

- cholecystectomy [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2010, 20(8): 713-715.
- [15] SMITH H, BRUCKENTHAL P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients [J]. Drugs Aging, 2010, 27(5): 417-433.
- [16] HOLZER P. Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2010, 23(5): 616-622.
- [17] MILIC M, GORANOVIC T, KNEZEVIC P, et al. Complications of sevoflurane-fentanyl versus midazolam-fentanyl anesthesia in pediatric cleft lip and palate surgery: a randomized comparison study [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010, 39(1): 5-9.
- [18] SAPATE M, ANDURKAR U, MARKANDEYA M, et al. To study the effect of injection dexmedetomidine for prevention of pain due to propofol injection and to compare it with injection lignocaine [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2015, 65(6): 466-469.
- [19] 魏会霞, 王玉佩. 地佐辛用于小儿唇腭裂修复术围拔管期的镇痛效果 [J]. 重庆医学, 2014, 43(27): 3570-3572.
- [20] CIMEN Z S, HANCI A, SIVRIKAYA G U, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients [J]. Pediatr Anesth, 2013, 23(2): 134-138.

## 前列地尔联合百令胶囊治疗早期慢性肾脏病 46 例

石超, 周长华, 朱富祥, 吴恒兰

(嘉兴市第一医院肾内科, 嘉兴 314000)

**摘要** **目的** 探讨前列地尔联合百令胶囊治疗早期慢性肾脏病的疗效。**方法** 早期慢性肾脏病患者 94 例, 随机分为治疗组 46 例和对照组 48 例。对照组给予百令胶囊 5 粒, tid, po; 治疗组在对照组治疗基础上加用前列地尔注射液 2 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL 中, 静脉推注, qd, 两组均以 4 周为 1 个疗程。2 个疗程后, 观察两组肾功能改善情况, NK 细胞和 T 细胞亚群  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$  等细胞因子水平变化和不良反应。**结果** 对照组和治疗组有效率分别为 60.42%, 91.30% ( $P < 0.05$ ); 治疗组肾功能指标: 24 h 尿蛋白 ( $1.15 \pm 0.35$ ) g, 血肌酐 ( $78.52 \pm 10.63$ )  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 尿素氮 ( $8.23 \pm 1.65$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 均明显降低 ( $P < 0.05$ ); NK 细胞 ( $21.89 \pm 2.73$ )%, T 细胞亚群  $CD_3^+$  ( $71.02 \pm 5.61$ )%,  $CD_4^+$  ( $38.84 \pm 3.52$ )%,  $CD_4^+/CD_8^+$  ( $1.28 \pm 0.14$ ), 均明显升高,  $CD_8^+$  ( $30.21 \pm 3.03$ )%, 明显降低 (均  $P < 0.05$ ); 两组不良反应均差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。**结论** 前列地尔联合百令胶囊对早期慢性肾脏病患者疗效较好, 可以改善肾功能指标, 调节细胞因子水平。

**关键词** 前列地尔; 百令胶囊; 肾脏病, 慢性, 早期; 肾功能; 细胞因子

中图分类号 R983; R692

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)01-0070-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.018

## Alprostadi Combined with *Bailing* Capsule in the Treatment of 46 Case of Early Stage Chronic Kidney Disease

SHI Chao, ZHOU Changhua, ZHU Fuxiang, WU Henglan (Department of Kidney Medicine, the First Hospital of Jiaxing City, Jiaxing 314000, China)

**ABSTRACT Objective** To explore the efficacy of alprostadi combined with *Bailing* capsule in the treatment of early chronic kidney disease. **Methods** A total of 94 early stage chronic kidney disease patients were selected and divided into treatment group ( $n=46$ ) and control group ( $n=48$ ). The patients in control group were treated with *Bailing* capsule, 5 capsules, tid, po. The patients in treatment group were treated with *Bailing* capsule combined with 2 mL alprostadi in 20 mL 0.9% sodium chloride injection, intravenous injection, qd. The patients were treated for 4 weeks as a course of treatment in both groups. After 2 courses of treatment, the improvement of renal function, the changes in cytokine levels including NK cells and T cell subsets  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ , adverse reactions of two groups were observed. **Results** The effective rates of the control group and the treatment group were 60.42%, 91.30%, respectively ( $P < 0.05$ ). The renal function index 24 h urine protein were ( $1.15 \pm 0.35$ ) g, serum creatinine were ( $78.52 \pm 10.63$ )  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , urea nitrogen were ( $8.23 \pm 1.65$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , all of which were decreased significantly ( $P < 0.05$ ). The levels of NK cells were ( $21.89 \pm 2.73$ )%, T cell subsets  $CD_3^+$  were ( $71.02 \pm 5.61$ )%,  $CD_4^+$  were ( $38.84 \pm 3.52$ )%,  $CD_4^+/CD_8^+$  were ( $1.28 \pm 0.14$ ), which were increased significantly, while the level of  $CD_8^+$  were ( $30.21 \pm 3.03$ )% was decreased significantly ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between two groups in the adverse reactions ( $P > 0.05$ ). **Conclusion**

The combination of alprostadi and *Bailing* capsule is effective to early stage chronic kidney disease by improving the renal function and regulating the level of cytokines.

