

大黄廑虫丸联合他克莫司治疗肾病综合征的临床研究

刘梦堃, 回亚男, 刘斌

天津中医药大学第一附属医院 功能检查科, 天津 300381

摘要:目的 探讨大黄廑虫丸联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征的临床疗效。方法 选取2018年5月—2020年3月在天津中医药大学第一附属医院就诊的92例肾病综合征患者,按照随机数字表法将92例患者分为治疗组和对照组,每组各有46例。对照组口服他克莫司胶囊,0.05 mg/(kg·d),2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服大黄廑虫丸,6 g/次,2次/d。两组治疗8周。比较两组的总有效率及24 h尿蛋白定量转阴时间、浮肿消失时间、尿量恢复时间,检测两组患者治疗前后血液流变学指标(血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原)和肾功能指标[血清白蛋白、24 h尿蛋白定量、肌酐(Scr)]水平。

结果 治疗后,治疗组患者的总有效率(93.48%)高于对照组(78.26%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的24 h尿蛋白定量转阴时间、浮肿消失时间、尿量恢复时间均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原水平均显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗后,治疗组血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原水平比对照组低($P < 0.05$)。治疗后,两组血清白蛋白水平显著升高,24 h尿蛋白定量、Scr水平显著降低($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清白蛋白水平比对照组高,24 h尿蛋白定量、Scr水平比对照组低($P < 0.05$)。**结论** 大黄廑虫丸联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征的临床疗效明确,可促进症状的恢复,改善血液流变学和肾功能,具有良好临床使用价值。

关键词: 大黄廑虫丸; 他克莫司胶囊; 肾病综合征; 血液流变学; 肾功能

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1355-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.014

Clinical study on Dahuang Zhechong Pills combined with tacrolimus in treatment of nephrotic syndrome

LIU Meng-kun, HUI Ya-nan, LIU Bin

Functional Examination Section, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Dahuang Zhechong Pills combined with Tacrolimus Capsules in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** Patients (92 cases) with nephrotic syndrome in the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from May 2018 to March 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules, 0.05 mg/(kg·d), twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dahuang Zhechong Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and 24 h urine protein quantitation negative time, edema disappearance time and urine volume recovery in two groups were compared. The hemorheology indexes (plasma viscosity, D-dimer, fibrinogen) and renal function indexes (albumin, urinary protein, Scr) were measured before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (93.48%) was higher than that of the control group (78.26%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, 24 h urine protein quantitation negative time, edema disappearance time and urine volume recovery in the treatment group were shorter than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the plasma viscosity, D-dimer and fibrinogen in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the plasma viscosity, D-dimer and fibrinogen of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of albumin in two groups were significantly increased, but the levels of urinary protein and Scr in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of albumin in the treatment group was higher than that of the control group, and the levels of the urine protein and Scr in the treatment group were

收稿日期: 2020-04-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373609)

作者简介: 刘梦堃(1968—),男,天津人,副主任医师,本科,研究方向为心、血管超声。E-mail: 13207568966@163.com

lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Dahuang Zhezhong Pills combined with Tacrolimus Capsules has clinical curative effect in treatment of nephrotic syndrome, can promote the recovery of symptoms, improve hemorheology and renal function, which has a good clinical value.

Key words: Dahuang Zhezhong Pills; Tacrolimus Capsules; nephrotic syndrome; hemorheology; renal function

肾病综合征是由于肾小球滤过膜的屏障功能受损,造成大量血清白蛋白从尿浊液中流失,进而引发一系列肾组织病理改变的临床综合征,临床主要表现为浮肿、蛋白尿、低蛋白血症、少尿等,若不及时有效诊治,可发展为终末期肾脏病变,甚至造成死亡^[1]。他克莫司是新型的免疫抑制剂,能强效抑制白细胞介素-2(IL-2)的分泌,适用于红斑狼疮、自身免疫性疾病、器官移植、肾病综合征等治疗^[2]。中医认为,肾病综合征的主要病机为脾肾阳虚,肾失降浊,气滞血瘀,肾脉痹阻。大黄廑虫丸是由多种中药制成,具有凉血祛瘀、养血滋阴、清热润燥、缓中补虚等功效,常用于五劳虚极引起的正虚、血瘀之证^[3]。本研究选取在天津中医药大学第一附属医院就诊的 92 例肾病综合征患者,采用大黄廑虫丸联合他克莫司胶囊治疗,探讨其临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月—2020 年 3 月在天津中医药大学第一附属医院就诊的 92 例肾病综合征患者。其中男性 42 例,女性 50 例;年龄 34~59 岁,平均年龄(43.64±6.21)岁;病程 0.6~4.1 年,平均病程(2.50±0.54)年;平均体质量(60.71±5.16)kg;病变类型分为单纯型 52 例、膜性 27 例、肾炎性肾炎 13 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:满足肾病综合征的诊断标准^[4];患者依从性良好,可配合治疗;自愿签订知情同意书。

