

## · 临床研究 ·

## 骨化三醇联合贝那普利治疗膜性肾病的疗效观察

刘娜, 薛兰芬, 许静, 焦亚丽, 刘敏

石家庄市第一医院 肾内科, 河北 石家庄 050000

**摘要:** **目的** 研究骨化三醇联合贝那普利治疗膜性肾病的临床效果。 **方法** 选取2014年3月—2015年2月在石家庄市第一医院肾内科接受治疗的膜性肾病患者80例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1次/d, 若疗效不佳, 可增加至20 mg。治疗组在对照组治疗基础上口服骨化三醇胶丸, 0.25 μg/次, 1次/d。两组均连续治疗8周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后血清白蛋白、24 h尿蛋白、血浆纤维蛋白原、收缩压、舒张压的变化情况。 **结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为77.5%、90.0%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组24 h尿蛋白、血浆纤维蛋白原、收缩压、舒张压均显著降低, 血清白蛋白显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 骨化三醇联合贝那普利治疗膜性肾病具有较好的临床疗效, 可降低患者的尿蛋白和血压, 提高血清白蛋白, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 骨化三醇胶丸; 盐酸贝那普利片; 膜性肾病; 血清白蛋白; 24 h尿蛋白

**中图分类号:** R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)01-0029-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.007

## Clinical observation of calcitriol combined with benazepril in treatment of membranous nephropathy

LIU Na, XUE Lan-fen, XU Jing, JIAO Ya-li, LIU Min

Department of Nephrology, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of calcitriol combined with benazepril in treatment of membranous nephropathy. **Methods** Patients (80 cases) with membranous nephropathy in Department of Nephrology of the First Hospital of Shijiazhuang from March 2014 to February 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were *po* administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 mg/time, once daily. If the clinic effect was unsatisfactory, the dosage could be increased to 20 mg. The patients in the treatment group were *po* administered with Calcitriol Soft Capsules on the basis of control group, 0.25 μg/time, once daily. The patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy were evaluated, and the changes of serum albumin, 24 h urine protein, blood plasma fibrinogen, systolic pressure, and diastolic blood pressure in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.5% and 90.0%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, 24 h urine protein, blood plasma fibrinogen, systolic pressure, and diastolic blood pressure were significantly decreased, and serum albumin was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Calcitriol combined with benazepril has clinical curative effect in treatment of membranous nephropathy, and can reduce the urine protein and blood pressure of patients, also can increase serum albumin, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Calcitriol Soft Capsules; Benazepril Hydrochloride Tablets; membranous nephropathy; serum albumin; 24 h urine protein

收稿日期: 2015-09-18

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题

作者简介: 刘娜 (1978—), 主治医师, 研究方向是肾内科疾病的诊疗。Tel: 15832199318 E-mail: hblnsnk@163.com

膜性肾病是成人肾病综合征中最常见的一种,其特征性的病理学改变是肾小球毛细血管上皮侧可见大量免疫复合物沉积<sup>[1]</sup>,该沉积物只限于肾小球基底膜的上皮层侧,此反应可使肾小球基底膜增厚、肾小球过滤膜屏障受到破坏、足细胞受损,最终导致大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿等症状。国外文献报道,膜性肾病可引起 35%左右的白种人原发性肾病综合征,国内膜性肾病较国外低,但该病影响因素较多,临床上无针对此病的特异性治疗。膜性肾病自然病程差距较大,临床治疗尽量使患者病情延缓或缓解,给予以血管紧张转换酶抑制剂(ACEI)为基础的用药以减轻患者的尿蛋白量。本文探讨骨化三醇联合贝那普利治疗膜性肾病的临床疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月—2015 年 2 月在石家庄市第一医院肾内科接受治疗的膜性肾病患者 80 例,其中男性 41 例,女性 39 例;年龄 20~60 岁,平均年龄(45.6±7.3)岁;病程>3 个月。入选标准:24 h 尿蛋白定量<4.0 g,血浆白蛋白>30 g/L<sup>[2]</sup>,所有患者均签订知情同意书。入选者排除乙型肝炎病毒相关的肾炎、肿瘤、药物等所致各种继发性膜性肾病。

