

黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

林 静, 郭 敏, 郭伟杰, 杜跃亮*

漯河市中心医院 肾内科, 河南 漯河 462000

摘要: **目的** 探讨黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取2018年3月—2019年3月在漯河市中心医院治疗的94例慢性肾小球肾炎患者为研究对象,根据用药的差别分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组患者口服阿魏酸哌嗪片,200 mg/次,3次/d;治疗组在对照组基础上口服黄蛭益肾胶囊,5粒/次,3次/d。两组均经28 d治疗。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者24 h尿蛋白定量(24 h UPR)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)和尿RBC,血清可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1(sFlt-1)、溶酶体相关膜蛋白2(LAMP-2)、纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、白细胞介素-17(IL-17)、外周单个核细胞B7-1、重组组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平,以及APACHE II、PSQI和SF-36评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为80.85%和97.87%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者24 h UPR、Scr、BUN和尿RBC均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者24 h UPR、Scr、BUN和尿RBC显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清sFlt-1、LAMP-2、PAI-1、IL-17、B7-1水平均显著下降($P < 0.05$),而t-PA水平显著升高($P < 0.05$),且治疗组患者这些细胞因子水平显著好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者APACHE II评分、PSQI评分均明显降低($P < 0.05$),而SF-36评分明显升高($P < 0.05$),且治疗组患者APACHE II、PSQI和SF-36评分明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗慢性肾小球肾炎效果显著,可有效改善患者肾功能,提高患者生活质量,促进患者睡眠质量提高。

关键词: 黄蛭益肾胶囊;阿魏酸哌嗪片;慢性肾小球肾炎;24 h尿蛋白定量;血尿素氮;溶酶体相关膜蛋白2

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)01-0113-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.024

Clinical study on Huangzhi Yishen Capsules combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis

LIN Jing, GUO Min, GUO Wei-jie, DU Yue-liang

Department of Nephrology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huangzhi Yishen Capsules combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (94 cases) with chronic glomerulonephritis in Luohe Central Hospital from March 2018 to March 2019 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Piperazine Ferulate Tablets, 200 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huangzhi Yishen Capsules on the basis of the control group, 5 grains/times, three times daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 24 h UPR, Scr, BUN, RBC, and serum levels of sFlt-1, LAMP-2, PAI-1, IL-17, B7-1, t-PA, and APACHE II, PSQI, and SF-36 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.85% and 97.87%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h UPR, Scr, BUN and RBC in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of sFlt-1, LAMP-2, PAI-1, IL-17, B7-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but t-PA levels were significantly increased ($P < 0.05$), and these serum cytokines in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the APACHE II and PSQI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but SF-36 scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were

收稿日期: 2019-06-05

作者简介: 林 静, 主要从事肾内科工作。E-mail: linjing0503@126.com

*通信作者 杜跃亮, 主要从事肾内科工作。E-mail: 1104120356@qq.com

significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huangzhi Yishen Capsules combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis has significant effect, which can effectively improve the renal function, and improve the quality of life and sleep of patients.

Key words: Huangzhi Yishen Capsules; Piperazine Ferulate Tablets; chronic glomerulonephritis; 24 h UPR; BUN; LAMP-2

慢性肾小球肾炎是自身免疫性疾病的一种, 具有病程长、病因复杂、进展缓慢及病理类型多等特点, 临床上以蛋白尿、水肿及血尿等为主要表现, 若得不到有效控制, 随着病情进展可导致肾功能减退, 甚至发展为肾衰竭^[1]。临床对其治疗主要是防止、延缓肾功能减退, 改善临床症状, 防止并发症和提高生活质量^[2]。阿魏酸哌嗪具有抗凝、抗血小板聚集, 扩张微血管, 增加冠脉流量, 解除血管痉挛等作用^[3]。黄蛭益肾胶囊具有补气养阴、健脾益肾、化瘀利水等功效^[4]。因此, 本研究对慢性肾小球肾炎患者采用黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片进行治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 3 月在漯河市中心医院进行治疗的 94 例慢性肾小球肾炎患者为研究对象, 入组患者均符合慢性肾小球肾炎诊断标准^[5], 其中男 50 例, 女 44 例; 年龄 35~68 岁, 平均年龄 (47.32 ± 2.26) 岁; 病程 6~40 个月, 平均病程 (17.45 ± 1.26) 个月。

