

百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合症的临床研究

钟广芝¹, 胡鹏飞^{2*}

1. 荆州市中心医院 肾内科, 湖北 荆州 434020
2. 荆州市第一人民医院 内科, 湖北 荆州 434020

摘要: **目的** 探讨百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合症的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2016年3月在荆州市中心医院接受治疗的80例肾病综合症患者, 根据治疗方案的差别分为对照组(40例)和治疗组(40例)。两组患者均给予降压、利尿、降血脂等常规治疗。对照组静脉注射注射用环磷酰胺, 10 mg/kg加入250 mL生理盐水, 1次/月; 同时口服醋酸泼尼松片, 起始剂量为40 mg/d, 尿蛋白转阴后维持剂量为10 mg/d。治疗组在对照组基础上口服百令胶囊, 5粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗2个月。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白排泄率(UPE)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、人11去氢血栓烷B2(11-DH-TXB2)和高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为80.00%、95.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者Scr、BUN、24 h UPE、TC、TG、LDL-C明显降低, HDL-C显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组降低的更显著($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者IL-4、TNF- α 、11-DH-TXB2和HMGB1水平均较同组治疗前降低, 且治疗组降低的更显著($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合症疗效显著, 可明显改善患者肾功能, 减轻炎症反应, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 百令胶囊; 注射用环磷酰胺; 醋酸泼尼松片; 肾病综合症; 血尿素氮; 24 h尿蛋白排泄率; 白细胞介素-4; 肿瘤坏死因子- α ; 人11去氢血栓烷B2; 高迁移率族蛋白B1

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)07-1028-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.024

Clinical study on Corbrin Capsules combined with cyclophosphamide and prednisone acetate in treatment of nephrotic syndrome

ZHONG Guang-zhi¹, HU Peng-fei²

1. Department of Nephrology, Jinzhou Central Hospital, Jinzhou 434020, China
2. Department of Internal Medicine, Jinzhou First People's Hospital, Jinzhou 434020, China

Abstract: Objective To explore clinical efficacies of Corbrin Capsules combined with cyclophosphamide and prednisone acetate in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** Patients (80 cases) with nephrotic syndrome in Jinzhou Central Hospital from March 2015 to March 2016 were divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases) according to the different treatments. All patients were given conventional basic treatment with anti-hypertension, diuresis, lipid lowering, etc. The patients in the control group were iv administered with Cyclophosphamide for injection, 10 mg/kg added into 250 mL normal saline, once a month; And they were po administered with Prednisone Acetate Tablets followed by an initial dose of 40 mg/d, then the maintenance dose was 10 mg/d after urinary protein turning negative. The patients in the treatment group were po administered with Corbrin Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, clinical efficacies were evaluated. And Scr, BUN, 24 h UPE, TC, TG, LDL-C, HDL-C, IL-4, TNF- α , 11-DH-TXB2, and HMGB1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 95.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Scr, BUN, 24 h UPE, TC, TG, and LDL-C in two groups were obviously decreased ($P < 0.05$), and HDL-C was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These changes of blood lipid levels in the treatment group were more

收稿日期: 2016-01-27

作者简介: 钟广芝(1978—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为肾内、血液净化。Tel: 13872398120 E-mail: zg4340@163.com

*通信作者 胡鹏飞(1977—), 男, 副主任医师, 本科, 研究方向为内科。E-mail: 812007491@qq.com

significantly ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-4, TNF- α , 11-DH-TXB2, and HMGB1 in the two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and these observational indexes in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Corbrin Capsules combined with cyclophosphamide and prednisone acetate in treatment of nephrotic syndrome has a significant clinical efficacy, can improve the renal function, and relieve the inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Corbrin Capsules; Cyclophosphamide for injection; Prednisone Acetate Tablets; nephrotic syndrome; BUN; 24 h UPE; IL-4; TNF- α ; 11-DH-TXB2; HMGB1

肾病综合征是肾内科常见疾病,以低蛋白血症、蛋白尿、水肿及高脂血症为主要表现。机体抗凝、纤溶系统和血小板功能发生紊乱等常导致肾病综合征患者处于高凝状态,并引起肾脏损害进一步加重,严重影响预后^[1]。环磷酰胺具有抑制机体免疫反应、增加激素敏感性和抑制免疫复合物介导炎症反应等作用,可减轻肾小球滤过膜损伤^[2]。醋酸泼尼松具有减轻急性炎症的渗出、稳定溶酶体膜、减少纤维蛋白的沉着、降低毛细血管通透性而减少尿蛋白漏出等作用^[3]。百令胶囊具有增强细胞吞噬系统和体液免疫能力,使机体免疫水平提高,并可促进肾小管上皮细胞修复,使肾间质纤维化得以减轻,减少细胞外基质的沉积,保护肾小球膜电荷屏障,减少蛋白流失^[4]。本研究采用百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合征,取得了满意临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2015 年 3 月—2016 年 3 月在荆州市中心医院接受治疗的 80 例肾病综合征患者的临床资料,所有患者均符合肾病综合征诊断标准^[5]。其中男 43 例,女 37 例;年龄 15~45 岁,平均年龄(28.55±4.71)岁;病程 1~10 个月,平均病程(6.71±1.28)个月。

