

生脉注射液联合泼尼松和环磷酰胺治疗膜性肾病的临床研究

费秀丽¹, 刘琨^{1*}, 周锦明¹, 何立群²

1. 上海市第六人民医院金山分院 肾内科, 上海 201599

2. 上海中医药大学附属曙光医院 肾内科, 上海 200001

摘要: **目的** 探讨生脉注射液联合泼尼松和环磷酰胺治疗膜性肾病的临床疗效。**方法** 选择2017年6月—2020年6月上海市第六人民医院金山分院收治的53例膜性肾病的患者, 随机分为对照组(25例)和治疗组(28例)。对照组口服泼尼松片, 1 mg/kg, 1次/d, 8周后每2周减量5 mg, 减至30 mg/d, 再每2周减量2.5 mg, 减至20 mg/d; 再每4周减2.5 mg, 至10 mg/d维持; 并静脉滴注注射用环磷酰胺, 首月每半月600 mg加入生理盐水100 mL, 然后每月800 mg加入100 mL生理盐水, 1次/月, 共6个月。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注生脉注射液, 40 mL加入250 mL生理盐水, 1次/d, 治疗14 d停药16 d为1个疗程, 共6个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者24 h尿蛋白定量(24 h Upro)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为78.57%, 显著高于对照组64.00% ($P < 0.05$)。治疗3个月和6个月后, 两组患者24 h Upro水平显著降低, 但PCT、CRP升高 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后24 h Upro、PCT、CRP水平低于对照组同期 ($P < 0.05$)。**结论** 生脉注射液联合糖皮质激素及环磷酰胺治疗膜性肾病可以提高临床疗效, 降低炎症反应的程度。

关键词: 生脉注射液; 泼尼松片; 注射用环磷酰胺; 膜性肾病; 24 h尿蛋白定量; 降钙素原

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)09-1880-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.021

Clinical study on Shengmai Injection combined with prednisone and cyclophosphamide in treatment of membranous nephropathy

FEI Xiu-li¹, LIU Kun¹, ZHOU Jin-ming¹, HE Li-qun²

1. Department of Nephrology, Jinshan Branch of Shanghai the 6th People's Hospital, Shanghai 201599, China

2. Department of Nephrology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200001, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Shengmai Injection combined with prednisone and cyclophosphamide in treatment of membranous nephropathy. **Methods** Patients (53 cases) with membranous nephropathy in Jinshan Branch of Shanghai the 6th People's Hospital from June 2017 to June 2020 were randomly divided into control (25 cases) and treatment (28 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Prednisone Tablets, 1 mg/kg, once daily, reduced 5 mg every 2 weeks to 30 mg/d after 8 weeks, then reduced 2.5 mg every 2 weeks to 20 mg/d, and then reduced 2.5 mg every 4 weeks to 10 mg/d and maintained. At the same time, the control group *iv* administered with Cyclophosphamide for injection, 600 mg added into 100 mL normal saline in the first month, and then 800 mg added into 100 mL normal saline every month, once monthly, they were treated for 6 months. Patients in the treatment group were *iv* administered with Shengmai Injection, 40 mL added into 250 mL normal saline, once daily, 14 days of treatment and 16 days of withdrawal was a course of treatment for a total of 6 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the levels of 24 h Upro, PCT and CRP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was 78.57%, which was significantly higher than 64.00% of the control group ($P < 0.05$). After 3 and 6 months of treatment, the 24 h Upro level in two groups was significantly decreased, but PCT and CRP were increased ($P < 0.05$). The 24 h Upro, PCT and CRP levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengmai Injection combined with glucocorticoid and cyclophosphamide can improve the clinical curative effect and reduce the degree of inflammatory reaction.

