

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.017

雷公藤多苷联合科素亚对老年 IgA 肾病患者的临床疗效及对 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 表达的影响

方 辉¹,张旭环¹,张辰顿²,刘海燕¹,陈铁计¹,任庆洁¹,曹 津¹

(1. 武警浙江总队嘉兴医院肾内科,浙江嘉兴 314200;2. 南昌大学医学院,南昌 330000)

[摘要] **目的** 观察雷公藤多苷联合科素亚治疗老年 IgA 肾病(IgAN)的临床疗效及其对转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)及血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。**方法** 选取 2011 年 4 月至 2016 年 1 月武警浙江总队嘉兴医院收治的老年 IgA 患者 80 例,随机分为对照组与观察组,各 40 例。两组患者均常规治疗慢性基础病并口服科素亚,观察组在此基础上口服雷公藤多苷,连续 12 个月。比较两组治疗前及治疗 3、6、12 个月尿蛋白、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血浆清蛋白(Alb)、尿 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 水平,记录患者不良反应发生情况。**结果** 治疗后 3、6、12 个月,两组 24 h 尿蛋白水平较治疗前均下降,且各时间点观察组 24 h 尿蛋白水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 Scr、BUN 水平及尿 TGF- β 1、PAI-1、VEGF 水平均较治疗前降低,Alb 水平较治疗前升高,且观察组 Scr、BUN 水平及尿 TGF- β 1、PAI-1、VEGF 水平均低于对照组,Alb 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组出现 2 例白细胞减少,1 例肝功能异常患者,未出现严重不良反应。**结论** 雷公藤多苷联合科素亚对老年 IgA 患者具有显著疗效,可明显降低患者尿蛋白,保护肾功能,且临床应用较安全,其可能通过降低 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 的表达而发挥作用。

[关键词] 雷公藤;肾小球肾炎,IgA;老年人;治疗效果;转化生长因子 β 1;纤溶酶原激活物抑制物-1;血管内皮生长因子**[中图分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)21-2937-04

Clinical curative effect of tripterygium polyglycoside combined with cozaar in elderly patients with IgA nephropathy and its influence on expression of TGF- β 1, PAI-1 and VEGF

Fang Hui¹, Zhang Xuhuan¹, Zhang Chenjie², Liu Haiyan¹, Chen Tieji¹, Ren Qinjie¹, Cao Jing¹

(1. Department Nephrology, Jiaxing Hospital of Armed Police Zhejiang Corps, Jiaxing, Zhejiang 314200, China;

2. Medical College of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical curative effect of tripterygium polyglycoside combined with cozaar in elderly patients with IgA nephropathy (IgAN) and its influence on expressions of TGF- β 1, PAI-1 and VEGF. **Methods** Eighty elderly patients with IgA nephropathy in Jiaxing Hospital of Armed Police Zhejiang Corps from April 2011 to January 2016 were selected and randomly divided into the control group and observation group, 40 cases in each group. The two groups received the routine treatment of chronic basic diseases and took oral cozaar. On this basis the observation group took tripterygium polyglycoside for continuous 12 months. Urine protein, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), plasma Alb, urine TGF- β 1, PAI-1 and VEGF levels before treatment and at 3, 6, 12 months after treatment were compared between the two groups. The occurrence situation of adverse reactions was recorded. **Results** The 24 h urinary protein levels at 3, 6, 12 months after treatment in the two groups were decreased, moreover the 24 h urine protein level at each time point in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of Scr, BUN, urine TGF- β 1, PAI-1 and VEGF after treatment in the two groups were decreased compared with before treatment, while the Alb level was increased compared with before treatment, moreover the levels of Scr, BUN, urine TGF- β 1, PAI-1 and VEGF in the observation group were lower than those in the control group, while the Alb level was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The observation group appeared 2 cases of leukopenia, 1 case of liver dysfunction and no serious adverse reactions occurred. **Conclusion** Tripterygium polyglycoside combined with cozaar has a significant therapeutic effect on elderly patients with IgAN, can significantly reduce urinary protein and protect renal function, moreover its clinical use is safer. Its efficacy may be related to reducing the expression levels of TGF- β 1, PAI-1 and VEGF.

