

肾炎安胶囊联合环磷酰胺治疗肾病综合征疗效观察及对血清炎症因子的影响

陈强, 郑建国, 王东海

驻马店市中心医院肾内科, 河南 驻马店 463000

【摘要】目的: 观察肾炎安胶囊联合环磷酰胺治疗肾病综合征(NS)的疗效及对血清炎症因子的影响。**方法:** 按随机数字表法将 132 例 NS 患者分为治疗组及对照组各 66 例。对照组给予环磷酰胺治疗, 治疗组在对照组基础上联合肾炎安胶囊治疗。2 组均连续治疗 1 个月。观察 2 组临床疗效及不良反应发生率, 比较 2 组治疗前后凝血指标值 [D-二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB)]、肾功能指标值 [血肌酐 (SCr)、血浆白蛋白 (Alb) 和 24 h 尿蛋白 (24 hUpro)]、炎症因子指标值 [C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)] 的变化。**结果:** 对照组总有效率为 83.33%, 治疗组总有效率为 95.45%, 2 组总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 D-D、FIB 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗组 D-D、FIB 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 SCr、24 hUpro 水平均较治疗前下降, Alb 水平均较治疗前上升 ($P < 0.05$); 治疗组 SCr、24 hUpro 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), Alb 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗组上述 3 项水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率为 4.55%, 治疗组不良反应发生率为 3.03%。2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 肾炎安胶囊联合环磷酰胺治疗 NS 临床疗效较好, 能有效改善患者肾功能及凝血功能, 降低血清炎症反应。

【关键词】 肾病综合征; 肾炎安胶囊; 环磷酰胺; 肾功能指标; 炎症因子

【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 19-0104-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.020

Curative Effect Observe of Shenyan'an Capsules Combined with Cyclophosphamide on Nephrotic Syndrome and Its Effect on Serum Inflammatory Factors

CHEN Qiang, ZHENG Jianguo, WANG Donghai

Department of Nephrology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian Henan 463000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of Shenyan'an Capsules combined with Cyclophosphamide on nephrotic syndrome (NS) and its effect on serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 132 NS patients were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 66 patients in each group. The control group was treated with Cyclophosphamide, and the treatment group was additionally treated with Shenyan'an Capsules based on the treatment of the control group. Both groups were treated for one month. The clinical effects and incidence of adverse reactions in the two groups were observed in the two groups, and the coagulation indexes, including D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB), kidney function indexes, including serum creatinine (SCr), plasma albumin (Alb) and 24-hour urinary protein (24h Upro), and inflammatory factor indexes, including C-reactive protein (CRP),

【收稿日期】 2022-01-21

【修回日期】 2023-07-27

【基金项目】 2018 年度河南省医学科技攻关计划 (2018010034)

【作者简介】 陈强 (1980-), 男, 医学硕士, E-mail: 8870793@qq.com。

tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 83.33% in the control group and 95.45% in the treatment group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of D-D and FIB in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of D-D and FIB in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SCr and 24 hUpro in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the Alb levels were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the SCr and 24hUpro levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the Alb level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 4.55% in the control group and 3.03% in the treatment group, there being no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Shenyan'an Capsules combined with Cyclophosphamide has a good clinical effect on NS, which can effectively improve the kidney function and coagulation function, and reduce serum inflammatory responses.

Keywords: Nephrotic syndrome; Shenyan'an Capsules; Cyclophosphamide; Kidney function indexes; Inflammatory factors

肾病综合征(NS)是以肾小球基膜通透性增加伴肾小球滤过率降低等肾小球病变为主的一系列综合征^[1]。临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症,因该病发病复杂,患病死亡率高,严重威胁患者的生命健康^[2]。针对该疾病临床多采取环磷酰胺治疗,该药物是一种免疫抑制剂,具有细胞毒性作用,可抑制淋巴细胞转化为免疫母细胞,减轻免疫损伤,但长期使用不良反应较大^[3]。该病归属于中医尿浊、水肿范畴,认为其病位在肾,与脾关系密切,其中脾肾阳虚证属于常见证型之一,主要表现为肾失开合、脾失健运,体内水液滞留,治疗原则为温阳健脾、清热解毒、利湿消肿。肾炎安胶囊的主要组分为山牡荆,具有清热解毒、利湿消肿的功效。本研究采用肾炎安胶囊联合环磷酰胺治疗 NS,并分析其对血清炎性因子的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《肾脏病学》^[4]中 NS 诊断标准。大量蛋白尿,即 24 h 尿蛋白(24 hUpro)定量 > 3.5 g;低蛋白血症,即血浆白蛋白(Alb) < 30.0 g/L;出现不同程度水肿与高脂血症。

1.2 辨证标准 符合《中医病证诊断疗效标准》^[5]中脾肾阳虚证辨证标准。主症:腰膝酸软,面身浮肿,畏寒肢冷;次症:食少纳呆,面色㿔白,性欲减退,神疲乏力,舌质淡、舌体胖,脉沉细。

