

火把花根片联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病的临床观察

关晓东¹, 吴宇芳², 赵文¹

(1. 中山大学东华医院肾内科, 广东 东莞 523010; 2. 中山大学东华医院检验科, 广东 东莞 523010)

[摘要] 目的: 观察火把花根片和厄贝沙坦联合治疗对 IgA 肾病不良预后因素的作用。方法: IgA 肾病患者 62 例, 随机分为 2 组。对照组 30 例, 给予火把花根片治疗, 5 片/次, 3 次/d; 治疗组 32 例, 在给予对照组同样治疗的基础上加用厄贝沙坦, 150 ~ 300 mg/次, 1 次/d。3 个月后, 观察血压、24 h 尿蛋白定量(urine protein, Upr)、尿红细胞计数(urinary red blood cell, URBC)、血甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血浆白蛋白(albumin, Alb)、血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、血白细胞(white blood cell, WBC)计数和血清肌酐(serum creatinine, Scr)等指标。结果: 治疗后, 两组患者 Upr、URBC、Scr 等指标水平均比治疗前降低, 有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组血压、Upr、URBC、Scr 等指标水平明显低于对照组, 有统计学意义($P < 0.01$)。同时, 两组患者治疗后 Alb 水平均比治疗前显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组 Alb 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。结论: 火把花根片和厄贝沙坦联合治疗能有效地降低 IgA 肾病患者的高血压及 Upr、血尿等促使 IgA 肾病病情进展的危险因素, 从而改善 IgA 肾病病情或延缓 IgA 肾病发展。

[关键词] 火把花根片; 厄贝沙坦; 肾小球肾炎, IgA; 危险因素

[中图分类号] R692.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2005)05-0366-04

Clinical observation on treatment of IgA nephropathy with Huobahuagen Tablets and irbesartan

GUAN Xiao-Dong¹, WU Yu-Fang², ZHAO Wen¹

(1. Department of Nephrology, Donghua Hospital, Sun Yat-sen University, Dongguan, Guangdong Province 523010, China; 2. Clinical Laboratory, Donghua Hospital, Sun Yat-sen University, Dongguan, Guangdong Province 523010, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Huobahuagen Tablets combined with irbesartan on the risk factors of IgA nephropathy. Methods: Sixty-two patients diagnosed as IgA nephropathy were randomly divided into control group and treatment group. Thirty patients in the control group were treated with Huobahuagen Tablets (5 tablets po t.i.d.), and 32 patients in the treatment group were treated with irbesartan (150 to 300 mg po q.d.), besides the same treatment as the control group. After 3 months of treatment, the levels of blood pressure (BP), 24 h urine protein (Upr), urinary red blood cells (URBC), blood triglycerides (TG), total cholesterol (TC), albumin (Alb), alanine transaminase (ALT), white blood cells (WBC) and serum creatinine (Scr) were observed. Results: After treatment, the levels of Upr, URBC and Scr in both groups were decreased, as compared with those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the levels of BP, Upr, URBC and Scr in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of Alb in both groups were increased, as compared with those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the level of Alb in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Huobahuagen Tablets, when used together with irbesartan, may improve the renal function of the patients with IgA nephropathy and slow the deterioration of the disease by reducing BP, Upr, URBC and Scr.

KEY WORDS Huobahuagen Tablets; irbesartan; glomerulonephritis, IgA; risk factors

J Chin Integr Med, 2005, 3(5):366-369

[作者简介] 关晓东(1965-), 男, 副教授, 副主任医师。

Correspondence to: GUAN Xiao-Dong, Associate Professor. E-mail: gxd-333@163.com

IgA 肾病是一组以 IgA 或以 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积为特征,临床和病理表现多样化,且不伴有系统性损害的一种原发性肾小球疾病。约 30% 的 IgA 肾病患者会在 20 年内发展为肾衰竭^[1],迄今尚无满意的治疗方案。目前认为,IgA 肾病进展的危险因素主要与蛋白尿、高血压、肾功能损害的程度、肾脏病理中肾小球硬化和肾小管间质纤维化的程度以及基因密切相关。针对 IgA 肾病的大量蛋白尿、高血压和肾功能损害,笔者应用火把花根片和厄贝沙坦联合治疗,取得良好效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 IgA 肾病经肾活检免疫病理检查符合以下条件:(1)光镜下肾小球数 ≥ 6 个;(2)免疫荧光显示 IgA 占优势沉积于肾小球系膜区和(或)毛细血管袢;(3)临床和实验室检查排除过敏性紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾炎和肝病相关性肾病等。

