

地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征的临床研究

唐蓉蓉, 王 冰

山东省泰山医院 肾内科, 山东 泰安 271000

摘要: **目的** 探讨地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征的临床疗效。**方法** 选取2016年7月—2017年8月山东省泰山医院治疗的92例肾病综合征患者为研究对象, 根据随机区组设计法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各46例。对照组患者口服羟苯磺酸钙分散片, 0.5 g/次, 3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服地黄叶总苷胶囊, 2粒/次, 2次/d。两组患者均持续治疗2个月。观察两组临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者的尿液和血清指标、肾脏超声学指标、骨代谢相关指标和炎症指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为76.1%、93.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组24 h尿蛋白(24 h Upro)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)显著降低, 血浆白蛋白(Alb)、血肌酐清除率(Ccr)均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组24 h Upro、Scr、BUN水平显著低于对照组, Alb、Ccr显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肾动脉内径(D)、肾动脉收缩期最大血流速(V_{max})显著升高, 肾动脉阻力指数(RI)显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组肾动脉D、 V_{max} 显著高于对照组, RI显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组尿DPD/Cr显著升高, 血全段甲状旁腺素(iPTH)显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组尿DPD/Cr和血iPTH水平均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组IL-1、IL-4和TNF- α 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组炎症指标均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征具有较好的临床疗效, 可显著改善肾功能和骨代谢指标, 减轻炎症反应, 安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 地黄叶总苷胶囊; 羟苯磺酸钙分散片; 肾病综合征; 肾脏超声学指标; 24 h尿蛋白; 骨代谢指标; 炎症指标
中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2377-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.049

Clinical study on Dihuangye Total Glycoside Capsules combined with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets in treatment of nephrotic syndrome

TANG Rong-rong, WANG Bing

Department of Nephrology, Shandong Provincial Taishan Hospital, Tai'an 271000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Calcium Dobesilate Dispersible Tablets combined with Dihuangye Total Glycoside Capsules in treatment of nephrotic syndrome. **Methods** Patients (92 cases) with nephrotic syndrome in Shandong Provincial Taishan Hospital from July 2016 to August 2017 were divided into control and treatment groups according to randomized block design, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets, 0.5 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dihuangye Total Glycoside Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the urine and serum indicators, renal ultrasound indexes, bone metabolism related indexes, and inflammatory markers in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.1% and 93.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, 24 h Upro, Scr, and BUN were significantly decreased in two groups, but Alb and Ccr were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, 24 h Upro, Scr, and BUN in the treatment group were lower than those in the control group, but Alb and Ccr were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the D, V_{max} of renal artery were significantly increased in two groups, but RI was significantly

收稿日期: 2018-02-27

作者简介: 唐蓉蓉(1981—), 女, 山东泰安人, 硕士, 研究方向为肾内科。E-mail: kkzuyth@126.com

decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the D , V_{\max} of renal artery in the treatment group were higher than those in the control group, but RI was lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the urine DPD/Cr was significantly increased in two groups, but blood iPTH was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the urine DPD/Cr and blood iPTH in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1, IL-4, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Dihuangye Total Glycoside Capsules combined with Calcium Dobesilate Dispersible Tablets has clinical curative effect in treatment of nephrotic syndrome, can significantly improve renal function and bone metabolism indexes, reduce the inflammatory reaction, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Dihuangye Total Glycoside Capsules; Calcium Dobesilate Dispersible Tablets; nephrotic syndrome; renal ultrasound index; 24 h Upro; bone metabolism indexes; inflammatory markers

肾病综合征是临床常见病，多见于老年群体。该病主要是肾小球病变为主的症候群，特点是水肿、蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症，该病反复发作，进展快，死亡率较高^[1]。肾病综合征患者会出现免疫、凝血、抗凝、纤溶等系统紊乱，导致患者处于高凝状态，加剧肾小球的纤维化状态，严重时可导致肾衰竭。羟苯磺酸钙可显著改善慢性肾脏病患者的肾功能，安全性高^[2]。地黄叶总苷可显著改善慢性肾炎患者的肾功能^[3]。本研究选取了山东省泰山医院收治的92例肾病综合征患者，采用地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗，探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月—2017年8月山东省泰山医院治疗的92例肾病综合征患者为研究对象。其中男55例，女37例；年龄27~75岁，平均 (47.1 ± 8.0) 岁；病程6个月~5年，平均 (1.55 ± 0.62) 年。