[Key words] tripterygium; glomerulonephritis, IgA; aged; treatment outcome; transforming growth factor β 1; plasminogen activator inhibitor-1; vascular endothelial growth factor

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是一种常见的原发性肾小球疾病,约占我国原发肾小球疾病的一半,且近年来呈增多趋势^[1-2]。IgAN 患者病程呈慢性进展发展,最终可有 15%~40% 的患者发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。其中,老年 IgAN 在所有该类型疾病中虽然只占 2%,但因其病理特点患者预后较差^[3]。此外,研究发现衰老是

导致 IgAN 进展为 ESRD 的独立危险因素之一^[4],因此针对老年 IgAN 患者治疗应更加积极。另有研究发现,转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)及血管内皮生长因子(VEGF)与 IgAN 进展相关。雷公藤多苷是由雷公藤提取的有效成分,是一种临床使用较安全的免疫抑制剂,临床可用于治疗多种肾炎和难治性肾病^[5],但研究雷公藤多苷是否可

表 1 两组一般资料比较($n=40$)

组别	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别[n(%)]		Lee 分级[n(%)]		病程($\bar{x}\pm s$, 个月)
		男	女	II	III	
对照组	65.2 \pm 4.0	18(45.00)	22(55.00)	22(55.00)	18(45.00)	11.80 \pm 0.32
观察组	66.2 \pm 4.1	19(47.50)	21(52.50)	23(57.50)	17(42.50)	11.90 \pm 0.22

通过调节 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 发挥作用的报道较少。本研究探讨雷公藤多苷联合科素亚对老年 IgAN 患者的临床疗效,并分析其对 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 表达的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,患者均了解本研究且签署知情同意书。选取 2011 年 4 月至 2016 年 1 月武警浙江总队嘉兴医院收治的老年 IgA 患者 80 例。纳入标准^[6]:患者经肾穿活检及临床确诊为 IgAN,临床表现为血尿及蛋白尿,24 h 尿蛋白 0.5~3.0 g,肌酐清除率(Ccr) \geq 60 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73m⁻²,病理表现为肾小球轻度系膜增生, Lee 氏分级 II~III 级,肾功能肌酐小于 200 μ mol/L,患者情况稳定,近 3 个月内未使用免疫抑制剂。排除标准:处于急速进展期的 IgAN;薄基底膜肾病、过敏性紫癜性、系统性红斑狼疮、慢性肝病引起的 IgA 沉积;糖尿病肾病、类风湿性关节炎引起的肾病、药物性肾损伤;合并免疫系统疾病;恶性肿瘤、严重心脑血管疾病;合并严重感染;患者胃肠功能较差,合并出血、溃疡等;精神病或依从性较差;对本研究所用药物过敏。采用随机数字表法将 80 例患者分为观察组与对照组,各 40 例。两组患者年龄、性别、Lee 分级、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 由于既往服用其他类降压药给予 10 d 洗脱期,两组患者继续常规治疗慢性基础病,常规应用抗凝、降糖、降脂等药物,均口服科素亚 50 mg/d;观察组在此基础上口服雷公藤多苷片 20 mg,每天 3 次,连续用药 12 个月。

1.2.2 观察指标^[7-8] (1)比较两组患者治疗前及治疗 3、6、12 个月尿蛋白水平。(2)比较两组患者治疗前后血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血浆清蛋白(Alb)水平。(3)比较两组患者治疗前后尿液中 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒购自上海西唐生物科

技有限公司,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。(4)密切监测患者的临床表现、生化指标,记录不良反应的发生情况,并及时对症处理。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间尿蛋白水平比较 两组患者经治疗后 24 h 尿蛋白水平均有所下降,治疗后 3、6、12 个月 24 h 尿蛋白水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);且治疗 3、6、12 个月观察组 24 h 尿蛋白水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组治疗前后 Scr、BUN 及 Alb 水平比较 治疗前两组 Scr、BUN 及 Alb 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 Scr、BUN 水平均较治疗前降低,Alb 均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);且治疗后观察组 Scr、BUN 水平低于对照组,Alb 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组治疗前后尿 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 水平比较 治疗前两组尿 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组尿 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 水平均较治疗前降低,且观察组治疗后均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组治疗前后尿蛋白水平比较($n=40, \bar{x}\pm s, g/24 h$)

组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照组	2.68 \pm 0.46	1.78 \pm 0.29*	1.17 \pm 0.20*	0.88 \pm 0.10*
观察组	2.72 \pm 0.39	1.41 \pm 0.23*#	0.89 \pm 0.16*#	0.63 \pm 0.07*#