**KEY WORDS** Alprostadi; *Bailing* capsule; Kidney disease, chronic, early; Renal function; Cytokine

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)在临床上较为常见,是各种原发性或继发性肾脏病导致肾功能损伤的一系列症状和代谢紊乱组成的临床综合征<sup>[1]</sup>。CKD 具有起病缓慢和病变隐匿等特点,尤其是早期 CKD 患者由于原发病存在一定差异,病情演变和发展也各不相同,且患者肾功能也会伴随着病情的不断恶化而迁延不愈,以致最终发展成为尿毒症,故如何在早期延缓和阻断 CKD 的进展,有效避免终末期肾病的发生,进一步延长患者生存期已成为医学界临床研究和关注的热点<sup>[2]</sup>。研究证实,前列地尔、百令胶囊在肾脏疾病治疗方面均具有一定效果<sup>[3-4]</sup>,但笔者未见关于两种药物联合应用于早期 CKD 治疗的临床报道。因此,以 2013 年 1 月—2014 年 12 月期间我院收治的早期 CKD 患者作为临床研究对象,观察前列地尔与百令胶囊联用对 CKD 患者的疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 经我院医学伦理委员会批准,选取我院 2013 年 1 月—2014 年 12 月期间所收治的早期 CKD 患者作为临床研究对象,纳入标准:①符合《美国肾脏病与透析患者生活质量指导指南》中关于 CKD 的临床诊断标准<sup>[5]</sup>;②近半个月未应用过纤溶、凝血系统药物;③自愿参与研究,并签署知情同意书;④能够按照医嘱坚持用药,依从性较好,能定期随访。排除标准:①心、脑、肺、肝等重要脏器功能不全者;②恶性肿瘤及其他全身系统性疾病者;③精神类疾病及意识障碍者;④妊娠期及哺乳期女性;⑤临床资料不全,无法判断疗效者。共入选患者 94 例,均无退出,根据临床药物治疗方案的不同将入选患者随机分为治疗组 46 例和对照组 48 例,治疗组中男 24 例,女 22 例;年龄 30~71 岁,平均(48.43±6.59)岁;病程 1~10 年,平均(5.76±2.10)年;其中 I 期 26 例,II 期 20 例。对照组中男 25 例,女 23 例;年龄 31~72 岁,平均(48.52±6.64)岁;病程 1~10 年,平均(5.64±2.03)年;其中 I 期 27 例,II 期 21 例。两组患者在性别、年龄、病程及临床分期等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组给予百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字 Z10910036)5 粒,分别于早、午、晚餐后用温开水送服;治疗组在对照组治疗基础上加用前列地尔注射液(北京泰德制药股份

有限公司,批准文号:国药准字 H10980023)2 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 20 mL 中,静脉推注,qd,两组均以 4 周为 1 个疗程。治疗过程中根据患者病情变化,分别对用药剂量和用药疗程予以调整,连续治疗 2 个疗程后观察和比较两组患者临床疗效。

**1.3 观察指标** 分别对两组早期慢性肾脏病患者的临床治疗情况、肾功能改善情况、细胞因子水平变化情况、不良反应发生情况进行比较和分析。分别于治疗前后采用酶联免疫吸附法测定 24 h 尿蛋白,采用全自动生化分析仪测定血肌酐和尿素氮。分别于治疗前后采集空腹外周静脉血,采用流式细胞术直接免疫标记技术测定 NK 细胞和 T 细胞亚群  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ ,并计算  $CD_4^+/CD_8^+$  比值。

**1.4 疗效判定标准** ①显效:临床症状完全消失或显著改善,血肌酐水平下降幅度 $>30\%$ ;②有效:临床症状基本消失或有所改善,血肌酐水平下降幅度  $20\% \sim 30\%$ ;③无效:临床症状无任何改善,并且血肌酐水平下降幅度 $<20\%$ ;显效率和有效率之和为总有效率<sup>[6]</sup>。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 18.0 版软件对本研究所得数据进行统计学处理和分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数比较采用两独立样本  $t$  检验,两组内各时间点的比较采用重复测量资料的方差分析;计数资料以百分率(%)表示,组间百分率比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床治疗情况比较** 与对照组比较,治疗组治疗后有效率和总有效率均明显提升,而无效率则明显降低(均  $P<0.05$ ),结果见表 1。

