

肾衰宁颗粒联合前列地尔治疗慢性肾衰竭的临床研究

李国辉, 王俊霞, 卢甜美, 马瑜瑾

河南科技大学 临床医学院, 河南科技大学第一附属医院 血液净化科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 探讨肾衰宁颗粒联合前列地尔注射液治疗慢性肾衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 6 月—2019 年 6 月在河南科技大学第一附属医院就诊的 180 例慢性肾衰竭患者作为研究对象, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 90 例。对照组静脉滴注前列地尔注射液, 10 μ g 加入 10 mL 生理盐水中静脉滴注, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水中口服肾衰宁颗粒, 5 g/次, 3 次/d。两组连续治疗 21 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的肾功能指标、血清因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 77.78%, 对照组为 64.44%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (Cys-C)、24 h 尿蛋白水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 Scr、BUN、Cys-C、24 h 尿蛋白水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子 (CTGF)、纤维连接蛋白 (FN) 水平均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 TGF- β_1 、CTGF、FN 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肾衰宁颗粒联合前列地尔注射液可提高慢性肾衰竭的疗效, 能改善肾功能, 延缓肾小球纤维化进程, 且安全性较好。

关键词: 肾衰宁颗粒; 前列地尔注射液; 慢性肾衰竭; 血清因子; 肾功能

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)11-2212-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.020

Clinical study on Shenshuaining Granules combined with alprostadil in treatment of chronic renal failure

LI Guo-hui, WANG Jun-xia, LU Tian-mei, MA Yu-jin

Department of Blood Purification, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, School of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shenshuaining Granules combined with Alprostadil Injection in treatment of chronic renal failure. **Methods** Patients (180 cases) with chronic renal failure in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2017 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 90 cases. Patients in the control group were iv administered with Alprostadil Injection, 10 μ g added into normal saline 10 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Shenshuaining Granules on the basis of the control group, 5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 21 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and renal function index and serum factor level in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 77.78%, and that of the control group was 64.44%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Scr, BUN, Cys-C, and 24 h urinary protein in two groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Scr, BUN, Cys-C, and 24 h urinary protein in the treatment group were lower than those in the control group with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β_1 , CTGF, and FN in two groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β_1 , CTGF, and FN in the treatment group were lower than those in the control group with a statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenshuaining Granules combined with Alprostadil Injection has clinical curative effect in treatment of chronic renal failure, can improve renal function, delay the progression of glomerular fibrosis with good safety.

Key words: Shenshuaining Granule; Alprostadil Injection; chronic renal failure; glomerular fibrosis; renal function

收稿日期: 2020-08-27

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020280)

作者简介: 李国辉 (1980—), 男, 河南洛阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向为血液透析。E-mail: milunla32557@163.com

慢性肾衰竭是由多种肾脏病变引起的肾功能进行性损伤后的肾功能丧失,造成一系列水、尿、电解质失衡、代谢产物潴留的临床综合征^[1]。前列地尔可促使血管平滑肌舒张,提高肾脏血流量,改善肾脏缺血症状,保护肾功能^[2]。肾衰宁颗粒由太子参、陈皮、茯苓、黄连等组成,具有健脾益气、通腑泄浊、活血祛瘀的功效,适用于多种原因造成的慢性肾功能不全等症^[3]。本研究选取在河南科技大学第一附属医院就诊的180例慢性肾衰竭患者作为研究对象,采用肾衰宁颗粒联合前列地尔注射液治疗,分析其临床疗效。

1 对象与方法

1.1 临床资料

选取2017年6月—2019年6月在河南科技大学第一附属医院就诊的180例慢性肾衰竭患者作为研究对象。其中男性112例,女性68例;年龄38~71岁,平均 (52.82 ± 6.24) 岁;病程5~32个月,平均 (21.41 ± 5.14) 个月;原发病分为肾小球肾炎78例、肾盂肾炎34例、糖尿病肾病41例、痛风性肾炎27例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合慢性肾衰竭的诊断标准^[4];(2)病情较轻,病情稳定者;(3)依从性良好,遵医嘱进行治疗;(4)患者知情同意。

排除标准:(1)伴有心、肝、肺等严重功能不全;(2)对本研究使用的药物过敏者;(3)自身免疫系统病变;(4)透析、肾移植等治疗史;(5)其他部位急慢性感染者;(6)近15 d内使用免疫抑制剂、激素相关治疗者;(7)急性肾组织损伤。

1.3 分组方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各90例。对照组中男性60例,女性30例;年龄39~70岁,平均 (52.71 ± 6.35) 岁;病程6~31个月,平均 (21.30 ± 5.27) 个月;原发病分为肾小球肾炎37例、肾盂肾炎18例、糖尿病肾病20例、痛风性肾炎15例。治疗组中男性52例,女性38例;年龄38~71岁,平均 (52.90 ± 6.18) 岁;病程5~32个月,平均 (21.48 ± 5.09) 个月;原发病分为肾小球肾炎41例、肾盂肾炎16例、糖尿病肾病21例、痛风性肾炎12例。两组的性别、病程、等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组静脉滴注前列地尔注射液(北京泰德制

