

小剂量激素联合他克莫司对局灶节段性肾小球硬化 并发早期肾衰竭疗效研究*

董冲霄, 刘盼, 张璐, 王春寒, 贺艳光, 谢津育

(河北省石家庄肾病医院国际部, 河北 石家庄 050061)

摘要:目的 观察小剂量激素联合他克莫司对局灶节段性肾小球硬化(FSGS)并发早期肾功能衰竭的蛋白尿、血肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(Ccr)的疗效。方法 将 100 例已足量应用醋酸泼尼松治疗 4 个月无效者判断为激素抵抗、将激素减量至 15~20 mg/d 的患者纳入研究,依据纳入顺序单双号随机分为他克莫司组和环孢素组,各 50 例。他克莫司组在小剂量激素维持治疗基础上给予他克莫司胶囊,环孢素组在小剂量激素维持治疗基础上给予环孢素,均连续治疗 12 个月。结果 治疗后,两组患者 24 h 尿蛋白定量(U-TP)和 SCr 均下降,但他克莫司组降速大于环孢素组,两组 U-TP 水平从第 2 周、SCr 水平第 4 周开始有统计学差异($P < 0.05$),而两组 Ccr 水平相对维持稳定,但均缓慢下降,第 48 周时他克莫司组 Ccr 水平显著高于环孢素组($P < 0.05$)。结论 小剂量激素联合他克莫司可能有效减慢局灶节段性肾小球硬化并发早期肾功能衰竭时肾功能损害的进展,值得临床应用。

关键词: 局灶节段性肾小球硬化; 早期肾功能衰竭; 他克莫司

中图分类号: R969.4; R979.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2015)21-0032-03

Effect of Small Dose of Hormone Combined with Tacrolimus Capsules on Focal Segmental Glomerulosclerosis Complicated with Early Renal Failure

Dong Chongxiao, Liu Pan, Zhang Lu, Wang Chunhan, He Yanguang, Xie Jinyu

(International Department, Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, Hebei Shijiazhuang, China 050061)

Abstract: Objective To observe the effect of small dose of hormone combined with Tacrolimus Capsules on urine protein, serum creatinine, endogenous creatinine scavenging rates of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) complicated with early renal failure. **Methods** 100 cases of patients who were treated with prednisone for 4 months treatment and been judged as hormone resistance, and the hormone reduction to 15~20 mg/d were enrolled into the study. They were randomly divided into tacrolimus and cyclosporine group with 50 cases in each group according to the single and double order. Tacrolimus group was given Tacrolimus Capsules maintained in small dose of hormone therapy, and cyclosporine group was given low dose of cyclosporine hormone on maintain treatment, both for 12 months of continuous treatment. **Results** At the start of treatment, U-TP, SCr of the two groups were decreased, but the tacrolimus group fall velocity was larger than the cyclosporine group, U-TP levels in the two groups had significant difference from second weeks and the SCr from fourth weeks ($P < 0.05$), and Ccr levels in the two groups remained relatively stable, but slowly decline, the Ccr level of the tacrolimus group was significantly higher than that of CSA group at 48 weeks, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Small dose of hormone combined with Tacrolimus Capsules can effectively slow down the advances of renal impairment of patients with focal segmental glomerulosclerosis complicated with early renal failure, which deserves clinical application.

Key words: focal segmental glomerular sclerosis; early renal failure; tacrolimus

原发性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是肾内科较常见疾病,5~10年内即可进入终末期肾功能衰竭^[1],进展迅速,但积极有效的干预有助于延缓病情进展^[2]。激素疗法是FSGS主要治疗手段之一,但不少患者治疗后出现激素抵抗^[3],需其他措施诱导FSGS缓解。他克莫司是一种新型免疫抑制剂,临床证明安全、有

效^[4-5]。本研究中应用他克莫司与小剂量激素联合用于治疗FSGS并发早期肾衰竭的患者,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2012 年 1 月至 2015 年 1 月肾内科收治的首诊为