1.3 纳入标准 符合上述 NS 诊断标准及脾肾阳虚证辨证标准;依从性良好,且积极配合完成治疗;患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠期或哺乳期妇女;既往对本研究药物过敏;合并免疫系统疾病;伴有严重的心、肝、造血系统等障碍疾病。

1.5 一般资料 选取 2018 年 8 月—2020 年 8 月河南省驻马店市中心医院收治的 132 例 NS 患者,按随机数字表法分为治疗组及对照组各 66 例。对照组男 37 例,女 29 例;年龄 24~76 岁,平均 (44.68 ± 10.06) 岁;体质量 52~76 kg,平均 (69.28 ± 8.13) kg;CKD 分期:Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 33 例,Ⅲ期 22 例。治疗组男 39 例,女 27 例;年龄 25~77 岁,平均 (45.23 ± 10.14) 岁;体质量 54~78 kg,平均 (68.86 ± 8.05) kg;CKD 分期:Ⅰ期 14 例,Ⅱ期 32 例,Ⅲ期 20 例。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H32020857, 规格: 0.2 g)治疗, 与 100 mL 注射用 0.9% 氯化钠溶液混合后静脉滴注, 每次剂量 ≤ 0.8 g, 每月 1 次。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合肾炎安胶囊(广西梧州制药股份有限公司, 国药准字 Z45020435, 规格: 0.3 g)口服治疗, 每次 2 粒, 每天 3 次, 温水送服。

2 组均连续治疗 1 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①凝血指标。2 组治疗前后以凝固酶法测定血清纤维蛋白原(FIB)水平, 以免疫比浊法测定血清 D-二聚体(D-D)水平。②肾功能指标。收集 2 组治疗前后 24 h 尿液, 测定 24 hUpro 水平, 取空腹肘静脉血 5 mL, 取上清液, 采取全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, BS-350S 型)测定血肌酐(SCr)、Alb 水平。③血清炎症因子。利用酶联免疫吸附法测定 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-

6(IL-6)水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

④不良反应。观察记录 2 组在治疗过程中的不良反应事件, 包含肝功能异常、瘙痒、腹泻、皮疹。

3.2 统计学方法 应用 SPSS23.0 统计学软件进行分析处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]评定疗效标准。临床控制: 临床症状消失, Alb ≥ 35 g/L, 24 hUpro < 0.3 g; 显效: 症状改善, Alb 升高率 $> 40\%$, 24 hUpro 降低率 $> 50\%$; 好转: 症状部分缓解, 24 hUpro 降低率 $30\% \sim 50\%$, Alb 升高率 $20\% \sim 40\%$; 无效: 症状无改善, Alb 升高率 $< 20\%$, 24 hUpro 降低率 $< 30\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。对照组总有效率为 83.33%, 治疗组总有效率为 95.45%, 2 组总有效率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

例(%)

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效
对照组	66	16(24.24)	26(39.39)	13(19.70)	11(16.67)	55(83.33)
治疗组	66	26(39.39)	29(43.94)	8(12.12)	3(4.55)	63(95.45)
χ^2 值						5.114
P 值						0.024

4.3 2 组治疗前后凝血指标比较 见表 2。治疗前, 2 组 D-D、FIB 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 D-D、FIB 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 治疗组 D-D、FIB 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	D-D($\mu\text{g/mL}$)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66	2.58 $\pm$ 0.20	2.20 $\pm$ 0.12 ^①	4.10 $\pm$ 0.23	2.62 $\pm$ 0.14 ^①
治疗组	66	2.61 $\pm$ 0.18	1.12 $\pm$ 0.08 ^①	4.03 $\pm$ 0.18	1.86 $\pm$ 0.09 ^①
t 值		0.110	60.837	1.947	37.098
P 值		0.912	< 0.001	0.054	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后肾功能指标比较 见表 3。治疗前, 2 组各肾功能指标比较, 差异均无统计学意

义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 SCr、24 hUpro 水平均较治疗前下降, Alb 水平均较治疗前上升($P < 0.05$); 治疗组 SCr、24 hUpro 水平均低于对照组($P < 0.05$), Alb 水平高于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2 组治疗前后血清炎症因子比较 见表 4。治疗前, 2 组 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 治疗组上述 3 项水平均低于对照组($P < 0.05$)。

4.6 2 组不良反应发生率比较 治疗期间, 对照组出现肝功能异常 2 例, 瘙痒 1 例, 不良反应发生率为 4.55%; 治疗组出现腹泻、皮疹各 1 例, 不良反应发生率为 3.03%。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.648$, $P=0.208$)。

