

百令胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

何 艳, 郭爱莉, 陶晓岚

长江航运总医院 肾内科, 湖北 武汉 430010

摘要: **目的** 观察百令胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取长江航运总医院于2015年10月—2017年5月收治的112例慢性肾小球肾炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各56例。对照组口服氯沙坦钾片, 50 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊, 5粒/次, 3次/d。两组患者持续治疗3个月。比较两组治疗前后的临床疗效, 观察两组治疗前后肾功能、营养状态和血清 Lkn-1 和 VEGF 水平的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为 76.79% 和 92.86%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者血清总蛋白和白蛋白含量均较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组血清总蛋白和白蛋白含量均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组血清 Lkn-1 和 VEGF 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 Lkn-1 和 VEGF 水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎疗效显著, 同时能明显改善患者营养状态, 降低其血清 Lkn-1 和 VEGF 水平。

关键词: 百令胶囊; 氯沙坦钾片; 慢性肾小球肾炎; 营养状态; 白细胞介素 1; 血管内皮生长因子

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)04-0903-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.040

Clinical study on Bailing Capsule combined with losartan potassium in treatment of chronic glomerulonephritis

HE Yan, GUO Ai-li, TAO Xiao-lan

Department of Nephrology, Yangtze River Shipping General Hospital, Wuhan 430010, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Bailing Capsule combined with losartan potassium in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (112 cases) with chronic glomerulonephritis in Yangtze River Shipping General Hospital from October 2015 to May 2017 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 56 cases. Patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, 50 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Bailing Capsule on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy were evaluated, renal function, state of nutrition, and Lkn-1 and VEGF levels in serum in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 76.79% and 92.86%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Scr, BUN, and 24 h urine protein quantity levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Total protein and albumin levels in serum in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these levels were higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Lkn-1 and VEGF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And Lkn-1 and VEGF levels were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsule combined with losartan potassium has good effect in treatment of chronic glomerulonephritis, and can significantly improve

收稿日期: 2017-11-04

作者简介: 何 艳, 女, 肾内科, 副主任医师, 主要从事肾脏疾病的临床诊治工作。Tel: 13554390571 E-mail: 3294539807@qq.com

the nutritional status of patients and reduce the level of serum Lkn-1 and VEGF.

Key words: Bailing Capsule; Losartan Potassium Tablets; chronic glomerulonephritis; nutritional status; Lkn-1; VEGF

慢性肾小球肾炎是临床常见肾小球疾病,其发病隐匿、发生率高,主要临床表现有蛋白尿、血尿、水肿和高血压,多伴有不同程度的肾功能减退,同时呈缓慢持续进行性发展,最终引起终末期肾衰,严重威胁患者生命健康^[1]。目前,临床治疗慢性肾小球肾炎多以血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)为主,包括氯沙坦钾、缬沙坦和替米沙坦,不仅具有明显降压效果,还能减少蛋白尿,降低血尿酸含量,有效治疗慢性肾脏疾病^[2]。研究发现,百令胶囊作为补益剂,能发挥补肺肾、益精气之功效,具有提高机体免疫功能、耐缺氧和降血脂等多重肾保护作用,近年来逐渐用于治疗多种肾疾病,在调节肾脏功能、改善营养状态、减少毒副作用等方面疗效显著,备受学者们重视^[3]。本研究观察了百令胶囊联合氯沙坦钾对慢性肾小球肾炎患者营养状态及血清白细胞介素1(Lkn-1)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取长江航运总医院于2015年10月—2017年5月收治的112例慢性肾小球肾炎患者,其中男65例,女47例,年龄19~69岁,病程1~9年,病理类型:膜性肾病22例,系膜毛细血管性肾小球肾炎40例,系膜增生性肾小球肾炎50例。均符合《内科学》(第11版)^[4]中相关诊断标准,且中医诊断依据《中药新药临床研究指代原则(试行)》^[5]中有关诊断标准,临床症状表现为腰背酸痛、面色萎黄、面浮肢肿、容易感冒、少气无力,舌脉呈现舌质淡、舌苔白润、伴有齿印、脉细弱。

纳入标准:符合上述慢性肾小球肾炎的中西医诊断标准;年龄18~70岁;存在轻微肾功能损害,血肌酐(Scr) < 220 μmol/L;治疗前3个月内未应用免疫抑制剂或激素治疗;依从性良好;均自愿签订知情同意书。

