

肾炎温阳胶囊联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

王媛媛, 郭林, 常卫华

焦作市人民医院 肾内科, 河南 焦作 454000

摘要: **目的** 探讨肾炎温阳胶囊联合来氟米特片治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取2018年3月—2020年3月在焦作市人民医院进行治疗的120例慢性肾小球肾炎患者,根据用药差别分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组口服来氟米特片,2片/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服肾炎温阳胶囊,3粒/次,3次/d。两组均治疗14d后进行效果比较。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后肾功能指标、足细胞标志物和血清学指标的变化情况。**结果** 经治疗,对照组总有效率是81.67%,显著低于治疗组96.67% ($P < 0.05$)。经治疗,两组患者24 h尿蛋白(24 h Upro)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿红细胞均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$),且以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。经治疗,两组足细胞蛋白(PCX)、尿足细胞分子(B7-1)均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$),且以治疗组最著 ($P < 0.05$)。经治疗,两组血清胱抑素C(Cys-C)、白细胞介素-17(IL-17)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、血管内皮生长因子(VEGF)、凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)水平均显著下降 ($P < 0.05$),且以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 肾炎温阳胶囊联合来氟米特片治疗慢性肾小球肾炎具有较好的临床疗效,可改善患者肾功能,降低机体炎症反应,减轻足细胞损伤,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肾炎温阳胶囊;来氟米特片;慢性肾小球肾炎;24 h尿蛋白;血肌酐;尿素氮;足细胞蛋白;尿足细胞分子;胱抑素C;白细胞介素-17; α_1 -微球蛋白;血管内皮生长因子;凝血酶激活的纤溶抑制物

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1426-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.030

Clinical study on Shenyan Wenyang Capsules combined with leflunomide in treatment of chronic glomerulonephritis

WANG Yuan-yuan, GUO Lin, CHANG Wei-hua

Department of Nephrology, Jiaozuo People's Hospital, Jiaozuo 454000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Shenyan Wenyang Capsules combined with leflunomide in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** 120 Patients with chronic glomerulonephritis admitted to Jiaozuo People's Hospital from March 2018 to March 2020 were divided into control group (60 cases) and treatment group (60 cases) according to the difference of medication. The control group was *po* administered with Leflunomide Tablets, 2 tablets/time, once daily. The treatment group was *po* administered with Shenyan Wenyang Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. All patients were treated for 14 d. The clinical efficacy in two groups were observed, changes of renal functions, podocyte markers and serological indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 81.67%, significantly lower than that of the treatment group 96.67% ($P < 0.05$). After treatment, 24 h Upro, Scr, BUN, and RBC in urine were all decreased in two groups, especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, PCX and B7-1 in urine of the two groups were significantly decreased, especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Cys-C, IL-17, α_1 -MG, VEGF and TAFI in the serum of the two groups were significantly decreased, especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyan Wenyang Capsule combined with leflunomide has good clinical effect, and can significantly improve the renal function of patients with glomerulonephritis, and can reduce the inflammatory response of the body, reduce the damage of podocytes, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenyan Wenyang Capsules; Leflunomide Tablets; chronic glomerulonephritis; 24 h Upro; Scr; BUN; PCX; B7-1; Cys-C; IL-17; α_1 -MG; VEGF; TAFI

收稿日期: 2020-05-15

作者简介: 王媛媛, 主治医师, 研究方向是各类原发、继发的肾脏疾病。E-mail: jz5511201@163.com

慢性肾小球肾炎是常见的一种肾病,临床主要以水肿、蛋白尿和血尿为主要表现,若治疗不当,严重者可进展为肾衰竭^[1]。药物是治疗该病的重要方法,单独用药的效果不是很理想,而中西医结合已成为治疗该病的主要潮流。来氟米特片是一种有着抗增殖活性的异噻唑类免疫抑制剂,能够抑制二氢乳清酸脱氢酶活性,从而对活化淋巴细胞的嘧啶合成产生影响,此外还具有抗炎作用^[2]。肾炎温阳胶囊具有温肾健脾、化气行水的作用^[3]。因此,本研究对慢性肾小球肾炎患者在给予来氟米特片的同时还给予肾炎温阳胶囊进行治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年3月—2020年3月在焦作市人民医院进行治疗的120例慢性肾小球肾炎患者为研究对象,其中男68例,女52例;年龄32~65岁,平均年龄 (45.28 ± 1.47) 岁;病程7~39个月,平均 (16.73 ± 1.52) 个月。纳入者均符合慢性肾小球肾炎诊断标准^[4]。

