

贞莲益肾片联合来氟米特治疗慢性肾病蛋白尿的临床回顾性研究

彭家清

摘要 **目的** 观察贞莲益肾片与来氟米特联合治疗对慢性肾病蛋白尿的临床疗效和安全性,探讨治疗肾性蛋白尿的有效方案。**方法** 采用回顾性病例对照研究,200 例慢性肾病患者分为 A 组(对照组)82 例和 B 组(研究组)118 例,两组常规治疗相同:低盐、低蛋白饮食、控制感染、控制血压等。A 组口服厄贝沙坦,B 组联合贞莲益肾片与来氟米特治疗。治疗期间及治疗前后,监测血常规、24h 尿量、24h 尿蛋白定量、血浆白蛋白和肝肾功能的等方面的差异及药物治疗的不良反应发生情况,6 个月后行疗效和安全性的评价。**结果** B 组治疗后 24h 尿量明显增加,有统计学差异($P < 0.01$);24h 尿蛋白减少有统计学差异($P < 0.01$);血浆白蛋白增加有统计学差异($P < 0.05$);研究组临床总有效率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 贞莲益肾片联合来氟米特治疗慢性肾病蛋白尿能明显减少尿蛋白。

关键词 贞莲益肾片 来氟米特 蛋白尿 肾脏保护

[中图分类号] R98

[文献标识码] A

Retrospective Study of the Curative Effect of Combination use of Zhen Lian Yi Shen Pian and Leflunomide in the Treatment of Nephrotic Proteinuria. Peng Jiaqing, The Center Hospital of Jingzhou Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Hubei 434020, China

Abstract **Objective** To observe the efficacy and safety of combination use of Zhen Lian Yi Shen Pian and leflunomide in initial treatment of nephrotic proteinuria, and evaluate the value of the therapy for the treatment of nephrotic proteinuria. **Methods** Two hundred patients with chronic kidney disease were divided into groups A (contrast group) and B (treatment group). The conventional treatment of the two groups was the same: low-salt, low-protein diet, controlling infection and controlling blood pressure, *et al.* Group A, consisting of 82 patients were treated with Irbesartan, and group B, consisting of 118 patients were treated with Zhen Lian Yi Shen Pian and leflunomide treatment everyday. During the treatment, before and after treatment, the blood, 24h urine excretion, 24h urine protein quantity, serum albumin levels, hepatic and renal functions were detected, and the efficacy and safety were evaluated six months later. **Results** 24h urine excretion was significantly increase ($P < 0.01$), 24h urine protein excretion was significantly reduced ($P < 0.01$) and albumin was significantly increase ($P < 0.05$) by Zhen Lian Yi Shen Pian and leflunomide treated. The total remission rates of the treated group were significantly superior to those of the controlled group ($P < 0.05$). **Conclusion** Proteinuria could be reduced in glomerular disease by Zhen Lian Yi Shen Pian and leflunomide treated.

Key words Zhen Lian Yi Shen Pian; Leflunomide; Proteinuria; Renoprotection

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)均存在轻重不一的蛋白尿,而蛋白尿被认为既是肾小球损伤的标志,也是肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)病情发展最重要的独立危险因素,与肾损伤息息相关^[1,2]。如何消除蛋白尿、保护肾功能、延缓慢性肾病的进展,是目前中西医研究的方向。笔者回顾性分析了 CKD 治疗时,在常规治疗基础上加用贞莲益肾片联合来氟米特,发现具有明显减少蛋白尿的作用,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:全部病例选自笔者医院 2009 年 6 月~2012 年 12 月收治的门诊及住院患者,共 200 例。其中男性 152 例,女性 48 例;患者年龄 18~65 岁,平均年龄 30.2 ± 12.8 岁;原发病均为慢性肾小球肾炎,所有患者临床表现均符合美国 NKF-K/DOQI 关于 CKD 定义的诊断标准^[3]。两组患者性别、年龄、肾脏病程、合并高血压例数、尿蛋白、血清白蛋白水平等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 入选标准:① 24h 尿蛋白定量 $< 3.0 \text{ g/L}$;② 血肌酐(Scr) $\leq 350 \mu\text{mol/L}$;③ 血压 $\leq 180/110 \text{ mmHg}$ 。

3. 排除标准:入选患者均排除各种继发性肾脏病、肝功能异常、白细胞减少、严重感染、孕妇或哺乳期妇女,对本药过敏

以及近 3 个月曾接受其他免疫抑制剂治疗者。

4. 治疗方法:本研究为回顾性病例对照研究,根据接受的治疗方案不同将患者分成两组,两组常规治相同:低盐、低蛋白饮食,控制感染;合并高血压者口服长效钙拮抗剂控制血压。一组(对照组)口服厄贝沙坦 75mg,每日 1 次(安徽环球药业股份有限公司生产,商品名:若朋)。另一组(研究组)贞莲益肾片(组方:早连草 15g、女贞子 15g、益母草 30g、丹参 15g、川芎 15g、当归 15g、黄芪 60g、知母 20g、地骨皮 15g、白茅根 30g、车前子 30g、泽泻 20g、全蝎 2g 组成,由笔者医院中药制剂室制成浸膏片,每片含生药 0.4g,5 片,口服,每日 3 次)联合来氟米特(爱若华,苏州长征-欣凯制药有限公司)口服,负荷剂量 20mg/d,每天 3 次后,改为 10mg/d 维持治疗(顿服)。治疗随防均达 6 个月。

