

地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

纪宏伟¹, 郭润生², 冯磊³, 王小芳¹, 方龙才¹, 关爽¹, 赵红娟¹, 孙静¹

1. 上海市松江区泗泾医院 肾内科, 上海 201601

2. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院 普外科, 上海 201800

3. 上海市奉贤区妇幼保健所 妇女保健部, 上海 201499

摘要: **目的** 探讨地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠片治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取2017年6月—2018年6月在上海市松江区泗泾医院治疗的慢性肾小球肾炎患者94例, 根据门诊号分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组患者口服阿魏酸钠片, 100 mg/次, 3次/d; 治疗组在对照组基础上口服地黄叶总苷胶囊, 0.4 g/次, 2次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者中医证候评分、24 h尿蛋白定量(24 h UPR)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)和尿红细胞(RBC)水平及血清学指标和T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为80.85%和95.74%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者中医证候评分显著下降($P < 0.05$), 且治疗组患者中医证候评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者24 h UPR、Scr、BUN及尿RBC水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者24 h UPR、Scr、BUN及尿RBC水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白介素1(LKN-1)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、组织金属蛋白酶原抑制剂-1(TIMP-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平显著降低($P < 0.05$), 组织型-纤维蛋白溶解酶原激活剂(t-PA)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)显著升高($P < 0.05$), 且治疗组上述血清学指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显升高($P < 0.05$), CD8⁺水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组上述指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠片治疗慢性肾小球肾炎可有效改善患者临床症状和肾功能, 促进机体免疫功能改善, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 地黄叶总苷胶囊; 阿魏酸钠片; 慢性肾小球肾炎; 中医证候评分; 24 h尿蛋白定量; 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)05-1501-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.051

Clinical study on Dihuangye Total Glycoside Capsules combined with sodium ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis

Ji Hong-wei¹, Guo Run-sheng², Feng Lei³, Wang Xiao-fang¹, Guan Shuang¹, Zhao Hong-juan¹, Sun Jing¹

1. Department of Nephrology, Sijing Hospital of Shanghai Songjiang District, Shanghai 201601, China

2. Department of General Surgery, Shanghai Jiading District Central Hospital, Shanghai 201800, China

3. Ministry of Women's Health Care, Shanghai Fengxian District Maternal and Child Health Center, Shanghai 201499, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Dihuangye Total Glycoside Capsules combined with sodium ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** Patients (94 cases) with chronic glomerulonephritis in Sijing Hospital of Shanghai Songjiang District from June 2017 to June 2018 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups based on outpatient number. Patients in the control group were *po* administered with Sodium Ferulate Tablets, 100 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Dihuangye Total Glycoside Capsules on the basis of the control group, 0.4 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the TCM syndrome scores, 24 h UPR, Scr, BUN and RBC levels, the serological indicators and the levels of T lymphocyte subsets in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.85% and 95.74%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h UPR, Scr, BUN and RBC levels in two groups were significantly decreased ($P <$

收稿日期: 2018-12-06

作者简介: 纪宏伟(1974—), 男, 副主任医师, 研究方向为肾内科糖尿病肾病、慢性肾脏病。E-mail: jihongwei666@163.com

0.05), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum TGF- β 1, TIMP-1, LKN-1 and PAI-1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but MMP-9 and t-PA levels were significantly increased ($P < 0.05$), and these serological indicators levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but CD8⁺ levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dihuangye Total Glycoside Capsules combined with sodium ferulate in treatment of chronic glomerulonephritis can effectively improve the clinical symptoms and renal function and promote the immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Dihuangye Total Glycoside Capsules; Sodium Ferulate Tablets; chronic glomerulonephritis; TCM syndrome scores; 24 h UPR; T lymphocyte subsets

