

金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

朱前方, 朱再志, 袁锦

眉山市人民医院 肾内科, 四川 眉山 620010

摘要: **目的** 探讨金水宝胶囊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 7 月—2023 年 7 月眉山市人民医院收治的 148 例慢性肾小球肾炎患者, 采用随机数字表法将 148 例慢性肾小球肾炎患者分为对照组 (74 例) 和治疗组 (74 例)。对照组患者口服阿魏酸哌嗪片, 100 mg/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组的治療基础上口服金水宝胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。观察两组患者的疗效和中医症状改善时间, 比较两组治疗前后血液高凝状态指标、肾功能指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率是 94.59%, 显著高于对照组的 83.78% ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组疲倦乏力、颜面浮肿、腰脊酸痛改善时间更短 ($P < 0.05$)。治疗 3 个月后, 两组纤维蛋白原、D-二聚体、血栓素 B2 (TXB2) 水平较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 治疗 3 个月后治疗组患者纤维蛋白原、D-二聚体、TXB2 水平更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组胱抑素 C (CysC)、视黄醇结合蛋白 (RBP)、尿素氮、肌酐水平均降低, 而肾小球滤过率 (eGFR) 水平升高 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 治疗后治疗组患者 CysC、RBP、尿素氮、肌酐水平更低, eGFR 水平更高 ($P < 0.05$)。**结论** 金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎可获得较为理想的治疗效果, 对患者血液高凝状态以及肾功能均有明显的改善作用, 且无明显不良反应, 安全性较高。

关键词: 金水宝胶囊; 阿魏酸哌嗪片; 慢性肾小球肾炎; 纤维蛋白原; D-二聚体; 血栓素 B2; 胱抑素 C; 视黄醇结合蛋白; 尿素氮; 肌酐; 肾小球滤过率

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)05-1285-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.033

Clinical study of Jinshuibao Capsules combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis

ZHU Qianfang, ZHU Zaizhi, YUAN Jin

Department of Nephrology, Meishan City People's Hospital, Meishan 620010, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Jinshuibao Capsules combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** A total of 148 patients with chronic glomerulonephritis admitted to Meishan City People's Hospital from July 2021 to July 2023 were selected, and 148 patients with chronic glomerulonephritis were divided into control group (74 cases) and treatment group (74 cases) by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Piperazine Ferulate Tablets, 100 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinshuibao Capsules on the basis of the control group, 6 grains/time, three times daily. Both groups were treated continuously for 3 months. The curative effect and the improvement time of TCM symptoms in two groups were observed, and the indexes of blood hypercoagulability and renal function before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.59%, which was significantly higher than that of the control group (83.78%, $P < 0.05$). Compared with the control group, the improvement time of fatigue, facial edema and lumbar soreness in the treatment group was shorter ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, the levels of fibrinogen, D-dimer, and thromboxane B2 (TXB2) in 2 groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of fibrinogen, D-dimer, and TXB2 in treatment group were lower after 3 months of treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of cystatin C (CysC), retinol-binding protein (RBP), urea nitrogen and creatinine were decreased in both groups, but the levels of glomerular filtration rate (eGFR) were increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of CysC, RBP, urea nitrogen, and creatinine in treatment group were lower after treatment,

收稿日期: 2023-12-16

基金项目: 四川省科技计划项目 (19YYJC0256)

作者简介: 朱前方, 主治医师, 研究方向是临床医学肾内科。E-mail: zqf2541256@163.com

and the levels of eGFR were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinshuibao Capsules combined with piperazine ferulate achieves ideal therapeutic effects in treatment of chronic glomerulonephritis, and has a significant improvement effect on blood hypercoagulability and renal function in patients, and there are no significant adverse reactions with high safety.

