,符合慢性肾小球肾炎气阴两虚的病机^[11]。本研究结果发现,治疗组的总有效率比对照组高,两组的不良反应发生率无明显差异。结果表明,贞芪益肾颗粒联合来氟米特可提高慢性肾小球肾炎的临床疗效,且未增加不良反应的风险,安全性较高。

微炎症环境是导致慢性肾小球肾炎患者肾功能损伤的主要原因,多种炎症因子参与肾小球细胞损伤的进程,并促进病情的发展^[12]。hs-CRP 是炎症反应的特异性标志物,除机体在发生感染后血清中的 CRP 会显著升高,当局部组织细胞发生损伤后,亦会引起血清 CRP 水平的升高^[13]。IL-1 β 可诱导多种炎症介质的表达,加剧肾小球细胞的损伤,促进系膜细胞的增殖,引起肾小球的结构改变^[14]。MCP-1 主要由炎症细胞和肾小球细胞分泌的趋化因子,能促使多种炎症介质向炎症部位聚集,扩大局部的炎症反应^[15]。IL-17 是典型的促炎因子,与免疫功能失衡密切相关,参与多种肾脏病变的病程^[16]。本研究结果发现,治疗后治疗组炎症因子和肾功能指标降低的程度均明显低于对照组。结果表明,贞芪益肾颗粒联合来氟米特片有助于降低慢性肾小球肾炎患者的炎症反应,有助于减轻肾组织的损伤,对肾功能具有一定的保护作用。

综上所述,贞芪益肾颗粒联合来氟米特片可提高慢性肾小球肾炎的疗效,进一步减轻炎症反应,改善肾功能,且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王剑飞,王耀献,何萍,等.慢性肾小球肾炎本虚与标实证候分布及组合特点研究[J].现代中医临床,2017,24(2):25-28.
- [2] 刘瑞勇,王凯,谷东风,等.醋酸泼尼松片联合来氟米特对慢性肾小球肾炎患者肾功能及生活质量的影响[J].临床研究,2018,26(6):123-125.
- [3] 霍亚平.贞芪益肾颗粒治疗慢性肾小球肾炎(气阴两虚兼有湿热证)临床研究[D].太原:山西医科大学,2005.
- [4] 中华中医药学会肾病分会.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.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:156-160.
- [6] 谢志勇,李志莲,董伟,等.慢性肾小球疾病谱演变和膜性肾病流行病学特点[J].临床肾脏病杂志,2019,19(7):471-476,492.
- [7] 邵剑春,胡大春,陈俊.慢性肾小球肾炎肾功能衰竭与 HLA 的相关性[J].中华肾脏病杂志,2000,16(3):155.
- [8] 岳少姮.慢性肾小球肾炎病人免疫功能测定[J].齐鲁医学杂志,2003,18(3):268-269.
- [9] 彭家清.贞芪益肾片联合来氟米特治疗慢性肾病蛋白尿的临床回顾性研究[J].医学研究杂志,2014,43(3):123-125.
- [10] 肖敬辉.中医辨证治疗慢性肾小球肾炎 60 例临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(12):719-720.
- [11] 王亿平,曹恩泽,方琦,等.贞芪益肾颗粒治疗慢性肾小球肾炎气阴两虚兼湿热证疗效观察[J].安徽中医药大学学报,2003,22(4):13-15.
- [12] 丁秋兰,王文余,赵育莹,等.细胞因子在免疫复合物型肾小球肾炎发病机制中的作用[J].中国免疫学杂志,1997,13(4):200-203.
- [13] 林日阳,陈艳,秦军燕,等.50 例慢性肾小球肾炎患者血脂及 CRP、hs-CRP 特征分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(6):536-537.
- [14] 赵德安,马振林,王凌超,等.TLR-2、ED-1 和 IL-1 β 在儿童微小病变型肾病肾组织中的表达[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):402-405.
- [15] 丁涵露,朱妙珍.MCP-1 在肾小球肾炎中的表达及其意义[J].第三军医大学学报,2000,22(1):60-63.
- [16] 毛亚军,卢宏柱.Th17/IL-17 轴与肾脏疾病[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(17):1354-1357.

[责任编辑 解学星]