

海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭的临床研究

周瑞琴, 孟国正

漯河市第三人民医院 肾内科, 河南 漯河 462000

摘要: **目的** 探讨海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪片治疗慢性肾功能衰竭的临床疗效。**方法** 选取2014年6月—2018年6月在漯河市第三人民医院治疗的慢性肾功能衰竭患者82例,根据用药的差别分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组口服氢氯噻嗪片,25 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服海昆肾喜胶囊,0.44 g/次,3次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者症状积分、SF-36量表、APACHE II量表、肾功能和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为73.17%和95.12%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组症状积分均显著降低($P < 0.05$),且治疗组这些症状积分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组SF-36量表显著升高($P < 0.05$),APACHE II量表积分明显降低($P < 0.05$),且治疗组SF-36和APACHE II量表明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿微量蛋白(U-MTB)明显降低($P < 0.05$),GFR显著升高($P < 0.05$),且治疗组肾功能明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清胱抑素C(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、可溶性fms样酪氨酸激酶受体1(sFlt-1)、组织金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)水平明显降低($P < 0.05$),且治疗组这些血清学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪片治疗慢性肾功能衰竭可有效改善患者临床症状及肾功能,促进患者生活质量改善,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 海昆肾喜胶囊; 氢氯噻嗪片; 慢性肾功能衰竭; 症状积分; 肾功能; 尿素氮; 尿微量蛋白; β_2 -微球蛋白

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)08-2458-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.046

Clinical study on Haikun Shenxi Capsules combined with hydrochlorothiazide in treatment of chronic renal failure

ZHOU Rui-qin, MENG Guo-zheng

Department of Nephrology, Luohe Third People's Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Haikun Shenxi Capsules combined with hydrochlorothiazide in treatment of chronic renal failure. **Methods** Patients (82 cases) with chronic renal failure in Luohe Third People's Hospital from June 2014 to June 2018 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Hydrochlorothiazide Tablets, 25 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Haikun Shenxi Capsules on the basis of the control group, 0.44 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptom scores, SF-36 and APACHE II scales, renal function and the serological indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 73.17% and 95.12% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the symptom scores 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 SF-36 scales in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but APACHE II scales were significantly decreased ($P < 0.05$), the SF-36 and APACHE II scales in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the BUN, SCr, U-MTB in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but GFR was significantly increased ($P < 0.05$), and the renal function in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum CysC, β_2 -MG, sFlt-1 and TIMP-1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these serological indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Haikun Shenxi Capsules combined with

收稿日期: 2019-01-10

作者简介: 周瑞琴, 副主任医师, 主要从事原发性和继发性肾小球疾病研究。E-mail: zhaihao.tian@163.com

hydrochlorothiazide in treatment of chronic renal failure can effectively improve the clinical symptoms and renal function, and promote the improvement of life quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Haikun Shenxi Capsules; Hydrochlorothiazide Tablets; chronic renal failure; symptom scores; renal function; BUN; U-MTB; β 2-MG

慢性肾功能衰竭是由多种原因所致肾脏排泄、调节功能发生损害的一种疾病,其自然人群发病率高达0.009 8%~0.019 8%,且发病率逐年升高^[1]。研究指出利尿剂对慢性肾功能衰竭的治疗有着一定疗效,且毒副作用小^[2]。氢氯噻嗪片能够调剂电解质紊乱,降低肾脏损伤,并可促使心脏负荷降低,促进心肾功能改善,使得患者运动耐力增高^[3]。海昆肾喜胶囊具有化浊排毒的功效^[4]。因此,本研究对慢性肾功能衰竭患者采用海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪片进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年6月—2018年6月在漯河市第三人民医院进行治疗的82例慢性肾功能衰竭患者为研究对象,其中男42例,女40例;年龄20~68岁,平均年龄 (46.56 ± 2.57) 岁;病程6个月~10年,平均病程 (5.76 ± 1.82) 年。

纳入标准:符合慢性肾功能衰竭诊断标准^[5];维持性血液透析>3个月者;均取得知情同意者。排除标准:正在接受其他治疗方案者;伴有严重心、肝功能异常者;伴有全身严重感染者;对研究药物过敏者;伴有肾脏恶性肿瘤者;伴有精神障碍者;孕妇及哺乳期妇女;未取得知情同意者。

1.2 药物

氢氯噻嗪片由山西云鹏制药有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号140407、150603、170309、180503;海昆肾喜胶囊由吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司生产,规格0.22 g/粒,产品批号140309、150508、170402、180406。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将入组者分为对照组(41例)和治疗组(41例)。其中对照组中男22例,女19例;年龄20~67岁,平均年龄 (46.43 ± 2.46) 岁;病程6个月~10年,平均病程 (5.64 ± 1.75) 年。治疗组男20例,女21例;年龄20~68岁,平均年龄 (46.65 ± 2.68) 岁;病程6个月~10年,平均病程 (5.88 ± 1.94) 年。两组患者基本资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给以抗感染、纠正电解质紊乱、给予ACEI制剂、降压、低盐低脂饮食等常规处置。对照组口服氢氯噻嗪片,25 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服海昆肾喜胶囊,0.44 g/次,3次/d。两组患者均治疗8周进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:经治疗患者肾功能及相关症状均明显改善;有效:经治疗患者肾功能及相关症状较前有所好转;无效:未达到上述标准。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症候积分 比较两组气短懒言、水肿、倦怠乏力、腰膝酸软、脘腹胀满等症候积分^[7]:共分无、轻、中、重、严重5级,分别对应0、1、2、3、4分,得分越高症状越重。

