

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.12.021

丹参川芎嗪联合激素方案治疗肾病综合征 43 例临床评价

周咏红

(广西壮族自治区柳州市人民医院肾内科, 广西 柳州 545000)

摘要:目的 探讨丹参川芎嗪联合激素方案治疗肾病综合征(NS)的疗效及对肾功能和炎症、脂质及凝血指标水平的影响。方法 选择医院 2016 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 NS 患者 86 例,随机分为对照组与观察组,各 43 例。对照组患者接受常规激素方案治疗,观察组患者加用丹参川芎嗪注射液治疗。结果 观察组总有效率为 83.72%,明显高于对照组的 65.12% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量(24 h Up)、C 反应蛋白(CRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平均明显降低($P < 0.05$),白蛋白(ALB)水平明显上升($P < 0.01$),观察组血清纤维蛋白原(Fib)及 D-二聚体(D-D)水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组 Scr, 24 h Up, CRP, TC, TG, Fib, D-D 水平均明显低于对照组($P < 0.05$),ALB 水平明显高于对照组($P < 0.01$);两组不良反应发生率相当(9.30%比 11.63%, $P > 0.05$)。结论 丹参川芎嗪联合糖皮质激素治疗 NS 疗效肯定,可明显改善患者肾功能,降低 Fib, D-D, TC, TG 水平,减轻炎症反应程度,且不良反应发生率低,安全性高,值得临床推广。

关键词:肾病综合征;丹参川芎嗪;糖皮质激素;凝血功能;血脂;肾功能;炎症因子

中图分类号:R285.6;R256.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0067-04

Clinical Evaluation on Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Combined with Hormone in the Treatment of 43 Patients with Nephrotic Syndrome

Zhou Yonghong

(Department of Nephrology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi, China 545000)

Abstract: Objective To investigate the curative effect of salvia miltiorrhiza ligustrazine combined with hormone in the treatment of nephrotic syndrome(NS) and its effect on renal function, the levels of inflammation, lipid and coagulation indexes. **Methods** Totally 86 patients with NS admitted to our hospital from January 2016 to June 2017 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 43 cases in each group. The control group was treated with routine hormone regimen, on this basis, the observation group was additionally treated with Salvia Miltiorrhiza Ligustrazine Injection. **Results** The total effective rate of the observation group was 83.72%, which was significantly higher than 65.12% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Scr, BUN, 24 h Up, CRP, TC and TG in the two groups were significantly decreased, while the levels of ALB were significantly increased, the levels of Fib and D-D in the observation group were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of Scr, 24 h Up, CRP, TC, TG, Fib and D-D in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of

第一作者:周咏红(1974-),女,土家族,大学本科,副主任医师,研究方向为肾脏病及血液净化,(电子信箱)yunsi78812@163.com。

- screening with human papillomavirus; end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 136(2):189-197.
- [9] Mariateresa L, Gabriella P, Rosalba P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2015, 15(10):1171-1181.
- [10] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015, 33(19):2129-2135.
- [11] Lin Y, Jiang D, Li Y, et al. Effect of sun ginseng potentiation on epirubicin and paclitaxel-induced apoptosis in human cervical cancer cells[J]. Journal of Ginseng Research, 2015, 39(1):22-28.
- [12] Stevanovic S, Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015, 33(14):1543.
- [13] Hung M H, Chan K C, Liu Y J, et al. Nonintubated Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer Using Epidural Anesthesia and Intercostal Blockade: A Retrospective Cohort Study of 238 Cases[J]. Medicine, 2015, 94(13):e727.
- [14] Kahveci K, Ornek D, Doger C, et al. The effect of anesthesia type on stress hormone response: comparison of general versus epidural anesthesia[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2014, 17(4):523-527.
- (收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-09)

ALB in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (9.30% vs. 11.63%, $P > 0.05$). **Conclusion** Salvia miltiorrhiza ligustrazine combined with glucocorticoid is effective in the treatment of NS, it can significantly improve the renal function of the patients, reduce the levels of Fib, D-D, TC and TG, reduce the degree of inflammatory reaction with low incidence of adverse reactions and high safety. It is worthy of clinical promotion.

