

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201225.1754.008.html\(2020-12-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201225.1754.008.html(2020-12-28))

百令胶囊联合厄贝沙坦治疗 CGN 的疗效研究*

梁丽薇¹, 赵晶凤¹, 李亚静¹, 甘雨²

(1. 沈阳二四二医院肾内科, 沈阳 110034; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 沈阳 110034)

[摘要] **目的** 探讨百令胶囊联合厄贝沙坦对慢性肾小球肾炎(CGN)的疗效。**方法** 选取2018年9月至2019年10月沈阳二四二医院收治的126例CGN患者为研究对象,分为联合治疗组和对照组各63例。对照组给予厄贝沙坦(每次150 mg,每天1次)治疗,联合治疗组在对照组基础上加用百令胶囊(每次2.0 g,每天3次)进行治疗,疗程均为12周。观察两组的临床疗效、24 h尿蛋白量及肾功能变化情况,并比较两组治疗前后血清超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-35和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后两组24 h尿蛋白量、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和肾小球滤过率(GFR)水平均较治疗前明显下降,且联合治疗组较对照组更低($P<0.05$)。联合治疗组总有效率明显高于对照组(92.06% vs. 79.37%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后联合治疗组hs-CRP、IL-6和TNF- α 水平均降低,IL-35水平升高,较对照组变化更明显($P<0.05$)。**结论** 百令胶囊联合厄贝沙坦可降低蛋白尿水平,进而改善肾功能,其作用可能与下调促炎性因子表达、上调抑炎性因子水平有关。

[关键词] 肾小球肾炎;百令胶囊;厄贝沙坦;肾功能试验;炎性因子**[中图法分类号]** R692.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0595-04

Study on the efficacy of Bailing capsule combined with Irbesartan in the treatment of CGN*

LIANG Liwei¹, ZHAO Jingfeng¹, LI Yajing¹, GAN Yu²

(1. Department of Nephrology, Shenyang 242 Hospital, Shenyang 110034, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of Bailing capsule combined with Irbesartan on chronic glomerulonephritis (CGN). **Methods** A total of 126 CGN patients admitted to Shenyang 242 Hospital from September 2018 to October 2019 were selected as the research objects and divided into the combination treatment group and the control group with 63 cases in each group. The control group was treated with Irbesartan (150 mg each time, once a day), and the combined treatment group was treated with Bailing capsules (2.0 g each time, 3 times a day) on the basis of the control group. The course of treatment was 12 weeks. Observed the clinical efficacy, 24-hour urine protein and renal function changes of the two groups, and compared the levels of high-sensitivity-C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL)-6, IL-35 and tumors necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of urine protein, blood urea (BUN), blood creatinine (SCr) and glomerular filtration rate (GFR) levels in the two groups at 24 h after treatment were significantly lower than before treatment, and the combined treatment group was lower than the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the combined treatment group was significantly higher than that of the control group (92.06% vs. 79.37%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the combined treatment group decreased, while the level of IL-35 increased, which was more significant than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Bailing capsule combined with Irbesartan could reduce proteinuria level and improve renal function. Its effect may be related to down-regulating the expression of pro-inflammatory factors and up-regulating the level of anti-inflammatory factors.

[Key words] glomerulonephritis; Bailing capsule; irbesartan; kidney function tests; inflammatory factor