1.5.2 SF-36量表^[8] 共100分,得分越高说明生活质量越好;APACHE II量表积分^[9]:由A、B、C3项组成,最高71分,分数越高症状越重。

1.5.3 肾功能 采用全自动生化分析仪检测尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿微量蛋白(U-MTB)水平,比较两组GFR。

$GFR = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} / \text{血肌酐} \times 75 (\text{女性} \times 0.85)$

1.5.4 血清学指标 采取肘静脉血5 mL,置入乙二胺四乙酸抗凝管内,轻轻摇匀抗凝剂与血液,2 500 r/min转速离心处理,取上清液,置于-20℃环境中储存待检,血清胱抑素C(CysC)采用免疫增强比浊法检测,试剂购自武汉默沙克生物公司, β 2-微球蛋白(β 2-MG)采用ELISA法检测,检测试剂购自上海研生生化试剂有限公司;采用ELISA法检测可溶性fms样酪氨酸激酶受体1(sFit-1)、组织金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)水平,试剂盒均来源于北京晶美生物工程公司,严格按照说明书进行操作。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能出现药物相关的胃部不适、纳差、血压降低等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0软件,症候评分、肾功能指标、血清学指标水平、SF-36量表积分、APACHE II量

表积分比较采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 16 例, 有效 14 例, 无效 11 例, 临床有效率为 73.17%; 治疗组显效 21 例, 有效 18 例, 无效 2 例, 临床有效率为 95.12%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症候积分比较

治疗后, 两组气短懒言、水肿、倦怠乏力、腰

膝酸软、脘腹胀满等症状积分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些症候积分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 SF-36 和 APACHE II 量表比较

治疗后, 两组 SF-36 量表显著升高, APACHE II 量表积分明显降低, 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 SF-36 和 APACHE II 量表明显好于对照组, 两组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	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	41	16	14	11	73.17
治疗	41	21	18	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	气短懒言积分	水肿积分	倦怠乏力积分	腰膝酸软积分	脘腹胀满积分
对照	41	治疗前	3.87 ± 0.49	3.71 ± 0.38	3.82 ± 0.45	3.95 ± 0.43	3.86 ± 0.37
		治疗后	1.58 ± 0.17*	1.73 ± 0.16*	1.64 ± 0.17*	1.57 ± 0.19*	1.63 ± 0.18*
治疗	41	治疗前	3.85 ± 0.47	3.69 ± 0.35	3.78 ± 0.42	3.97 ± 0.45	3.82 ± 0.34
		治疗后	0.36 ± 0.12* [▲]	0.26 ± 0.12* [▲]	0.23 ± 0.11* [▲]	0.28 ± 0.14* [▲]	0.41 ± 0.15* [▲]

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 SF-36 量表、APACHE II 量表比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on SF-36 and APACHE II scales between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SF-36 量表		APACHE II 量表	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	62.45 ± 7.46	71.67 ± 8.47*	52.41 ± 5.79	41.35 ± 3.54*
治疗	41	62.48 ± 7.43	87.63 ± 8.52* [▲]	52.36 ± 5.72	32.26 ± 3.47* [▲]

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 两组肾功能比较

治疗后, 两组 BUN、SCr、U-MTB 均明显降低, 而 GFR 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组肾功能明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 CysC、 β 2-MG、sFlt-1、

TIMP-1 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些血清学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

慢性肾功能衰竭是各种肾脏疾病的终末阶段,

表4 两组肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on renal function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	SCr/(μmol·L ⁻¹)	U-MTB/(mg·d ⁻¹)	GFR/(mL·min ⁻¹)
对照	41	治疗前	17.29±4.41	433.71±32.53	776.65±45.46	28.56±7.45
		治疗后	12.45±2.46*	187.46±15.46*	589.47±23.63*	37.35±11.73*
治疗	41	治疗前	17.25±4.38	432.63±32.46	776.57±45.38	28.72±7.63
		治疗后	5.25±2.38*▲	137.47±15.37*▲	451.82±23.47*▲	45.76±13.82*▲

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5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CysC/(mg·L ⁻¹)	β2-MG/(mg·mL ⁻¹)	sFlt-1/(ng·mL ⁻¹)	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	2.79±0.56	34.78±4.41	36.88±5.46	1 132.85±72.73
		治疗后	1.53±0.24*	23.82±2.54*	16.78±3.54*	789.94±54.23*
治疗	41	治疗前	2.76±0.53	34.75±4.37	36.85±5.43	1 132.74±72.68
		治疗后	0.62±0.15*▲	15.36±2.45*▲	10.65±3.32*▲	638.87±54.37*▲

