

百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病的临床研究

王焕程, 刘佳

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: **目的** 观察百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病的临床疗效。**方法** 选取2015年6月—2016年12月在天津中医药大学第一附属医院老年病科就诊的56例痛风性肾病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各28例, 对照组患者口服别嘌醇缓释胶囊, 0.25 g/次, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服百令胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后两组患者尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血尿酸(UA)、24 h尿蛋白定量以及外周血淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为71.43%、89.29%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组BUN、Cr、UA和24 h尿蛋白水平均较治疗前降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述指标均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD^{3+} 、 CD^{3+}/CD^{4+} 、 CD^{3+}/CD^{8+} 和 CD^{3+}/CD^{16+56+} 升高, CD^{3+}/CD^{19+} 和 CD^{4+}/CD^{8+} 降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组外周血淋巴细胞亚群水平均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病具有较好的临床疗效, 可以明显改善患者的临床症状, 提高肾功能, 调节细胞免疫紊乱, 且安全性较好, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 百令胶囊; 别嘌醇缓释胶囊; 痛风性肾病; 尿素氮; 肌酐; 血尿酸; 24 h尿蛋白定量; 外周血淋巴细胞亚群

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)03-0646-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.044

Clinical study on Bailing Capsules combined with allopurinol in treatment of gouty nephropathy

WANG Huan-cheng, LIU Jia

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Bailing Capsules combined with allopurinol in treatment of gouty nephropathy. **Methods** Patients (28 cases) with gouty nephropathy in Department of Geriatric of First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from June 2015 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 28 cases. Patients in the control group were *po* administered with Allopurinol Sustained-release Capsules, 0.25 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Bailing Capsules, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and BUN, Cr, UA, and 24 h urine protein excretion, and peripheral blood lymphocytes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.43% and 89.29%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, BUN, Cr, UA, and 24 h urine protein excretion in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD^{3+} , CD^{3+}/CD^{4+} , CD^{3+}/CD^{8+} , and CD^{3+}/CD^{16+56+} in the treatment group were significantly increased, while CD^{3+}/CD^{19+} and CD^{4+}/CD^{8+} were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the peripheral blood lymphocytes indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with allopurinol has clinical curative effect in treatment of gouty nephropathy, can improve clinical symptoms and renal function, and regulate cellular immune disorders with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Bailing Capsules; Allopurinol Sustained-release Capsules; gouty nephropathy; BUN; Cr; UA; 24 h urine protein excretion; peripheral blood lymphocytes

收稿日期: 2017-10-24

作者简介: 王焕程, 男, 主治医师, 研究方向为中西医结合防治痛风病。Tel: (022)27432578 E-mail: 13802020852@163.com

痛风性肾病是由于尿酸产生过多或排泄减少形成高尿酸血症所致的肾脏病变,是痛风常见的临床并发症之一^[1]。随着人们生活水平的提高,饮食结构和生活方式的改变,我国高尿酸血症的患病率呈逐年上升的趋势。有研究显示血尿酸水平与蛋白尿的发生有关,血尿酸水平增高可加重肾脏损害^[2]。高尿酸血症不仅是慢性肾脏疾病新发的独立危险因素,也是促进其进展的独立危险因素^[3]。因此,早期、积极干预痛风性肾病,可以防止病情逐渐恶化进展为肾功能衰竭,极大提高患者的生活质量。现代医学治疗痛风性肾病的原则是避免摄入高嘌呤食物、避免应用可升高血尿酸的药物、适当碱化尿液、抑制尿酸生成、促进尿酸排泄^[3]。别嘌醇是抑制尿酸生成的代表性药物,其通过与次黄嘌呤、黄嘌呤竞争性地与黄嘌呤氧化酶结合,从而抑制尿酸的生成。别嘌醇可以降低痛风性肾病患者血清尿酸、血肌酐、尿素氮,提高临床治疗效果,改善患者临床症状,但易引起过敏反应^[4]。中医药治疗痛风性肾病具有独特的优势,根据病因病机通过辨证论治调理患者的整体状况,提高痛风性肾病的疗效,延缓病情的发展,修复受损的脏器^[5]。冬虫夏草是我国有两千多年历史的传统药用真菌,《药性考》记载:“冬虫夏草味甘性温,秘精益气,专补命门”。百令胶囊的原料是人工虫草菌丝体,其成分主要为腺苷、多种氨基酸、甘露醇、麦角醇、糖及多种维生素、微量元素等,药理作用涉及免疫调节、抗氧化、抗炎、抗纤维化、保护肾功能、辅助治疗肿瘤等^[6]。本研究采用百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病,取得了较好的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2015年6月—2016年12月在天津中医药大学第一附属医院老年病科就诊的56例痛风性肾病患者,其中男41例、女15例;年龄35~70岁,平均年龄(45.8±11.6)岁;病程5~13年,平均病程(7.0±1.8)年。