5. 观察指标:观察治疗前后 24h 尿蛋白定量、尿量、Scr、血蛋白白蛋白(Alb)、肝功能、血常规的变化,同时观察记录治疗中出现的不良反应。

6. 疗效标准:①显效:治疗后 24h 尿蛋白定量和治疗前比较下降 $\geq 75\%$;②有效:治疗后 24h 尿蛋白定量和治疗前比较下降 $\geq 50\%$;③好转:治疗后 24h 尿蛋白定量和治疗前比较下降 $\geq 25\%$;④无效:治疗后 24h 尿蛋白定量和治疗前比较下降 $< 25\%$ 或者有所升高。

7. 统计学方法:采用 SPSS 11.0 统计软件包进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组疗效比较:治疗前后两组总疗效率比较, $P < 0.05$ 。研究组治疗后 1 个月、3 个月、6 个月总有效率分别为 89.8%、91.5%、94.1%,与对照组同期分别比较有统计学意义。研究组治疗的总有效率也高于我们既往单一使用贞莲益肾片(原名肾灵 I 号)所观察到的减少蛋白尿总有效率(85.5%),说明贞莲益肾片联合来氟米特治疗 CKD 蛋白尿有相加作用^[4]。故研究组临床疗效优于对照组(表 1)。两组治疗前后 24h 尿蛋白定量、尿量,Scr、Alb 的变化见表 2。从表 2 中可看出 24h 尿量及 24h 尿蛋白定量分别随疗程的延长有逐渐增加及减少,Alb 在研究组第 1 个月结束时改变不明显显,在第 3 个月、第 6 个月结束时提升明显,与对照组比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

分组	n	时间	显效	有效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	82	治疗后 1 个月	10	17	2	53	35.4
		治疗后 3 个月	12	14	4	52	36.6
		治疗后 6 个月	13	16	3	50	39
研究组	118	治疗后 1 个月	36	42	28	12	89.8 [△]
		治疗后 3 个月	43	44	21	10	91.5 [△]
		治疗后 6 个月	48	45	18	7	94.1 [△]

与对照组比较,[△] $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后各指标的变化情况($\bar{x} \pm s$)

分组	时间	24h 尿量(ml)	24h 尿蛋白(g)	Scr(μ mol/L)	Alb(g/L)
对照组	治疗前	1018 $\pm$ 80	1.27 $\pm$ 0.58	86.20 $\pm$ 13.20	25.96 $\pm$ 3.18
	治疗后 1 个月	1120 $\pm$ 69	1.09 $\pm$ 0.49	85.43 $\pm$ 12.20	26.66 $\pm$ 3.32
	治疗后 3 个月	1321 $\pm$ 72	0.98 $\pm$ 0.51	80.87 $\pm$ 10.59	27.35 $\pm$ 3.21
	治疗后 6 个月	1402 $\pm$ 78	0.55 $\pm$ 0.16	82.50 $\pm$ 14.70	26.07 $\pm$ 2.99
研究组	治疗前	1020 $\pm$ 98	1.30 $\pm$ 0.68	97.95 $\pm$ 13.65	26.46 $\pm$ 3.13
	治疗后 1 个月	1200 $\pm$ 76	1.05 $\pm$ 0.32	95.35 $\pm$ 11.20	27.32 $\pm$ 3.32
	治疗后 3 个月	1308 $\pm$ 97	0.93 $\pm$ 0.36	94.56 $\pm$ 10.32	30.56 $\pm$ 3.87
	治疗后 6 个月	1580 $\pm$ 102 [▲]	0.36 $\pm$ 0.10 [▲]	86.75 $\pm$ 14.62	34.12 $\pm$ 3.68 [△]

研究组治疗前后比较,[▲] $P < 0.01$,[△] $P < 0.05$;与对照组比较,[▲] $P = 0.000$,[△] $P = 0.000$

2. 不良反应 6 个月末统计:研究组 118 例中发生肝功酶学改变(ALT 升高均在正常值的 2 倍以内)2 例,白细胞计数减少(均不低于 $3.0 \times 10^9/L$)2 例,均表现为一过性异常,经对症治疗后缓解,未影响继续

用药。对照组有 3 例患者因血压低而退出,视为无效纳入统计。

讨 论

CKD 病程迁延不愈,蛋白尿持续难消,长期持续

蛋白尿会加重肾病进展。即使当今医疗水平显著提高,然而其疗效并不理想。深入探讨高效、价廉、便于推广的治疗方法势在必行。笔者在常规治疗的基础上加用贞莲益肾片联合来氟米特治疗,与常规治疗 + 厄贝沙坦作为对照组进行回顾性比较研究,结果提示,研究组治疗 6 个月后患者 24h 尿量明显增加 ($P < 0.01$), 24h 尿蛋白定量明显降低 ($P < 0.01$) 及血浆白蛋白上升 ($P = 0.000$)。研究组临床总有效率高 于对照组 ($P < 0.05$)。