### 1.2 药物

骨化三醇胶丸由罗氏制药有限公司生产,规格 0.25 μg/粒,产品批号 1401231;盐酸贝那普利片由上海新亚药业闵行有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20131211。

### 1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中对照组男 21 例,女 19 例;年龄 20~59 岁,平均年龄(46.3±7.1)岁;病程 3~6 个月。治疗组男 20 例,女 20 例;年龄 21~60 岁,平均年龄(45.2±7.5)岁;病程 3~6 个月。两组患者的年龄、性别组成、病程、基线病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

根据患者情况予以抗血小板黏附药物、利尿药、降压药以及改善肾脏微循环的药物等非特异性治疗。对照组口服盐酸贝那普利片,10 mg/次,1 次/d,若疗效不佳,可增加至 20 mg。治疗组在对照组治疗基础上口服骨化三醇胶丸,0.25 μg/次,1 次/d。两组均连续治疗 8 周。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[3]</sup>

完全缓解:治疗后 24 h 尿蛋白量<0.5 g,血浆白蛋白>34 g/L,肾功能稳定;部分缓解:治疗后 24 h 尿蛋白量下降>50%,大于 30%,肾功能稳定;未缓解:与治疗前比较未缓解或症状不明显。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

### 1.5 观察指标

采用全自动化分析仪进行血清学检测,包括血清白蛋白、血浆纤维蛋白原;应用免疫比浊法测定 24 h 尿蛋白量;治疗前后测量血压的变化。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无食欲减退、头痛、呕吐、便秘、过敏等不良反应发生。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件对研究所得数据进行分析。计数资料以频数表示,比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解 15 例,部分缓解 16 例,未缓解 9 例,总有效率为 77.5%;治疗组完全缓解 22 例,部分缓解 14 例,未缓解 4 例,总有效率为 90.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组 24 h 尿蛋白、血浆纤维蛋白原、收缩压、舒张压均显著降低,血清白蛋白显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),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	完全缓解/例	部分缓解/例	未缓解/例	总有效率/%
对照	40	15	16	9	77.5
治疗	40	22	14	4	90.0*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

Table 2 Comparison on observational indexes in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	观察时间	血清白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	24 h 尿蛋白/g	血浆纤维蛋白原/(g·L <sup>-1</sup> )	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
对照	治疗前	32.78 ± 1.98	3.20 ± 0.50	5.45 ± 1.07	142.8 ± 9.7	88.7 ± 9.7
	治疗后	37.87 ± 2.00*	2.57 ± 0.30*	4.32 ± 0.65*	136.3 ± 10.9*	84.8 ± 8.7*
治疗	治疗前	33.67 ± 2.45	3.26 ± 0.60	5.45 ± 0.86	140.2 ± 12.9	89.7 ± 9.5
	治疗后	42.92 ± 1.65*▲	1.85 ± 0.20*▲	3.43 ± 0.54*▲	128.2 ± 7.8*▲	72.5 ± 8.6*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$  (1 mmHg=133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

### 2.3 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者均无食欲减退、头痛、呕吐、便秘、过敏等不良反应发生。

### 3 讨论

膜性肾病是肾小球基底膜的一个病理形态学诊断名词, 主要是由于肾小球毛细血管襻上皮侧可见大量的免疫复合沉淀物造成的。大多数成人患者以肾病综合征起病, 膜性肾病患者的临床自然病程差异较大, 大约 25% 的患者可自发缓解, 部分患者虽有程度不等的蛋白尿, 但肾功能长期保持稳定; 部分患者持续蛋白尿伴肾功能减退。因此, 膜性肾病的治疗一直存在较大的争议。目前不主张使用激素及免疫抑制剂进行治疗, 要积极降低尿蛋白、控制血压等。目前的研究表明, 两药联合使用能显著降低患者的尿蛋白、保护肾功能, 同时减少各种不良反应。

