

海昆肾喜胶囊联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

张洪艳, 李 荣, 薛志杰

天津医科大学第二医院 肾内科, 天津 300211

摘要: **目的** 探讨海昆肾喜胶囊联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎的临床效果。**方法** 选取2016年6月—2018年6月天津医科大学第二医院收治的慢性肾小球肾炎患者100例,随机分成对照组(50例)和治疗组(50例)。对照组口服盐酸贝那普利片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上餐后1h口服海昆肾喜胶囊,2粒/次,3次/d。两组均连续治疗2个月。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者24h尿蛋白定量(24hUPQ)、尿红细胞(RBC)计数、肾功能、内皮功能和T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后,对照组临床总有效率为80.0%,显著低于治疗组的94.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组24hUPQ、尿RBC计数及血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平均显著下降($P < 0.05$),且治疗组比对照组下降更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组血浆ET-1浓度较治疗前显著降低($P < 0.05$),一氧化氮(NO)水平显著升高($P < 0.05$),且治疗组患者内皮功能明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者外周血CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺比值均显著增加($P < 0.05$),CD8⁺水平则显著降低($P < 0.05$),且治疗组上述T淋巴细胞亚群水平明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 海昆肾喜胶囊联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎可明显缓解患者症状,保护肾功能,改善内皮细胞功能,纠正T淋巴细胞亚群失衡。

关键词: 海昆肾喜胶囊; 盐酸贝那普利片; 慢性肾小球肾炎; 肾功能; 内皮细胞功能; T淋巴细胞亚群

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)02-0446-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.038

Clinical study on Haikun Shenxi Capsules combined with benazepril in treatment of chronic glomerulonephritis

ZHANG Hong-yan, LI Rong, XUE Zhi-jie

Department of Nephrology, the Second Hospital of Tianjin Medical University Tianjin, Tianjin 300211, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Haikun Shenxi Capsules combined with benazepril in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (100 cases) with chronic glomerulonephritis in the Second Hospital of Tianjin Medical University Tianjin from June 2016 to June 2018 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Haikun Shenxi Capsules on the basis of the control group 1 h after meals, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 24 h UPQ, urinary RBC count, renal function indexes, endothelial function indexes, T lymphocyte subsets levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.0%, which was significantly lower than 94.0% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h UPQ, urinary RBC count, serum BUN and Cr levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the plasma ET-1 concentration in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but NO levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the endothelial function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD4⁺ levels and CD4⁺/CD8⁺ value of peripheral blood in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but CD8⁺ levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the T lymphocyte subsets levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Haikun Shenxi Capsules combined with benazepril in treatment of chronic glomerulonephritis can significantly relieve symptoms, protect renal function, improve endothelial function and correct the imbalance of T lymphocyte subsets.

收稿日期: 2018-11-21

作者简介: 张洪艳(1990—),女,天津人,主要从事肾病方向研究。E-mail: t_258369@sina.com

Key words: Haikun Shenxi Capsules; Benazepril Hydrochloride Tablets; chronic glomerulonephritis; renal function, endothelial function, T lymphocyte subsets

慢性肾小球肾炎是一种常见的肾炎综合征,患者临床表现为蛋白尿、高血压、水肿、血尿等^[1]。本病具有起病隐匿、病因复杂、病程冗长、病变进展缓慢及伴肾功能恶化倾向等临床特点。病至后期患者可出现视网膜病变、贫血、固缩肾和尿毒症等。在我国慢性肾小球肾炎是诱发终末期肾衰的主要病因。目前临床对于此类肾小球疾病的处理强调早期诊断和及时干预,旨在延缓慢性肾病进展、降低尿毒症风险^[2]。贝那普利属血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),具有降低尿蛋白、增加肾血流量、降压、肾功能保护等作用,是治疗慢性肾小球肾炎的常用药^[3]。海昆肾喜胶囊为中成药,具有化浊排毒、利水泄热、消肿等功效,适用于慢性肾小球肾炎湿浊证^[4]。因此,本研究对慢性肾小球肾炎患者采取海昆肾喜胶囊联合贝那普利进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年6月—2018年6月天津医科大学第二医院收治的100例慢性肾小球肾炎患者为研究对象,其中男57例,女43例;年龄18~70岁,平均年龄(45.6±7.2)岁;病程6个月~7年,平均病程(3.8±1.1)年;病情程度:轻度17例,中度58例,重度25例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)血肌酐(Cr)<442 μmol/L;(2)满足慢性肾小球肾炎诊断标准^[5];(3)24 h尿蛋白定量(24 h UPQ)<3.5 g;(4)中医辨证为湿浊证;(5)受试者自愿签订知情同意书;(6)估算的肾小球滤过率(eGFR)≥30 mL/(min·1.73m²);(7)年龄18~70岁;(8)近3个月内未有ACEI、糖皮质激素、中医中药等相关治疗史。

