

尿毒清颗粒联合他克莫司治疗肾病综合征的疗效观察

陈强¹, 郑建国^{1*}, 代广¹, 王茹梦¹, 张颖²

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 药剂科, 河南 驻马店 463000

摘要:目的 探讨尿毒清颗粒联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征的临床疗效。方法 选取2019年1月—2020年12月驻马店市中心医院收治的94例医院肾病综合征患者资料进行回顾性分析, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各47例。对照组口服他克莫司胶囊, 0.05 mg/kg, 1次/d, 控制血药浓度维持在10 ng/mL。治疗组在对照组治疗的基础上每日6:00、12:00、18:00时口服尿毒清颗粒, 5 g/次, 每日22:00时口服尿毒清颗粒10 g。两组患者持续治疗2个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后的肾功能、脂代谢。结果 治疗后, 治疗组患者的总有效率为93.62%, 高于对照组的总有效率78.72% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量(24 h Upro)水平均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组Scr、BUN、24 h Upro水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组三酰甘油(TG)水平均降低, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平均升高 ($P < 0.05$); 且治疗组TG水平低于对照组, HDL-C水平高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 尿毒清颗粒联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征能有效改善肾功能, 纠正脂质代谢紊乱, 提高疗效, 且安全性较高。

关键词: 尿毒清颗粒; 他克莫司胶囊; 肾病综合征; 肾功能; 脂代谢

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2337-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.023

Clinical observation of Niaoduqing Granules combined with tacrolimus in treatment of nephrotic syndrome

CHEN Qiang¹, ZHENG Jian-guo¹, DAI Guang¹, WANG Ru-meng¹, ZHANG Ying²

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

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

Abstract: Objective To analyze the effect of Niaoduqing Granules combined with Tacrolimus Capsules in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** Patients (94 cases) with nephrotic syndrome in Zhumadian Central Hospital from January 2019 to December 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules, 0.05 mg/kg, once daily, and the blood concentration was maintained at 10 ng/mL. Patients in the treatment group were *po* administered with Niaoduqing Granules at 6:00, 12:00, and 18:00 on the basis of the control group, 5 g/time, and taken orally 10 g at 22:00 every day. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and renal function (Scr, BUN, and 24 h Upro) and lipid metabolism (TG and HDL-C) in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.62%, which was higher than 78.72% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Scr, BUN, and 24 h Upro in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the levels of Scr, BUN, and 24 h Upro in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TG in two groups were decreased, but the levels of HDL-C in two groups were increased ($P < 0.05$). The levels of TG in the treatment group was lower than that in the control group, but the levels of HDL-C was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Niaoduqing Granules combined with Tacrolimus Capsules can effectively improve the renal function with nephrotic syndrome, correct the disorder of lipid metabolism, improve the therapeutic effect, with good safety.

Key words: Niaoduqing Granules; Tacrolimus Capsules; nephrotic syndrome; renal function; lipid metabolism

收稿日期: 2021-07-26

基金项目: 河南省科技发展计划项目(152102310008)

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, 男, 主治医师。E-mail: thrdd77@163.com

慢性肾脏病在我国的患病率较高,据一项元分析调查显示,中国成年健康体检人群慢性肾脏病患病率为 12.49%,而我国肾病综合征患者占慢性肾脏病的 20.36%^[1]。目前,肾病综合征主要通过药物治疗来降低尿蛋白、减轻水肿和调节血脂,以获得完全或部分缓解,控制肾功能持续恶化,避免进入终末期肾脏病^[2]。他克莫司可降低淋巴因子水平和 T 细胞活性,从而减少蛋白尿^[3]。但他克莫司治疗下仍存在部分患者无法得到缓解的情况,且增加他克莫司会造成不良反应的风险升高。尿毒清颗粒由黄芪、茯苓、党参等中药组成,适用于各种肾脏疾病,具有多靶点肾功能保护机制,既可以减少尿蛋白排泄,降低肌酐(Scr),减轻肾脏纤维化程度的同时对脂代谢紊乱也具有一定的改善作用,适用于肾脏疾病^[4],同时尿毒清颗粒对肾衰竭具有延缓作用^[5]。本研究选取肾病综合征患者为研究对象,探讨尿毒清颗粒联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征的价值。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月驻马店市中心医院收治的 94 例肾病综合征患者资料进行回顾性分析。患者中男 64 例,女 30 例;年龄 42~72 岁,平均年龄(58.60±3.84)岁;体质量指数 18.15~25.89 kg/m²,平均体质量指数(22.13±0.43) kg/m²;病程 5~30 个月,平均病程(14.21±2.08)个月。

