

雷公藤多苷联合小剂量激素 治疗特发性膜性肾病的疗效及其对患者血清 ET- I 水平的影响

高世平¹, 王莉², 姚恬²

(1. 榆林市府谷县人民医院综合内科, 陕西 榆林 719400;

2. 西安交通大学第二附属医院肾病内科, 陕西 西安 710004)

【摘要】目的 探讨雷公藤多苷联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病(IMN)的有效性和安全性, 以及其对患者血清内皮素- I (ET- I) 水平的影响。**方法** 选择府谷县人民医院和西安交通大学第二附属医院于 2013 年 1 月至 2016 年 6 月期间收治的 IMN 患者 52 例为研究对象, 根据随机数表法将患者分为观察组和对照组, 每组 26 例, 对照组予抗血小板等常规治疗, 观察组在此基础上联合雷公藤多苷及小剂量激素治疗, 疗程 1 年。比较两组患者治疗前及治疗 1 年后的血肌酐、血清白蛋白(ALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、24 h 尿蛋白、ET- I 等生化指标的变化, 并比较临床疗效。**结果** 治疗后, 观察组患者的血清 ALB 为(36.7±6.4) g/L, 明显高于对照组的(27.9±4.4) g/L, ET- I、24 h 尿蛋白、TC、TG 水平分别为(42.5±9.3) pg/mL、(1.3±0.4) g、(6.2±2.1) mmol/L、(1.7±0.4) mmol/L, 明显低于对照组的(50.6±10.5) pg/mL、(3.7±1.9) g、(8.4±2.4) mmol/L、(2.3±0.8) mmol/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者治疗后血肌酐水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的治疗总有效率为 92.31%, 明显高于对照组的 69.23%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 雷公藤多苷联合小剂量激素治疗 IMN 可有效改善患者的临床症状体征及内皮细胞功能, 提高临床疗效, 且具有较好的用药安全性。

【关键词】 特发性膜性肾病; 雷公藤多苷; 糖皮质激素; 肾病综合征

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3284-03

Clinical effects of tripterygium glycosides combined with low dose of hormone on serum ET-I in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. GAO Shi-ping¹, WANG Li², YAO Tian². 1. Department of General Internal Medicine, Fugu County People's Hospital, Yulin 719400, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710004, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of tripterygium glycosides combined with low dose hormone in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 52 patients with IMN, who were treated in Fugu County People's Hospital and Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University from January 2013 to June 2016, were selected and divided into the observation group ($n=26$) and the control group ($n=26$) according to random number method. The control group received antiplatelet therapy, and the observation group was treated with tripterygium glycosides combined with low-dose hormone therapy based on the treatment of the control group, for one year. The changes of biochemical indexes such as serum creatinine, serum albumin (ALB), tripterygium glycosides (TG), total cholesterol (TC), 24 h urinary protein were compared before and after one year of the treatment. **Results** After the treatment, ALB was (36.7±6.4) g/L in the observation group versus (27.9±4.4) g/L in the control group; the levels of ET- I, 24 h urinary protein, TC and TG in the observation group were (42.5±9.3) pg/mL, (1.3±0.4) g, (6.2±2.1) mmol/L, (1.7±0.4) mmol/L, respectively, which were obviously lower than corresponding (50.6±10.5) pg/mL, (3.7±1.9) g, (8.4±2.4) mmol/L, (2.3±0.8) mmol/L in the control group ($P<0.05$); there was no significant difference in serum creatinine between the two groups ($P>0.05$); the total efficiency of the observation group was 92.31%, which was significantly higher than 69.23% of the control group ($P<0.05$); there was no significant difference between the two groups in adverse reaction rate ($P>0.05$). **Conclusion** Tripterygium glycosides combined with low dose of hormone can effectively improve the clinical symptoms, signs and endothelial cell function of the patients in the treatment of IMN, and increase the clinical efficacy and endothelial cell function, which also has good drug safety.

