

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.039

前列地尔联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者血清甲状旁腺激素、同型半胱氨酸水平及临床疗效的影响*

殷娜¹ 孙秀丽¹ 吴红梅¹ 侯国存¹ 高宏艳²

(1 包头市中心医院肾内科 内蒙古 包头 014040; 2 包头医学院第五附属医院皮肤科 内蒙古 包头 014030)

摘要 目的:探究前列地尔联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者血清甲状旁腺激素、同型半胱氨酸及临床疗效的影响。**方法:**收集我院收治的慢性肾衰竭患者 74 例,根据随机对照表分为对照组和试验组,每组 37 例。对照组予以前列地尔注射液治疗,试验组在对照组基础上予以尿毒清颗粒治疗。观察并比较两组患者临床疗效,治疗前后血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)、内生肌酐清除率(Ccr)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、甲状旁腺素(PTH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平以及不良反应的发生情况。**结果:**与对照组相比,试验组治疗后临床总有效率较高($P<0.05$)。两组治疗后血清肌酐、尿素氮、血尿酸水平下降($P<0.05$),内生肌酐清除率水平升高($P<0.05$);与对照组相比,试验组血清肌酐、尿素氮、血尿酸水平较低($P<0.05$),内生肌酐清除率水平较高($P<0.05$)。两组治疗后超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、甲状旁腺素以及 β_2 微球蛋白水平降低($P<0.05$);与对照组相比,试验组超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、甲状旁腺素以及 β_2 微球蛋白水平较低($P<0.05$)。两组不良反应发生情况相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**前列地尔联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者的临床疗效显著,安全性较高,可能与其下调血清甲状旁腺激素以及同型半胱氨酸及 β_2 微球蛋白水平有关。

关键词:前列地尔;尿毒清颗粒;慢性肾衰竭患者;甲状旁腺激素;同型半胱氨酸

中图分类号:R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)10-1945-04

Effects of Alprostadil combined with Uremic Clearance Granule on Serum Parathyroid Hormone and Homocysteine Levels in Patients with Chronic Renal Failure and Its Clinical Efficacy*

YIN Na¹, SUN Xiu-li¹, WU Hong-mei¹, HOU Gou-cun¹, GAO Hong-yan²

(1 Kidney internal medicine, Baotou Central Hospital, Inner Mongolia, Baotou, Inner Mongolia, 014040, China;

2 Department of Dermatology, the Fifth Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of alprostadil combined with uremic clearance granule on the serum levels of parathyroid hormone and homocysteine in patients with chronic renal failure and its clinical efficacy. **Methods:** 74 patients with chronic renal failure who were treated in our hospital were selected and randomly divided into the experiment group and control group with 37 cases in each group. The patients in the control group were treated with alprostadil injection, while the patients in the experiment group were treated with uremic clearance granule on the basis of the control group. The clinical efficacy and the serum levels of creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA), endogenous creatinine clearance rate (Ccr), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), parathyroid hormone (PTH) and β_2 microglobulin (β_2 -MG) and adverse reactions were observed and compared between the two groups before and after the treatment. **Results:** Compared with the control group, the clinical total effective rate of the experiment group was higher ($P<0.05$). Compared with before treatment, the serum levels of creatinine, blood urea nitrogen and uric acid of the two groups decreased, while the endogenous creatinine clearance rate increased after the treatment ($P<0.05$); Compared with the control group, the serum levels of creatinine, blood urea nitrogen and uric acid in the experiment group were lower, and the endogenous creatinine clearance rate was higher ($P<0.05$). Compared with before treatment, the serum levels of hypersensitive C-reactive protein, homocysteine, parathyroid hormone and β_2 microglobulin in the two groups decreased after the treatment ($P<0.05$); Compared with the control group, the serum levels of hypersensitive C-reactive protein, homocysteine, parathyroid hormone and β_2 microglobulin in the experiment group were lower ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Alprostadil combined with uremic clearance granule could reduce the serum levels of parathyroid hormone and homocysteine with high safety in the treatment of patients with chronic renal failure.

