

## 注射用红花黄色素联合环孢素 A 和泼尼松治疗老年膜性肾病的临床研究

郝海英

邯郸市中心医院 肾内二科, 河北 邯郸 056000

**摘要:**目的 探讨注射用红花黄色素联合环孢素 A 和泼尼松治疗老年膜性肾病的临床疗效。方法 选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月在邯郸市中心医院进行治疗的老年膜性肾病患者 98 例, 依据用药的差别分成对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)。对照组口服醋酸泼尼松片, 0.5 mg/(kg·d), 2 次/d, 同时口服环孢素软胶囊, 2 mg/(kg·d), 2 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用红花黄色素, 100 mg 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d。两组患者均治疗 4 周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者相关指标和血清指标。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 81.63%, 显著低于治疗组的 95.92%, 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 (24 h UTP)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、总胆固醇 (TC) 和三酰甘油 (TG) 水平均明显降低, 而血清白蛋白 (ALB) 明显增高, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组上述指标改善程度显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清基质金属蛋白酶抑制因子-1 (TIMP-1) 水平降低, 而基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平增高, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组比对照组改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用红花黄色素联合环孢素 A 和泼尼松治疗老年膜性肾病效果显著, 可明显改善患者肾功能, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用红花黄色素; 环孢素软胶囊; 醋酸泼尼松片; 膜性肾病; 血肌酐; 尿素氮; 基质金属蛋白酶抑制因子-1

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1726-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.029

## Clinical study on Safflower Yellow for injection combined with cyclosporine and prednisone in treatment of senile membranous nephropathy

HAO Hai-ying

Department of NO.2 Nephrology, Handan Central Hospital, Handan 056000, China

**Abstract: Objective** To study the clinical efficacy of Safflower Yellow for injection combined with cyclosporine and prednisone in treatment of elderly senile membranous nephropathy. **Methods** Patients (98 cases) with membranous nephropathy in Handan Central Hospital from September 2015 to September 2016 were divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets, 0.5 mg/(kg·d), twice daily, at the same time they were *po* administered with Cyclosporin Soft Capsules, 2 mg/(kg·d), twice daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Safflower Yellow for injection on the basis of the control group, 100 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the relative indexes and serum indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.63%, which was significantly lower than 95.92% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 24 h UTP, Scr, BUN, TC and TG levels in two groups were significantly decreased, but the serum ALB level was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the improvement of these indicators in the treatment group was significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the TIMP-1 level in two groups was significantly decreased, but the MMP-9 level was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Safflower Yellow for injection combined with cyclosporine and prednisone has significant clinical efficacy in

收稿日期: 2017-05-10

作者简介: 郝海英 (1971—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为肾病综合征诊治。Tel: 13283150888 E-mail: 18630009888@163.com

treatment of senile membranous nephropathy, can obviously improve the renal function, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Prednisone Acetate Tablets; Ciclosporin Soft Capsules; Honghua Huangsesu for injection; membranous nephropathy; Scr; BUN; TIMP-1

膜性肾病是导致成人发生肾病综合征的一个常见病因,是老年原发性肾病综合征(PNS)的常见病理类型,以肾小球毛细血管伴上皮侧可见大量免疫复合物沉积为病理性改变,临床上以大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症等为主要表现。老年膜性肾病还表现为肾功能衰竭、感染、高凝血症及血栓栓塞等并发症的发生率显著增高,严重影响患者的生命健康<sup>[1]</sup>。因此,积极有效的治疗措施对改善患者生命质量是极为重要的。泼尼松具有抗炎、抗过敏、抗风湿、免疫抑制作用<sup>[2]</sup>。环孢素A可对有效降低机体IL-1、IL-2等炎症因子的水平,促进肾小球基底膜的孔径选择性和电荷选择性增高,降低分流滤过,进而促使足突重建,最终减少蛋白尿产生<sup>[3]</sup>。注射用红花黄色素具有活血化瘀、通脉止痛、降脂、抗凝、改善肾微循环等作用<sup>[4]</sup>。因此,本研究采用注射用红花黄色素联合环孢素A和泼尼松治疗老年膜性肾病,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2015年9月—2016年9月在邯郸市中心医院进行治疗的98例老年膜性肾病患者为研究对象,其中男51例,女47例;年龄60~76岁,平均年龄(65.57±1.42)岁;病程1~38个月,平均病程(13.38±1.49)个月。

纳入标准:(1)98例患者均符合膜性肾病诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)年龄≥60岁;(3)尿蛋白>3.5 g/d;(4)签署知情同意书者。