排除标准:中、重度肾功能衰竭,或24 h尿蛋白定量 ≥ 3.5 g者;由于糖尿病、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等因素所致继发性肾炎者;合并心血管、造血系统、肝脏等严重原发性疾病者;认知障碍或精神疾病者;合并艾滋病、恶性肿瘤或严重感染者;孕妇或哺乳期妇女;对本研究治疗药物过敏者。

1.2 药物

氯沙坦钾片由北京双吉制药有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号20150412;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20150422。

1.3 治疗方法

随机将112例慢性肾小球肾炎患者分为对照组和治疗组,每组各56例。其中对照组男34例,女22例;年龄19~69岁,平均年龄(48.13 ± 6.44)岁;病程1~9年,平均病程(3.25 ± 0.43)年;病理类型:膜性肾病9例,系膜毛细血管性肾小球肾炎21例,系膜增生性肾小球肾炎26例。治疗组男31例,女25例;年龄20~68岁,平均年龄(47.69 ± 6.37)岁;病程1~8年,平均病程(3.09 ± 0.41)年;病理类型:膜性肾病13例,系膜毛细血管性肾小球肾炎19例,系膜增生性肾小球肾炎24例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规基础治疗,包括注意休息、低盐低脂优质蛋白饮食、控制感染、纠正贫血、抗凝、调节电解质平衡等。对照组在上述治疗基础上口服氯沙坦钾片,50 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者持续治疗3个月。

1.4 疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中相关标准^[5]。临床控制:水肿等症状和体征完全消失,肾功能恢复正常,Scr较治疗前显著降低,24 h尿蛋白定量 < 0.2 g;显效:水肿等症状和体征基本消失,肾功能恢复正常或基本正常,Scr较治疗前无变化或增加 < 50%,24 h尿蛋白定量降低 ≥ 50%;有效:水肿等症状和体征有明显好转,肾功能恢复正常或有所改善,50% ≤ Scr较治疗前增加 < 100%,25% < 24 h尿蛋白定量降低 < 50%;无效:水肿等症状和体征未缓解或加重,Scr较治疗前增加 ≥ 100%,24 h尿蛋白定量降低 ≤ 25%。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用全自动生化仪记录两组治疗前后肾功能,包括Scr、血尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量。统计两组治疗前后营养状态,于治疗前后清晨抽取两

组空腹 5 mL 外周血, 肝素抗凝, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清样本, 置于-80 °C 冰箱中保存待测, 采用全自动生化仪检测血清总蛋白和白蛋白水平。应用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后血清 Lkn-1 和 VEGF 水平。

1.6 不良反应

观察两组治疗期间呕吐、恶心、心悸、腹泻、皮疹等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 20.0 进行统计分析。计数资料行卡方检验; 计量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组内或组间比较行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 10 例, 显效 18 例, 有效 15 例, 总有效率为 76.79%; 治疗组临床控制 14 例, 显效 22 例, 有效 16 例, 总有效率为 92.86%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肾功能比较

治疗后, 两组 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量水平均显著低于对照组, 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 curative effect 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	56	10	18	15	13	76.79
治疗	56	14	22	16	4	92.86*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	24 h 尿蛋白定量/g
对照	56	治疗前	136.31 $\pm$ 18.44	7.96 $\pm$ 1.22	1.87 $\pm$ 0.34
		治疗后	109.52 $\pm$ 14.29*	6.59 $\pm$ 0.87*	1.42 $\pm$ 0.26*
治疗	56	治疗前	134.87 $\pm$ 18.16	8.13 $\pm$ 1.26	1.92 $\pm$ 0.35
		治疗后	87.23 $\pm$ 12.08* [▲]	5.04 $\pm$ 0.68* [▲]	1.10 $\pm$ 0.19* [▲]

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

2.3 两组营养状态比较

治疗后, 两组患者血清总蛋白和白蛋白含量均较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组血清总蛋白和白蛋白含量均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 Lkn-1 和 VEGF 水平比较

治疗后, 两组血清 Lkn-1 和 VEGF 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 Lkn-1 和 VEGF 水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现明显不良反应。

表 3 两组营养状态比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 56$)

Table 3 Comparison on nutritional status between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 56$)

