

黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病的临床研究

洛如德西, 陈 柳

甘孜藏族自治州人民医院 内三科, 四川 甘孜 626700

摘要: **目的** 探讨黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病的临床效果。**方法** 选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月四川省甘孜州人民医院收治的 IgA 肾病患者 81 例, 随机分成对照组 (40 例) 和治疗组 (41 例)。对照组餐后 2 h 口服吗替麦考酚酯胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上餐后 30 min 口服黄葵胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 24 h 尿蛋白定量 (24 h UPQ)、尿沉渣红细胞 (RBC) 计数、血清肌酐 (Cr)、肾小球滤过率 (eGFR) 值、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素-6 (IL-6)、免疫球蛋白 A (IgA)、补体 C3、IgA/C3 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 75.0%、92.7%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 24 h UPQ、尿沉渣 RBC 计数和血清 Cr 水平较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), eGFR 值显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些肾功能相关指标明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 hs-CRP、IL-6、IgA 水平和 IgA/C3 比值均显著下降 ($P < 0.05$), 血清补体 C3 浓度显著上升 ($P < 0.05$), 且治疗组 hs-CRP、IL-6、IgA、补体 C3、IgA/C3 水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 IgA 肾病可明显改善患者肾功能, 减轻炎性损伤, 下调血中 IgA 表达水平, 抑制补体系统异常激活, 延缓肾脏损伤。

关键词: 黄葵胶囊; 吗替麦考酚酯胶囊; IgA 肾病; 24 h 尿蛋白定量; 红细胞; 肾小球滤过率; 补体系统; 免疫球蛋白 A

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)01-0149-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.033

Clinical study on Huangkui Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of IgA nephropathy

LUO Ru-de-xi, CHEN Liu

Department of Internal Medicine, Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture People's Hospital, Ganzi 626700, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huangkui Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of IgA nephropathy. **Methods** Patients (81 cases) with IgA nephropathy in Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture People's Hospital from March 2015 to March 2018 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (41 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Mycophenolate Mofetil Capsules, 3 grains/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huangkui Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 24 h UPQ, RBC count, serum Cr, eGFR value, hs-CRP, IL-6, IgA, complement C3, IgA/C3 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 75.0% and 92.7% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h UPQ, RBC count of urinary sediment and serum Cr levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but eGFR value was significantly increased ($P < 0.05$), and these renal function related indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum hs-CRP, IL-6, IgA and IgA/C3 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but complement C3 concentration was significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huangkui Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of IgA nephropathy can significantly improve renal function, reduce inflammatory injury, down-regulate IgA expression, inhibit abnormal activation of complement system, delay kidney damage. **Key words:** Huangkui Capsules; Mycophenolate Mofetil Capsules; IgA nephropathy; 24 h UPQ; RBC; eGFR; complement system IgA

收稿日期: 2018-08-21

作者简介: 洛如德西 (1979—), 女, 藏族, 本科, 主治医师, 主要从事肾病、风湿免疫、内分泌、血液内科研究。E-mail: dr_orur@163.com

免疫球蛋白 A (IgA) 肾病是一种慢性肾小球肾炎, 其特征为在肾小球系膜区以 IgA 沉积为主。该病发病高峰为 20~30 岁, 患者主要表现为蛋白尿、肉眼或镜下血尿, 并可伴有腰痛、低热、水肿、腹痛、肌肉痛、高血压等症状^[1]。IgA 肾病病情呈慢性进行性发展, 是引起终末期肾脏病的重要诱因。本病尚无特异性治疗手段, 临床干预的目的在于抑制异常免疫反应、促进免疫复合物清除、保护肾功能、延缓病情进展^[2]。吗替麦考酚酯是嘌呤拮抗剂, 可通过特异性抑制 T、B 淋巴细胞增殖, 发挥高效免疫抑制作用, 是目前 IgA 肾病治疗的常用药物^[3]。黄葵胶囊为纯中药制剂, 有清利湿热、解毒消肿的功效, 主治湿热型慢性肾炎^[4]。因此, 本研究对 IgA 肾病采取黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月四川省甘孜州人民医院收治的 81 例 IgA 肾病患者为研究对象, 均满足 IgA 肾病诊断标准^[5]。其中男 45 例, 女 36 例; 年龄 18~65 岁, 平均年龄 (33.8 ± 7.2) 岁; 病程 6~75 个月, 平均病程 (36.7 ± 8.4) 个月; 病理分级 (Lee 氏分级): I 级 17 例, II 级 45 例, III 级 19 例。