排除标准:(1)移植肾、孤立肾或双侧肾动脉狭窄者;(2)孕妇或哺乳期妇女;(3)患有急性肾炎、肾病综合征或快速进展性肾炎等其他肾小球疾病者;(4)过敏体质或有药物过敏史者;(5)有血管神经性水肿史或精神病史者;(6)患有糖尿病肾病、过敏性紫癜肾炎、狼疮肾炎等其他继发性肾炎者;(7)有明显出血征象者;(8)合并肝功能不全或其他自身免疫性疾病者;(9)患有脑动脉或冠状

动脉硬化、心脏病等其他疾病者。

1.3 药物

盐酸贝那普利片由成都地奥制药集团有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号160112、170508;海昆肾喜胶囊由吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司生产,规格0.22 g/粒,产品批号20160207、20170512。

1.4 分组和治疗方法

随机将100例患者分成对照组(50例)和治疗组(50例),其中对照组男27例,女23例;年龄18~69岁,平均年龄(45.1±6.9)岁;病程6个月~7年,平均病程(3.6±0.9)年;轻度7例,中度32例,重度11例。治疗组男30例,女20例;年龄20~70岁,平均年龄(45.8±7.4)岁;病程9个月~7年,平均病程(3.9±1.2)年;轻度10例,中度26例,重度14例。两组患者一般临床资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均予以一般的饮食疗法、充分休息、切记劳累及利尿、抗凝、控制感染、调脂等对症治疗。对照组口服盐酸贝那普利片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组基础上餐后1 h口服海昆肾喜胶囊,2粒/次,3次/d。两组均连续治疗2个月。

1.5 疗效判定标准^[6]

完全缓解:尿红细胞(RBC)及尿蛋白持续转阴,24 h UPQ<0.2 g,症状及阳性体征完全消失,肾功能保持或恢复正常,持续时间>3个月;基本缓解:尿RBC及尿蛋白较治疗前减少≥50%,症状及阳性体征基本消失,肾功能保持或恢复正常,或血Cr较基础值升高<50%或无变化,持续时间>3个月;有效:尿RBC和/或尿蛋白较治疗前减少≥25%,症状及阳性体征明显好转,肾功能改善时间>3个月,血Cr较基础值升高<100%;无效:临床表现(如高血压、水肿等)与实验室检查均未出现改善。

总有效率=(完全缓解+基本缓解+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 24 h UPQ 治疗前后对每位患者各进行1次24 h尿液样本收集,利用免疫比浊法分析24 h UPQ。

1.6.2 尿RBC计数检查 留10 mL晨起新鲜中段

尿液于离心管中, 1 000 r/min 离心 5 min、沉淀后弃上清液, 剩 0.2 mL 尿沉渣液, 混匀后直接滴入血球计算池内镜检, 在低倍镜下对 RBC 进行定量计数, 所有检测步骤须于取样后 2 h 内完成。

1.6.3 肾功能及内皮功能指标检测 患者在治疗前后各采 3 管空腹静脉血, 3 mL/管, 其中 2 管血液样本分别用于制备血清和血浆标本, 前者用来测定血清尿素氮 (BUN)、Cr 水平, 后者用于分析内皮素-1 (ET-1) 和一氧化氮 (NO) 血浆浓度, BUN、Cr 依次使用二乙酰一肟法和碱性苦味酸动力法检测, 同时分别采用酶联免疫法和硝酸还原酶法测定 ET-1、NO 水平, 仪器选用生化分析仪 (上海 BOEN, 型号 3833), 试剂盒均购自长春汇力, 操作按说明书。

1.6.4 T 淋巴细胞亚群检测 将荧光标记的 CD4⁺、CD8⁺ 单克隆抗体加入经抗凝处理的第 3 管血液样本中孵育, 制备浓度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 的白细胞悬液, 上流式细胞仪 (日本 SYSMEX, 型号 CyFlow Space), 利用流式细胞术 (美国 R&D 公司) 检测 T 淋巴细胞亚群 (CD4⁺、CD8⁺) 在外周血中的表达水平, 并采用配套软件对实验数据进行实时获取和分析, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.7 不良反应观察

详细记录患者因用药而引起的咳嗽、头痛、胃脘不适等副反应。

1.8 统计学分析

利用统计软件 SPSS 20.0 处理数据, 计数资料以 % 表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运

