

雷公藤多苷联合缬沙坦治疗特发性膜性肾病的临床观察

凌俐*,魏革#,陈丽,谢兆莉(解放军第149医院,江苏连云港 222042)

中图分类号 R692.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4997-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.35

摘要 目的:观察雷公藤多苷联合缬沙坦治疗特发性膜性肾病(IMN)的疗效及安全性。方法:85例IMN患者,按随机数字表法分为观察组(42例)和对照组(43例),两组患者均给予降脂、抗血小板聚集、限制蛋白饮食等常规治疗。对照组患者在常规治疗基础上加用缬沙坦80 mg, qd,若未出现明显不良反应,剂量增加至160 mg, qd;观察组患者在对照组基础上加用雷公藤多苷片40 mg, tid,症状完全缓解后减至20 mg, tid。两组患者均治疗12个月。结果:观察组患者总有效率为92.86%,显著高于对照组的74.42%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平较治疗前下降,观察组患者血清白蛋白(ALB)水平较治疗前升高,且24 h尿蛋白定量和TG水平低于对照组,血清ALB水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:雷公藤多苷联合缬沙坦可有效改善IMN患者的肾功能和血脂水平,且具有较高的安全性。

关键词 雷公藤多苷;缬沙坦;联合用药;特发性膜性肾病;免疫抑制治疗

Clinical Observation of Tripterygium Glycosides Combined with Valsartan in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy

LING Li, WEI Ge, CHEN Li, XIE Zhao-li (No.149 Hospital of PLA, Jiangsu Lianyungang, 222042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of tripterygium glycosides combined with valsartan in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN). **METHODS:** A total of 85 patients with IMN were enrolled and randomly divided into observation group (42 cases) and control group (43 cases). Based on routine treatment (reducing lipid, anti-platelet aggregation, protein dietary restriction), control group was additionally given oral valsartan, with initial dose of 80 mg/d, and gradually adding the amount to 160 mg/d if there was no obvious ADR; based on control group, observation group was additionally given Tripterygium glycosides tablet 40 mg, tid, and reducing the amount to 20 mg, tid after complete remission. 2 groups were treated for 12 months. **RESULTS:** Total effective rate of observation group was 92.86%, which was significantly higher than that of control group (74.42%), with statistical significance ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of 24 h urine protein, TC and TG of 2 groups were decreased after treatment, and serum albumin (ALB) of observation group increased; 24 h urine protein and TG of observation group was lower than control group, while the serum level of ALB was higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Tripterygium glycosides combined with valsartan can improve the kidney function and blood lipid level of IMN patients with high safety.

KEYWORDS Tripterygium glycosides; Valsartan; Drug combination; Idiopathic membranous nephropathy; Immunosuppressive therapy

surgery[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2):299.

[4] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准; RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2):85.

[5] 王林, 顾晋. 新辅助化疗对直肠癌降期的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(11):147.

[6] 朱帝文, 张海潇, 顾俊鹏, 等. 贝伐单抗动脉灌注联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌的血管造影变化及初步评价[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(3):350.

[7] 王珣, 王明林, 鲁新耀, 等. GLP-1通过抑制肝L02细胞脂性凋亡的可能机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(1):16.

[8] 李宝秀, 曹小飞, 翁成荫, 等. 贝伐单抗与雷替曲塞联合伊立替康或奥沙利铂治疗难治性结直肠癌28例[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(8):819.

[9] Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(3):420.

[10] Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, et al. Tumor necrosis is a new promising prognostic factor in colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(12):1749.

[11] Vasile E, Masi G, Fornaro L, et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(11):1720.

(收稿日期:2015-06-16 修回日期:2015-10-23)
(编辑:黄欢)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0518-85534633。
E-mail: 2761304129@qq.com
通信作者:副主任医师。研究方向:肾内科。电话:0518-85534594。E-mail: 18961304209@163.com

特发性膜性肾病(IMN)占肾小球疾病的10%左右,是引发成年人肾病综合征的重要原因^[1]。血管紧张素受体阻滞药(ARB)可改善肾小球血流动力,延缓肾脏损害,是IMN的基础治疗用药。尽管IMN的发病机制尚未完全清楚,但越来越多研究发现,抗体介导的免疫反应在IMN发病过程中发挥了重要作用。近年来,免疫抑制剂(IS)被广泛应用于IMN治疗^[2-3],可有效缓解病情进展,降低终末期肾病(ESRD)的发生率和病死率。雷公藤多苷是雷公藤的提取物,具有抑制体液免疫和细胞免疫的作用。因此,本研究观察了雷公藤多苷联合缬沙坦治疗IMN的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年1月—2014年1月我院收治的IMN患者85例,按随机数字表法分为观察组(42例)和对照组(43例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者均知情同意并签署知情同意书。两组患者一般资料比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女,例	年龄,岁	病程,月	24 h尿蛋白定量,g
观察组	42	20/22	43.12±2.68	8.35±2.47	6.34±0.61
对照组	43	21/22	42.87±3.49	8.13±2.35	6.27±0.54