*: $P<0.05$,与同组治疗前比较;#: $P<0.05$,与对照组比较

表 3 两组治疗前后 Scr、BUN 及 Alb 水平比较($n=40, \bar{x}\pm s$)

组别	Scr(μ mol/L)		Alb(g/L)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	109.31 \pm 7.27	97.04 \pm 6.20*	28.31 \pm 4.17	32.06 \pm 4.67*	8.70 \pm 1.08	7.81 \pm 0.71*
观察组	108.98 \pm 7.29	92.77 \pm 5.24*#	28.49 \pm 4.07	37.30 \pm 4.47*#	8.73 \pm 0.96	7.11 \pm 0.55*#

*: $P<0.05$,与同组治疗前比较;#: $P<0.05$,与对照组比较

表 4 两组治疗前后尿 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 水平比较($n=40, \bar{x}\pm s, pg/mL$)

组别	TGF- β 1		PAI-1		VEGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.34 \pm 1.30	10.73 \pm 1.00*	13.01 \pm 1.27	9.74 \pm 0.70*	205.91 \pm 14.17	193.06 \pm 10.68*
观察组	13.70 \pm 1.25	9.11 \pm 0.61*#	13.08 \pm 1.29	8.67 \pm 0.44*#	206.09 \pm 16.17	182.30 \pm 9.87*#

*: $P<0.05$,与同组治疗前比较;#: $P<0.05$,与对照组比较

2.4 两组不良反应比较 观察组出现 2 例白细胞减少,1 例肝功能异常患者,未出现严重的不良反应,且在治疗过程中给予对症处理,不影响治疗。

3 讨论

IgAN 是我国肾活检老年患者检出率较高的一类原发性肾小球疾病,其发病率仅次于膜性肾病^[6,9]。该病病理特征为

肾小球系膜增生和系膜外基质增多,临床患者多因血尿、蛋白尿而就诊,早期患者可不伴有肾损伤^[7],治疗方式以保养为主,同时预防感染,提高患者免疫力,延缓疾病进展。然而,研究发现 IgAN 老年患者的疾病进展较年轻人明显增快^[8],24 h 尿蛋白较年轻人明显增多, Lee 组织学分级 I 级明显少于年轻患者。以上均提示我国老年 IgAN 患者病情较重。此外,老年患者基础疾病较多^[10],衰老及高血压均是促进该病进展的独立危险因素。IgAN 在临床治疗上首先选用血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物如科素亚,来降低肾小球内灌注压,减少尿蛋白,且越来越多的研究证实科素亚还可降低肾小球内炎症因子的表达,以减轻局部炎症损伤,降低尿蛋白渗出^[11]。针对 Lee 分级 II ~ III 级的老年患者,治疗上应更加积极,减少尿蛋白,保存肾功能,延缓疾病进展。因此,临床医师多选用糖皮质激素或免疫抑制剂进行治疗^[12]。然而,老年患者易合并基础疾病,自身条件较差,长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂易引起相关不良反应,或诱发其他疾病,使得患者治疗时心存顾虑,药物的临床使用受限^[13]。

雷公藤多苷是目前临床使用较多的中药免疫抑制剂,具有抗炎、免疫抑制等作用,在降低尿蛋白及保护肾功能方面具有较为肯定的疗效。其主要机制:(1)雷公藤多苷可减少抗原抗体免疫复合物在肾小球基底膜的沉积,维护基底膜完整性^[14];(2)相较于由细胞免疫介导的肾病,雷公藤多苷可抑制单核细胞免疫异常,抑制 CD44 的表达,调节免疫,抑制疾病发展;(3)雷公藤多苷可改善肾小球滤过膜通透性,减少尿蛋白的漏出,修复肾小球电荷屏障,改善屏障机械损伤程度;(4)雷公藤多苷可改善肾脏血流动力学,增加肾脏有效血浆流量,延缓肾脏损伤。

IgAN 患者肾脏组织、血液及尿液中 TGF- β 1 和 PAI-1 水平较健康人显著升高。TGF- β 1 可抑制肾小球细胞外基质降解,导致肾脏组织纤维化。PAI-1 过度表达可提示肾小球内大量纤维蛋白沉积^[15],并促进肾小管间质纤维化,参与 IgAN 的发生与进展。VEGF 对改善血管通透性及促进内皮细胞增殖具有重要作用,能促进肾小球内皮细胞生存、增殖和分化。肾小球周围毛细血管的完整性是维持肾脏功能完整性的关键,而肾脏微血管闭塞及纤维化的发生常提示肾脏疾病进展,IgAN 的进展与 VEGF 表达相关,VEGF 提示蛋白尿的程度,并可提示疾病预后。

