

本文引用:袁小强,张献朝,赵丽萍.大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证原发性肾病综合征疗效观察[J].新乡医学院学报,2022,39(6):566-572. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.06.014.

【临床研究】

大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证原发性肾病综合征疗效观察

袁小强, 张献朝, 赵丽萍

(平顶山市第一人民医院肾脏病风湿免疫科,河南 平顶山 467099)

摘要: **目的** 探讨大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证原发性肾病综合征(PNS)的疗效。**方法** 选择2018年3月至2019年9月平顶山市第一人民医院收治的激素耐药型脾肾阳虚证PNS患者94例为研究对象,采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组47例。2组患者均给予降压、利尿、抗凝等基础治疗,在此基础上,对照组患者静脉滴注环磷酰胺 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每日1次,连续2 d,每隔14 d重复1次,尿蛋白转阴后可1~3个月用药1次,累计最大剂量 $\leq 150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;观察组患者在对照组治疗基础上口服右归丸9 g,每日3次;所有患者治疗12个月。治疗12个月后评估2组患者的治疗效果。分别于治疗前和治疗6、12个月后评估2组患者的中医证候(神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿)。治疗前和治疗6、12个月后,采用流式细胞仪检测2组患者免疫功能指标(CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$),采用全自动生物化学分析仪检测2组患者肾功能指标,采用电化学发光法检测2组患者血清促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CORT)水平。记录2组患者不良反应发生情况。**结果** 观察组和对照组患者治疗总有效率分别为91.49%(43/47)、76.60%(36/47),观察组患者的治疗总有效率显著高于对照组($\chi^2=3.887, P<0.05$)。治疗前2组患者神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6、12个月后,2组患者神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分均低于治疗前($P<0.05$);2组患者治疗12个月后的神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分均显著低于治疗6个月后($P<0.05$)。治疗6、12个月后,观察组患者的神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗前2组患者全血 CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6、12个月后,2组患者的全血 CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值均高于治疗前($P<0.05$);2组患者治疗12个月后的全血 CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值均高于治疗6个月后($P<0.05$)。治疗6、12个月后,观察组患者全血 CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值高于对照组($P<0.05$)。治疗前2组患者的血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、白蛋白(Alb)、24 h尿蛋白定量(24 h Upro)、尿视黄醇结合蛋白(URBP)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6、12个月后,2组患者的BUN、Scr、24 h Upro、URBP水平均显著低于治疗前,Alb水平显著高于治疗前($P<0.05$)。2组患者治疗12个月后的BUN、Scr、24 h Upro、URBP显著低于治疗6个月后,Alb水平显著高于治疗6个月后($P<0.05$)。治疗6、12个月后,观察组患者的BUN、Scr、24 h Upro、URBP水平显著低于对照组,Alb水平显著高于对照组($P<0.05$)。治疗前2组患者血清中ACTH、CORT水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6、12个月后,2组患者血清中ACTH水平低于治疗前,CORT水平高于治疗前($P<0.05$)。2组患者治疗12个月后血清中ACTH水平显著低于治疗6个月后,CORT水平显著高于治疗6个月后($P<0.05$)。治疗6、12个月后,观察组患者血清中ACTH水平低于对照组,CORT水平高于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组患者不良反应发生率分别为8.51%(4/47)、14.89%(7/47),2组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证PNS患者,能调节患者血清中ACTH、CORT水平,提高机体免疫功能,改善肾功能,缓解临床症状,疗效显著且具有一定安全性。

关键词: 环磷酰胺;右归丸;激素耐药型;脾肾阳虚证;原发性肾病综合征

中图分类号: R692 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2022)06-0566-07

Efficacy of high-dose cyclophosphamide pulse therapy combined with Yougui Pill in the treatment of hormone-resistant primary nephrotic syndrome patients with spleen and kidney yang deficiency syndrome

YUAN Xiaoqiang, ZHANG Xianchao, ZHAO Liping

(Department of Nephrology, Rheumatology and Immunology, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467099, Henan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of high-dose cyclophosphamide pulse therapy combined with Yougui

