

## 肾肝宁胶囊联合他克莫司治疗肾病综合征的临床研究

徐 婧, 王冰月, 李春红, 董 昆, 王洪玲, 田 洁\*

天津市第三中心医院(天津市肝胆疾病研究所, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心) 肾内科, 天津 300170

**摘要:** **目的** 研究肾肝宁胶囊联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2019年4月天津市第三中心医院收治的100例肾病综合征患者为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 两组各50例。对照组口服他克莫司胶囊, 0.05 mg/(kg d), 使血药浓度维持在10 ng/mL; 治疗组在对照组基础上口服肾肝宁胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者持续治疗2个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的肾功能指标、血清炎性因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.00%、94.00%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者24 h尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者24 h尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白(CRP)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者TNF- $\alpha$ 、CRP水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 肾肝宁胶囊联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征具有较好的治疗效果, 可改善肾功能指标, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 肾肝宁胶囊; 他克莫司胶囊; 肾病综合征; 肾功能指标; 炎性因子

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)11-3647-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.032

## Clinical study on Shenganning Capsules combined with tacrolimus in treatment of nephrotic syndrome

XU Jing, WANG Bing-yue, LI Chun-hong, DONG Kun, WANG Hong-ling, TIAN Jie

Department of Nephrology, Tianjin Third Central Hospital (Tianjin Institute of Hepatobiliary Diseases; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells; Research Center of Artificial Cell Engineering Technology of Ministry of Health), Tianjin 300170, China

**Abstract: Objective** To study the efficacy of Shenganning Capsules combined with Tacrolimus Capsules in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** Patients (100 cases) with nephrotic syndrome in Tianjin Third Central Hospital from April 2016 to April 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were po administered with Tacrolimus Capsules, 0.05 mg/(kg d), maintained the blood concentration at 10 ng/mL. Patients in the treatment group were po administered with Shenganning Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and renal function indexes and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.00% and 94.00%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of 24 h urine protein, blood urea nitrogen, and blood creatinine in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the renal function 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, the levels of TNF- $\alpha$  and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenganning Capsules combined with Tacrolimus Capsules has clinical curative effect in treatment of nephrotic syndrome, can improve renal function index, and reduce inflammatory response, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shenganning Capsules; Tacrolimus Capsules; nephrotic syndrome; renal function index; inflammatory factor

收稿日期: 2019-07-14

作者简介: 徐 婧(1981—), 女, 天津人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为肾脏疾病和血液净化。E-mail: ddping0102@163.com

\*通信作者 田 洁, 女, 主任医师, 硕士。

肾病综合征主要是由于肾小球滤过功能发生异常导致, 从而引起血浆白蛋白和胶体渗透压降低, 导致水肿的发生<sup>[1]</sup>。该病具有易复发、病程长等特点, 目前临床上主要通过药物治疗来降低蛋白尿、减轻水肿<sup>[2]</sup>。他克莫司能够通过抑制 T 细胞活化因子从而阻断钙调神经磷酸酶的磷酸化过程, 使 B 细胞分泌的自身抗体减少, 起到免疫抑制的作用<sup>[3-4]</sup>。肾肝宁胶囊是由牛膝粉、育成蛹粉等组成, 具有扶正固本、补益肝肾的功效<sup>[5]</sup>。本研究选取天津市第三中心医院收治的 100 例肾病综合征患者为研究对象, 探讨肾肝宁胶囊联合他克莫司胶囊的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 4 月—2019 年 4 月天津市第三中心医院收治的 100 例肾病综合征患者为研究对象。其中男 61 例, 女 39 例; 年龄为 23~53 岁, 平均年龄为 (41.58±7.14) 岁; 病程为 6~30 个月, 平均病程为 (14.48±5.42) 个月。纳入标准: 患者符合肾病综合征的诊断标准<sup>[6]</sup>; 患者家属签订知情同意书。排除标准: 患有精神疾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾病等疾病。

### 1.2 药物

他克莫司胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产, 规格 0.5 mg/粒, 产品批号 151123、170418; 肾肝宁胶囊由广州白云山光华制药股份有限公司生产, 规格 270 mg/粒, 产品批号 151203、161223。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 两组各 50 例。对照组男 32 例, 女 18 例; 年龄为 23~52 岁, 平均年龄为 (41.64±7.18) 岁; 病程为 6~30 个月, 平均病程为 (14.55±5.46) 个月。治疗组男 29 例, 女 21 例; 年龄为 23~53 岁, 平均年龄为 (41.52±7.10) 岁; 病程为 6~30 个月, 平均 (14.41±5.38) 个月。两组患者一般资料比较无显著差异, 具有临床可比性。

两组患者均给予降血脂、利尿、降压等基础治疗。对照组口服他克莫司胶囊 0.05 mg/(kg d), 使血药浓度维持在 10 ng/mL; 治疗组在对照组基础上口服肾肝宁胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者持续治疗 2 个月。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>

治愈: 多次测定蛋白尿阴性, 尿蛋白定量 <0.2 g/24 h, 血白蛋白水平正常或接近正常水平 (血白

蛋白 >35 g/L), 肾功能正常, 肾病综合征表现完全消除; 好转: 多次测定尿蛋白定量 <1 g/24 h, 血白蛋白显著改善, 肾功能正常或接近正常, 或多次测定尿蛋白有所减轻, 尿蛋白定量 <0.3 g/24 h, 血白蛋白有改善, 肾功能好转; 无效: 尿蛋白、血清白蛋白水平与治疗前比较无大改变, 肾病综合征症状未消除, 肾功能无好转。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