表3 2组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCr($\mu\text{mol/L}$)		Alb(g/L)		24 hUpro(g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66	123.62 $\pm$ 24.42	87.53 $\pm$ 16.52 ^①	18.32 $\pm$ 2.74	27.53 $\pm$ 3.68 ^①	6.68 $\pm$ 1.82	3.50 $\pm$ 0.91 ^①
治疗组	66	123.81 $\pm$ 24.50	69.68 $\pm$ 12.45 ^①	18.29 $\pm$ 2.68	33.52 $\pm$ 4.71 ^①	6.81 $\pm$ 1.85	2.48 $\pm$ 0.42 ^①
<i>t</i> 值		0.045	7.010	0.064	8.142	0.407	8.268
<i>P</i> 值		0.965	<0.001	0.949	<0.001	0.685	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表4 2组治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	66	26.79 $\pm$ 4.65	16.42 $\pm$ 3.10 ^①	196.62 $\pm$ 30.84	169.68 $\pm$ 25.37 ^①	123.92 $\pm$ 20.38	83.62 $\pm$ 15.30 ^①
治疗组	66	26.83 $\pm$ 4.74	12.79 $\pm$ 2.15 ^①	195.58 $\pm$ 30.77	115.12 $\pm$ 16.34 ^①	123.86 $\pm$ 20.34	65.60 $\pm$ 10.18 ^①
<i>t</i> 值		0.049	7.817	0.194	14.688	0.017	7.966
<i>P</i> 值		0.961	<0.001	0.847	<0.001	0.987	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

5 讨论

NS在我国发病率较高,目前临床对该病因尚未十分明确^[7]。有学者研究发现,继发性病多因药物或病毒性感染以及其他的疾病等因素引起^[8],NS常易出现感染或易复发的特征,从而严重降低患者生活质量。临床首选环磷酰胺作为治疗药物,是免疫抑制剂,具有细胞周期非特异性抑制作用,可通过抑制细胞增殖,阻断机体过度免疫过程,抑制免疫特异性炎症损伤,但久治不愈,会引起不同程度的不良反应。

中医学认为NS属本虚标实、虚实夹杂证^[9],病机为脾肾阳虚、水湿内停,肾与脾相互作用,若脾肾亏虚,则水之代谢紊乱,引起水肿,其中脾肾阳虚为关键病机,因此在治疗上应以温阳健脾、清热解毒、利湿消肿为主^[9]。肾炎安胶囊主要成分包含山牡荆、苍术、茯苓、白茅根、生晒参、菟丝子、枸杞子、金银花、蒲公英,其中山牡荆可理气止痛,活血化瘀;苍术燥湿健脾,祛风除湿;茯苓利水渗湿、健脾;白茅根凉血止血、清热利尿;生晒参补元气、复脉固脱、补脾;菟丝子滋养肝肾,可以固肾缩尿;金银花具有清热解毒、疏散风热、消痈散结,利尿通淋的作用;蒲公英清热解毒、消肿散结、利尿通淋^[10]。诸药合用,可清热解毒、利湿消肿,使血中热毒得清、血分瘀热得散。经现代药理研究表示,山牡荆具有扩张冠脉的作用,可增加冠

脉血流量,从而降低血压改善凝血功能。有学者研究发现,采取中西药治疗的患者总有效率高于常规西药组,肾功能及炎症因子指标优于常规西药组^[11];结合本研究与对照组比较发现,治疗组总有效率更高,证实肾炎安胶囊联合环磷酰胺治疗NS能提高其临床疗效;治疗组治疗后D-D、FIB水平均低于对照组,表示肾炎安胶囊联合环磷酰胺能优化NS患者凝血功能;治疗组治疗后SCr和24 hUpro水平均低于对照组,Alb水平高于对照组,说明肾炎安胶囊联合环磷酰胺能改善肾功能;治疗组治疗后CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组;2组不良反应发生率比较无明显差异,证实联合治疗能降低炎症因子水平,未明显增加不良反应,安全性较好。

综上,肾炎安胶囊联合环磷酰胺治疗NS临床疗效较好,能有效改善患者肾功能及凝血功能,降低血清炎症反应。

【参考文献】

- [1] LIN S P, ZHU F G, MENG J L, et al. Clinical features of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome and minimal change disease: a retrospective, cross-sectional study[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(2): 206-211.
- [2] YAMAMOTO R, IMAI E, MARUYAMA S, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) [J]. Clin Exp

- Nephrol, 2020, 24(6): 526-540.
- [3] 马丹, 高振宇. 贝前列素钠联合环磷酰胺治疗肾病综合征病人的短、中期随访研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3): 355-359, 362.
- [4] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 147-148.
- [6] 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: 164-166.
- [7] 李英琛, 庄克生, 隋志燕, 等. 健脾脱敏清络汤联合泼尼松片对肾病综合征型紫癜性肾炎患儿凝血功能及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(32): 3592-3596.
- [8] 王晶, 方柯南, 孙洁. 防己黄芪汤治疗小儿肾病综合征疗效及对患儿肾功能、凝血系统的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(9): 1183-1186.
- [9] 冯敬芳. 百令胶囊联合醋酸泼尼松对肾病综合征患者治疗作用探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 209-212.
- [10] 李斌, 李文魁, 王杰民, 等. 泼尼松加用防己黄芪汤治疗原发性肾病综合征疗效及对患儿肾功能、凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6): 936-938.
- [11] 屠晶晶, 郭旭, 王帅, 等. 泼尼松联合知柏地黄丸治疗对肾病综合征肾功能及炎症因子水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 355-357.

(责任编辑: 吴凌, 郭雨驰)