Key words: Shengmai Injection; Prednisone Tablets; Cyclophosphamide for injection; membranous nephropathy; 24 h Upro; PCT

收稿日期: 2021-03-26

基金项目: 周锦明全国基层名老中医专家传承工作室建设项目; 上海市金山区卫生和计划生育委员会项目(JSZY201806)

作者简介: 费秀丽, 女, 硕士, 研究方向为肾内科。E-mail: feixiuli81@163.com

*通信作者: 刘琨 E-mail: lit6870@163.com

近年来膜性肾病在临床上比例逐渐上升,多发生于老年人。膜性肾病的临床表现主要有中至重度的浮肿、蛋白尿、低蛋白血症等,有些人还会有血压的升高。该疾病在临床上病程较长,临床表现较重,如治疗不及时或治疗效果不佳,则可进展至终末期肾病^[1]。临床上对特发性膜性肾病还没有特效药物,目前最常用的方案是激素联合免疫抑制剂。泼尼松是肾病治疗中最常用的糖皮质激素,可以抗过敏、消炎、修复组织细胞,可以降低毛细血管通透性,减少炎性渗出,在肾病治疗中不良反应较小^[2-3]。环磷酰胺是一种双功能烷化剂与细胞周期非特异性药物,能抑制DNA、RNA的合成,具有免疫抑制作用,抑制细胞增殖。近年来,两者合用治疗膜性肾病,有很好的效果^[4-5]。但在临床治疗中常见很多并发症,特别是老年人,最常见的是感染,有的还没等激素和免疫抑制剂起效,却直接败在了并发症上。临床研究中,生脉注射液在糖尿病肾病中使用较多,确切表明有改善炎症状态,减少蛋白尿的作用^[6-7]。目前生脉注射液单纯用于治疗膜性肾病的较少,但本研究认为糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗膜性肾病后的身体状态与糖尿病肾病久病气阴两虚,阴损及阳,阳衰浊毒阻瘀的状态很相似,故为了使激素和免疫抑制剂方案发挥最好疗效,改善炎症状态,减少治疗过程中感染的发生率,自2017年6月起上海市第六人民医院金山分院采用生脉注射液联合糖皮质激素及环磷酰胺的方法治疗,取得了良好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2017年6月—2020年6月上海市第六人民医院金山分院肾内科收治的53例膜性肾病患者,其中男29例,女24例,年龄45~80岁,平均 (62.70 ± 9.07) 岁,病程6~11个月,平均 (8.32 ± 1.27) 个月。

纳入标准:(1)病理诊断为膜性肾病,排除其他继发因素;(2)符合肾病综合征标准:24h尿蛋白定量(24hUpro) >3.5 g,血浆白蛋白 <30 g/L,水肿,高脂血症;(3)所有患者在本院接受治疗之前均未接受过其他治疗。

1.2 药物

泼尼松片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格5mg/片,产品批号018200606;注射用环磷酰胺由Baxter Oncology GmbH生产,规格200mg/瓶,产品批号DG393A;生脉注射液由江苏苏中药业集

团生物制药有限公司生产,规格20mL/支,产品批号19091902。

1.3 分组及治疗方法

将上述患者随机分为对照组(25例)和治疗组(28例),其中对照组男13例,女12例;年龄46~77岁,平均年龄 (62.8 ± 8.82) 岁,病程6.5~11个月,平均病程 (8.30 ± 1.27) 个月。治疗组男16例,女12例;年龄45~80岁,平均年龄 (62.61 ± 9.44) 岁,病程6~11个月,平均病程 (8.35 ± 1.31) 个月。两组患者以上临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服泼尼松片,1mg/kg,1次/d,连续治疗8周后,每2周减量5mg,减至30mg/d,再每2周减量2.5mg,减至20mg/d;再每4周减2.5mg,至10mg/d维持;并静脉滴注注射用环磷酰胺,首月每半月600mg加入生理盐水100mL,然后每月800mg加入100mL生理盐水,1次/月,共6个月。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注生脉注射液,40mL加入250mL生理盐水,1次/d,治疗14d停药16d为1个疗程,共6个疗程。

1.4 疗效判断标准^[8]

完全缓解:水肿等临床症状完全消失,24hUpro 0.2g或尿蛋白检测结果阴性;基本缓解:水肿等临床症状基本消失,24hUpro减少50%以上;好转:水肿等临床症状和体征明显改善,24hUpro降低25%~50%;无效:临床症状和实验室指标无变化或原有疾病加重。

