

肾炎四味片联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

李永新, 尹青松

郑州市第一人民医院 肾内科, 河南 郑州 450000

摘要:目的 探讨肾炎四味片联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎患者的安全性与有效性。方法 选取 2015 年 4 月—2017 年 4 月于郑州市第一人民医院治疗的慢性肾小球肾炎患者 136 例, 随机分成对照组 (67 例) 和治疗组 (69 例)。对照组患者口服阿魏酸哌嗪片, 3 片/次, 3 次/d, 治疗组患者在对照组基础上口服肾炎四味片, 8 片/次, 3 次/d; 两组患者均连续治疗 1 月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清炎症因子和肾功能指标水平。结果 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 80.60% 和 95.65%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 而血清 IL-2 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、TNF- α 和 IL-2 水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白、血清胱抑素 C、血肌酐水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组这些肾功能指标水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 肾炎四味片联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎临床有效率高, 可减轻患者体内炎症水平, 恢复肾功能的损伤, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肾炎四味片; 阿魏酸哌嗪片; 慢性肾小球肾炎; 肿瘤坏死因子- α ; 24 h 尿蛋白; 血清胱抑素 C; 血肌酐

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)03-0790-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.046

Clinical study on Shenyan Siwei Tablets combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis

LI Yong-xin, YIN Qing-song

Department of Nephrology, the Medical Group of Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of Shenyan Siwei Tablets combined with piperazine ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (136 cases) with chronic glomerulonephritis in the Medical Group of Zhengzhou First People's Hospital from April 2015 to April 2017 were randomly divided into control (67 cases) and treatment (69 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Piperazine Ferulate Tablets, 3 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenyan Siwei Tablets on the basis of the control group, 8 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum inflammatory factors levels, the renal function markers levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.60% and 95.65% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum IL-6 and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but serum IL-2 levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the IL-6, TNF- α and IL-2 levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h urinary protein, serum cystatin C and creatinine levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these renal function markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyan Siwei Tablets combined with piperazine ferulate has significant effect in treatment of chronic glomerulonephritis, can reduce the level of inflammation and restore the renal function, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenyan Siwei Tablets; Piperazine Ferulate Tablets; chronic glomerulonephritis; TNF- α ; 24 h urinary protein; cystatin C; creatinine

收稿日期: 2018-09-07

作者简介: 李永新 (1976—), 男, 副主任医师, 研究方向为肾内科及血液净化。E-mail: 13939039706@163.com

慢性肾小球肾炎是指一系列不同程度肾功能减退并最终发展成慢性肾衰竭的一组肾小球性疾病,其主要临床表现包括蛋白尿、水肿、血尿、高血压等,病情易反复、缓慢进展^[1]。慢性肾小球肾炎的发病原因多样,但大多数患者主要是由于免疫介导炎症引起肾小球损伤,仅少数是由于患者急性肾炎临床反复,迁延不愈所致^[2]。阿魏酸哌嗪是从川芎中分离得到的单体药物,具有解除血管痉挛、扩张微血管、增加冠脉流量、抗凝、抗血小板等多种药理作用,临床主要用于各种伴镜下血尿的肾小球疾病的治疗^[3]。肾炎四味片是一种中药制剂,具有活血化瘀、清热解毒、补肾益气的功效,临床常用于慢性肾炎的辅助治疗^[4]。本文探讨了肾炎四味片与阿魏酸哌嗪联用对慢性肾小球肾炎的临床疗效与用药安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年4月—2017年4月在郑州市第一人民医院诊断并治疗的慢性肾小球肾炎患者136例进行临床研究,所有患者均符合中华中医药学会制订的《慢性肾小球肾炎诊疗指南》中对慢性肾小球肾炎的诊断标准^[5],同时患者均签订了郑州市第一人民医院伦理委员会的知情同意书,并自愿配合进行临床研究。136例患者中男86例,女患者50例,年龄22~73岁,平均年龄(51.33±6.84)岁,病程3~11年,平均病程(5.73±1.84)年,其中24h尿蛋白定量小于1.0g者42例,1.0~3.0g者51例,大于3.0g者43例。

1.2 药物

阿魏酸哌嗪片由成都亨达药业有限公司生产,规格50mg/片,产品批号20150103、20160612;肾炎四味片由湖北亿雄祥瑞药业有限公司生产,规格0.7g/片,产品批号141205、160311。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分成对照组(67例)和治疗组(69例),其中对照组男42例,女25例,年龄22~72岁,平均年龄(51.03±6.97)岁,病程3~11年,平均病程(5.61±1.84)年,24h尿蛋白定量小于1.0g者20例,1.0~3.0g者26例,大于3.0g者21例。治疗组患者男44例,女25例,年龄24~73岁,平均年龄(51.66±6.62)岁,病程3~11年,平均病程(5.92±1.91)年,24h尿蛋白定量小于1.0g者22例,1.0~3.0g者25例,大于3.0g者22