纳入标准: $1.0 \text{ g} < 24 \text{ h}$ 尿蛋白定量 (24 h UPQ) $< 3.0 \text{ g}$; 年龄 18~65 岁, 病程 ≥ 6 个月; 估算肾小球滤过率 (eGFR) $\geq 30 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; 自愿受试, 签订知情同意书; 入组前近 3 个月内未有血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、雷公藤多苷、糖皮质激素、大黄素等相关药物治疗史。

排除标准: 由紫癜性肾炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、酒精性肝硬化等因素引起的继发性 IgA 肾病; 孕妇或哺乳期妇女; 合并肾前性 (如肾血管收缩、心排量降低)、肾性 (如肾血管疾病、肾移植排异反应) 及肾后性 (如结石、前列腺肥大) 等各种病因所致的急性肾损伤者; 有多种药物过敏史或过敏体质者; 伴骨髓抑制或严重感染者; 合并恶性肿瘤、精神疾病、泌尿系统感染等疾病者; 患有膜性肾病、微小病变肾病、肾病综合征等其他原发性肾小球疾病或肝肾综合征、狼疮性肾炎、糖尿病肾病等继发性肾小球疾病者; 无独立行为能力者。

1.2 药物

吗替麦考酚酯胶囊由上海罗氏制药有限公司生产, 规格 0.25 g /粒, 产品批号 20141108214、

20160911320; 黄葵胶囊由江苏苏中药业集团股份有限公司生产, 规格 0.5 g /粒, 产品批号 14122106、16081232。

1.3 分组及治疗方法

随机将 81 例患者分成对照组 (40 例) 和治疗组 (41 例), 其中对照组男 21 例, 女 19 例; 年龄 18~64 岁, 平均年龄 (33.4 ± 7.3) 岁; 病程 8~75 个月, 平均病程 (37.0 ± 8.1) 个月; Lee 氏分级: I 级 10 例, II 级 19 例, III 级 11 例。治疗组男 24 例, 女 17 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄 (34.1 ± 6.9) 岁; 病程 6~73 个月, 平均病程 (36.4 ± 8.6) 个月; Lee 氏分级: I 级 7 例, II 级 26 例, III 级 8 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均采用相同的基础治疗, 包括健康教育、避免过度劳累、血压管理、饮食指导 (如优质低蛋白、低盐、低脂等)、保证充足睡眠、利尿、抗炎等。对照组在此基础上餐后 2 h 口服吗替麦考酚酯胶囊, 3 粒/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上餐后 30 min 口服黄葵胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 12 周。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床控制: 24 h UPQ 正常, 或尿常规检查蛋白转阴性; 尿沉渣红细胞 (RBC) 计数正常, 或尿常规检查 RBC 数正常; 肾功能正常。显效: 24 h UPQ 减少 $\geq 40\%$, 或尿常规检查蛋白减少 2 个“+”; 尿沉渣 RBC 计数检查减少 $\geq 40\%$, 或 RBC 减少 ≥ 3 个/HP 或 2 个“+”; 肾功能正常或与正常值相差幅度 $\leq 15\%$ 。有效: 24 h UPQ 减少 $< 40\%$, 或尿常规检查蛋白减少 1 个“+”; 尿沉渣 RBC 计数检查减少 $< 40\%$, 或 RBC 减少 < 3 个/HP 或 1 个“+”; 肾功能正常或有改善。无效: 未达以上标准或病情加重者。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能相关指标 患者均于治疗前后各留取 1 次 24 h (8:00~次日 8:00) 尿液样本, 24 h UPQ 采取免疫比浊法测定。收集患者晨起首次清洁中段尿标本, 采用全自动尿沉渣分析仪 (日本 Sysmex 公司, 型号 UF-100) 检测, 由检验报告读取尿沉渣 RBC 计数。

1.5.2 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素-6、IgA、补体 C3、IgA/C3 所有患者于治疗前后采集空腹静脉血 10 mL , 离心后留取血清标本待检, 仪器使用

生化分析仪(长春迪瑞医疗,型号CS-1300),肌酐(Cr)运用碱性苦味酸动力法(美国雅培公司)测定,hs-CRP、IgA、补体C3均采取免疫透射比浊法(浙江康特生物),IL-6采用酶联免疫法(广州健仑生物),操作按说明书,同时计算IgA/C3比值。

1.5.3 eGFR 运用简化肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式 $[175 \times (\text{血清Cr}) - 1.234 \times (\text{年龄}) - 0.179(\times 0.79 \text{ 女性})]$ 计算eGFR $[\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}]$ 。

1.6 不良反应

观察与记录患者治疗后便秘、腹胀、贫血等毒副作用发生情况。

1.7 统计学分析

采用统计软件SPSS 20.0处理数据,计数资料以率表示,运用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制6例,显效14例,有