总有效率=(完全缓解+基本缓解+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 24hUpro 分别于治疗前、治疗3个月和6个月后留取两组患者24h尿,用投射比浊法检测24hUpro水平(罗氏试剂)。

1.5.2 血清炎症因子水平 分别于治疗前、治疗3个月和6个月后采集患者空腹静脉血2mL,用投射比浊法检测C反应蛋白(CRP)水平(罗氏生化分析仪cobas c702),用化学发光法检测降钙素原(PCT)水平(南京诺尔曼降钙素原检测试剂,型号411-S7)。

1.6 不良反应观察

对药物相关不良反应进行对比。

1.7 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,两组患者总有效率比

较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗 6 个月后, 治疗组总有效率为 78.57%, 明显高于对照组的 64.00% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 24 h Upro、PCT 和 CRP 比较

治疗 3 个月和 6 个月后, 两组患者 24 h Upro 水平显著降低, 但 PCT、CRP 升高 ($P < 0.05$), 且治疗组治疗后 24 h Upro、PCT、CRP 水平低于对照组同期 ($P < 0.05$), 见表 2。

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	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	25	2	5	9	9	64.00
治疗	28	3	9	10	6	78.57*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 24 h Upro、PCT 和 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the levels of 24 h Upro, PCT and CRP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h Upro	CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)
对照	25	治疗前	6.92 ± 1.06	1.49 ± 0.3	0.11 ± 0.10
		治疗 3 个月	5.53 ± 0.85*	5.18 ± 1.12*	0.54 ± 0.11*
		治疗 6 个月	3.35 ± 1.47*	7.22 ± 1.19*	1.18 ± 0.36*
治疗	28	治疗前	6.74 ± 1.11	1.45 ± 0.29	0.13 ± 0.11
		治疗 3 个月	4.44 ± 0.80*▲	3.43 ± 0.60*▲	0.36 ± 0.08*▲
		治疗 6 个月	2.23 ± 1.20*▲	4.54 ± 0.77*▲	0.60 ± 0.22*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组均未发生严重不良反应。

3 讨论

膜性肾病占成人肾病综合征的比例较高, 为 20%~40%, 病理特点是肾小球上皮细胞下免疫复合物沉积导致毛细血管基底膜弥漫性增厚, 约 30% 患者可出现肾功能损害, 并在 5~10 年内发展至肾功能不全。所以如何有效治疗特发性膜性肾病, 提高治愈率一直是临床探索的方向。

多年的临床实践表明, 在特发性膜性肾病的诊疗中, 目前认为激素联合环磷酰胺的疗效较好。泼尼松在肾病中的应用广泛, 具有抗炎、修复组织等作用, 但在膜性肾病中单用效果不佳。环磷酰胺是一种免疫抑制剂, 除了可干扰 DNA 的功能, 降低其合成, 还能抑制细胞增殖^[9]。多项研究表明, 泼尼松与环磷酰胺联合治疗膜性肾病在临床使用中, 不仅能够有效减少尿蛋白, 还能稳定肾功能, 从而提高缓解率^[10-11]。但用药期间不良反应较多, 除了骨质疏松、消化道溃疡等, 长期使用糖皮质激素, 火

毒积聚在体内, 易耗气伤阴, 阴虚阳亢。环磷酰胺作为一种免疫抑制剂, 可抑制机体的免疫功能, 使机体的抵抗力下降, 导致感染的发生。但免疫抑制的临床表现可能一段时间才会反映出来, 当逐渐明显时, 就会成为感染难以控制或继发感染的根本原因^[12]。所以部分患者使用免疫抑制剂一段时间后, 就出现了各种感染, 导致病情加重, 甚至不能继续治疗。生脉注射液具有益气养阴的功效, 可以改善激素所致热毒耗气伤阴的气阴两虚证, 并有非特异的抗炎作用, 改善机体细胞氧代谢, 可有效增强机体免疫力及抑制炎症因子的产生^[13-14]。另外有研究表明, 生脉注射液联合小剂量激素可有效阻断或减弱患者体内炎症反应, 恢复机体内环境稳态^[15]。