排除标准:紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病肾病等继发性肾病;对本研究所用的药物过敏;机体心、脑、肝、肺等器官严重病变;遗传史;激素耐药;血液系统、内分泌系统病变;1 个月内进行免疫抑制剂治疗史。

1.3 分组方法

按照随机数字表法将 92 例患者分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组男性 22 例,女性 24 例;年龄 35~57 岁,平均(43.50±6.26)岁;病程 0.7~4.1 年,平均病程(2.52±0.55)年;平均体质量(60.50±5.25)kg;病变类型分为单纯型 27 例、

膜性 13 例、肾炎性肾炎 6 例。治疗组男性 20 例,女性 26 例;年龄 34~59 岁,平均(43.80±6.17)岁;病程 0.6~4 年,平均(2.46±0.52)年;平均体质量(60.83±5.09)kg;病变类型分为单纯型 25 例、膜性 14 例、肾炎性肾炎 7 例。两组在性别比、平均病程、平均年龄、平均体质量、病变类型等资料方面均无明显差异,具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组口服他克莫司胶囊(安斯泰来爱尔兰制药有限公司生产,规格 0.5 mg/粒,产品批号 20180422、20190530),0.05 mg/(kg·d),2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服大黄廑虫丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,规格 3 g/丸,产品批号 20180421、20190627),6 g/次,2 次/d。两组治疗 8 周后统计疗效。

1.5 临床疗效评价标准

参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》中疗效判断标准拟定^[5]。治愈:蛋白尿转阴,血清白蛋白基本正常,24 h 尿蛋白定量<0.2 g,肾功能正常,症状全部消失。好转:多次测定 24 h 尿蛋白定量<1.0 g,血清白蛋白明显改善,肾功能基本正常。无效:24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白较治疗前无改变,症状未消失,肾功能无改变。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 临床症状的改善时间 记录两组患者临床症状的改善时间,包括 24 h 尿蛋白定量转阴时间、浮肿消失时间、尿量恢复时间。

1.6.2 血液流变学指标和肾功能指标 于治疗前后采集患者空腹时肘正中中外周静脉血 6 mL,使用血液流变仪测定患者血液流变学指标,包括血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原。进行尿常规检查,测定血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量、肌酐(Scr)水平。

1.7 不良反应观察

观察并记录患者治疗过程中药物不良反应的发生情况。

1.8 统计学处理

所有数据均使用 SPSS 24.0 软件进行分析,疗

效等计数资料比较行 χ^2 检验, 临床症状改善时间、检测指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以独立 t 检验比较组间的计量资料, 以配对 t 检验比较组内的计量资料。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率 (93.48%) 高于对照组 (78.26%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状的改善时间比较

治疗后, 治疗组的 24 h 尿蛋白定量转阴时间、浮肿消失时间、尿量恢复时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的血液流变学比较

治疗后, 两组血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血液流变学指标水平比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	8	28	10	78.26
治疗	46	10	33	3	93.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 24 h 尿蛋白定量转阴时间、浮肿消失时间和尿量恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on 24 h urine protein quantitation negative time, edema disappearance time, and urine volume recovery time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h 尿蛋白定量转阴时间/d	浮肿消失时间/d	尿量恢复时间/d
对照	46	11.06 ± 3.24	5.01 ± 1.59	8.73 ± 2.34
治疗	46	8.79 ± 2.15*	3.78 ± 1.20*	6.85 ± 2.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 3 Comparison on plasma viscosity, D-dimer, and fibrinogen between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	血浆黏度/ (mPa s)	D-二聚体/ (mg L ⁻¹)	纤维蛋白原/ (g L ⁻¹)
对照	治疗前	2.68 ± 0.65	1.18 ± 0.35	6.57 ± 1.63
	治疗后	1.79 ± 0.40*	0.60 ± 0.14*	4.68 ± 1.24*
治疗	治疗前	2.74 ± 0.62	1.24 ± 0.31	6.74 ± 1.58
	治疗后	1.40 ± 0.31*▲	0.46 ± 0.12*▲	3.82 ± 1.06*▲

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

2.4 两组的肾功能指标比较

治疗后, 两组血清白蛋白水平显著升高, 24 h 尿蛋白定量、Scr 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的血清白蛋白水平比对照组高, 24 h 尿蛋白定量、Scr 水平比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量、Scr 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 4 Comparison on serum albumin, urine protein, and Scr between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	血清白蛋白/ (g L ⁻¹)	24 h 尿蛋白定量/ (g 24 h ⁻¹)	Scr/($\mu\text{mol L}^{-1}$)
对照	治疗前	19.83 ± 5.79	6.07 ± 1.42	209.47 ± 31.59
	治疗后	30.06 ± 6.51*	1.46 ± 0.41*	115.20 ± 16.68*
治疗	治疗前	19.52 ± 5.68	6.13 ± 1.38	211.58 ± 30.36
	治疗后	38.70 ± 8.10*▲	1.05 ± 0.32*▲	90.31 ± 13.20*▲