排除标准:对研究药物过敏者;狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、糖尿病肾病等继发性肾病综合征者;近期应用过对研究效果有影响的药物者;伴有精神疾病及不配合治疗者;未签署知情协议书者。

1.2 药物

注射用环磷酰胺由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 0.1 g/支,产品批号 150109;醋酸泼尼松片由成都利尔药业有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 150128;百令胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产,规格 0.2 g/粒,产品批号 20150217。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同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

15~44 岁,平均年龄(28.51±4.68)岁;病程 2~10 个月,平均病程(6.67±1.26)个月。治疗组男 22 例,女 18 例;年龄 16~45 岁,平均年龄(28.47±4.65)岁;病程 1~10 个月,平均病程(6.65±1.24)个月。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予降压、利尿、降血脂等常规治疗。对照组静脉注射注射用环磷酰胺,10 mg/kg 加入 250 mL 生理盐水,1 次/月;同时口服醋酸泼尼松片,起始剂量为 40 mg/d,尿蛋白转阴后维持剂量为 10 mg/d。治疗组在对照基础上口服百令胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.4 疗效评价^[6]

完全缓解:临床症状及体征全部消失,24 h 尿蛋白排泄率(UPE) < 0.3 g,血白蛋白(ALB) > 35 g/L,肾功能正常;部分缓解:临床症状及体征全部消失,0.3 g < 24 h UPE < 2 g,或 24 h UPE 总量下降超过 50%,肾功能正常;无效:临床症状及体征没有全部消失,24 h UPE > 2 g,肾功能正常或血肌酐(Scr)上升幅度 < 1/2 原有水平;恶化:肾功能损伤明显加重,Scr 上升幅度 > 1/2 原有水平。

总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

1.5 观察指标

采用全自动生化检测仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、Scr、血尿素氮(BUN)和 24 h UPE 水平;采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、人 11 去氢血栓素 B2(11-DH-TXB2)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的皮疹、出血、乏力及腹泻等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究中得到的数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续

变量分析使用 t 检验，率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床疗效比较

治疗后，对照组完全缓解 18 例，部分缓解 14 例，总有效率为 80.00%；治疗组完全缓解 26 例，部分缓解 12 例，总有效率为 95.00%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗后，两组患者 Scr、BUN 和 24 h UPE 均比同组治疗前明显降低 ($P < 0.05$)；但治疗组降低的更显著，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血脂变化情况比较

治疗后，两组患者 TC、TG、LDL-C 显著降低，HDL-C 显著升高，同组治疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；但治疗组血脂指标改善程度更显著，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组治疗前后 IL-4、TNF- α 、11-DH-TXB2 和 HMGB1 水平比较

治疗后，两组患者 IL-4、TNF- α 、11-DH-TXB2、

HMGB1 水平均降低，与治疗前相比，同组治疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标降低更显著，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗过程中两组患者均无皮疹、出血、乏力及腹泻等不良反应情况发生。

3 讨论

肾病综合征患者常因机体凝血、抗凝和纤溶系统失衡，脂质代谢紊乱、长期应用皮质激素和利尿等因素处于不同程度的高凝状态，易导致血栓等并发症发生，加重纤维化，严重时引发肾衰竭^[6]。所以，改善肾病综合征患者血液高凝状态，降低血液黏度对提高患者临床疗效是极为重要的。

环磷酰胺为非特异性细胞周期抑制药，具有抑制免疫反应、增加激素敏感性和抑制免疫复合物介导炎性反应等作用，进而减轻肾小球滤过膜损伤，并且还可抑制核酸合成，其烷化作用与糖皮质激素联合可减轻肾脏负担^[2]。醋酸泼尼松属于中效糖皮质激素类药物，能减轻急性炎症渗出，稳定溶酶体

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	无效/例	进展/例	总有效率/%
对照	40	18	14	7	1	80.00
治疗	40	26	12	2	0	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

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

组别	观察时间	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	24 h UPE/g
对照	治疗前	112.43 \pm 9.63	8.94 \pm 1.28	5.92 \pm 0.71
	治疗后	84.57 \pm 6.72*	7.42 \pm 0.76*	2.75 \pm 0.24*
治疗	治疗前	112.37 \pm 9.54	8.92 \pm 1.26	5.94 \pm 0.73
	治疗后	66.74 \pm 6.53* [▲]	6.34 \pm 0.73* [▲]	1.35 \pm 0.18* [▲]

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 两组血脂变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison on the changes of blood lipid between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	9.13 \pm 0.81	3.32 \pm 0.67	5.67 \pm 1.13	0.85 \pm 0.28
	治疗后	7.23 \pm 0.59*	2.16 \pm 0.38*	3.42 \pm 0.47*	1.36 \pm 0.52*
治疗	治疗前	9.17 \pm 0.83	3.35 \pm 0.72	5.69 \pm 1.16	0.83 \pm 0.26
	治疗后	4.21 \pm 0.54* [▲]	1.32 \pm 0.35* [▲]	2.26 \pm 0.42* [▲]	1.87 \pm 0.54* [▲]

