

肾复康胶囊联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

石东英, 郑俊全*

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: **目的** 观察肾复康胶囊联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选择2013年1月—2014年12月就诊于内蒙古医科大学附属医院的慢性肾小球肾炎患者78例, 随机分为治疗组和对照组, 每组各39例。对照组在常规治疗的基础上口服盐酸贝那普利片10 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组的基础上加服肾复康胶囊, 5粒/次, 3次/d。4周为1个疗程, 两组患者均治疗3个疗程。比较两组的临床疗效, 测定两组患者治疗前后24 h尿蛋白定量(24 h Pro)、尿红细胞计数(RBC)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)以及肾功能指标尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)和血脂四项三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。**结果** 治疗后, 治疗组、对照组的总有效率分别为94.87%、84.62%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者的24 hPro、RBC、 β_2 -MG、BUN和Scr水平均较同组治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01), 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01)。治疗后两组患者的TC、TG、LDL-C水平均较同组治疗前显著降低, 但HDL-C水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 、0.01), 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。**结论** 肾复康胶囊联合贝那普利片治疗慢性肾小球肾炎具有良好疗效, 在减少尿蛋白定量、尿红细胞计数, 降低血肌酐、血尿素氮方面要优于单用贝那普利片治疗, 且未见严重不良反应, 值得临床推广应用。

关键词: 肾复康胶囊; 贝那普利片; 慢性肾小球肾炎

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)05-0559-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.019

Clinical study on Shenfukang Capsule combined with benazepril in treatment of chronic glomerulonephritis

SHI Dong-ying, ZHENG Jun-quan

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Shenfukang Capsule combined with Benazepril Tablets in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (78 cases) with chronic glomerulonephritis in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2013 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. The patients in the control group were *po* administered with Benazepril Tablets at the basis of conventional therapy, 10 mg/time, once daily. And the patients in the treatment group were *po* administered with Shenfukang Capsule at the basis of control group, 5 capsules / time, three times daily. One course of treatment was 4 weeks. Two groups were treated for three courses. The clinical efficacy of two groups was compared. The other index were determined, such as the changes of 24 h urine protein (24 h Pro), urine red blood cell count (RBC), β_2 microglobulin (β_2 -MG), renal function index serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and four items of blood lipid tests, including three triacylglycerol (TG), cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), and high density lipoprotein (HDL) of the patients. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 94.87% and 84.62%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 24 h Pro, RBC, β_2 -MG, BUN, and Scr levels in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$, 0.01). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$, 0.01). After treatment, the levels

收稿日期: 2015-04-02

作者简介: 石东英(1970—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾功能不全。Tel: 13074712895 E-mail: shidongyingnmg@163.com

*通信作者 郑俊全(1969—), 男, 蒙古族, 硕士, 副主任医师, 研究方向为临床急救。

of TC, TG, and LDL-C in two groups were significantly reduced, but the levels of HDL-C in two groups significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05, 0.01$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, routine urine white blood cells and red blood cell count in two groups were significantly reduced, and index in the treatment group were obviously lower than those in the control group with significant difference between two groups ($P < 0.05, 0.01$). There were no adverse effects in both groups. **Conclusion** Shenfukang Capsule combined with Benazepril Tablets has a definite effect on reducing urine protein, RBC, Scr, and SUN than those in the treatment of Benazepril Tablets, without drug-related adverse reaction, which is worth clinical promotion.

Key words: Shenfukang Capsule; Benazepril Tablets; chronic glomerulonephritis

慢性肾小球肾炎是以血尿、蛋白尿、高血压和水肿为临床表现的肾小球疾病,其临床特点为病程长,多有一个相当长的无症状尿异常期,缓慢进行性地破坏肾单位,最终导致慢性肾功能衰竭^[1]。一般病程在1年以上,进展缓慢,治疗困难,预后较差,多见于青年男性患者。现代医学多采用血管紧张素转换酶抑制剂如贝那普利减少蛋白尿、抑制肾脏纤维化、延缓肾衰竭的药物治疗,但效果并不理想^[2]。研究发现,肾复康胶囊能够有效调整机体免疫功能和代谢,改善肾功能,降低肾脏损害^[3]。本研究比较了肾复康胶囊联合贝那普利治疗与单用贝那普利治疗慢性肾小球肾炎,患者临床症状改善及血肌酐、血清尿素氮、尿蛋白水平等指标的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年1月—2014年12月就诊于内蒙古医科大学附属医院的慢性肾小球肾炎患者78例,其中男47例,女31例,年龄18~68岁,平均年龄(52.7 ± 3.9)岁。所有患者均经肾活组织检查证实的各种原发慢性肾小球肾炎,且均签署知情同意书。西医诊断标准参照《中华内科杂志》编委会肾脏病专业组于1992年6月在安徽太平举办的原发性肾小球疾病分型、治疗与诊断及疗效标准评定专题座谈会纪要拟定的标准^[4]。中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》水肿病诊断标准^[5],证候符合气阴两虚证。主症:面色无华,少气乏力,或易感冒,午后低热,或手足心热,腰痛或浮肿。次症:口干咽燥或咽部暗红,咽痛,舌质红或偏红,少苔,脉细或弱。符合主症1项及次症1项,或次症2项可诊断为气阴两虚证。慢性肾小球肾炎病情分级标准(参照《中药新药临床研究指导原则》)病情的轻重主要从蛋白尿,肾功能,水肿,高血压等方面判断。