慢性肾小球肾炎是肾内科常见的一种疾病, 主要是因肾小管间质发生损伤所致, 临床以蛋白尿、水肿、乏力、血尿等为主要表现。长期蛋白尿会导致肾小管间质损伤逐渐加重, 进而加速肾小球硬化, 随着病情进展可发展为慢性肾功能衰竭, 严重者可危及患者生命^[1]。阿魏酸钠片具有拮抗内皮素引起的血管收缩、升压及血管平滑肌细胞增殖, 增加 NO 的合成, 松弛血管平滑肌, 增强免疫机能等作用^[2]。地黄叶总苷胶囊具有滋阴补肾、凉血活血的功效^[3]。因此, 本研究对慢性肾小球肾炎患者采用地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠片进行治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月在上江市松江区泗泾医院进行治疗的 94 例慢性肾小球肾炎患者为研究对象, 均符合慢性肾小球肾炎诊断标准^[4], 其中男 50 例, 女 44 例; 年龄 24~60 岁, 平均年龄 (36.48±1.54) 岁; 病程 2~10 年, 平均病程 (4.35±1.42) 年。

排除标准: (1) 过敏体质者; (2) 未明原因的蛋白尿者; (3) 正在接受其他方案治疗者; (4) 伴有严重肝肾功能异常者; (5) 妊娠期和哺乳期女性; (6) 伴有糖尿病肾病者; (7) 伴有自身免疫系统疾病及血液系统疾病者; (8) 合并高血压者; (9) 伴有精神障碍者; (10) 伴有全身严重感染及恶性肿瘤者; (11) 未取得知情同意者。

1.2 药物

阿魏酸钠片由成都亨达药业有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 170504; 地黄叶总苷胶囊由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 170512。

1.3 分组及治疗方法

根据就诊号奇偶数分为对照组 (47 例) 和治疗

组 (47 例), 其中对照组男 26 例, 女 21 例; 年龄 24~59 岁, 平均年龄 (36.32±1.46) 岁; 病程 2~9 年, 平均病程 (4.23±1.34) 年。治疗组男 24 例, 女 23 例; 年龄 24~60 岁, 平均年龄 (36.57±1.65) 岁; 病程 2~10 年, 平均病程 (4.45±1.53) 年。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

入组患者均给予饮食指导、降脂等基础治疗。对照组患者口服阿魏酸钠片, 100 mg/次, 3 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服地黄叶总苷胶囊, 0.4 g/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 4 周后进行效果比较, 并连续随访 6 个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解: 经治疗相关症状及体征完全消失, 尿红细胞 (RBC)、尿蛋白持续转阴, 24 h 尿蛋白定量 (24 h UPR) 定量小于 0.2 g, 肾功能恢复或保持正常, 持续 3 个月以上; 基本缓解: 经治疗相关症状及体征基本消失, 尿 RBC、尿蛋白较前减少 50% 以上, 肾功能恢复或保持正常, 或血肌酐 (SCr) 较基础值无变化或升高小于 50%, 持续 3 个月以上; 有效: 经治疗相关症状及体征明显好转, 尿 RBC、尿蛋白较前减少 25% 以上, 肾功能改善持续 3 个月以上, SCr 较基础值升高小于 100%; 无效: 未达到上述标准。

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 中医症候评分 根据参考文献制定两组浮肿、腰痛、夜尿增多及乏力等中医症候评分^[6]: 共分 4 级, 无、轻、中、重度, 分别对应 0、2、4、6 分。

1.5.2 24 h UPR、Scr、尿素氮 (BUN) 和 RBC 水平 采用免疫散射比浊法检测 24 h UPR, 采用尿素酶速率法测定血 BUN 水平, 采用酶动力学法测定 Scr 水平, 进行尿常规检查评价尿 RBC。

1.5.3 血清学指标 抽取空腹肘静脉血 5 mL, 肝素抗凝, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清样本, 置于-80 °C 冰箱中保存待测, 采用 ELISA 法测定白细胞诱导素 1 (LKN-1)、纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)、组织型-纤维蛋白溶解酶原激活剂 (t-PA)、组织金属蛋白酶原抑制剂-1 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 及转化生长因子-β1 (TGF-β1) 水平, 试剂盒均由上海源叶生物技术有限公司, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.4 T 淋巴细胞亚群水平 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平采用 CyFlow[®]Cube6 流式细胞仪检测, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.6 不良反应

对两组可能发生的过敏、眩晕、头痛、低血压、心律失常等药物相关的不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。两组中医证候评分, 24 h UPR、Scr、BUN、尿 RBC 水平, 血清 TGF-β1、TIMP-1、LKN-1、PAI-1、MMP-9、t-P 水平, 血清 T 淋巴细胞亚群水平的比较选用 *t* 检验, 计量资料