Key words: Jinshuibao Capsules; Piperazine Ferulate Tablets; chronic glomerulonephritis; fibrinogen; D-dimer; thromboxane B2; CysC; RBP; urea nitrogen; creatinine; glomerular filtration rate

慢性肾小球肾炎是我国慢性肾脏疾病的主要种类,可发生于任何年龄,但以中年为主,且男性患者居多,临床症状主要为水肿、血尿、蛋白尿、体循环动脉压升高,若放任疾病发展,将进展至慢性肾衰竭,届时只有通过肾移植、血液透析、腹膜透析等替代治疗方式延续生命^[1]。慢性肾小球肾炎在疾病早期得到有效治疗后可控制病情,获得较好的预后情况,因此探究有效的治疗方案具有重要的临床价值^[2]。阿魏酸哌嗪是一种具有抗凝、调节内皮细胞功能、扩张微血管、抑制肾纤维化等作用的药物,目前发布的阿魏酸哌嗪在肾脏疾病领域的临床应用共识中指出,可将阿魏酸哌嗪用于慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病等肾脏疾病的治疗^[3]。中医治疗慢性肾小球肾炎由来已久,该疾病属于“肾风”“水肿”等范畴,相关研究显示,与单纯化学药治疗相比,中西医结合的治疗方案可提升疗效,且对患者肾功能的改善也更加明显^[4-5]。金水宝胶囊是以发酵虫草菌粉 Cs-4 为主要成分的中成药,常用于治疗肺肾气虚所引起的肾脏疾病,具有补益肺肾、秘精益气的功效^[6]。本研究分析了金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪对慢性肾小球肾炎的治疗效果,以期为该中西医结合方案在临床应用提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月—2023 年 7 月眉山市人民医院收治的 148 例慢性肾小球肾炎患者,其中男患者 96 例,女患者 52 例;年龄 41~63 岁,平均年龄 (50.25 ± 6.33) 岁; 身体质量指数 $17.69 \sim 25.84 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.37 ± 2.15) kg/m^2 ; 病程 6~36 个月, 平均病程 (18.69 ± 6.45) 个月; 吸烟史 52 例。本研究经眉山市人民医院伦理委员会审核, 且获得批准 (20210402-2)。

纳入标准: (1) 经临床诊断患有慢性肾小球肾炎^[7]; (2) 中医证型为肺肾气虚证^[8]; (3) 患者及其家属对本研究知情, 自愿签订知情同意书。

排除标准: (1) 合并房颤、冠心病、心肌梗死、脑缺血类疾病、骨折等影响血液高凝状态的疾病; (2) 合并恶性肿瘤、精神疾病、感染性疾病者; (3)

继发性肾小球病变; (4) 对金水宝胶囊或阿魏酸哌嗪片过敏者; (5) 治疗依从性不佳者; (6) 近期经历过大型外科手术者; (7) 严重肝、肺、心功能异常者。

1.2 药物

金水宝胶囊由江西金水宝制药有限公司生产, 规格 0.33 g/粒, 产品批号 200917、210910、221053、230102; 阿魏酸哌嗪片由湖南千金湘江药业股份有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 201101、210703、220518、230405。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将 148 例慢性肾小球肾炎患者分为对照组 (74 例) 和治疗组 (74 例)。其中对照组男 50 例, 女 24 例; 年龄 41~60 岁, 平均年龄 (49.98 ± 6.29) 岁; 身体质量指数 $17.82 \sim 25.84 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.54 ± 2.17) kg/m^2 ; 病程 8~36 个月, 平均病程 (18.81 ± 6.46) 个月; 吸烟史 25 例。治疗组男 46 例, 女 28 例; 年龄 42~63 岁, 平均年龄 (50.52 ± 6.36) 岁; 身体质量指数 $17.69 \sim 25.71 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.20 ± 2.12) kg/m^2 ; 病程 6~35 个月, 平均病程 (18.57 ± 6.42) 个月; 吸烟史 27 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服阿魏酸哌嗪片, 100 mg/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服金水宝胶囊, 6 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效判断标准^[9]