1.2 诊断标准

参照中华医学会风湿病学分会颁布的《2016中国痛风诊疗指南》^[1]以及中国医师协会肾脏内科医师分会颁布的《中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)》^[3]执行。诊断要点:(1)原发性痛风病史,治疗前全部患者血尿酸>420 μmol/L;(2)肾脏损伤(肾脏结构或功能异常)≥3个月,

伴或不伴估算的肾小球过滤(eGFR)下降,肾脏病理学检查异常或肾脏损伤(血、尿成分或影像学检查异常);(3) eGFR<60 mL/(min·1.73 m²),有或无肾脏损伤证据;(4)除外其他肾病、肿瘤放化疗或噻嗪类利尿药等所致的继发性高尿酸血症。

1.3 中医辨证标准

符合中华中医药学会肾病分会制定的《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[7]脾肾气虚证的诊断标准。(1)主症:面色无华,腰膝酸软,食欲不振;(2)次症:神疲乏力,下肢浮肿,口淡不欲饮,尿频或夜尿多;(3)舌脉:舌淡红,有齿痕,苔薄,脉细。

1.4 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合上述诊断标准及中医辨证标准者;(2)年龄18~70岁;(3)患者知情同意,志愿受试。

排除标准:(1)不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全者;(2)合并心脑血管、肝肾及造血系统等严重原发性疾病者;(3)妊娠或哺乳期妇女、精神病患者。

1.5 药物

别嘌醇缓释胶囊由黑龙江澳利达奈德制药有限公司生产,规格0.25 g/粒,产品批号14100903、14100904;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1505114、1601141。

1.6 分组及给药方法

采用随机、对照临床试验设计方法,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各28例。对照组男20例,女8例;年龄35~69岁,平均年龄(46.5±12.2)岁;病程5~10年,平均病程(6.8±2.2)年;治疗组男21例,女7例;年龄36~70岁,平均年龄(45.2±11.3)岁;病程6~13年,平均病程(7.1±1.9)年。两组患者在性别、年龄、病程方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均采用低嘌呤饮食,限酒,多饮水(每日2 000 mL以上),必要时口服碳酸氢钠片,使尿pH值保持在6.5左右。对照组患者口服别嘌醇缓释胶囊,0.25 g/次,1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服百令胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均治疗8周。

1.7 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(第2辑)》^[8]以及中华中医药学会肾病分会制定的《尿酸性肾病

的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[7]制定。临床控制:临床症状、体征消失,血尿酸降至正常,肾功能恢复或保持正常,尿液检查恢复正常;显效:临床症状、体征明显改善,血尿酸较前降低>20%,血肌酐、尿素氮保持正常或较原来下降50%以上,尿液检查较前显著改善;有效:临床症状、体征均有好转,20%<血尿酸较前降低<20%,20%<血肌酐、尿素氮保持正常或较原来下降<50%,尿液检查较前改善;无效:临床症状、体征改善不明显或无改善,血尿酸与治疗前无明显变化,血肌酐、尿素氮较原来下降<20%或病情恶化,尿液检查无改善或加重。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.8 观测指标

采用血液生化分析仪检测两组治疗前后肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)、24 h尿蛋白定量;分别于治疗前后清晨抽取两组患者外周血2 mL,采用流式细胞术检测患者外周血CD³⁺、CD³⁺/CD⁴⁺、CD³⁺/CD⁸⁺、CD³⁺/CD¹⁹⁺、CD³⁺/CD¹⁶⁺⁵⁶⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺。

1.9 不良反应

记录治疗过程中两组的不良反应发生情况,包括皮疹及胃肠道症状的发生情况。

1.10 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后差异采用配对 t 检验,组间

前后变化采用 t 检验;计数资料用频数进行统计描述,临床疗效采用等级资料非参数检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者临床控制6例,显效6例,有效8例,无效8例,总有效率为71.43%;治疗组患者临床控制12例,显效8例,有效5例,无效3例,总有效率为89.29%,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BUN、Cr、UA、24 h尿蛋白水平比较

