

雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病的临床研究

李洁¹, 安光伟², 李亚³, 谢杨³

1. 保定市第二中心医院 血透室, 河北 保定 072750

2. 保定市第二中心医院 急诊科, 河北 保定 072750

3. 保定市第二中心医院 血肾科, 河北 保定 072750

摘要: **目的** 探究雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月在保定市第二中心医院接受治疗的 80 例特发性膜性肾病患者, 随机分为对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。对照组口服氯沙坦钾片, 50 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服雷公藤多苷片, 20 mg/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者外周血 Th17/Treg、miR-155 水平及 24 h 尿蛋白和血清白蛋白水平。**结果** 治疗后, 与对照组总有效率 (52.50%) 比较, 治疗组明显升高 (77.50%, $P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组 Th17/Treg、miR-155 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且与对照组比较, 治疗组明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 24 h 尿蛋白水平均明显降低, 而血清白蛋白水平均升高 ($P < 0.05$), 且与对照组比较, 治疗组 24 h 尿蛋白、血清白蛋白水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病可能通过降低患者外周血 Th17/Treg、miR-155 水平发挥控制病情的作用, 疗效显著。

关键词: 雷公藤多苷片; 氯沙坦钾片; 特发性膜性肾病; 终末期肾病; 24 h 尿蛋白; 白蛋白

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2583-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.027

Clinical study on Tripterysium Glycosides Tablets combined with losartan potassium in treatment of idiopathic membranous nephropathy

LI Jie¹, AN Guang-wei², LI Ya³, XIE Yang³

1. Department of Hemodialysis, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, China

2. Department of Emergency, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, China

3. Department of Hematology and Nephrology, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of Tripterysium Glycosides Tablets combined with losartan potassium in treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Methods** Patients (80 cases) with idiopathic membranous nephropathy in Baoding Second Central Hospital from December 2017 to December 2019 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) group. Patients in the control group were administered with Losartan Potassium Tablets, 50 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Tripterysium Glycosides Tablets on the basis of the control group, 20 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the Th17/Treg and miR-155 levels in peripheral blood, and the 24 h urinary protein and serum albumin levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (77.50%) was significantly higher than that of the control group (52.50%, $P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of Th17/Treg and miR-155 in two groups were significantly decreased after treatment, and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of 24 h urinary protein in two groups was significantly decreased, while the level of serum albumin was significantly increased in two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of 24 h urinary protein and serum albumin in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tripterysium Glycosides Tablets combined with losartan potassium in treatment of idiopathic membranous nephropathy disease by reducing the

收稿日期: 2022-04-27

基金项目: 保定市科技计划项目 (18ZF109)

作者简介: 李洁, 女, 研究方向为肾内科。E-mail: seal2668@163.com

levels of Th17/Treg and miR-155 in peripheral blood, with significant effect.

Key words: Tripterysium Glycosides Tablets; Losartan Potassium Tablets; idiopathic membranous nephropathy; end-stage renal disease; 24 h urinary protein; albumin

特发性膜性肾病为终末期肾病及成人肾病综合征常见诱因,可引发低蛋白血症、感染及大量蛋白尿等,可对患者生命健康造成严重影响^[1-2]。特发性膜性肾病主要是由于免疫复合物引起的肾脏受损,再于肾小球中沉积,形成膜攻击复合物^[3-4]。氯沙坦钾能够通过阻断血管紧张素 II 与血管紧张素受体结合,抑制血管紧张素 II 的作用,进而保护肾脏,但是其疗效仍有待提高^[5]。雷公藤多苷抑制免疫作用较强,用于治疗肾小球疾病效果明显^[6-7]。因此,为探究更好的治疗药物为临床治疗提供依据,本研究对特发性膜性肾病患者使用雷公藤多苷片联合氯沙坦钾进行治疗,并探究其对患者外周血 Th17/Treg 平衡及对 miR-155 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月在保定市第二中心医院接受治疗的 80 例特发性膜性肾病患者为研究对象,其中男 53 例,女 27 例;年龄 20~68 岁,平均年龄 (44.78 ± 2.95) 岁;病程 1~17 个月,平均病程 (8.53 ± 2.19) 个月;体质量指数 $21.12 \sim 24.23 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.53 \pm 0.61) \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)所有患者均符合《临床诊断指南—肾脏病学分册》^[8]相关诊断标准,且均经活检确诊;(2)均为首次发病、入院治疗患者;(3)首诊时患者 24 h 蛋白尿定量测定为 3.5~6.0 g;(4)肾功能、血压基本正常患者。排除标准:(1)存在糖尿病肾病、遗传性肾病患者;(2)合并自身免疫性疾病患者;(3)由丙型、乙型肝炎病毒感染导致的肾损害患者;(4)合并原发性恶性肿瘤患者。