药股份有限公司生产,规格2 mL:10 μ g,产品批号20170529、20180422),10 μ g加入10 mL生理盐水中静脉滴注,1次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服肾衰宁颗粒(山西德元堂药业有限公司生产,规格5 g/袋,产品批号20170522、20180710、20190121),5 g/次,3次/d。两组连续治疗21 d。

1.5 临床疗效标准

根据《中药新药临床研究指导原则》中疾病疗效标准拟定^[5]。显效:症状显著减轻,血肌酐(Scr)降低不低于20%,内生肌酐清除率(Ccr)降低不低于20%;有效:症状有所改善,但小于60%,Scr、Ccr降低不低于10%;稳定:症状无明显改变,Scr、Ccr降低低于10%,或无增加;无效:症状加重,Scr、Ccr增加。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 肾功能指标 使用迈瑞BS-480型全自动生化分析仪检测肾功能指标,包括Scr、尿素氮(BUN)、胱抑素C(Cys-C)、24 h尿蛋白。

1.6.2 血清因子 采集患者治疗前后空腹时的肘正中静脉血5~7 mL,在迈瑞Mindray MR-96A型全自动酶标仪上采用酶联免疫吸附法测定血清中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、结缔组织生长因子(CTGF)、纤维连接蛋白(FN)水平。

1.7 不良反应观察

在治疗过程中,记录患者药物相关不良反应的发生情况,包括肝功能异常、恶心、关节痛、皮疹。

1.8 统计学处理

所有数据录入SPSS 24.0处理,疗效等计数资料比较采用 χ^2 检验,肾功能指标等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行独立 t 检验,组内行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为77.78%,对照组为64.44%,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,两组的Scr、BUN、Cys-C、24 h尿蛋白水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组的Scr、BUN、Cys-C、24 h尿蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后,两组的TGF- β_1 、CTGF、FN水平均明

显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 TGF- β_1 、CTGF、FN 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间药物相关不良反应的发生率无明显差异, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
对照	90	14	44	20	12	64.44
治疗	90	19	51	15	5	77.78*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 Scr、BUN、Cys-C、24 h 尿蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 90$)

Table 2 Comparison on the levels of Scr, BUN, Cys-C, and 24 h urinary protein between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 90$)

组别	观察时间	Scr/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	BUN/(mmol L^{-1})	Cys-C/(mg L^{-1})	24 h 尿蛋白/mg
对照	治疗前	621.77 $\pm$ 98.24	23.95 $\pm$ 5.11	2.29 $\pm$ 0.44	1 188.60 $\pm$ 187.13
	治疗后	483.65 $\pm$ 65.17*	18.36 $\pm$ 4.07*	1.96 $\pm$ 0.35*	899.43 $\pm$ 150.27*
治疗	治疗前	628.91 $\pm$ 97.63	24.01 $\pm$ 5.03	2.31 $\pm$ 0.42	1 194.23 $\pm$ 183.41
	治疗后	430.12 $\pm$ 48.09* Δ	16.12 $\pm$ 3.89* Δ	1.72 $\pm$ 0.30* Δ	752.09 $\pm$ 135.68* 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 TGF- β_1 、CTGF、FN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 90$)

Table 3 Comparison on the levels of TGF- β_1 , CTGF, and FN between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 90$)

组别	观察时间	TGF- β_1 /($\mu\text{g L}^{-1}$)	CTGF/($\mu\text{g L}^{-1}$)	FN/(mg L^{-1})
对照	治疗前	29.39 $\pm$ 4.61	42.20 $\pm$ 8.41	417.65 $\pm$ 36.09
	治疗后	25.02 $\pm$ 3.75*	32.05 $\pm$ 6.27*	347.13 $\pm$ 30.25*
治疗	治疗前	29.47 $\pm$ 4.52	42.71 $\pm$ 8.30	419.02 $\pm$ 35.60
	治疗后	21.80 $\pm$ 3.13* Δ	27.34 $\pm$ 5.09* Δ	320.38 $\pm$ 28.14* 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

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能异常/例	恶心/例	关节痛/例	皮疹/例	发生率/%
对照	90	3	1	2	2	8.88
治疗	90	5	2	1	2	11.11

3 讨论

慢性肾衰竭是多种肾脏病变的终末期, 肾脏体积逐渐萎缩, 肾小球滤过功能呈进行性降低, 可累及全身各系统, 病情迁延难愈^[6]。慢性肾衰竭若未及时有效的控制病情发展, 可发展为尿毒症, 需通过透析或肾移植来救治, 给患者的生命健康造成严重威胁^[7]。近年来, 随着老龄化进程的加快, 高血压、糖尿病、高脂血症等多种基础病变人群的增多,

慢性肾衰竭的发病率也呈明显上升趋势^[8]。慢性肾衰竭患者肾小球滤过功能降低, 尿酸的排泄功能明显降低, 血清尿酸水平明显升高, 可进一步诱发肾脏的炎症反应和氧化应激反应, 激活肾素、血管紧张素、醛固酮系统, 加重慢性肾衰竭的病情发展^[9]。