临床控制: 患者在治疗后肾功能指标恢复正常, 24 h 尿蛋白定量恢复正常, 尿蛋白转阴, 尿常规或尿沉渣检查显示红细胞恢复正常; 显效: 患者在治疗后肾功能指标恢复正常或基本正常, 24 h 尿蛋白定量降低 $\geq 40\%$, 尿蛋白改善超过一个“+”, 尿常规显示红细胞数降低 ≥ 3 个/HP 或改善超过一个“+”, 或尿沉渣检查显示红细胞计数降低 $\geq 40\%$; 有效: 患者在治疗后肾功能指标恢复正常或有所改善, 24 h 尿蛋白定量降低 $< 40\%$, 尿蛋白改善一个“+”, 尿常规显示红细胞数降低 < 3 个/HP 或改善一个“+”, 或尿沉渣检查显示红细胞计数降低 $<$

40%；无效：未达到临床控制、显效、有效的标准。

总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中医症状改善时间 统计所有患者疲倦乏力、颜面浮肿、腰脊酸痛等中医症状改善时间。

1.5.2 血液高凝状态指标 治疗前后在所有患者处于空腹时抽取 10 mL 静脉血，其中部分血液标本用于纤维蛋白原、D-二聚体的检测，检测仪器为 Coatron 3000 凝血分析仪（德国美创公司）。另一部分血液标本分离后提取血浆，应用放射免疫法检测血浆血栓素 B₂（TXB₂）的水平。

1.5.3 肾功能指标 治疗前后抽取患者空腹静脉血 9 mL，高速离心（3 500 r/min）10 min 后提取血清，应用酶联免疫吸附试验检测胱抑素 C（CysC）的水平，尿素氮和肌酐的水平采用 7600 全自动生化分析仪（日立公司）进行检测。治疗前后留取所有患者 10 mL 中段尿，应用酶联免疫吸附试验检测尿视黄醇结合蛋白（RBP）水平。治疗前后根据肾脏病膳食改良试验公式计算肾小球滤过率（eGFR）。

1.6 不良反应观察

统计所有患者的不良反应情况，包括恶心、口舌生疮、咽喉肿痛、大便秘结等。

1.7 统计学方法

数据间的统计学差异应用 SPSS23.0 软件分析，以率的形式表示计数资料，采用 χ^2 检验。以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示纤维蛋白原、D-二聚体等计量资料，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的总有效率是 94.59%，显著高于对照组的 83.78%（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组中医症状改善时间比较

与对照组比较，治疗组疲倦乏力、颜面浮肿、腰脊酸痛改善时间更短（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组血液高凝状态指标比较

治疗 3 个月后，两组纤维蛋白原、D-二聚体、TXB₂ 水平均较同组治疗前显著降低（ $P < 0.05$ ）；与对照组比较，治疗 3 个月后治疗组纤维蛋白原、D-二聚体、TXB₂ 水平更低（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	74	18	26	18	12	83.78
治疗	74	22	30	18	4	94.59*

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 traditional Chinese medicine symptoms between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	中医症状改善时间/d		
		疲倦乏力	颜面浮肿	腰脊酸痛
对照	74	15.68±4.89	24.15±5.12	17.39±4.52
治疗	74	13.22±4.51*	21.36±5.05*	15.18±4.81*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组血液高凝状态指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on blood hypercoagulable state indicators between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)		D-二聚体/(mg·L ⁻¹)		TXB ₂ /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	74	4.56±1.02	3.51±0.52*	0.68±0.25	0.39±0.12*	154.36±15.94	125.47±10.12*
治疗	74	4.60±1.01	2.87±0.41*▲	0.71±0.26	0.26±0.11*▲	157.84±14.73	112.53±9.36*▲

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.

2.4 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组 CysC、RBP、尿素氮、肌酐水平均降低, 而 eGFR 水平升高 ($P<0.05$); 与对照组比

较, 治疗后治疗组 CysC、RBP、尿素氮、肌酐水平更低, eGFR 水平更高, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on renal function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CysC/(mg·L ⁻¹)	RBP/(mg·L ⁻¹)	eGFR/[mL·(min·1.73m ²) ⁻¹]	尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	肌酐/(μmol·L ⁻¹)
对照	74	治疗前	5.84±1.56	149.58±30.65	65.34±12.63	9.15±1.04	148.98±15.84
		治疗后	2.81±0.62*	98.64±12.51*	73.13±8.64*	6.62±1.01*	103.51±12.12*
治疗	74	治疗前	5.89±1.45	151.52±28.36	66.96±11.52	9.21±1.08	149.64±17.21
		治疗后	2.05±0.57*▲	84.56±11.49*▲	82.36±7.48*▲	5.58±0.94*▲	92.34±10.27*▲

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.