Key words: Alprostadil; Uremic clearance granule; Chronic renal failure; Parathyroid hormone; Homocysteine

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)10-1945-04

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(20040701093)

作者简介:殷娜(1982-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:慢性肾脏病及血液净化,电话:15247281896

(收稿日期:2016-09-09 接受日期:2016-09-26)

前言

慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 是指由于肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、遗传性肾脏疾病、服用解热镇痛剂时间过长以及接触重金属等原因导致肾实质出现慢性进行性损害,诱发肾脏萎缩,肾脏功能障碍^[1],患者出现以代谢产物潴留、水、电解质、酸碱平衡紊乱以及全身各系统受累为主要表现的临床综合征,又称为慢性肾功能不全^[2]。我国慢性肾脏病患病率达 9.3%,其中约 6 万慢性肾衰竭患者^[3]。CRF 若不及时诊治,会影响患者的生活质量,甚至导致死亡^[4]。临床治疗 CRF 的主要方法有药物治疗、透析以及肾转移等,透析以及肾转移会产生高昂的治疗费用,大部分患者家庭难以承受,并且患者耐受性较差;药物治疗因其能够延缓病情进展,临床应用较广^[5]。

前列地尔又称为前列腺素 E1,能够通过直接或间接作用达到舒张血管平滑肌、扩张肾血管、抗血小板凝集、调节肾血流量及减轻肾脏炎症反应的作用^[6]。桑大华等采用前列地尔治疗 50 例老年慢性肾小球肾炎患者,发现前列地尔可调节血压,减少尿蛋白,延缓肾功能损害^[7]。尿毒清颗粒是一种由大黄、黄芪、桑白皮、苦参、白术、茯苓、白芍、制何首乌、丹参、车前草等中药制成棕色或棕褐色颗粒,具有通腑降浊,健脾利湿,活血化瘀的功效^[8]。本研究主要探讨了前列地尔联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者临床疗效的影响及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2014 年 8 月~2015 年 12 月我院收治的慢性肾衰竭患者 74 例,男性 43 例,女性 31 例,平均年龄(56.39±5.99)岁,病程(6.39±0.89)年;按照随机数字分配法,随机分配为试验组与对照组,其中试验组 37 例,男性 23 例,女性 14 例,平均年龄(57.03±5.78)岁,病程(6.29±0.85)年;对照组 37 例,男性 20 例,女性 17 例,平均年龄(55.38±5.73)岁,病程(6.42±0.88)年。两组患者性别比例、平均年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05)。患者的诊断符合中国中西医结合学会肾脏病专业委员会制定《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》中慢性肾衰竭的诊断标准,具备以下临床特点:① 患者出现恶心呕吐、口腔氨臭味、上消化道出血等消化系统症状,贫血、出血倾向以及白细胞异常等血液系统症状,伴有高血压、心功能衰竭、心包炎以及动脉粥样硬化等心血管系统症状以及神经肌肉系统、呼吸系统症状、内分泌功能失调、肾性骨病等;② 肾脏病生存质量指导 (K/DOQI) 指南中的 II~III 期,肾小球滤过率 (GFR)为 25%~80%,肌酐(SCr)<450 μmol/L,肾图结果表现为双肾血管段、分泌段、排泄功能均很差,提示慢性肾衰竭存在;③ 临床资料完整,年龄>18 岁,本研究我市人民医院医学伦理

委员会批准。患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者入院后进行血常规、尿常规、心电图等常规入院检查,参考《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》,两组患者均以积极治疗原发病,纠正血容量不足、纠正酸中毒、纠正贫血、纠正矿物质和骨代谢异常,严格控制血压、血糖,予以低盐饮食,每日蛋白质摄入量在 0.6~0.8 g/(kg·d),每日磷舍曲林低于 25 mL/(min·m²)。对照组予以前列地尔治疗,前列地尔注射液(商品名 凯时)(规格:每支 1 mL:5 μg,生产批号:20131009,北京泰德制药股份有限公司)10 μg+0.85%氯化钠溶液 10 mL 静脉注射,每日 1 次;试验组在对照组的基础上予以尿毒清颗粒(无糖型)(规格:每袋 5 g,生产批号:20131002,康臣药业(内蒙古)有限责任公司)5 g 每次,每日 3 次,热水冲服。两组患者均以 7 日为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