**2.2 两组患者肾功能变化情况比较** 与对照组比较,治疗组治疗后肾功能指标 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿素氮均明显降低(均  $P<0.05$ ),结果见表 2。

**2.3 两组患者细胞因子水平比较** 与对照组比较,治疗组 NK 细胞、T 细胞亚群  $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$  水平均明显升高,而  $CD_8^+$  水平则均明显降低(均  $P<0.05$ ),结果见表 3。

**2.4 两组患者不良反应比较** 与对照组比较,治疗组治疗后恶心呕吐、腹胀、腹泻、头晕、头痛均略有增加,经过统计学处理,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),结果见表 4。

## 3 讨论

近年来,早期 CKD 患者数不断增多。相关文献资料显示,我国 CKD 患病率高达 10%,且多数患者在患病数年或数十年后发展成为慢性肾功能不全,最终形成尿毒症<sup>[7]</sup>。研究证实,CKD 的致病原因主要为高血

收稿日期 2016-08-08 修回日期 2016-12-03

作者简介 石超(1980-),男,浙江嘉兴人,主治医师,研究方向:肾小球疾病、肾脏替代治疗。电话:0573-82519825, E-mail:shuchao@yemail.com。

表 1 两组患者临床疗效比较

Tab.1 Comparison of therapeutic effect between two groups of patients

组别	例数	显效		有效		无效		总有效	
		例	%	例	%	例	%	例	%
对照组	48	11	22.92	18	37.50	19	39.58	29	60.42
治疗组	46	15	32.61	27	58.70	4	8.70	42	91.30
$\chi^2$			1.10		4.23		12.13		12.13
$P$			>0.05		<0.05		<0.05		<0.05

表 2 两组患者肾功能比较

Tab.2 Comparison of renal function between two groups of patients

组别与时间	例数	$\bar{x} \pm s$		
		24 h 尿蛋白/ g	血肌酐/ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	尿素氮/ ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照组	48			
治疗前		2.88±0.70	110.61±16.03	17.11±3.25
治疗后		1.52±0.38	90.38±12.15	10.09±1.87
治疗组	46			
治疗前		2.85±0.72	111.64±15.86	17.25±3.28
治疗后		1.15±0.35	78.52±10.63	8.23±1.65
$t$				
治疗前		0.20	0.31	0.21
治疗后		4.91	5.04	5.12
$P$				
治疗前		>0.05	>0.05	>0.05
治疗后		<0.05	<0.05	<0.05

压肾病、原发性肾小球肾炎等<sup>[8]</sup>。因此,积极改善肾血流,全面抑制血小板聚集,有效防止肾脏再灌注损伤,对于延缓慢性肾衰竭并保护肾功能具有十分重要意义。

前列地尔是一种具有靶向治疗优势的前列腺素类药物,属于高效生物活性物质,表现出较强的血管扩张作用,其可以通过对血液动力学和流变学的改善而增加肾血流量,全面降低肾血管阻力和肾小球毛细血管压力<sup>[9]</sup>。同时,前列地尔可以通过抗血小板聚集而抑制血栓素合成,从而降低血液黏度,并减少血栓形成,还可以积极改善肾小球的高灌注、高压力和高滤过状态,从而有效降低尿液中蛋白含量,进一步改善肾功能,具有较好的肾脏保护作用。百令胶囊作为一种富含多糖、虫草酸、多种氨基酸及各种生物碱的纯中药制剂,其主要具有免疫调节,促进肾小管上皮细胞修复,抑制肾小管萎缩和间质纤维化,并延缓肾小球基底膜增厚及足突融合作用<sup>[10]</sup>。此外,还具有较强的抗氧化作用,能够通过提高机体抗氧化酶的活性而减少氧自由基的产生,有效抑制氧化应激,从而达到减轻肾损伤并降低尿蛋白的目的。将前列地尔与百令胶囊联合应用则能够有效克服单独用药的弊端,充分发挥联合用药的协同作用和优势,积极促进药效发挥的最大化。

本研究对早期 CKD 患者给予前列地尔联合百令胶囊治疗,结果显示患者肾功能指标:24 h 尿蛋白和血

表 3 两组患者细胞因子水平变化情况的比较

Tab.3 Comparison of changes in cytokine level between two groups of patients

组别与时间	例数	$\bar{x} \pm s$			
		NK 细胞	CD <sub>3</sub> <sup>+</sup>	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>
		%			
对照组	48				
治疗前		12.28±1.44	71.92±6.10	40.81±3.54	31.60±3.12
治疗后		18.63±2.51	66.55±4.80	34.62±3.31	34.09±3.64
治疗组	46				
治疗前		12.21±1.46	72.41±5.35	40.52±3.76	31.84±3.17
治疗后		21.89±2.73	71.02±5.61	38.84±3.52	30.21±3.03
$t$					
治疗前		0.23	0.41	0.38	0.37
治疗后		6.02	4.14	5.98	5.63
$P$					
治疗前		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