用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 7 例, 基本缓解 16 例, 有效 17 例, 无效 10 例, 临床总有效率为 80.0%; 治疗组完全缓解 9 例, 基本缓解 20 例, 有效 18 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 94.0%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 24 h UPQ、尿 RBC 计数和肾功能比较

治疗后, 两组 24 h UPQ、尿 RBC 计数及血清 BUN、Cr 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组内皮功能比较

治疗后, 两组血浆 ET-1 浓度较治疗前显著降低, NO 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者内皮功能明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后, 治疗组患者外周血 CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前均显著增加, CD8⁺ 水平则显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述 T 淋巴细胞亚群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 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	基本缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	7	16	17	10	80.0
治疗	50	9	20	18	3	94.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 24 h UPQ、尿 RBC 计数和肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on 24 h UPQ, urinary RBC count and renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h UPQ/g	尿 RBC 计数/(个· μL^{-1})	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	50	治疗前	1.74 ± 0.38	25.78 ± 5.01	12.53 ± 3.17	145.37 ± 26.21
		治疗后	0.80 ± 0.14*	9.30 ± 1.84*	6.70 ± 1.56*	102.80 ± 15.27*
治疗	50	治疗前	1.81 ± 0.35	25.02 ± 5.43	11.89 ± 3.04	148.42 ± 23.85
		治疗后	0.63 ± 0.12*▲	7.15 ± 1.52*▲	5.62 ± 1.34*▲	95.37 ± 12.93*▲

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 两组内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on endothelial function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ET-1/(ng·L ⁻¹)		NO/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	68.47±15.31	57.43±11.22*	51.63±10.78	60.18±14.62*
治疗	50	71.28±16.09	49.30±8.36* [▲]	53.45±11.20	67.34±12.59* [▲]

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 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	50	治疗前	25.83±3.20	32.16±4.25	0.82±0.11
		治疗后	26.92±3.73	31.74±3.89	0.85±0.10
治疗	50	治疗前	26.34±2.97	31.02±4.63	0.84±0.13
		治疗后	35.86±4.73* [▲]	23.95±5.22* [▲]	1.48±0.10* [▲]

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

治疗期间, 对照组发生 2 例咳嗽, 1 例头痛; 治疗组有 1 例胃脘不适, 1 例咳嗽, 2 例嗜睡。治疗组不良反应发生率为 8.0%, 与对照组的 6.0%相比差异无统计学意义。

3 讨论

慢性肾小球肾炎属常见泌尿系统疾病, 可发生在不同年龄, 且一般以中青年男性患者居多。该病因不明, 仅有少数患者是由急性肾小球肾炎迁延不愈发展而来, 但大部分慢性肾小球肾炎并非由以上原因所致, 目前认为免疫反应介导的炎症损伤在其发病过程中起到了关键作用。另外, 免疫遗传因素、非免疫非炎症因素及遗传因素等可能亦在其发病机制中发挥着重要作用^[7]。当前药物对症治疗仍是临床处理慢性肾小球肾炎的主要手段, 且种类较多, 包括抗高血压药物、糖皮质激素和免疫抑制剂等, 其中后两者因其副作用较大, 选用时需慎重权衡药效与治疗风险, 同时应严格掌握适应症。高血压、蛋白尿等是加速肾小球疾病进展的重要危险因素, 因此在慢性肾小球肾炎的治疗过程中若对其加以有效控制, 利于减缓病情进展。贝那普利为 ACEI 类降压药, 药理研究显示本品除具有长效降压作用外, 还能保护肾功能、抗血小板作用、改善血液流变学、保护内皮细胞、减轻蛋白尿等^[8], 是临床治疗慢性肾小球肾炎的一线药物。

慢性肾小球肾炎属中医学“水肿”“肾风”等范畴。中医认为素体因劳倦内伤、饮食起居失常、外邪侵袭等致病原因影响, 造成脾失转输、肾失开阖, 脾肾亏虚, 气化失常, 引起湿浊之邪下注, 并蓄积停滞于肾脏, 故而发为此病。因此, 慢性肾小球肾炎的治疗则应以温阳化气、培补脾肾等基本疗法为主。海昆肾喜胶囊属天然海洋药物, 主要是由褐藻类植物——海带经现代制药技术精制而成的硬胶囊剂, 其有效成分为褐藻多糖硫酸酯, 有健脾养胃、祛湿排毒、温阳消肿、利湿化浊的功效, 恰好契合湿浊型慢性肾小球肾炎的治疗。药理研究表明海昆肾喜胶囊具有增加肾脏血流量、抗肾纤维化、抗凝血、增强利尿、调节免疫功能、抗氧化、促进受损细胞及肾小球滤过膜修复、延缓肾小球硬化、降低尿蛋白和血 Cr、保护残余肾功能等药理作用^[9]。