排除标准 (1)对药物成分过敏者;(2)继发性慢性肾小球肾炎者;(3)伴有精神障碍者;(4)不配合治疗者;(5)有严重肝肾功能异常者;(6)伴有泌尿系统肿瘤者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

肾炎温阳胶囊由山东好当家海森药业有限公司生产,规格0.48 g/粒,产品批号180209、190305、200203;来氟米特片由苏州长征-欣凯制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号180207、190303、200201。

1.3 分组和治疗方法

所有患者根据用药的差别分为治疗组(60例)和对照组(60例)。对照组男35例,女25例;年龄32~61岁,平均 (45.03 ± 1.14) 岁;病程7~34个月,平均 (16.37 ± 1.25) 个月。治疗组男33例,女27例;年龄32~65岁,平均 (45.57 ± 1.72) 岁;病程7~39个月,平均 (16.83 ± 1.67) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均进行常规治疗。对照组口服来氟米特片,2片/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服肾炎温阳胶囊,3粒/次,3次/d。两组均治疗14 d后进行效果比较。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

完全缓解:症状及阳性体征完全消失,尿蛋白、

尿红细胞持续转阴,尿蛋白定量 <0.2 g/24 h,肾功能恢复或保持正常,持续3个月以上;基本缓解:症状及阳性体征基本消失,尿蛋白、尿红细胞较前减少 $\geq 50\%$,肾功能恢复或保持正常,或血肌酐(Scr)较基础值无变化或升高 $<50\%$,持续3个月以上;有效:症状及阳性体征明显好转,尿蛋白及(或)尿红细胞较前减少 $\geq 25\%$,肾功能改善持续3个月以上,Scr较基础值升高 $<100\%$;无效:临床表现及实验室检查无改善。

总有效率=(完全缓解+基本缓解+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(德国Bayer DCA2000分析仪,试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司)测定24 h尿蛋白(24 h Up_{ro});应用全自动生化分析仪(库贝尔,型号:iChem-540)测定血尿素氮(BUN)、Scr;采用尿液分析仪[康泰医学系统(秦皇岛)股份有限公司]测定尿红细胞。

1.5.2 足细胞标志物 于治疗前后分别收集清洁中段尿液10 mL,采用ELISA法测定尿足萼糖蛋白(PCX)、尿足细胞分子(B7-1),应用试剂盒为可溶性CD80(sCD80/B7-1),购于上海源叶生物技术有限公司。

1.5.3 血清学指标 采用免疫比浊法(SIEMENS BP104比浊分析仪,试剂盒购于上海蓝基生物科技有限公司)测定胱抑素C(Cys-C);采用ELISA法(ELISA分析仪器,北京普天新桥技术有限公司,试剂盒购于北京科瑞美科技有限公司)测定白细胞介素-17(IL-17)、凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)、血管内皮生长因子(VEGF);采用免疫散射比浊法(SIEMENS BP104比浊分析仪,试剂盒购于上海蓝基生物科技有限公司)测定 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)。

1.6 不良反应

对药物有关的胃肠道不适、瘙痒、乏力、皮疹等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 20.0对研究数据进行分析。肾功能、血清Cys-C、IL-17、 α_1 -MG、VEGF、TAFI水平、尿PCX、B7-1水平的比较行 t 检验,总有效率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效评价