Key words: nephrotic syndrome; salvia miltiorrhiza ligustrazine; glucocorticoid; coagulation function; blood lipid; renal function; inflammatory factors

肾病综合征(NS)是多种病因所致肾小球基底膜通透性上升,大量血浆蛋白质丢失的临床症候群,临床表现为低蛋白血症、高血脂、大量蛋白尿及水肿症状,且大量白蛋白(ALB)丢失,导致机体免疫力、抵抗力降低,引起凝血、抗凝因子表达异常,造成凝血功能紊乱^[1]。NS发病机制复杂,与免疫介导的炎症反应有密切关系,循环免疫复合物沉积,引起原位复合物形成,导致补体激活及多类炎症因子释放,破坏肾组织,导致肾小球损伤,同时可直接引起肾脏炎症浸润。治疗多围绕免疫抑制展开,糖皮质激素是NS常用治疗药物,可有效抑制患者机体免疫损伤,大部分患者经由激素治疗可缓解,但部分患者可能出现激素依赖、抵抗或复发,进展为难治性肾病^[2-3]。丹参川芎嗪主要成分为盐酸川芎嗪及丹参素,可拮抗血小板聚集,扩张冠状动脉,降低血液黏度,改善机体微循环,既往多用于治疗糖尿病肾病及高血压肾病,可保护肾功能,下调尿蛋白(UPRO)水平^[4]。本研究中探讨了丹参川芎嗪联合激素方案治疗NS的临床价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:符合中华医学会肾脏病学分会 2013 年学术年会制订的 NS 相关诊断标准;UPRO $> 3.5 \text{ g/d}$;血浆白蛋白(ALB) $< 30 \text{ g/L}$,伴或不伴水肿或高脂血症。

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;符合诊断标准,经临床及病理确诊为 NS;患者签署知情同意书;本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:对研究所用药物过敏;妊娠或哺乳期;全身恶性肿瘤;无法控制高血压;合并重度心力衰竭;伴肝肾功能损害;肺器质性功能障碍;有明显出血倾向;血肌酐(SCr) $> 132.6 \mu\text{mol/L}$;急慢性感染;继发性肾脏疾病;近 3 个月用过糖皮质激素、免疫抑制剂治疗。

病例选择与分组:选择我院 2016 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 NS 患者 86 例,按入院顺序编号,采用随机数字表法分为对照组与观察组,各 43 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 43$)

组别	性别[男/女,例(%)]	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	疾病类型[例(%)]		
				肾小球肾炎	肾小球硬化	膜性肾病
观察组	29(67.44)/14(32.56)	44.71 $\pm$ 11.16	7.01 $\pm$ 2.76	16(37.21)	7(16.30)	20(46.51)
对照组	30(69.77)/13(30.23)	43.61 $\pm$ 10.52	7.03 $\pm$ 2.75	15(34.88)	8(18.60)	20(46.51)
χ^2/t 值	0.054	0.470	0.033		0.098	
P 值	0.816	0.639	0.973		0.951	

1.2 方法

两组患者均接受 NS 基础治疗,包括利尿、降压、抗凝等综合治疗,并给予低盐、低蛋白饮食。对照组患者采用糖皮质激素治疗,口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格为每片 5 mg) 0.8 ~ 1.0 mg/(kg · d),UPRO 减半时逐渐减量,持续治疗 3 个月。观察组患者在对照组患者治疗基础上加用丹参川芎嗪注射液(贵州拜特制药有限公司,国药准字 H52020959,规格为每支 5 mL) 10 mL + 5% 葡萄糖注射液 100 mL,静脉滴注,1 次/日,共治疗 2 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:肾功能指标,治疗前及治疗 3 个月后采用德国罗氏 cobas 702 型全自动生化分析仪测定 SCr、

尿素氮(BUN),计算肾小球滤过率(GFR),并留取 24 h 尿液标本,测定 24 h 尿蛋白定量(24 h Up)水平;实验室指标,治疗前及治疗 3 个月均留取外周静脉血,采用免疫散射比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平,采用全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、ALB 水平,并采用法国 STAGO STA-R EVOLUTION 型全自动血凝仪测定纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)水平;治疗期间不良反应发生情况。

临床疗效:于治疗 3 个月后参照文献[5]评定。显效,肾功能恢复正常,UPRO 转阴,血清 ALB 恢复正常;有效,肾功能明显改善,尿蛋白定量降低超过 50%,血清 ALB 水平上升;无效,肾功能无改善或恶化,尿蛋白定量下降不到 50%。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,重复测量数据采用方差分析,组内行 LSD- t 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

目前,临床治疗 NS 仍以糖皮质激素为首选,必要

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	14(32.56)	22(51.16)	7(16.27)	36(83.72)*
对照组	10(23.26)	18(41.86)	15(34.88)	28(65.12)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 3.909$, * $P = 0.048 < 0.05$ 。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 43$]