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.06.014

收稿日期:2021-03-31

作者简介:袁小强(1979-),男,河南邓州人,学士,副主任医师,主要从事常见肾脏疾病的临床诊治工作。

Pill in the treatment of hormone-resistant primary nephrotic syndrome (PNS) patients with spleen and kidney yang deficiency syndrome. **Methods** A total of 94 hormone-resistant PNS patients with spleen and kidney yang deficiency syndrome in the First People's Hospital of Pingdingshan City from March 2018 to September 2019 were selected as subjects. The patients were divided into observation group and control group, with 47 cases in each group. All patients were given basic treatment such as reducing blood press, diuresis and anticoagulation and so on; on this basis, the patients in the control group were intravenously injected with cyclophosphamide $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, once daily for 2 days and repeated every 14 days; if the urine protein turned negative, the drug could be administered once every 1–3 months, with a cumulative maximum dose $\leq 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. On the basis of treatment of the control group, the patients in the observation group took Yougui Pill 9 g orally, 3 times a day. All patients were treated for 12 months. The therapeutic effect of patients in the two groups was evaluated after 12 months of treatment. The traditional Chinese medicine syndromes (tiredness, bleak complexion, lack of urine, systemic edema) of patients in the two groups were evaluated before treatment and after 6, 12 months of treatment. Before treatment and after 6, 12 months of treatment, the immune function indexes (CD3^+ , CD4^+ levels and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$) of patients in the two groups were detected by flow cytometry; the renal function indexes of patients in the two groups were detected by automatic biochemical analyzer and the serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (CORT) levels of patients in the two groups were detected by electrochemiluminescence method. The adverse reactions of patients in the two groups were recorded. **Results** The total effective rate of patients in the observation group and the control group was 91.49% (43/47), 76.60% (36/47), respectively; the total effective rate of patients in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the scores of tiredness, bleak complexion, lack of urine and systemic edema of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The scores of tiredness, bleak complexion, lack of urine and systemic edema of patients after 6, 12 months of treatment were lower than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$); the scores of tiredness, bleak complexion, lack of urine and systemic edema of patients after 12 months of treatment were lower than those after 6 months of treatment in the two groups ($P < 0.05$). The scores of tiredness, bleak complexion, lack of urine and systemic edema of patients in the observation were lower than those in the control group after 6, 12 months of treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of CD3^+ , CD4^+ and the ratio of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in whole blood of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of CD3^+ , CD4^+ and the ratio of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in whole blood of patients after 6, 12 months of treatment were higher than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$); the levels of CD3^+ , CD4^+ and the ratio of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in whole blood of patients after 12 months of treatment were higher than those after 6 months of treatment in the two groups ($P < 0.05$). The levels of CD3^+ , CD4^+ and the ratio of $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in whole blood of patients in the observation group were higher than those in the control group after 6, 12 months of treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the serum levels of blood urea nitrogen (BUN), albumin (Alb), the serum creatinine (Scr) and the 24-hour urine protein quantitative (24 h Upro), urine retinol binding protein levels of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels of BUN, Scr, 24 h Upro and URBP of patients after 6, 12 months of treatment were lower than those before treatment, and the level of Alb of patients was higher than that before treatment in the two groups ($P < 0.05$); the BUN, Scr, 24 h Upro and URBP of patients after 12 months of treatment were significantly lower than those after 6 months of treatment and the Alb level was significantly higher than that after 6 months of treatment in the two group ($P < 0.05$). After 6, 12 months of treatment, the levels of BUN, Scr, 24 h Upro and URBP of patients in the observation group were lower than those in the control group, and the level of Alb was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the serum ACTH and CORT levels of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The serum ACTH level of patients after 6, 12 months of treatment was lower than that before treatment, and the serum CORT level of patients was higher than that before treatment in the two groups ($P < 0.05$); the serum ACTH level of patients after 12 months of treatment was lower than that after 6 months of treatment and the serum CORT level of patients after 12 months of treatment was higher than that after 6 months of treatment in the two groups ($P < 0.05$). After 6, 12 months of treatment, the serum ACTH level of patients in the observation group was lower than that in the control group, and the serum level of CORT was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of patients in the observation group and the control group was 8.51% (4/47) and 14.89% (7/47), respectively; there was no significant difference in the incidence of adverse reactions of patients between the two group ($P > 0.05$). **Conclusion** High-dose cyclophosphamide pulse therapy combined with Yougui Pill in the treatment of hormone-resistant PNS patients with spleen and kidney yang deficiency syndrome can regulate serum ACTH and CORT levels, improve immune function and renal function, and relieve clinical symptoms. It has significant curative effect and has certain safety.