纳入标准:(1)符合《临床诊疗指南(肾脏病学分册)》^[6]中肾病综合征诊断标准;(2)经肾活检病理确诊为肾病综合征;(3)尿蛋白>3.5 g/d;(4)血浆白蛋白(ALB)<30 g/L。

排除标准:(1)继发性肾病综合征;(2)合并免疫功能或肝功能异常;(3)合并感染、急性肾损伤;(4)对研究中使用药物过敏;(5)入组前已使用过免疫抑制剂或糖皮质激素治疗;(6)治疗前已有头痛、恶心、腹泻等症状。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 47 例。其中对照组中男 33 例,女 14 例;年龄 46~72 岁,平均年龄(58.76±3.65)岁;体质量指数 18.65~25.33 kg/m²,平均体质量指数(22.13±0.45) kg/m²;病程 6~24 个月,平均病程(14.34±2.04)个月。治疗组中男 31 例,女 16 例;年龄 42~71 岁,平均年龄(58.44±4.08)岁;体质量指数 18.15~25.89 kg/m²,平均体质量指数(22.12±0.40) kg/m²;病程

5~30 个月,平均病程(14.08±2.11)个月。两组患者的一般资料对比差异无统计学意义,具有临床可比性。

两组患者均进行常规治疗,包括调血脂、利尿、降压。对照组患者口服他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,规格 0.5 mg/粒,产品批号分别为 20180915、20190622、20200404),0.05 mg/kg,1 次/d,控制血药浓度维持在 10 ng/mL。治疗组患者在对照组治疗的基础上每日 6:00、12:00、18:00 时口服尿毒清颗粒[康臣药业(霍尔果斯)有限公司生产,规格 5 g/袋,产品批号 20181226、20191103],5 g/次,每日 22:00 时口服尿毒清颗粒 10 g。两组患者持续治疗 2 个月。

1.3 临床疗效判定标准^[7]

治愈:症状完全缓解,肾功能正常,ALB>35 g/L,尿蛋白<0.2 g/24 h,蛋白尿阴性;好转:症状基本缓解,肾功能正常或接近正常,ALB 改善,尿蛋白<1 g/24 h,蛋白尿减轻;无效:症状未缓解,肾功能无好转,ALB、尿蛋白较治疗前无改善。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肾功能指标 治疗前后采集 3 mL 空腹静脉血,使用德国欧霸 XL-640 型全自动生化分析仪测定 Scr、尿素氮(BUN),收集 24 h 的全部尿液,使用上海如吉生物科技有限公司提供的尿蛋白定性检测试剂盒以磺基水杨酸法测定 24 h 尿蛋白定量(24 h Upro)。

1.4.2 脂代谢指标 治疗前后采集 3 mL 空腹静脉血,4 ℃下 3 000 r/min 离心 10 min,上清液在-4 ℃冰箱内保存待测,使用德国欧霸 XL-640 型全自动生化分析仪测定三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.5 不良反应观察

观察治疗期间两组不良反应发生情况,如头痛(患者主诉)、恶心(患者主诉)、腹泻(排便次数明显超过平日习惯的频率,粪质稀薄,水分增加,每日排便量超过 200 g)等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用独立样本 *t* 检验,组内用配对样本 *t* 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率为93.62%,高于对照组的总有效率78.72% ($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后,两组Scr、BUN、24 h Upro水平均降

低 ($P < 0.05$),且治疗组Scr、BUN、24 h Upro水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组脂代谢指标比较

治疗后,两组TG水平均降低,HDL-C水平均升高 ($P < 0.05$);且治疗组TG水平低于对照组,HDL-C水平高于对照组 ($P < 0.05$),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	47	10	27	10	78.72
治疗	47	13	31	3	93.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组Scr、BUN、24 h Upro水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

Table 2 Comparison on the levels of Scr, BUN, and 24 h Upro between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