*2014 年河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划,项目编号: 141462793。

平,预防或减轻其肝组织脂肪变性的作用。

作者简介: 徐小婷(1990-),女,汉族,在读硕士研究生,研究方向为: 新药研究与开发, (电话)0852-8609321; 徐应淑(1976-),女,土家族,教授,主要从事新药研究与开发工作,本文通讯作者, (电子信箱)xuyingshu1976@126.com。

参考文献:

- [1] 刘永兰, 赵喜荣, 李燕. 高脂血症的危害及其预防对策[J]. 中国医学创新, 2012, 9(26): 150-151.
- [2] 陈名杰, 李向平. 代谢综合征血脂异常的特点及治疗研究进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(1): 104-107.

- [3] 唐沙玲. 高脂血症中医研究进展[J]. 内科, 2008, 3(1): 129-132.

- [4] 庄瑞丰. 中药降血脂作用研究进展[J]. 河北医药, 2009, 31(9): 1119-1121.

- [5] 卢钢刚, 乐智勇, 陈桂林, 等. 决明子、丹参、苦丁茶、绞股蓝不同组分配伍的降血脂作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 191-195.

- [6] 李淑珍, 李进. 黑果枸杞总黄酮降血脂作用[J]. 时珍国医国药, 2012, 32(5): 1072-1074.

- [7] 杨莲芳, 石敏娟, 高锦诚, 等. 苦丁茶对酒精性脂肪肝模型大鼠脂质代谢的影响[J]. 中国药业, 2014, 23(19): 30-32.

(收稿日期: 2015-05-07)

FSGS 并发早期肾衰竭(血肌酐 $133 \sim 200 \mu\text{mol/L}$),经足量醋酸泼尼松 [$1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 及盐酸贝那普利治疗 4 个月而判断为激素抵抗的患者 100 例。纳入标准:均经肾穿刺活检确诊,符合 FSGS 及早期肾衰竭诊断标准。排除及脱落标准:年龄未满 18 周岁;合并严重脑、心、肝及血液系统、内分泌系统严重疾病;妊娠/哺乳期;存在认知障碍、智力障碍;肿瘤;有乙型肝炎、糖尿病等导致的继发性肾损害;近 1 个月内使用免疫抑制剂治疗;未按医嘱用药,中途转院或临床资料不全;未签署知情同意书。依据纳入顺序单双号随机分为他克莫司组和环孢素组,各 50 例。他克莫司组中,男 22 例,女 28 例;年龄 $27 \sim 75$ 岁,平均 (45.8 ± 8.4) 岁;身高 $155.3 \sim 186.5 \text{ cm}$,平均 $(168.4 \pm 11.1) \text{ cm}$;体重指数 $(23.4 \pm 1.23) \text{ kg}/\text{m}^2$ 。环孢素组中,男 20 例,女 30 例;年龄 $29 \sim 78$ 岁,平均 (46.3 ± 9.7) 岁;身高 $156.0 \sim 185.3 \text{ cm}$,平均 $(168.8 \pm 13.1) \text{ cm}$;体重指数 $(23.3 \pm 1.19) \text{ kg}/\text{m}^2$ 。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。

1.2 方法

两组患者给予常规西医治疗,必要时继续给予血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、抗凝和 (或) 抗血小板黏附剂治疗等以及低盐、优质低蛋白饮食干预,醋酸泼尼松片逐渐减量至 $15 \sim 20 \text{ mg/d}$ 后维持,两组给予不同治疗方案。他克莫司组在原治疗方案的基础上给予他克莫司胶囊 (商品名普乐可复,阿斯泰来制药<中国>有限公司,国药准字 J20090141,规格为每粒 0.5 mg), $0.05 \sim 0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次口服,1 周后检测血药浓度,应维持在 $3 \sim 5 \mu\text{g/L}$,连续使用 24 周后剂量减半。环孢素组在原治疗方案的同时给予环孢素软胶囊 (商品名丽珠环明,丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H10950355,规格为每粒 25 mg) $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,12 h 后检测血药浓度,应维持在 $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$,连续使用 24 周后每月减量 0.5 mg/kg ,至最小有效剂量后维持。两组疗程均为 12 个月。