Key words: cyclophosphamide; Yougui Pill; hormone-resistant; spleen and kidney yang deficiency syndrome; primary nephrotic syndrome

激素耐药型原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是指经足量糖皮质激素治疗12周后无效的PNS,据不完全统计,激素耐药型PNS发生率约占PNS总人数的10.0%~20.0%,若未予以及时有效的干预,约50.0%的患者5a内可进展为终末期肾病,且10a内存活率仅约40.0%^[1-2]。糖皮质激素仍是目前临床上治疗PNS的首选药物,其在一定程度上可控制病情,但部分患者病情反复发作,易产生激素依赖或抵抗。西医虽对肾病综合征的激素耐药机制有了一定认识,但尚无明确定论,普遍认为其形成机制与糖皮质激素受体信号途径异常、免疫功能紊乱等因素有关^[3-4]。近年来,中药凭借整体理念、辨证施治在激素耐药型PNS治疗中取得了一定成效,中医学认为,激素耐药型PNS归属于“水肿”、“虚劳”、“腰痛”等范畴,辨证为脾肾阳虚证,脾肾两虚、肾阳不足是其发病的关键,治疗宜温阳补肾^[5-6]。右归丸出自明代医家张景岳的《景岳全书》,为益火之剂,具有温阳补肾、填精补血的功效,但与其与大剂量环磷酰胺冲击疗法联合治疗能否改善激素耐药型脾肾阳虚证PNS患者的细胞免疫功能,仍有待进一步研究论证。基于此,本研究探讨了采用大剂量CTX-PT联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证PNS患者的临床疗效及其对患者肾功能和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年3月至2019年9月平顶山市第一人民医院收治的激素耐药型脾肾阳虚证PNS患者94例为研究对象。西医诊断标准:(1)符合下述任意2项即可诊断为PNS:尿蛋白 $>3.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,白蛋白(albumin, Alb) $<30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,水肿,高脂血症;(2)泼尼松足量($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗12周时,尿蛋白仍为阳性者为激素耐药。中医诊断标准:参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]进行诊断,辨证为脾肾阳虚证,主症:全身浮肿,面色晄白,畏寒肢冷,腰脊冷痛(腰膝酸痛),纳少或便溏(泄泻或五更泄泻);次症:精神萎靡,性功能障碍,或月经失调,苔白,舌嫩淡胖,有齿痕,脉沉细或沉迟无力。病例纳入标准:患者符合上述中西医诊断标准,性别不限。排除标准:(1)既往有CTX-PT、泼尼松等药物过敏史者;(2)妊娠期、哺乳期患者;(3)存在肾功能衰竭临床表现者;(4)合并心、脑等其他重要脏器器质性病变者;(5)合并狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎等其他继发性肾小球疾病者;(6)近4周内免疫抑制剂治疗史者;(7)精神行为失常者。采用随机数字