1.3 疗效判断标准

疗效评定根据国家药品监督管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则》,将疗效标准分为显效、有效、稳定以及无效。显效为恶心呕吐、口腔氨臭味、贫血、白细胞异常、高血压、心功能衰竭等临床症状显著改善,内生肌酐清除率 (Ccr) 增加≥30%,或肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)降低≥30%,尿蛋白排出率较治疗前下降超过 2/3;有效为治疗结束后患者临床症状和体征部分改善,Ccr 增加≥20%,或 SCr、BUN 降低≥20%,尿蛋白排出率较治疗前下降超过 1/3;稳定为临床症状以及生理指标未出现明显改善,但是并未恶化病情相对稳定;无效为治疗后临床症状以及体征无改善或加重。记录并分析总有效率,总有效率=显效率+有效率+稳定率。

1.4 观察指标

治疗前后,于次日清晨采左肘静脉血 5 mL,不抗凝并进行静置,以 2000 r·min⁻¹ 离心 15 min,分离血清置于 -70℃液氮内进行保存。采用全自动生化分析仪对肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)以及内生肌酐清除率(Ccr)进行检测,采用 ELISA 法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、甲状旁腺素(PTH)以及 β2 微球蛋白(β2-MG),均由专业人员严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差表示,计数资料以%表示,分别采用 t 检验、独立性卡方检验方法,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

与对照组相比,试验组临床总有效率较高,差异具有统计

表 1 两组患者的临床疗效比较【例(%)】

Table 1 Comparison of the clinical curative effect between two groups[n(%)]

Groups	n	Excellence	Effective	Stable	Invalid	Clinical effect rate
Experiment group	37	17(45.95)	12(32.43)	6(16.22)	2(5.41)	35(94.59)
Control group	37	13(35.14)	12(32.43)	4(11.43)	8(21.62)	29(78.38)

Note: Compared with the control group, *P<0.05.

学意义($P<0.05$),如表 1。

2.2 两组患者治疗前后肾功能的比较

治疗前,两组患者血清肌酐、尿素氮、血尿酸以及内生肌酐清除率水平比较无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组血清肌

酐、尿素氮、血尿酸水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),而内生肌酐清除率水平升高($P<0.05$);与对照组相比,试验组血清肌酐、尿素氮、血尿酸水平较低($P<0.05$),内生肌酐清除率水平较高,差异具有统计学意义($P<0.05$),如表 2。

表 2 两组患者治疗前后肾功能的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the renal function between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	SCr($\mu\text{mol/L}$)	BUN($\mu\text{mol/L}$)	UA(mmol/L)	ECr(mL/min)
Control group	Before treatment	363.87 $\pm$ 45.88	509.97 $\pm$ 53.87	20.09 $\pm$ 2.31	38.90 $\pm$ 4.08
	After treatment	224.86 $\pm$ 29.09* [#]	430.97 $\pm$ 45.51* [#]	12.67 $\pm$ 1.98* [#]	53.67 $\pm$ 6.00* [#]
Experiment group	Before treatment	365.97 $\pm$ 44.98	510.09 $\pm$ 56.87	19.98 $\pm$ 2.35	37.98 $\pm$ 4.10
	After treatment	309.13 $\pm$ 35.05*	470.07 $\pm$ 50.13*	16.97 $\pm$ 1.89*	46.08 $\pm$ 5.04*

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$; Compared with the control group after treatment, [#] $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子以及中分子毒素水平比较

治疗前,两组患者血清超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、甲状旁腺素以及 β_2 微球蛋白水平比较无统计学差异 ($P>0.05$);

