

肾炎舒片联合吗替麦考酚酯治疗慢性肾炎的临床研究

陈强¹, 王东海¹, 郑建国^{1*}, 邱卫强², 周建松², 张海龙³

1. 驻马店市中心医院 肾脏内科, 河南 驻马店 463000

2. 驻马店市中心医院 检验科, 河南 驻马店 463000

3. 驻马店市中心医院 药剂科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 观察肾炎舒片联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾炎的临床疗效。**方法** 选取2019年2月—2020年9月在驻马店市中心医院就诊的105例慢性肾炎患者, 根据患者病历单双号将其分为对照组(53例)和治疗组(52例)。对照组口服吗替麦考酚酯片, 1 g/次, 2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服肾炎舒片, 6片/次, 3次/d。两组患者治疗8周。观察两组的临床疗效, 比较两组肾功能指标[24 h蛋白尿定量(24 h UPQ)、肾小球滤过率(eGFR)]、炎症指标[白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]和免疫指标[免疫球蛋白A(IgA)、补体C3]。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率(94.23%)高于对照组(79.25%) ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者24 h UPQ水平低于治疗前, eGFR水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组24 h UPQ水平低于对照组, eGFR水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组hs-CRP、IL-6、IgA水平均低于治疗前, 补体C3水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组hs-CRP、IL-6、IgA水平低于对照组, 补体C3水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 肾炎舒片联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾炎患者较吗替麦考酚酯单用疗效好, 更利于改善患者肾功能, 抑制异常免疫反应, 降低炎症反应, 安全性较好。

关键词: 肾炎舒片; 吗替麦考酚酯片; 慢性肾炎; 肾功能; 炎症反应; 免疫功能

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1669-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.024

Clinical study on Shenyanshu Tablets combined with mycophenolate mofetil in treatment of chronic nephritis

CHEN Qiang¹, WANG Dong-hai¹, ZHENG Jian-guo¹, QIU Wei-qiang², ZHOU Jian-song², ZHANG Hai-long³

1. Department of Renal Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

2. Department of Clinical Laboratory, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

3. Department of Pharmacy, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Shenyanshu Tablets combined with Mycophenolate Mofetil Tablets in treatment of chronic nephritis. **Methods** Patients (105 cases) with chronic nephritis in Zhumadian Central Hospital from February 2019 to September 2020 were divided into the control group (53 cases) and the treatment group (52 cases) according to the patient's medical records. Patients in the control group were *po* administered with Mycophenolate Mofetil Tablets, 1 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenyanshu Tablets on the basis of the control group, 6 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the renal function indexes (24 h UPQ and eGFR), inflammatory indexes (IL-6 and hs-CRP) and immune indexes (IgA and complement C3) in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (94.23%) was higher than that of the control group (79.25%) ($P < 0.05$). After treatment, the level of 24-h UPQ in two groups was lower than that before treatment, but the level of eGFR was higher than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the level of 24-h UPQ in the treatment group was lower than that in the control group, but the level of eGFR was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, and IgA in two groups were lower than those before treatment, but the level of complement C3 in two groups was higher than that

收稿日期: 2021-06-24

基金项目: 河南省科技发展计划项目(152102310284)

作者简介: 陈强, 男, 主治医师, 主要研究方向为肾脏内科和血液净化。E-mail: chenq0852@163.com

*通信作者: 郑建国 E-mail: thrdd77@163.com

before treatment ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP, IL-6, and IgA in the treatment group were lower than those in the control group, but the level of complement C3 in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyanshu Tablets combined with Mycophenolate Mofetil Tablets has better effect than mycophenolate mofetil alone in treatment of chronic nephritis, which is beneficial to improve renal function, inhibit abnormal immune reaction of patients, reduce inflammatory response, with good safety.

Key words: Shenyanshu Tablets; Mycophenolate Mofetil Tablets; chronic nephritis; renal function; inflammatory reaction; immune function

