

黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察

张连云, 王树龙, 朱铁锤

新乡医学院第一附属医院 肾病风湿免疫科, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 观察黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的临床疗效。**方法** 选择新乡医学院第一附属医院2015年3月—2016年12月就诊的特发性膜性肾病患者86例,随机分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组患者餐前1 h口服他克莫司胶囊,0.05 mg/(kg·d),2次/d;同时口服醋酸泼尼松片,30 mg/d。治疗后患者在对照组的基础上口服黄葵胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。治疗后,观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者观察指标和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.39%、95.35%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量和总胆固醇水平显著降低,血清白蛋白明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者上述指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义。**结论** 黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病疗效明显,安全性较好,具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 黄葵胶囊; 他克莫司胶囊; 醋酸泼尼松片; 特发性膜性肾病

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1061-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.023

Clinical observation of Huangkui Capsules combined with tacrolimus and prednisone in treatment of idiopathic membranous nephropathy

ZHANG Lian-yun, WANG Shu-long, ZHU Tie-chui

Department of Nephrology and Rheumatism Immunity, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Huangkui Capsules combined with tacrolimus and prednisone in treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Methods** Patients (86 cases) with idiopathic membranous nephropathy in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from March 2015 to December 2016 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules 1 h before meals, 0.1 mg/(kg·d), twice daily; And they were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets, 30 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Huangkui Capsules on the basis of the control group, five grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and observational indexes and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.39% and 95.35% respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 24 h urine protein and total cholesterol were significantly decreased, but serum albumin was significantly increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And those indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between two groups. **Conclusion** Huangkui Capsules combined with tacrolimus and prednisone has a significant curative effect in treatment of idiopathic membranous nephropathy with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Huangkui Capsules; Tacrolimus Capsules; Prednisone Acetate Tablets; idiopathic membranous nephropathy

特发性膜性肾病是成人肾小球肾炎的常见类型,也是导致肾病综合症的主要原因,其病理特征为肾小球基底膜上皮侧免疫复合物沉积,临床主要表现为大量蛋白尿、高血压、高度水肿、低蛋白血

收稿日期: 2017-03-23

作者简介: 张连云 (1975—), 女, 河南新乡人, 副主任医师, 研究方向为肾病内科。Tel: 13569838192 E-mail: hnzhanglianyun@126.com

症,且具有病情进展缓慢、病程长、反复发作及预后较差等特点^[1]。该病最终可发展为终末期肾病,只能靠血液透析或肾移植治疗,不仅给患者带来痛苦,也增加患者家庭乃至整个社会的负担。特发性膜性肾病目前为止还没有比较有效的治疗方法。有报道称他克莫司和泼尼松对特发性膜性肾病有较好的疗效^[2],能有效降低患者蛋白尿并增加血清清蛋白。他克莫司同样也是一种强效的免疫抑制剂,可以干扰钙依赖性后传导途径,达到抑制免疫的作用^[3]。糖皮质激素具有很强的抗炎和抑制免疫的作用,可以有效降低体内免疫复合物的生成,达到缓解特发性膜性肾病的作用^[4]。黄葵胶囊具有抗肾小球免疫复合物、降低蛋白尿、保护肾功能等作用^[5]。本研究通过观察黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效,为临床用药提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年3月—2016年12月在新乡医学院第一附属医院就诊的特发性膜性肾病患者86例,其中男51例,女35例;年龄30~71岁,平均年龄 (48.2 ± 5.7) 岁。

入选标准:经病理活检诊断为膜性肾病I期或II期;此次入院治疗为首次治疗;患者及家属被告知相关注意事项,同意并签署知情同意书。

排除标准:对治疗药物过敏,并经抗过敏治疗效果不佳者;近期有服用过肾毒性药物;伴有严重感染、恶性肿瘤、乙型肝炎、系统性红斑狼疮等疾病的患者;孕期女性患者;依从性差,不配合治疗和随访的患者。

