

肾益康胶囊在治疗特发性膜性肾病中的作用

李志强¹, 李楠¹, 孙丹丹², 赵世杰²

(1. 河南誉美肾病医院肾内科, 河南 鹤壁 456750; 鹤壁市第一人民医院肾病科, 河南 鹤壁 458000)

摘要 目的:探讨肾益康胶囊在治疗特发性膜性肾病(MN)中的作用。方法:选择 48 例特发性 MN 患者,按治疗方法分为对照组和观察组,每组 24 例。对照组采用泼尼松、环磷酰胺等常规治疗;观察组在对照组基础上,加用口服肾益康胶囊治疗。治疗 8 周后,分析两组的治疗有效率、感染率、中医症状积分、肾功能指标、可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体(sEPCR)、白介素-1 β (IL-1 β)、血管性血友病因子(vWF)、IL-18 及不良反应。结果:观察组治疗总有效率 91.67% 高于对照组 66.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后,观察组白蛋白(Alb)水平高于对照组,中医症状积分、24 h 尿蛋白(24 h Upro)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、sEPCR、vWF、IL-1 β 、IL-18 及感染发生率均低于对照组($P < 0.05$)。结论:肾益康胶囊联合泼尼松、环磷酰胺可提高治疗特发性 MN 的效果,改善肾功能。

关键词: 膜性肾病;肾益康胶囊;泼尼松;环磷酰胺

中图分类号:R593.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)05-0111-05

Effect of Shenyikang capsule on patients with idiopathic membranous nephropathy

LI Zhiqiang¹, LI Nan¹, SUN Dandan², ZHAO Shijie². (1. Dept. of Nephrology, Henan Yumei Nephropathy Hospital, Hebi 4567501; 2. Dept. of Nephrology, the 1st People's Hospital of Hebi, Hebi 458000, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of Shenyikang capsule in the treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy (MN). Methods: 48 cases of patients with idiopathic membranous nephropathy were divided into the control group and observation group according to the treatment method, each with 24 cases. The control group adopted conventional treatment, such as prednisone or cyclophosphamide, while the observation group were given additional Shenyikang capsule on the basis of the control group. After eight weeks of treatment, the curative rate, infection rate, TCM symptom scores, renal function indexes, soluble endothelial cell protein C receptor (sEPCR), interleukin-1 β (IL-1 β), von Willebrand factor (vWF), IL-18 and adverse reactions were compared between the two groups. Results: The total effective rate of the observation group was 91.67%, higher than 66.67% in the control group, which was of statistical difference ($P < 0.05$); after treatment, albumin (Alb) of the observation group was higher than that of the control group, TCM symptom score, 24 h urine protein (24 h Upro), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), sEPCR, vWF, IL-1 β , IL-18 and infection rate were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Shenyikang capsule combined with prednisone and cyclophosphamide can improve the curative effect of idiopathic MN patients, and improve their renal functions.

Keywords: membranous nephropathy(MN); Shenyikang capsule; prednisone; cyclophosphamide

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)为自身免疫性肾小球疾病,根据疾病类型分为特发性和继发性,而特发性MN患者占比较多,其临床表现为水肿、蛋白尿、高血脂等,严重者可表现为腹水、胸腔积液等,严重影响患者的生活质量和生命安全。目前,特发性MN多采用糖皮质激素联合免疫抑制药进行治疗,虽然能提高治疗效果,但不良反应发生风险较高,导致治疗效果不理想。近年,我国中医在特发性MN治疗上取得了良好进展,结合西药可发挥治疗优势,从而可为治疗MN提供了新的方案。肾益康胶囊是河南誉美肾病医院研制的一种中成药胶囊制剂,临床应用已有20年,其不良反应较少,可用于治疗慢性肾炎,且疗效确切^[1]。因此,本研究将探讨肾益康胶囊联合泼尼松、环磷酰胺治疗MN的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年10月至2021年5月鹤壁市第一人民医院收治的48例特发性MN患者,根据治疗方法不同分为对照组和观察组,每组各24例。对照组女8例,男16例;年龄34~72岁,平均(54.2±6.6)岁;病程5.4~19.3个月,平均(12.2±2.4)个月。观察组女9例,男15例;年龄36~73岁,平均(54.2±6.5)岁;病程5.0~19.7个月,平均(12.3±2.5)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:符合《现代肾脏病学》中特发性MN诊断标准^[2];经影像学检查确诊为特发性MN;近期未服用过糖皮质激素。

