

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.12.013

肾炎四味胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎临床研究*

荆仕娟, 周伟, 张智敏, 黄巍, 李杜娟

(中国人民解放军总医院第八医学中心, 北京 100091)

摘要:目的 探讨肾炎四味胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎(CGN)的临床疗效。方法 选取医院肾内科2016年1月至2018年3月收治的CGN患者123例,按随机抽样法分为观察组(61例)和对照组(62例)。两组均给予常规治疗和扩血管、利尿治疗,并给予氯沙坦钾片(50 mg,每日1次)治疗,观察组加服肾炎四味胶囊(3.0 g,每日3次)。两组疗程均为3个月。结果 观察组总有效率为91.80%,显著高于对照组的74.19% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量和血管内皮生长因子(VEGF)水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组上述指标改善均显著优于对照组($P < 0.05$);观察组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平均显著降低($P < 0.05$);两组治疗期间的不良反应发生率相当(9.68%比6.56%, $\chi^2 = 0.168$, $P = 0.715 > 0.05$)。结论 肾炎四味胶囊联合氯沙坦钾治疗CGN,可降低肾功能和血清学指标水平,且不增加不良反应。

关键词: 肾炎四味胶囊;氯沙坦钾;慢性肾小球肾炎;肾功能;血管内皮生长因子;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素6

中图分类号:R932;R2-031;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0042-03

Clinical Study on Shenyan Siwei Capsules Combined with Losartan Potassium in the Treatment of Chronic Glomerulonephritis

JING Shijuan, ZHOU Wei, ZHANG Zhimin, Huang Wei, LI Dujuan

(The Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China 100091)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shenyan Siwei Capsules combined with losartan potassium in the treatment of chronic glomerulonephritis(CGN). **Methods** Totally 123 patients with CGN admitted to our hospital from January 2016 to March 2018 were selected and divided into the observation group($n=61$) and the control group($n=62$) according to the random sampling method. The patients in the two groups were given routine treatment, vasodilative and diuretic treatment, and Losartan Potassium Tablets (50 mg, once a day), on this basis, the patients in the observation group were given Shenyan Siwei Capsules(3.0 g, 3 times a day). Both groups were treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.80%, which was significantly higher than 74.19% of the control group($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of creatinine(SCr), urea nitrogen(BUN), 24 h urinary protein and vascular endothelial growth factor(VEGF) in the two groups were significantly decreased after treatment($P < 0.05$), and the improvement of the above indexes in the observation group was significantly better than that in the control group($P < 0.05$). The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6(IL-6) in the observation group were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups during treatment was similar(9.68% vs. 6.56%, $\chi^2 = 0.168$, $P = 0.715 > 0.05$). **Conclusion** Shenyan Siwei Capsules combined with losartan potassium in the treatment of CGN can reduce the renal function and the levels of serological indicators without increasing the adverse reactions.

Key words: Shenyan Siwei Capsules; losartan potassium; chronic glomerulonephritis; renal function; vascular endothelial growth factor; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

慢性肾小球肾炎(CGN)为肾小球免疫炎性疾病,以蛋白尿、血尿、水肿和高血压及不同程度的肾功能减退为主要临床特征,严重危害患者的健康与生命^[1]。CGN的发病机制可能与细菌、病毒等因素所致免疫反应有关。临床并无特效治疗手段,主要采取多种方法延缓疾病的进展与恶化,常用的治疗药物为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB),如氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦等,可有效发挥降血压、减少蛋白尿、降低血尿酸含量等作用,但因不能控制炎症反应而导致疗效不明显^[2-3]。近年来,中药改善CGN患者肾功能、机体营养状况等的作用逐渐受到关注。肾炎四味胶囊主要以细梗胡枝子、黄芩、石韦、黄芪为原料组方,具有解毒化瘀、清热理气、利水通