1.2 药物

黄葵胶囊由江苏苏中药业集团股份有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号15011105、15121310;他克莫司胶囊由国药集团川抗制药有限公司生产,规格1 mg/粒,产品批号20150223;醋酸泼尼松片由天津力生制药股份有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号20150125。

1.3 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组(43例)和治疗组(43例),其中对照组男26例,女17例;年龄32~71岁,平均年龄 (48.8 ± 5.2) 岁;病理分型:I期23例,II期20例。治疗组男25例,女18例;年龄30~67岁,平均年龄 (47.3 ± 6.3) 岁;病理分型:I期26例,II期17例。两组患者一般资料比较差

异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、钙离子拮抗剂或 β 受体阻滞剂进行常规降压治疗。对照组患者餐前1 h口服他克莫司胶囊,0.05 mg/(kg·d),2次/d;同时口服醋酸泼尼松片,30 mg/d。治疗后患者在对照组的基础上口服黄葵胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解:患者24 h尿蛋白定量 <0.4 g,血清白蛋白恢复正常;部分缓解:患者24 h尿蛋白定量0.4~3.0 g,且减少量 $>$ 原先的50%;无效:患者24 h尿蛋白定量、血清白蛋白等未见明显改善,临床表现未得到缓解。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

收集患者24 h尿量,摇匀后取50 mL尿液送检,检测蛋白水平,计算出患者24 h尿蛋白量。抽取患者静脉血,采用自动生化分析仪检测患者血清白蛋白与总胆固醇。

1.6 不良反应

观察两组治疗过程中有无血糖、血肌酐和血压升高情况,以及腹泻、脱发、皮疹等药物不良反应。

1.7 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件对研究数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解12例,部分缓解23例,总有效率为81.39%;治疗组完全缓解18例,部分缓解23例,总有效率为95.35%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量和总胆固醇水平显著降低,血清白蛋白升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者上述指标显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中,治疗组患者不良反应发生率为25.6%,对照组不良反应发生率为23.3%,两组不良反应比较差异无统计学意义。见表3。

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	总有效率/%
对照	43	12	23	8	81.39
治疗	43	18	23	2	95.35*

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

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups

组别	n/例	24 h 尿蛋白定量/g		血清白蛋白/(g·L ⁻¹)		总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	7.13 ± 1.42	2.64 ± 0.73*	25.36 ± 4.12	29.95 ± 4.27*	7.61 ± 1.92	6.35 ± 0.54*
治疗	43	7.34 ± 1.27	1.05 ± 0.46*▲	24.78 ± 4.27	34.81 ± 5.29*▲	7.83 ± 1.73	5.01 ± 0.49*▲

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 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	血糖升高/例	血肌酐升高/例	血压升高/例	腹泻/例	脱发/例	皮疹/例	发生率/%
对照	43	3	2	1	1	2	1	23.3
治疗	43	2	3	2	2	1	1	25.6

3 讨论

特发性膜性肾病是导致成人肾病综合征的常见病因,有研究报道,特发性膜性肾病占原发性肾小球肾炎的 9.89%,占患者肾病综合征病因的 22%~33%^[7],且男性多于女性。病理特征为大量免疫复合物沉积在肾小球基底膜上皮侧,使肾小球基底膜增厚、损害细胞功能,导致患者肾小球滤过膜的屏障作用破坏从而使大量蛋白质从肾脏排出,进一步导致患者低蛋白血症、高血压、高血脂、高度水肿。特发性膜性肾病的病因现在还不明确,有研究发现免疫系统性疾病、环境因素、药物等都可能致病^[8-9]。特发性膜性肾病患者早期病情可能自行缓解也可能保持稳定,但也有较大可能发展为终末期肾病,国外有研究发现患者持续的蛋白尿是导致患者进入终末期肾病的主要危险因素^[10],所以现在治疗的目的是有效控制蛋白尿,转归或延缓肾功能的恶化。