治疗后,两组超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、甲状旁腺素以及 β_2 微球蛋白水平降低($P<0.05$),与对照组相比,试验组超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、甲状旁腺素以及 β_2 微球蛋白水平较低,差异具有统计学意义($P<0.05$),如表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清炎症因子以及中分子毒素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the serum inflammatory factors and molecular toxins levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	hs-CRP(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	PTH(pmol/L)	β_2 -MG(mg/L)
Control group	Before treatment	17.95 $\pm$ 2.03	36.49 $\pm$ 3.97	58.39 $\pm$ 6.31	6.38 $\pm$ 0.68
	After treatment	6.39 $\pm$ 0.89* [#]	21.29 $\pm$ 2.50* [#]	24.39 $\pm$ 2.78* [#]	1.43 $\pm$ 0.20* [#]
Experiment group	Before treatment	17.92 $\pm$ 2.08	36.59 $\pm$ 4.07	59.03 $\pm$ 6.25	6.30 $\pm$ 0.70
	After treatment	11.29 $\pm$ 1.45*	27.42 $\pm$ 3.23*	36.49 $\pm$ 4.29*	3.80 $\pm$ 0.44*

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$; Compared with the control group after treatment, [#] $P<0.05$.

2.4 两组不良反应发生情况比较

试验组出现 2 例注射部位血管痛,1 例头晕,总不良反应发生率为 8.11%(3/37),对照组出现 2 例轻微腹泻,1 例注射部位瘙痒,1 例头晕,总不良反应发生率为 10.81%(4/37),两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

慢性肾衰竭患者除针对其致病因素以纠正,同时应减缓病程的进程,还应提高患者免疫功能,以改善患者的肾功能,提高生活质量^[9]。临床上,药物治疗为其主要治疗手段,一方面能够减低治疗费用,另一方面患者顺应性好。前列地尔为临床常用治疗慢性肾衰竭药物,不仅能够使肾小球入球和出球扩张,还能够抑制血小板凝聚,抑制血栓素 A2 分泌,减轻肾血管阻滞作用,缓解肾小球毛细血管压力,改善肾脏的缺血和高凝状态,增加肾脏的血流量以及肾小球滤过滤^[10];还能够通过抑制巨噬细胞、炎症因子浸润和免疫复合物分泌,从而降低细胞因子活性,减轻肾脏炎症反应,改善肾循环,保护肾脏功能^[10]。

祖国医学认为慢性肾功能衰竭隶属于“水肿”、“虚劳”、“溺毒”,患者以脾、肾虚为主,因此治疗以健脾利湿、活血解毒为主^[12]。尿毒清颗粒是一种排毒性药物,大黄具有泻下攻积,清热泻火,凉血解毒,逐瘀通经的功效;黄芪能够补气升阳,利水消

肿,生津养血,托毒排脓;桑白皮可以泻肺平喘,利水消肿;苦参能够清热燥湿;白术可以健脾益气,燥湿利水;茯苓可以利水渗湿,白芍养血调经,敛阴止痛,平抑肝阳;上述药物共奏清热燥湿、凉血解毒、通腑降浊的功效^[13]。现代研究显示^[14]本品服用后能够自行排除体内毒素,代替肾脏已有功能,同时还能增强免疫功能,清除氧自由基、抗炎以及抗血小板凝集。陈媛媛等通过对 58 例慢性肾病患者进行研究发现尿毒清颗粒较依那普利相比能够显著下调慢性肾炎患者的尿蛋白水平,上调血浆白蛋白,临床疗效显著,能够延缓慢性肾功能不全的进展。本研究结果显示:与对照组相比,试验组治疗后临床总有效率较高,血清肌酐、尿素氮、血尿酸水平较低,内生肌酐清除率水平较高,表明前列地尔联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者的临床疗效显著,能够改善肾脏功能。