1.3 药物

氯沙坦钾片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 20171012、20180826、20190123;雷公藤多苷片由江苏美通制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20171121、20181107、20190814。

1.4 分组及治疗方法

两组患者随机分为对照组(40 例)和治疗组(40 例)。其中对照组患者男 25 例,女 15 例;年龄 20~

65 岁,平均年龄 (46.23 ± 3.78) 岁;病程 1~15 个月,平均病程 (8.42 ± 2.14) 个月;吸烟史 23 例,饮酒史 26 例;体质量指数 $21.35 \sim 24.01 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.46 \pm 0.58) \text{ kg/m}^2$;合并高血压 4 例,糖尿病 6 例,心脏病 2 例,高脂血症 1 例。治疗组患者男 28 例,女 12 例;年龄 22~68 岁,平均年龄 (46.78 ± 3.84) 岁;病程 1~17 个月,平均病程 (8.69 ± 2.21) 个月;吸烟史 19 例,饮酒史 28 例;体质量指数 $21.12 \sim 24.23 \text{ kg/m}^2$,平均指数 $(22.57 \pm 0.62) \text{ kg/m}^2$ 。两组基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后均避免剧烈运动,给予低盐低脂饮食、优质蛋白,心情保持良好状态。对照组口服氯沙坦钾片,50 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服雷公藤多苷片,20 mg/次,3 次/d。两组患者均治疗 12 个月。若患者出现血脂异常应给予他汀类药物口服,可加用其他降压药物用于血压控制不理想患者,给予阿司匹林或双嘧达莫进行抗凝治疗。

1.5 临床疗效评价标准

参考《特发性膜性肾病的诊断及治疗规范》^[9]评估患者疗效。完全缓解:患者血清白蛋白大于 30 g/L,尿蛋白定量不足 0.3 g/24 h,肾功能正常,相关临床症状消失。显著缓解:患者血清白蛋白较前明显升高,尿蛋白定量不足 1.5 g/24 h,肾功能正常,相关临床症状消失。部分缓解:患者血清白蛋白较前升高,但是不足 30 g/L,尿蛋白定量仍旧超过 1.5 g/24 h,但是与之前相比至少下降 50%,相关临床症状减轻。无效:治疗后患者肾功能异常,24 h 尿蛋白定量出现不明显下降,相关临床症状未改善。

总有效率=(完全缓解率例数+显著缓解率例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 外周血 Th17/Treg、miR-155 水平 分别于治疗前后采集患者外周血标本,以流式细胞仪检测患者 Th17、Treg 水平,并计算 Th17/Treg 值,于标本中提取单个核细胞,以 qRT-PCR 法检测 miR-155 水平。

1.6.2 24 h 尿蛋白、血清白蛋白水平 分别于治疗前后留取患者 24 h 尿标本,使用全自动生化分析仪以免疫比浊法检测 24 h 尿蛋白水平。使用购自北京中生公司的雅培 AERO-SET 型全自动生化分析仪

以溴甲酚绿比色法检测血清白蛋白水平。

1.7 不良反应

记录并对比两组患者肝肾功能异常、胃肠道反应、皮肤过敏等不良反应的发生情况。

1.8 统计学分析

用 SPSS 25.0 分析处理研究数据, 不良反应发生率、临床总有效率为计数资料以百分数描述, 行 χ^2 检验; 外周血 Th17/Treg、miR-155 水平、24 h 尿蛋白、血清白蛋白水平为计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 与对照组总有效率 52.50% 比较, 治疗

组 (77.50%) 明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组外周血 Th17/Treg 和 miR-155 水平比较

治疗后, 两组 Th17/Treg、miR-155 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且与对照组比较, 治疗组明显降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 24 h 尿蛋白和血清白蛋白水平比较

与治疗前 24 h 尿蛋白水平比较, 两组均明显降低, 而血清白蛋白水平均升高 ($P < 0.05$); 且与对照组比较, 治疗组 24 h 尿蛋白、血清白蛋白水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生率比较