治疗后,两组BUN、Cr、UA和24 h尿蛋白水平均较治疗前降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组上述指标均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组外周血淋巴细胞亚群比较

治疗后,对照组外周血淋巴细胞亚群水平与治疗前比较差异无统计学意义。治疗组CD³⁺、CD³⁺/CD⁴⁺、CD³⁺/CD⁸⁺和CD³⁺/CD¹⁶⁺⁵⁶⁺升高,CD³⁺/CD¹⁹⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组外周血淋巴细胞亚群水平均优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中均未出现皮疹、腹泻、恶心、呕吐等不良反应。

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	28	6	6	8	8	71.43
治疗	28	12	8	5	3	89.29*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组BUN、Cr、UA、24 h尿蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on BUN, Cr, UA, and 24 h urine protein excretion between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	UA/(μmol·L ⁻¹)	24 h尿蛋白定量/g
对照	28	治疗前	9.28±1.16	156.8±18.2	635.2±30.6	2.58±0.65
		治疗后	6.56±1.21*	110.2±16.5*	380.6±28.3*	1.45±0.46*
治疗	28	治疗前	9.56±0.98	165.7±20.3	648.7±35.7	2.67±0.48
		治疗后	5.36±0.76*▲	98.5±15.7*▲	336.9±27.6*▲	0.78±0.26*▲

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 两组外周血淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on peripheral blood lymphocytes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD ³⁺	CD ³⁺ /CD ⁴⁺	CD ³⁺ /CD ⁸⁺	CD ³⁺ /CD ¹⁹⁺	CD ³⁺ /CD ¹⁶⁺⁵⁶⁺	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	28	治疗前	58.26±2.23	26.34±3.58	20.45±3.23	12.68±1.14	16.26±1.12	2.23±0.26
		治疗后	60.18±4.34	27.81±5.56	21.62±3.46	13.12±1.52	15.97±1.34	1.98±0.18
治疗	28	治疗前	57.35±3.12	27.28±2.98	21.15±2.29	15.62±1.35	16.05±1.23	2.89±0.13
		治疗后	68.36±4.62* [▲]	33.32±3.03* [▲]	26.14±2.53* [▲]	10.05±1.23* [▲]	19.98±1.52* [▲]	1.13±0.17* [▲]

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

3 讨论

随着人们饮食结构的改变,痛风的发病率逐年上升,痛风性肾病发病率也随之呈上升趋势。高尿酸血症是痛风性肾病的发病基础,其导致肾损伤的机制主要是尿酸盐在肾组织中沉积,从而导致慢性肾间质肾炎,乃至肾脏纤维化或肾衰竭。现代医学治疗本病主要以碱化尿液、抑制尿酸生产、促进尿酸排泄为主。因为促进尿酸排泄的药物有诸多不良的药物反应,故临床多采用抑制尿酸生成药物,如别嘌醇等。

痛风性肾病主要临床表现为夜间尿多、水肿、高血压、血尿和肾区疼痛及血尿酸、尿素氮和血肌酐升高^[9]。血清胱抑素C和微量白蛋白/尿肌酐随着痛风性肾病的发生以及严重程度逐渐增高,是诊断痛风性肾病早期较敏感的指标^[10]。血尿酸是痛风性肾病发病、进展的基础,尿酸升高导致肾脏损伤,进而发展为痛风性肾病。痛风性肾病主要表现为肾功能不全,包括尿素氮、血肌酐的升高及蛋白尿,与疾病严重程度呈正相关。冬虫夏草是传统的名贵中药材,具有肝肾保护、免疫调节、抗真菌、抗寄生虫、肿瘤抑制、神经保护、降血糖等多重药理活性。百令胶囊是发酵冬虫夏草粉制成的胶囊,与天然虫草主要成分一致,具有补肺肾、益精气之功效。刘泽辉等^[11]研究表明百令胶囊治疗慢性肾衰确有疗效。本研究中治疗组降低痛风性肾病患者BUN、Cr、UA和24h尿蛋白的水平明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。且百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病总有效率达89.29%,优于对照组的71.43%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

