

# 昆仙胶囊治疗慢性肾脏病蛋白尿的临床疗效及其安全性观察

曾又佳<sup>1</sup>, 孔慧霞<sup>2</sup>, 李顺民<sup>1</sup>

1. 深圳市中医院肾病科 (国家临床重点专科), 广东 深圳 518033

2. 广州中医药大学 2011 级博士研究生, 广东 广州 510405

**[摘要]** 目的: 评价昆仙胶囊治疗慢性肾脏病蛋白尿的临床疗效及其安全性。方法: 采用自身前后对照试验研究, 应用昆仙胶囊治疗慢性肾脏病伴蛋白尿患者 63 例, 收集患者病历信息及血、尿等生化指标, 评价连续使用昆仙胶囊 3 月治疗慢性肾脏病蛋白尿的疗效及安全性。结果: 观察期内 6 例患者终止用药, 结果临床控制 14 例, 显效 12 例, 有效 18 例, 无效 15 例, 总有效率为 74.6%。治疗前后患者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、 $\gamma$  谷氨酰转肽酶、血清白蛋白、血清尿素氮、血清肌酐、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、尿  $\beta_2$  微球蛋白等指标变化不大, 前后比较, 差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后尿 N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶则较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ )。结论: 昆仙胶囊治疗慢性肾脏病蛋白尿短期内即可取得良好的疗效, 且无明显的肝功能、肾功能的损害。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 蛋白尿; 昆仙胶囊; 临床疗效; 安全性

**[中图分类号]** R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 07-0074-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.035

一项慢性肾脏病(CKD)调查结果显示: 我国成年人中慢性肾脏病的患病率为 10.8%<sup>[1]</sup>。据此估计我国现有成年慢性肾脏病患者 1.2 亿人。根据发达国家统计, CKD 患者中约有 2% 患者进入到终末期肾病(ESRD)阶段, 需要肾脏替代治疗。如何在早期防治慢性肾脏病, 延缓慢性肾脏病进展, 是每个肾科医生亟待解决的问题。蛋白尿作为慢性肾脏病早期重要的评价指标, 它不仅是被动的产物, 更主动参与了 CKD 的恶化进程<sup>[2]</sup>。如何控制蛋白尿仍然是 CKD 防治中最关键的话题。雷公藤类中药是指雷公藤、昆明山海棠等雷公藤属的中药所制备的中成药, 临床常见的中成药包括雷公藤多甙片、昆明山海棠片、昆仙胶囊等。此类中药已广泛用于临床, 主要治疗病种包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾小球肾炎、恶性肿瘤等疾病<sup>[3-4]</sup>。但是雷公藤类中药已确知的毒性, 包括肝、肾、生殖毒性等, 在很大程度上阻碍了此类中药的广泛应用<sup>[5]</sup>。昆仙胶囊是昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子、菟丝子为主要成分的中成药, 意在通过加入补肾益精的中药拮抗雷公藤的肝、肾、生殖毒性, 发挥增效减毒的作用。但其在治疗蛋白尿的临床疗效及在使用中的安全性等方面的报道仍然是鲜见的。本研究临床观察、随访了深圳市中医院肾病科 2012 年 6 月~2014 年 1 月间使用昆仙胶囊的慢性肾脏病伴蛋白尿患者, 对其临床疗效及安全性进行了评估。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 本研究共纳入慢性肾脏病患者 63 例, 其中男 36 例, 女 27 例; 平均年龄 38.4 岁; 病程 1~6 年, 平均 29 月。

1.2 纳入标准 ①符合慢性肾脏病<sup>[6]</sup>诊断标准; ②年龄 16~85 岁, 具有独立行为能力; ③24 h 尿蛋白定量  $> 0.5$  g, 血肌酐  $< 133$   $\mu\text{mol/L}$ ; ④规律服用昆仙胶囊 3 月或以上, 且临床资料完整, 不影响疗效评定。

1.3 排除标准 ①妊娠及哺乳期妇女; ②既往服用甾体类抗炎药, 且洗脱期未超过 1 月者; ③肝功能异常患者; ④年龄  $< 16$  岁, 或  $> 85$  岁。

1.4 脱落病例 本研究中, 若患者出现严重不良反应, 如肝功能中各转氨酶翻倍、血肌酐翻倍、严重的皮肤疾病、女性闭经者, 酌情停药。

## 2 治疗方法

2.1 一般治疗及对症治疗 患者以优质蛋白饮食为主。辨证使用健脾益肾、益气养阴类中药, 水肿明显者予以健脾利湿的药物。伴高血压者使用血管紧张素转化酶抑制剂、钙离子拮抗剂等, 合并感染者短期选择头孢类、大环内酯类抗生素治疗。

2.2 中成药治疗 昆仙胶囊(广州陈李济药厂), 每次 0.6 g, 每天 2 次, 餐后口服, 连用 3 月以上。

**[收稿日期]** 2014-02-15

**[作者简介]** 曾又佳 (1983-), 女, 医学博士, 主治中医师, 主要从事中西医结合肾脏病的防治。

**[通讯作者]** 李顺民, E-mail: zylshunmin@126.com。

### 3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 观察期为3月,服药前及服药3月后检查尿常规、24h尿蛋白、肝功能、肾功能、尿生化指标。所有患者均2周复诊1次,复诊时记录患者服药后的不良反应。