排除标准:合并心脑血管、神经系统疾病;合并凝血功能障碍;继发性MN。

1.2 方法

两组同时给予抗凝、降压等治疗。对照组给予口服醋酸泼尼松片(河南大新药业,国药准字:H41191900),初始最大剂量为40 mg/d,4周后每天减少5 mg,递减至10 mg/d维持量治疗;注射用环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,国药准字:HJ20190467),加0.9%氯化钠注射液250 ml静脉滴注,每4周1次,病情缓解后,改为每12周1次。并给予环孢素

(Novartis Pharma Schweiz AG,国药准字:H20190290) 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每隔12 h检测其血中的浓度,维持在100~200 μg/L;他克莫司胶囊(LEO Pharma A/S,国药准字:HJ20191016),初始为0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹,服用1周后,检测其血中的浓度,维持在3~5 μg/L。观察组在对照组基础上给予肾益康胶囊(河南誉美肾病医院,批准文号:豫药制字Z20190012)口服,3~5粒/次,3次/d。肾益康胶囊主要成分为茯苓、人参、地龙、水蛭、发酵虫草菌粉、砂仁、六神曲、大黄、泽泻、鸡内金、蜈蚣。两组均连续治疗8周。

1.3 观察指标

①治疗效果,显效:水肿症状消失,肾功能恢复,24 h尿蛋白(24 h Upro)<0.3 g;有效:水肿明显减轻,0.3 g≤24 h Upro<4.0 g;无效:水肿等症状无变化或加重,24 h Upro≥4.0 g。②中医症状积分,中医症状积分总分为3分;3分为重度异常;2分为中度异常;1分为轻度异常;0分为正常^[3]。③肾功能指标:24 h Upro、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、白蛋白(Alb)。采集空腹静脉血5 ml,应用AU680生化分析仪检测24 h Upro、BUN、Scr、Alb。④可溶性血管内皮细胞蛋白C受体(sEPCR)、血管性血友病因子(vWF)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-18。采用酶联免疫吸附法检测vWF、sEPCR、IL-1β、IL-18,试剂盒购自上海酶研生物。⑤不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 n 、%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

观察组总有效率91.67%高于对照组66.67%,差异有统计学意义($\chi^2=4.547, P<0.05$),见表1。

表1 两组治疗效果比较(n 、%)

分组	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
观察组	24	13	9	2	91.67
对照组	24	6	10	8	66.67

2.2 中医症状积分

治疗后,两组尿多、肢体浮肿、疲倦乏力、腰肌酸

痛等中医症状积分均明显降低($P<0.05$),观察组中医症状积分低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组中医症状积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	多尿		肢体浮肿		疲倦乏力		腰肌酸痛	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	2.26±0.46	1.32±0.22*	2.53±0.45	1.59±0.28*	2.35±0.65	1.48±0.20*	2.40±0.47	1.21±0.24*
对照组	24	2.32±0.55	1.80±0.44*	2.49±0.50	2.02±0.44*	2.40±0.71	1.92±0.35*	2.35±0.56	1.97±0.29*
t		0.410	4.780	0.291	4.039	0.254	5.437	0.335	9.891
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 肾功能指标

治疗后,两组 24 h Upro、BUN、Scr、Alb 均明显改

善($P<0.05$),观察组 24 h Upro、BUN、Scr 均低于对照组,Alb 高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组 24 h Upro、BUN、Scr、Alb 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	24 h Upro(g)		BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)		Alb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	2.89±0.71	0.59±0.09*	5.80±0.99	4.11±0.62*	98.44±9.55	73.16±6.89*	22.71±3.32	38.57±4.02*
对照组	24	2.96±0.83	0.92±0.16*	5.95±0.92	4.87±0.75*	99.23±10.04	86.52±9.31*	22.90±3.71	30.23±3.11*
t		0.314	8.807	0.544	3.826	0.279	5.651	0.187	8.039
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 sEPCR、vWF、IL-1 β 、IL-18 水平