纳入病例标准:符合慢性肾小球肾炎西医诊断

标准;符合慢性肾小球肾炎的中医诊断标准;年龄18~70岁;血肌酐(Scr) $< 442 \mu\text{mol/L}$,肾小球滤过率(GFR) $> 20 \text{ mL/min}$;24 h尿蛋白定量(24 h Pro) $< 3 \text{ g}$;同意参与本研究,并签署了知情同意书。

排除病例标准:不符合慢性肾小球肾炎临床诊断标准;过敏体质及对本研究选择用药过敏者;合并多脏器功能不全及精神病患者;患有其他部位肿瘤或身体虚弱不能耐受本研究的患者;未按规定服药、无法判别疗效或资料不全等影响疗效判断者。妊娠或哺乳期妇女:24 h Pro $> 3.5 \text{ g}$ 。Scr $> 442 \mu\text{mol/L}$, GFR $< 20 \text{ mL/min}$ 。经检查证实由系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙型肝炎、糖尿病、高血压等引起的继发性肾脏病患者;合并有心、脑、肝和造血系统等严重原发性疾病。年龄大于14岁或小于65岁。合并有心血管、肝、造血系统、内分泌系统等严重疾病及骨关节病,

1.2 药物

肾复康胶囊由吉林敖东集团力源制药股份有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号120503;盐酸贝那普利片由北京诺华制药有限公司生产,规格10 mg/片;产品批号110105。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表采取完全随机化分组方法,分为治疗组和对照组,每组各39例。其中,治疗组男26例,女13例,年龄18~59岁,平均年龄(41.5 ± 9.3)岁,病程1~24个月,平均病程(14.2 ± 6.5)h。对照组男21例,女18例,年龄22~68岁,平均年龄(44.6 ± 8.5)岁,病程2~22个月,平均病程(13.6 ± 7.4)h。两组患者在年龄、性别、病情病程等方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组均采用常规治疗,避免加重肾损害的可逆因素,包括食物及药物的影响、各种感染、损伤、水电解质及酸碱失衡等;控制饮食、营养支持,予

以优质低蛋白低磷饮食、充足的热量及维生素，必要时口服 α -酮酸制剂等；对症处理各系统并发症，具体治疗根据患者情况而定。对照组在常规治疗的基础上口服盐酸贝那普利片 10 mg/次，1 次/d；治疗组在对照组的基础上加服肾复康胶囊，5 粒/次，3 次/d。4 周为 1 个疗程，两组患者均治疗 3 个疗程。

1.4 临床疗效评定

参照 2002 年国家中医药管理局制定的《中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则》拟定^[5]。临床控制：尿常规检查蛋白转阴性，24 h Pro 正常；尿常规检查红细胞数正常，尿沉渣红细胞计数正常；肾功能正常。显效：尿常规检查尿蛋白减少 2 个“+”，或 24 h Pro 减少 $\geq 40\%$ ，红细胞减少 ≥ 3 个/HP 或 2 个“+”，或尿沉渣红细胞计数检查减少 $\geq 40\%$ ，肾功能正常或基本正常。有效：常规检查尿蛋白减少 1 个“+”，或 24 h Pro 减少 $< 40\%$ ；红细胞减少 < 3 个/HP 或 2 个“+”，或尿沉渣红细胞计数检查减少 $< 40\%$ ，肾功能正常或有改善。无效：临床表现与上述实验室检查均无改善或加重者。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观测指标及检测方法

分别于治疗前后留取清洁中段尿，采用尿液干化学分析仪法测两组患者 24 h Pro、尿红细胞计数 (RBC) 及尿 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ -MG)；清晨抽空腹静脉血采用全自动生化分析仪法测肾功能指标 Scr