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)是由多种原因诱发的免疫炎症性、渐进性疾病,属肾内科常见病,近年来其发病率有不断攀升的趋势^[1]。该病早期以蛋白尿、血尿、高血压、不同程度组织水肿为主要临床表现,症状较隐匿,不易察觉,随着病情的缓慢进展,会逐渐累及肾脏,最终演变成肾衰竭。据统计,我国 30%~60%的尿毒症患者起始病因为 CGN^[2]。因此,在 CGN 发病早期改善临床症状,防止肾功能进一步恶化是本病治疗的关键。但目前对于 CGN 的治疗尚无特效药物,临床推荐使用血管紧张素 II 受体拮抗剂(如氯沙坦钾、厄贝沙坦)治疗,以达到降低肾小球内压,减少尿蛋白,延缓肾衰竭的目的,但单用时效果不够显著^[3]。本研究探索性地将百令胶囊与厄贝沙坦联合应用于 CGN 患者,观察治疗前后患者尿蛋白水平和肾功能的变化,并探讨对血清炎症因子水平的影响,旨在为优化 CGN 的临床治疗方案提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月至 2019 年 10 月沈阳二四二医院肾内科收治的 126 例 CGN 患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均符合《内科学》(第 8 版)中 CGN 的诊断标准^[4];(2)病程大于或等于 3 个月;(3)近 4 周内未接受过血管紧张素 II 受体拮抗剂等药物治疗;(4)患者均知情同意并自愿参与本研究。排除标准:(1)糖尿病性肾病、高血压性肾病及其他继发性肾病或遗传性肾病者;(2)合并严重心、肝、脑及造血系统疾病者;(3)观察期内合并其他感染者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)对本研究所用药物(百令胶囊和厄贝沙坦)过敏者。所有患者分为联合治疗组和对照组,每组各 63 例。联合治疗组中男 35 例,女 28 例;年龄 25~76 岁,平均(49.42±10.51)岁;病程 1~9 年,平均(4.85±1.10)年;入组时收缩压(159.43±14.78)mm Hg,舒张压(96.18±9.88)mm Hg。对照组中男 34 例,女 29 例;年龄 26~78 岁,平均(48.91±10.82)岁;病程 1~8 年,平均(4.92±1.06)年;入组时收缩压(160.09±13.88)mm Hg,舒张压(95.90±10.12)mm Hg。两组性别、年龄、病程、血压比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

两组均施以常规对症治疗,包括抗炎、控制血压、维持水电解质平衡等,同时指导患者低盐、低蛋白及低脂饮食,注意休息。在此基础上,对照组给予厄贝沙坦(国药准字 H20053912,修正药业集团股份有限

公司,规格为 150 毫克/片)口服,每次 1 片,每天 1 次。联合治疗组在对照组基础上加用百令胶囊(国药准字 Z10910036,杭州中美华东制药有限公司,0.5 克/粒)口服,每次 4 粒,每天 3 次。两组均以 4 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

1.2.2 观察指标

(1)分别于治疗前及疗程结束后,采用全自动生化分析仪(日本 Hitachi Limited)对患者 24 h 尿蛋白和肾功能各项指标:血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)及肾小球滤过率(GFR)进行检测。(2)参照《慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定》^[5]进行临床疗效判定。临床控制:腰痛、水肿等临床症状、体征完全消失,24 h 尿蛋白量恢复正常,肾功能各项指标恢复正常;显效:腰痛、水肿等临床症状、体征得到显著改善,24 h 尿蛋白量较治疗前减少大于或等于 50%,肾功能各项指标与正常值相差小于 10%;有效:腰痛、水肿等临床症状、体征有一定改善,24 h 尿蛋白量较治疗前减少大于或等于 25%,肾功能各项指标与正常值相差小于 20%;无效:腰痛、水肿等临床症状、体征及实验室检查指标均无改善或有加重趋势。总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数×100%。(3)分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,采用 ELISA 测定血清超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-35、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,检测试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,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 两组治疗前后尿蛋白、肾功能比较

治疗前两组 24 h 尿蛋白量、BUN、SCr 和 GFR 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组上述指标均明显降低,且联合治疗组降低幅度优于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

联合治疗组总有效率为 92.06%,对照组为 79.37%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前两组 hs-CRP、IL-6、IL-35 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平降低,其中联合治疗组较对照组更低($P<0.05$),而两组 IL-35 水平升高,其中联

合治疗组较对照组更高($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组治疗前后尿蛋白、肾功能比较($n = 63, \bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白量(g)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	GFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)
联合治疗组				
治疗前	1.72 \pm 0.44	10.53 \pm 2.36	179.81 \pm 22.74	82.12 \pm 31.04
治疗后	0.88 \pm 0.26 ^{ab}	6.58 \pm 1.57 ^{ab}	113.52 \pm 14.41 ^{ab}	64.47 \pm 23.80 ^{ab}
对照组				
治疗前	1.80 \pm 0.51	10.79 \pm 2.90	182.27 \pm 19.62	81.94 \pm 27.93
治疗后	1.26 \pm 0.29 ^a	7.25 \pm 1.63 ^a	139.28 \pm 15.88 ^a	73.75 \pm 21.09 ^a