前列地尔能有效降低肾小球血管阻力, 扩张血管, 增强血流灌注量, 同时抑制血小板活化, 对改善患者的肾功能具有积极意义^[10]。中医认为, 慢性

肾衰竭归于“虚损”“浊毒”“癃闭”的范畴，主要病机为正虚邪实，以五脏、脾肾亏虚为本，以痰浊、瘀血、湿热为标，脾肾亏虚，互损互衰，肾失开阖，精微无法散布，脾失运化，生化无源，肢体倦怠，水湿困于脾胃，万福胀满，湿浊毒邪内蕴，泛滥于周身，日久正愈虚，邪愈盛，湿、热、痰、瘀逆乱，导致病程迁延难愈^[11]。肾衰宁颗粒由太子参、陈皮、茯苓、黄连、制半夏、大黄、甘草、红花、丹参、牛膝等组成，能健脾益气、通腑泄浊、活血祛瘀，发挥扶正祛邪、标本兼治的效果，符合慢性肾衰竭的病机^[12-13]。结果发现，治疗后治疗组的总有效率明显高于对照组（ $P<0.05$ ），结果提示，肾衰宁颗粒联合前列地尔可提高慢性肾衰竭的临床疗效，具有良好的临床使用价值。

慢性肾衰竭机体处于非感染性微炎症状态，多种炎症因子参与病变进程，进一步促进肾组织纤维化进程，加快肾血管硬化进程^[14]。TGF- β_1 可促使成纤维细胞的生成，促进纤黏连蛋白、胶原蛋白等细胞外基质的表达，抑制细胞外基质降解，加剧肾小球纤维化进程^[15]。CTGF是一种促纤维化细胞因子，能诱导肾小管上皮细胞向成纤维细胞转化，加快细胞外基质的生成^[16]。FN能调节细胞的增殖、分化进程，其水平与肾功能损伤和肾小球纤维化程度呈正相关^[17]。结果发现，治疗组的TGF- β_1 、CTGF、FN、Scr、BUN、Cys-C低于对照组（ $P<0.05$ ）。结果提示，肾衰宁颗粒联合前列地尔有助于延缓慢性肾衰竭的肾纤维化进程，有效改善肾功能。本研究结果还发现，两组的药物相关不良反应的发生率无明显差异，提示肾衰宁颗粒联合前列地尔对慢性肾衰竭的安全性良好。

综上所述，肾衰宁颗粒联合前列地尔注射液可提高慢性肾衰竭的疗效，能改善肾功能，延缓肾小球纤维化进程，且安全性较好。

参考文献

- [1] 王海燕. 提高对于慢性肾脏病的认识、临床工作和研究水平 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(1): 1-2.
- [2] 朱征西. 前列地尔治疗慢性肾衰竭的疗效及其机制研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(26): 3058-3061.
- [3] 柳彩侠, 肖爱国, 于荣, 等. 羟苯磺酸钙联合肾衰宁颗粒治疗慢性肾衰竭的疗效观察 [J]. 徐州医学院学报, 2013, 33(8): 541-542.
- [4] 陈香美, 倪兆慧, 刘玉宁, 等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1029-1033.
- [5] 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: 163-167.
- [6] 郑平东. 慢性肾衰竭病因病机与临证辨治 [J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(2): 1-3.
- [7] 陈香美, 王海燕. 提高慢性肾脏病的知晓率、治疗率和控制率减轻对国民健康的危害 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(6): 441-442.
- [8] 张路霞, 王梅, 王海燕. 慢性肾脏病的流行病学研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(7): 425-428.
- [9] 李星锐, 崔伟锋, 华琼, 等. 基于真实世界的慢性肾脏病 1—4 期病程进展影响因素研究 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 367-370.
- [10] 黄龙, 吴杰, 廖婷婷. 前列地尔联合百令胶囊治疗慢性肾衰竭疗效观察 [J]. 中国药师, 2014, 17(7): 1162-1164.
- [11] 许正锦, 邱明山, 郭宇英, 等. 慢性肾脏病中医病因病机探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 137-139.
- [12] 沈水娟, 胡作祥, 李青华, 等. 肾衰宁颗粒联合羟苯磺酸钙对慢性肾脏病疗效的观察 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1147-1148, 1209.
- [13] 吕睿婷, 吕睿倩, 马聪. 肾衰宁胶囊联合氢氯噻嗪治疗慢性肾功能衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3638-3641.
- [14] 于敏, 王姣, 史耀勋, 等. 慢性肾衰竭微炎症状态发生机制的研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(10): 1498-1500.
- [15] 温继兰, 陈青, 李荣山. 血清 TGF- β_1 , MMP-9/TIMP-1 在不同分期慢性肾衰竭患者的表达 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(6): 529-532.
- [16] 李雄, 柳飞, 付平. TGF- β /CTGF 在肾脏纤维化机制中的作用及中药治疗影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(6): 370-372.
- [17] 徐安平, 王寅, 周穗玲. 慢性肾功能衰竭患者血清前白蛋白、转铁蛋白和纤维连接蛋白测定的临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17(10): 944-945.