论著·桂药研究

槐杞黄联合参芎葡萄糖治疗特发性膜性肾病的疗效观察▲

商 华 温黎青 王芳芳 李建飞 关玉珍 闵 艳 刘蕾颖
(广西科技大学附属柳州市人民医院肾内科,柳州市 545006,E-mail: martial-art@163.com)

【摘要】 **目的** 观察槐杞黄颗粒联合参芎葡萄糖注射液治疗特发性膜性肾病的临床疗效及安全性。**方法** 将70例特发性膜性肾病患者随机分为两组(每组35例),对照组给予甲泼尼龙联合环磷酰胺方案治疗;治疗组在对照组治疗方案的基础上加用槐杞黄颗粒口服联合参芎葡萄糖注射液静脉滴注。分别于治疗3个月末、治疗6个月末比较两组患者的治疗效果、不良反应及并发症的发生率。**结果** 治疗3个月末两组临床疗效差异无统计学意义($P>0.05$),治疗6个月末治疗组疗效明显优于对照组($P<0.05$),6个月末治疗组不良反应及并发症发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 中药槐杞黄颗粒联合参芎葡萄糖注射液治疗特发性膜性肾病临床效果显著,且能减少不良反应及并发症的发生。

【关键词】 特发性膜性肾病;参芎葡萄糖注射液;槐杞黄颗粒;甲泼尼龙
【中图分类号】 R 692.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2014)05-0631-03
DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2014.05.24

Clinical Efficacy of Huaiqihuang Granule Combined with Shenxiong Glucose on Idiopathic Membranous Nephropathy

SHANG Hua, WEN Li-qing, WANG Fang-fang, LI Jian-fei, GUAN Yu-zhen, MIN Yan, LIU Lei-ying
(*Department of Nephrology, Liuzhou People's Hospital Affiliated to Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou* 545006, *China*)

【**Abstract**】 **Objective** To observe the clinical efficacy and security of Huaiqihuang granule combined with Shenxiong glucose injection on patients with idiopathic membranous nephropathy. **Methods** Senven patients with idiopathic membranous nephropathy were randomly divided into two groups, 35 cases in each group. The control group received methyl-prednisolone and cyclophosphamide regimen. The treatment group was given oral Huaiqihuang granule and intravenous Shenxiong glucose injection besides the therapy performed in the control group. The clinical efficacy, incidences of adverse reactions and complications were observed three and six months after treatment. **Results** Three months after treament, there was no significance difference in the clinical efficacy between two groups ($P>0.05$). The clinical efficacy in the treatment group were significantly better than that in the control group six months after treatment ($P<0.05$). The incidences of adverse reactions and complications in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Huaiqihuang granule combined Shenxiong glucose injection have significant clinical efficacy on patients with idiopathic membranous nephropathy, it can also reduce the incidences of adverse reactions and complications.

【**Key words**】 Idiopathic membranous nephropathy; Shenxiong glucose injection; Huaiqihuang granule; Methyl-prednisolone

膜性肾病(membranous nephropathy,MN)约占原发性肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)的20%~35%,是国内外常见的病理类型之一。根据病因,膜性肾病可分为特发性膜性肾病和继发性膜性肾病,病因未明者称为特发性膜性肾病。在膜性肾病中特发性膜性肾病约占2/3,继发性膜性肾病约占1/3;前者常见于中老年人,发病年龄为40~50岁。尽管膜性肾病在儿童中也偶有发现,但儿童患者比例仅为3%~5%,且儿童MN多为继发性膜性肾病,常与乙型肝炎病毒感染相关[1]。约80%成年特发性膜性肾病患者表现为肾病综合征,在这当中约有50%患者表现为持续的肾病综合征,通常单独使用糖皮质激素治疗无效,属于难治性肾病综合征,如不联合免疫抑制剂治疗,此类患者约有30%~40%在10年后进展为终末期肾病;另外,膜性肾病患者在肾病综合征持续存在的情况下静脉血栓的发生率可以高达40%,明显高于其他肾小球疾病患者。目前膜性肾病公认的治疗方法为甲泼尼龙+环磷酰胺方案,对于轻中度肾功能不全并存在大量蛋白尿的患者能够使蛋白尿明显下降并且保持肾功能稳定,但该方案约有66%的患者存

▲基金项目:广西医药卫生科研课题(Z2013652)
作者简介:商华(1978~),男,硕士,主治医师,研究方向:肾脏疾病。

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

在较严重的不良反应，如骨髓抑制、感染及出血性膀胱炎等。基于上述情况，我们在使用甲泼尼龙+环磷酰胺方案的基础上配合使用槐杞黄颗粒口服及参芎葡萄糖注射液静脉滴注治疗特发性膜性肾病，以评估中药治疗特发性膜性肾病的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入标准：(1) 肾穿刺活检确诊为特发性膜性肾病；(2) 尿蛋白 >3.5 g/24 h，血清白蛋白 <30 g/L，伴或不伴有血脂升高；(3) 曾使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、抗凝或肾穿前单独使用激素治疗6个月后病情无好转；(4) 临床表现为重度水肿；(5) 签署糖皮质激素及环磷酰胺治疗知情同意书。排除标准：(1) 各种继发性肾脏疾病；(2) 艾滋病、乙肝或丙肝病毒阳性者；(3) 肝功能异常、白细胞减少或免疫缺陷；(4) 消化道疾病、感染、糖尿病、恶性肿瘤、妊娠期妇女；(5) 全身出血倾向性疾病如血友病、特发性血小板减少性紫癜；(6) 血肌酐 >352 μmol/L 或弥漫性肾小球硬化、广泛肾间质纤维化。