表法将患者分为观察组($n=47$)和对照组($n=47$)。观察组:男36例,女11例;年龄22~69(45.29 ± 8.87)岁;体质量指数17~26(20.96 ± 1.21) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$;PNS病程1~6(3.72 ± 0.98)a;原发疾病:单纯性肾病19例,膜性肾病10例,肾炎性肾病8例,系膜增生性肾小球肾炎6例,其他4例。对照组:男30例,女17例;年龄23~72(41.69 ± 10.28)岁;体质量指数18~27(21.19 ± 1.27) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$;PNS病程1~7(4.08 ± 1.22)a;原发疾病:单纯性肾病15例,膜性肾病13例,肾炎性肾病9例,系膜增生性肾小球肾炎8例,其他2例。2组患者性别、年龄、体质量指数、PNS病程、原发疾病比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2组患者均予以醋酸泼尼松片(成都第一制药有限公司,国药准字H51023502) $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 隔日晨起顿服,每2~4周减少5~10mg,然后以 $0.2\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 小剂量维持治疗,同时根据病情予以降压、利尿、抗凝、避免胃黏膜损伤等基础治疗。在此基础上对照组患者静脉滴注环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020856) $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,时间60min,每日1次,连续滴注2d,每隔14d重复1次,尿蛋白转阴后可1~3个月用药1次,累计最大剂量 $\leq 150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。观察组患者在对照组治疗基础上口服右归丸(哈药集团世一堂制药厂,国药准字Z23020593)9g,每日3次。2组患者均治疗12个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。2组患者治疗12个月后进行疗效评估。临床症状消退,连续3次尿蛋白检测呈阴性或24h尿蛋白定量(24-hour urine protein quantitative, 24 h Upro) $<0.1\text{ g}$ 为完全缓解;临床症状明显改善,尿蛋白(\pm)或 $0.1\text{ g}\leq 24\text{ h Upro}<0.5\text{ g}$ 为部分缓解;未达到完全缓解、部分缓解标准为无缓解。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。(2)参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]以中医症状计分法对2组患者治疗前及治疗6、12个月时的中医证候(神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿)进行评估,按照其分级量化标准分为正常、轻度、中度、重度4个等级,分别计为0、2、4、6分。(3)2组患者治疗前及治疗6、12个月的免疫功能指标。抽取2组患者空腹静脉血5mL,应用FACSVerse流式细胞仪(配套试剂盒购自美国BD公司)测全血 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 水平并计算 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值,严格按照试剂盒说明书进行操作。(4)2组患者治疗前及治疗6、12个月的肾功能指标。抽取2组患者空腹静脉血3mL, $1\ 000\times g$ 离心10min(离

心半径 6 cm),取血清,使用 7600-310 全自动生物化学分析仪(配套试剂盒购自日本日立公司)测定血清尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、Alb 水平,严格按照所用的仪器及配套试剂盒说明书操作。叮嘱患者夜间 12 时后禁止饮水,次日早晨 6 时收集 2 组患者 10 mL 新鲜中段尿至无菌离心管,20 min 内送检。应用 7600-310 全自动生物化学分析仪(配套试剂盒购自日本日立公司)检测 24 h Upro、尿视黄醇结合蛋白(urine retinol binding protein, URBP)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。(5)2 组患者治疗前及治疗 6、12 个月的血清 ACTH、CORT 水平。抽取 2 组患者空腹静脉血 3 mL,1 000 × g 离心 10 min(离心半径 6 cm),取血清,置于 -80 °C 冰箱低温保存,采用电化学发光法(试剂盒购自厦门海菲生物技术股份有限公司)检测血清促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇(cortisol, CORT)水平;严格按照试剂盒说明书进行操作。(6)不良反应。记录 2 组患者呕吐恶心、肝功能异常、胃肠道反应、头晕等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料进行 Bartlett 方差齐性检验和夏皮罗-威尔克正态性检验,数据方差齐性且近似服从正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表

表 2 2 组患者治疗前后中医证候积分比较
Tab.2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores of patients between the two groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	神疲倦卧/分	面色无华/分	小便短少不利/分	全身水肿/分
对照组	47				
治疗前		3.72 ± 1.07	3.02 ± 0.61	3.59 ± 1.01	4.01 ± 1.09
治疗 6 个月后		1.02 ± 0.56 ^a	1.29 ± 0.30 ^a	1.30 ± 0.56 ^a	1.98 ± 0.62 ^a
治疗 12 个月后		0.81 ± 0.35 ^{ab}	0.82 ± 0.32 ^{ab}	0.90 ± 0.39 ^{ab}	1.11 ± 0.53 ^{ab}
观察组	47				
治疗前		3.69 ± 1.10	2.96 ± 0.59	3.63 ± 0.97	3.96 ± 1.12
治疗 6 个月后		0.69 ± 0.34 ^{ac}	0.89 ± 0.34 ^{ac}	0.83 ± 0.44 ^{ac}	1.07 ± 0.55 ^{ac}
治疗 12 个月后		0.46 ± 0.21 ^{abc}	0.55 ± 0.19 ^{abc}	0.51 ± 0.26 ^{abc}	0.69 ± 0.35 ^{abc}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与治疗 6 个月后比较^b*P* < 0.05;与对照组比较^c*P* < 0.05。

2.3 2 组患者治疗前后免疫功能指标比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者全血 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 6、12 个月后,2 组患者全血 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05);2 组患者治疗 12 个月后的全血 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗 6 个月后,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗 6、12 个月后,观察组患者全血 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

示,2 组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析的 *u* 检验,均采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 结果见表 1。观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.887, P < 0.05$)。