纳入标准：所有患者均符合《中西医结合肾脏病学》的诊断标准^[4]；血浆白蛋白 < 30.0 g/L；尿蛋白定量 > 3.5 g/d；高度水肿；有或无高脂血症；本研究经过医院伦理委员会批准；研究对象均签订知情同意书。

排除标准：高血压；糖尿病；严重脏器疾病；肿瘤疾病；激素不耐受；对研究药物过敏者；继发性肾病综合征；精神疾病。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组，每组各46例。其中对照组男28例，女18例；年龄28~74岁，平均 (46.6 ± 7.9) 岁；病程7个月~

5年，平均 (1.59 ± 0.61) 年。治疗组男27例，女19例；年龄27~75岁，平均 (47.5 ± 8.1) 岁；病程6个月~5年，平均 (1.52 ± 0.63) 年。两组患者的基线资料均无统计学差异，具有可比性。

所有患者入院后均先行常规检查，给予对症治疗，包括清淡低盐饮食、利尿剂、降压、降血脂、抗凝等。对照组口服羟苯磺酸钙分散片（江苏万高药业有限公司生产，规格0.25 g/片，产品批号2407051），0.5 g/次，3次/d。治疗组在对照组的基础上口服地黄叶总苷胶囊（四川美大康药业股份有限公司生产，规格0.2 g/粒，产品批号450307），2粒/次，2次/d。两组患者均持续治疗2个月。

1.3 疗效评价标准^[5]

治愈：尿常规正常；水肿消失，血浆蛋白、血脂恢复到正常范围；肾功能正常；停药后半年无复发。完全缓解：肾病综合征表现完全消除，血浆蛋白超过3.5 g/L；连续3 d 检尿蛋白少于0.3 g/24 h；肾功能正常。部分缓解：肾病综合征表现完全消除，连续3 d 尿蛋白 $(0.31 \sim 2.0)$ g/24 h；肾功能正常。无效：未达到以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 尿液和血清指标 在治疗前后收集所有患者的24 h尿液检测24 h尿蛋白(24 h Upro)，同时抽取4 mL空腹静脉血，使用日立7600P全自动生化分析仪检测血浆白蛋白(Alb)水平以及肾功能指标血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血肌酐清除率(Ccr)水平。

1.4.2 肾脏超声学检查 在治疗前后使用德国西门子ACUSON S2000彩色多普勒超声诊断仪检测肾

动脉内径 (D)、肾动脉收缩期最大血流速 (V_{max}) 和肾动脉阻力指数 (RI)。

1.4.3 骨代谢相关指标 另搜集尿液和抽取 4 mL 空腹静脉血, 检测血钙、尿脱氧吡啶啉 (DPD)、血全段甲状旁腺素 (iPTH)。血钙使用全自动生化分析仪检测, DPD 采用 ELISA 试剂盒检测 (北京百奥莱博科技有限公司), iPTH 采用化学发光法检测, 使用罗氏 cobase411 全自动电化学发光分析仪和配套试剂盒质控品。

1.4.4 炎性指标 白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-4 (IL-4) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 均采用 ELISA 试剂盒检测 (上海康朗生物科技有限公司)。

1.5 不良反应发生情况

在整个治疗过程中, 密切观察两组患者药物不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计学软件对研究结果进行分析, 常规指标、骨代谢相关指标、炎性指标为计量资料, 用 t 方法检验; 临床疗效、不良反应发生率为计数资料, 用 χ^2 方法检验。

2 结果

2.1 临床疗效的比较

治疗后, 对照组治愈 5 例, 完全缓解 7 例, 部分缓解 23 例, 总有效率为 76.1%; 治疗组治愈 10 例, 完全缓解 13 例, 部分缓解 20 例, 总有效率为 93.5%, 两组患者临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组尿液及血清指标的比较

治疗后, 两组 24 h Upro、SCr、BUN 显著降低, Alb、Ccr 均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 24 h Upro、SCr、BUN 水平显著低于对照组, Alb、Ccr 显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肾脏超声学指标的比较

治疗后, 两组肾动脉 D、 V_{max} 显著升高, RI 显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组肾动脉 D、 V_{max} 显著高于对照组, RI 显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组骨代谢相关指标的比较

治疗后, 两组尿 DPD/Cr 显著升高, 血 iPTH 显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患者尿 DPD/Cr 和血 iPTH 水平均显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组炎性指标的比较

