

十味诃子丸联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

吕旻¹, 陈红其^{1*}, 尹璐², 李强¹

1. 南京医科大学附属江苏盛泽医院, 江苏 苏州 215228

2. 香港浸会大学, 中国 香港 999077

摘要: **目的** 探讨十味诃子丸联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取2021年1月—2023年3月南京医科大学附属江苏盛泽医院收治的136例慢性肾小球肾炎患者,按数字随机法将患者分对照组(68例)和治疗组(68例)。对照组患者口服阿魏酸哌嗪片,200 mg/次,3次/d。在对照组基础上,治疗组口服十味诃子丸,4丸/次,3次/d。两组患者治疗28 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者症状缓解时间,肾功能指标尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、24 h尿蛋白量(24 h Upro),血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平及不良反应。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为98.53%,明显高于对照组总有效率(85.29%, $P < 0.05$)。治疗后,治疗组症状缓解时间均明显早于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者BUN、SCr、24 h Upro、IL-6、TNF- α 和VEGF均明显降低,而MMP-9水平明显升高($P < 0.05$),且治疗组这些指标均明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组不良反应总发生率(4.41%)明显低于对照组发生率(10.29%, $P < 0.05$)。**结论** 十味诃子丸联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎效果确切,临床症状明显改善,调节肾功能状态,可使炎症反应减弱,且安全有效。

关键词: 十味诃子丸;阿魏酸哌嗪片;慢性肾小球肾炎;尿素氮;血清肌酐;24 h尿蛋白量;基质金属蛋白酶

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-3081-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.030

Clinical study on Shiwei Hezi Pills combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis

LÜ Yang¹, CHEN Hong-qi¹, YIN Lu², LI Qiang¹

1. Jiangsu Shengze Hospital Affiliated with Nanjing Medical University, Suzhou 215228, China

2. Hong Kong Baptist University, Hong Kong 999077, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of Shiwei Hezi Pills combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** A total of 136 patients with chronic glomerulonephritis admitted to Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2021 to March 2023 were selected and divided into control group (68 cases) and treatment group (68 cases) according to numerical random method. Patients in the control group were *po* administered with Piperazine Ferulate Tablets, 200 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shiwei Hezi Pills on the basis of the control group, 4 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the symptom relief times, the levels of BUN, SCr, 24 h urine, IL-6, TNF- α , VEGF and MMP-9, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.53%, which was significantly higher than that of the control group (85.29%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of BUN, SCr, 24 h Upro, IL-6, TNF- α and VEGF in two groups were significantly decreased, while the level of MMP-9 were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse events in the treatment group (4.41%) was significantly lower than that in the control group (10.29%, $P < 0.05$).

收稿日期: 2023-06-20

基金项目: 苏州市科技计划项目(SKJYD2021030, SKY2022032); 苏州市吴江区“科教兴卫”项目(wwk202104, ww201717)

作者简介: 吕旻, 主治医师, 研究方向为泌尿外科。E-mail: njykdjsszyyiv@163.com

*通信作者: 陈红其, 副主任医师, 研究方向为泌尿外科。

Conclusion Piperazine ferulate combined with Shiwei Hezi Pills has a definite therapeutic effect, can obviously improve the clinical symptoms, regulate the state of renal function, weaken the inflammatory reaction, and is safe and effective.

Key words: Shiwei Hezi Pills; Piperazine Ferulate Tablets; chronic glomerulonephritis; BUN; SCr; 24Upro; MMP-9