表 1 2 组患者临床疗效比较

Tab.1 Comparison of clinical efficacy of patients between the two groups

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	无缓解	总有效例(%)
对照组	47	19(40.43)	17(36.17)	11(23.40)	36(76.60)
观察组	47	24(51.06)	19(40.43)	4(8.51)	43(91.49)
χ^2					3.887
<i>P</i>					0.049

2.2 2 组患者中医证候积分比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 6、12 个月后,2 组患者神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分均低于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05);2 组患者治疗 12 个月后的神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分均显著低于治疗 6 个月后,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗 6、12 个月后,观察组患者的神疲倦卧、面色无华、小便短少不利、全身水肿评分均显著低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 3 2 组患者治疗前后免疫功能指标比较

Tab.3 Comparison of immune function indexes of patients between the two groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	47			
治疗前		49.21 ± 6.02	31.79 ± 2.98	0.82 ± 0.15
治疗 6 个月后		56.81 ± 5.95 ^a	36.01 ± 3.15 ^a	0.96 ± 0.15 ^a
治疗 12 个月后		64.33 ± 6.11 ^{ab}	39.00 ± 3.51 ^{ab}	1.12 ± 0.19 ^{ab}
观察组	47			
治疗前		50.19 ± 5.35	30.69 ± 3.02	0.79 ± 0.14
治疗 6 个月后		63.10 ± 6.28 ^{ac}	40.60 ± 3.24 ^{ac}	1.13 ± 0.16 ^{ac}
治疗 12 个月后		70.53 ± 6.42 ^{abc}	45.16 ± 4.02 ^{abc}	1.39 ± 0.18 ^{abc}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与治疗 6 个月后比较^b*P* < 0.05;与对照组比较^c*P* < 0.05。

2.4 2组患者治疗前后肾功能指标比较 结果见表4。治疗前2组患者的BUN、Scr、Alb、24 h Upro、URBP水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6、12个月后,2组患者的BUN、Scr、24 h Upro、URBP水平均低于治疗前,Alb水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗12个月

Tab.4 Comparison of renal function indexes of patients between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN/(mmol · L ⁻¹)	Scr/(μmol · L ⁻¹)	Alb/(g · L ⁻¹)	24 h Upro/g	URBP/(mg · L ⁻¹)
对照组	47					
治疗前		7.85 ± 0.99	172.33 ± 20.11	18.79 ± 4.81	3.69 ± 1.08	88.69 ± 30.34
治疗6个月后		7.24 ± 0.41 ^a	142.35 ± 18.09 ^a	24.61 ± 5.38 ^a	2.01 ± 0.82 ^a	71.64 ± 12.34 ^a
治疗12个月后		7.19 ± 0.38 ^{ab}	122.43 ± 17.68 ^{ab}	30.41 ± 5.29 ^{ab}	0.51 ± 0.20 ^{ab}	54.97 ± 10.22 ^{ab}
观察组	47					
治疗前		7.79 ± 1.01	169.14 ± 18.26	19.21 ± 5.05	3.72 ± 1.10	90.37 ± 32.18
治疗6个月后		6.96 ± 0.35 ^{ac}	121.69 ± 16.30 ^{ac}	29.14 ± 6.07 ^{ac}	1.10 ± 0.69 ^{ac}	59.71 ± 11.23 ^{ac}
治疗12个月后		6.71 ± 0.34 ^{abc}	101.72 ± 19.34 ^{abc}	36.32 ± 5.77 ^{abc}	0.22 ± 0.15 ^{abc}	44.65 ± 9.35 ^{abc}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与治疗6个月后比较^b $P < 0.05$;与对照组比较^c $P < 0.05$ 。

2.5 2组患者治疗前后血清中ACTH、CORT水平比较 结果见表5。治疗前2组患者血清中ACTH、CORT水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6、12个月后,2组患者血清中ACTH水平低于治疗前,CORT水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗12个月后血清中ACTH水平显著低于治疗6个月后,血清中CORT水平显著高于治疗6个月后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6、12个月后,观察组患者血清中ACTH水平低于对照组,CORT水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表5 2组患者治疗前后血清中ACTH、CORT水平比较
Tab.5 Comparison of serum ACTH and CORT levels of patients between the two groups before and after treatment