组别	血糖升高	胃肠道反应	白细胞减少	肝功能异常	合计
观察组	1(2.33)	3(6.98)	0(0)	0(0)	4(9.30)
对照组	0(0)	2(4.65)	1(2.33)	2(4.65)	5(11.63)
χ^2 值	1.011	0.212	1.011	2.047	0.124
P 值	0.314	0.644	0.314	0.152	0.724

表 4 两组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)				BUN(mmol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	73.56 $\pm$ 12.58	60.12 $\pm$ 10.74	5.328	0.000	6.02 $\pm$ 2.61	5.01 $\pm$ 1.26	2.285	0.024
对照组	73.61 $\pm$ 13.51	66.25 $\pm$ 9.77	2.894	0.004	6.11 $\pm$ 2.63	5.32 $\pm$ 1.41	1.735	0.086
t 值	0.017	2.768			0.159	1.075		
P 值	0.985	0.006			0.873	0.285		

组别	GFR(mL/min)				24 h Up(g)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	83.21 $\pm$ 22.41	87.11 $\pm$ 15.26	0.943	0.348	5.26 $\pm$ 1.66	1.45 $\pm$ 0.41	14.611	0.000
对照组	83.31 $\pm$ 19.78	86.55 $\pm$ 17.55	0.803	0.424	5.31 $\pm$ 1.71	3.12 $\pm$ 0.36	8.217	0.000
t 值	0.021	0.157			0.137	20.070		
P 值	0.982	0.874			0.891	0.000		

表 5 两组患者治疗前后 CRP 及 ALB 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	CRP(mg/L)				ALB(g/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	4.15 $\pm$ 0.71	2.15 $\pm$ 0.42	15.898	0.000	20.51 $\pm$ 4.22	40.12 $\pm$ 3.66	23.020	0.000
对照组	4.16 $\pm$ 0.74	2.97 $\pm$ 0.36	9.482	0.000	20.49 $\pm$ 4.26	35.74 $\pm$ 5.34	14.639	0.000
t 值	0.063	9.720			0.021	4.436		
P 值	0.949	0.000			0.982	0.000		

表 6 两组患者治疗前后血脂及凝血指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	TC(mmol/L)				TG(mmol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	8.61 $\pm$ 3.27	6.25 $\pm$ 1.11	4.481	0.000	3.84 $\pm$ 1.52	2.01 $\pm$ 0.26	7.781	0.000
对照组	8.62 $\pm$ 3.31	7.01 $\pm$ 1.26	2.980	0.003	3.85 $\pm$ 1.56	2.51 $\pm$ 0.34	5.503	0.000
t 值	0.014	2.967			0.030	7.660		
P 值	0.988	0.003			0.976	0.000		

组别	Fib(g/L)				D-D(ng/mL)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	3.21 $\pm$ 0.32	2.41 $\pm$ 0.52	8.591	0.000	4 217.25 $\pm$ 1 545.26	2 121.41 $\pm$ 1 374.41	6.645	0.000
对照组	3.22 $\pm$ 0.34	3.21 $\pm$ 0.42	0.121	0.903	4 278.56 $\pm$ 1 600.74	3 678.98 $\pm$ 1 765.44	1.649	0.102
t 值	0.140	7.848			0.180	4.565		
P 值	0.888	0.000			0.857	0.000		

时加用免疫抑制剂,两者作用机制确切,疗效相对肯定,但长期应用糖皮质激素安全性欠佳^[6]。近年来发现,血液流变学紊乱参与NS发病过程,NS患者ALB水平持续降低,导致胶体渗透压下降,引起高脂血症,导致血浆Fib含量增高,造成肾功能进行性减退,致深静脉高凝状态,增加血栓形成风险,必须重视对NS的抗凝治疗,改善肾脏血流灌注^[7]。李娅等^[8]研究发现,NS患者常伴血液高凝状态及微血管病变。也有学者指出,NS患者均伴不同程度血清Fib及D-D上调^[9]。本研究中发现,NS患者治疗前,肾功能均不同程度降低,ALB处于低水平,且患者炎性浸润程度高,Fib,D-D及血脂水平高,与李志辉等^[10]的研究结论相近,提示NS患者血液处于高凝状态,且伴脂质水平上调,进一步增加其微血管病变风险,必须重视抗凝干预。