治疗后, 两组患者 IL-1、IL-4 和 TNF- α 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组炎性指标均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	5	7	23	11	76.1
治疗	46	10	13	20	3	93.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组尿液及血清指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on urine and serum indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	24h Upro/g	Alb/(g·L ⁻¹)	SCr/(μ mol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Ccr/(mL·min ⁻¹)
对照	治疗前	6.19 \pm 1.20	19.75 \pm 4.88	103.07 \pm 10.86	9.05 \pm 0.97	54.09 \pm 5.27
	治疗后	3.47 \pm 0.84*	28.19 \pm 7.83*	91.82 \pm 9.77*	7.92 \pm 0.79*	60.25 \pm 4.73*
治疗	治疗前	6.12 \pm 1.13	19.46 \pm 4.72	103.52 \pm 11.24	9.12 \pm 1.05	54.28 \pm 5.13
	治疗后	2.05 \pm 0.61* [▲]	36.72 \pm 7.25* [▲]	81.96 \pm 9.15* [▲]	6.68 \pm 0.72* [▲]	67.13 \pm 5.58* [▲]

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 两组肾脏超声学指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on renal ultrasound indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	D/cm	$V_{\max}/(\text{cm}\cdot\text{s}^{-1})$	RI
对照	治疗前	0.39±0.10	52.03±4.17	0.90±0.14
	治疗后	0.51±0.12*	65.73±6.84*	0.67±0.11*
治疗	治疗前	0.38±0.12	51.26±3.92	0.91±0.13
	治疗后	0.56±0.13*▲	69.42±6.53*▲	0.62±0.09*▲

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 两组骨代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 4 Comparison on bone metabolism related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	血钙/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	尿 DPD/Cr	血 iPTH/($\text{ng}\cdot\text{dL}^{-1}$)
对照	治疗前	1.75±0.27	2.41±0.33	8.31±0.98
	治疗后	1.81±0.21	5.52±0.94*	6.48±0.77*
治疗	治疗前	1.73±0.25	2.45±0.36	8.39±1.03
	治疗后	1.78±0.23	8.93±1.02*▲	5.12±0.73*▲

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 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 5 Comparison on inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	IL-1/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-4/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	治疗前	104.21±25.43	117.12±28.35	162.85±35.47
	治疗后	88.16±16.52*	79.36±17.28*	120.46±25.58*
治疗	治疗前	103.65±26.38	116.39±27.73	162.09±33.26
	治疗后	57.39±18.254*▲	54.29±14.664*▲	92.47±22.414*▲

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

2.6 两组患者不良反应发生率的比较

治疗期间, 对照组出现恶心 1 例, 不良反应发生率为 2.17%; 治疗组出现恶心、胃部不适 3 例, 不良反应发生率为 6.52%。两组患者不良反应发生率比较无统计学差异。

3 讨论

肾病综合征的特点是病程长、易复发, 其发病机制尚不明确, 主要是肾小球滤过出现异常, 导致大量蛋白尿的产生, 进而引起交替渗透压、血浆白蛋白降低, 发生水肿^[6]。临床对于肾病综合征并无非常有效的药物, 而是通过药物控制患者病症, 减轻水肿, 降低蛋白尿, 以提高患者生活质量。西医治疗药物主要为糖皮质激素和免疫抑制剂, 但大剂量激素治疗副作用较大, 且很容易复发。

羟苯磺酸钙为 2,5-二羟基苯磺酸钙水合物, 是

一种醛糖还原酶抑制剂, 也是一种血管保护剂, 其通过降低机体山梨醇水平, 降低毛细血管通透性, 增强血红蛋白柔韧性, 改善淋巴液回流, 缓解水肿; 可保护肾小管上皮细胞膜上的 Na^+/K^+ -ATP 酶活性, 抑制肾细胞凋亡和基底膜增生, 促进肾脏血液微循环, 进而缓解患者的肾损害。此外, 还具有抗炎和免疫调节作用, 降低同型半胱氨酸、D-二聚体水平和血液黏稠度, 改善血液流变学, 还可使肾小球滤过膜通透性下降, 减少蛋白尿^[7]。羟苯磺酸钙能有效降低慢性肾病患者胱抑素 C、尿酸、尿素氮水平, 延缓肾功能减退, 对肾脏有较好的保护作用^[8]。地黄叶总苷胶囊的主要原料是地黄叶, 其有效成分是地黄叶总苷, 为苯乙醇苷类物质, 能够改善肾脏微循环、肾脏血液流变学、改善血液黏度、有效抑制肾小球系膜区转化生长因子 $\beta 1$ 、单核细胞趋化蛋白-1、