和尿素氮 (BUN) 及血脂四项三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL)。

1.6 安全性指标观测

治疗期间监测体温、呼吸、脉搏、血压。治疗前后检测血、尿、大便常规、肝肾功能、心电图等，观察两组患者在治疗过程中有无头晕、头痛、恶心、呕吐、过敏等不良反应发生。

1.7 统计学方法

用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计量资料采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床控制 9 例，显效 13 例，有效 11 例，总有效率 84.62%，治疗组临床控制 14 例，显效 16 例，有效 7 例，总有效率 94.87%；两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，结果见表 1。

2.2 两组治疗前后检测指标的比较

治疗后，两组患者的 24 h Pro、RBC、 $\beta 2$ -MG、BUN 和 Scr 水平均较同组治疗前显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)，且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，结果见表 2。

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	39	9	13	11	6	84.62
治疗	39	14	16	7	2	94.87*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗前后尿液检查和肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 2 Comparison on urinalysis and renal function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	尿液检查			肾功能	
		24 h Pro/g	RBC/(个·HP ⁻¹)	$\beta 2$ -MG/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	1.39 $\pm$ 0.47	15.28 $\pm$ 4.25	177.15 $\pm$ 90.81	6.67 $\pm$ 2.84	141.97 $\pm$ 13.11
	治疗后	0.86 $\pm$ 0.19*	10.66 $\pm$ 3.72*	145.80 $\pm$ 89.37*	4.55 $\pm$ 2.51*	127.22 $\pm$ 10.72*
治疗	治疗前	1.41 $\pm$ 0.61	17.26 $\pm$ 4.21	178.19 $\pm$ 90.72	7.09 $\pm$ 3.10	133.22 $\pm$ 10.64
	治疗后	0.52 $\pm$ 0.22*▲	6.28 $\pm$ 3.44**▲	103.54 $\pm$ 87.33**▲	3.58 $\pm$ 2.15**▲▲	102.13 $\pm$ 12.53*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.3 两组治疗前后血脂的比较

治疗后两组患者的 TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前显著降低, 但 HDL-C 水平明显升高,

同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且治疗组指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 结果见表 3。

表 3 两组治疗前后血脂的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

Table 3 Comparison on blood lipid between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=39$)

组别	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.39±0.47	1.83±0.25	1.08±0.29	3.23±0.20
	治疗后	5.56±0.69*	1.56±0.22*	1.12±0.20	2.64±0.22*
治疗	治疗前	6.29±0.64	1.76±0.21	1.06±0.19	3.12±0.14
	治疗后	4.22±0.42* [▲]	1.38±0.14** [▲]	1.35±0.25* [▲]	2.18±0.17* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.4 安全性评价

治疗过程中, 两组患者均未出现因治疗引起的主观不适, 并于治疗后查三大常规, 肝功能、心电图等均无明显异常。两组治疗过程中均未出现严重的不良反应。

3 讨论

慢性肾小球肾炎属中医学“水肿”、“虚劳”、“腰痛”等范畴。其发生主要是外邪伤及日久, 脏腑功能虚损, 尤其是脾肾虚损所致, 或体虚复感外邪而发^[7]。本病病程长, 病理类型复杂, 且大多数病因不明, 因此西医治疗方案仅凭临床症状在某种程度上有一定盲目性^[7]。由于病情的非急迫性, 有时患者对治疗的依从性差, 常出现药物的副作用大于药物的益处, 一旦发现, 肾脏损害已经较重。降压治疗是慢性肾小球肾炎过程中的重要环节, 但降压药物的选用及降压目标都是一个复杂的问题, 限盐、安定剂、利尿剂、血管调节剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂等如何配合更有利仍在不断探索中^[8]。中医治疗方案在本病中有一定优势, 坚持合理的辨证施治, 常可使病情长期稳定。对不同病理类型都可取得微观疗效, 但单纯中医方案降压治疗常不能达到理想疗效, 应中西医结合治疗^[9]。

贝那普利为血管紧张素转换酶抑制剂类药物, 有扩张出球小动脉的作用, 可降低肾小球毛细血管内的压力, 从而在一定程度上延缓肾衰竭的发生, 并能抗纤维化^[10]。肾复康胶囊主要组成药味是土茯苓、槐花、白茅根、益母草、藿香, 具有清热利尿、益肾化浊的功效, 用于热淋涩痛、急性肾炎水肿、慢性肾炎急性发作。肾复康胶囊对角叉菜胶大鼠足