环境和遗传因素共同影响着痛风的发生发展,然而免疫调节系统与痛风也有着紧密的关联^[12]。有学者认为“代谢-炎症-免疫”是痛风的主要发病机制,而且中医经典《金匱要略》对风湿病(痛风)

的诊治集中体现了上述机制^[13]。研究也显示,中医内外合治可以调控痛风患者的免疫、炎症方面的指标^[14]。外周血淋巴细胞亚群是反映机体细胞免疫功能的重要指标。淋巴细胞亚群分析对评估慢性肾脏病患者的免疫状态有重要意义,监测该指标可能对肾脏病的进展、并发症的发生有预测作用^[15]。临床研究显示,百令胶囊可以提高肾病综合征患者的细胞免疫功能^[16],同时也能有效地调节糖尿病肾病患者的细胞免疫功能^[17]。基础研究也表明,百令胶囊能有效降低IgA肾病大鼠尿蛋白及血脂水平,改善大鼠肾脏功能,调节大鼠免疫系统功能,改善大鼠炎症因子水平^[18]。此外,百令胶囊对环孢素A所致肾病大鼠免疫失调及低下具有调节和促进作用,且大剂量时的作用效果更明显^[19]。本研究结果显示,治疗组CD³⁺、CD³⁺/CD⁴⁺、CD³⁺/CD⁸⁺和CD³⁺/CD¹⁶⁺⁵⁶⁺升高,CD³⁺/CD¹⁹⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组外周血淋巴细胞亚群水平平均优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明百令胶囊可以调节痛风性肾病患者的细胞免疫功能,这可能是百令胶囊治疗痛风性肾病、提高临床治疗效果的重要机制之一。

综上所述,百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病具有较好的临床疗效,可以明显改善患者的临床症状,提高肾功能,调节细胞免疫紊乱,且安全性较好,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- [2] 陈慧勇, 臧秀娟, 马莉莉, 等. 上海市松江区成人血尿酸水平与肾脏损害的关系 [J]. 复旦学报: 医学版, 2013, 40(5): 562-567.
- [3] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版) [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1935.

- [4] 吴文英, 张如峰, 马凤英, 等. 别嘌醇治疗痛风性肾病疗效观察及血肌酐、尿素氮水平的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 170-171.
- [5] 杨秀飞, 黄传兵, 徐慧敏, 等. 中医辨治痛风性肾病的研究现状 [J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(3): 73-76.
- [6] 许惠娟, 李时悦. 百令胶囊的药理作用及其在肺部疾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20): 2777-2781.
- [7] 中华中医药学会肾病分会. 尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(1): 23-25.
- [8] 中药新药临床研究指导原则 [S]. 第2辑. 1995: 179-183.
- [9] 高清华. 痛风性肾病 48 例临床分析 [J]. 山东医药, 2011, 51(27): 68-69.
- [10] 陈光, 严培, 李发根, 等. 痛风性肾病患者血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白/尿肌酐测定的临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2012, 40(2): 365-366.
- [11] 刘泽辉, 张亚同, 胡欣. 百令胶囊治疗慢性肾衰有效性系统评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2): 37-42.
- [12] 张剑勇, 肖敏, 张薇, 等. 痛风免疫遗传学机制研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(10): 74-76.
- [13] 党万太, 周京国, 谢文光. 从《金匮要略》探讨痛风“代谢-炎症-免疫”发病机制 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2090-2093.
- [14] 宋倩, 刘健, 忻凌, 等. 基于关联规则挖掘痛风性关节炎中医内外合治对患者免疫、炎症等指标的影响 [J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(1): 9-13.
- [15] 王汉敏, 赵妍, 韩四萍. 淋巴细胞亚群分析在慢性肾脏病分期中的作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15): 2172-2174.
- [16] 戴春, 孙建红. 百令胶囊对肾病综合征 T 细胞亚群的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2000, 20(1): 72-73.
- [17] 李舒敏, 杨丕坚, 吕以培, 等. 百令胶囊对早期糖尿病肾病患者的血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 258-261.
- [18] 陈愷音, 梁玉梅, 黄安兰. 百令胶囊对改善 IgA 肾病大鼠免疫紊乱的效果研究 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(19): 5-6.
- [19] 田晓, 冯晓明. 不同剂量百令胶囊对环孢素 A 致肾病大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(6): 686-689.