3.2 统计学方法 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较用 $t$ 检验,计数资料比较用 $\chi^2$ 检验。

### 4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床控制:尿常规检测蛋白转阴,或24h尿蛋白定量正常,尿红细胞数正常,肾功能正常;显效:尿常规检查蛋白减少(++),或24h尿蛋白减少 $>40\%$ ,RBC减少 $>40\%$ ,肾功能基本正常;有效:尿常规检查蛋白减少(+),或24h尿蛋白定量减少 $<40\%$ ,肾功能正常或有改善;无效:达不到有效标准者。

4.2 治疗后各种不良反应及停药情况 见表1。观察期内6例患者终止用药,患者因转氨酶成倍升高停药2例;因胃部不适停药1例,因皮肤疾患停药(其中带状疱疹发作1例,皮肤过敏1例)2例,因月经量显著减少停药1例。

表1 治疗后各种不良反应及停药情况 例

不良反应	n	发生例数	发生率(%)	停药	备注
恶心呕吐	63	4	6.3	1	部分患者服用兰索拉唑后症状减轻。
皮肤损害	63	2	3.2	2	带状疱疹1例,过敏1例。
肝酶升高	63	2	3.2	2	血ALT和或AST翻倍者予以停药。
月经紊乱	22	4	18.2	1	月经量减少,月经稀发(均为育龄期患者)。
腹痛腹泻	63	1	1.6	0	中药辅佐治疗后症状减轻。

4.3 治疗结果 治疗3月后患者临床控制14例,显效12例,有效18例,无效15例,总有效率为74.6%。

4.4 治疗前后患者肝功能变化比较 见表2。治疗后患者血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)有升高趋势,但差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。治疗前后患者 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶(GGT)无明显变化( $P > 0.05$ )。治疗后患者血清白蛋白(ALB)水平有降低趋势,但差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),这可能与雷公藤制剂直接的免疫抑制作用,以及肝脏受损后,肝功能合成障碍,胃肠道消化吸收障碍等因素相关。

表2 治疗前后患者肝功能变化比较 $(\bar{x} \pm s)$

肝功能	n	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	59	17.4 $\pm$ 5.5	22.0 $\pm$ 14.9
AST(U/L)	59	20.1 $\pm$ 4.2	23.7 $\pm$ 6.9
GGT(U/L)	59	19.4 $\pm$ 8.5	19.8 $\pm$ 11.1
ALB(g/L)	43	36.7 $\pm$ 11.7	36.0 $\pm$ 9.3

4.5 治疗前后患者肾功能变化比较 见表3。治疗后患者血清尿素氮(BUN)稳定,血清肌酐(Cr)有升高趋势,半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cystatin C)有降低趋势,前后比较,差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

表3 治疗前后患者肾功能变化比较 $(\bar{x} \pm s)$

肾功能	n	治疗前	治疗后
BUN(mmol/L)	59	5.6 $\pm$ 2.1	5.6 $\pm$ 1.7
Cr( $\mu$ mol/L)	59	81.9 $\pm$ 28.5	89.2 $\pm$ 31.3
Cystatin C(mg/L)	18	1.74 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 0.4

4.6 治疗前后患者尿 $\beta_2$ 微球蛋白及N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶变化比较 见表4。治疗后患者尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平较治疗前增加,但差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。治疗后尿N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶(NAG)则明显降低( $P < 0.05$ ),提示肾小球肾炎趋于稳定。

表4 治疗前后患者尿 $\beta_2$ 微球蛋白及N-乙酰- $\beta$ -D-葡萄糖苷酶变化比较 $(\bar{x} \pm s)$

生化指标	n	治疗前	治疗后
$\beta_2$ -MG(mg/L)	43	1.6 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 7.1
NAG(U/L)	43	11.5 $\pm$ 4.7	3.2 $\pm$ 3.4 <sup>①</sup>

