雷公藤多苷联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病的前瞻性对照研究

薛丕良[1,2] 牛雯颖[1] 李丽琦[2] 张 琳[2] 肖洪彬[1]

(1 黑龙江中医药大学,哈尔滨,150040; 2 黑龙江省中医药科学院肾三科,哈尔滨,150036)

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的临床治疗效果。方法:选取2014年8月至2015年11月黑龙江省中医药科学院肾内科收治的特发性膜性肾病患者91例作为研究对象,按照随机数表法随机分为对照组和观察组。对照组给予雷公藤多苷治疗,观察组给予同等雷公藤多苷治疗的基础上再给予小剂量激素治疗。比较2组患者血TC、TG、BUN、SCr、ALB、24 h尿蛋白水平,临床治疗效果,以及治疗后疾病2年累积复发率。结果:治疗后,2组患者血TC、TG、SCr、尿蛋白/24 h水平均显著低于治疗前,血ALB水平均显著高于治疗前;且观察组患者血TC、TG、SCr、尿蛋白/24 h水平均显著低于对照组,血ALB水平均显著高于对照组;以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.561$, $P=0.033<0.05$),且差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组特发性膜性肾病患者的2年累积复发率(6.82%,3/44 vs 25.53%,12/47;Log-rank $\chi^2=5.063$, $P=0.024<0.05$)显著低于对照组,且有统计学意义($P<0.05$)。结论:雷公藤多苷联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病,临床疗效较好,且预后较好,值得在临床推广应用。

关键词 雷公藤多苷;小剂量激素;特发性膜性肾病;血胆固醇;三酰甘油;血尿素氮;血肌酐;临床效果;对照研究

A Prospective Controlled Study of Tripterygium wilfordii Combined with Low Dose Hormone in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy

Xue Piliang[1,2], Niu Wenying[1], Li Liqi[2], Zhang Lin[2], Xiao Hongbin[1]

(1 *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*; 2 *Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine*, *Harbin* 150036, *China*)

Abstract **Objective**: To investigate the clinical effects of Tripterygium wilfordii combined with low dose hormone in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. **Methods**: In this study, 91 patients with idiopathic membranous nephropathy were selected from the nephrology department of Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine from August 2014 to November 2015 as the research object, and all the subjects were divided into the observation group and the control group by the random number table method. The control group was treated with tripterygium glycosides, and the observation group was treated with the same dose of Tripterygium wilfordii, and small dose hormone. The serum TC, TG, BUN, SCr, ALB, 24 h urinary protein levels, clinical therapeutic effects and cumulative recurrence rate of 2 groups after treatment were compared between the 2 groups. **Results**: After treatment, the average blood TC, TG, SCr and urine 24 h protein in the 2 groups were significantly lower than those before the treatment, and the blood ALB level was significantly higher than that before the treatment. The average TC, TG, SCr and 24 h urine protein in the observation group was significantly lower than the control group, and the serum ALB level was significantly higher than that in the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($\chi^2=4.561$, $P=0.033<0.05$), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the cumulative recurrence rate of 2 years in the patients with idiopathic membranous nephropathy (6.82%, 3/44 vs 25.53%, 12/47, Log-rank $\chi^2=5.063$, $P=0.024<0.05$) was significantly lower than that of the control group, and there was a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion**: Tripterygium wilfordii combined with low dose hormone in the treatment of idiopathic membranous nephropathy has good clinical curative effects and good prognosis. It is worthy of clinical application.

Key Words Tripterygium wilfordii polysaccharide; Small dose hormone; Idiopathic membranous nephropathy; Cholesterol; Triglyceride; Urea nitrogen; Serum creatinine; Clinical therapeutic effect; Controlled study

中图分类号:R285.6 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.028

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473555)