Tab. 4 Comparison of adverse reaction between two groups of patients

组别	例数	恶心、呕吐		腹胀、腹泻		头晕、头痛	
		例	%	例	%	例	%
对照组	48	1	2.08	2	4.17	0	0.00
治疗组	46	2	4.35	3	6.52	1	2.17

肌酐、尿素氮等均明显降低,且临床治疗的有效率和总有效率均明显提升,与杜庆生等<sup>[11]</sup>的临床研究相符合。可能是由于前列地尔一方面能够通过改善血液动力学及血液流变学,进一步增加肾血流量,降低肾血管阻力和肾小球毛细血管压力;另一方面还能够通过抗血小板聚集,抑制血栓素合成,降低血液黏度,减少血栓形成,改善肾小球高灌注、高压力和高滤过状态,从而有效降低尿液中蛋白含量,全面改善患者肾功能,充分发挥其较好的肾脏保护作用。

当机体处于正常生理状态下,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>始终保持动态平衡以维持机体细胞免疫功能的稳定,而在肾脏病患者免疫功能评价中,其比值降低程度与免疫系统损伤程度相关<sup>[12]</sup>。研究证实,T 细胞在控制 CKD 的过程中具有重要作用,特别是在早期 CKD 患者中,其大部分 T 细胞会均呈现功能失调现象<sup>[13]</sup>。本研究通过对早期 CKD 患者给予前列地尔与百令胶囊的药物联合治疗后,患者 NK 细胞、CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>水平均明显升高,而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>的水平则均明显降低,与卞志翔等<sup>[14]</sup>研究报道一致,可能是由于前列地尔在辅助百令胶囊改善肾功能的同时,还呈现出显著的免疫调节优势,能够通过抑制免疫反应,抑制免疫复合物及抗体的产生,抑制炎症细胞浸润和细胞因子的活化,进一步调节早期 CKD 患者的免疫功能。

此外,前列地尔与百令胶囊联合治疗后,并未显著增加患者恶心呕吐、腹胀、腹泻、头晕、头痛的发生率,这与王吉磊等<sup>[15]</sup>报道相符,表明该方案临床应用安全。

参考文献

[1] ALICIC R Z,SHORT R A,CORBETT C L,et al.Medica-

tion intervention for chronic kidney disease patients transitioning from hospital to home: study design and baseline characteristics [J]. Am J Nephrol, 2016, 44 (2): 122-129.

[2] WANG V,VILME H,MACIEJEWSKI M L,et al.The economic burden of chronic kidney disease and end-stage renal disease[J].Semin Nephrol,2016,36(4):319-330.

[3] 胡斯明,钱志远,施晓松,等.前列地尔联合肾康注射液治疗老年慢性肾脏病的临床疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(22):6533-6535.

[4] 付水鸽.百令胶囊辅助治疗原发性肾病综合征临床分析[J].中医临床研究,2015,7(29):68-69.

[5] 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,2003:7-9.

[6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.

[7] 杨茜.急性肾损伤进展为慢性肾脏病的机制[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(3):274-252.

[8] PENA-POLANCO J E,FRIED L F.Established and emerging strategies in the treatment of chronic kidney disease [J].Semin Nephrol,2016,36(4):311-342.

[9] KARA H,OZER A,ARPACI H,et al.Effect of alprostadil on erythrocyte deformability in ischemia reperfusion injury [J].Bratisl Lek Listy,2015,116(8):509-511.

[10] 谢晓元,罗朋立.百令胶囊治疗老年慢性肾脏病的疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6876-6877.

[11] 杜庆生,李勇飞.肾康注射液与前列地尔注射液联合治疗慢性肾脏病的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(5):590-592.

[12] 王雅依,汪浩,李晓玲,等.炎性指标与免疫学指标在糖尿病患者肾脏病变诊断与预后判断中的价值[J].中国现代医学杂志,2016,26(12):49-52.

[13] 王帅威,罗雪瑞,李扬扬,等.T 细胞代谢及其调节研究进展[J].生命科学,2016,28(2):223-231.

[14] 卞志翔,顾慧益,张玉梅,等.丹红注射液联合前列地尔注射液治疗慢性肾脏病疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2016,11(6):822-825.

[15] 王吉磊,宿晶,高建东,等.肾康注射液联合前列地尔治疗慢性肾脏病 30 例临床观察[J].中国民族民间医药,2015,8(6):70-71.