慢性肾小球肾炎是由多种因素(感染、免疫功能、炎性反应等)导致的,原发于肾小球的慢性进展性疾病,起病隐匿,病理类型复杂多样,病情缠绵难愈^[1]。慢性肾小球肾炎发病早期临床症状不典型,仅表现为腰酸、乏力、纳差、尿检异常等^[2]。患者早期往往重视不足,甚至误认为只是普通的感冒,未及时就诊,致使病情进一步发展及恶化^[3]。中医学对该病归“水肿病”“腰痛”等范畴,主要是指与肺、脾、肾三藏的亏损有密切相关^[4],主要因脾虚不能运化水湿致水湿内停,日久郁而化热,湿热之邪蕴结阻碍气机,气机升降失司,病久可入络,久而久之因影响脾肾功能而发病^[5]。十味诃子丸具有清肾热、利尿的功效,可有效抑制炎症反应,发挥肾血液循环等肾保护作用^[6]。阿魏酸哌嗪可改善肾脏系膜区结构,进而能促进肾功能恢复^[7]。为此,本研究采用十味诃子丸联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 1 月—2023 年 3 月南京医科大学附属江苏盛泽医院收治的 136 例慢性肾小球肾炎患者,其中男 74 例,女 62 例;年龄 23~71 岁,平均年龄(47.16 ± 1.72)岁;病程 8 个月~7.5 年,平均病程(4.15 ± 0.80)年。

纳入标准:(1)符合《肾小球肾炎诊治指南》诊断标准^[8];(2)起病缓慢,病程迁延 3 个月以上;(3)患者同意签订知情书。

排除标准:(1)合并心、肝功能不全疾病较严重者;(2)有药物过敏史者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)患有血液性疾病者;(5)患精神及意识障碍性疾病者。

1.2 药物

阿魏酸哌嗪片由康普药业股份有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 202011029、202301027;十味诃子丸由青海久美藏药药业有限公司生产,规格 0.25 g/丸,产品批号 202012011、202302009。

1.3 分组及治疗方法

数字随机法将患者分对照组(68 例)和治疗组(68 例),其中对照组患者男 38 例,女 30 例;年龄

23~68 岁,平均年龄(47.68 ± 1.76)岁;病程 8 个月~6.9 年,平均病程(4.37 ± 0.84)年。治疗组男 36 例,女 32 例;年龄 26~71 岁,平均年龄(47.59 ± 1.79)岁;病程 9 个月~7.5 年,平均病程(4.28 ± 0.82)年。两组资料性别、年龄、病程相比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服阿魏酸哌嗪片,200 mg/次,3 次/d。在对照组基础上,治疗组口服十味诃子丸,4 丸/次,3 次/d。两组患者连续服药 28 d 观察治疗情况。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效:患者症状基本消失,24 h 尿蛋白量(24 h Upro)正常,肾功能临近正常。有效:症状及肾功能有所改善,24 h Upro 减少 $>40\%$ 。无效:症状未见变化,24 h Upro 无减少,肾功能趋于加重状态。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 药物治疗过程中,准确记录患者自身的腰酸、乏力、夜尿增多、食欲减退等症状缓解时间,并进行分析。

1.5.2 肾功能水平 所有患者均在治疗前后采集静脉血 3 mL,使用迈瑞 RC-3500 型全自动生化分析仪检测血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、24 h Upro 水平,所有操作均执行试剂标准。

1.5.3 血清炎症因子 所有受试者空腹抽取静脉血 5 mL,使用离心机(3 000 r/min)10 min,在 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存;采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGFA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.6 不良反应

药物治疗过程中,记录分析比较所有受试者因药物所发生的不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料用 χ^2 检验,以百分比表示;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为 98.53%,明显高于对照组的总有效率(85.29%, $P<0.05$),见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组出现的腰酸、乏力、夜尿增多、食欲减退缓解时间均明显短于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组肾功能比较

治疗后, 两组患者 BUN、SCr、24 h Upro 均明显降低 ($P<0.05$), 且治疗组 BUN、SCr、24 h Upro 均明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学水平比较

治疗后, 两组患者血清炎性因子 IL-6、TNF- α

和 VEGF 水平明显降低, 而 MMP-9 水平明显升高 ($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组 IL-6、TNF- α 、VEGF 和 MMP-9 水平明显好于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组不良反应总发生率 (4.41%) 明显低于对照组 (10.29%, $P<0.05$), 见表 5。