淋等功效^[4],已逐渐被应用于多种肾脏疾病的治疗^[5]。本研究中采用肾炎四味胶囊联合氯沙坦钾治疗CGN,通过观察患者的肾功能及相关血清学指标,探讨CGN更好的临床治疗方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合西医《实用内科学》(第14版)^[6]和中医《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中关于CGN的诊断标准;年龄18~70岁;轻微肾功能损害,血肌酐(SCr) $< 220 \mu\text{mol/L}$;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者均签署知情同意书。

排除标准:肾功能衰竭呈中重度,或24 h尿蛋白定

*基金项目:首都卫生发展科研专项项目[首发2016-1-6011]。

第一作者:荆仕娟,女,大学本科,主治医师,研究方向为慢性肾脏病的诊治,(电子信箱)sunyong245@163.com。

量大于 3.5 g;其他病因引起的继发性肾炎;循环系统、造血系统、肝肾等严重原发性疾病;近期使用过免疫抑制剂或激素;精神疾病;恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 1 月至 2018 年 3 月收治的 CGN 患者 123 例,按随机抽样法分为观察组(61 例)和对照组(62 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

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$,年)	病理类型(例)		
				膜性	系膜毛细血管性	系膜增生性
观察组($n=61$)	34/27	49.65 $\pm$ 6.84	3.51 $\pm$ 0.44	9	23	29
对照组($n=62$)	37/25	51.47 $\pm$ 7.03	3.18 $\pm$ 0.51	11	19	32
χ^2/t 值	0.196	-1.455	1.513	0.720		
P 值	0.658	0.148	0.133	0.698		

1.2 方法

两组患者入院后均行低盐低脂优质蛋白饮食、抗感染、调节电解质平衡等肾内科常规治疗,同时行扩张血管和利尿等治疗,口服氯沙坦钾片(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,国药准字 H20080371,规格为每片 50 mg),每次 50 mg,每天 1 次。观察组患者加服肾炎四味胶囊(湖北午时药业股份有限公司,国药准字 Z20060249,规格为每粒 0.5 g)每次 3.0 g,每天 3 次。两组疗程均为 3 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肾功能指标检测:抽取患者空腹静脉血 5 mL,肝素抗凝,4 000 r/min 离心 10 min,取上清液;采用 BS-330E 型全自动生化仪(武汉盛世达医疗设备有限公司)检测 SCr、尿素氮(BUN)和 24 h 尿蛋白定量水平。

血清学指标检测:抽取患者空腹静脉血 10 mL,3 500 r/min 离心 10 min,取上清液;采用酶联免疫吸附

(ELISA)法检测血管内皮生长因子(VEGF)水平,试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司;采用放射免疫法检测白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购自军事科学院东亚免疫技术研究所。均严格按试剂盒说明进行操作。

疗效评定^[7]:临床控制,水肿等症状和体征全部消失,肾功能恢复正常,SCr 水平降低 $\geq 80\%$,24 h 尿蛋白定量低于 0.2 g;显效,相关症状和体征基本消失,肾功能恢复正常或基本正常,SCr 降低 50%~80%,24 h 尿蛋白定量降低 50%以上;有效,相关症状和体征显著好转,肾功能恢复正常或得以改善,SCr 水平降低 30%~50%,24 h 尿蛋白定量降低 25%~50%;无效,相关症状和体征无缓解或加重,SCr 水平降低 $< 30\%$,24 h 尿蛋白定量降低 25%以下。总有效=临床控制+显效+有效。

不良反应:诊疗期间观察两组患者恶心、呕吐、心悸、腹泻、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布、方差齐时,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗期间,对照组共出现不良反应 4 例,包括恶心、心悸各 1 例,皮疹 2 例;观察组共出现不良反应 6 例,包括呕吐 2 例,腹泻 1 例,皮疹 3 例。两组不良反应发生率相当(6.56%比 9.68%, $\chi^2 = 0.168$, $P = 0.715 > 0.05$)。