用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 9 例, 基本缓解 20 例, 有效 11 例, 无效 9 例, 临床总有效率为 80.85%; 治疗组患者完全缓解 7 例, 基本缓解 28 例, 有效 9 例, 无效 2 例, 临床总有效率为 95.74%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组中医证候评分比较

治疗后, 两组患者浮肿、腰痛、夜尿增多及乏力评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者中医证候评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 24 h UPR、Scr、BUN 和 RBC 比较

治疗后, 两组患者 24 h UPR、Scr、BUN 及尿 RBC 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 24 h UPR、Scr、BUN 及尿 RBC 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	基本缓解/例	有效/例	无效/%	总有效率/%
对照	47	9	20	11	9	80.85
治疗	47	7	28	9	2	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组中医证候评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on TCM syndrome scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	浮肿评分	腰痛评分	夜尿增多评分	乏力评分
对照	47	治疗前	3.84 ± 0.44	3.67 ± 0.38	3.87 ± 0.29	4.58 ± 0.37
		治疗后	1.99 ± 0.17*	1.98 ± 0.15*	1.78 ± 0.07*	2.42 ± 0.19*
治疗	47	治疗前	3.82 ± 0.46	3.62 ± 0.35	3.85 ± 0.26	4.52 ± 0.32
		治疗后	1.13 ± 0.15*▲	1.13 ± 0.04*▲	1.04 ± 0.05*▲	1.13 ± 0.14*▲

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 24 h UPR、Scr、BUN 和 RBC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 24 h UPR, Scr, BUN and RBC between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h UPR/g	Scr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	尿 RBC/(个·μL ⁻¹)
对照	47	治疗前	3.84 ± 0.44	3.67 ± 0.38	3.87 ± 0.29	4.58 ± 0.37
		治疗后	1.99 ± 0.17*	1.98 ± 0.15*	1.78 ± 0.07*	2.42 ± 0.19*
治疗	47	治疗前	3.82 ± 0.46	3.62 ± 0.35	3.85 ± 0.26	4.52 ± 0.32
		治疗后	1.13 ± 0.15*▲	1.13 ± 0.04*▲	1.04 ± 0.05*▲	1.13 ± 0.14*▲

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 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 TGF-β1、TIMP-1、LKN-1、PAI-1 水平显著降低, MMP-9 和 t-PA 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述血清学指标水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后, 两组患者血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显升高, 而 CD8⁺ 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述指标水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	TGF-β1/(ng·L ⁻¹)	TIMP-1/(μg·L ⁻¹)	LKN-1/(pmol·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	356.54 ± 45.37	114.59 ± 18.47	132.87 ± 32.78
		治疗后	245.43 ± 25.53*	87.86 ± 10.72*	76.72 ± 15.43*
治疗	47	治疗前	356.56 ± 45.35	114.53 ± 18.42	132.83 ± 32.75
		治疗后	205.26 ± 25.42* [▲]	72.35 ± 10.63* [▲]	53.39 ± 15.28* [▲]

组别	n/例	观察时间	PAI-1/(μmol·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)	t-PA/(μmol·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	41.49 ± 3.68	50.28 ± 14.39	3.46 ± 1.25
		治疗后	37.74 ± 2.53*	63.65 ± 15.53*	5.25 ± 1.42*
治疗	47	治疗前	41.46 ± 3.63	50.25 ± 14.36	3.42 ± 1.23
		治疗后	25.37 ± 2.48* [▲]	70.54 ± 15.42* [▲]	8.53 ± 1.47* [▲]

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 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on levels of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	47	治疗前	35.41 ± 7.45	18.49 ± 4.36	43.57 ± 5.72	0.43 ± 0.74
		治疗后	41.37 ± 8.32*	31.27 ± 5.68*	30.82 ± 6.79*	1.01 ± 0.83*
治疗	47	治疗前	35.36 ± 7.42	18.47 ± 4.32	43.52 ± 5.65	0.42 ± 0.76
		治疗后	46.25 ± 8.23* [▲]	35.83 ± 5.76* [▲]	25.36 ± 6.82* [▲]	1.41 ± 0.84* [▲]