两组肝肾功能异常、胃肠道反应、皮肤过敏等不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

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	显著缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	3	18	10	9	52.50
治疗	40	6	25	5	4	77.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组外周血 Th17/Treg 和 miR-155 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on Th17/Treg and miR-155 levels in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Th17/Treg			miR-155		
		治疗前	治疗 6 个月	治疗后	治疗前	治疗 6 个月	治疗后
对照	40	1.34 $\pm$ 0.41	0.96 $\pm$ 0.28*	0.78 $\pm$ 0.23*	1.96 $\pm$ 0.68	1.68 $\pm$ 0.49*	1.54 $\pm$ 0.42*
治疗	40	1.43 $\pm$ 0.46	0.82 $\pm$ 0.25*	0.46 $\pm$ 0.12* [▲]	1.89 $\pm$ 0.65	1.46 $\pm$ 0.41*	1.23 $\pm$ 0.36* [▲]

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 24 h 尿蛋白和血清白蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 24 h urinary protein and serum albumin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24h 尿蛋白/g			血清白蛋白/(g·L ⁻¹)		
		治疗前	治疗 6 个月	治疗后	治疗前	治疗 6 个月	治疗后
对照	40	6.98 $\pm$ 1.83	5.06 $\pm$ 1.16*	3.23 $\pm$ 0.89*	25.78 $\pm$ 3.31	27.28 $\pm$ 3.92*	28.42 $\pm$ 4.12*
治疗	40	6.78 $\pm$ 1.78	3.92 $\pm$ 0.86*	2.74 $\pm$ 0.75* [▲]	25.23 $\pm$ 3.21	29.67 $\pm$ 4.24*	32.67 $\pm$ 4.78* [▲]

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 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝肾功能异常/例	胃肠道反应/例	皮肤过敏/例	发生率/%
对照	40	1	4	3	20.00
治疗	40	1	2	1	10.00

3 讨论

膜性肾病常源于代谢性、家族性疾病、恶性肿瘤、药物、感染以及自身免疫性疾病等因素^[10]。特发性膜性肾病主要由免疫介导,以肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚,补体及毛细血管弥漫颗粒样沉积为临床病理特征^[11-12]。特发性膜性肾病以低蛋白血症、大量蛋白尿为主要表现,反复发作,进程复杂,预后差异较大^[13]。以往治疗多采用预防静脉血栓、纠正血脂代谢紊乱及控制血压等,以达到降低心血管并发症、延缓肾功能不全进程及减少尿蛋白的目的。肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的血管紧张素 II 作为生长调节因子可促进多种细胞因子的释放与合成,可收缩全身微动脉。氯沙坦钾作为血管紧张素 II 受体阻滞剂可阻断血管紧张素 II 与受体结合,减少系膜细胞与基质增生,使肾小球小动脉张力降低,进而达到改善肾小球内血流动力学的目的,阻止肾间质纤维化,降低尿蛋白水平^[14]。为提高治疗效果,董艳华等^[15]研究加用雷公藤多苷片,结果显示,雷公藤多苷片治疗肾小球相关疾病效果较好,可减轻肾小球足细胞损伤,减少蛋白尿。

因此,本研究使用雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病患者,结果显示,与治疗前 24 h 尿蛋白水平比较,两组均明显降低,且与对照组比较,治疗组明显降低;两组血清白蛋白水平均升高,且与对照组比较,治疗组明显升高;与对照组总有效率 52.50% 比较,治疗组 77.50% 明显升高。提示雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病可有效降低尿蛋白水平,提高血清白蛋白水平,疗效显著。可能是因为雷公藤多苷片可抑制多种细胞因子的产生,抑制肾小球内免疫复合物的沉积,进而减少肾小球炎性反应,清除自由基,减轻系膜细胞增生,进而减少血尿、尿蛋白。氯沙坦钾可通过改善肾小球滤过膜的通透性降低蛋白尿的释放。

miRNA 能够通过阻断目标基因翻译或降解目标 miRNA 调控基因表达,在炎症反应及固有免疫等过程中发挥作用^[16]。miR-155 通过抑制激酶、转录调节蛋白及 DNA 结合蛋白等靶基因相关抗炎因子发挥作用,可对 TLR/NF- κ B 通路的多种下游靶基因起调控作用,进而影响炎症反应,目前被临床认为是促炎因子^[16]。Th17/Treg 为辅助性 T 细胞亚群,两者的分化过程及功能互相牵制,可维持机体免疫平衡。徐军等^[17]研究显示,特发性膜性肾病病情与 Th17/Treg 失衡有关。本研究结果显示,与治