组别	n	ACTH/(ng · L ⁻¹)	CORT/(ng · L ⁻¹)
对照组	47		
治疗前		209.98 ± 15.01	4.35 ± 1.17
治疗6个月后		180.31 ± 19.15 ^a	5.59 ± 0.64 ^a
治疗12个月后		154.24 ± 18.78 ^{ab}	6.41 ± 0.68 ^{ab}
观察组	47		
治疗前		212.07 ± 14.19	4.29 ± 1.22
治疗6个月后		156.24 ± 21.21 ^{ac}	7.61 ± 0.81 ^{ac}
治疗12个月后		132.13 ± 17.10 ^{abc}	8.29 ± 0.79 ^{abc}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与治疗6个月后比较^b $P < 0.05$;与对照组比较^c $P < 0.05$ 。

2.6 2组患者不良反应发生率比较 结果见表6。观察组与对照组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表6 2组患者不良反应发生率比较
Tab.6 Comparison of the incidence of adverse reactions of patients between the two groups

组别	n	呕吐恶心	肝功能异常	胃肠道反应	头晕	总不良反应例(%)
对照组	47	3(6.38)	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	7(14.89)
观察组	47	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	0(0.00)	4(8.51)
χ^2						0.927
P						0.336

后的BUN、Scr、24 h Upro、URBP显著低于治疗6个月后,Alb水平显著高于治疗6个月后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6、12个月后,观察组患者的BUN、Scr、24 h Upro、URBP水平低于对照组,Alb水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

目前临床上主要采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗激素耐药型PNS,环磷酰胺是常用免疫抑制剂,可促进体内氯乙基磷酰胺释放,抑制核酸合成及细胞增殖,影响免疫母细胞生成,改善免疫功能,但其可能会增加肝功能异常、呕吐恶心等不良反应发生风险^[9-11]。因此,积极探索一种合理有效的治疗方案是目前临床亟需解决的难题。

中医认为,激素耐药型脾肾阳虚证PNS根本病因在于脾肾阳虚,命门火衰,无力温煦,致使机体气化功能失常,体内津液代谢障碍^[12]。《素问·水热穴论》也认为:“其本在肾,其末在肺……肾者,胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也。上下溢于皮肤,故为臃肿,臃肿者,聚水而生病也”。进一步证实了肾之气化在机体津液代谢中的根本性作用。故治疗激素耐药型脾肾阳虚证PNS重点在于温补肝肾。右归丸为中成药制剂,主要由熟地、山药、山茱萸、枸杞、鹿角胶、菟丝子、杜仲、当归、肉桂、制附子等中药组成,其中鹿角胶、肉桂、制附子为君药,可养血益精、温补肝肾、补火助阳;熟地、枸杞、山茱萸、山药为臣药,能补益肝肾、收敛固涩、益气养阴、固精止带;当归、菟丝子、杜仲共为佐药,有滋补肝肾、固精缩尿、补血活血之功,诸药合用,以温肾阳为主,阴阳兼顾,肝脾肾并补。阳晓^[13]研究认为,右归丸温补肾阳,可发挥益火之源作用,改善激素耐药型PNS患者激素抵抗,有效恢复肾病综合征患者的生理功能。基于此,本研究采用大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证PNS,结果显示,二者联合能有效改善中医证候,且其临床总有效率可达91.49%。右归丸具有调节下丘脑-垂体-甲状腺、肾上腺、性腺轴作用,可抑制激素诱导的胸腺细胞凋亡,与大剂量环磷酰胺冲击疗法联合能发

