

地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯治疗肾病综合征的临床效果研究

汪艳宁, 朱冠男*

榆林市第二医院 肾内科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 研究地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯分散片治疗肾病综合征的临床效果。**方法** 本研究选择2015年1月—2017年12月榆林市第二医院收治的肾病综合征患者102例为研究对象, 根据随机数字表法将患者随机分为对照组(51例)和观察组(51例)。对照组口服吗替麦考酚酯分散片治疗, 1.0 g/次, 2次/d。观察组患者在对照组基础上口服地黄叶总苷胶囊, 0.4 g/次, 2次/d。两组的治疗疗程均为8周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组的肾功能、血液流变学指标以及免疫功能。**结果** 观察组的总有效率为92.16%, 明显高于对照组的76.47% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量及肌酐(Scr)水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组肾功能指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血黏稠度及血小板聚集率均明显降低 ($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的CD4⁺/CD8⁺以及CD4⁺均明显升高, CD8⁺明显降低 ($P < 0.05$); 且观察组免疫功能明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯分散片治疗肾病综合征的疗效确切, 能有效改善患者的肾功能、血液流变学以及免疫功能, 值得临床推广使用。

关键词: 地黄叶总苷胶囊; 吗替麦考酚酯分散片; 肾病综合征; 肾功能; 免疫功能

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)08-1580-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.017

Clinical effect of Dihuangye Total Glycosides Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of nephrotic syndrome

WANG Yanning, ZHU Guannan

Department of Nephrology, The Second Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Dihuangye Total Glycosides Capsules combined with Mycophenolate mofetil Dispersible Tablets in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** 102 cases of patients with nephrotic syndrome in The Second Hospital of Yulin from January 2015 to December 2017, were randomly divided into control group (51 cases) and observation group (51 cases). Patients in the control group were *po* administered with Mycophenolate mofetil Dispersible Tablets, 1.0 g/time, twice daily. Patients in the observation group were *po* administered with Dihuangye Total Glycosides Capsules on the basis of control group, 0.4 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and renal function, hemorheology indexes, and immune function of the two groups were compared. **Results** After treatment, the effective rate in the observation group was 92.16%, which was significantly higher than 76.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, 24 h urine protein, and Scr were significantly decreased ($P < 0.05$), and the renal function indexes in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, blood viscosity and platelet aggregation rate in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD4⁺/CD8⁺ and CD4⁺ of the two groups were increased significantly, while CD8⁺ decreased significantly ($P < 0.05$), and the immune function indexes in the observation group was more better than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dihuangye Total Glycosides Capsules combined with Mycophenolate mofetil Dispersible Tablets has a definite curative effect on nephrotic syndrome. It can effectively improve the renal function, hemorheology and immune function of patients. It is worthy of clinical application.

Key words: Dihuangye Total Glycosides Capsules; mycophenolate mofetil; nephrotic syndrome; renal function; immune function

收稿日期: 2019-02-24

第一作者: 汪艳宁(1985—), 女, 陕西榆林人, 本科, 主治医师, 研究方向为肾内科方面。E-mail: Wangyanning198512@163.com

*通信作者: 朱冠男(1986—), 男, 陕西榆林人, 本科, 主治医师, 研究方向为肾内科方面。E-mail: Wangyanning198512@163.com

肾病综合征是临床症状表现为大量蛋白尿、高胆固醇血症、低蛋白血症及水肿的肾小球疾病。肾病综合征的其发病机制多与大量蛋白尿、代谢紊乱、细胞免疫功能紊乱、高脂血症及免疫紊乱等因素相关^[1-2]。吗替麦考酚酯经过口服后可以水解变成霉酚酸,对鸟嘌呤核苷酸的合成进行有效地阻断,并选择性的抑制B淋巴细胞和T淋巴细胞的增殖,从而发挥较强的免疫抑制效果^[3-4]。近年来,中药复方制剂、中药单味药和其有效成分的提取物在改善肾病综合征患者的症状体征、延缓病程进展以及提高生活质量等方面取得了较好的效果,显示了中医药在延缓肾病综合征进展方面的良好应用前景。本研究将地黄叶总苷胶囊与吗替麦考酚酯分散片联合使用,探讨其对肾病综合征的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择2015年1月—2017年12月榆林市第二医院收治的肾病综合征患者102例为研究对象,根据随机数字表法将患者随机分为对照组(51例)和观察组(51例)。其中对照组男27例,女24例;年龄34~73岁,平均(47.35±8.12)岁;病程6个月~12年,平均(5.04±1.21)年;单纯性肾病30例,系膜增生性肾小球肾炎4例,膜性肾病7例,肾炎性肾病6例及其他4例。观察组男28例,女23例;年龄34~73岁,平均(48.29±7.45)岁;病程6个月~12年,平均(5.17±1.09)年;肾炎性肾病5例,单纯性肾病31例,系膜增生性肾小球肾炎4例,膜性肾病6例,其他5例。纳入标准:所有患者均符合肾病综合征诊断标准^[5],本研究所有患者均签订知情同意书。排除标准:排除合并恶性肿瘤者、肾功能衰竭者、糖尿病肾病者、合并心肺肝等较为严重的器质性疾病者及患有系统性红斑狼疮性肾病者。两组的性别、年龄、疾病类型等资料对比无统计学意义。