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

2.5 两组不良反应比较

全部患者均未发生明显的药物不良反应, 安全性良好。

3 讨论

肾病综合征属于肾内科的慢性变态反应性病

变,目前其发病机制尚未完全明了,可能与遗传、免疫反应、过敏反应关系密切^[6]。西医治疗肾病综合征以免疫抑制剂为主。他克莫司可与细胞性蛋白质结合,通过阻断 T 细胞产生钙离子依赖性传递途径,以抑制 T 细胞活化,强效抑制 IL-2、IL-3 以及 IL-2 受体的表达,降低肾病综合征蛋白尿等症状,现已成为肾病综合征临床治疗的常用药物^[7]。

中医将肾病综合征归为“癃闭”的范畴,以肺、脾、肾、三焦功能失调为本,以脾肾阳衰为标实,肾气虚,升清降浊失常,运化水液失司,湿浊、瘀血等病理产物积聚于肾,导致气滞血瘀,瘀血内阻,血管闭塞,发为此症^[8]。大黄廑虫丸出自《金匱要略》,是由大黄、甘草、桃仁、干漆、土鳖虫、蛭、虻虫、芍药、杏仁、水蛭、地黄、黄芩共 12 味中药组成,具有清热凉血、活血通络、攻逐瘀血、滋阴补肾、消散积聚、缓中补虚的功效,符合肾病综合征的病机,攻补兼施,发挥标本兼治的功效^[9]。本研究结果显示,治疗后治疗组患者的总有效率明显高于对照组,24 h 尿蛋白定量转阴时间、浮肿消失时间、尿量恢复时间均短于对照组。提示大黄廑虫丸联合他克莫司治疗肾病综合征的疗效确切,能有效提高临床疗效,改善临床症状。

肾病综合征可引起肝脏合成的脂肪和蛋白增多,导致机体抗凝、纤溶、凝血系统功能紊乱,纤维蛋白原等物质吸附于红细胞,造成血小板聚集性增加,患者的血液处于高凝、高黏状态^[10]。本研究结果发现,治疗后治疗组的血浆黏度、D-二聚体、纤维蛋白原明显低于对照组,提示大黄廑虫丸联合他克莫司能有效改善肾病综合征患者的血液流变学水平,有助于减轻血液高凝状态,促进肾小球血液循环和能力传递,对改善肾功能具有积极意义。

肾病综合征患者存在免疫功能紊乱,形成的免疫复合物沉积于肾小球基底膜,导致滤过膜屏障损伤,滤过率明显升高,大量的血清白蛋白随尿液流失,引起 24 h 尿蛋白定量水平显著升高^[11]。Scr 是评估肾小球滤过率的敏感指标,其水平与肾功能损

伤程度呈正比^[12]。本研究结果发现,治疗后治疗组血清白蛋白高于对照组,24 h 尿蛋白定量、Scr 低于对照组,提示大黄廑虫丸联合他克莫司可有效改善肾病综合征患者的 24 h 尿蛋白定量症状,改善肾小球滤过功能,提高血清白蛋白。

综上所述,大黄廑虫丸联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征的临床疗效明确,可促进症状的恢复,改善血液流变学和肾功能,具有良好临床使用价值。

参考文献

- [1] 熊实秋. 微小病变型肾病综合征发病机制研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(12): 864-868.
- [2] 徐继承, 安琳娜, 熊代琴, 等. 他克莫司治疗肾病综合征的系统评价再评价 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(3): 309-314.
- [3] 曹俊岭, 孙玉琦, 付强, 等. 大黄廑虫丸的临床研究与展望 [J]. 中国药房, 2006, 17(6): 464-465.
- [4] 叶任高. 肾病综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 490.
- [5] 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: 248-250.
- [6] 马天娇. 细胞因子与原发肾病综合征发病机制研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(11): 815-818.
- [7] 叶峥嵘, 吴琳, 王娟. 他克莫司缓释剂对肾病综合征患者肾功能和免疫功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2801-2803.
- [8] 陈万佳, 邓跃毅, 邢玥. 浅述难治性肾病综合征的中医辨治 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(6): 550-552.
- [9] 杨韶华, 王祥生, 曹务礼. 大黄廑虫丸治疗肾病综合征并急性肾功能衰竭疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(9): 843-844.
- [10] 刘海波, 卢佩, 李春梦, 等. 肾病综合征患者凝血指标检测价值分析 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(4): 506-509.
- [11] 刘秀敏, 武婧, 邓沫, 等. 血清蛋白电泳联合免疫球蛋白检测在继发性肾病综合征患者中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 246-249.
- [12] 史武奇, 张芝亚, 李冰, 等. 血肌酐与胱抑素 C 在慢性肾脏病诊断及评估肾功能损伤程度中的应用 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(5): 89-92.