来氟米特是一种新型相对低毒的小分子免疫抑制剂,临床上已广泛应用于风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及肾脏移植等,不良反应低,耐受性好,相对较为安全^[5,6]。其可通过多种途径调解免疫反应:①能选择性、可逆性抑制嘧啶合成的限速酶——二氢乳酸脱氢酶活性,从而可以抑制嘧啶核苷酸合成,进而影响到 RNA 和 DNA 的合成,减少免疫球蛋白的产生^[7];②抑制 B 淋巴细胞的增殖,减少抗体生成及免疫复合物在肾小球的沉积^[8];③抑制中性粒细胞的趋化和表达及阻断 NF- κ B 的活化,从而减少抗体生成及炎症反应因子的产生而发挥抗炎作用^[9,10]。故近年来来氟米特广泛用于狼疮性肾炎和原发性肾病综合征等疾病的治疗,可明显减轻蛋白尿和肾脏的炎细胞浸润,逆转肾小球的病理改变。本研究也观察到来氟米特对减少尿蛋白和提高血浆白蛋白的疗效较好。

中医认为,CKD 常见证候是以脾肾不足、气阴两虚为主要机制。肾阴亏损,水不涵木,可致肝阴不足。脾肾俱虚又致脏腑功能失调,从而生湿化热,气滞血瘀。若外感风热或外邪入里化热,热邪与水湿相互蕴结,则可出现湿热证候。因此,CKD 常是本虚标实、邪实夹杂,尤其是湿热、风热、瘀血之邪是蛋白尿病程迁延、反复难愈的重要原因。贞莲益肾片为中药复方制剂,由 10 余种中药组成。方中丹参、川芎、益母草、白茅根、车前子、泽泻活血化瘀、利尿消肿、凉血补血,协调阴阳,使脏腑气血恢复平衡。黄芪作为传统中药具有补气升阳、益气固表、益气生血、利尿消肿的作用,而从现代药理研究观察,黄芪具有扩张血管、增加肾血流量及利尿作用,还能抑制激活的肾小球系膜细胞增殖,减少尿蛋白。故笔者在本方中重用黄芪。

本研究观察到治疗组患者尿蛋白水平随时间的

延长下降愈明显,且下降程度高于对照组,而对照组仅在治疗 3 个月后才出现明显下降,提示单纯厄贝沙坦治疗 CKD 疗程较长,贞莲益肾片和来氟米特联合治疗可缩短疗程,提高临床疗效。研究组发生不良反应 4 例,2 例肝功能异常,2 例白细胞计数减少,均为一过性,未影响治疗。对照组发生低血压 3 例而退出。

结果表明,贞莲益肾片加来氟米特能有效消除或减少患者的蛋白尿,且无激素及其他免疫抑制样的不良反应。二者联用取其之长,共同发挥作用,可用于激素和其他免疫抑制无效或效果差的肾病蛋白尿患者的治疗,且不良反应小,应用安全,是 CKD 的一种较好治疗方法,有利于保护肾功能、延缓肾病进展。

参考文献

- 1 Levey AS, Catran D, Friedman A, *et al.* Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(2): 205 - 226
- 2 Shona M, Mark S, Mac G, *et al.* Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein - creatinine ratio versus albumin - creatinine ratio [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010, 25(9): 2991 - 2996
- 3 Levey AS, Atkins R, Coresh J, *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from kidney disease improving global outcomes [J]. *Kidney Int*, 2007, 72: 247 - 259
- 4 彭家清, 彭姝. 肾灵 I 号治疗慢性肾小球肾炎的疗效观察 [J]. *中国药师*, 2006, 9(11): 1036 - 1037
- 5 磨红, 赵志权, 宁燕虹, 等. 来氟米特与环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的对比研究 [J]. *广西医学*, 2010, 32(6): 668 - 670
- 6 Hail NJ, Chen P, Bushman LR. Teriflunomide (leflunomide) promotes cytostatic, antioxidant, and apoptotic effects in transformed prostate epithelial cells: evidence supposing a role for teriflunomide in prostate cancer chemoprevention [J]. *Neoplasia*, 2010, 12(6): 464 - 475
- 7 胡海云, 王瑞, 石明. 小剂量来氟米特治疗难治性肾病综合征的研究. *中国药师*, 2010, 13(2): 265 - 267
- 8 孙海鸥, 胡伟新, 谢红浪, 等. 弥漫增生型狼疮性肾炎的远期预后 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2008, 17(3): 216
- 9 张红, 杨章群. 来氟米特的作用机制及其在肾脏病中的应用 [J]. *中国药业*, 2008, 17(1): 63 - 64
- 10 刘雪梅, 王丽. 来氟米特治疗难治性肾病综合征 [J]. *华西医学*, 2010, 25(6): 1138 - 1140

(收稿日期: 2013 - 08 - 27)

(修回日期: 2013 - 10 - 23)