3 讨论

西医认为,CGN 属自身免疫性疾病,病因多与细胞免疫、体液免疫、原位免疫复合物或循环免疫复合物等介导的炎性反应密切相关,涉及免疫细胞的激活及多种细胞

表 2 两组患者肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		24 h 尿蛋白定量(g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=61$)	141.02 $\pm$ 18.18	84.16 $\pm$ 12.30*	7.96 $\pm$ 1.02	4.76 $\pm$ 1.10*	2.01 $\pm$ 0.44	1.04 $\pm$ 0.18*
对照组($n=62$)	138.33 $\pm$ 17.24	101.82 $\pm$ 12.39*	8.32 $\pm$ 1.39	6.14 $\pm$ 0.91*	1.89 $\pm$ 0.39	1.38 $\pm$ 0.25*
t 值	0.842	-7.932	-1.635	-7.586	1.601	9.644
P 值	0.401	0.000	0.105	0.000	0.112	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 3 同。

表 3 两组患者血清学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)		TNF- α ($\mu\text{g/L}$)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=61$)	51.02 $\pm$ 19.18	24.16 $\pm$ 7.70*	1.56 $\pm$ 0.42	0.65 $\pm$ 0.29*	200.01 $\pm$ 22.44	81.38 $\pm$ 20.25*
对照组($n=62$)	48.33 $\pm$ 21.24	36.82 $\pm$ 7.39*	1.42 $\pm$ 0.39	1.34 $\pm$ 0.31	192.80 $\pm$ 20.39	187.04 $\pm$ 21.18
t 值	0.737	-9.304	1.916	-12.743	1.866	28.392
P 值	0.463	0.000	0.058	0.000	0.064	0.000

表4 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=61)	15(24.59)	22(36.07)	19(31.15)	5(8.20)	56(91.80)*
对照组(n=62)	9(14.52)	20(32.26)	17(27.42)	16(25.81)	46(74.19)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.735$, $*P=0.009<0.05$ 。

因子的分泌^[8]。患者的CGN症状往往迁延反复而损伤其肾功能,若病情进展,将最终演变为肾衰竭,故探寻有效方法控制病情进展至关重要。目前临床常用氯沙坦钾等扩张血管类药物治疗,但效果欠佳。近年来发现,中药治疗CGN因毒副作用小等优点而受到临床的一致认可^[9]。

CGN属中医“水肿”“虚劳”“肾风”等范畴,病机核心在于本虚(肺、脾、肾三脏的虚损)而标实(水湿、湿热、气滞、瘀血等)。《景岳全书·肿胀篇》言:“凡水肿等证,乃肺脾肾三脏相干之病。盖水为至阴,故其本在肾;水化于气,故其标在肺;水惟畏土,故其治在脾”,指出水肿的形成与肺脾肾三大内脏关系密切^[10]。现代中医学认为,其多与劳倦过度、情志不畅、饮食失调和外邪侵体等所致的肺脾肾虚损相关,各脏器功能失调致使三焦水道不通、水钠潴留而引发诸证^[11]。故临床治疗宜补肾益肺、健脾益气。肾炎四味胶囊方中,细梗胡枝子为君药,具有理气清热、活血化瘀功效;黄芩、石韦、黄芪共为臣药,发挥清泻郁热、通利水湿、活血益气作用。现代药理学研究显示,该方具有以下功能^[12]:胡枝子的活性成分黄酮类化合物可直接抑制肾脏中TNF- α 相关免疫因子的合成与分泌,或通过清除肾内沉积的免疫复合物,减轻其对肾小球系膜细胞的刺激,间接降低其分泌;黄芩的有效成分黄芩苷可增强大鼠肾脏表面活性蛋白A(SPA)的表达,从而发挥抗炎作用;黄芪中的黄芪多糖可降低肾皮质Na⁺,K⁺-ATP酶活性,抑制肾功能失代偿,从而保护肾功能,增强肾脏的抗炎、抗血管生长等作用,还有显著的扩张肾脏血管、增加肾脏血流的作用。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。说明观察组患者相关症状、肾功能、SCr水平和24h尿蛋白定量等指标均较对照组改善更显著。