在本研究中,雷公藤多苷可明显降低患者尿蛋白水平,延缓肾功能减退,且改善程度随用药时间延长而愈发显著。观察患者尿 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 发现,雷公藤多苷可改善上述 3 项指标在患者尿液中的表达,提示雷公藤多苷有可能是通过改善肾脏 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 的表达而发挥作用。本研究还提示,雷公藤多苷仍存在一定的不良反应,但不良反应较轻微,经对症处理可治愈,不影响进一步治疗。

综上所述,雷公藤多苷联合科素亚对老年 IgA 患者具有显著的治疗作用,可明显降低患者尿蛋白水平,保护肾功能,可能通过降低 TGF- β 1、PAI-1 及 VEGF 的表达来发挥作用。此外,不良反应较轻微,临床使用较为安全,适合临床推广使用。但本研究未纳入 Lee 分级 IV 级的老年患者,应进一步加大样本量进行全面研究。

参考文献

[1] 沈世忠,杨忠民,蔡佳盈,等.阿托伐他汀联合雷公藤多苷

对免疫球蛋白 A 肾病患者血脂和尿蛋白的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(3):227-228,234.

- [2] 张慧儒,雷公藤多苷联合吗替麦考酚酯治疗老年 IgA 肾病的疗效观察[J].中国医药导报,2013,10(1):81-82.
- [3] 项琼,宋恩峰,刘红燕,雷公藤多苷片联合替米沙坦治疗中老年 IgA 肾病患者疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2014,9(7):756-758.
- [4] 吴萍,朱淳.雷公藤多苷对 IgA 肾病患者肾功能、TGF- β 1 和部分免疫指标的影响效果观察及其探讨[J].中国医药导报,2012,9(28):82-84.
- [5] 谢彤,钟应雄,麦伟民,等.雷公藤多苷治疗 IgA 肾病的临床研究[J].中国医师进修杂志,2008,31(1):35-36.
- [6] Dinarvand P, Farhadian S, Seyedjafari E, et al. Novel approach to reduce postsurgical adhesions to a minimum: administration of losartan plus atorvastatin intraperitoneally[J]. J Surg Res, 2013, 181(1):91-98.
- [7] Reddy MA, Sumanth P, Lanting L, et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice[J]. Kidney Int, 2014, 85(2):362-373.
- [8] 王晓燕.雷公藤多苷片联合盐酸贝那普利治疗原发性 IgA 肾病临床疗效分析[J].中国实用医药,2016,11(14):130-130,131.
- [9] Kim S, Toyokawa H, Yamao J, et al. Antitumor effect of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan for orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma[J]. Pancreas, 2014, 43(6):886-890.
- [10] Sakamoto T, Kudoh T, Sakamoto K, et al. Antithrombotic effects of losartan in patients with hypertension complicated by atrial fibrillation: 4A (Angiotensin II Antagonist of platelet Aggregation in patients with Atrial fibrillation), a pilot study[J]. Hypertens Res, 2014, 37(6):513-518.
- [11] Refaat R, Salama M, Meguid EA, et al. Evaluation of the effect of losartan and methotrexate combined therapy in adjuvant-induced arthritis in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 698(1/3):421-428.
- [12] Wang H, Fu W, Jin Z, et al. Advanced IgA nephropathy with impaired renal function benefits from losartan treatment in rats[J]. Ren Fail, 2013, 35(6):812-818.
- [13] 张颖慧,石红光,陈舟,等.雷公藤多苷联合小剂量糖皮质激素对 IgA 肾病伴肾功能减退患者的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(4):341-343.
- [14] Kobayashi M, Ota S, Terada S, et al. The combined use of losartan and muscle-derived stem cells significantly improves the functional recovery of muscle in a young mouse model of contusion injuries[J]. Am J Sports Med, 2016, 44(12):3252-3261.
- [15] Soledad Rosselli M, Burgueno AL, Carabelli J, et al. Losartan reduces liver expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in a high fat-induced rat nonalcoholic fatty liver disease model[J]. Atherosclerosis, 2009, 206(1):119-126.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-13)