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

研究认为该病的发生是由肾小球毛细血管堵塞、大量纤维蛋白沉积,致肾脏发生缺血缺氧及纤维组织增生^[10]。肾功能减退后会导致机体内代谢产物大量蓄积,促使血管内皮细胞损伤进一步加重,促进凝血系统激活,使得机体处于高凝状态。慢性肾功能衰竭 GFR 降低后,机体内纤溶酶活性降低,使得各种胶原及相关蛋白沉积在肾组织基底膜、肾间质及肾小球毛细血管内,使得机体发生微循环障碍,肾功能下降更加加重,反复形成恶性循环^[11]。

氢氯噻嗪具有调剂电解质紊乱,降低肾脏损伤,并可促使心脏负荷降低,促进心肾功能改善,使得患者运动耐量增高^[3]。海昆肾喜胶囊主要成分为褐藻多糖硫酸酯,具化浊排毒的作用,药理显示该药具有降低肾衰大鼠 BUN、SCr 水平,增加肾衰大鼠血清白蛋白含量,改善肾衰大鼠肾组织形态^[4]。

CysC 是诊断肾脏滤过功能损伤的一个指标,其参与肾小球滤过^[12]。β2-MG 是评价肾功能损伤较为敏感的一个指标,肾功能损害其机体内水平会增高^[13]。sFlt-1 水平增加可导致血管生成障碍,有研究指出,其水平增高可导致慢性肾功能衰竭患者心血管疾病发生风险增大^[14]。TIMP-1 是一种基质金属蛋白酶抑制剂,其可同基质金属蛋白酶特异性结合,进而抑制基质金属蛋白酶活性,进而使得细胞外基质被降解,使得组织纤维化加重^[15]。本研究中,同治疗

前对比,两组血清 CysC、β2-MG、sFlt-1、TIMP-1 水平明显降低,且治疗组降低程度更显著,说明慢性肾功能衰竭患者采用海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪片治疗可有效改善患者肾功能,抑制肾组织纤维化进展。此外,经治疗,对照组有效率为 73.17%,明显低于治疗组的 95.12%。同治疗前对比,两组气短懒言、水肿、倦怠乏力、腰膝酸软、脘腹胀满等症状积分均显著降低,且治疗组降低程度更明显。同治疗前对比,两组 SF-36 量表、APACHE II 量表积分均明显改善,且治疗组改善程度更显著。同治疗前对比,两组 BUN、SCr、U-MTB 均显著降低,而慢性肾功能衰竭均增高,且治疗组改善更明显,说明海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪片治疗慢性肾功能衰竭效果显著。

综上所述,海昆肾喜胶囊联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭可有效改善患者临床症状及肾功能,降低机体 CysC、β2-MG、sFlt-1、TIMP-1 水平,促进患者生活质量改善,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 慢性肾衰竭诊疗指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(9): 132-133.
- [2] 陈文光. 小剂量利尿药对 23 例急慢性肾功能衰竭疗效观察 [J]. 福建医药杂志, 2006, 28(3): 102, 174.
- [3] 王 瑾, 徐文军. 小剂量利尿剂联合大黄蛰虫丸对慢

- 性肾功能衰竭患者血清睾酮、胱抑素 C、瘦素及 β_2 微球蛋白水平影响研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(11): 144-146.
- [4] 杜俊朋. 肾康注射液联合海坤肾喜胶囊治疗慢性肾功能不全 [J]. 临床医学, 2012, 32(11): 66-67.
- [5] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1930.
- [6] 蒋季杰, 范亚平. 现代肾病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 107-109.
- [7] 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: 164-165.
- [8] 王 山, 樊文洁, 俞婉琦, 等. SF-36 量表应用于城市化居民生命质量评价的信度和效度分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(3): 344-347.
- [9] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [10] 林正均, 罗昭强, 金仙勇. 血液透析的不同模式治疗急性肾功能衰竭患者的有效性及对肾功能、电解质的影响 [J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 316-319.
- [11] 王彦杰, 李巧红, 冯学亮, 等. 常规西医治疗基础上穴位注射黄芪注射液在慢性肾衰竭患者中应用的效果研究 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(16): 1918-1921.
- [12] 林联韵, 高丽丹, 吴莉春. 慢性肾衰竭患者血清 HCY 水平与其 CysC, CREA 的关系 [J]. 北方药学, 2013, 10(3): 63-64.
- [13] 李晓丽. 血清 CysC、RBM、 β_2 -MG 检测在肾衰诊断中的应用价值 [J]. 中国民康医学, 2017, 29(16): 107-108.
- [14] Di Marco G S, Kentrup D, Reuter S, *et al.* Soluble Flt-1 links microvascular disease with heart failure in CKD [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(3): 30.
- [15] 李文冬, 张艳琴, 王 静, 等. 综合血液净化对慢性肾功能衰竭患者 p66Shc 蛋白、sFlt-1 和 TIMP-1 的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(4): 386-389.