1.2 方法

对照组口服吗替麦考酚酯分散片(华北制药股份有限公司生产,国药准字H20080380,规格500 mg,产品批号150106、151011、170803)治疗,1.0 g/次,2次/d。观察组患者在对照组基础上口服地黄叶总苷胶囊(四川美大康药业股份有限公司生产,国药准字Z20070051,规格0.2 g,产品批号20141121、20150802、20160613)治疗,0.4 g/次,2次/d。两组的治疗疗程均为8周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[5] 患者的肾功能恢复正常,症状体征全部消失,且尿常规蛋白为阴性判断为痊愈;患者的症状体征有所缓解,其肾功能及血清白蛋白水平均有改善为有效;患者的肾功能无改善,症状体征无好转,以上两个指标甚至发生恶化即可判定为无效。

总有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.3.2 肾功能指标 于治疗前后采用比浊法检测两组患者肾功能,具体指标包括尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量及肌酐(Scr)。

1.3.3 血液流变学参数 采用全自动生化仪(Hitachi7600型)检测患者的血液流变学参数(包括血粘稠度和血小板聚集率)。

1.3.4 免疫功能 采用美国BD Accuri C6流式细胞仪检测两组治疗前后的细胞免疫因子(CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺及CD4⁺)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,计数资料用频数或百分比表示,用卡方检验对比分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验对比分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,对照组痊愈9例,有效30例,总有效率为76.47%;观察组痊愈11例,有效36例,总有效率为92.16%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	9	30	12	76.47
观察	51	11	36	4	92.16*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组肾功能对比

治疗后,两组患者的BUN、24 h尿蛋白定量及Scr水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组肾功能指标明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血液流变学变化对比

治疗后,两组患者的血黏稠度及血小板聚集率均明显降低($P < 0.05$);且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表2 两组肾功能对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on renal function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BUN/(mmol·L ⁻¹)		24 h尿蛋白定量/g		Scr/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	28.03±6.45	20.47±5.13*	2.69±0.73	1.99±0.68*	346.72±59.83	243.29±52.73*
观察	51	28.17±5.93	14.13±4.26* [#]	2.68±0.75	1.38±0.63* [#]	345.72±58.41	164.56±51.63* [#]

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 两组血液流变学变化对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on hemorheological changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血黏稠度/(mPa·s)		血小板聚集率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	5.59±0.83	4.98±0.52*	68.25±10.38	60.37±10.74*
观察	51	5.57±0.74	4.01±0.43* [#]	68.72±11.53	51.14±9.09* [#]

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 两组免疫功能对比

治疗后, 两组患者的CD4⁺/CD8⁺以及CD4⁺均明显升高, CD8⁺明显降低($P < 0.05$); 且观察组免疫功能明显优于对照组($P < 0.05$), 见表4。表4 两组免疫功能对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	1.01±0.24	1.32±0.17*	31.26±6.53	26.38±5.49*	29.24±5.37	33.14±6.27*
观察	51	1.02±0.19	1.59±0.33* [#]	31.17±6.24	23.25±5.37* [#]	29.21±5.29	37.19±6.34* [#]

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

3 讨论

肾病综合征作的发生多是因为肾小球滤过膜通透性增加, 导致大量血浆蛋白丢失^[6-10]。肾病综合征者在发病过程中容易出现不同程度的血液高黏状态及免疫功能异常, 容易出现栓塞性疾病及血栓, 加重肾脏损害程度^[11-13]。目前因原发性肾病综合征的发病机制尚不确定, 使得治疗方法不明确。西医虽然可以延缓病情的发展速度, 但药物的副作用较多, 中医在肾病综合征的防治方面却取得了较大的进展, 治疗效果也较为满意。

地黄叶总苷胶囊是从中药地黄中提取而制成, 具有凉血活血、滋阴补肾、摄精止血之功效。现代药理研究表明, 地黄叶总苷具有免疫抑制活性功效, 可以通过抑制肾小球基质成分的沉积以及系膜细胞的增生、抑制肾小管间质细胞浸润等多个环节, 有效发挥延缓肾脏纤维化以及抑制蛋白尿的效