慢性肾炎作为肾内科常见疾病, 具有病情迁延不愈、进展缓慢等特点, 是造成慢性肾衰竭的主要原发性肾脏疾病, 占 55.71%^[1]。吗替麦考酚酯是治疗肾脏疾病常用嘌呤拮抗剂, 可阻滞鸟嘌呤核苷酸(GMP)合成, 抑制 T、B 淋巴细胞增殖, 具有较好的抑制免疫作用, 从而遏制疾病进展^[2]。研究表明, 吗替麦考酚酯单一使用的疗效不达预期, 临床仍需采取其他药物联合干预, 以提高患者整体获益^[3]。中医将慢性肾炎归置“血尿、尿浊”范畴, 认为该病病机为本虚标实, 脏腑亏虚为本, 湿热蕴积、瘀血阻滞为标, 而治疗则需以益肾健脾、活血化瘀为原则^[4]。肾炎舒片组中茯苓、蒲公英等可协同发挥利肾养阴、消肿等功效^[5]。鉴于此, 本研究选取在驻马店市中心医院就诊的 105 例慢性肾炎患者, 旨在观察肾炎舒片联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月—2020 年 9 月在驻马店市中心医院就诊的 105 例慢性肾炎患者。其中男 57 例, 女 48 例; 年龄 37~62 岁, 平均(49.76±2.39)岁; 病程 4 个月~3 年, 平均(1.59±0.35)年。全部患者均知情此项研究, 且签订研究知情同意书。研究的实施获得驻马店市中心医院医学伦理委员会批准(伦审编号 20181106)。

诊断标准: (1) 西医符合《慢性肾炎中西医诊疗学》^[6]中相关标准, 临床伴有蛋白尿表现; (2) 中医符合相关标准中脾肾气虚标准^[7], 主症: 疲倦, 腰脊酸痛等, 次症: 尿频, 大便溏稀等; 舌、脉: 舌质淡红、舌苔薄白, 脉细弱。

纳入标准: 慢性肾炎符合上述西医、中医诊断标准, 且结合查体、实验室检查确诊; 首次治疗; 24 h 蛋白尿定量(24 h UPQ)波动于 0.15~3.5 g; 精神正常, 可配合研究。

排除标准: 合并恶性肿瘤; 合并先天性心脏病、肝衰竭等其他重要脏器病变; 合并感染性疾病; 合

并急性肾损伤或其他继发性肾小球肾病; 合并骨髓抑制; 近 1 周接受相关治疗; 哺乳或妊娠期患者。

1.2 分组和治疗方法

根据患者病历单双号将其分为对照组(53 例)和治疗组(52 例)。对照组男 28 例, 女 25 例; 年龄 37~61 岁, 平均(49.62±2.36)岁; 病程 4 个月~3 年, 平均(1.65±0.34)年。治疗组男 29 例, 女 23 例; 年龄 38~62 岁, 平均(49.91±3.45)岁; 病程 4 个月~3 年, 平均(1.54±0.36)年。两组患者上述基线资料比较, 有可对比性。

两组患者均予以常规治疗, 如指导患者合理饮食, 限制钠摄入, 禁烟、禁酒, 适当锻炼等, 同时积极控制高血压。对照组口服吗替麦考酚酯片(杭州中美华东制药有限公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 20181223), 1 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服肾炎舒片(吉林市鹿王制药股份有限公司生产, 规格 0.27 g/片, 产品批号 20190122), 6 片/次, 3 次/d。两组患者治疗 8 周。

1.3 临床疗效评价标准

参照相关标准^[7]自拟证候评分, 评分包括腰脊酸痛、乏力、便溏等主要症状、次要症状, 根据症状严重程度计分, 轻度、中度、重度分别计 1~3 分, 得分越高说明症状越严重。

疗效根据患者体征和证候评分评估。临床痊愈: 患者体征消失, 评分降低≥95%; 显效: 体征改善, 评分降低 70%~94%; 有效: 体征好转, 评分降低 30%~69%; 无效: 体征无变化或加重, 评分降低<30%。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肾功能指标 于治疗前后分别留取患者 24 h(上午 8:00~次日 8:00)尿液, 采用双缩脲法测定 24 h UPQ; 分别采集患者空腹肘静脉血 4 mL, 4 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 采集血清用碱性苦味酸终点比色法测定肌酐水平, 以简化肾脏病饮食改良(MDRD)公式计算肾小球滤过率

(eGFR) [8]。

$eGFR = 186 \times \text{肌酐} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times (0.742, \text{如果是女性})$

1.4.2 炎症指标、免疫指标 于治疗前后分别采集患者空腹肘静脉血 4 mL, 4 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 采集血清采用速率散射比浊法测定超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP), 采用免疫投射比浊法免疫球蛋白 A (IgA)、补体 C3 水平, 采用放射免疫分析法测定白细胞介素 6 (IL-6) 水平, 检测试剂盒均购自上海纪宁实业公司, 检验流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 不良反应观察

记录两组患者治疗期间贫血 (男性血红蛋白水平 < 120 g/L, 女性血红蛋白水平 < 110 g/L)、恶心 (患者主诉上腹部不适, 伴有紧迫欲吐感)、腹痛 (患者主诉腹部疼痛) 等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 23.0 软件处理, 计量资料经 Shapiro-Wilk 正态分布检验, 符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 *t* 检验, 组内比较用配对样本 *t* 检验; 偏态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [M (P25, P75)] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 若期望值 < 5, 则采用续 χ^2 校正检验; 等级资料用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (94.23%) 高于对照组 (79.25%) ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组 24 h UPQ 低于治疗前, eGFR 高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 24 h UPQ 低于对照组, eGFR 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症指标、免疫指标比较