1.2 入选标准 确诊为原发性 IgA 肾病的患者 62 例,均符合以下条件:(1)0.5 g/24 h ~ 24 h 尿蛋白定量(urine protein, Upr) ≥ 3.0 g/24 h;(2)伴或不伴高血压;(3)血清肌酐(serum creatinine, Scr) $< 352 \mu\text{mol/L}$;(4)治疗前血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、血白细胞(white blood cell, WBC)计数均在正常范围;(5)既往未使用过血管紧张素 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1)拮抗剂;(6)试验开始前 2 周停用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和各种中药。

1.3 排除标准 排除以下情况:顽固性水肿,已连续服用 ACEI 药物 3 个月以上;服用激素或其他免疫抑制剂;恶性高血压,伴发严重心脑血管疾病;妊娠及不能耐受本方案药物者。

1.4 分组及病程 62 例患者在接受本次治疗前停用其他降压药物 1 周,随机分为两组。对照组 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 15 ~ 62 岁,平均(30.4 ± 6.2)岁,病程 1 ~ 54 个月,平均(12.8 ± 8.7)个月;治疗组 32 例,其中男 17 例,女 15 例,年龄 14 ~ 63 岁,平均(31.2 ± 6.8)岁,病程 1 ~ 56 个月,平均(13.2 ± 9.1)个月。两组患者性别、年龄、病程、血压、24 h Upr、尿红细胞计数(urinary red blood cell, URBC)、血甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血浆白蛋白(albumin, Alb)、血清 ALT、血 WBC、肾功能指标等均相近,具有可比性。

1.5 治疗方法 对照组患者口服火把花根片,5 片/次,3 次/d,潘生丁 100 mg/次,3 次/d,维生素 E 100 mg/次,3 次/d;治疗组患者在给予对照组同样的治疗方案基础上,加服厄贝沙坦 150 ~ 300 mg/次,1 次/d,视血压高低调节厄贝沙坦用量,使治疗组观察对象的血压逐渐降至目标值^[2]: Upr < 1 g/L 者,靶目标值为 130/80 mm Hg; Upr > 1 g/L 者,靶目标值为 125/75 mm Hg。疗程均为 3 个月,两组均采用同等的低盐、优质低蛋白饮食及对症支持治疗。所有患者用药前 2 周及治疗观察期均未使用激素及其他免疫抑制剂。

1.6 观察指标 治疗前及治疗期间 2 次/d 测血压,每次在 1 h 内测 2 个值,计算平均值作为参数。治疗前后分别检测 Upr、URBC、TG、TC、Alb、Scr、ALT、WBC 等指标,同时观察不良反应。

1.7 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 治疗效果 治疗后,两组患者 Upr、URBC、Scr 等指标水平均比治疗前显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组血压、Upr、URBC、Scr 等指标水平明显低于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。两组患者治疗后 Alb 水平均比治疗前显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组 Alb 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后与治疗前比较血压明显降低($P < 0.01$),而对照组治疗后与治疗前比较,血压变化无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后及组间比较,TG、TC、ALT 和 WBC 变化无统计学意义。见表 1 和表 2。

表 1 两组药物治疗前后血压变化的比较

Tab 1 Changes of blood pressure in 2 groups ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Group	<i>n</i>	Systolic pressure	Diastolic pressure
Control group			
Before treatment	30	150.0 ± 22.6	96.8 ± 12.2
After treatment	30	148.6 ± 21.8	96.4 ± 12.6
Treatment group			
Before treatment	32	152.0 ± 22.8	98.5 ± 11.6
After treatment	32	128.8 ± 13.4**	84.7 ± 7.9**

** $P < 0.01$, vs the same group before treatment; $P < 0.01$, vs control group after treatment

2.2 副作用 在治疗后,4 例患者出现 ALT 轻度升高(ALT < 80 U/L),其中治疗组 2 例,对照组 2 例;5 例患者出现轻度纳差、恶心等胃肠道反应,其中治疗组 3 例,对照组 2 例;4 例女性患者出现月经

紊乱,其中治疗组 2 例,对照组 2 例,两组副作用比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。经减少火把花根片