果^[14]。本研究发现, 与对照组相比, 观察组的有效率明显较高, 提示地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯治疗肾病综合征的临床效果明显优于单纯使用吗替麦考酚酯。肾病综合征患者由于机体抗凝、凝血及纤溶系统发生失衡, 长期使用皮质激素治疗、脂质代谢紊乱以及利尿等因素而出现不同程度的血液高凝状态, 极易引发血栓等并发症, 使机体的纤维化程度加重, 病情严重者甚至会发生肾功能衰竭。治疗后, 两组的BUN、24 h尿蛋白定量及Scr均明显降低, 且观察组的改善幅度明显较高, 提示地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯可以有效改善肾病综合征患者的肾功能。与柳文晶等^[15]的研究结果相一致。

由于肾病综合征患者发生大量免疫复合物沉积、血管内皮功能受损及多种细胞因子受到激活, 患者的血小板常会出现异常的活化, 释放大量的血

栓素A2、血小板生长因子,造成血小板黏附及聚集,从而导致肾血管收缩,使得血液的黏滞度升高,引发微血栓形成^[16-17]。治疗后,两组的血黏稠度及血小板聚集率均明显降低,且观察组降低更为明显,提示地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯可以有效改善肾病综合征患者的血液流变学。其可能与地黄叶总苷胶囊的药理作用为改善肾脏血液流变学和肾脏微循环等机制有关。肾病综合征的发病原因和发病机制目前尚未明确,可能与免疫功能受损有关,基本病理缺陷为肾小球毛细血管基底膜的通透性大大升高,导致免疫复合物沉积于肾小球滤过膜^[18]。因此,改善肾病综合征患者的免疫功能具有重要的临床意义。治疗后,两组的CD8⁺明显降低,CD4⁺/CD8⁺以及CD4⁺均明显升高,且观察组更为明显,表明地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯可以有效改善肾病综合征患者的免疫功能。分析其原因为地黄叶总苷胶囊的主要活性成分是苯乙醇苷类,具有较强的免疫抑制活性和人体免疫系统调控功能,能使纤维蛋白原及溶血素增强,提高机体的非特异性免疫功能。

综上所述,地黄叶总苷胶囊联合吗替麦考酚酯分散片治疗肾病综合征的疗效确切,能有效改善患者的肾功能、血液流变学以及免疫功能,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 高丹,吴歌.他克莫司和来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效比较[J].现代药物与临床,2017,32(4):675-677.
- [2] 杨小兰,蔡新明,邓兆燕.多靶点治疗难治性成人肾病综合征疗效观察[J].海南医学,2016,27(6):909-911.
- [3] 王法琴,梁莉.吗替麦考酚酯治疗儿童激素敏感型频发肾病综合征的研究进展[J].临床药物治疗杂志,2017,15(12):58-60.
- [4] 冯炜,唐榕蔚,廖蕴华.激素联合吗替麦考酚酯与环磷酰胺对成人难治性肾病综合征疗效的Meta分析[J].天津医药,2015,43(5):559-565.
- [5] 中华中医药学会肾病分会.原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J].上海中医药杂志,2006,40(10):51-52.
- [6] Eneman B, Levtchenko E, van den Heuvel B, et al. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(8): 1267-1279.
- [7] 方和敬,李霜青,应俊,等.肾炎康复片联合标准激素治疗老年气阴两虚证肾病综合征效果评价[J].中华全科医学,2016,14(12):2049-2050,2090.
- [8] 张月娇,孙珉丹.老年原发性肾病综合征的病理表现特点[J].中国实验诊断学,2017,21(2):244-246.
- [9] Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(6): 965-974.
- [10] 戴海英,汪宏良,李艳.D-二聚体和Cys-C联合检测在肾病综合征中的临床意义[J].重庆医学,2017,46(7):896-897,900.
- [11] 麦林发,黄星,汤伟光.IgA肾病肾病综合征临床病理特点及其肾脏病理损害的危险因素分析[J].广西医学,2016,38(12):1765-1767.
- [12] 祝添裕,陈锦霞,王淑君,等.肾病综合征的非免疫抑制治疗[J].海南医学,2017,28(12):1987-1990.
- [13] 汪永国.参芪地黄汤对难治性肾病综合征患者肾功能的影响[J].西部中医药,2016,29(5):76-78.
- [14] 徐敢凤,姜红波.地黄叶总苷胶囊联合苯那普利治疗IgA肾病50例临床观察[J].航空航天医学杂志,2013,24(1):74-75.
- [15] 柳文晶,王群元,刘清,等.地黄叶总苷胶囊联合肾炎康复片治疗慢性肾脏病44例疗效观察[J].河北中医,2013,35(3):408-410.
- [16] 康乐,刘晓冬.红花黄色素配伍金水宝对原发性肾病综合征患者血脂水平及血液流变学的影响[J].陕西中医,2016,37(1):62-64.
- [17] 张慧松.肾病综合征合并下肢深静脉血栓形成的危险因素及护理对策[J].血栓与止血学,2016,22(4):457-458,462.
- [18] 杨新军,汪晶华,陈云爽,等.老年肾病综合征202例临床分析[J].临床误诊误治,2016,29(11):89-92.