组别	观察时间	Scr/($\mu\text{mol L}^{-1}$)	BUN/(nmol L^{-1})	24 h Upro/g
对照	治疗前	146.66 \pm 7.70	16.03 \pm 0.93	5.06 \pm 0.30
	治疗后	107.60 \pm 5.70*	8.04 \pm 0.51*	2.01 \pm 0.11*
治疗	治疗前	149.82 \pm 7.15	16.02 \pm 1.08	5.00 \pm 0.28
	治疗后	93.55 \pm 7.34*▲	6.07 \pm 0.31*▲	1.00 \pm 0.06*▲

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

表3 两组TG、HDL-C水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the levels of TG and HDL-C between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TG/(mmol L^{-1})	HDL-C/(mmol L^{-1})
对照	47	治疗前	3.19 \pm 0.18	0.70 \pm 0.04
		治疗后	2.40 \pm 0.13*	1.00 \pm 0.05*
治疗	47	治疗前	3.20 \pm 0.18	0.70 \pm 0.04
		治疗后	1.60 \pm 0.09*▲	1.20 \pm 0.07*▲

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 两组不良反应比较

对照组患者出现2例头痛,1例恶心,1例腹泻,不良反应发生率为8.51%;治疗组发生2例头痛,2例恶心,1例腹胀,不良反应发生率为10.64%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

肾病综合征目前主要通过免疫治疗,可降低尿蛋白、减轻水肿^[8]。但是肾病综合征同时存在脂代谢紊乱,长期使用免疫调节剂、糖皮质激素可能会造成肾纤维化加重,甚至引发肾衰竭^[9]。因此,引入新的治疗方法阻断肾病综合征的发展的多种机制较

为重要。

他克莫司属于新型的免疫抑制剂,也是一种磷酸酶抑制剂,能降低钙调神经磷酸酶活性,结合胞浆结合蛋白,降低T细胞活化因子水平,阻滞树突状细胞的成熟和抗原呈递作用,发挥免疫抑制的调节作用^[10-11]。研究证实,他克莫司可以替代传统的糖皮质激素治疗,达到更高的治疗效果,使肾病综合征患者获益^[12]。中医学认为,肾病综合征属于“肾风”范畴,其发病与肾、脾、肺功能的失调相关,因脾肾虚亏、湿浊瘀血滞留不祛而致,中医治疗肾病综合征主张泄浊利尿、健脾活血、解毒利肾^[13-14]。

尿毒清颗粒是由黄芪、白术等加工制成,组方合理,具有通腑泄浊、温肾化痰、健脾祛湿的功效,能够加快肾小球细胞的修复,调节脂代谢水平,发挥治疗肾病综合征的作用^[15]。研究表明,尿毒清颗粒能改善肾病患者肾功能^[16]。因此,本研究将尿毒清颗粒联合他克莫司应用于肾病综合征的治疗。

Scr、BUN、24 h Upro 是常见肾功能指标,在一定程度上可反映肾脏疾病严重程度^[17-18]。本研究结果显示,治疗后,两组 Scr、BUN、24 h Upro 水平均降低,且治疗组 Scr、BUN、24 h Upro 水平低于对照组,说明尿毒清颗粒联合他克莫司治疗能促进肾功能提升。分析原因为:尿毒清颗粒可促进肾脏组织的血液循环,下调 Scr、BUN 水平^[19];同时尿毒清颗粒可抑制肾脏系膜细胞,延缓肾小球硬化,改善蛋白尿^[20];而且尿毒清颗粒能调节免疫系统,利于抑制肾纤维化,减少尿蛋白。相关研究表明,尿毒清颗粒在肾小球间质纤维化的多个环节中具有抑制作用,可改善肾功能,提升肾脏疾病的治疗效果^[21]。

高脂血症也是肾病综合征发展的重要因素,HDL-C 减少会造成 HDL-C 代谢调节功能缺损,弱化 HDL-C 对肾脏的保护作用^[22]。而且机体处于高脂血症状态会影响肾组织病理变化,增加血栓或栓性并发症的发生风险,加重肾功能损伤^[23]。因此,本研究观察了治疗前后两组脂代谢情况,结果显示,治疗后,两组 TG 均降低,HDL-C 均升高,且治疗组 TG 低于对照组,HDL-C 高于对照组,说明尿毒清颗粒联合他克莫司可有效调节脂代谢。分析原因为:尿毒清颗粒能调节脂蛋白,促进脂肪分化,降低炎症因子水平,改善脂代谢,从而改善 TG、HDL-C 等脂代谢指标^[24]。相关研究表明,尿毒清颗粒通过脂代谢调节对肾脏疾病患者的治疗发挥积极效果^[25]。此外,治疗后,治疗组的总有效率为 93.62%,对照组的总有效率为 78.72%,治疗组有效率更高,说明尿毒清颗粒联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征能提升疗效。这可能与患者的肾功能提高、脂代谢改善有关,进而显著提高临床疗效。本研究还显示,两组不良反应发生率比较无明显差异,说明尿毒清颗粒联合他克莫司用于肾病综合征治疗不会增加不良反应,安全性较高。