作者简介:薛丕良(1983.10—),男,主治医师,医学博士,研究方向:中西医结合肾病,E-mail:2654874037@qq.com

通信作者:肖洪彬(1957.07—)男,医学硕士,博士研究生导师,博士后合作导师,研究方向:方剂学,E-mail:2950999622@qq.com

特发性膜性肾病(Idiopathic Membranous Nephropathy,IMN)作为肾内科最常见的疾病之一[1-3],主要以肾小球基底膜上皮侧免疫复合物沉积为病理特征,以高蛋白尿、多水肿、高血压、低蛋白血症等肾病综合征症状为临床表现[4,5]。该病主要好发于 40~60 岁的中老年群体,且男性患者约占 60% 以上[6]。该病的治疗较为困难,若不及时有效治疗,容易进展为肾脏病终末期。有研究显示,雷公藤多苷联合小剂量激素可以有效治疗特发性膜性肾病[7]。笔者采用雷公藤多苷联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病的临床治疗效果进行探讨。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2014 年 8 月至 2015 年 11 月在黑龙江省中医药科学院肾内科接受治疗的特发性膜性肾病患者 91 例作为研究对象,采用随机数表法将所有研究对象分为观察组($n=44$)和对照组($n=47$)。观察组中男 26 例,女 18 例,年龄 25~71 岁,平均年龄(50.80±8.67)岁,体质量指数(22.66±1.71)kg/m^2,病程 6 个月至 5 年,平均病程(3.81±1.05)年;对照组中男 32 例,女 15 例,年龄 23~72 岁,平均年龄(51.37±8.92)岁,体质量指数(22.29±1.58)kg/m^2,病程 6 个月至 7 年,平均病程(4.09±1.15)年。2 组在年龄($t/\chi^2=0.758$,$P=0.309$)、性别($t/\chi^2=0.795$,$P=0.373$)、体质量指数($t/\chi^2=0.286$,$P=1.073$)、病程($t/\chi^2=0.229$,$P=1.210$)等一般临床资料比较,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批准(伦理审批号:2015KY-001-03),且自愿签署知情同意书者。

1.2　诊断标准　本组病例均符合《实用内科学》中 IMN 相关诊断标准[8]。且所有特发性膜性肾病患者均由肾组织活检诊断,且血 Scr<220 μmol/L、尿蛋白定量≥3.5 g/24 h、GFR>90 mL/(min·1.73 m^2)。

1.3　纳入标准　1)所有患者均符合特发性膜性肾病的诊断标准;2)肾小球滤过率>60 mL/min;3)肾穿刺病理活检诊断为 IMN,为 I~III 级者;4)临床表现为肾病综合征,24 h 尿蛋白>3.5 g,血清蛋白<30 g/L 者;5)以上 2 组患者及其家属均知情愿意签署知情愿意书。

1.4　排除标准　1)继发性膜性肾病的患者;2)近三月服用过免疫抑制剂的患者;3)伴有免疫、运动、血液、神经、心血管、肝功能障碍等其他全身性组织和器官功能障碍者;4)血肌酐(Scr)≥177 μmol/L 者;5)对本次研究使用药物敏感或既往有严重过敏史者;6)依从性差或临床资料不完整者。

1.5　脱落与剔除标准　治疗过程中出现肝功能异常或外周血 WBC<3×10^9/L 者或并发严重感染等症状,暂停用药两周,改善后继续用药;若连续停药超过两周者,则剔除出研究对象。

1.6　治疗方法　2 组患者均给予低盐低脂低蛋白饮食,控制血压,维持水、电解质等酸碱平衡。

对照组患者治疗:单独给予雷公藤多苷片(浙江普洛康裕天然药物有限公司,国药准字 Z33020778),餐前口服,3 次/d,4 片/次,连续服用 3 个月。

观察组患者化疗:在给予对照组同等治疗的基础上,同时给予醋酸泼尼松片(甘肃扶正药业科技股份有限公司,国药准字 H62020285),餐后口服,3 次/d,10 mg/次,连续服用 3 个月。

1.7　观察指标

1.7.1　2 组患者治疗效果分析　观察 2 组患者的治疗效果。

1.7.2　血 TC、TG、BUN、SCr、ALB、24 h 尿蛋白水平的检测　治疗前后,采集所有患者清晨空腹静脉血 5 mL,静置于室温下 25 min,在 3 500 r/min 的离心机下,离心 5 min(离心半径 10 cm),分离血清,取 3 mL 血清留置,-80 ℃冷存。采用西门子 1800 全自动生化分析仪检测其血胆固醇(Cholesterol,TC)、三酰甘油(Triglyceride,TG)、血尿素氮(Urea Nitrogen,BUN)、血肌酐(Serum Creatinine,SCr)、白蛋白(Albumin,ALB)、24 h 尿蛋白水平,且严格按照仪器说明书进行操作。

1.7.3　2 组患者累积生存率的比较　治疗后,对所有患者进行跟踪随访,为期 2 年,比较 2 组患者生存情况(即 2 年累积生存率)。

1.8　疗效判定标准　1)显著缓解:尿蛋白/24 h 水平低于 0.5 g,血 ALB 水平不低于 35 g/L,肾功能平稳;2)部分缓解:尿蛋白/24 h 水平下降超过一半,血 ALB 水平不低于 30 g/L,肾功能趋于稳定;3)无效:无法恢复到以上水平者。治疗总有效率=(显著缓解数+部分缓解数)/总病例数×100%。