效10例,无效10例,临床总有效率为75.0%;治疗组临床控制9例,显效16例,有效13例,无效3例,临床总有效率为92.7%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肾功能相关指标比较

治疗后,两组24 h UPQ、尿沉渣RBC计数和血清Cr水平较治疗前均显著降低,eGFR值显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组这些肾功能相关指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组hs-CRP、IL-6、IgA、补体C3、IgA/C3比较

治疗后,两组血清hs-CRP、IL-6、IgA水平和IgA/C3比值均显著下降,血清补体C3浓度显著上升,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组hs-CRP、IL-6、IgA、补体C3、IgA/C3水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects 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	40	6	14	10	10	75.0
治疗	41	9	16	13	3	92.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on renal function related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h UPQ/g	尿沉渣 RBC 计数/(个 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$)	Cr/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	eGFR/ $[\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)^{-1}]$
对照	40	治疗前	1.56 $\pm$ 0.42	143.31 $\pm$ 12.45	133.74 $\pm$ 21.42	71.20 $\pm$ 17.34
		治疗后	0.79 $\pm$ 0.20*	76.17 $\pm$ 9.06*	96.39 $\pm$ 16.73*	93.67 $\pm$ 13.55*
治疗	41	治疗前	1.61 $\pm$ 0.47	147.23 $\pm$ 11.10	128.65 $\pm$ 19.38	68.87 $\pm$ 18.21
		治疗后	0.62 $\pm$ 0.15* [▲]	62.12 $\pm$ 7.25* [▲]	82.26 $\pm$ 14.78* [▲]	104.45 $\pm$ 12.64* [▲]

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hs-CRP、IL-6、IgA、补体C3、IgA/C3比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hs-CRP, IL-6, IgA, complement C3, IgA/C3 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg L^{-1})	IL-6/(ng L^{-1})	IgA/(g L^{-1})	补体 C3/(g L^{-1})	IgA/C3
对照	40	治疗前	10.53 $\pm$ 3.14	105.74 $\pm$ 26.32	2.82 $\pm$ 0.78	0.86 $\pm$ 0.24	3.28 $\pm$ 0.83
		治疗后	3.57 $\pm$ 0.86*	83.21 $\pm$ 21.45*	1.93 $\pm$ 0.52*	1.35 $\pm$ 0.32*	1.47 $\pm$ 0.38*
治疗	41	治疗前	11.02 $\pm$ 2.96	101.36 $\pm$ 23.78	2.75 $\pm$ 0.80	0.82 $\pm$ 0.20	3.37 $\pm$ 0.79
		治疗后	1.85 $\pm$ 0.43* [▲]	64.77 $\pm$ 18.41* [▲]	1.62 $\pm$ 0.43* [▲]	1.67 $\pm$ 0.38* [▲]	1.06 $\pm$ 0.27* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

用药后,对照组发生1例便秘,1例贫血,不良反应发生率为5.0%;治疗组出现1例腹胀,1例恶心,1例贫血,不良反应发生率为7.3%,两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

IgA肾病为免疫复合物性肾炎,是指免疫复合物(以IgA为主)异常沉积于系膜区所致的原发性肾小球疾病。系膜增生是IgA肾病最核心的病理改变,同时可伴有基底膜改变(增厚、融解或断裂)、系膜插入、内皮细胞增生、肾小管间质纤维化等其他多种病变^[7]。目前多药联合是IgA肾病重要的治疗策略,常用药物包括糖皮质激素、鱼油、多种免疫抑制剂、ARB、抗凝药物、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、中医药等,旨在对症处理(如利尿、降压等)、修复肾脏损伤、延缓疾病进展等^[8]。吗替麦考酚酯属抗代谢免疫抑制剂,适用于各类免疫性肾病,该药具有以下作用:(1)通过干扰鸟嘌呤核苷酸从头合成,阻断脱氧核糖核酸(DNA)合成,抑制相关免疫细胞(包括T、B细胞等)增殖;(2)直接对活化的多克隆B细胞产生抑制作用,减少抗体分泌;(3)通过下调淋巴细胞表面黏附分子(如E、L、P-选择素等)表达,起到抗炎效果;(4)通过抑制血管系膜细胞及平滑肌细胞增殖,延缓肾小球病变进展等作用^[9]。