治疗后, 两组 hs-CRP、IL-6、IgA 水平均低于治疗前, 补体 C3 水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 hs-CRP、IL-6、IgA 水平低于对照组, 补体 C3 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间治疗组发生 2 例恶心、2 例腹痛, 不良反应发生率为 7.69%; 对照组发生 1 例贫血、1 例恶心、1 例腹痛, 不良反应发生率为 5.66%; 两组组间不良反应经连续 χ^2 校正检验结果显示, 差异无统计学意义。

3 讨论

慢性肾炎具较高发病率, 临床多以血尿、蛋白尿为表现, 但部分患者表现隐匿, 最终可能会发展为终末期肾病, 威胁患者生命安全[9]。报道指出, 近年来慢性肾炎发生病逐年升高, 严重影响患者身心健康和生活质量[10]。因此, 寻求慢性肾炎有效治疗方式对遏制疾病进展至关重要。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	16	16	10	11	79.25
治疗	52	23	17	9	3	94.23*

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

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	24 h UPQ/g	eGFR/(mL min ⁻¹ 1.73 m ⁻²)
对照	53	治疗前	0.95 (0.85, 0.14)	83.22 ± 9.42
		治疗后	0.14 (0.12, 0.16) *	125.24 ± 10.34*
治疗	52	治疗前	0.95 (0.84, 1.15)	84.52 ± 9.65
		治疗后	0.10 (0.09, 0.11) *▲	132.26 ± 11.32*▲

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

表 3 两组炎症与免疫指标比较

Table 3 Comparison on inflammation and immune indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg L ⁻¹)	IgA/(g L ⁻¹)	补体 C3/(g L ⁻¹)
对照	53	治疗前	177.54±14.06	7.80 (7.07, 8.39)	4.76 (4.37, 5.13)	0.55 (0.49, 0.63)
		治疗后	137.52±12.65*	3.13 (2.39, 3.57)*	1.80 (1.59, 2.13)*	0.77 (0.64, 0.84)*
治疗	52	治疗前	176.62±13.52	7.46 (6.57, 8.40)	4.85 (4.21, 5.34)	0.58 (0.51, 0.66)
		治疗后	116.35±12.11*▲	1.88 (1.70, 2.49)*▲	1.44 (1.32, 1.57)*▲	0.94 (0.86, 1.04)*▲

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

研究指出,慢性肾炎与免疫介导的炎症反应存在一定关系,而临床治疗则需以抑制异常免疫反应、延缓肾功能恶化为目的^[11]。临床多采用免疫抑制剂治疗慢性肾炎,其中吗替麦考酚酯是最常用抗代谢免疫抑制剂,用于多种免疫性肾病^[12]。研究指出,吗替麦考酚酯经口服吸收后可影响 GMP 生成,阻止脱氧核糖核酸(DNA)复制,阻滞相关免疫细胞增殖,且可抑制活化 B 细胞,减少抗体分泌^[13]。同时吗替麦考酚酯还可抑制淋巴细胞表面黏附分子生成,减少炎症因子生成,且可阻断肾血管平滑肌细胞增殖,从而延缓肾脏疾病进展^[14]。但马井生等^[15]研究表明,吗替麦考酚酯单一治疗免疫性肾炎疗效不及与其他药物联合应用。中医认为慢性肾炎属“血尿、尿浊”范畴,其早期病机为脾肾气虚、湿热血瘀,治疗则需以益肾健脾、化瘀、清热为准则^[16]。肾炎舒片作为中药制剂,处方含有黄精、枸杞子等多种药材,其中苍术具有燥湿健脾、祛湿功效,茯苓具有健脾宁心功效,黄精具有补脾润肺功效,枸杞子具有滋肝补肾功效,白茅根具有清热利尿、活血功效,菟丝子具有补肾益精功效,防己具有祛风湿、止痛功效,金银花、蒲公英具有清热解毒功效,晒参具有补元气功效,多种药材联合使用协同发挥活血、健脾益肾、清热解毒的功效^[17]。结合慢性肾炎中医病机及吗替麦考酚酯、肾炎舒片的作用机制,推测两者治疗慢性肾炎效果更好,更利于改善患者肾功能指标。本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,且治疗后,24 h UPQ 水平低于对照组,eGFR 水平高于对照组,提示肾炎舒片联合吗替麦考酚酯治疗慢性肾炎较吗替麦考酚酯单用疗效好,且更利于提高患者肾功能。