剂量及护肝、对症支持治疗后,ALT 恢复正常,胃肠道反应缓解,月经恢复正常。

表 2 两组药物治疗前后实验室指标的比较
Tab 2 Changes of laboratory indexes in 2 groups

Group	n	$(\bar{x} \pm s)$							
		Upr (g/24 h)	URBC (cells/HP)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Alb (g/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	ALT (U/L)	WBC ($10^9/L$)
Control group									
Before treatment	30	2.24 ± 1.32	37.5 ± 17.5	212.8 ± 60.4	31.6 ± 5.8	2.59 ± 1.35	6.98 ± 2.74	37.92 ± 4.56	6.32 ± 1.62
After treatment	30	0.98 ± 0.42**	16.5 ± 9.5**	182.4 ± 36.2*	35.2 ± 6.8*	2.52 ± 1.27	6.86 ± 2.65	39.86 ± 9.26	5.52 ± 1.48
Treatment group									
Before treatment	32	2.26 ± 1.27	38.5 ± 16.5	216.4 ± 56.2	31.4 ± 5.6	2.65 ± 1.32	6.63 ± 2.65	37.10 ± 4.62	6.20 ± 1.60
After treatment	32	0.46 ± 0.22**	9.5 ± 6.5**	128.6 ± 36.4**	38.8 ± 7.3**	2.58 ± 1.24	6.23 ± 2.83	40.13 ± 9.31	5.46 ± 1.52

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs the same group before treatment; * $P < 0.05$, * $P < 0.01$, vs control group after treatment

3 讨论

目前认为,IgA 肾病的病情进展主要为较重的肾脏病理损害,如严重的系膜细胞增生、新月体形成、小管间质损害、大量蛋白尿伴血尿和持续高血压等^[3]。这些危险因素促使患者病情进展至肾衰竭。因此,针对这些危险因素,抑制肾脏免疫炎症反应,减少蛋白尿、血尿,控制血压达到理想水平,是临床治疗 IgA 肾病的主要目标。许多学者认为全身性高血压可能是加重肾损害的最危险因素,减缓肾脏病进展的最重要举措就是把血压降至目标值^[4]。慢性肾炎的发病是多因素作用的结果,其中与肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)关系密切。肾内具有独立的 RAS,血管紧张素(angiotensin, Ang)是该系统最具活性的因子。有研究表明,Ang 在促使血压升高的同时,还能直接刺激系膜细胞增殖,诱导转化生长因子(transforming growth factor-, TGF-)的产生和纤溶酶原激活剂抑制物 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)的生成,调节血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的作用,导致肾小球系膜细胞、近端小管细胞肥大或增殖,引起肾间质纤维化;另一方面,局部高水平 Ang 通过改变肾小球硬化环境的血流动力学因素,促进肾小球内高压的形成,改变肾小球膜性质而致肾小球筛网作用缺损,形成蛋白尿。蛋白尿是各种肾脏疾病进行性肾损害的主要危险因素,与进行性肾功能丧失存在密切关系。肾小球滤过屏障的破坏导致大量蛋白尿的漏出,在此基础上,凡增加肾小球内压力及导致高灌注、高滤过的因素(如高血压、高蛋白饮食或大量输注血浆蛋白)均可加重尿蛋白的排

出。持续性大量蛋白尿本身可导致肾小球高滤过,加重肾小管-间质损伤,促进肾小球硬化,影响肾小球疾病预后。已证实减少尿蛋白可以有效延缓肾功能的恶化^[5]。许多实验已经证实肾间质纤维化中局部存在 Ang 的过量表达,Ang 有两种受体,AT1 和 AT2。AT1 与成纤维细胞增殖、肾小管上皮细胞转化及 TGF-1 活化密切相关^[6]。近年来 Ang 引起肾脏疾病进展的非血流动力学机制越来越受到人们的重视,认为 Ang 不仅是一种血管活性物质,更是一种促生长因子。尤为突出的是,在体外实验发现,Ang 可刺激近端肾小管上皮细胞^[7]及间质成纤维细胞 TGF-1 mRNA 表达^[8]。有研究证实,在肾小球硬化早期应用 AT1 拮抗剂对缓解肾小球硬化,尤其是肾小管-间质病变具有一定的保护作用。厄贝沙坦还有良好的减少组织增生、肾脏肥大及尿蛋白作用,能延缓肾小球硬化的进展,从而具有保护肾脏、延缓肾脏病发展的作用^[9]。

火把花根片系卫茅科雷公藤属植物昆明山海棠,以去皮之根心入药,经现代科学工艺精制而成。有类似激素和免疫抑制剂样作用,能够部分甚至全部代替肾上腺糖皮质激素,但副作用明显小于激素。火把花根作用机制可能为抑制全身或肾脏局部的免疫炎症反应,抑制肾小球系膜细胞增生,减轻肾间质炎症细胞浸润,从而改善肾脏功能,减少蛋白尿和血尿,防治肾小球硬化及小管间质纤维化^[10]。