^a: $P < 0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 2 两组临床疗效比较[$n = 63, n(\%)$]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
联合治疗组	16(25.40)	15(23.81)	27(42.86)	5(7.94)	58(92.06) ^a
对照组	9(14.29)	12(19.05)	29(46.03)	13(20.63)	50(79.37)

^a: $P < 0.05$,与对照组比较。

表 3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($n = 63, \bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	IL-35(pg/mL)	TNF- α (ng/L)
联合治疗组				
治疗前	15.28 \pm 5.15	18.27 \pm 4.06	107.91 \pm 23.40	54.85 \pm 7.97
治疗后	7.20 \pm 2.39 ^{ab}	12.20 \pm 3.61 ^{ab}	136.62 \pm 28.66 ^{ab}	41.46 \pm 6.03 ^{ab}
对照组				
治疗前	14.97 \pm 5.86	17.93 \pm 4.52	109.28 \pm 24.92	53.99 \pm 8.21
治疗后	9.73 \pm 3.15 ^a	14.39 \pm 3.83 ^a	125.76 \pm 28.08 ^a	47.65 \pm 6.78 ^a

^a: $P < 0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

3 讨 论

CGN 是由免疫反应介导的肾小球弥漫性或局灶性炎症反应,由于一些免疫复合物长期沉积在肾小球基底膜上,造成肾小球基底膜结构损伤,从而导致肾小球滤过屏障发生异常,血浆清蛋白滤过量超出肾小管的重吸收能力,最终形成蛋白尿^[6]。而长期蛋白尿及高灌注、高滤过和高跨膜压可加重肾脏损伤,甚至会引致肾小球硬化,形成恶性循环^[7]。因此,降低相关性炎症因子水平、逆转肾小球高压,高灌注、高滤过状态及控制尿蛋白量是治疗 CGN 的关键。

血管紧张素 II 受体拮抗剂是较为理想的治疗 CGN 药物,兼顾降低肾小球内压与减少尿蛋白量双重作用。厄贝沙坦是近年来临床较为常用的血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物,能竞争性拮抗血管紧张素 II 受体,使肾小动脉血管发生扩张,从而逆转肾小球囊内高压状态^[8]。同时其能降低醛固酮分泌水平,改善肾小球高代谢状态,降低肾小球滤过膜通透性,阻止尿蛋白排泄,从而延缓肾功能恶化的进程。此外,厄贝沙坦还能阻断肾小球附近细胞外基质的堆

积,改善肾纤维化程度^[9]。但在实际临床应用中,单纯使用厄贝沙坦在降低肾小球高压方面效果显著,而保护肾功能方面效果尚不够理想。

百令胶囊是由冬虫夏草菌粉经低温生物发酵研制而成的现代中药制剂,内含虫草酸、甘露醇、多种氨基酸及多种维生素,具有补肺肾、益精气之功效^[10]。现代药理学研究表明其具有双向免疫调节功能,可抑制肾小球上皮细胞免疫复合物的形成,减轻肾小球基底膜结构损伤,增强肾小球滤过作用^[11];也可作用于肾小管,保护 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -腺苷三磷酸(ATP)酶活性,防止肾小管上皮细胞过早变性、坏死,从而抑制肾小管萎缩及间质纤维化,延缓肾衰竭;还可补充氨基酸,降低尿素氮,促进蛋白质的合成与代谢。本研究将百令胶囊与厄贝沙坦联合应用,既实现了中西医药的有机融合,又得到了良好的治疗效果。结果表明,治疗后,两组 24 h 尿蛋白量、BUN、SCr 和 GFR 水平均较治疗前明显下降,且联合治疗组上述指标降低幅度优于对照组($P < 0.05$)。联合治疗组总有效率(92.06%)亦明显高于对照组(79.37%),差异有统计