与治疗前比较,① $P < 0.05$

### 5 讨论

昆仙胶囊由昆明山海棠与补肾填精类中药淫羊藿、枸杞子、菟丝子组成。其中昆明山海棠为君药,祛风除湿,舒筋活络,药理证实具有抑制免疫的作用;淫羊藿为臣药,祛风除湿,补肾活血;佐以枸杞子、菟丝子以补肾益精、温补肾阳。昆仙胶囊以往临床上主要用于治疗类风湿性关节炎属风湿痹阻兼肾虚证患者<sup>[9]</sup>。近年许多临床研究提示,昆仙胶囊治疗多种慢性肾小球肾炎疗效显著<sup>[7]</sup>。本研究通过短期的临床观察发现,服用昆仙胶囊3月,总有效率可达到74.6%,提示该药在治疗慢性肾小球肾炎伴蛋白尿方面疗效显著。但如同其他雷公藤制剂相似,极少数患者服药早期即可出现胃肠道紊乱、皮肤过敏、带状疱疹,肝功能异常、女性月经紊乱甚至闭经等不良反应,这可能与雷公藤的毒性作用及患者的个体反应差异关系密切。值得一提的是,本研究从更长期的随访研究结果来看,育龄期女性服用昆仙胶囊后,月经紊乱甚至闭经的发生率仍然在较高水平(约36.4%),尽管昆仙胶囊加入了补肾益精类的中药,仍不能显著减少昆明山海棠的生殖毒性。但对大部分患者来说,短期服用昆仙胶囊无论是对肝功能、肾功能及肾小管功能均无明显影响。极少数的肝功能显著改变的患者,在停药半年,并加用护肝类中药后,肝功能逐渐恢复正常,昆仙胶囊诱导的肝功能损伤可能与此类患者的肝酶代谢异常有关。

雷公藤类制剂与其他免疫抑制剂(如环孢素A、他克莫司等)相同,治疗过程中具有一定的肾毒性,主要毒性靶点是肾小管及肾间质。因此,肾小管损伤相关指标的检测对判断药物的安全性有着重要的意义。尿 $\beta_2$ -MG是一种内源性低分子量的血清蛋白质,正常状态下,滤过的微球蛋白99.9%被近曲小管重吸收和降解,尿 $\beta_2$ -MG提示肾小管重吸收功能受损,

部分反映了药物对肾小管的损伤作用。NAG 是一种细胞内溶酶体酶,以肾近曲小管含量最高,肾小球肾炎急性期和肾病综合征,尿 NAG 活性显著升高,缓解期 NAG 可恢复正常;此外,尿 NAG 还可用于多种肾毒性药物对肾损伤的发现和肾小管损伤程度的判断。本观察结果显示,治疗后患者尿  $\beta_2$ -MG 水平变化不大( $P > 0.05$ ),尿 NAG 则明显减少( $P < 0.05$ ),提示服药 3 月昆仙胶囊的肾毒性不明显,而对肾小球肾炎有改善作用。

本研究观察期为 3 月,尚不足以反映长期服用昆仙胶囊的疗效及安全性。因此,在今后的研究中,笔者将继续观察昆仙胶囊的长远疗效及各种不良反应,为规范慢性肾脏病治疗,减少药物的毒副作用提供可靠的临床依据。

#### [参考文献]

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[2] Yee J. Albuminuria and prognosis in CKD: truth be told[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2011, 18(4): 219-212.

[3] 林昌松,杨岫岩,戴冽,等.昆仙胶囊治疗类风湿关节炎多中心临床研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(6):769-774.

[4] 邓文龙.关于我国雷公藤类中药研究与应用的若干问题与建议[J].中国中西医结合杂志,2009,29(2):102-104.

[5] 郭艳红,谭垦.雷公藤的毒性及其研究概况[J].中药材,2007,30(1):112-117.

[6] 王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:1815-1816.

[7] 张春骥,冯丽辉.昆仙胶囊治疗蛋白尿的临床观察[J].中外健康文摘,2009,6(14):14-15.

(责任编辑:冯天保)

## 当归芍药散联合常规西药治疗肾积水疗效观察

郑莉霞

桐庐县第一人民医院肾内科,浙江 桐庐 311500

**[摘要]** 目的:观察当归芍药散联合常规西药治疗肾积水的临床疗效。方法:将本院 120 例肾积水患者随机分成治疗组和对照组各 60 例,对照组采用常规西药对症治疗,治疗组在常规西药治疗的基础上加用当归芍药散。治疗 15 天后比较 2 组的临床疗效。结果:临床疗效总有效率治疗组 93.33%,对照组 81.67%,2 组总有效率比较,差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。结论:采用当归芍药散联合常规西药对肾积水患者进行治疗,可以针对肾积水的发病原因,从根本上调节和改善患者的身体机能,治疗效果明显。

**[关键词]** 肾积水;中西医结合疗法;当归芍药散

**[中图分类号]** R692.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 07-0076-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.036

肾积水是一种常见的由尿路梗阻形成的泌尿系统疾病,肾脏出现的这种病理性改变既可以发生在双侧肾,亦可以发生在单侧肾。肾脏作为人体重要的器官,帮助机体将代谢废物通过尿液排出体外,从而使人体维持正常的酸碱平衡、分泌促红细胞生成素等。因此,从肾集合管到尿道口,每一个部位都非常重要,如果发生梗阻便会导致人体无法正常排泄,进而引起肾

积水。目前看来,并没有完全有效的药物可以治疗肾积水<sup>[1-2]</sup>。笔者对收治的肾积水患者的资料进行分析总结,观察当归芍药散治疗肾积水的临床疗效,现报道如下。

#### 1 临床资料

选取 2011 年 1 月~2013 年 12 月在本院进行治疗的 120 例肾积水患者,均经 B 超检查显示存在明显液性暗区,临床

[收稿日期] 2014-03-20

[作者简介] 郑莉霞 (1972-),女,主管护师,研究方向:肾病的中医护理。