1.9　统计学方法　采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,其中计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,患者预后累积复发率的计算采用 Kaplan-Meier 曲线,复发率比较采用 Log-rank 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者血 TC、TG、BUN、SCr、ALB、24 h 尿蛋白水平比较

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	BUN(mmol/L)	Scr(umol/L)	ALB(g/L)	尿蛋白/24 h(g)
观察组(n=44)						
治疗前	4.18±0.60	6.58±1.68	160.18±25.60	23.53±4.70	5.51±1.37	13.55±3.86
治疗后	7.58±2.03*△	1.80±0.53*△	6.34±1.53	82.80±17.53*△	35.48±4.83*△	1.51±0.39*△
对照组(n=47)						
治疗前	13.86±3.67	4.06±0.72	6.75±1.81	158.86±26.72	24.07±4.36	5.47±1.60
治疗后	10.20±2.35△	2.95±0.62△	6.46±1.60	114.45±21.60△	30.06±4.90△	3.30±0.96△

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,△ $P<0.05$

表 2 2 组患者治疗后疗效比较

组别	完全缓解(例)	部分缓解(例)	无效(例)	总有效率(%)	χ^2 值	P 值
观察组(n=44)	26	16	2	95.45	4.561	0.033
对照组(n=47)	18	20	9	80.85		

2 结果

2.1 2 组血 TC、TG、BUN、SCr、ALB、24 h 尿蛋白水平比较 治疗后,2 组患者血 TC、TG、SCr、尿蛋白/24 h 水平均显著低于治疗前,血 ALB 水平均显著高于治疗前;且观察组患者血 TC、TG、SCr、尿蛋白/24 h水平均显著低于对照组,血 ALB 水平均显著高于对照组;以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 观察组和对照组患者治疗后疗效比较 治疗结束后,观察组 44 例患者中完全缓解者 26 例、部分缓解者 16 例、无效者 2 例,治疗总有效率为 95.45%;对照组 47 例患者中完全缓解者 18 例、部分缓解者 20 例、无效者 9 例,治疗总有效率为 80.85%。观察组患者治疗总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.561$, $P=0.033<0.05$),且差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

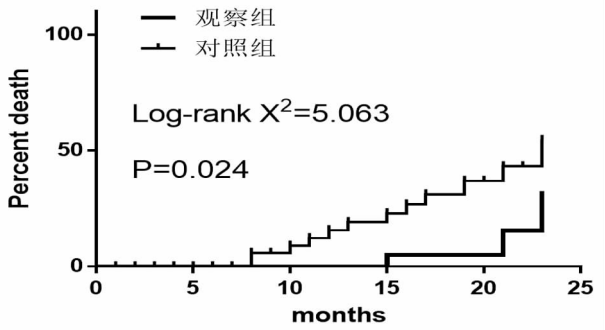

图 1 比较治疗后 2 组特发性膜性肾病患者的 2 年累积复发率

2.3 治疗后 2 组特发性膜性肾病患者的 2 年累积复发率比较 追踪随访 2 年发现,观察组 44 例患者中有 3 例患者发生病情复发,对照组 47 例患者中有 12 例患者发生病情复发。治疗后观察组特发性膜性肾病患者的 2 年累积复发率[6.82%(3/44) vs 25.53%(12/47);Log-rank $\chi^2=5.063$, $P=0.024<0.05$]显著低于对照组,且有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

3 讨论

特发性膜性肾病进展慢、病程长、迁延反复,且疾病预后较差,给患者带来较大痛苦[10]。该病的发病机制较为复杂,目前认为主要有以下几个方面有关[11]:1)足细胞阴离子蛋白机制;2)中性内肽酶机制;3)抗磷脂酶 A2 受体抗体机制;4)醛糖还原酶和超氧化物歧化酶 2 机制;5)以及阳离子化牛血清白蛋白机制等。但单独的激素治疗对该病的疗效不甚满意[12-14]。

本次研究表明,相较于单独用药,雷公藤多苷联合泼尼松后,患者血 TC、TG、SCr、尿蛋白/24 h 水平显著改善,故高蛋白尿、多水肿、高血压、低蛋白血症等肾病综合征症状得到显著改善,治疗有效率明显提高,复发情况也显著好转。