IgA肾病属中医“虚劳”“肾风”“尿血”等范畴。中医学认为湿热毒邪壅滞下焦,致肾失气化,而见腰膝酸软、肢体浮肿之症;下注膀胱则尿黄且量少,毒邪壅滞肾络,而肾虚封藏失职,精微外泄,故而发病^[10]。黄葵胶囊是单方中成药,由黄蜀葵花精制而成,有清热利湿、解毒、通淋、利水消肿等诸多功效,恰好符合湿热型IgA肾病的病机要点。药理研究表明黄葵胶囊具有抗血小板凝聚、清除氧自由基和循环免疫复合物、调节免疫、降低尿蛋白、减轻肾间质纤维化、抗炎抑菌、抗肾小球免疫炎症反应、利尿、保护肾功能等药理作用^[11],现已广泛用于辅助治疗IgA肾病。本研究中患者药物副反应均为一过性轻微症状(如便秘、贫血、腹胀等),且发生率都较低,可见IgA肾病患者对黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗方案的耐受性较好。

蛋白尿是IgA肾病常见的临床表现,是加重肾损伤的关键因素,其中24 h UPQ是影响患者预后的重要指标,能有效反映肾脏病理损伤程度^[12]。研

究显示尿沉渣改变可反映IgA肾病肾脏病理损伤的活动性^[13],因此对患者尿沉渣加强检测能有效监控其病情变化。血清Cr、eGFR均为IgA肾病病理损伤的危险因子,是反映肾脏损害的敏感指标^[14]。炎症反应在IgA肾病的发病中发挥着重要作用,IL-6为促炎因子,肾脏固有细胞(如上皮细胞、系膜细胞等)均可分泌,此炎症因子可通过促进其他炎性介质释放,诱导并加剧肾纤维化病变,还能通过提高系膜细胞蛋白酶活性、激活巨噬细胞与内皮细胞的促凝血活性等途径,加重肾损伤,hs-CRP能反映患者肾组织炎症损伤程度^[15]。IgA肾病的关键发病机制是作为IgA亚型的IgA1分子糖基化异常,造成免疫复合物大量形成,并沉积于肾小球系膜区,从而激活补体系统、启动炎症反应,进一步加重肾脏病变,在补体系统中C3的水平最高,且作用也是非常重要的,C3活化是补体激活的关键,患者表现为血清IgA浓度上升,而补体C3水平下降,因此IgA/C3比值明显升高^[16]。本研究中治疗组治疗后总有效率为92.7%,显著高于对照组的75.0%;治疗后治疗组24 h UPQ、尿沉渣RBC计数和血清Cr、hs-CRP、IL-6、IgA水平及IgA/C3比值较对照组同期均显著降低,eGFR值和血清补体C3浓度均显著升高,说明黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗IgA肾病的疗效切实。

综上所述,IgA肾病应用黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗可明显改善肾功能,减轻炎症损伤,下调IgA表达水平,抑制补体系统异常激活,延缓肾脏损伤,安全可靠,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 刘景铎. IgA肾病临床表现、发病机制及诊治进展 [J]. 武警医学, 2014, 25(9): 865-868.
- [2] 吕继成. IgA肾病治疗进展及思考 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(5): 297-299.
- [3] 陈 仆, 陈香美, 谢院生. 吗替麦考酚酯在肾小球疾病中的应用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(6): 547-550.
- [4] 张连云, 王树龙, 朱铁锤. 黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1061-1064.
- [5] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2174-2179.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 162.
- [7] 程小红, 于小勇, 毛加荣. IgA肾病的病理改变与中医

- 微观辨证 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(2): 185-186.
- [8] 丁亚红. IgA 肾病治疗进展 [J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(5): 490-494.
- [9] 王申东, 孙 倩, 丁 静. 新型免疫抑制剂—吗替麦考酚酯 [J]. 齐鲁药事, 2005, 24(6): 382.
- [10] 王少华, 卢志远, 张红霞, 等. IgA 肾病病因病机探析 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(7): 652-653.
- [11] 蒋易容, 张紫媛, 文 集, 等. 黄葵胶囊治疗 IgA 肾病疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(9): 1135-1140.
- [12] 廖 莹, 何永成, 齐东丽, 等. 蛋白尿与免疫球蛋白 A 肾病患者 Lee 氏分级的相关性及疾病影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(A2): 110-112.
- [13] 芦建华, 李文歌, 邹古明, 等. IgA 肾病尿沉渣表现与肾脏病理改变的相关性 [J]. 临床检验杂志, 2015, 33(11): 823-826.
- [14] 施映枫, 徐柳青, 庄守纲, 等. IgA 肾病患者病理与临床指标的相关性分析 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2017, 37(10): 1362-1367.
- [15] 张春雷, 李欣蓉, 曾学辉, 等. 炎症介质在 IgA 肾病中的临床应用价值探讨 [J]. 免疫学杂志, 2018, 34(4): 348-352.
- [16] 刘 璐, 陈 铖, 严 苗. IgA/C3 对 IgA 肾病的辅助诊断价值 [J]. 山东医药, 2016, 56(24): 96-98.