排除标准:(1)继发性膜性肾病患者;(2)伴有严重肝肾功能障碍者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)对本研究药物过敏者;(5)伴有自身免疫系统疾病及血液系统疾病者;(6)伴有恶性肿瘤者;(7)伴有精神障碍不配合治疗者。

### 1.2 药物

醋酸泼尼松片由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号150806;环孢素软胶囊由Catalent Germany Eberbach GmbH生产,规格25 mg/粒,产品批号150804;注射用红花黄色素由浙江永宁药业股份有限公司生产,规格50 mg/支,产品批号150403。

### 1.3 分组及治疗方法

依据用药的差别分成对照组(49例)和治疗组(49例),其中对照组男26例,女23例;年龄62~76岁,平均年龄(65.59±1.44)岁;病程2~38个月,平均病程(13.47±1.55)个月。治疗组男25例,女24例;年龄60~76岁,平均年龄(65.51±1.38)岁;病程1~38个月,平均病程(13.43±1.52)个月。两组一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予低盐、低脂饮食等常规处置。对照组口服醋酸泼尼松片,0.5 mg/(kg·d),2次/d,同时口服环孢素软胶囊,2 mg/(kg·d),2次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用红花黄色素,100 mg加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均治疗4周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

完全缓解:治疗后患者24 h尿蛋白(24 h UTP)<0.3 g,血清白蛋白(ALB)>35 g,肾功能稳定;部分缓解:治疗后患者24 h UTP下降50%以上,血清ALB≥30 g,肾功能稳定;无效:治疗后患者24 h UTP下降<50%,血肌酐(Scr)上升超过基础值50%。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

### 1.5 观察指标

采用生化分析仪对两组患者治疗前后者24 h UTP、Scr、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及ALB水平进行检测;采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后血清基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)及金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。

### 1.6 不良反应

对两组治疗过程中可能出现的感染、消化道溃疡、过敏、高血压、胃肠道反应、转氨酶升高等药物相关不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 19.0进行数据分析。两组治疗前后24 h UTP、Scr、BUN、TC、TG、ALB、TIMP-1、MMP-9水平的检测选用 $t$ 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,缓解率的对比采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 12 例, 部分缓解 28 例, 无效 9 例, 总有效率为 81.63%; 治疗组患者完全缓解 18 例, 部分缓解 29 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.92%, 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 两组相关指标比较

治疗后, 两组患者 24 h UTP、Scr、BUN、TC 及 TG 水平均明显低于同组治疗前, 而血清 ALB 明

显增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组上述指标改善程度显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清指标比较

治疗后, 两组患者血清 TIMP-1 水平降低, 而 MMP-9 水平增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组比对照组改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

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	49	12	28	9	81.63
治疗	49	18	29	2	95.92*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 49$ )

Table 2 Comparison on relative indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 49$ )

组别	观察时间	24 h UTP/g	Scr/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	BUN/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TC/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	ALB/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	6.38 $\pm$ 1.34	113.47 $\pm$ 9.41	15.66 $\pm$ 3.49	8.65 $\pm$ 1.42	2.59 $\pm$ 0.73	21.48 $\pm$ 3.39
	治疗后	2.62 $\pm$ 0.31*	94.68 $\pm$ 6.85*	9.42 $\pm$ 1.31*	6.15 $\pm$ 1.17*	1.89 $\pm$ 0.27*	31.54 $\pm$ 4.57*
治疗	治疗前	6.37 $\pm$ 1.36	113.45 $\pm$ 9.37	15.63 $\pm$ 3.47	8.63 $\pm$ 1.47	2.57 $\pm$ 0.76	21.45 $\pm$ 3.36
	治疗后	1.25 $\pm$ 0.27* <sup>▲</sup>	84.25 $\pm$ 6.72* <sup>▲</sup>	7.15 $\pm$ 1.26* <sup>▲</sup>	4.37 $\pm$ 1.12* <sup>▲</sup>	1.22 $\pm$ 0.24* <sup>▲</sup>	37.42 $\pm$ 4.53* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serological markers between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	TIMP-1/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )		MMP-9/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	1 874.12 $\pm$ 346.53	1 147.35 $\pm$ 278.37*	64.35 $\pm$ 12.66	75.54 $\pm$ 11.16*
治疗	49	1 873.37 $\pm$ 346.45	1 123.41 $\pm$ 276.26* <sup>▲</sup>	64.37 $\pm$ 12.63	92.41 $\pm$ 13.12* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组出现并发感染 2 例, 过敏 3 例, 胃肠道反应 2 例, 消化道溃疡 2 例, 转氨酶升高 3 例, 高血压 1 例, 不良反应发生率为 26.53%; 治疗组出现并发感染 1 例, 过敏 2 例, 胃肠道反应 4 例, 消化道溃疡 1 例, 转氨酶升高 1 例, 高血压 2 例, 不良反应发生率为 22.45%, 两组比较差异没有统计学意义。