2.5 两组不良反应比较

两组患者均未发生明显不良反应。

3 讨论

慢性肾小球肾炎的具体发病机制尚不明确, 可能与免疫异常、肾脏微循环障碍、血流动力学异常改变、炎症反应等方面有关, 该疾病不但会造成肾功能损伤, 还会导致心脑血管疾病的发病风险增加, 严重影响患者的健康^[9]。人体的肾脏具有较强的代偿功能, 在慢性肾小球肾炎发病的初期多数患者并无明显症状, 且该疾病的知晓率较低, 因此只有少数的患者能在疾病初期进行诊治, 目前我国正积极开展慢性肾脏疾病的早期筛查, 这一举措能有效改善大量患者的预后^[10]。慢性肾小球肾炎的中医病机特点为本虚标实, 以肾、肺、脾虚为本, 浊毒侵袭、风寒湿热为标, 患者多因久病体弱、饮食不节、外感邪气而发病, 其发病部位在肾, 但肺气亏虚也是发病的关键^[11]。肺主宣发肃降, 肺气不宣则通调水道失常, 易导致水肿, 此外肺肾之阴能够互相滋养, 是以肾虚日久亦可导致肺虚, 形成肺肾气虚之证, 其治疗因以补益肺肾为主^[12]。

本研究结果显示, 与对照组相比, 治疗组的疗效更佳、中医症状改善时间更短, 提示采用金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎可获得较为理想的治疗效果。阿魏酸哌嗪是川芎中的有效成分阿魏酸的合成衍生物, 具有保护血管内皮功能的作用, 同时可使得血小板内环磷酸腺苷水平升高, 进而发挥抗血小板聚集的作用, 能有效改善肾脏微循环障碍, 此外还有抗炎、抗氧化等作用, 可有效缓解肾脏局部的细胞损伤^[13]。金水宝胶囊具有补益肺肾、秘精益气的功效, 在治疗肺肾气虚证慢性肾

小球肾炎时能有效改善患者肺肾亏虚的情况, 切中疾病的病机, 进而可起到较好的治疗效果^[14]。纤维蛋白原是机体凝血过程中的关键参与者, 慢性肾脏疾病患者血液处于高凝状态, 纤维蛋白原水平会异常升高^[15]。D-二聚体是监测血液是否处于高凝状态的常用指标, 且该指标对慢性肾脏疾病患者心脑血管病的发病风险有较高的预测价值^[16]。TXB₂ 是由血栓素 A₂ 转化而来, 由于血栓素 A₂ 生物半衰期短, 因此常用 TXB₂ 来反映血栓素 A₂ 的表达, 血栓素 A₂ 过表达可促进血管收缩、血小板聚集, 可促进肾小球系膜增生, 增加肾小球硬化风险^[17]。本研究结果显示, 治疗 3 个月后两组的纤维蛋白原、D-二聚体、TXB₂ 水平均降低, 且治疗组纤维蛋白原、D-二聚体、TXB₂ 水平低于对照组, 这提示采用金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎可降低患者血液高凝状态。

CysC 是一种对早期肾功能损伤较为敏感的指标, 其水平升高代表着肾小球滤过功能的受损^[18]。RBP 在体内多以复合物的形式存在, 另有少数以游离的形式存在, 而肾小管上皮细胞会对游离的 RBP 进行分解和重吸收, 因此正常情况下尿液中的 RBP 表达较低, 当肾功能受损时分解、重吸收能力下降, 进而使得较多 RBP 进入尿液中^[19]。eGFR 是临床评估患者肾功能以及诊断慢性肾脏疾病的重要指标, 其水平降低代表肾功能出现损伤, eGFR<15 mL/(min·1.73 m²)则代表患者进入肾衰竭期^[20]。尿素氮、肌酐均是临床常用的肾功能指标, 在 eGFR 明显降低时二者会显著升高^[21]。本研究结果显示, 与治疗前比较, 治疗 3 个月后两组 CysC、RBP、尿素氮、肌酐水平均降低, 而 eGFR 水平升