【Key words】 Idiopathic membranous nephropathy (IMN); Tripterygium glycosides (TG); Glucocorticoid; Nephrotic syndrome

膜性肾病是成人肾病综合征最常见的病理类型之一, 临床上常常表现为水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症及高脂血症, 部分未能找到明确病因的患者被称为

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)^[1]。IMN 病情及预后均存在较大差异, 25%~50% 的患者可以自发缓解, 但也有 30% 的患者可在 10 年内

进展至终末期肾脏病^[2],因此本病也缺乏标准的治疗方案。雷公藤多苷是中药雷公藤的一种提取物,临床上发现具有较好的免疫抑制作用^[3]。近年来,笔者应用雷公藤多苷联合小剂量激素治疗IMN取得了较好的临床疗效,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择府谷县人民医院和西安交通大学第二附属医院于2013年1月至2016年6月期间收治的IMN患者52例为研究对象,其中男性31例,女性21例,年龄18~72岁。纳入标准:①年龄 \geq 18岁;②符合肾病综合征诊断标准^[4];③肾穿刺活检病理检查确诊为特发性膜性肾病;④肾功能在正常范围;⑤同意纳入本研究并签署知情同意书。排除标准:①糖尿病肾病、狼疮性肾炎、乙肝相关性肾病、肿瘤相关性肾病等各种继发性肾脏病引起的肾病综合征;②合并心力衰竭、严重感染、恶性肿瘤、糖尿病、胃溃疡、严重的骨质疏松及肝功能异常者;③合并慢性乙型肝炎、丙型肝炎者;④妊娠、哺乳期妇女。根据随机数表法分为观察组和对照组,每组26例,其中观察组中男性16例,女性10例,年龄平均(47.6 \pm 14.2)岁,病程平均(2.2 \pm 0.5)个月,24 h尿蛋白(6.3 \pm 2.6) g;对照组中男性15例,女性11例,年龄平均(46.4 \pm 13.6)岁,病程平均(2.4 \pm 0.7)个月,24 h尿蛋白(5.8 \pm 2.9) g。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均根据血压应用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂(ACEI/ARB)降尿蛋白治疗,同时予他汀药物、双嘧达莫调脂及抗血小板治疗,对血白蛋白(ALB)小于20 g/L的患者予低分子肝素钠抗凝治疗。观察组患者在此基础上联合应用雷公藤多苷和强的松治疗,用法:强

的松起始剂量为30 mg/d,用法:口服,8周后开始减量,约每4周减5 mg/d,减至5~10 mg/d时应用此剂量维持治疗。雷公藤多苷的起始剂量为120 mg/d,用法:分3次口服,3个月后减量至60 mg/d。两组患者总疗程均为1年。

1.3 观察指标 ①治疗1年后进行疗效评价,观察两组患者治疗前后血肌酐、血清ALB、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、24 h尿蛋白等生化指标,并判断临床疗效。②观察两组并发症发生情况及药物不良反应,如胃肠道反应、感染、肾功能进展(血肌酐升高 $>50\%$)、肝功能损害(血清谷丙转氨酶 $>$ 正常参考值上限的2倍)、血白细胞减少、血糖升高等。

1.4 疗效判断标准 完全缓解指治疗后水肿消退,血清ALB >35 g/L,24 h尿蛋白 <0.2 g;部分缓解则指患者治疗后水肿明显减轻,24 h尿蛋白在0.2~3.4 g,血清ALB在30~35 g/L;无效则指治疗后达不断上述标准甚至病情进展、恶化者。其中总有效率=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的生化指标比较 治疗1年后,两组患者的血清ALB均较治疗前明显提高,ET-1、24 h尿蛋白、TC、TG水平均较治疗前明显下降均且观察组上述指标明显优于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后血肌酐水平与治疗前比较,及治疗后两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后的生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	血清ALB(g/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	24 h尿蛋白(g)	血肌酐(μ mol/L)	ET-1(pg/mL)
观察组	26	治疗前	21.4 \pm 3.3	3.7 \pm 1.3	12.7 \pm 4.1	6.3 \pm 2.6	88.7 \pm 18.6	65.3 \pm 14.6
		治疗后	36.7 \pm 6.4 ^a	1.7 \pm 0.4 ^a	6.2 \pm 2.1 ^a	1.3 \pm 0.4 ^a	90.2 \pm 23.4	42.5 \pm 9.3 ^a
		t 值	10.834	4.253	9.236	10.584	1.058	5.829
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05
对照组	26	治疗前	22.8 \pm 3.9	3.6 \pm 1.2	13.1 \pm 4.3	5.8 \pm 2.9	91.3 \pm 18.9	64.9 \pm 16.3
		治疗后	27.9 \pm 4.4	2.3 \pm 0.8	8.5 \pm 2.2	3.7 \pm 1.9	93.5 \pm 20.7	50.6 \pm 10.5
		t 值	7.628	2.573	5.367	3.089	0.561	4.387
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者的临床疗效比较 治疗1年后,观察组完全缓解10例,部分缓解14例,无效2例,治疗有效率为92.31%,对照组完全缓解5例,部分缓解13例,无效8例,治疗有效率为69.23%,观察组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.457$, $P<0.05$)。