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 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

慢性肾小球肾炎具有起病复杂、病情迁延等特点, 临床上以蛋白尿、水肿、乏力、血尿等为主要表现, 患者常伴有肾功能异常, 若得不到有效治疗, 随着病情进展, 极易发生肾功能衰竭^[4]。阿魏酸钠片为非肽类内皮素受体拮抗剂, 具有拮抗内皮素引起的血管收缩、升压及血管平滑肌细胞增殖, 增加 NO 的合成, 松弛血管平滑肌, 增强免疫机能等作用, 并具有一定镇痛、解痉作用^[2]。地黄叶总苷胶囊的主要成分为地黄叶总苷, 具有滋阴补肾、凉血活血的功效, 药理研究显示该药具有降低 UPR, 升

高血压 ALB、降低 BUN、Scr, 减轻肾组织病损以及减少 IgG 和 C3 补体在肾小球的沉积等作用^[3]。

TGF-β1 对肾间质纤维化的发生起着促进作用, 可诱导内皮素、血小板活化因子释放, 经过一系列方式造成肾小管损伤^[7]。TIMP-1 在肾小球硬化、间质纤维化的过程中有着重要作用^[8]。LKN-1 为趋化因子 CC 亚群的一个成员, 其可同趋化因子受体 1 和趋化因子受体 3 结合, 进而促进炎症反应^[9]。PAI-1、t-PA 是反映肾脏局部血管损伤的主要指标, t-PA 为肾脏保护因子, PAI-1 水平增高可促进肾内肾小球毛细血管发生硬化, 并对内皮细胞也有损伤作用, 正常情况下二者处于动态平衡, 一旦平衡被破坏, 则说明机体肾功能受到损伤^[10]。本研究中,

经治疗两组血清 TGF- β 1、TIMP-1、LKN-1、PAI-1 水平均显著降低, MMP-9、t-PA 水平显著增高, 且治疗组改善程度最为显著, 说明慢性肾小球肾炎采用地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠片治疗可有效保护肾组织损伤。此外, 经治疗, 对照组总有效率为 80.85%, 显著低于治疗组的 95.74%。经治疗, 两组浮肿、腰痛、夜尿增多及乏力等中医症候评分均下降, 且治疗组下降更明显。经治疗, 两组 24 h UPR、Scr、BUN 及尿 RBC 均显著降低, 且治疗组降低程度更显著。经治疗, 两组血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均增高, 而 CD8⁺ 水平降低, 且改善程度以治疗组更显著。说明地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠片治疗慢性肾小球肾炎效果显著。

综上所述, 地黄叶总苷胶囊联合阿魏酸钠片治疗慢性肾小球肾炎可有效改善患者临床症状和肾功能, 改善机体 TGF- β 1、TIMP-1、LKN-1、PAI-1、MMP-9、t-PA 水平, 促进机体免疫功能改善, 有着很好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 章重, 贾汝汉. 慢性肾小球肾炎 [J]. 中国社区医师, 1993, 28(4): 22-23.
- [2] 潘慧娟, 孙艳, 唐歆馨. 阿魏酸钠片与金水宝胶囊对慢性肾功能衰竭的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(6): 973-974.
- [3] 唐蓉蓉, 王冰. 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 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2377-2381.
- [4] 葛永波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 472-475.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 朱洪涛, 茹凉, 郭艳芳. TGF- β 1 在儿童原发性 IgA 肾病肾损害中的临床意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 749-753.
- [8] 汤珣. 慢性肾炎患者血清 TIMP-1 浓度的变化及氯沙坦治疗对 TIMP-1 浓度的影响 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(9): 966-969.
- [9] 杜翔, 吴燕, 候卫坪, 等. 慢性肾小球肾炎患者血清 Lkn-1 及 TNF- α 变化及意义 [J]. 重庆医学, 2009, 38(12): 1475-1476, 1479.
- [10] 周子鑫, 林丽婷. t-PA、PAI-1 在慢性肾小球肾炎中的表达及意义 [J]. 福建医药杂志, 2005, 27(6): 163-164.