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经肾脏组织活检确诊为IMN,无细胞浸润和明显系膜增生者;②24 h尿蛋白定量 >3.5 g者。排除标准:①自身免疫性疾病、肿瘤、有机溶剂等明确原因引发的膜性病者;②伴严重感染、肝功能异常者;③近3个月接受过免疫抑制剂和激素治疗者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予降脂、抗血小板聚集、限制蛋白饮食、控制血压等对症治疗。对照组患者在对症治疗基础上加服缬沙坦(华润赛科药业有限责任公司,商品名:穗悦,规格:80 mg,批准文号:国药准字H20030638)80 mg, qd;若未出现明显不良反应,剂量增加至160 mg, qd。观察组患者在对照组基础上加服雷公藤多苷片(浙江普洛康裕天然药物有限公司,商品名:康裕,规格:10 mg,批准文号:国药准字Z33020778)40 mg, tid,连续服用3个月后每周减少剂量10%;若病情无缓解则连续服用6个月,之后剂量减至20 mg, tid,维持剂量。两组患者均连续治疗12个月。治疗中若患者出现外周血白细胞计数 $<3\times 10^9$ L⁻¹或肝功能异常,暂停服用雷公藤多苷,待白细胞计数或肝功能恢复后再继续服用。

1.4 观察指标与疗效评价

观察两组患者临床疗效及治疗前后24 h尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平,并记录不良反应。疗效评价标准——完全缓解:水肿消失,24 h尿蛋白定量 <0.3 g,血清ALB >30 g/L,肾功能正常;部分缓解:水肿消退,24 h尿蛋白定量降低50%以上,ALB较治疗前升高,肾功能好转或未发生变化;无效:水肿未消失,24 h尿蛋白定量下降幅度低于50%,肾功能恶化。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

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计数资料

采用 χ^2 检验,以%表示;计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
观察组	42	16(38.10)	23(54.76)	3(7.14)	39(92.86)*
对照组	43	13(30.23)	19(44.19)	11(25.58)	32(74.42)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后实验室指标比较

治疗前,两组患者实验室指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量、血清TC、TG水平较治疗前显著下降,观察组患者血清ALB水平较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后,观察组患者24 h尿蛋白定量、血清TG水平低于对照组,血清ALB水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者治疗前后实验室指标比较见表3。

表3 两组患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of lab indicators between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	24 h尿蛋白定量,g	ALB,g/L	TC,mmol/L	TG,mmol/L
观察组	42	治疗前	6.34±2.61	25.78±3.43	7.32±1.64	2.68±0.44
		治疗后	3.04±1.05**	31.25±3.36***	3.52±1.12*	1.25±0.39***
对照组	43	治疗前	6.27±2.54	24.91±4.57	7.39±1.25	2.60±0.31
		治疗后	3.97±2.25*	26.27±3.48	3.48±1.56*	1.67±0.49*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,** $P<0.05$,*** $P<0.01$

Note: vs. before treatment,* $P<0.01$; vs. control group,** $P<0.05$,*** $P<0.01$

2.3 不良反应

观察组1例患者出现丙氨酸转氨酶升高2倍以上,停用雷公藤多苷并加用保肝治疗6 d后恢复正常;2例出现恶心呕吐,1例出现体位性低血压。对照组1例患者出现恶心呕吐,1例出现体位性低血压。两组患者不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

IMN病理特征为肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积,并伴毛细血管基底膜弥散性增厚,主要临床表现为肾性蛋白尿^[4]。根据发病原因,IMN可分为继发性、特发性、家族性三大类,其中特发性IMN最为常见。由于不同IMN患者的病程进展变化较大,其最佳治疗方案目前仍存在争议,疗效评价也无统一标准。目前,用于IMN治疗的药物主要有:(1)基础治疗,以ARB和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等为代表;(2)IS,代表药物有糖皮质激素、环孢素A、环磷酰胺^[5]等;(3)生化制剂,如利妥昔单抗^[6-7]等;(4)其他,如他克莫司^[8-9]等。张璟等^[10]研究认为,对于24 h尿蛋白定量 <3.5 g的早期IMN患者,给予ARB或ACEI等基础治疗延缓病情进展是理想方案,不主张立即给予IS治疗,因此本研究纳入对象均为24 h尿蛋白定量 >3.5 g的患者。