雷公藤多苷为雷公藤药效的主要成分,提取于雷公藤植物根部,该物质具有较好的抗炎、免疫抑制等多种功效[15-16],对治疗炎性反应、机体免疫疾病、器官移植排斥等病症疗效较好,且对于慢性荨麻疹患者疗效显著;该药可能是对淋巴细胞的增殖活化进行抑制,进而干扰系膜细胞正常增殖,从而增强肾小球滤过率,来达到治疗肾脏疾病的目的[17];因此,该药在肾内科等科室被广泛应用。有研究显示,雷公藤多苷可以通过减少肾小球肾炎尿蛋白水平途径来影响足细胞,从而改善特发性膜性肾病的病情[18]。雷公藤多苷虽对机体免疫系统疾病疗效较好,但其不良反应较大[19];故单独应用雷公藤多苷时,会有一些不良反应,如:胃肠道不适、女性月经失调、肝功能紊乱、白细胞降低等。由于泼尼松具有良

好的消炎、抗过敏作用,并可以有效的减轻使用雷公藤多苷对特发性膜性肾病患者产生的诸多不良反应。本研究表明,应用雷公藤多苷联合应用小剂量泼尼松治疗特发性膜性肾病,患者的肝肾功能、血脂及血常规等相关指标较治疗前得到明显改善,且不良反应明显较少,安全性进一步提高。因此,雷公藤多苷联合泼尼松治疗特发性膜性肾病,疗效较好,不良反应较少,安全性较高。

本次研究发现,治疗后,2 组患者血 TC、TG、SCr、尿蛋白/24 h 水平均显著低于治疗前,血 ALB 水平均显著高于治疗前;且观察组患者上述水平均显著低于对照组。以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.561$,$P=0.033<0.05$),且差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组特发性膜性肾病患者的 2 年累积复发率,显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

然而,雷公藤多苷在应用于肾脏疾病的治疗过程中,应掌握好适应证、避开禁忌证,根据其中药成分,将其与合适的西药连用,以达到配伍减毒的效果;或者经过加温处理,以炮制减毒[20],降低其毒性作用。因此,如何将雷公藤多苷的有效成分作用发挥到最大,将其有害作用降到最轻,以达到更好地治疗肾脏疾病的目标,将是未来有待研究的重点。

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,临床疗效较好,且预后较好,值得在临床推广应用。

参考文献

[1]李琳琳. 激素联合不同免疫抑制剂治疗特发性膜性肾病的临床比较[J]. 中国医药指南,2016,14(16):180-181.

[2]Hu ZJ,Niu K,Liu B,et al. A case of membranous nephropathy and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis[J]. Exp Ther Med,2014,8(4):1170-1172.

[3]Kanigicherla D,Gummadova J,McKenzie EA,et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Kidney Int,2013,83(5):940-948.

[4]van den Brand JA,van Dijk PR,Hofstra JM,et al. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy[J]. J Am Soc Nephrol,2014,25(1):150-158.

[5]Bech AP,Hofstra JM,Brenchley PE,et al. Association of anti-PLA_2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2014,9(8):1386-1392.

[6]常雄. 他克莫司或来氟米特联合泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性对比[J]. 药物评价研究,2016,39(5):825-827.

[7]江峡. 雷公藤多苷和小剂量激素联合治疗特发性膜性肾病的有效性及可行性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):51-53.

[8]陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社,2001:1549-1548.

[9]邱明生,王俊红,王娜,等. 环磷酰胺冲击联合激素治疗特发性膜性肾病的预后分析[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(4):88-91.

[10]张连云,王树龙,朱铁锤. 黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2017,32(6):1061-1064.

[11]刘莎莎. 特发性膜性肾病诊断及治疗研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(1):82-84.

[12]Caro J,Gutiérrez-Solís E,Rojas-Rivera J,et al. Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus[J]. Nephrol Dial Transplant,2015,30(3):467-474.

[13]Yuan H,Liu N,Sun GD,et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome[J]. Pharmacology,2013,91(5-6):259-266.

[14]Nonaka K,Ubara Y,Suwabe T,et al. Intractable membranous lupus nephritis showing selective improvement of subepithelial deposits with tacrolimus therapy:a case report[J]. Clin Nephrol,2013,80(2):140-145.

[15]刘珊,刘伦志,覃智慧,等. 雷公藤多甙对老年大鼠肾小球肾炎的疗效及炎症指标的影响[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(5):627-629.

[16]孔垂红,王晓红. 通络解毒方联合雷公藤多苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 新中医,2014,46(7):147-149.

[17]吴炜飞,程志群,施向东. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压患者的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(8):101-104.

[18]杨冬梅,刘俊. 雷公藤多苷临床应用及不良反应的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(20):2185-2190.

[19]Chen ZH,Qin WS,Zeng CH,et al. Triptolide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury in vitro[J]. Kidney Int,2010,77(11):974-988.

[20]周玲玲,柳璋璞,冯哲,等. 雷公藤复方配伍调控 CYP450 酶系统减轻肝毒性的研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2370-2373.

(2018-08-14 收稿　责任编辑:徐颖)