依照以上标准，选择2012年1月至2013年12月在我院住院治疗的特发性膜性肾病患者共70例。利用随机数字表法患者随机分为治疗组和对照组，每组35例，两组患者年龄、性别、尿蛋白、血清白蛋白、肾功能、血脂水平等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。见表1。

表1 两组基线水平比较

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	24h尿蛋白定量(g)	血浆白蛋白(g/L)	血清肌酐(μmol/L)	肾小球滤过率(ml/min)	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)
		男	女							
对照组	35	20	15	42.6±13.8	5.7±0.5	14.6±2.8	108.3±13.0	98.8±6.0	3.58±0.92	7.20±1.17
治疗组	35	19	16	45.2±10.6	5.5±0.6	14.4±2.7	107.7±14.9	98.3±4.6	3.27±0.69	7.08±1.18
$t(\chi^2)$值		0.058		0.019	1.266	0.261	0.163	4.404	1.556	0.124
P值		0.810		0.985	0.210	0.795	0.871	0.687	0.427	0.671

1.2 治疗方法 两组患者均给予低盐优质蛋白饮食，同时口服ACEI类药物，不使用对凝血功能有影响的药物。对照组：第1个月、3个月、5个月初给予甲泼尼龙1 g静脉滴注，连续3 d，隔天口服醋酸泼尼松0.5 mg/kg；第2个月、4个月、6个月口服环磷酰胺2 mg/(kg·d)。治疗组：在对照组治疗方案的基础上口服槐杞黄颗粒(江苏启东盖天力药业，生产批号：20120512；20130823) 10 g，2次/d，同时给予参芎葡萄糖注射液(规格100 ml，盐酸川芎嗪100 mg，丹参素20 mg，葡萄糖5 g，上海景峰制药有限公司，生产批号：20120417；20130731) 200 ml每月静脉滴注14 d。

1.3 观察指标 (1) 分别于治疗3个月末、6个月末评价疗效：① 完全缓解：水肿消退，尿蛋白定量 <0.3 g/24 h，血清蛋白 >35 g/L，肾功能好转或无变化；② 部分缓解：水肿减轻，尿蛋白定量 ≤3.5 g/24 h或尿蛋白定量下降 >50%，血清白蛋白 >30 g/L；③ 未缓解：水肿无改善，尿蛋白定量下降 <50%，血清白蛋白 <30 g/L，肾功能恶化。(2) 两组药物不良反应及并发症发生情况。

1.4 统计学分析 采用SPSS 16.0统计软件包进行分析，计量资料比较采用t检验，计数资料比较采用χ^2检验，等级资料比较采用秩和检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效评价 在随访过程中对照组中失访2例，治疗组对照组失访1例，治疗3个月末两组临床治疗效果差异无统计学意义($u=-0.295$，$P=0.768$)；治疗6个月末两组治疗效果比较，治疗组效果显著优于对照组($u=-2.524$，$P=0.012$)，见表2。

表2 治疗3个月末、6个月末两组临床治疗效果比较(n,%)

组别	n	3个月末			6个月末		
		完全缓解	部分缓解	未缓解	完全缓解	部分缓解	未缓解
对照组	33	2(6.06)	5(15.15)	26(78.79)	7(21.21)	6(18.18)	20(60.61)
治疗组	34	9(26.47)	9(26.47)	16(47.06)	11(32.35)	15(44.12)	8(23.53)

2.2 不良反应比较 治疗6个月末，对照组出现肺部感染3例，肝功能损害2例，白细胞减少3例及肝脏门静脉血栓形成1例；而治疗组仅1例出现肺部感染及1例白细胞减少，治疗组不良反应发生率显著低于对照组($\chi^2=5.584$，$P=0.018$)。

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨 论

特发性膜性肾病是引起成原发性肾病综合征最常见的病理学类型，也是导致成人终末期肾衰竭的主要肾小球疾病之一。光镜下特发性膜性肾病以肾小球脏层上皮细胞下免疫复合物弥漫性沉积、肾小球基底膜增厚伴“钉突”形成，引起肾小球毛细血管壁弥漫性增厚，但不伴有细胞增生为病理特征的肾小球疾病。免疫荧光检查可见 IgG 呈颗粒状沿肾小球毛细血管袢分布，多数患者可伴有补体 C3 沉积。在我院近年收治的肾病综合征患者中，约 30% 患者肾穿刺活检病理结果均为膜性肾病且未找到引起肾病综合征的病因。相当一部分患者在使用一般保守方法治疗后或在基层医院单独使用激素治疗后出现蛋白尿增加、血清白蛋白持续下降、水肿加重的现象，表现为难治性肾病综合征。在经典的特发性膜性肾病的治疗方案中，KDIGO（改善全球肾脏病预后组织）指南推荐且有循证医学证据的主要为 Ponticelli 提出的甲泼尼龙 + 环磷酰胺方案[3]，亦称意大利改良方案，但环磷酰胺在使用过程中易出现骨髓抑制、肝功能损害、出血性膀胱炎、脱发等不良反应。激素和环磷酰胺两种免疫抑制剂联合使用往往削弱了机体免疫功能而导致患者罹患感染的概率大大增加；另外，激素的使用和膜性肾病本身容易导致深静脉血栓的形成，这些都是我们临床治疗过程中碰到的难题。