高,且治疗3个月后治疗组的肾功能指标改善情况优于对照组,提示采用金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎可有效改善患者的肾功能。此外,两组患者均未发生明显不良反应,提示本研究采用的两种治疗方案均具备较高的安全性。

综上所述,金水宝胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎可获得较为理想的治疗效果,对患者血液高凝状态及肾功能均有明显的改善作用,且无明显不良反应,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] 徐保振,高玉伟,杨洪娟,等.慢性肾小球肾炎患者血压晨峰、心率变异性、血管内皮功能及肾功能损害间关系研究[J].临床军医杂志,2021,49(9):1029-1031.
- [2] 李家木,张耀夫,赵进喜.谨守病机、选用药对治疗慢性肾小球肾炎经验[J].环球中医药,2022,15(5):842-845.
- [3] 《阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识》专业委员会.阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识[J].中国实用内科杂志,2021,41(7):584-589.
- [4] 邓超平,向少伟.中西医结合治疗慢性肾小球肾炎作用机制的研究进展[J].中国处方药,2023,21(5):188-191.
- [5] 宣建宗,王亿平,丁仁华,等.中医及中西医结合治疗慢性肾小球肾炎研究进展[J].实用中医药杂志,2011,27(11):796-797.
- [6] 阎佳,张学玉,刘锐.金水宝胶囊临床应用和药理作用的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2019,35(4):406-408.
- [7] 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,2011:12-15.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:156-162.
- [9] Kelly D M, Ademi Z, Doehner W, et al. Chronic kidney disease and cerebrovascular disease: Consensus and guidance from a KDIGO controversies conference [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e328-e346.
- [10] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组.慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J].中华肾脏病杂志,2022,38(5):453-464.
- [11] 罗家佩.中医治疗慢性肾小球肾炎临床研究进展[J].中国中医药信息杂志,2016,23(6):130-133.
- [12] 任静,邓德强.从肺论治慢性肾小球肾炎的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2022,17(3):628-631.
- [13] 邓榕榕,姚亮元,向大雄.阿魏酸哌嗪药理作用研究进展[J].中南药学,2018,16(11):1575-1578.
- [14] 李兴高,陈奇,黄梦雨,等.金水宝胶囊药理研究进展[J].江西中医学院学报,2000,12(3):143-144.
- [15] 张莉,陈卫东,刘磊.慢性肾脏病与动脉粥样硬化的相关性及其纤维蛋白原在其中的作用[J].安徽医药,2018,22(4):583-586.
- [16] 张黎蕾,夏茂,夏永泉,等.慢性肾脏病伴心脑血管病患者凝血、抗凝及纤溶指标变化分析[J].临床检验杂志,2020,38(11):854-857.
- [17] 张弘,朱芳,何浩明.慢性肾炎患者血浆ET、TXB₂和6-酮-PGF_{1α}水平的观察[J].放射免疫学杂志,2002,15(4):230-231.
- [18] 姚鹏云,龚亚萍,高佳琪.CysC、IL-2、C3在慢性肾小球肾病患者中的水平及其相关性研究[J].河北医科大学学报,2022,43(6):641-645.
- [19] 田甜,郑洁.血清RBP、Lp-PLA₂和VEGF的表达情况与慢性肾脏病患者发病及其肾功能的关系分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2021,22(8):735-737.
- [20] 焦圆圆,姜世敏,张丹阳,等.肾小球滤过率估算公式评价老年慢性肾脏病的准确性比较[J].中日友好医院学报,2021,35(4):216-219.
- [21] 邹蓓,邝慧玲,冯钊赞.血清胱抑素C、肌酐、尿素氮、尿微量白蛋白联合检测在早期肾功能损害诊断中的应用价值[J].黑龙江医药,2022,35(4):948-950.

[责任编辑 金玉洁]