

肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

彭霞, 徐家云

河南科技大学第一附属医院 肾脏内科, 河南 洛阳 471000

摘要: 目的 探讨肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。方法 选择 2020 年 2 月—12 月在河南科技大学第一附属医院治疗的 96 例慢性肾小球肾炎患者为研究对象, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组口服吗替麦考酚酯片, 1 g/次, 2 次/d; 治疗组在对照组基础上口服肾康宁胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者中医症状改善时间, 肾功能指标血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 和 24 h 尿蛋白定量 (24 h Upro) 水平及血清结缔组织生长因子 (CTGF)、白细胞介素-1 (Lkn-1)、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平和胱抑素 C (Cys-C) 水平。结果 经治疗, 对照组和治疗组总有效率分别为 81.25%、97.92%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组中医症状改善时间上明显早于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 BUN、SCr、24 h Upro 水平均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组更明显 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清 CTGF、Lkn-1、TIMP-1、Cys-C、VEGF 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。结论 肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾小球肾炎可有效改善患者临床症状, 改善患者肾功能, 促进机体细胞因子水平改善。

关键词: 肾康宁胶囊; 吗替麦考酚酯片; 慢性肾小球肾炎; 血肌酐; 尿素氮; 结缔组织生长因子; 白细胞介素-1

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2342-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.024

Clinical study on Shengkangning Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of chronic glomerulonephritis

PENG Xia, XU Jia-yun

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shengkangning Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (96 cases) with chronic glomerulonephritis in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from February 2020 to December 2020 were divided into control and treatment groups according to the difference of medication, and each group had 48 cases. 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 Shengkangning Capsules, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of TCM symptoms, renal function indexes Scr, BUN, and 24 h Upro, and the levels of serum CTGF, Lkn-1, TIMP-1, VEGF, and Cys-C in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates of the control group and the treatment group were 81.25% and 97.92%, respectively ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of TCM symptoms in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BUN, Scr, and 24 h Upro were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CTGF, Lkn-1, TIMP-1, Cys-C, and VEGF were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengkangning Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of chronic glomerulonephritis can effectively improve the clinical symptoms, improve the renal function, and promote the improvement of the level of cytokines.

Key words: Shengkangning Capsules; Mycophenolate Mofetil Tablets; chronic glomerulonephritis; Scr; BUN; CTGF; Lkn-1

收稿日期: 2021-06-07

基金项目: 河南省科技攻关计划项目 (152101309216)

作者简介: 彭霞, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为肾脏内科。E-mail: xa52119@163.com

慢性肾小球肾炎是由免疫介导的原发性肾小球疾病,具有发病隐匿、进展缓慢、病情迁延不愈的特点,临床以高血压、蛋白尿、水肿等为主要表现,随着病情进展可发展为终末期肾病^[1]。该病发病机制复杂,涉及多种细胞因子,以免疫复合物导致的炎症损伤、肾小球肾炎、肾纤维化、肾小球玻璃样变及硬化等为主要病理生理病变,而肾纤维化是导致该病向终末期肾病发展的重要病理阶段,所以,阻断慢性肾小球肾炎纤维化是延缓和逆转病情的重要措施^[2]。然而,目前尚无特效药物,临床主要给予改善微循环、降低肾小球内压、减轻尿蛋白、降压等治疗,虽然激素、免疫抑制剂可以改善病情进展,但毒副作用较大^[3]。吗替麦考酚酯具有抑制淋巴细胞及系膜细胞增值和分化的作用,进而减轻肾脏炎症浸润,起到保护肾脏功能^[4]。肾康宁胶囊具有补脾温肾、渗湿活血的功效^[5]。因此,本研究对慢性肾小球肾炎患者给予肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯片进行治疗,旨在探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2020年2月—12月在河南科技大学第一附属医院治疗的96例慢性肾小球肾炎患者为研究对象,符合慢性肾小球肾炎诊断标准^[6]。其中男50例,女46例,年龄31~60岁,平均年龄(42.75±1.37)岁,病程1~13年,平均病程(5.37±1.24)年。