本组资料表明火把花根片联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病在近期取得了良好效果,能有效地降低患者血压、24 h 尿蛋白定量和血尿等,能改善和延缓 IgA 肾病的进展。这可能与火把花根片能抑制全身或肾脏局部的免疫炎症反应,抑制肾小球系膜细胞增生,减轻肾间质炎症细胞浸润,减少蛋白尿和血尿,防治肾小球硬化及小管间质纤维化,以及厄贝沙坦有良好的减少组织增生、肾脏肥大及尿蛋白作用,

从而延缓肾小球硬化的进展,保护肾小管-间质,进而具有保护肾脏、延缓肾脏病发展等作用有关。其具体作用机制仍有待进一步研究探讨。

[参考文献]

- 1 叶任高 . IgA 肾病的治疗近况 [J] . 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(2): 74 .
- 2 侯凡凡, 梁 敏 . 肾实质性高血压的合理治疗 [J] . 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 311-313 .
- 3 戎 旻, 胡伟新, 刘志红, 等 . 系膜增生性肾小球肾炎的新疗法—雷公藤多甙新治疗方案的疗效观察 [J] . 肾脏病与透析肾移植杂志, 1998, 7(5): 409-414 .
- 4 王海燕, 王 梅 . 慢性肾脏病及透析的临床实践指南 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 2003 . 192 .
- 5 章友康 . 肾病综合征 [A] . 见: 叶任高 . 内科学 [M] . 第 5 版 . 北京: 人民卫生出版社, 2000 . 532-538 .
- 6 Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, *et al* . Angioten-

- sin blockade decreases TGF-beta 1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy [J] . *Kidney Int*, 1997, 52(3): 660-673 .
- 7 Wolf G, Ziyadeh FN . Renal tubular hypertrophy induced by angiotensin [J] . *Semin Nephrol*, 1997, 17(5): 448-454 .
- 8 Ruiz-Ortega M, Egido J . Angiotensin modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts [J] . *Kidney Int*, 1997, 52(6): 1497-1510 .
- 9 朱吉莉, 贾汝汉, 王学玉, 等 . 厄贝沙坦对肾硬化大鼠肾小管间质中 MMP-9/ TIMP-1 表达的影响 [J] . 基础医学与临床, 2002, 22(6): 554-558 .
- 10 黄昌亚, 余秉治, 熊 飞 . 火把花根片联合苯那普利治疗 IgA 肾病的临床观察 [J] . 湖北中医杂志, 2003, 25(7): 17 .

[收稿日期] 2005-02-28 [本文编辑] 周庆辉

“ 中医药国家重点学科简介 ” 栏目征稿启事

2004 年《中西医结合学报》开设了“ 中西医结合国家重点学科简介 ” 栏目,逐一介绍了全国 6 家中西结合国家重点学科的学科特色、科研成果、研究方向和研究生培养情况,深受广大读者特别是在校研究生的欢迎,产生了良好的社会效益。

应广大读者的要求,《中西医结合学报》2005 年开设了“ 中医药国家重点学科简介 ” 栏目,留出每期杂志封三彩色版面 1 页,逐一介绍全国的中医药国家重点学科。杂志社现向全国各中医药国家重点学科征集来稿,希望得到各重点学科的大力支持。

具体征稿事宜如下:

- 1 .提供学科简介的文字材料,内容包括学科的历史沿革、学科特色、科研成果、研究方向和研究生培养情况等,字数 1 500 字左右。
- 2 .提供 2~4 幅反映学科带头人和学科团队工作情况的彩色照片。
- 3 .为配合彩色版面的学科介绍,杂志社邀请该学科的学科带头人撰写一篇与学科研究方向相关的述评性文章,刊登在同期杂志的“ 院士笔谈 ” 或“ 专家论坛 ” 栏目。
- 4 .学科的专家可以就该学科某一研究专题的相关知识和最新进展进行系统的介绍,文章可刊登在该期杂志“ 学术讲座 ” 栏目。
- 5 .可以提供论著或其他论文在同期杂志发表,篇数不限。

以上材料及文稿应在拟刊出一期杂志出版日(单月 15 日)之前 2 个月提供给杂志社,以便杂志社安排同行专家审稿及进行编辑加工。杂志出版后,杂志社可根据学科的需求,向其免费赠送一定数量的该期杂志。

《中西医结合学报》杂志社