跖肿胀有抑制作用, 0.363、0.726、1.452 g/kg 肾复康胶囊可降低血清、尿液中 NO 水平。肾复康抑制体内 NO 水平可能是与其治疗肾炎有效的可能机制^[11]。李锐等^[12]用 10.8、5.4、2.7 g/kg 肾复康治疗对阿霉素肾炎和小牛血清白蛋白性肾炎引起的尿蛋白排出增加, 血清总蛋白、白蛋白的降低, 血清胆固醇、肌酐、尿素氮的升高, 均有明显的抑制作用。病理检查提示肾复康对小牛血清白蛋白肾炎模型大鼠的肾小球系膜细胞和基质增生有明显抑制作用, 并能显著减轻间质、小管炎症。能显著抑制 T 淋巴细胞的转化, 显示出较好的增强非特异性免疫功能、抑制体液免疫和抑制细胞免疫功能的作用。结果显示肾复康对肾小球肾炎具有较好的治疗作用。

从 24 h 尿蛋白定量治疗前后的变化上分析, 肾复康胶囊联合贝那普利能显著降低患者尿蛋白定量, 疗效优于单用贝那普利组, 说明肾复康胶囊能够有效降低 24 h 尿蛋白定量, 对减轻蛋白尿对肾脏的损伤、延缓肾脏疾病的发展及提高临床疗效上有着重要的价值。血清血肌酐、尿素氮与肾脏功能密切相关, 尿 β_2 -微球蛋白为肾小管早期损伤的标志^[13], 观察肾复康胶囊对这些指标的影响, 可以判断其治疗肾小球肾炎肾损害的实际疗效。肾复康胶囊联合贝那普利能有效降低尿 β_2 -微球蛋白、血肌酐和尿素氮的趋势, 效果优于单用贝那普利, 因此能够减轻小分子蛋白对肾小管的损伤, 对于防止肾小管的萎缩、肾间质的纤维化及减轻肾脏进一步的损害起到了积极的治疗作用。高脂血症与肾脏损害关系密切, 它既是许多原发性肾病的常见临床表现, 其本身又参与了肾脏疾病的发生发展过程, 降脂治疗已成为研究防治慢性进行性肾损伤的重要部分^[14]。结

果显示,肾复康胶囊联合贝那普利有助于降低 TC、TG、LDL-C,升高 HDL-C,降脂作用可能为减少肾脏系膜区和小管间质中脂质蛋白的沉积,降低肾小球毛细血管袢内压,改善肾脏局部异常的血液流变学指标,延缓了肾损害的进程^[15]。

本研究证实,肾复康胶囊联合贝那普利能显著改善肾小球肾炎患者的临床症状,在减少尿蛋白定量、尿红细胞计数,降低血肌酐、血尿素氮等方面要优于单用西药贝那普利治疗,且未见严重不良反应,具有确切的临床应用价值,可用于慢性肾炎的辅助治疗。

参考文献

- [1] Kaliev R, Murkamilov I T, Fomin V V, *et al.* Effect of erythropoietin and its combination with hypoxic altitude chamber training on the clinical and functional manifestations of chronic glomerulonephritis [J]. *Ter Arkh*, 2014, 86(10): 40-46.
- [2] 姚源璋. 肾脏病诊治 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006, 14, 18.
- [3] 陈 娜. 肾复康胶囊联合免疫抑制剂治疗慢性肾小球肾炎 40 例 [J]. *中国药业*, 2012, 21(10): 79-80.
- [4] 原发性肾小球疾病分型与治疗诊断标准专题座谈会纪要. *中华内科杂志*, 1993, 32: 129.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [6] 崔 玲. 中西医结合内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社 1996: 526.
- [7] 姚源璋. 肾脏病诊治 [M]. 上海: 上海科学技术出版社 2006: 14-15.
- [8] Souqiyyeh M Z, Shaheen F A, Alsuwaida A, *et al.* Rituximab as a rescue therapy in patients with glomerulonephritis [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015 26(1): 47-55.
- [9] 王自敏. 中西医结合肾脏病诊疗学 [M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1995: 92.
- [10] 俞小凤. 贝那普利联合不同药物治疗慢性肾小球肾炎疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(10): 1204-1205.
- [11] 周玖瑶, 李 锐. 肾复康胶囊的抗炎作用与 NO 的关系研究 [J]. *广东药学*, 2002, 12(2): 43-46.
- [12] 李 锐, 曹建宏, 周玖瑶. 肾复康对大鼠实验性慢性肾炎的作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 1999, 16(3): 205-208.
- [13] Sedighi O, Abediankenari S, Omranifar B. Association between plasma Beta-2 microglobulin level and cardiac performance in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrourol Mon*, 2014, 7(1): e23563.
- [14] Yoon Y E, Choi K H, Lee K S, *et al.* Impact of metabolic syndrome on postdonation renal function in living kidney donors [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(2): 290-294.
- [15] Nishikawa K, Takahashi K, Okutani T, *et al.* Risk of chronic kidney disease in non-obese individuals with clustering of metabolic factors: a longitudinal study [J]. *Intern Med*, 2015, 54(4): 375-382.