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 IL-4、TNF- α 、11-DH-TXB2、HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)
 Table 4 Comparison on IL-4, TNF- α , 11-DH-TXB2 and HMGB1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	11-DH-TXB2/(μ g·L ⁻¹)	HMGB-1/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	125.72 \pm 34.41	184.12 \pm 32.16	57.66 \pm 9.37	28.69 \pm 6.51
	治疗后	87.68 \pm 16.25*	108.63 \pm 19.54*	27.36 \pm 5.47*	21.46 \pm 4.37*
治疗	治疗前	125.65 \pm 34.34	183.46 \pm 32.27	57.67 \pm 9.35	28.67 \pm 6.47
	治疗后	63.73 \pm 15.18* [▲]	83.47 \pm 17.53* [▲]	16.65 \pm 5.23* [▲]	15.35 \pm 4.32* [▲]

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

膜,减少纤维蛋白的沉着,降低毛细血管通透性,进而减少尿蛋白漏出。此外,尚可抑制慢性炎症中的增生反应,降低成纤维细胞活性,减轻组织修复所致的纤维化^[3]。百令胶囊主要成分为发酵的冬虫夏草菌粉,可增强细胞吞噬系统及体液免疫功能,促使机体免疫水平提高^[7]。并且百令胶囊具有雄性激素样作用,可促进蛋白质合成,降低血清中氮质和 Scr 水平,还可促进肾小管上皮细胞修复,使肾间质纤维化得以减轻,减少细胞外基质的沉积,保护肾小球膜电荷屏障,减少蛋白流失^[4]。

肾病综合征与炎症反应间存在着密切关系。研究表明^[8],肾病综合征发生与发展与 IL-4、TNF- α 等细胞因子有直接关系,可直接导致肾病综合征发生免疫性损伤。11-DH-TXB2 是血栓烷 B2 在体内主要代谢产物,而在体外则不能合成,其主要源于血小板产生的血栓素 A2,而在体外血小板的活化对其不产生影响,因此成为反映体内血小板活化程度的一个可靠指标^[9]。肾病综合征患者的血小板异常活化,引起血小板聚集和黏附,导致大量的血小板生长因子和血栓素 A2 的被释放,进而引起肾血管发生收缩,促进血液黏滞度增加,导致微血栓形成^[10]。HMGB1 是一种新型炎性因子,具有激活和催化炎性反应的作用,可促进内皮细胞活化,引起肝细胞损伤而导致炎症反应^[11]。本研究中,治疗后,对照组与治疗组治疗的总有效率分别为 80.00%、95.00%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者肾功能指标、血脂水平均有所好转,且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。同时两组患者 IL-4、TNF- α 、11-DH-TXB2、HMGB1 水平均较同组治疗前降低 ($P < 0.05$),并且治疗组这些指标具有更显著的降

低 ($P < 0.05$)。

综上所述,百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合征疗效显著,可明显改善患者肾功能,减轻炎性反应,抑制血小板活化、防止血栓形成、改善微循环,值得临床应用。

参考文献

- [1] 项淑英,韦秀珍,刑洪林.对肾病综合症过程中引起高凝状态的认识 [J].中国初级卫生保健,2005,19(8):92.
- [2] 王兴旺,陈敏珠,徐叔云.环磷酰胺的免疫药理作用 [J].中国病理生理杂志,1991,7(6):664-666.
- [3] 郝满良,甄大玲,单玉姣,等.糖皮质激素抗炎替代品药理作用的研究 [J].河北农业大学学报,2004,27(3):97-100.
- [4] 刘丽娟,马世尧,袁宝荣.百令胶囊的药理作用及临床应用 [J].中成药,2004,26(6):493-496.
- [5] 叶任高.中西医结合肾脏病学 [M].北京:人民卫生出版社,2003:208-248.
- [6] 叶任高,陈裕盛,方敬爱.肾脏病的诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):355-357.
- [7] 胡贤达,黄雪,王彪,等.冬虫夏草抗肿瘤及免疫调节作用的研究进展 [J].药物评价研究,2015,38(4):448-452.
- [8] Kim T, Jancel T, Kumar P, et al. Drug-drug interaction between isavuconazole and tacrolimus: a case report indicating the need for tacrolimus drug-level monitoring [J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(5): 609-611.
- [9] 刘高金.原发性肾病综合征患儿血浆 11 去氢血栓烷 B2 的测定及临床意义 [J].江苏医药,2002,28(8):607-609.
- [10] 何文兵,刘光陵.原发性肾病综合症的免疫致病机制探讨 [J].中国全科医学,2010,13(30):3461-3463.
- [11] 贺晓莉,程延娜,刘延.外周血高迁移率族蛋白-1 和 NF- κ B 在肾病综合症中的作用 [J].实用药物与临床,2016,19(4):461-464.