核因子 κ B 的表达和活化^[9]。地黄叶总苷可有效改善肾病综合征患者的血液流变学指标,通过清除免疫复合物,抑制肾小球免疫炎症反应,降低蛋白尿,对肾小球和肾小管功能具有保护作用,进而改善肾功能^[10]。

本研究结果显示,治疗组的总有效率为 93.5% 显著高于对照组的 76.1% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组 24h Upro、SCr、BUN 水平显著低于对照组,Alb、Ccr 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。提示羟苯磺酸钙分散片联合地黄叶总苷胶囊可加强药效,两药均可作用于肾脏,降低肾小球滤过膜通透性,改善肾脏微循环,同时地黄叶总苷还具有免疫抑制活性,因此共同改善肾功能,延缓肾衰竭的进展。另外,治疗组的不良反应更少,两药联用安全可靠。

DPD 是骨有机质被破坏后产生的物质,可特异性反映骨吸收变化,可以作为评估骨强度和骨丢失的指标^[11]。DPD 是成熟骨胶原的特异性成分,绝大部分存在于牙齿和骨中,而牙齿中的含量极少。在骨吸收过程中,由于破骨细胞的作用,在骨基质降解过程中 DPD 直接进入血液循环,其又无中间代谢,因此直接随尿排泄,且饮食对其无影响。尿 DPD 的性质非常稳定,因此可以通过测定尿 DPD 值,反映机体骨吸收情况。iPTH 是一种单链多肽激素,主要由甲状旁腺主细胞合成,主要功能是不断促进破骨细胞的骨质溶解作用,使骨钙进入血液,保持血钙的正常水平^[12]。所以 iPTH 水平可有效反映骨转运,预测骨组织学变化。本研究结果显示,两组血钙水平差异无统计学意义,治疗组尿 PDP/Cr 和血 iPTH 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),说明两药联合使用有效降低患者的骨吸收,预防骨质疏松的发生。

肾病综合征的发病与机体免疫调节有密切关系,而 IL-1、IL-4、TNF- α 、血小板活化因子、细胞黏附分子等均是与肾病相关的细胞因子之间相互作用均可对肾病综合征的免疫功能紊乱产生促进作用^[13]。本研究结果表明,治疗组 IL-1、IL-4 和 TNF- α 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明地黄叶总

苷抗炎作用显著,降低炎症因子,改善肾脏局部炎症环境,防止对肾小球细胞的进一步伤害。

综上所述,地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征具有较好的临床疗效,可显著改善肾功能和骨代谢指标,减轻炎症反应,安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴兆怀. 肾病综合征临床分型及并发症的辨证论治 [J]. 中国医药导报, 2006, 3(5): 79, 78.
- [2] 张如玉, 肖爱国, 孙 东. 羟苯磺酸钙治疗慢性肾脏病疗效的 Meta 分析 [J]. 山东医药, 2014, 54(31): 4-6.
- [3] 范经絮. 地黄叶总苷对慢性肾炎的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(16): 275-276.
- [4] 叶任高. 中西医结合肾脏病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 208-248.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 134.
- [6] 邓继兴, 申社林, 徐 鹤. 中西医结合治疗肾病综合征研究进展 [J]. 河北医药, 2011, 33(20): 3149- 3150.
- [7] 张成珍, 张玉侠. 羟苯磺酸钙的应用进展 [J]. 医药导报, 2012, 31(9): 1181-1184.
- [8] 沈 皓, 罗进辉, 童运涛, 等. 肾康注射液联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾脏病的临床观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(7): 116-117, 123.
- [9] 石韶华, 王振兴, 陈 花, 等. 地黄叶总苷胶囊治疗肾移植术后蛋白尿临床分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 725-726.
- [10] 张 玲, 赵向阳, 李鹏飞, 等. 醋酸泼尼松联合地黄叶总苷胶囊治疗肾病综合征疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(2): 150.
- [11] 戴秋芳, 王 智, 曾章超, 等. 尿脱氧吡啶啉对评价肾病综合征患儿泼尼松治疗后骨吸收异常的价值及肾康灵的干预作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(1): 39-41.
- [12] 郑 荣, 董 矜, 高 静, 等. 血清全段甲状旁腺激素钙磷检测在肾脏疾病中的辅助诊断价值 [J]. 解放军医学院学报, 2012, 33(9): 913-915, 949.
- [13] 王 峥, 谢桂权. 原发性肾病综合征湿热证与抗炎因子水平相关性的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 58-59.