组别	观察时间	总蛋白/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	白蛋白/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	56.21 $\pm$ 11.07	32.61 $\pm$ 6.73
	治疗后	62.33 $\pm$ 13.28*	37.59 $\pm$ 8.04*
治疗	治疗前	55.87 $\pm$ 10.92	33.12 $\pm$ 6.88
	治疗后	69.24 $\pm$ 14.70* [▲]	42.38 $\pm$ 9.15* [▲]

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

慢性肾小球肾炎的起始致病因素多是免疫介导炎症, 包括细胞免疫、体液免疫、原位免疫复合物

表4 两组血清 Lkn-1 和 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 56$)Table 4 Comparison on serum Lkn-1 and VEGF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 56$)

组别	观察时间	Lkn-1/(pmol·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	178.69±24.13	48.42±9.11
	治疗后	129.35±18.29*	37.57±6.85*
治疗	治疗前	175.94±23.76	47.89±9.02
	治疗后	71.60±14.33*▲	28.46±5.14*▲

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

或循环免疫复合物在肾小球上沉积,造成免疫细胞被激活,并合成分泌多种细胞因子,引起肾小球免疫性损伤,形成肾炎^[6]。相关研究证实,慢性肾小球肾炎患者的营养状态与肾脏疾病进展速度密切相关,可通过调节血清总蛋白和白蛋白含量,以改善机体营养状态^[7]。Lkn-1 作为趋化因子 CC 亚群的新成员,其与转录因子蛋白具有化学结合位点,能通过趋化激活单核/巨噬细胞,同时促进单核/巨噬细胞快速聚集于炎症部位,诱发炎症反应,加剧肾脏损伤程度^[8]。VEGF 是调节血管通透性的多功能性细胞因子,研究发现,IgA 肾病患者肾组织内 VEGF 表达量异常升高,增加了肾小球基底膜对于血浆蛋白的通透性,促进蛋白尿排泄量增加,且血清 VEGF 水平和 24 h 尿蛋白定量呈正相关^[9]。VEGF 能通过提高血管通透性来造成血浆蛋白外渗,改变细胞外基质,促进细胞黏附因表达,进而激活白细胞,上调多种活性物质含量,最终造成局部缺血,有利于新生血管出现^[10]。目前临床治疗慢性肾小球肾炎尚无特效药物,其治疗关键在于积极控制血压,故常采用 ARB 进行相关治疗^[11]。氯沙坦钾是近年来临床常用 ARB,不仅能选择性、竞争性地结合血管紧张素 II 受体 1,改善肾小球高代谢状态,有效降低肾小球内“三高”,还能通过增加肾小球滤过屏障孔径来调节肾小球滤过膜的选择通透性,发挥出减少尿蛋白作用,进而延缓肾脏疾病进展^[12]。但在单独应用氯沙坦钾治疗过程中,其不能有效改善慢性肾小球肾炎患者的炎症反应,治疗效果受限^[13]。

慢性肾小球肾炎归属于中医学“水肿”、“肾风”等范畴,《景岳全书·肿胀篇》所云:“凡水肿等证,乃肺脾肾三脏相干之病。盖水为至阴,故其本在肾;水化于气,故其标在肺;水惟畏土,故其治在脾”,指出水肿发生与肺脾肾 3 脏密切相关^[14]。现代中医

认为,本病多由于劳倦过度、饮食失调、情志不畅和感受外邪等,致使肺脾肾 3 脏虚损,出现肺失通调、肾失开合、脾失传输及膀胱气化不利,造成 3 焦水道不通,体内水钠潴留,水湿内停而泛滥于肌肤,引发诸症^[15]。本病病机以肾虚为本,涉及脾肺 2 脏,故在临床治疗中应采用补肾益肺、健脾益气为基本治疗原则。本研究所用百令胶囊是由发酵的冬虫夏草菌粉组成,能起到补肺肾、益精气之功效^[16]。药理研究表明,百令胶囊能保护肾小管 Na⁺-K⁺-ATP 酶,减少肾小管上皮细胞空泡变性及细胞坏死,抑制肾小球上皮细胞免疫复合物形成,发挥免疫双向调节作用,减少上皮细胞破坏,改善肾小管功能,从而有效抑制肾小管萎缩及间质纤维化等,有利于延缓肾功能恶化^[17]。另有相关报道证实,百令胶囊中多种氨基酸成分能直接参与机体代谢过程,在修复组织细胞损伤、恢复氮平衡、增强体质、改善免疫功能等方面具有明显效果^[18];所含腺苷成分能明显降低脂质过氧化物,增加过氧化歧化酶活性,迅速清除氧自由基,减轻肾脏的氧化损害,进而改善肾脏血液循环,同时抑制血小板聚集,降低尿蛋白排泄量,对调节患者肾功能具有重要意义^[19]。