3 讨论

慢性肾小球肾炎是病变缓慢、病程较长的疾病, 在肾病发展的过程中, 肾功能会逐渐受到影响, 最终演变成肾衰竭^[10]。目前该病发病的病因尚未完全

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	35	23	10	85.29
治疗	68	57	10	1	98.53*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief times between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腰酸缓解时间/d	乏力缓解时间/d	食欲减退缓解时间/d	夜尿增多缓解时间/d
对照	68	25.54 $\pm$ 1.69	24.19 $\pm$ 1.77	23.87 $\pm$ 1.62	23.89 $\pm$ 1.59
治疗	68	23.47 $\pm$ 1.38*	21.43 $\pm$ 1.18*	20.58 $\pm$ 1.46*	21.38 $\pm$ 1.57*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组 BUN、SCr 和 24 h Upro 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on BUN, SCr, and 24 h urine between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	SCr/(μ mol·L ⁻¹)	24 h Upro/g
对照	68	治疗前	8.20 $\pm$ 1.12	183.19 $\pm$ 8.74	1.77 $\pm$ 0.58
		治疗后	6.78 $\pm$ 0.86*	135.42 $\pm$ 7.91*	1.05 $\pm$ 0.25*
治疗	68	治疗前	8.23 $\pm$ 1.20	183.21 $\pm$ 8.68	1.69 $\pm$ 0.49
		治疗后	5.49 $\pm$ 0.74* [▲]	87.46 $\pm$ 5.28* [▲]	0.71 $\pm$ 0.31* [▲]

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 IL-6、MMP-9、TNF- α 和 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on IL-6, MMP-9, TNF- α , VEGF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(μ g·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)
对照	68	治疗前	43.64 $\pm$ 8.71	76.41 $\pm$ 4.47	50.68 $\pm$ 6.34	62.24 $\pm$ 8.36
		治疗后	37.28 $\pm$ 6.43*	83.50 $\pm$ 5.26*	39.37 $\pm$ 4.35*	50.45 $\pm$ 6.37*
治疗	68	治疗前	45.72 $\pm$ 8.66	76.39 $\pm$ 4.38	50.72 $\pm$ 6.26	62.31 $\pm$ 8.28
		治疗后	25.80 $\pm$ 4.17* [▲]	116.43 $\pm$ 6.57* [▲]	24.38 $\pm$ 2.29* [▲]	35.29 $\pm$ 4.18* [▲]

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头痛/例	头晕/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	68	2	1	2	2	10.29
治疗	68	1	0	1	1	4.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

明了, 绝大多数慢性肾小球肾炎是由原发性肾小球疾病发展而来, 与免疫机制、炎症损伤、氧化应激、遗传因素等相关^[11]。其发病机制大多与免疫因素及炎症反应有关, 不过非免疫、非炎症因素也在疾病的发生与进展过程中起到重要的作用^[12]。有研究证实, 当患者发病后, 血液中排泄不利的代谢物可对机体产生刺激, 引起应激反应与炎症反应, 加快炎症因子的释放, 损伤机体的免疫与肾功能^[13]。中医学认为该病属“虚劳”“血尿”等范畴, 多以肺脾肾亏虚为主, 在脏腑亏虚的基础上, 正不御邪, 淫邪乘虚而入, 疾病感邪而发, 常以风寒、湿热、血瘀为标实^[14]。该病的发生多因正气亏虚, 气血失调, 水液内停, 气血郁而不行, 血停则瘀, 瘀则阻滞, 水湿内停, 脏腑受损, 病情加重, 综合因素的影响导致了病情的不断进展^[15]。十味诃子丸由诃子、藏茵草、红花、刀豆、豆蔻、山矾叶、渣驯膏、紫草茸、獐牙菜、圆柏膏 10 味中药组成, 诸药合用能增加肾小球滤过和肾循环血量, 对肾组织的损伤有改善保护作用^[16-17]。阿魏酸哌嗪是从川芎药材中分离出的单体药物, 增加肾血流灌注, 可改善肾小球的高灌注和高滤过状态, 从而防止肾小球硬化^[18]。