排除标准:(1)妊娠及哺乳期女性;(2)过敏者;(3)伴有急性肾损伤者;(4)伴急性肾衰竭者;(5)伴严重精神疾病者;(6)继发性肾病患者;(7)终末期肾病患者;(8)伴血液系统疾病者;(9)伴全是炎症感染者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

吗替麦考酚酯片由上海罗氏制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号200107;肾康宁胶囊由江西普正制药股份有限公司生产,规格0.35 g/粒,产品批号200115。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组男24例,女24例,年龄31~60岁,平均年龄(42.62±1.24)岁,病程1~13年,平均病程(5.21±1.13)年。治疗组男26例,女22例,年龄31~60岁,平均年龄(42.89±1.51)岁,病程1~13年,平均病程(5.49±1.38)年。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组者患者均给予常规,如激素、控制血压、饮食等其他对症治疗。对照组口服吗替麦考酚酯片,1 g/次,2次/;治疗组在对照组基础上口服肾康宁胶囊,5粒/次,3次/d。两组患者均经3个月治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解:症状及阳性体征完全消失,尿蛋白、尿红细胞(RBC)持续转阴,尿蛋白定量<0.2 g/24h,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RBC较前减少≥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RBC较前减少≥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 中医症状改善时间 比较两组头晕目眩、腰膝酸痛、面浮肢肿、食少纳呆、夜尿频多、疲倦乏力改善时间。

1.5.2 肾功能指标 应用全自动生化分析仪测定两组患者治疗前后SCr、尿素氮(BUN)水平,应用尿液化学分析仪检测24h尿蛋白定量(24h Upro)。

1.5.3 血清学指标 采用ELISA法测定两组结缔组织生长因子(CTGF)、白细胞诱素-1(Lkn-1)、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,胱抑素C(Cys-C)测定采用免疫比浊法,试剂盒均购于上海源叶生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

对药物有关的胃肠道不适、电解质紊乱、心律失常、乏力、头晕等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。两组肾功能指标、中医症状改善时间、血清细胞因子水平的对比行 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗,对照组和治疗组总有效率分别为81.25%、97.92%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组中医症状改善时间比较

经治疗, 治疗组在头晕目眩、腰膝酸痛、面浮肢肿、食少纳呆、夜尿频多、疲倦乏力改善时间上均早于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

经治疗, 两组 BUN、SCr、24 h Upro 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组肾功能明显好于对照

组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗, 两组患者血清 CTGF、Lkn-1、TIMP-1、Cys-C、VEGF 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更显著, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

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	48	21	14	4	9	81.25
治疗	48	34	11	2	1	97.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组中医症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of TCM symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医症状改善时间/d					
		头晕目眩	腰膝酸痛	面浮肢肿	食少纳呆	夜尿频	疲倦乏力
对照	48	12.39 ± 0.51	13.52 ± 0.69	17.42 ± 0.42	11.39 ± 0.54	11.15 ± 0.68	9.31 ± 0.53
治疗	48	9.32 ± 0.47*	10.47 ± 0.53*	14.58 ± 0.37*	9.63 ± 0.45*	8.37 ± 0.52*	5.26 ± 0.47*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 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/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	48	治疗前	1.97 ± 0.14	154.71 ± 13.58	13.33 ± 1.43
		治疗后	1.58 ± 0.07*	117.85 ± 9.74*	8.39 ± 1.22*
治疗	48	治疗前	1.94 ± 0.16	154.67 ± 13.52	13.36 ± 1.47
		治疗后	1.02 ± 0.03* [▲]	89.74 ± 9.62* [▲]	5.23 ± 1.14* [▲]

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 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	Cys-C/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	CTGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	Lkn-1/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	VEGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TIMP-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	48	治疗前	2.38 ± 0.29	20.87 ± 2.38	124.52 ± 13.31	56.47 ± 8.27	152.68 ± 15.79
		治疗后	1.34 ± 0.22*	14.64 ± 1.23*	74.53 ± 11.47*	43.72 ± 4.69*	119.87 ± 12.63*
治疗	48	治疗前	2.35 ± 0.27	20.84 ± 2.35	124.47 ± 13.28	56.43 ± 8.24	152.64 ± 15.76
		治疗后	0.68 ± 0.13* [▲]	9.72 ± 1.15* [▲]	60.26 ± 11.35* [▲]	30.15 ± 4.61* [▲]	81.42 ± 12.54* [▲]