综上所述,尿毒清颗粒联合他克莫司胶囊治疗肾病综合征能有效改善肾功能,纠正脂质代谢紊乱,提高疗效,且安全性较高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王善志,朱永俊,李国铨,等.中国成人慢性肾脏病患病率的 Meta 分析结果及对比 [J].中华肾脏病杂志,2018,34(8):579-586.
- [2] Wang C S, Greenbaum L A. Nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1): 73-85.
- [3] 高丹,吴歌.他克莫司和来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效比较 [J].现代药物与临床,2017,32(4):675-677.
- [4] 马媛媛,穆红光,王晓寅,等.尿毒清颗粒联合非布司他治疗慢性肾病的疗效观察 [J].河北医药,2020,42(12):1870-1873.
- [5] 殷佳珍,朱斌,陈洪宇,等.尿毒清颗粒治疗慢性肾脏病 3~5 期的 Meta 分析 [J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(2):136-142.
- [6] 中华医学会.临床诊疗指南(肾脏病学分册) [M].北京:人民卫生出版社,2011:39-43.
- [7] 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,2010:248-249.
- [8] Mahalingasivam V, Booth J, Sheaff M, et al. Nephrotic syndrome in adults [J]. *Acute Med*, 2018, 17(1): 36-43.
- [9] Vaziri N D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1): 41-52.
- [10] Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1286-1295.
- [11] Lu T, Zhu X, Xu S, et al. Dosage optimization based on population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Chinese patients with nephrotic syndrome [J]. *Pharm Res*, 2019, 36(3): 45.
- [12] Chin H J, Chae D W, Kim Y C, et al. Comparison of the efficacy and safety of tacrolimus and low-dose corticosteroid with high-dose corticosteroid for minimal change nephrotic syndrome in adults [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1): 199-210.
- [13] 张玥.中西医结合治疗肾病综合征临床疗效观察 [J].世界中医药,2017,12(2):323-326.
- [14] 张毅,孙升云,李松青,等.数据挖掘难治性肾病综合征中医证候规律及用药特点 [J].辽宁中医药大学学报,2018,20(3):149-153.
- [15] 王颖,钱一飞,朱明跃,等.尿毒清颗粒联合乙酰半胱氨酸治疗慢性肾脏病的临床效果 [J].药物评价研究,2020,43(7):1359-1362.
- [16] 孙嘉康.尿毒清颗粒联合血液透析应用于尿毒症患者的

- 对其营养改善及肾功能保护作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(12): 1105-1107.
- [17] Zhou J, Shi F, Xun W. Leptin, hs-CRP, IL-18 and urinary protein before and after treatment of children with nephrotic syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4426-4430.
- [18] Tumlin J A, Campbell K N. Proteinuria in nephrotic syndrome: Mechanistic and clinical considerations in optimizing management [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47 (Suppl 1): I-IV.
- [19] 薛 薇. 中药保留灌肠联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者肾功能及肾纤维化的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2358-2360.
- [20] 王卫军, 石 娟. 尿毒清颗粒辅助治疗慢性肾功能衰竭患者的临床疗效 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(9): 1389-1391.
- [21] 刘秀艳. 尿毒清颗粒联合缬沙坦对尿毒症微炎症状态影响及肾功能保护研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(13): 1986-1988.
- [22] He L, Wu P, Tan L, *et al.* Characteristics of lipid metabolism including serum apolipoprotein M levels in patients with primary nephrotic syndrome [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 167.
- [23] Raina R, Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(10): 1655-1669.
- [24] 程锦绣, 陆继芳, 李玥欣, 等. 尿毒清颗粒对腹膜透析患者临床疗效的影响 [J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1997-2000.
- [25] 张瑶琳, 葛琪容, 罗海波, 等. 托伐普坦联合尿毒清颗粒治疗肾病综合征的临床效果 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(1): 49-52.

【责任编辑 解学星】