例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组口服阿魏酸哌嗪片,3片/次,3次/d,治疗组在对照组基础上口服肾炎四味片,8片/次,3次/d;两组患者均连续治疗1月。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解:治疗后患者临床症状均基本消失,尿蛋白定量<0.2g/24h,血清肌酐较基础值有所下降,蛋白尿和尿红细胞持续阴性;基本缓解:治疗后患者临床症状均基本消失,蛋白尿持续减少>50%,尿红细胞正常,血清肌酐较基础值无变化或者升高<50%;有效:治疗后患者临床症状均有所好转,蛋白尿减少>25%,尿红细胞减少>25%,血清肌酐较基础值升高<100%;无效:治疗后患者临床症状及实验室指标无改善。

总有效率=(完全缓解+基本缓解+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清白细胞介素-2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平 分别于治疗前后取患者晨起静脉血2mL,使用IL-2检测试剂盒、IL-6检测试剂盒和肿瘤坏死因子- α 检测试剂盒,严格按照试剂盒说明书,采用酶联免疫吸附法进行检测。

1.5.2 24h尿蛋白 分别于治疗前后收集患者24h尿液,采用凯氏定氮法对尿蛋白含量进行检测。

1.5.3 血清胱抑素C、血肌酐水平 于治疗前后取患者晨起静脉血,使用胱抑素C测定试剂盒、肌酐测定试剂盒,严格按照试剂盒说明书,采用免疫比浊法进行检测。

1.6 不良反应观察

对两组患者治疗过程中出现的所有药物不良反应进行观察统计。

1.7 统计学处理

本次研究所有数据均采用SPSS 22.0进行处理,计数资料采用百分率表示,采用 χ^2 检验进行检测,而计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行检测。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组患者完全缓解13例,部分缓解19例,有效22例,无效13例,临床总有效率为80.60%;治疗组患者完全缓解18例,部分缓解24例,有效24例,无效3例,临床总有效率为95.65%,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。

2.2 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 而血清 IL-2 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 IL-6、TNF- α 和 IL-2 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 2。

2.3 两组肾功能指标水平比较

治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白、血清胱抑素 C、血肌酐水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些肾功能指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	部分缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	69	13	19	22	13	80.60
治疗	67	18	24	24	3	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	69	1.03 \pm 0.20	2.21 \pm 0.41*	189.54 \pm 26.34	140.89 \pm 14.95*	99.15 \pm 13.85	51.26 \pm 5.05*
治疗	67	0.98 \pm 0.22	3.47 \pm 0.65* \blacktriangle	190.67 \pm 25.31	106.25 \pm 11.84* \blacktriangle	98.31 \pm 14.27	35.12 \pm 3.61* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肾功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on renal function markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h 尿蛋白/g		血清胱抑素 C/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)		血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	69	1.93 \pm 0.42	0.65 \pm 0.17*	13.88 \pm 2.35	4.68 \pm 0.85*	99.87 \pm 5.92	66.71 \pm 3.10*
治疗	67	1.89 \pm 0.37	0.14 \pm 0.09* \blacktriangle	13.56 \pm 2.41	2.06 \pm 0.44* \blacktriangle	101.56 \pm 5.64	41.36 \pm 2.13* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者仅个别患者出现恶心、头晕等现象, 但未造成严重伤害, 用药较为安全。

3 讨论

慢性肾小球肾炎可在任何年龄段发生, 起病较为隐匿, 流行病学显示男性患者发病率要高于女性, 同时中青年人群较为多发^[7]。根据病理不同, 临床上将慢性肾炎分成局灶节段性肾小球硬化、系膜毛细血管性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎以及膜性肾病等多种类型, 但随着疾病进展, 该病最终可发展成肾小球硬化, 进而导致肾衰竭的发生, 对患者的身心健康可造成较大威胁^[8]。目前对于慢性肾小球肾炎的治疗主要采取延缓肾功能减退、防治

严重并发症为治疗目的, 具体措施包括降低患者尿中蛋白质水平、控制患者血压水平, 同时采用抗凝、抗血小板聚集药物减轻肾脏损伤等^[9]。

阿魏酸哌嗪是阿魏酸衍生产物, 具有多种药理活性, 其中对肾脏的作用近年来被广泛研究。研究发现, 阿魏酸哌嗪可通过抑制内皮素-1 而发挥阻断肾小球系膜增殖、肾血管收缩的作用, 进而延缓肾小球的硬化, 同时还能够通过拮抗血小板素 A2 而达到抑制血小板聚集, 改善肾脏微循环等, 因此对各种慢性肾炎均有较好的治疗效果^[10]。肾炎四味片是祖国中医学研究成果, 以细梗胡枝子为君药, 黄芩、石韦、黄芪为臣药组方而成的中成药制剂, 中医学上认为其具有活血化瘀、清热解毒、补肾益气的功