排除标准: (1) 过敏体质者; (2) 正在接受其他方案治疗者; (3) 伴有其他精神疾病者; (4) 伴有严重肝肾功能不全者; (5) 患有肾功能衰、尿毒症者; (6) 伴有恶性肿瘤及全身严重感染者; (7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

阿魏酸哌嗪片由湖南千金湘江药业股份有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 180205; 黄蛭益肾胶囊由雷允上药业集团有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 180208。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例), 其中对照组男 26 例, 女 21 例; 年龄 35~66 岁, 平均年龄 (47.25 ± 2.14) 岁; 病程 6~39 个月, 平均病程 (17.32 ± 1.14) 个月。治疗组男 24 例, 女 23 例; 年龄 35~68 岁, 平均年龄 (47.48 ± 2.35) 岁; 病程 6~40 个月, 平均病程 (17.57 ± 1.39) 个月。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义,

具有可比性。

对照组口服阿魏酸哌嗪片, 200 mg/次, 3 次/d; 治疗组在对照组基础上口服黄蛭益肾胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组均经 28 d 治疗。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈: 治疗后相关症状全部消失, 24 h 尿蛋白定量 (24 h UPR) 定量 < 1.5 g, 尿红细胞 (RBC) < 3 个/HP, 肾功能恢复正常; 显效: 治疗后相关症状显著消失, 24 h UPR 定量与尿 RBC 均较前减少 40% 以上, 肾功能也明显改善; 有效: 治疗后相关症状显著消失, 24 h UPR 定量与尿 RBC 均较前减少不足 40%, 肾功能有所改善; 无效: 未到达上述标准。

有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能指标 采用免疫散射比浊法检测 24 h UPR, 采用尿素酶速率法测定血尿素氮 (BUN) 水平, 采用酶动力学法测定血肌酐 (Scr) 水平, 进行尿常规检查评价尿 RBC。

1.5.2 血清细胞因子水平 空腹抽取肘静脉血 5 mL, 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 ELISA 法测定可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1 (sFlt-1)、溶酶体相关膜蛋白 2 (LAMP-2)、纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、白细胞介素-17 (IL-17)、外周单个核细胞 B7-1、重组组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 水平, 所有试剂盒均购于上海语纯生物科技有限公司, 均严格按照说明书就进行操作。

1.5.3 SF-36、APACHE II 和 PSQI 评分 SF-36 评分: 总分 100 分, 得分越高生活质量越好^[7]; APACHE II 评分: 总分为 0~71 分, 分值越高表示受检者的整体状况越差^[8]; PSQI 评分: 量表由 19 个自评条目和 5 个他评条目构成, 其中第 19 条自评条目和 5 个他评条目不参与计分, 故 18 个条目组成 7 部分, 按 0~3 等级计分, 总分 21 分, 得分越高表示睡眠质量越差^[9]。

1.6 不良反应

对药物相关的胃脘嘈杂不适、胃脘胀满、食欲下降等药物相关反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。两组肾功能水平,血清 sFlt-1、LAMP-2、PAI-1、IL-17、B7-1、t-PA 水平, SF-36 评分、APACHE II 评分、PSQI 评分的比较采用 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 9 例,显效 19 例,好转 10 例,无效 9 例,总有效率为 80.85%;治疗组治愈 11 例,显效 27 例,好转 8 例,无效 1 例,总有效率为 97.87%,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 UPR、Scr、BUN 和尿 RBC 均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者 24 h UPR、

Scr、BUN 和尿 RBC 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。

2.3 两组血清细胞因子水平比较

治疗后,两组患者血清 sFlt-1、LAMP-2、PAI-1、IL-17、B7-1 水平均显著下降,而 t-PA 水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者这些细胞因子水平显著好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 APACHE II、PSQI 和 SF-36 评分对比