CRP 是目前临床上常用的血清炎症指标, 反应灵敏, 通过 CRP 可以了解患者体内炎症的变化趋势。在全身脏器的炎症反应与组织损伤中都会采用 CRP 进行监测, 对病情评估、疗效判断有重要的临床价值。有研究表明患者血清 CRP 水平与 24 h 尿蛋白定量呈显著正相关^[16]。PCT 为降钙素蛋白质的

前体,由甲状腺的 C 细胞产生,且 PCT 较其他细胞因子产生及释放更早。研究认为,对于感染性疾病,PCT 诊断的特异性对炎症的严重程度及发展均有较好的预测价值^[17]。治疗开始前,患者的 CRP 和 PCT 处于较低水平。但在膜性肾病本身的慢性微炎症状态下,经过免疫抑制剂和激素治疗后,患者免疫力进一步下降,不少患者有不同程度的呼吸道及胃肠道等感染发生,导致 CRP 及 PCT 水平虽还在正常范围或稍高于正常,但还是均有上升趋势。本研究中,治疗组治疗 3 个月和 6 个月后 24 h 尿蛋白定量、PCT、CRP 水平均明显低于对照组同期,表明生脉注射液联合免疫抑制剂治疗可以有效降低血清炎症因子水平,改善体内炎症状态,增强免疫,减少感染的机会,使患者有更大的机会等待激素及免疫抑制剂起效,进一步提高临床治疗效果。

综上所述,生脉注射液联合糖皮质激素及环磷酰胺治疗膜性肾病可以提高临床疗效,较使用糖皮质激素及环磷酰胺对照组能降低患者同期炎症反应的程度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1036-1037.
- [2] 张培敏, 樊蓉, 李想, 等. 泼尼松联合霉酚酸酯对比环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的系统评价 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(2): 130-135.
- [3] 张延. 来氟米特联合泼尼松治疗进展性 IgA 肾病的疗效 [J]. 广州医学院学报, 2010, 38(4): 82-85.
- [4] 李娟. 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的效果观察 [J]. 中国医学前沿杂志, 2015, 7(7): 96-98.
- [5] 张苏丽, 胡峰, 张贺, 等. 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗原发性膜性肾病的疗效分析 [J]. 实用医药杂志, 2018, 35(4): 320-321.
- [6] 段顺元, 蒋汉茂. 生脉注射液对 2 型糖尿病肾病患者血液 TNF- α 、IL-6 的影响 [J]. 中原医刊, 2004, 31(14): 2-4.
- [7] 姚秀松, 姚秀宇. 生脉注射液对糖尿病肾病微炎症状态的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(8): 733-734.
- [8] 王琳, 陈以平, 邓跃毅. 益气活血化湿方案为主治疗膜性肾病临床分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(8): 393-396.
- [9] 蔡青, 刘殿强, 周珍, 等. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析 [J]. 临床医学工程, 2014, 21(11): 1445-1446.
- [10] 代建荣. 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗膜性肾病的疗效研究 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(1): 37-39.
- [11] 曹珊, 刘玉. 不同剂量激素联合环磷酰胺冲击疗法治疗膜性肾病的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(22): 27-33.
- [12] 刘军. 对全身性感染免疫与炎症关系的思考 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(11): 1230-1235.
- [13] 李书清, 杨毅, 邱海波, 等. 生脉注射液对脓毒性休克绵羊血流动力学及氧代谢的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 48-50.
- [14] 郑博鸿, 詹淑玉, 周鸿宇, 等. 生脉注射液物质组成、临床前药动学和药效学的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5360-5371.
- [15] 李红艳, 樊蕴辉, 李立群, 等. 生脉注射液联合低剂量氢化可的松对老年感染性休克患者免疫功能的影响 [J]. 河北联合大学学报, 2015, 17(4): 19-21.
- [16] 项新, 冯振伟, 黄典胜. C 反应蛋白与原发性肾病综合征临床及病理的相关性分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(1): 46-48.
- [17] 郇杨, 康凯. 降钙素原对感染性休克患者预后判断的价值 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(12): 1064-1067.

[责任编辑 金玉洁]