中西医结合治疗肾病综合征的疗效明显优于单纯西医治疗，这在临床上已经是一个不争的事实。肾病综合征的中医辨证多有脾肾气虚及淤血证候，治以益气养阴，健脑补肾为主。槐杞黄颗粒是由槐耳菌丝体发酵物，配伍中药枸杞子、黄精而组成；主要成分槐耳富含槐耳菌质多糖为活性很高的生物反应调节剂，有抑制肿瘤细胞生长、加快肿瘤细胞的凋亡和坏死；调节增强机体免疫功能、调养滋补身体功效。而枸杞的药理研究表明在体外该药物能够抑制癌细胞生长，同时有促进免疫细胞活性、改善机体免疫功能的作用[4]。《本草疏经》内有记载“枸杞子润而滋补，兼能退热，而专于补肾、润肺、生津、益气，为肝肾真阴不足、劳乏内热之要药。黄精补中益气，润心肺，强筋骨，其主要成分为黄精多糖，试验中能明显增加小鼠胸腺和脾脏重量，促进吞噬细胞功能，使白细胞数量增加，从而调节免疫功能，具有一定的抗菌和抗病毒作用，对防治感染有利。国内有研究表明，槐杞黄颗粒辅助治疗儿童肾病综合征，可以减少蛋白尿，提高血清白蛋白水平[5]。在本研究中，加用槐杞黄颗粒的治疗组与单独使用甲泼尼龙联合环磷酰胺方案的对照组相比较，治疗 3 个月末两组临床疗效差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗 6 个月末治疗组效果明显优于对照组（$P<0.05$），提示在原有甲泼尼龙联合环磷酰胺治疗方案的基础上再配合中药槐杞黄颗粒能够增加特发性膜性肾病的缓解率，槐杞黄颗粒与激素、环磷酰胺等免疫抑制剂合用对该病的具有协同作用，这可能与槐杞黄颗粒的免疫调节作用密切相关。治疗 6 个月末回访，对照组共出现 3 例肺部感染、2 例肝功能损害、3 例白细胞减少及 1 例肝脏门静脉血栓形成；而治疗组仅出现 1 例肺部感染及 1 例白细胞减少；治疗组的不良反应及并发症发生率显著低于对照组（$P<0.05$）。

膜性肾病患者，特别是在肾病综合征临床表现持续存在的情况下，静脉血栓形成的发生率可以高达 40%，明显高于其他肾小球疾病。参芎葡萄糖注射液主要成分为丹参素和盐酸川芎嗪，动物实验及临床试验证实，丹参素和盐酸川芎嗪具有抗血小板聚集，降低全血粘度、血浆粘度，使红细胞电泳时间加快，对抗红细胞聚集，改善微循环的作用[6]。因此在膜性肾病患者的治疗中加入参芎葡萄糖静脉滴注能有效的防止血栓的形成，而槐杞黄颗粒中成分黄精的促进吞噬细胞功能、增多白细胞数量作用对防止环磷酰胺的骨髓抑制副作用的产生及预防肺部感染的发生起到了一定的作用[7]。

本研究表明，与传统单用免疫抑制剂治疗相比，传统疗法配合槐杞黄颗粒和参芎葡萄糖注射液可提高特发性膜性肾病的缓解率，减少不良事件及并发症的发生率，从而在治疗当中获得更好的治疗效果及更高的安全性。

参 考 文 献

[1] 章友康. 特发性膜性肾病的诊断治疗进展[J]. 内科急危重杂志，2012，18（2）：118－119.

[2] 陈香美. 临床诊疗指南·肾脏病学分册[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：33－34.

[3] 邢昌赢. KDIGO 指南解读：特发性膜性肾病治疗[J]. 中国实用内科杂志，2012，12（32）：928－931.

[4] 于 宏. 枸杞子的化学成分与生物活性[J]. 国外医药（植物药分册），2007，22（2）：51－54.

[5] 冯仕品，谢 敏，王 莉，等. 槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗小儿原发性肾病综合征的临床研究[J]. 四川医学，2011，32（12）：1 870－1 872.

[6] 黄志清，路 杰，麦伟民. 参芎葡萄糖注射液治疗肾病综合征疗效观察及对血液流变学的影响[J]. 北京中医药大学学报. 中医临床版，2008，15（4）：10－11.

[7] 叶任高，李幼姬，刘冠贤. 临床肾脏病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：165.

（收稿日期：2014－01－17 修回日期：2014－03－11）

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net