治疗后,两组患者 APACHE II 评分、PSQI 评分均明显降低,而 SF-36 评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述评分明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 不良反应比较

两组在治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	9	19	10	9	80.85
治疗	47	11	27	8	1	97.87*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	24 h UPR/g	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	尿 RBC/(个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$)
对照	47	治疗前	1.96 $\pm$ 0.25	95.43 $\pm$ 3.67	7.85 $\pm$ 1.46	17.86 $\pm$ 2.38
		治疗后	1.57 $\pm$ 0.06*	81.62 $\pm$ 2.45*	6.42 $\pm$ 0.31*	9.75 $\pm$ 1.42*
治疗	47	治疗前	1.98 $\pm$ 0.23	95.47 $\pm$ 3.65	7.87 $\pm$ 1.42	17.84 $\pm$ 2.35
		治疗后	1.02 $\pm$ 0.04* Δ	71.24 $\pm$ 2.37* Δ	3.23 $\pm$ 0.27* Δ	5.12 $\pm$ 1.33* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	sFlt-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LAMP-2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PAI-1/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-17/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	B7-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	t-PA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	47	治疗前	31.97 $\pm$ 2.46	27.49 $\pm$ 3.58	42.79 $\pm$ 4.51	104.56 $\pm$ 14.41	21.76 $\pm$ 4.59	3.48 $\pm$ 1.18
		治疗后	13.34 $\pm$ 1.42*	10.57 $\pm$ 1.48*	35.84 $\pm$ 3.34*	76.75 $\pm$ 5.53*	12.65 $\pm$ 1.43*	5.37 $\pm$ 1.24*
治疗	47	治疗前	31.93 $\pm$ 2.48	27.47 $\pm$ 3.54	42.72 $\pm$ 4.47	104.52 $\pm$ 14.38	21.73 $\pm$ 4.56	3.45 $\pm$ 1.16
		治疗后	8.35 $\pm$ 1.36* Δ	7.32 $\pm$ 1.35* Δ	26.47 $\pm$ 3.25* Δ	23.36 $\pm$ 5.45* Δ	7.47 $\pm$ 1.38* Δ	8.62 $\pm$ 1.35* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组 APACHE II、PSQI 和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparisons on APACHE II, PSQI and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	APACHE II 评分	PSQI 评分	SF-36 评分
对照	47	治疗前	18.48 ± 2.46	9.94 ± 0.38	62.67 ± 4.52
		治疗后	8.72 ± 0.84*	3.64 ± 0.29*	81.85 ± 7.43*
治疗	47	治疗前	18.45 ± 2.42	9.92 ± 0.35	62.63 ± 4.49
		治疗后	5.63 ± 0.75*▲	1.43 ± 0.24*▲	92.48 ± 7.57*▲

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

慢性肾小球肾炎为免疫介导的肾脏损伤, 已成为我国导致终末期肾病的首要病因。糖皮质激素及细胞毒类药物等免疫抑制剂控制慢性肾小球肾炎蛋白尿的疗效显著, 但其毒副作用较大, 并存在全身免疫抑制而导致机会性感染的风险增加。中医药在调节免疫功能、减少免疫抑制剂所带来的代谢紊乱和抵抗力下降等方面有独特的作用。

阿魏酸哌嗪片具有抗凝、抗 PLT 聚集, 扩张微血管, 增加冠脉流量, 解除血管痉挛等作用^[10]。慢性肾小球肾炎在中医上属于“尿血”“水肿”“劳虚”等范畴, 因外邪入侵、脏腑功能虚弱引起^[11]。黄蛭益肾胶囊是由黄芪、紫河车、山药、水蛭、薏苡仁、枸杞子及玄参等制成的中药制剂, 具有补气养阴、健脾益肾、化瘀利水的功效^[4]。因此, 本研究对慢性肾小球肾炎采用黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片进行治疗, 获得了满意效果。