## 1.5 观察指标

**1.5.1 肾功能指标** 使用全自动生化检测仪测定肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白水平。

**1.5.2 血清炎症因子水平** 治疗前后取患者空腹肘静脉血 5 mL, 取上清, 采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白 (CRP) 水平。

## 1.6 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较选用  $\chi^2$  检验, 计量资料比较选用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 16 例, 有效 25 例, 总有效率为 82.00%; 治疗组治愈 19 例, 有效 28 例, 总有效率为 94.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白、血尿素氮和肌酐水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者 24 h 尿蛋白、血尿素氮和肌酐水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生震颤、头痛 2 例, 贫血 1 例, 不良反应发生率为 6.00%; 治疗组发生率震颤、头痛 2 例, 贫血 1 例, 腹泻、恶心 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 5.00%。两组不良反应发生率差异无统计学意义。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	16	25	9	82.00
治疗	50	19	28	3	94.00*

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 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	血肌酐( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )		24 h 尿蛋白/g		血尿素氮( $\text{mmol L}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	121.45 $\pm$ 18.98	84.59 $\pm$ 11.85*	5.76 $\pm$ 0.84	2.62 $\pm$ 0.42*	9.14 $\pm$ 1.24	7.87 $\pm$ 0.97*
治疗	121.65 $\pm$ 18.89	63.78 $\pm$ 8.59* <sup>▲</sup>	5.74 $\pm$ 0.87	1.74 $\pm$ 0.31* <sup>▲</sup>	9.17 $\pm$ 1.26	6.58 $\pm$ 0.79* <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 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 3 Comparison on serum level of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	TNF- $\alpha$ ( $\text{pg mL}^{-1}$ )		CRP( $\text{mg L}^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	158.74 $\pm$ 19.76	113.59 $\pm$ 14.76*	116.49 $\pm$ 12.73	85.34 $\pm$ 8.69*
治疗	158.79 $\pm$ 19.78	98.65 $\pm$ 10.86* <sup>▲</sup>	116.58 $\pm$ 12.79	64.16 $\pm$ 7.36* <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

### 3 讨论

肾病综合征的具体发病机制尚不明确, 与机体细胞免疫功能紊乱联系密切, 具有复发率高、易反复、治愈率低等特点, 如果得不到完全治愈, 容易进展为慢性肾功能衰竭<sup>[8-9]</sup>。

他克莫司属于一种钙神经磷酸酶抑制剂, 能够通过抑制 T 细胞的活化因子将钙神经磷酸酶的磷酸化过程进行阻断, 从而减少 B 细胞分泌产生自身抗体, 起到免疫抑制的作用<sup>[10-11]</sup>。肾肝宁胶囊是由牛膝粉、育成蛹粉等组成, 具有扶正固本、补益肝肾的功效, 现代药理学研究表明其具有增强免疫、促进新陈代谢和同化蛋白等作用<sup>[12-13]</sup>。本研究采用肾肝宁胶囊联合他克莫司治疗肾病综合征, 经过治疗后, 治疗组临床疗效较高 ( $P < 0.05$ )。

肾病综合征的发生、发展与血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白的水平密切相关, 血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白的水平能够用于判断肾病综合征的严重程度<sup>[14]</sup>。本研究中, 治疗后两组 24 h 尿蛋白、血尿素氮和血肌酐水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组降低较大 ( $P < 0.05$ )。TNF- $\alpha$ 、CRP 属于急性时

相反应蛋白, 反映了机体炎症水平和组织损伤, 与肾病综合征的发生、发展密切相关<sup>[15]</sup>。治疗后两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组降低较大 ( $P < 0.05$ )。

综上所述, 肾肝宁胶囊联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征具有较好的治疗效果, 可改善肾功能指标, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] 杨乔焕. 小儿肾病综合征的流行病学特征和复发及复发的相关因素研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2013.
- [2] 周云枫, 管又飞. 肾病综合征高脂血症发病机制研究进展 [J]. 生理科学进展, 2008, 39(1): 67-70.
- [3] 高丹, 吴歌. 他克莫司和来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效比较 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 675-677.
- [4] 叶琨, 王浩宇, 徐珏, 等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床评估 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(9): 1500-1502.
- [5] 乔建芬, 张瑶琳, 颜帅. 肾肝宁胶囊联合来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 2091-2094.

- [6] 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.
- [7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 248-249.
- [8] 罗月中, 涂海涛. 难治性肾病综合征发病机制研究进展 [J]. 广东医学, 2010, 31(17): 2321-2324.
- [9] 郝静, 袁伟杰. 难治性肾病综合征的病因及治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6): 553-555.
- [10] 朱磊. 玉屏风颗粒联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 382-385.
- [11] 关欣, 郑红光, 霍平, 等. 他克莫司对难治性肾病综合征患者临床疗效的影响 [J]. 贵阳医学院学报, 2012, 37(5): 535-537.
- [12] 邱小宇, 刘振湘, 吴万文. 体外冲击波碎石术后肾肝宁胶囊对肾脏保护作用的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(11): 99-102.
- [13] 叶翠莲, 邢威. 肾肝宁胶囊治疗慢性肾功能衰竭患者的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(10): 121-122.
- [14] 胡君, 王春. 尿蛋白/肌酐、24 h 尿蛋白及肾功能指标检测在慢性肾病诊断中的临床价值探究 [J]. 中外医疗, 2018, 37(27): 180-182.
- [15] 宋留海, 马菊秀, 张晓凡. 高敏血清 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、纤维蛋白原与原发性肾病综合征的相关分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(28): 344-345.