现在对于特发性膜性肾病的治疗方法不一,存在较大的争议。有研究发现他克莫司能够有效的降低患者尿蛋白,保护肾功能^[11]。他克莫司通过与 T 细胞胞质蛋白质结合达到抑制钙调磷酸酶活性的效果,进而抑制多种炎症介质和细胞因子的产

生,最终达到抑制体液免疫和细胞免疫的作用,防止免疫复合物的生成和沉积,起到降低蛋白尿、保护肾功能的作用^[12]。糖皮质激素可以抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理,小剂量抗原达到抑制细胞免疫的效果,大剂量可通过抑制浆细胞和抗体的生成而达到抑制体液免疫的作用,患者体内抗原抗体复合物生成减少而达到缓解特发性膜性肾病的作用^[12-13]。在本研究中,治疗后对照组患者 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、总胆固醇均较治疗前明显好转,提示他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病疗效确切。

中医学认为特发性膜性肾病引起的尿浊、水肿是由于脾、肺、肾功能失调有关,发病机制为外邪侵袭、精气外泄,肃将失司、湿热壅盛。治疗上主要是以扶正祛邪、清热化湿、补气益肾为主。黄葵胶囊的主要成分为金丝桃苷、杨梅黄素、槲皮素等 5 种黄酮类化合物,具有清利湿热、解毒消肿的作用。临床研究发现,黄葵胶囊具有抗肾小球免疫炎症反应、清除免疫复合物、降低蛋白尿、保护肾功能及降血脂的作用^[14]。

在本研究中,治疗后治疗组患者的观察指标缓解程度均显著优于对照组,治疗效果和患者满意度

明显高于对照组,提示黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松能增加治疗的效果。两组患者治疗过程中出现的不良反应均可逆,仅有1例患者血肌酐升高后未恢复,可能与他克莫司引起的慢性间质性肾炎所致的肾功能损害有关。

综上所述,黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病疗效显著,未明显增加药物不良反应,具有临床推广价值。

参考文献

- [1] 洪 艳. 特发性膜性肾病发病机制研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(8): 1379-1380.
- [2] 魏 林, 傅 奕, 李亚宁, 等. 他克莫司联合小剂量泼尼松龙治疗特发性膜性肾病的临床疗效观察 [J]. 当代医学, 2015, 21(35): 145-146.
- [3] 杨 梦, 左笑丛, 汪江林, 等. 他克莫司药效学研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 90-95.
- [4] Zhang L, Li P, Xing C Y, *et al.* Efficacy and safety of abelmoschus manihot for primary glomerular disease: a prospective, multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1): 57-65.
- [5] 胡桂才, 黄 兰, 赵亚娟, 等. 黄葵胶囊对特发性膜性肾病患者ET-1及PAI的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(4): 346-347.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南肾脏病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [7] 杨 柳, 刘东伟, 刘章锁. 膜性肾病流行病学研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(3): 229-232.
- [8] 顾明颖, 顾乐怡. 特发性膜性肾病动物模型及发病原因的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(5): 461-463.
- [9] Kao L, Lam V, Waldman M, *et al.* Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 291-301.
- [10] Bazzi C, Rizza V, Casellato D, *et al.* Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1): 74.
- [11] 刘泽珏. 他克莫司治疗老年激素抵抗型肾病综合征的临床效果观察 [J]. 当代医学, 2014, 20(4): 136-137.
- [12] He L, Peng Y, Liu H, *et al.* Treatment of idiopathic membranous nephropathy with combination of low-dose tacrolimus and corticosteroids [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(3): 564-571.
- [13] 招玉龙, 王云霞, 吴 春. 他克莫司治疗老年激素抵抗型肾病综合征的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1266-1268.
- [14] 李 鑫, 蔡兰英, 党毓起. 黄葵胶囊联合用药治疗肾性蛋白尿的临床研究进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(8): 109-112.