挥减毒增效作用,增加糖皮质激素敏感性,抑制肝脏皮质激素代谢,在激素撤减阶段有效缓解激素撤减反应,进而促进临床症状改善。

有研究认为,PNS 的发生可能与 T 细胞及其相关因子介导的免疫功能异常密切相关,主要表现为 CD3⁺、CD4⁺ 水平下降,CD8⁺ 水平升高^[14-15]。本研究中,2 组患者治疗 6、12 个月后的全血 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前,且观察组患者全血 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组;提示大剂量环磷酰胺冲击疗法及大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸均能调节激素耐药型脾肾阳虚证 PNS 患者的细胞免疫功能,二者联合改善患者的细胞免疫功能效果更明显。这可能是因为右归丸中的富含枸杞、制附子等可激活淋巴细胞产生细胞因子,继而提高下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴功能^[16],其与大剂量环磷酰胺冲击疗法联合后能提高巨噬细胞吞噬能力,调节机体血液中部分细胞因子水平,修复受损足细胞,降低肾脏炎症反应,从而增强机体细胞免疫功能。另外,BUN、Scr、Alb、24 h Upro、URBP 均是评估肾功能的常用指标,当肾小球发生病理性损害时,血液中 Alb 随尿液流失,从而加重肾病综合征患者低蛋白血症^[17-18];URBP 是反映肾小管功能的灵敏指标,URBP 水平升高说明肾小管损伤程度增加^[19-20]。本研究发现,大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸在改善激素耐药型脾肾阳虚证 PNS 患者肾功能方面优于单纯大剂量环磷酰胺冲击疗法,这可能是由于二者联合能改善机体免疫功能,调节肾血流,缓解肾小球硬化及间质纤维化,从而促进肾功能改善。

有研究显示,脾肾阳虚证与丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴不同环节、不同程度功能紊乱存在一定关联性,脾肾阳虚证患者存在不同程度 ACTH、CORT 分泌紊乱情况^[21-22]。本研究结果显示,大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸可显著升高激素耐药型脾肾阳虚证 PNS 患者血清中 CORT 水平,降低 ACTH 水平,这可能与右归丸发挥激素样作用或增敏作用,对外源性皮质激素所致内抑制产生一定拮抗作用,从而增强肾上腺素皮质稳定性,显著调节丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴有关。本研究还发现,大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证 PNS 具有一定安全性。

综上所述,与单纯采用大剂量环磷酰胺冲击疗法治疗相比,大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证 PNS 患者,能进一步调节血清中 ACTH、CORT 水平,提高机体免疫功能,改善肾功能,缓解临床症状,疗效显著且具有一定安全

性。但本研究为小样本、单中心研究,可能导致结果数据存在一定偏移,今后需扩大样本量,进行多中心研究。

参考文献:

- [1] WAREJKO J K, TAN W, DAGA A, *et al.* Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 53-62.
- [2] 王蕾. 右归丸对激素耐药型肾病综合征患者疗效观察及 MDR1、P-gp170 的影响[D]. 兰州: 甘肃中医学院, 2014.
WANG L. The effect of Yougui Wan on steroid resistant nephrotic syndrome clinical observation of patients and MDR1, P-gp170 [D]. Lanzhou: Gansu College of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [3] 凌晨, 陈植, 樊剑锋, 等. 血清 IgG 联合 IgE 预测儿童原发性肾病综合征激素治疗反应的价值[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(11): 835-840.
LING C, CHEN Z, FAN J F, *et al.* Value of serum IgG combined with IgE in predicting steroid therapy response in children with primary nephrotic syndrome[J]. *Chin J Nephrol*, 2019, 35(11): 835-840.
- [4] 王丽君, 李建国. 儿童激素耐药型肾病综合征的分子遗传学机制研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(11): 2621-2625.
WANG L J, LI J G. Research progress on molecular genetic mechanism of hormone resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Chin Matern Child Health Care*, 2018, 33(11): 2621-2625.
- [5] 刘康丽, 罗晓, 张爱玲, 等. 肾病综合征中医证候要素的现代文献研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(2): 72-74.
LIU K L, LUO X, ZHANG A L, *et al.* Modern literature research on TCM syndrome elements of nephrotic syndrome [J]. *CJITWN*, 2018, 19(2): 72-74.
- [6] 李玉霞. 雷火灸联合真武汤加减治疗原发性肾病综合征疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(5): 832-836.
LI Y X. Therapeutic effect of thunder fire moxibustion combined with Zhenwu Decoction for primary nephrotic syndrome [J]. *J Guangzhou Univ TCM*, 2018, 35(5): 832-836.
- [7] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 52.
MEDICAL ADMINISTRATION DEPARTMENT OF THE STATE ADMINISTRATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. Diagnostic and curative effect criteria of TCM diseases and syndromes [M]. Beijing: China traditional Chinese Medicine Press, 2017: 52.
- [8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 167.
STATE ADMINISTRATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. Guiding principles for clinical research of new traditional Chinese medicine [S]. Beijing: the Medicine Science and Technology Press of China, 2002: 167.
- [9] 吴颖妮. 激素耐药型肾病综合征患儿环磷酰胺疗效观察和基因分析[D]. 西安: 西安医学院, 2020.
WU Y N. Observation of cyclophosphamide efficacy and gene analysis in children with steroid resistant nephrotic syndrome [D]. Xi'an: Xi'an Medical College, 2020.
- [10] JIANG X, SHEN W, XU X, *et al.* Immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a Bayesian network meta-

analysis of randomized controlled studies[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(3):562-569.