经治疗,对照组总有效率为81.67%,显著低于治疗组96.67%($P<0.05$),见表1。

2.2 两组肾功能指标比较

经治疗, 两组患者 24 h Upro、Scr、BUN、尿红细胞均较治疗前显著下降 ($P<0.05$), 且以治疗组更显著 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组足细胞标志物比较

经治疗, 两组尿 PCX、B7-1 均较治疗前显著下降 ($P<0.05$), 且以治疗组最著 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗, 两组血清 Cys-C、IL-17、 α_1 -MG、VEGF、

TAFI 水平均显著下降 ($P<0.05$), 且以治疗组更显著 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

慢性肾小球肾炎的发生同机体免疫-炎症机制有着密切关系, 病情在进展过程中对肾小球滤过功能有严重影响, 导致肾小球负荷加重, 使其长期处于高血流灌注、高跨膜压和高滤过代偿状态, 进展

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	基本缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	23	19	7	11	81.67
治疗	60	32	18	8	2	96.67*

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 Upro/g	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	尿红细胞/($\text{个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$)
对照	60	治疗前	1.95 $\pm$ 0.1	94.34 $\pm$ 2.73	7.81 $\pm$ 1.34	18.67 $\pm$ 2.79
		治疗后	1.54 $\pm$ 0.05*	78.93 $\pm$ 1.64*	6.28 $\pm$ 0.27*	9.85 $\pm$ 1.36*
治疗	60	治疗前	1.97 $\pm$ 0.18	94.38 $\pm$ 2.75	7.83 $\pm$ 1.32	18.63 $\pm$ 2.74
		治疗后	1.01 $\pm$ 0.02* Δ	70.46 $\pm$ 1.53* Δ	3.14 $\pm$ 0.15* Δ	5.03 $\pm$ 1.12* 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 两组足细胞标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	PCX/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		B7-1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	19.48 $\pm$ 3.46	15.72 $\pm$ 1.84*	71.78 $\pm$ 8.57	54.63 $\pm$ 6.52*
治疗	60	19.45 $\pm$ 3.42	12.63 $\pm$ 1.75* Δ	71.75 $\pm$ 8.54	40.32 $\pm$ 6.47* 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 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Cys-C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-17/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	α_1 -MG/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	VEGF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TAFI/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	60	治疗前	2.49 $\pm$ 0.38	102.46 $\pm$ 12.53	32.59 $\pm$ 5.67	57.68 $\pm$ 9.36	12.74 $\pm$ 1.83
		治疗后	1.36 $\pm$ 0.23*	73.48 $\pm$ 6.47*	19.86 $\pm$ 2.32*	44.36 $\pm$ 5.53*	9.35 $\pm$ 1.27*
治疗	60	治疗前	2.47 $\pm$ 0.35	102.43 $\pm$ 12.57	32.54 $\pm$ 5.63	57.65 $\pm$ 9.38	12.76 $\pm$ 1.85
		治疗后	0.72 $\pm$ 0.12* Δ	22.74 $\pm$ 6.12* Δ	13.76 $\pm$ 2.25* Δ	31.27 $\pm$ 5.42* Δ	7.12 $\pm$ 1.14* 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

缓慢,长久下来对健存肾功能有着严重影响^[6]。因此,如何防治慢性肾小球肾炎病情进展、保护肾脏功能、减少药物毒副作用,是医学研究的重点。

来氟米特是一种有抗增殖活性的异噁唑类免疫抑制剂,能够抑制二氢乳清酸脱氢酶活性,对活化淋巴细胞的嘧啶合成产生影响,还具有抗炎作用^[2]。慢性肾小球肾炎在中医上属于“水肿”范畴,多因脾肾亏虚所致,治疗多以补肾健脾^[7]。肾炎温阳胶囊由人参、葶苈子、香加皮、附子、大香、白术、党参、大黄、黄芪、茯苓、肉桂等组成,具有温肾健脾、化气行水的功效^[3]。因此本研究采用肾炎温阳胶囊联合来氟米特片治疗慢性肾小球肾炎。