超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是一种于组织损伤后产生的反应蛋白,参与多种病理反应。慢性肾功能衰竭患者由于微生物以及内毒素等刺激,单核巨噬细胞系统被激活,并释放促炎症细胞因子,其中包括 hs-CRP,hs-CRP 分泌水平升高会形成持续性微炎症反应的恶性循环^[15]。同型半胱氨酸(Hcy)是病理状况下蛋氨酸合成的反应性氨基酸,参与蛋氨酸循环以及半胱氨酸代谢的中间产物,相关因子缺陷以及代谢异常影响血同型半胱氨酸的浓度^[16]。研究显示^[17]Hcy 是慢性肾功能衰竭患者心血管疾病

病发病的中药诊断指标,其水平降低能够提示本病并发症发生率降低。甲状旁腺素(PTH)是甲状旁腺功能的重要指标,能够调节体内钙磷代谢的平衡,其水平升高将会造成机体毒性作用^[18]。 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)是一种肿瘤抗原的低分子蛋白,是体内重要的中分子毒素,能够聚集于心血管以及消化道等部位,诱发心律失常、消化道出血等情况的发生^[19,20]。上述三种指标是目前临床血液净化的关键指标。本研究显示:与对照组相比,试验组治疗后血清超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸、甲状旁腺素以及 β_2 微球蛋白水平较低,表明前列地尔联合尿毒清颗粒能够显著下调慢性肾衰竭患者血清超敏C反应蛋白水平,清除血清内甲状旁腺激素、同型半胱氨酸以及 β_2 微球蛋白,改善肾功能。

综上所述,前列地尔联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者的临床疗效显著,安全性较高,可能与其下调血清甲状旁腺激素以、同型半胱氨酸及 β_2 微球蛋白水平有关。

参考文献(References)

- [1] Chawla L S, Eggers P W, Star R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(1): 58-66
- [2] Ma Y, Olendzki BC, Wang J, et al. Single-Component Versus Multicomponent Dietary Goals for the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(4): 248-257
- [3] Meisner A, Kerr K F, Thiessen-Philbrook H, et al. Methodological issues in current practice may lead to bias in the development of biomarker combinations for predicting acute kidney injury[J]. Kidney international, 2016, 89(2): 429-438
- [4] DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An Analysis of Calibration and Discrimination Among Multiple Cardiovascular Risk Scores in a Modern Multiethnic Cohort [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(4): 266-275
- [5] Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 63(1): 62-70
- [6] Yeung C K, Shen D D, Thummel K E, et al. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport [J]. Kidney international, 2014, 85(3): 522-528
- [7] Krum H, Schlaich M P, Sobotka P A, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [J]. The Lancet, 2014, 383(9917): 622-629
- [8] Mauss S, Hueppe D, Alshuth U. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir[J]. Hepatology, 2014, 59(1): 46-48
- [9] Ramos CI, Andrade de Lima AF, Grilli DG, et al. The short-term effects of olive oil and flaxseed oil for the treatment of constipation in hemodialysis patients[J]. J Ren Nutr, 2015, 25(1): 50-56
- [10] Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification [J]. Kidney international, 2014, 85(1): 142-150
- [11] Hsu T W, Liu J S, Hung S C, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia[J]. JAMA internal medicine, 2014, 174(3): 347-354
- [12] Barnett A H, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. The lancet Diabetes & endocrinology, 2014, 2(5): 369-384
- [13] Tsuruya K, Fukuma S, Wakita T, et al. Dietary patterns and clinical outcomes in hemodialysis patients in Japan: a cohort study [J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0116677
- [14] Lawitz E, Sulkowski M S, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study[J]. The Lancet, 2014, 384(9956): 1756-1765
- [15] Muzaale A D, Massie A B, Wang M C, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation[J]. Jama, 2014, 311(6): 579-586
- [16] Tang W H W, Wang Z, Kennedy D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. Circulation research, 2015, 116(3): 448-455
- [17] Roth D, Nelson D R, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study [J]. The Lancet, 2015, 386(10003): 1537-1545
- [18] Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the ageing population[J]. Journal of renal care, 2014, 40(1): 1-5
- [19] Cooper C J, Murphy T P, Cutlip D E, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis [J]. New England Journal of Medicine, 2014, 370(1): 13-22
- [20] Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(8): 823-833