疗前外周血 Th17/Treg、miR-155 水平比较,两组均明显降低,且与对照组比较,治疗组明显降低。提示雷公藤多苷片联合氯沙坦钾可有效调节 Th17/Treg、miR-155 表达。可能是因为氯沙坦钾通过下调各亚基的表达抑制还原型辅酶氧化酶活性,阻断产生糖基化终末产物,进而起抗氧化、抗炎作用。雷公藤多苷片可抑制细胞因子的产生,减轻炎症反应的发生,进而达到调节 Th17/Treg、miR-155 表达的目的^[18-19]。本研究发现,两组肝肾功能异常、胃肠道反应、皮肤过敏等不良反应发生率比较无明显差异。提示雷公藤多苷片联合氯沙坦钾并不会增加不良反应率。

综上所述,雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病可有效改善血脂异常情况,提高血清白蛋白水平,降低 24 h 尿蛋白,可能通过降低外周血 Th17/Treg、miR-155 水平起控制病情、降低血脂的作用,疗效显著。但是其具体作用机制尚不明确,还需进行多中心研究进一步探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Couser W G. Primary membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(6): 983-997.
- [2] 闫康博, 王红月, 赵颖. 特发性膜性肾病发病机制研究进展 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(2): 383-384.
- [3] Liu W B, Gao C, Dai H R, et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: Focus on PLA2R1 and its role [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1809.
- [4] 陈钦, 赵静雅, 赵梦, 等. 基于德尔菲法的特发性膜性肾病常见中医证候要素研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(12): 1082-1086.
- [5] 方纪林, 蒋红利, 李向东, 等. 氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病对血清抗 PLA2R 抗体的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1729-1732.
- [6] 梁艳, 张小玲, 刘冰, 等. 雷公藤多苷联合厄贝沙坦对 IgA 肾病疗效及尿足细胞排泄的影响 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(12): 1426-1431.
- [7] 傅奕, 陈帮明, 李鑫, 等. 益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的疗效研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(23): 6045-6049.
- [8] 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: 32-33.
- [9] 解放军肾脏病研究所学术委员会. 特发性膜性肾病的诊断及治疗规范 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2004, 13(6): 558-559.
- [10] Cai Q, Hendricks A R. Membranous nephropathy: A ten-year journey of discoveries [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2020,

- 37(3): 116-120.
- [11] 李颖霞, 王小琴, 吴文静. 王小琴教授辨治特发性膜性肾病经验浅析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(1): 6-7.
- [12] 陆梦兰, 郑艳辉. 特发性膜性肾病治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(6): 559-561.
- [13] 杨亦彬, 刘茂琳. 膜性肾病并发肺动脉栓塞的诊断和处理 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1029-1032.
- [14] Hofmann Bowman M A, Eagle K A, Milewicz D M. Update on clinical trials of losartan with and without β -blockers to block aneurysm growth in patients with Marfan syndrome: A review [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7): 702-707.
- [15] 董艳华, 朱桂栋, 王琳琳, 等. 肾炎康复片与雷公藤多苷片联合对系膜增生性肾小球肾炎患者肾功能和血清生化指标的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 170-173.
- [16] 许晓丽, 何志婷. 尿毒症血液透析患者外周血单个核细胞 miR-146a 和 miR-155 的表达对其炎症因子的影响及意义 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(10): 875-878.
- [17] 徐军, 黄莉, 牟洪宾. 利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙对特发性膜性肾病外周血 VDBP、Th17/Treg 水平的影响 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1468-1472.
- [18] 焦林娟, 陈庆云, 石帅, 等. 雷公藤多苷片对难治性肾病综合征患者尿蛋白、炎症因子及免疫功能的影响 [J]. 临床研究, 2020, 28(1): 137-139.
- [19] Zhang D, Qu L, Wang Z, *et al.* Identification of the chemical components and metabolites of tripterygium glycoside tablets in mice by HPLC-Q/TOF MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1125: 121721.

[责任编辑 金玉洁]