2.3 两组患者的不良反应比较 观察组患者治疗期间发生恶心呕吐3例,肝功能损害2例,感染1例,

肾功能进展1例,血糖升高1例,不良反应发生率为30.77%,对照组发生恶心呕吐2例,感染2例,肾功能进展1例,不良反应发生率为19.23%,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.923$, $P>0.05$)。

3 讨论

特发性膜性肾病多发于中老年人群,其高峰发病年龄段为40~50岁。本病主要以肾病综合征起病,病

理特征为肾小球基底膜增厚及免疫复合物在上皮细胞下弥漫性沉积。本病的病因并不明确,多项随访研究均发现本病存在自发缓解和肾功能逐渐恶化两种倾向,严重者可进展至终末期肾病或者因相关并发症而死亡^[5]。因此,虽然目前认为本病部分病程呈良性,但是对于具有大量蛋白尿、男性、老年以及肾小球滤过率降低等高危因素的患者,仍应给予积极的治疗措施^[6]。IMN 目前尚缺乏标准、统一的治疗方案,糖皮质激素是临床上治疗膜性肾病最经典的一线药物,且对其治疗机制研究较为深入,但是循证学证据证明单纯应用糖皮质激素治疗 IMN 是无效的,不影响病程的进展^[7]。临床上多采用糖皮质激素联合细胞毒性药物或者新型免疫抑制剂(如他克莫司、环孢素等)进行治疗,不过他克莫司、环孢素费用昂贵,并且有不同程度的不良反应^[8],因而在临床上很难推广。

雷公藤多苷是中药雷公藤的主要有效成分,研究表明其具有明确的抗炎和免疫抑制功效,广泛应用于炎症及免疫性疾病的治疗^[9]。IMN 的发生发展与抗体介导的免疫反应关系密切,研究证明雷公藤多苷可以非选择性的抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,即高效的抑制细胞免疫和体液免疫。此外,刁金因等^[10]研究指出,雷公藤多苷可以显著降低糖尿病肾病患者血清 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子水平。雷公藤多苷可作用于足细胞而起到降低尿蛋白的作用^[11]。本研究对观察组患者采用雷公藤多苷联合小剂量激素治疗,与采用常规治疗的对照组患者进行比较,结果发现治疗 1 年后,观察组患者的血清 ET- I、ALB、24 h 尿蛋白、TC、TG 等生化指标的改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明雷公藤多苷联合小剂量激素治疗 IMN 可有效改善患者的临床症状体征和内皮细胞功能,提高临床缓解率。观察组患者的主要不良反应为胃肠道反应及肝功能损害,但是均给予对症治疗后缓解,未

停药及发生严重不良反应,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中发现大部分女性患者应用雷公藤多苷后会出现月经紊乱,但是停药后可以恢复正常,因此临床上对于育龄期女性进行治疗前尤其需要进行详细解释、说明。

综上所述,雷公藤多苷联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病可有效改善患者的临床症状体征及内皮细胞功能,提高临床疗效,且具有较好的用药安全性,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈薪薪,吕吟秋,陈朝生,等.成人特发性膜性肾病 91 例临床病理分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(1):46-49.
- [2] 秦丽丽,王艳秋,杨旭,等.特发性膜性肾病患者预后的危险因素分析[J].中国综合临床,2014,30(3):263-268.
- [3] 周咏梅,林元龙,沈平,等.雷公藤多苷联合吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性肾病综合症的疗效评估[J].现代生物医学进展,2014,14(3):532-535.
- [4] Charles Kodner,陈美洁,张旖骁.成人肾病综合征:诊断和治疗[J].中国实用乡村医生杂志,2010,17(5):31-33.
- [5] 李敏侠,邱强,魏日胞,等.成人特发性膜性肾病的预后分析[J].军事医学,2012,36(5):392-394.
- [6] 吴燕,左科,王波,等.激素联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病前瞻性对照性临床观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(2):109-114.
- [7] 崔静,娄景秋,张燕.特发性膜性肾病的治疗进展[J].医学综述,2014,20(7):1215-1218.
- [8] 李艳萍.他克莫司在特发性膜性肾病治疗中应用观察[J].中国当代医药,2012,19(8):66,68.
- [9] 李建木.雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎对患儿免疫功能的影响[J].北方药学,2016,13(3):92.
- [10] 刁金因,王莹莹,董萍,等.雷公藤多苷联合福辛普利对早期糖尿病肾病 CRP 及 TNF- α 的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(12):1088-1089.
- [11] 凌厉,陈立波,劳国娟,等.雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾小球足细胞病变的保护作用[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(7):489-492.

(收稿日期:2017-04-19)