## 3 讨论

膜性肾病也称膜性肾小球肾炎, 病变以肾小球基底膜上皮细胞下弥漫的免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为主要病理特点, 临床上以肾病综合征或无症状性蛋白尿为主要表现, 该病具有病程反复、慢性迁延等特点, 若得不到及时治疗可引起肾功能衰竭、血栓栓塞等并发症形成, 对患者生活质量有着严重影响。所以, 积极有效的治疗措施对改善患

者生命质量极为重要。

泼尼松为肾上腺皮质激素类药,该药可减轻和防止组织对炎症的反应,从而减轻炎症的表现,并可抑制炎症细胞,包括巨噬细胞和白细胞在炎症部位的集聚,并抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放以及炎症化学中介物的合成和释放;具有防止或抑制细胞介导的免疫反应,延迟性的过敏反应,减少T淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性细胞的数目,降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力,并抑制白介素的合成与释放,从而降低T淋巴细胞向淋巴母细胞转化,并减轻原发免疫反应的扩展;可降低免疫复合物通过基底膜,并能减少补体成分及免疫球蛋白的浓度<sup>[2]</sup>。环孢素A为新型T淋巴细胞调节剂,能特异性地抑制T淋巴细胞,但并不抑制抑制性T淋巴细胞,反而促进其增殖,还可抑制B淋巴细胞的活性及选择性地抑制T淋巴细胞所分泌的白介素-2和 $\gamma$ -干扰素,也能减少单核、巨噬细胞分泌的白介素-1,该药还能阻滞细胞周期性G0/G1早期相中休止的淋巴细胞,能抑制体内抗移植抗体的产生而发挥抗排斥作用<sup>[3]</sup>。注射用红花黄色素能够通过抑制血管紧张素II的1型受体的表达而发挥降脂、抗凝、改善肾微循环等作用<sup>[4]</sup>。因此,本文采用注射用红花黄色素联合环孢素A和泼尼松治疗老年膜性肾病,取得了满意效果。

膜性肾病发生与发展的重要环节在于ECM的沉积<sup>[7]</sup>。而MMPs在促进ECM降解过程中有着重要作用。MMP-9为MMPs家族的一个重要成员,有着强大的降解基质活性,可降解包括胶原、层粘连蛋白和蛋白聚糖在内的几乎所有的ECM<sup>[8]</sup>。TIMP-1属于内源性分泌蛋白的一种,具有促进成纤维细胞、角蛋白细胞等多种细胞的生长,对MMPs具有抑制作用<sup>[9]</sup>。

本研究中,对照组的总有效率差为81.63%,治疗组为95.92%,两组比较差异具有统计学意义( $P <$

0.05)。治疗后两组患者24hUTP、Scr、BUN、TC和TG水平均明显低于同组治疗前,而血清ALB明显增高,且治疗组上述指标改善更显著( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血清TIMP-1水平降低,而MMP-9水平增高,但治疗组改善更明显( $P < 0.05$ )。说明注射用红花黄色素联合环孢素A和泼尼松治疗老年膜性肾病效果确切。

综上所述,注射用红花黄色素联合环孢素A和泼尼松治疗老年膜性肾病效果显著,可明显患者肾功能,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 940.
- [2] 方一脚, 王文荣, 王永钧. 不同剂量泼尼松龙和甲泼尼龙的效应机制及其合理应用 [J]. 中国临床医学, 2007, 14(2): 218-220.
- [3] 王维, 蔡银燕, 陈耀. 环孢菌素A的作用机制及临床应用 [J]. 海峡药学, 2007, 19(10): 103-105.
- [4] 陈培栋, 房利勤. 红花注射液和注射用红花黄色素药理作用研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 308-310.
- [5] 蒋秀杰. 现代肾脏病学 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2001: 407.
- [6] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病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] Thiolloy S, Halpern J, Holt G E, et al. Osteoclast-derived matrix metalloproteinase-7, but not matrix metalloproteinase-9, contributes to tumor-unduced osteolysis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16): 6747-6755.
- [8] 王建中, 陈香美, 师锁柱, 等. 基质金属蛋白酶-9和金属蛋白酶组织抑制物-1在IgA肾病肾组织中的表达 [J]. 中华内科杂志, 2002; 41(2): 75-78.
- [9] Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, et al. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum [J]. *FEBS Lett*, 1992, 298(1): 29-32.