本文通过观察对比 80 例膜性肾病患者, 发现骨化三醇联合贝那普利治疗膜性肾病可以有效降低患者的尿蛋白、血压等症状, 对于缓解病人病情有重要意义。从两组肾病患者基本资料看在性别、年龄、病程、基线病情水平比较差异无统计学意义。经过治疗后, 两组患者的收缩压、舒张压均有所下降。贝那普利是一种非巯基的选择性 ACEI, 可以抑制肾素血管紧张素系统, 具有较好的降压效果及耐受性。骨化三醇是维生素 D<sub>3</sub> 重要的活性代谢产物之一, 近年来, 越来越多的研究表明, 维生素 D 缺乏与血压发病有关, 人体内的维生素 D 常以维生素 D<sub>2</sub> (又称骨化醇或钙化醇) 和维生素 D<sub>3</sub> (又称胆钙化醇或胆骨化醇) 的形式存在。无论哪种形式的维生素 D, 在人体内经过两次羟化生成生物学活性的化合物 25-羟维生素 D[25-(OH)D]。肾素-血管紧张素醛固酮系统 (RAAS) 在肾性高血压中起重要作用, 而 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可以抑制 RAAS, 降低血压、改善血管。

从两组临床疗效的比较可以看出, 对照组完全缓解 15 例, 部分缓解 16 例, 未缓解 9 例, 治疗组完全缓解 12 例, 部分缓解 11 例, 未缓解 5 例, 两组患者治疗效果均有不同程度的好转, 但是治疗组缓解程度明显优于对照组。蛋白尿是影响膜性肾病预后的危险因素, 降低蛋白尿是延缓肾衰竭的重要治疗措施之一<sup>[4]</sup>。骨化三醇可以通过抑制多聚二磷酸腺苷核苷酸聚合酶而发挥抗炎作用, 调节机体免疫功能, 有效降低尿蛋白<sup>[5]</sup>。大量研究表明, 两种药物联合应用具有协同作用, 能迅速减少膜性肾病的尿蛋白, 起到保护肾功能的作用。治疗后, 两组 24 h 尿蛋白、血浆纤维蛋白原、收缩压、舒张压均显著降低, 血清白蛋白显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。维生素 D 是调节体内钙平衡的主要激素, 其活性形式和骨化三醇的有效成分一样, 能有效地降低蛋白尿、控制高血压、保护足细胞、抑制系膜细胞增殖<sup>[6]</sup>。通过动物实验和临床研究发现, 该成分可以有效抑制分泌炎症因子<sup>[7]</sup>, 减少细胞外基质沉淀和免疫细胞增殖、抑制 RAAS 等起到保护肾脏的作用。ACEI 主要通过降低肾小球毛细血管的高压力、降低血压、减少蛋白尿、抑制炎症, 阻止肾小球硬化及肾小管间质纤维化, 发挥肾脏保护作用, 贝那普利作为第三代长效 ACEI, 疗效更为突出<sup>[8]</sup>, 对中等量以下尿蛋白膜性肾病患者的疗效较佳。

综上所述, 骨化三醇联合贝那普利治疗膜性肾病具有较好的临床疗效, 可以显著降低患者的尿蛋白和血压, 提高血清白蛋白, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] 苏佩玲. 121 例膜性肾病临床资料分析及 58 例膜性肾病治疗效果回顾分析 [D]. 广州: 广州中医药大学,

- 2014.
- [2] 管 音. 膜性肾病诊断和治疗的初步研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [3] 章友康, 李 英. 膜性肾病的诊断与治疗 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 2(1): 5-10.
- [4] 顾明颖, 向 芃, 魏 凯, 等. 初始保守治疗的特发性膜性肾病患者的临床调查和短期蛋白尿预后分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015(3): 211-215.
- [5] 朱晗玉, 张 冬, 耿文佳, 等. 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 治疗对早期糖尿病肾病相关炎症因子的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012(1): 12-14.
- [6] 翟翠云, 王洪光. 骨化三醇的临床应用与不良反应 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2008, 2(9): 69-72.
- [7] 刘天惠, 刘 建. 活性维生素 D 在慢性肾脏病中的作用 [J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1245-1248.
- [8] 吴运斗, 朱 厉, 李大勇, 等. 贝那普利联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的效果与安全性分析 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(14): 81-82.