[11] LIU Y, YANG R, YANG C, et al. Cyclophosphamide versus cyclosporine A therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective study with a mean 5-year follow-up[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11):4506-4517.

[12] 刘茜,孙涛,刘彬. 参苓白术散加减辅助治疗难治性肾病综合征脾肾阳虚证疗效及对血清SAA和IL-6水平影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(5):191-194.

LIU Q, SUN T, LIU B. Efficacy of Shenling Baizhu Powder in treating refractory nephrotic syndrome with syndrome of spleen and kidney yang deficiency and effect on serum levels of SAA and IL-6[J]. *J Liaoning Univ TCM*, 2019, 21(5):191-194.

[13] 阳晓. 激素抵抗性肾病综合征的中西医结合诊治[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(7):778-780.

YANG X. Diagnosis and treatment of hormone resistant nephrotic syndrome with integrated traditional Chinese and Western medicine[J]. *CJITWM*, 2019, 39(7):778-780.

[14] 王军,袁纯辉,袁文,等. 肾病综合征患儿外周血T淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、补体表达观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(6):79-81.

WANG J, YUAN C H, YUAN W, et al. Observation on the expression of T lymphocyte subsets, immunoglobulin and complement in peripheral blood of children with nephrotic syndrome[J]. *Shandong Med J*, 2019, 59(6):79-81.

[15] ALFAKEEKH K, AZAR M, SOWAILMI B A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome[J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(1):90-94.

[16] 谭从娥,杨飞,陈金妍,等. Toll样受体信号转导通路在肾阳虚证中的改变及右归丸干预的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1742-1746.

TAN C E, YANG F, CHEN J Y, et al. Effects of Yougui Pills on Toll-like receptor signaling pathway in kidney yang deficiency syndrome patients[J]. *CJTCMP*, 2019, 34(4):1742-1746.

[17] 岳冲,贾强. 血浆白蛋白水平不同的原发性肾病综合征患者凝血功能对比[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(11):760-763.

YUE C, JIA Q. Comparison of coagulation function in the primary nephrotic syndrome patients with different serum albumin level[J]. *World Clin Drugs*, 2018, 39(11):760-763.

[18] 褚静,陈玉娟,李晓云,等. 原发性肾病综合征患儿血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体和可溶性髓样细胞触发受体-1表达变化的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(5):358-362.

CHU J, CHEN Y J, LI X Y, et al. Expression changes of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and soluble triggering receptors expressed by myeloid cell-1 in serum of children with primary nephrotic syndrome and their clinical significance[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33(5):358-362.

[19] LI X, CHEN J, CHENG D, et al. Proteinuria, estimated glomerular filtration rate and urinary retinol-binding protein as clinical predictors of long-term allograft outcomes in transplant glomerulopathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6):1842-1851.

[20] YUAN Y, WANG C, SHAO X, et al. Urinary retinol-binding protein as a risk factor of poor prognosis in acute-on-chronic renal injury[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(6):827-833.

[21] 卫建辉. 右归丸对激素抵抗型肾病综合征患者免疫功能及CORT、ACTH的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2015.

WEI J H. Effects of Yougui pill on steroid resistant nephritic syndrome patients' immune function and CORT, ACTH[D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2015.

[22] 胡秀武,邓陈英,唐丽梅,等. 长蛇灸对阳虚体质者血清促肾上腺皮质激素及皮质醇的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(12):773-776.

HU X W, DENG C Y, TANG L M, et al. Ginger-separated snake moxibustion improves yang deficiency constitution by up-regulating serum adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in yang deficiency constitution volunteers[J]. *Acupunct Res*, 2018, 43(12):773-776.

(本文编辑:孟月)

发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会联合印发《发表学术论文“五不准”》(科协发组字[2015]98号,2015年11月23日)

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。