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

3 讨论

慢性肾小球肾炎是由免疫、遗传、感染等多种因素所引起的一种疾病,其发病过程较为复杂,包括免疫细胞、炎性细胞、血管内皮细胞及白细胞等多种细胞因子所至微小病变型肾病,起初以腰痛、乏力为主要症状,随着病情演变可转化为慢性病变,随着病情的不断进展,可导致肾小球滤过功能下降,最终导致肾衰竭而危及生命^[6]。在中医上该病属于“水肿”“虚劳”等范畴,其发病是因脾肾亏虚所致,治疗上多给予健脾补肾^[8]。

吗替麦考酚酯是一种高效、选择性、非竞争性、可逆性的 IMPDH 抑制剂,可抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,并具有抑制淋巴细胞及系膜细胞增值和分化的作用,进而减轻肾脏炎症浸润,起到保护肾脏功能^[4]。肾康宁胶囊是由益母草、黄芪、锁阳、茯苓、淡附片、丹参、泽泻及山药制成的中药制剂,具有补脾温肾、渗湿活血的功效^[5]。基于上述药物作用,本研究对慢性肾小球肾炎患者给予肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗,取得了满意效果。

CTGF 是 TGF- β 1 下游的一个因子,同肾小球 ECM 的增加和肾小管间质纤维化程度呈正相关^[9]。Lkn-1 为 CC 型趋化因子,能够激活炎症反应,增强巨噬细胞抗原呈递能力,进而调节机体免疫应答^[10]。TIMP-1 参与了肾脏纤维化进展,其水平反映慢性肾小球肾炎患者肾脏纤维化程度^[11]。Cys-C 是一种碱性非糖化的低分子蛋白,有研究指出,其表达同尿蛋白定量和肾功能恶化程度呈正比^[12]。VEGF 是一种多功能细胞因子,当肾小球受到炎症刺激后,可促进该因子表达,高表达的 VEGF 可刺激内皮细胞的通透性,使得血浆蛋白漏出增加,导致蛋白尿增多,促进肾小球硬化^[13]。本研究,经治疗,两组血清 CTGF、Lkn-1、TIMP-1、Cys-C、VEGF 水平均改善,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾小球肾炎可有效改善机体细胞因子水平。此外,在临床疗效及中医症候改善时间上治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组 BUN、SCr、24 h Upro 水平均下降,且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明,肾康宁胶囊联

合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾小球肾炎效果显著。

综上所述,肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗慢性肾小球肾炎可有效改善患者临床症状,改善患者肾功能,促进机体细胞因子 CGN 水平改善,有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 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.
- [3] 鹿馨允.慢性肾小球肾炎中西医治疗研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(57):64-65.
- [4] 王新伟.吗替麦考酚酯联合泼尼松对难治性肾病综合征患者炎症反应及肾功能的影响[J].中国药物评价,2017,34(6):433-435.
- [5] 刘如品,宋敏,刘玉琴,等.肾康宁胶囊治疗慢性肾功能衰竭的临床观察[J].中国药业,2005,4(11):73-74.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 褚伟强,巫津晶,钱文娟.CTGF、HGF在肾病患者血清中的表达及临床意义研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(24):3393-3395.
- [10] 杜翔,吴燕,候卫坪,等.慢性肾小球肾炎患者血清Lkn-1及TNF- α 变化及意义[J].重庆医学,2009,38(12):1475-1476.
- [11] 刘向东,艾子敏,张燕,等.慢性肾小球肾炎患者血清MMP-9和TIMP-1的浓度及意义[J].现代生物医学进展,2014,14(31):6129-6134.
- [12] 王春花,秦兰芳,胡文博,等.慢性肾小球肾炎患者血清UA,CysC,TAFI联合检测的临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(2):375-378.
- [13] 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.

[责任编辑 金玉洁]