抗体介导的免疫反应在IMN发生发展过程中的作用已经被逐步证实,不少患者在出现蛋白尿前数月已经发生相应的免疫反应,而肾小球的膜性病发生,即使体内免疫反应得到控制,蛋白尿也可能持续一段时间。因此,是否应用IS,以及其最佳应用时机是临床关注的热点之一。一项纳入36个随机对照研究的Meta分析表明,IS可提高IMN患者的完全缓解率和部分缓解率^[11]。雷公藤多苷是雷公藤的提取物,具有抗炎和免疫抑制等功效,已经被用于慢性荨麻疹等免疫性疾病的治疗^[12-13]。研究表明,雷公藤多苷可抑制老年肾小球肾炎大鼠模型的肾小球系膜内肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等炎症因子的表达,改善大鼠临床症状^[14]。近年来,其被逐渐应用于IMN的治疗。江峡^[15]报道,雷公藤多苷联合小剂量泼尼松治疗IMN,较他汀类药物和双嘧达莫具有更好的疗效,患者耐受性较好,且两组患者均未见明显不良反应。

综上所述,在缙沙坦基础上加用雷公藤多苷可有效提高IMN的临床疗效,改善实验室指标,且安全性较好。但本研究样本较小,有待进一步扩大样本继续研究。

参考文献

- [1] Waldman M, Austin HA. Treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Neph*, 2012, 23(10):1 617.
- [2] Bazzi C, Rizza V, Casellato D, et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1):74.
- [3] Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9 868):744.
- [4] 陈越,丁小强,钟一红,等. 特发性膜性肾病合理治疗方案的研究[J]. *复旦学报:医学版*, 2009, 36(6):741.
- [5] 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.

- [6] Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8):1 416.
- [7] Yoon JY, Han ST, Cho A, et al. Two cases of idiopathic membranous nephropathy treated with rituximab[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2013, 32(3):138.
- [8] Yuan H, Liu N, Sun GD, et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome[J]. *Pharmacology*, 2012, 91(6):259.
- [9] 孙广东,许钟镐,罗萍,等. 他克莫司治疗特发性膜性肾病的临床疗效观察[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(5):469.
- [10] 张璟,刘伟,施杰,等. ACEI联合ARB治疗早期特发性膜性肾病疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(7):1 059.
- [11] 侯静,曹灵,刘进,等. 特发性膜性肾病的免疫抑制疗法的系统综述与Meta分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(5):74.
- [12] 吴琼,杜玄一,任苗苗,等. 舒洛地特联合雷公藤多苷治疗中危度特发性膜性肾病的疗效观察[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2013, 47(2):160.
- [13] 陈慧君. 非索非那定联合雷公藤多苷对慢性荨麻疹患者的疗效分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(25):3 302.
- [14] 刘珊,刘伦志,覃智慧,等. 雷公藤多苷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.
- [15] 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其可行性分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(1):51.

(收稿日期:2015-05-20 修回日期:2015-09-22)

(编辑:黄欢)

国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽出席第八届中国健康教育与健康促进大会

本刊讯 2015年11月18-19日,第八届中国健康教育与健康促进大会在浙江省杭州市召开。会议主题为“更新理念,创新模式,推动健康促进可持续发展”。国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽出席并讲话。

崔丽指出,十八届五中全会明确提出了要“推进健康中国建设”。推进健康中国建设是一项系统工程,需要各部门共同努力和全社会广泛参与,要更加注重预防为主和健康促进,倡导健康生活方式,把“少得病、不得病、早发现、早治疗”作为首选。健康教育和健康促进旨在改善人们的生活方式及影响健康的社会、经济和环境状况,是维护健康和促进经济社会发展最具成本效益的策略,是推进健康中国建设的重要环节和有力抓手。近年来,我国健康教育和健康促进各项工作稳步推进,取得了显著成绩,但仍面临严峻挑战:传染病和慢性病的疾病负担不断加重,特别是与生活方式和行为密切相关的慢性病呈井喷之势;人民群众健康相关知识和技能仍很欠缺,不健康、不文明生活方式普遍存在;健康教育与健康促进体系建设滞后,理论和技术创新不足,一些不科学甚至反健康的健康信息仍在流行。

崔丽就当前健康教育与健康促进工作,提出以下要求:一是以第九届全球健康促进大会在我国召开为契机,学习借鉴当今世界先进的健康促进理念与实践,向全世界展示我国健康促进工作的成就,全面提升健康教育和健康促进工作水平。二是借“推进健康中国建设”东风,要从大健康、大卫生的高度出发,以落实“将健康融入所有政策”为突破点,以满足人民群众健康需求为落脚点,做好健康教育和健康促进“十三五”规划。三是围绕《全民健康素养促进行动规划(2014-2020年)》,以健康素养促进行动、健康中国行活动、控烟履约等重点项目为切入点,使健康教育和健康促进工作深入人心。四是以规范健康信息为重点,加强健康科普工作。

本次大会由国家卫生和计划生育委员会宣传司指导,中国健康教育中心和浙江省卫生计生委主办。会议着重介绍了我国健康促进领域相关政策和重点工作进展,分享了部分地方政府在健康城市、跨部门协作以及健康教育与健康促进等方面的经验,较好地体现了“将健康融入所有政策”的理念和策略;会议还对大会优秀论文进行了表彰。