24 h UPQ、尿 RBC 计数、BUN 及 Cr 都是肾小球肾炎患者不可缺少的常规检查项目。其中 24 h UPQ 能客观反映肾病患者尿蛋白排泄情况^[10]。尿 RBC 计数是判断肾小球性血尿的重要依据^[11]。血中 BUN 水平可反映肾滤过功能状态, 且肾排泄机能受损越严重, 其血中浓度升高越明显^[12]。血 Cr 是评估肾小球功能的敏感可靠指标, 不受高分解代谢、饮食等肾外因素的影响, 其在血中处于高水平表明肾功能损害^[13]。内皮细胞损伤是慢性肾小球肾炎重要的病理改变, 患者主要表现为血中 ET-1 水平升

高,而NO含量降低。ET-1和NO是一对拮抗因子,其中ET-1为缩血管活性肽,其分泌增加,会造成肾小球滤过率持续降低,加速系膜细胞增生与纤维化,进而加重肾功能损伤^[14]。NO作为扩血管活性因子,具有抑制肾小球内血栓形成和系膜细胞生长等作用,还参与维持正常肾小球滤过率及肾血流量,当其内源性合成不足时,会加剧肾小球病理性损伤^[15]。慢性肾小球肾炎的发生发展与T细胞亚群失衡密切相关,患者主要呈现出CD4⁺细胞(辅助性T细胞)显著下降,CD8⁺细胞(抑制性T细胞)升高,两者间的制约和平衡被打破,造成机体免疫功能紊乱,这不仅易使患者继发感染,而增加治疗难度,可能还是导致病情持续进展的重要原因^[16]。本研究中,治疗组治疗后总有效率为94.0%,较对照组的80.0%显著增加,且治疗后24hUPQ、尿RBC计数及血清BUN、Cr水平和血浆ET-1浓度、外周血CD8⁺水平较对照组同期均显著降低,而血浆NO水平和外周血CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高;同时两组药物副反应均较轻微,发生率低。

综上所述,海昆肾喜胶囊联合贝那普利治疗,慢性肾小球肾炎能有效减轻患者蛋白尿、血尿等相关症状,改善肾功能,保护内皮细胞功能,调控T淋巴细胞亚群动态平衡,疗效显著,患者耐受性良好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 高燕. 慢性肾小球肾炎的临床诊治 [J]. 中外健康文摘, 2010, 7(5): 116-117.
- [2] 胡国英, 于又曦, 吴晓丽, 等. 慢性肾小球肾炎及其并发症的诊断与综合治疗 [J]. 吉林医学, 2010, 31(17): 2666-2667.
- [3] 郑春忠. 盐酸贝那普利药理与临床应用 [J]. 海峡药学, 2007, 19(8): 99-101.
- [4] 曹瀚文. 海昆肾喜胶囊联合阿魏酸钠治疗慢性肾衰竭的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 350-353.
- [5] 中华中医药学会. 慢性肾小球肾炎诊疗指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(9): 129-129.
- [6] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 8-9.
- [7] 巴元明, 王小琴. 原发性慢性肾小球肾炎 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008: 36-50.
- [8] 国家天然药物工程技术研究中心. 地奥盐酸贝那普利的药理作用 [J]. 中国社区医师, 2013, 29(36): 12.
- [9] 路文静, 武士锋, 杨洪涛. 海昆肾喜胶囊对肾脏保护机制的研究进展 [J]. 北京中医药, 2014, 33(2): 151-153.
- [10] 刘红彬. 24小时尿液总蛋白测定及其临床意义的再认识 [J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(20): 70-71.
- [11] 黎磊石, 张景红. 肾小球性血尿红细胞的检查 [J]. 中国实用内科杂志, 1985, 5(5): 228-229.
- [12] 李齐晟, 朱正林, 罗蕾华, 等. 对BUN反映肾滤过功能的评价 [J]. 铁道医学, 1988, 16(5): 261-262.
- [13] 李幼姬, 周道远. 肾小球肾炎的实验室检查及临床意义 [J]. 中国医刊, 2001, 36(8): 17-19.
- [14] 朱利, 程秦娣, 李旭东. 慢性肾小球肾炎患者血浆内皮素、血尿素氮及肌酐的测定 [J]. 西安医科大学学报, 1998, 19(2): 270-271.
- [15] 安振国, 李召芳, 杨文东, 等. 急、慢性肾小球肾炎患者血清一氧化氮水平的观察 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2001, 17(3): 300.
- [16] 董吉祥, 陈永珍, 刘志达, 等. 慢性肾炎患者白细胞介素-6及T细胞亚群变化的探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 1994, 1(2): 76-78.