本研究结果显示治疗组临床治疗总有效率显著高于对照组;两组 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量水平以及血清 Lkn-1 和 VEGF 水平均较治疗前显著降低,且治疗组上述指标显著低于对照组;两组血清总蛋白和白蛋白含量均较治疗前显著升高,且治疗组上述指标均显著高于对照组;两组患者治疗期间均未出现明显不良反应情况。提示对慢性肾小球肾炎患者给予百令胶囊联合氯沙坦钾治疗,能明显提高临床治疗总有效率,安全性好,可减小 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量水平,增加血清总蛋白和白蛋白含量,降低血清 Lkn-1 和 VEGF 水平,说明两药联合应用的疗效明显优于对照组。

综上所述,百令胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎,疗效显著,同时能明显改善患者营养状态,降低其血清 Lkn-1 和 VEGF 水平。

参考文献

- [1] 原艳玲,李 伟. 中医外治法治疗慢性肾小球肾炎研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(5): 738-740.
- [2] 孙殿波,刘碧坚. 氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的疗效分析 [J]. 吉林医学, 2013, 34(26): 5378-5379.
- [3] 刘春燕,陈云霞,苏俊平,等. 百令胶囊对糖尿病肾病

- 患者肾功能的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(1): 52-54.
- [4] 陈灏珠. 内科学 [M]. 第 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1986.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-163.
- [6] Hutton H L, Levin A, Gill J, *et al.* Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study [J]. *Bmc Nephrol*, 2017, 18(1): 95.
- [7] Stańczyk M, Miklaszewska M, Zachwieja K, *et al.* Growth and nutritional status in children with chronic kidney disease on maintenance dialysis in Poland [J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(1): 46-51.
- [8] Jamaluddin M, Yao Q, Chen C. Leukotactin-1 decreases the expression of endothelial tight and adherens junction proteins through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells [J]. *J Surg Res*, 2010, 158(2): 217-218.
- [9] 杨素霞, 陈宝平, 陈芳, 等. 不同严重程度 IgA 肾病患者血管内皮细胞生长因子和内皮缩血管肽-1 水平的变化及意义 [J]. 广东医学, 2015, 36(24): 3819-3822.
- [10] Donderski R, Szczepanek J, Domagalski K, *et al.* Analysis of relative expression level of VEGF (vascular endothelial growth factor), HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 α) and CTGF (connective tissue growth factor) genes in chronic glomerulonephritis (CGN) patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 38(1): 83-91.
- [11] 陈孜瑾. 血管紧张素 II 受体拮抗剂降蛋白尿及肾脏保护研究进展 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(5): 467-470.
- [12] 李雪, 张蓓茹, 杨旭, 等. 氯沙坦钾对慢性肾小球肾炎患者血清尿酸的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(6): 669-672.
- [13] Yao Y, Hildreth C M, Farnham M M, *et al.* The effect of losartan on differential reflex control of sympathetic nerve activity in chronic kidney disease [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(6): 1249-1260.
- [14] 蒋松, 郭术莲, 晋中恒, 等. 健脾固肾中药对脾肾气虚型慢性肾小球肾炎肾功能及炎症因子的影响 [J]. 四川中医, 2015, 33(12): 86-88.
- [15] 王剑飞, 王耀猷, 何萍, 等. 200 例慢性肾小球肾炎中医证候因子分析研究 [J]. 现代中医临床, 2016, 23(2): 24-28.
- [16] 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.
- [17] 黄艳芳. 百令胶囊对糖尿病肾病患者肾功能的影响观察 [J]. 海峡药学, 2015, 27(8): 105-106.
- [18] 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.
- [19] 杜渊, 杜浩昌, 李春庆, 等. 百令胶囊对维持性血液透析患者 30 例炎症与营养不良的观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(5): 428-430.