慢性肾小球肾炎的发生与发展同细胞因子间有着密切关系。Cys-C 是反映肾小球滤过功能的最佳内源性标志物^[8]。IL-17 是早期炎症反应的启动因子,在炎症反应中有着重要意义^[9]。 α_1 -MG 在尿中极少,99%在近端小管被重吸收和分解,可有效反应早期肾功能的损伤情况^[10]。VEGF 具有多种细胞功能,参与慢性肾小球肾炎病理过程^[11]。TAFI 是羧肽酶家族成员,在凝血酶作用后,可诱导纤维蛋白 C 末端赖氨酸残基裂解,进而对纤溶酶的生产和纤溶蛋白的溶解进行抑制,降低机体纤溶活性^[12]。本研究结果显示,经治疗,两组血清 Cys-C、IL-17、 α_1 -MG、VEGF、TAFI 水平均显著下降,且以治疗组更显著($P<0.05$),说明慢性肾小球肾炎患者采用肾炎温阳胶囊联合来氟米特片治疗,可有效改善机体细胞因子水平。PCX 作为足细胞的一个特异性蛋白,当肾脏发生损伤时,其足细胞的形态就会发生变化,并进入肾小囊,经尿液排出体外,并可加重蛋白尿程度,因此,尿液中 PCX 可有效反应足细胞的损伤^[13]。B7-1 是 I 型跨膜蛋白,在正常肾脏无表达,但肾脏发生炎症、缺氧等情况下可在肾脏足细胞上表达,随着肾脏损伤的加重其尿中水平就越高^[14]。本研究,经治疗,两组尿 PCX、B7-1 均显著下降,且以治疗组更显著($P<0.05$),说明慢性肾小球肾炎患者采用肾炎温阳胶囊联合来氟米特片治疗可有效缓解足细胞损伤,从而有效维护肾小球滤过屏障的完整性。此外,在总有效率上治疗组远高于对照组($P<0.05$)。经治疗,两组 BUN、Scr、24 h Upro、尿 RBC 均显著下降,且以治疗组更显著($P<0.05$),说明慢性肾小球肾炎采用肾炎温阳

胶囊同来氟米特片治疗效果显著。

总之,肾炎温阳胶囊联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎具有较好的临床疗效,可改善患者肾功能,降低机体炎症反应,减轻足细胞损伤,具有一定的临床推广应用价值。

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] 胡斌,崔严格.来氟米特的药理作用及其临床应用[J].中国药物经济学,2014,9(7):40-42.
- [3] 贾秀琴,李耀芳,邓灼华,等.肾炎温阳胶囊治疗慢性肾炎的疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2000,10(3):116-117.
- [4] 葛永波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:472-475.
- [5] 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.
- [6] 谭洪华,李霞,薄爱华.原发性肾小球肾炎发病机制研究进展[J].河北北方学院学报,2006,22(1):76-78.
- [7] 刘瑶,李伟.慢性肾小球肾炎的中医病机与微观辨证研究探讨[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(6):1062-1067.
- [8] 吴凤丽,马晓光.联合检测血清 CysC、血清 hs-CRP、和尿 β_2 -MG 在 2 型糖尿病早期肾病中的诊断价值[J].中国实验诊断学,2014,18(5):778-780.
- [9] 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.
- [10] 亓文璇,李婷,段丹波,等.血清 α_1 -MG 和 β_2 -MG 联合检测对糖尿病早期肾病的诊断价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):429-430.
- [11] 王兴木.慢性肾小球肾炎患者血清 VEGF 和 HGF 水平及临床意义[J].放射免疫学杂志,2009,22(5):533-535.
- [12] 王亚兰,郑承红,孔彩霞.TAFI 在 2 型糖尿病肾病肾损伤发病机制中的作用[J].内科急危重症杂志,2016,22(4):305-307.
- [13] 孙绍军,杨杰.尿沉渣中 Podocalyxin 的检测在肾小球疾病中的应用研究[J].现代检验医学杂志,2008,23(5):98-100.
- [14] Navarro-Munoz M, Ibernion 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: 3914.