效, 药理学研究发现该方具有消肿利尿, 降低尿蛋白, 改善肾脏功能的作用, 对慢性肾小球肾炎也具有较好的疗效^[11]。本研究结果中, 治疗组患者临床有效率要显著高于对照组, 且两组治疗期间均未出现明显的药物不良反应, 说明肾炎四味片与阿魏酸哌嗪联用于慢性肾小球肾炎并未增加药物毒副作用, 但在提升临床治疗效果方面具有显著作用。

正常人尿液中蛋白含量甚微, 当患者肾脏受损时其尿液中蛋白含量可显著增加, 为了防止人体在一天各个时间段中尿蛋白含量的波动, 因此临床上常用 24 h 尿蛋白定量判断患者尿蛋白水平。血清胱抑素 C 是近年来受到广泛关注的肾脏功能标志物, 该物质血清浓度不受性别、年龄、肿瘤、感染等疾病因素的干扰, 因此是反映肾功能的理想标志物。血肌酐是人体肌肉组织分泌入血的代谢产物, 主要是通过肾小球滤过进行排泄, 当肾小球功能正常时, 患者血肌酐水平较为恒定, 一旦肾小球受损, 患者血清水平可明显升高, 且其浓度与疾病严重程度密切相关^[12]。本研究中, 治疗后治疗组患者 24 h 尿蛋白、血清胱抑素 C、血肌酐水平均显著低于对照组, 说明肾炎四味片与阿魏酸哌嗪联用于慢性肾小球肾炎能够显著改善患者的肾脏功能, 从而增强肾脏排泄能力, 对机体毒物清除能力增加, 利于疾病的康复。

慢性肾小球肾炎顾名思义是肾脏的炎症性疾病, 炎症进展进而导致肾脏损伤, 因此减轻肾脏炎症水平也是治疗慢性肾小球肾炎的一种手段。白介素-2 是机体内 T 细胞系产生的一种细胞生长因子, 能够促进免疫细胞的增殖, 调节机体免疫功能, 因此在感染性疾病、肿瘤等的治疗均有涉及, 是肾脏的一种保护因子^[13]。IL-6 和 TNF- α 均是一种反映炎症程度的细胞因子, 可用于机体炎症反应程度的判断, 因此对于肾脏炎症是一种有害因子^[14]。本研究结果中, 联合用药组患者治疗后的 IL-2 要显著高于对照组, IL-6 和 TNF- α 均要显著低于对照组, 说明肾炎四味片与阿魏酸哌嗪联用于慢性肾小球肾炎能够明显改善患者体内的炎症反应程度, 加强对肾

脏的保护作用。

综上所述, 肾炎四味片联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎临床有效率高, 不但能够减轻患者体内炎症水平, 还能够恢复肾功能的损伤, 值得临床进一步加大病例范围进行研究。

参考文献

- [1] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 473-475.
- [2] 杨倩春, 杨霓芝. 急性肾小球肾炎病因病机探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2003, 5(1): 13.
- [3] 刘桂范, 李晓晗, 于小娇. 探讨阿魏酸哌嗪在慢性肾小球肾炎中的应用 [J]. 中国伤残医学, 2013, 12(5): 197.
- [4] 迟雁青, 李英, 冯珍, 等. 肾炎四味片对糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究 [J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(3): 268-271, 306.
- [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): 128-129.
- [6] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [7] 刘变玲, 曹钊, 阳白秀, 等. 慢性肾小球肾炎常见症状及证候要素的现代文献分析 [J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1227-1229.
- [8] 王付民. 慢性肾小球肾炎病理类型与中医分型相关性研究 [J]. 辽宁中医杂志, 1994, 21(9): 391-392.
- [9] 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.
- [10] 巫桁镞, 李荣亨. 阿魏酸及其衍生物在肾脏病中的应用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(12): 740-743.
- [11] 杨红武, 闵江莉, 吴佳, 等. 肾炎四味颗粒药理作用的实验研究 [J]. 中国药师, 2007, 10(1): 20-24.
- [12] 张成禄, 王前, 谢健敏, 等. 慢性肾小球肾炎患者血清胱抑素 C 水平的变化及其诊断价值 [J]. 实验与检验医学, 2010, 28(3): 233-234, 242.
- [13] 常志远, 徐荻. 白细胞介素-2 的研究进展 [J]. 中国处方药, 2004, 12(8): 36-38.
- [14] 谢建平, 冯江超, 张国元, 等. 慢性肾炎与相关细胞因子变化的研究 [J]. 放射免疫学杂志, 2003, 16(6): 348-350.