治疗后,两组 sEPCR、vWF、IL-1 β 、IL-18 均明显

降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组血清 sEPCR、vWF、IL-1 β 、IL-18 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	vWF(μ g/L)		sEPCR(μ g/L)		IL-1 β (pg/L)		IL-18(pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	138.41±15.44	98.55±8.92*	160.35±17.81	103.34±12.30*	63.51±6.71	41.32±3.57*	68.54±6.86	38.12±3.26*
对照组	24	140.24±13.75	115.34±11.24*	162.73±16.98	120.56±13.71*	62.17±7.59	47.05±5.11*	65.43±7.38	43.24±3.51*
t		0.434	5.732	0.474	4.580	0.648	4.503	1.512	5.236
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$

2.5 感染与不良反应

观察组感染发生率为 8.33%,低于对照组的 33.33%

($P<0.05$);两组肝肾功能损伤、消化道反应、脱发等不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表5 两组不良反应比较(n,%)

组别	n	肝功能损伤	肾功能损伤	消化道反应	脱发
观察组	24	2(8.33)	3(12.50)	5(20.83)	3(12.50)
对照组	24	3(12.50)	3(12.50)	6(25.00)	2(8.33)

3 讨论

MN 是成人肾病综合征发生的主要诱因,该病病程缓慢,发病群体多为 40 岁以上男性。据统计,国外发病率占原发性肾病综合征的 30%~45%,而我国为 10%~15%^[4]。MN 发病与自身免疫、药物、遗传等有关,常用的治疗药物为醋酸泼尼松,可通过下调巨噬细胞、白细胞类炎症因子,降低细胞介导的炎症反应,从而减轻患者临床症状^[5]。环磷酰胺是治疗 MN 的首选药物,能抑制免疫反应,可被磷酰胺酶水解,生成丙烯醛、磷酰胺氮芥而发挥作用^[6-8]。泼尼松联合环磷酰胺治疗 MN,可促进环磷酰胺的烷化作用而改善肾功能,但若长期使用易引起多种不良反应^[9]。

中医学认为,MN 属“风水水肿”“肾风”等范畴,因脾肾气虚,受瘀血、湿热、风邪等影响,脾肾功能异常导致体虚乏力,肾失封藏引发蛋白尿^[10]。近年来,临床上广泛应用中医方法治疗 MN,并得到认可,肾益康胶囊是茯苓、人参、地龙、水蛭、发酵虫草菌粉、砂仁、六神曲、大黄、泽泻、鸡内金、蜈蚣等中药材制成的胶囊制剂,具有活血利水、健脾渗湿、益气补肾的功效。研究揭示,肾益康胶囊联合西药贝那普利治疗肾小球肾炎(脾肾亏虚型)效果良好,可改善肾功能^[11]。本研究显示,肾益康胶囊治疗特发性 MN 患者后,观察组总有效率 91.67% 高于对照组 66.67%,中医症状积分低于对照组,且肾功能指标也明显改善,提示肾益康胶囊联合泼尼松、环磷酰胺有助于提高治疗 MN 的效果,改善肾功能。究其原因可能是肾益康胶囊可通过改善特发性 MN 患者肾小球通透性,增加肾小球滤过率,降低 Upro、BUN、Scr,而减轻肾功能损伤。

特发性 MN 与自身免疫有关,当患者免疫功能降低时,可介导炎症反应,导致肾小球滤过膜发生损伤,蛋白尿风险增加^[12]。IL-1 β 、IL-18 是 IL-1 超家族成员,二者结构相似,当特发性 MN 发生炎症反应

时,可促进 IL-1 β 、IL-18 分泌,进而加重肾功能损伤^[13-14]。大型多聚体糖蛋白 vWF 主要是血管内皮细胞发生损伤后释放而来,与血小板、纤维蛋白激活物相结合,从而发挥促凝作用^[15]。sEPCR 是内皮细胞中的一种蛋白 C 受体跨膜蛋白,广泛分布于血管内皮细胞中,其表达水平上调可引起血栓形成^[16]。本研究结果显示,肾益康胶囊治疗特发性 MN,患者血清 vWF、sEPCR、IL-1 β 、IL-18 降低,感染发生率降低,提示肾益康胶囊联合泼尼松、环磷酰胺能减轻炎性反应。

综上所述,肾益康胶囊联合泼尼松、环磷酰胺提高治疗特发性 MN 的效果,可改善肾功能,减轻患者临床症状与炎性反应。

参考文献:

- [1] 徐小刚,周西豫,李占亭.肾益康胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎的疗效[J].实用临床医药杂志,2020,24(17):130-132.
- [2] 李顺民.现代肾脏病学[M].北京:中国医药科技出版社,2014:211-212.
- [3] 刘学永,王聪舟,李静华,等.肾炎康胶囊联合化痰祛瘀汤治疗特发性膜性肾病的临床观察[J].医学综述,2020,26(13):2693-2697.
- [4] CHEN T, ZHOU Y, CHEN X, et al. Acute kidney injury in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome[J]. Ren Fail, 2021, 43(1):1004-1011.
- [5] 朱海龙,王俊.他克莫司联合醋酸泼尼松片治疗膜性肾病的效果及对患者肾功能和 T 淋巴细胞亚群的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(17):81-83.
- [6] 费秀丽,刘琨,周锦明,等.生脉注射液联合泼尼松和环磷酰胺治疗膜性肾病的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(9):1880-1883.
- [7] VON GROOTE T C, WILLIAMS G, AU E H, et al. Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome[J]. The Cochrane Database Syst Rev, 2021, 11(11):CD004293.
- [8] LUO H T, CHEN G, LI X M. The 480th case: membranous nephropathy combined with diabetic nephropathy, nephrotic syndrome, and recurrent fever[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2020, 59(11):925-928.
- [9] 刘应中,赵金丽.环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜

- 性肾病的效果及安全性[J].中国实用医刊,2021,48(24):100-102.
- [10] 杨妮,吴洁琼,相祎,等.中西医结合治疗膜性肾病的疗效及机制研究[J].现代生物医学进展,2020,20(22):4361-4364,4302.
- [11] 马利平,贺蕾蕾.肾益康胶囊联合西药治疗脾肾亏虚型慢性肾小球肾炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2016,30(5):71-73.
- [12] 陈照生.血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体、尿 IgG4 检测在特发性膜性肾病诊断中的应用价值[J].中国当代医药,2020,27(21):148-151,253.
- [13] 李莉,张琼果,潘巧虹,等.膜性肾病大鼠肾保护作用[J].中国临床药理学杂志,2020,36(12):1665-1668.
- [14] 郭华,李志航,王淑君,等.肾病综合征新型生物标志物研究进展[J].海南医学,2018,29(10):1430-1433.
- [15] 蔡倩,王志英,郭晓媛,等.扶正祛风方治疗特发性膜性肾病的临床观察[J].世界中医药,2020,15(21):3299-3303.
- [16] 李楠,夏松青,张勇慧,等.肾益康胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎疗效及对患者肾功能、凝血功能的影响[J].陕西中医,2019,40(6):760-763.

[收稿日期:2022-05-12]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-05-025

· 临床研究 ·

康柏西普联合 PRP 治疗对 DR 患者视网膜局部微循环的影响

曾振培,黄晓燕,梁晓东,李雯婷,吴海燕

(广东医科大学附属第二医院,广东 湛江 524003)

摘要 目的:探究康柏西普眼用注射液联合全视网膜激光光凝术(PRP)对糖尿病视网膜病变(DR)患者视网膜局部微循环障碍的治疗作用。方法:选取82例DR患者,按随机数字表法分为两组,每组41例。对照组采用PRP治疗,观察组采用康柏西普联合PRP治疗。观察两组视网膜微循环情况,分析两组房水基质细胞衍生因子1(SDF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,血清炎症因子水平,视力及并发症。结果:术后1d,两组视网膜局部微循环阻力指数(RI),房水SDF-1、VEGF水平,血清炎症因子IL-6、IL-8、IL-1 β 水平,黄斑中心凹视网膜厚度(CMT),最佳矫正视力(BCVA)均低于入院时,观察组低于对照组;两组视网膜局部微循环的舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(PSV)高于入院时,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组并发症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:DR患者采用康柏西普眼用注射液联合PRP可促进视网膜局部微循环的改善,提高患者视力。

关键词:糖尿病视网膜病变;康柏西普;全视网膜激光光凝术;微循环;视力

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)05-0115-05

Effects of conbercept combined with PRP on local retinal microcirculation in patients with DR

ZENG Zhenpei, HUANG Xiaoyan, LIANG Xiaodong, LI Wenting, WU Haiyan. (The 2nd Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of conbercept ophthalmic injection combined with