本研究结果显示,中西医联合较西药单用在改善CGN患者的肾功能方面效果更优。原因可能是该方具有清热活血、补肾益气的功效,从而可发挥增强肾脏的滤过和重吸收等功能。本研究中还发现,该方对改善CGN患者的血清学指标效果显著,VEGF为血管通透因子,具有强烈的促血管生成、生长的作用^[13];TNF- α 为促炎细胞因子,参与体内的多种免疫反应;IL-6为可诱导B淋巴细胞分化、抑制细胞凋亡、诱导肾小球膜细胞生长的细胞因子。本研究结果显示,观察组患者治疗后的VEGF,TNF- α ,IL-6水平均显著低于治疗前和对照组同期($P<0.05$)。这与以往的研究结果基本

相符^[12,14]。说明联合治疗在降低CGN患者相关血清学指标方面的效果显著优于西药单独治疗,提示其对CGN患者的肾功能保护机制可能与此作用有关。本研究中对两组治疗期间的安全性进行了分析,结果两组不良反应发生率相当($P>0.05$),其原因可能与该药药性温和,对机体无不良影响有关。

综上所述,肾炎四味胶囊联合氯沙坦钾治疗CGN,可降低肾功能和血清学指标水平,且不增加不良反应。

参考文献:

- [1] QIU HY, FU P, FAN WX, et al. Treatment of Primary Chronic Glomerulonephritis with Rehmannia Glutinosa Acteosides in Combination with the Angiotensin Receptor Blocker Irbesartan: A Randomized Controlled Trial [J]. Phytotherapy Research, 2014, 28(1): 132-136.
- [2] 孙殿波,刘碧坚. 氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的疗效分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(26): 5378-5379.
- [3] 向闻名. 来氟米特联合糖皮质激素治疗慢性肾小球肾炎40例疗效及安全性评价[J]. 中国药业, 2015, 24(22): 92-93.
- [4] CHIU HY, HUANG HL, LI CH, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study[J]. British Journal of Dermatology, 2015, 173(1): 146-154.
- [5] 杨建兵,李翠平,杨玉凤,等. 肾炎四味胶囊联合氯沙坦治疗慢性肾脏病蛋白尿疗效观察[J]. 社区医学杂志, 2011, 9(23): 46-47.
- [6] 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: 341-343.
- [7] 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: 156-163.
- [8] HUTTON HL, LEVIN A, GILL J, et al. Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 95.
- [9] 原艳玲,李伟. 中医外治法治疗慢性肾小球肾炎研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(5): 738-740.
- [10] 蒋松,郭术莲,晋中恒,等. 健脾固肾中药对脾肾气虚型慢性肾小球肾炎肾功能及炎症因子的影响[J]. 四川中医, 2015, 33(12): 86-88.
- [11] 王剑飞,王耀献,何萍,等. 200例慢性肾小球肾炎中医证候因子分析研究[J]. 现代中医临床, 2016, 23(2): 24-28.
- [12] 宫乐辉. 肾炎四味胶囊治疗慢性肾小球肾炎的疗效及对血清VEGF、TNF- α 的影响[J]. 中国实用医药, 2009, 4(6): 74-75.
- [13] 杨素霞,陈宝平,陈芳,等. 不同严重程度IgA肾病患者血管内皮细胞生长因子和内皮缩血管肽-1水平的变化及意义[J]. 广东医学, 2015, 36(24): 3819-3822.
- [14] 陈建祥,徐宏,张敏. 肾炎四味片对慢性肾小球肾炎血清IL-2、IL-6和T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 129-131.

(收稿日期:2018-09-07)