学意义($P < 0.05$)。

CGN 发病机制复杂,确切机制尚未阐明,但大量病理和实验研究表明,炎症因子在该病的启动和维持过程中发挥了关键作用^[12]。hs-CRP 是炎症反应急性相蛋白,灵敏度远超 CRP,能在炎症早期快速激活补体并损伤血管内膜,引起脂类物质堆积于血管内壁上,从而促使动脉粥样硬化形成,堵塞肾小球,导致 CGN 的发生与发展,与炎症反应呈正相关^[13]。IL-6 和 TNF- α 同为调节机体免疫力的促炎性因子,炎症反应时,由单核巨噬细胞在脂多糖作用下生成,可加速肾小球系膜细胞分裂增殖并促使氧自由基合成,进而损伤肾小球。有研究表明,IL-6 和 TNF- α 不仅在 CGN 发病过程中扮演重要角色,也是加速肾脏纤维化的重要因素^[14]。IL-35 为近年来新发现的一类抑制性细胞因子,不仅可以抑制炎症反应,还能激活 T 细胞发挥强大的免疫调节作用,对 CGN 的自身免疫炎症反应有减弱作用^[15]。因此,检测这些细胞因子对揭示 CGN 的发病机制、判断其炎症程度及指导临床治疗均具有重要参考价值。本研究结果显示,经治疗后,联合治疗组的 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平均明显降低,而 IL-35 水平明显升高,其变化幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。提示百令胶囊联合厄贝沙坦可下调促炎性因子表达,上调抑炎性因子水平,减轻 CGN 的炎症反应。

综上所述,百令胶囊联合厄贝沙坦治疗 CGN 的临床疗效显著,可明显降低患者蛋白尿水平,保护患者肾功能,其作用可能与下调 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平、上调 IL-35 水平有关。

参考文献

- [1] 雷雪娇,任莉,李栋. 氯沙坦钾联合前列地尔治疗慢性肾小球肾炎临床疗效及对血清 IL-1, TNF- α 和 sFlt-1 的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(7):76-79.
- [2] ICHII T, MORIMOTO R, OKUMURA T, et al. Impact of renal functional/morphological dynamics on the calcification of coronary and abdominal arteries in patients with chronic kidney disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(11):1092-1104.
- [3] 罗进辉,张慧. 益肾化湿颗粒联合氯沙坦钾片治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(29):4123-4126.
- [4] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:351-354.
- [5] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊治、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] 王加平,孟晓波,李恒星,等. 颍沙坦联合前列地尔治疗慢性肾小球肾炎的疗效及对肾功能、血流变学、t-PA 和 PAI-1 的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(24):4036-4039.
- [7] SAGMEISTER M S, TAYLOR A E, FENTON A, et al. Glucocorticoid activation by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in relation to inflammation and glycaemic control in chronic kidney disease: a cross-sectional study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(1):241-249.
- [8] 杨榆娟,张治平,马继孔. 来氟米特联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(11):702-704.
- [9] KJAERGAARD K D, PETERS C D, JESPERSEN B, et al. Angiotensin blockade and progressive loss of kidney function in hemodialysis patients: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(6):892-901.
- [10] 陈红星. 氯沙坦钾联合百令胶囊对老年慢性肾小球肾炎的临床疗效及对血清 IL-1, TNF- α 和 sFlt-1 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7):1631-1633.
- [11] 常洁,董少卿,郭志玲. 百令胶囊联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2):438-441.
- [12] KLECZKO E K, MARSH K H, TYLER L C, et al. CD8⁺ T cells modulate autosomal dominant polycystic kidney disease progression[J]. Kidney Int, 2018, 94(6):1127-1140.
- [13] 张涛. 阿托伐他汀联合颍沙坦对慢性肾炎患者炎症因子的影响分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(4):436-438.
- [14] SRIVASTAVA S, RAJPUT J, SHRIVASTAVA M, et al. Correlation of thyroid hormone profile with biochemical markers of renal function in patients with undialyzed chronic kidney disease[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22(3):316-320.
- [15] 胡林昆,陈城,王卫珍,等. 抑炎因子 IL-35 与移植肾功能延迟恢复关系的研究[J]. 器官移植, 2018, 9(4):272-277.