肾小球的滤过功能是肾脏的重要功能, 而肾小球的毛细血管有着特殊的功能, VEGF 作为机体内重要的一种生长因子, sFlt-1 则是 VEGF 受体的拮抗剂, 具有抑制 VEGF 的作用^[12]。LAMP-2 主要在中性粒细胞与内皮细胞表达, 其水平同 ANCA 相关性血管炎有着密切关系, 有研究指出该细胞因子在 ANCA 相关肾炎中显著增高, 是该病发生的高危因素^[13]。PAI-1 是反映肾脏血管损伤的一个指标, 其表达过高可加重肾小球毛细血管硬化, 也可加重血管内皮细胞损伤^[14]。IL-17 是 Th17 细胞分泌的早期炎症反应启动因子, 在机体炎症反应和自身免疫系统疾病中有着重要作用^[15]。B7-1 可表达于肾脏足突细胞, 在正常肾脏上是无表达的, 而在肾脏发生炎症、缺氧等状态下该因子则会高表达^[16]。t-PA 为肾脏保护因子, 在正常情况下 t-PA 与 PAI-1 处于平衡状态, 当平衡状态被打破后, 肾脏功能则会出现严重损害^[16]。本研究中, 治疗后治疗组血清 sFlt-1、

LAMP-2、PAI-1、IL-17、B7-1 水平明显低于对照组, 说明慢性肾小球肾炎采用黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗, 可有效改善机体细胞因子水平。此外, 治疗后, 对照组有效率为 80.85%, 显著低于治疗组的 97.87%。治疗后, 治疗组 24 h UPR、Scr、BUN 及尿 RBC 均明显低于对照组, 治疗组 APACHE II 评分、PSQI 评分和 SF-36 评分均明显好于对照组, 说明慢性肾小球肾炎采用黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗疗效确切。

综上所述, 黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗慢性肾小球肾炎效果显著, 可有效改善患者肾功能, 提高患者生活质量, 促进患者睡眠质量提高, 有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 章重, 贾汝汉. 慢性肾小球肾炎 [J]. 中国社区医师, 2015, 28(4): 22-23.
- [2] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 8-9.
- [3] 邓榕榕, 姚亮元, 向大雄. 阿魏酸哌嗪药理作用研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(11): 1575-1578.
- [4] 郝剑, 于为民. I~II 期特发性膜性肾病治疗方案中联合黄蛭益肾胶囊的临床效果 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(7): 620-621.
- [5] 葛永波, 徐永健主编. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 472-475.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 162-163.
- [7] 王素华, 李立明, 李俊. SF-36 健康调查量表的应用 [J]. 中国社会医学杂志, 2001, 18(1): 4-8.
- [8] Knaus W A, Draper E A, Wanger D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.
- [9] Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, et al. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep

- disorders [J]. *Sleep Medicine*, 2014, 15(4): 422-429.
- [10] 李永新, 尹青松. 肾炎四味片联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 790-793.
- [11] 杨红芽. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(6): 816-817.
- [12] 孙立, 闫冬, 原泉, 等. 血管内皮细胞生长因子可溶性受体1与慢性肾小球肾炎相关性研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(6): 469-471.
- [13] 翟英, 赵明, 李向东, 等. sFlt-1与LAMP-2在ANCA相关性肾炎患者血清中的表达水平及其相关性分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(12): 748-751.
- [14] 张欣, 赵子平, 郑承红. 纤溶酶原激活物抑制剂-1与肾损伤的相关性分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(4): 286-288.
- [15] 徐青青, 蔡露茜. IL-17、IL-6在狼疮性肾炎中的表达及与疾病活动度的关系 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(1): 38-41.
- [16] Navarro-Munoz M, Ibernón M, Perez V, *et al.* Messenger RNA expression of B7-1 and NPHS1 in urinary sediment could be useful to differentiate between minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adult patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(12): 3914-3923.
- [17] 周子鑫, 林丽婷. t-PA、PAI-1在慢性肾小球肾炎中的表达及意义 [J]. 福建医药杂志, 2005, 27(6): 163-164.