丹参川芎嗪为复方制剂,早期常用于脑血管疾病的治疗,已证实有明显抗血小板聚集、扩张小动脉、抗纤维化及改善微循环等作用^[11-12]。其主要成分为丹参素及盐酸川芎嗪,其中丹参素来源于甘西鼠尾草及丹参根,有止痛排脓、活血化瘀功效。药理学研究发现,丹参素可促进纤维蛋白溶解,下调全血黏度,调血脂,拮抗动脉粥样硬化,促进血液循环^[13]。易玲等^[14]的研究表明,丹参素对血管内皮细胞有明显的保护作用,可减轻血管内皮细胞受损,抑制血栓形成,减少内源性血栓素释放,抑制血小板活化。此外,丹参素可抑制脂质过氧化反应,提升机体耐缺氧能力,增加血流灌注,减少血管膜损伤^[15]。盐酸川芎嗪则来源于川芎根茎,有其活血祛瘀之效,可降低血液黏度,增加血小板及红细胞电荷,改善机体微循环。两药的复合制剂主要通过抑制血小板血栓素释放及血小板内磷酸二酯酶活性,从而抑制血小板聚集,同时改变血流动力学,加快血流速率,改善机体微循环,同时可拮抗自由基损伤,抑制脂质过氧化,保护血管内皮细胞,抑制血栓形成。

本研究结果显示,观察组治疗效果优于对照组,肾功能指标改善幅度优于对照组,同时观察组治疗后的Fib,D-D,TC,TG及炎性指标水平均明显低于对照组,其机制可能为,加用丹参川芎嗪注射液可拮抗血小板聚集,改善患者血液高凝状态,优化肾脏血流灌注,减轻脂质过氧化反应,减轻肾脏组织炎性浸润。安全性监测发现,两组不良反应发生率无明显差异,表明加用丹参川芎嗪注射液治疗安全性好,与常淑平等^[16]的研究结论一致。

综上所述,丹参川芎嗪注射液联合糖皮质激素治疗NS疗效肯定,且可改善患者肾功能,下调Fib,D-D,

TC,TG水平,减轻机体炎性反应,且安全性好。

参考文献:

- [1] 严瑞,聂梦琪,宋文玉,等. 丹参川芎嗪治疗原发性肾病综合征的随机对照实验[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(4):686-688.
- [2] 王玲,洪虹,钟江,等. 中成药辨证序贯联合激素治疗小儿肾病综合征[J]. 广东医学,2015,36(11):1761-1763.
- [3] 叶琨,王浩宇,徐珏,等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床评估[J]. 实用医学杂志,2013,29(9):1500-1502.
- [4] 范德塘,徐成刚. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2014,32(4):958-960.
- [5] 孟翠萍,罗武,陈灵. ACEI联合激素治疗肾病综合征疗效及TGF- β_1 检测的临床意义[J]. 实用医学杂志,2012,28(2):297-299.
- [6] 傅鹏,原爱红,于建平,等. 吗替麦考酚酯联合激素治疗特发性膜性肾病36个月的前瞻对照性研究[J]. 第二军医大学学报,2012,33(3):270-273.
- [7] Luo H, Zhu Y, Song J, et al. Transcriptional data mining of *Salvia miltiorrhiza* in response to methyl jasmonate to examine the mechanism of bioactive compound biosynthesis and regulation[J]. *Physiologia Plantarum*, 2015, 152(2):241-255.
- [8] 李娅,王伟铭,任红,等. 泼尼松联合环磷酰胺治疗免疫球蛋白A肾病伴肾病综合征和肾功能不全[J]. 上海医学,2012,35(9):746-750.
- [9] 霍岩,吴敏,程刚. 中药联合他克莫司对激素抵抗型肾病综合征的疗效观察[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(2):228-229.
- [10] 李志辉,林芝,段翠蓉,等. 泼尼松联合霉酚酸酯与环孢霉素A治疗儿童激素耐药型肾病综合征的疗效比较[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(2):130-135.
- [11] Ming Q, Su C, Zheng C, et al. Elicitors from the endophytic fungus *Trichoderma atroviride* promote *Salvia miltiorrhiza* hairy root growth and tanshinone biosynthesis[J]. *Journal of Experimental Botany*, 2013, 64(18):5687-5694.
- [12] 张亚莉,高祎,李燕,等. 不同方案对激素敏感性肾病综合征复发的疗效[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(3):242.
- [13] Wang G, Wen J, Wilbur RR, et al. The effect of somatostatin, ulinastatin and *Salvia miltiorrhiza* on severe acute pancreatitis treatment[J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2013, 346(5):371-376.
- [14] 易玲,任榕娜,余自华. 环孢素治疗激素耐药型肾病综合征的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(5):371-374.
- [15] 曾令丽. 激素治疗对原发性肾病综合征患儿淋巴细胞影响的研究[J]. 重庆医学,2013,42(17):1968-1970.
- [16] 常淑平,王勇,王韞芳. 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗肾病综合征49例[J]. 中国药业,2014,23(1):73-74.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-01-31)