相关研究表明,慢性肾炎的发生、发展与炎症反应、免疫抑制密切相关^[18]。hs-CRP 是反映肾组织炎症程度常用指标,其水平增加提示肾组织炎症严重;IL-6 是一种由肾固有细胞分泌而来的促炎因子,

可介导其他炎症因子生成,导致肾纤维化,且可激活巨噬细胞、内皮细胞等,加重肾损伤^[19]。IgA 亚型 IgA1 分子糖基化异常是导致慢性肾炎发生的重要原因,IgA 大量生成会激活补体系统,活化补体 C3,诱导炎症反应生成,从而加重肾脏病变^[20]。本研究结果显示,治疗后,治疗组 hs-CRP、IL-6、IgA 水平低于对照组,补体 C3 水平高于对照组,说明慢性肾炎患者使用肾炎舒片联合吗替麦考酚酯治疗较吗替麦考酚酯单用治疗更利于抑制异常免疫反应,减轻炎症反应。分析原因在于:肾炎舒片组中含有黄精,而药理研究指出,肾炎舒片中黄精具有抗炎、免疫调节的功效^[21],因此肾炎舒片联合吗替麦考酚酯治疗可更好改善慢性肾炎患者炎症指标和免疫指标。在安全性方面,组间不良反应比较差异无统计学意义,说明肾炎舒片与吗替麦考酚酯二者联合使用不会增加不良反应发生,这一结果可能与肾炎舒片中药成分对机体刺激小有关,但也可能受研究时间、纳入对象等因素影响。

综上所述,肾炎舒片联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾炎患较吗替麦考酚酯单用疗效好,更利于改善患者肾功能,抑制异常免疫反应,降低炎症反应,安全性较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 向英歌,张治华.益肾止血方治疗慢性肾炎血尿气阴两虚夹瘀型的效果观察[J].宁夏医科大学学报,2020,42(11):1173-1176.
- [2] 梁师钢.吗替麦考酚酯联合银杏达莫注射液治疗难治性肾病综合征疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2017,42(12):1601-1603.
- [3] 牛玉芹,刘勇志,和兴彩,等.活血化瘀中药联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病慢性肾衰竭代偿期疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(6):632-634,665.
- [4] 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.
- [5] 张瑶琳, 葛琪容, 罗海波, 等. 肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽对慢性肾小球肾炎患者血清 IL-1, TNF- α , IL-6 和尿液 mALB 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(3): 246-250.
- [6] 朱昭明. 慢性肾炎中西医诊疗学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 244.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中药医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [8] Nyman H A, Dowling T C, Hudson J Q, *et al.* Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: An opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 31(11): 1130-1144.
- [9] 王鑫, 王欠欠, 吴玉梅. 来氟米特在慢性肾小球肾炎中的研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(S1): 39-41.
- [10] Herath C, Rodrigo S, Dasanayaka D, *et al.* Sat-187 epidemiology of chronic tubulo-interstitial nephritis in a nephrology service in Sri Lanka- are These Ckdu All? [J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(7): S86.
- [11] 王玲, 宗玮, 李富鑫. 自拟通络祛白汤结合西医常规疗法治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿肾络不通证临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(8): 741-744.
- [12] Hackl A, Becker J U, Kärner L M, *et al.* Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schönlein purpura nephritis: the role of early initiation and therapeutic drug monitoring [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(4): 619-629.
- [13] 黄山, 林佳静. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺联合激素治疗狼疮性肾炎的疗效对比分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(2): 217-219, 243.
- [14] Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 200-207.
- [15] 马井生, 罗志锋, 薛雯, 等. 益肾化湿颗粒联合吗替麦考酚酯治疗狼疮性肾炎效果观察 [J]. 山东医药, 2017, 57(18): 80-82.
- [16] 费佳, 马源, 朱辟疆. 朱辟疆治疗慢性肾小球肾炎经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(9): 120-122.
- [17] 许志有, 邢东文, 林坚, 等. 肾炎舒片, 还原型谷胱甘肽联合常规治疗对急性肾小球肾炎患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2020, 42(4): 917-920.
- [18] Xiao C, Xiao P, Li X, *et al.* Streptococcus may aggravate inflammatory damage in chronic nephritis via the chemotaxis of Th22 cells [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7432-7440.
- [19] 洛如德西, 陈柳. 黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 149-153.
- [20] 王文涛, 黄婷, 何堤, 等. 成人原发性 IgA 肾病与血免疫球蛋白及补体的相关关系 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(8): 963-967.
- [21] 赵文莉, 赵晔. 黄精药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4439-4445.

[责任编辑 解学星]