本研究结果显示, 治疗后与对照组比较, 治疗组的腰酸、乏力、夜尿增多、食欲减退等症状缓解时间均较短; 治疗组治疗后的 BUN、SCr、24 h Upo 均较低。说明十味诃子丸联合阿魏酸哌嗪治疗效果显著, 能极大地改善临床症状, 可提升机体肾功能状态, 并能减弱尿蛋白的合成含量, 患者整体机能恢复加快。本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组治疗后的 IL-6、TNF- α 、VEGF 水平均较低, 而 MMP-9 水平较高。说明十味诃子丸与阿魏酸哌嗪联合治疗, 可减轻纤维蛋白样物质在肾小球系膜区沉积, 并能调节肾脏血管活性物质, 对肾组织的损害得到有效控制及保护。其中 IL-6 是多活性的细胞因子, 其水平升高可加速肾小球硬化的过程, 造成肾小球损伤。MMP-9 属活性蛋白水解酶, 其水平减弱可导致

细胞外基质过度积聚, 肾小球逐渐硬化^[19]。TNF- α 是由活化的单核吞噬细胞、淋巴细胞产生, 其肾脏固有细胞在炎症因素刺激下使表达水平增加, 对肾组织造成损害。VEGF 是多功能性细胞因子, 水平的升高可导致肾小球基底膜, 对血浆蛋白通透性增加, 从而形成蛋白尿^[20]。

综上所述, 十味诃子丸联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎效果确切, 临床症状明显改善, 调节肾功能状态, 可使炎性反应减弱, 且安全有效, 值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张馨, 黎磊石, 孙骅, 等. 不同类型 IgA 肾病的流行病学及临床特点分析 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 305-310.
- [2] 章海涛, 陈惠萍, 曾彩虹, 等. C3 肾小球肾炎的临床表现及病理特征 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, 20(4): 307-311.
- [3] 王明丽, 黄文娟. 临床护理路径在慢性肾小球肾炎患者健康教育中的应用 [J]. 中国医药指南, 2013(33): 256-257.
- [4] 李惠秀, 曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2545-2547.
- [5] 李建省, 戴恩来, 孙红旭. 试述慢性肾小球肾炎的证治规律 [J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(2): 7-9.
- [6] 张幸福, 才毛, 骆桂法. 藏药十味诃子丸的质量控制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 51-55.
- [7] 董丽娜. 阿魏酸哌嗪片联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎临床疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 46(55): 755-759.
- [8] 杨晓. 2001 年肾小球肾炎诊治指南 [J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8(3): 172-174.
- [9] 饶向荣. 肾小球肾炎 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 397-412.
- [10] 程叙扬, 赵明辉, 李晓玫, 等. 慢性肾小球肾炎患者恶性高血压的临床特点和预后 [J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(2): 79-82.

- [11] 刘志红, 黎磊石. 原发性肾小球肾炎的肾间质损伤 [J]. 中华内科杂志, 1992, 31(1): 52-54.
- [12] Clynes R, Dumitru C, Ravetch J V. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis [J]. *Science*, 1998, 279(5353): 1052-1054.
- [13] 刘华锋, 陈孝文, 吴瑗, 等. 原发性肾小球肾炎患者肾组织白细胞介素-18 的表达 [J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(2): 127-128.
- [14] Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(26): 2053-2060.
- [15] Nachman P H, Hogan S L, Jennette J C, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(1): 33-39.
- [16] 刘平夫. 中医药治疗慢性肾炎血尿的临床体会 [J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(6): 689.
- [17] 洛松次仁. 藏药十八味诃子利尿丸治疗 40 例糖尿病的临床效果观察 [J]. 健康之友, 2019(12): 364-367.
- [18] 刘志生, 袁钢跃, 段绍斌, 等. 阿魏酸哌嗪治疗原发性肾病综合征的近期疗效 [J]. 湖南医学, 2000(2): 153-154.
- [19] 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.
- [20] 回学军, 孙冬, 李志彪. 慢性肾小球肾炎与细胞因子含量表达的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1737-1738.

[责任编辑 金玉洁]