1.3 观察指标

于治疗开始前以及开始后第 2、4、8、12、24、48 周检查 24 h 尿蛋白定量 (U-TP)、血肌酐 (SCr)、内生肌酐清除率 (Ccr)。清晨留取 24 h 尿,采用放射免疫法测定 U-TP,采用奥林巴斯 AU5400 型全自动生化分析仪测定 SCr、Ccr。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{X} \pm s$) 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 3。

表 1 两组患者 U-TP 变化比较 ($\bar{X} \pm s, \text{g}/24 \text{ h}$)

时间	他克莫司组	环孢素组	t 值	P 值
治疗前	11.65 ± 2.65	11.59 ± 2.57	0.116 7	0.955 8
第 2 周	9.03 ± 2.54	10.32 ± 2.36	2.630 9	0.009 9
第 4 周	7.56 ± 2.24	9.15 ± 2.45	3.563 2	0.004 2
第 8 周	5.47 ± 2.45	7.95 ± 2.53	5.363 6	0.002 1
第 12 周	4.24 ± 1.68	7.06 ± 2.37	6.864 1	0.000 0
第 24 周	3.11 ± 1.58	6.16 ± 2.39	8.385 3	0.000 0
第 48 周	1.95 ± 1.08	4.34 ± 2.17	13.343 6	0.000 0

3 讨论

他克莫司是大环内酯类强效免疫抑制剂^[6],在器官移植中已有广泛应用,作用强于环孢素而不良反应较少^[7-8]。他克莫司的免疫抑制作用较复杂,目前认识到的有以下几点:通过复杂途径

表 2 两组患者 SCr 变化比较 ($\bar{X} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

时间	他克莫司组	环孢素组	t 值	P 值
治疗前	189.67 ± 53.36	191.58 ± 49.58	0.134 5	0.937 4
第 2 周	173.48 ± 45.36	184.67 ± 46.64	1.216 2	0.226 8
第 4 周	146.43 ± 43.29	168.54 ± 42.58	2.574 7	0.001 0
第 8 周	112.85 ± 38.85	143.22 ± 43.53	4.864 3	0.000 0
第 12 周	89.32 ± 21.35	124.51 ± 27.42	6.394 2	0.000 0
第 24 周	74.35 ± 16.43	105.46 ± 27.19	8.384 5	0.000 0
第 48 周	66.54 ± 9.43	89.43 ± 13.47	9.373 2	0.000 0

表 3 两组患者 Ccr 变化比较 ($\bar{X} \pm s, \mu\text{L}/\text{min}$)

时间	他克莫司组	环孢素组	t 值	P 值
治疗前	55.68 ± 14.36	56.02 ± 15.42	0.114 8	0.909 2
第 2 周	55.46 ± 15.18	54.62 ± 14.47	0.231 5	0.938 5
第 4 周	54.63 ± 14.57	53.25 ± 12.59	0.238 4	0.873 9
第 8 周	52.42 ± 13.18	51.35 ± 15.36	0.769 3	0.836 2
第 12 周	52.55 ± 13.68	49.72 ± 16.37	1.324 7	0.216 7
第 24 周	51.35 ± 12.13	47.18 ± 14.84	1.573 5	0.129 4
第 48 周	51.43 ± 12.47	45.43 ± 16.28	2.068 9	0.041 2

减少基底膜电荷,使炎症介质吸附减少而减小炎症反应^[9],起免疫抑制作用;对免疫细胞、炎症介质的抑制^[10];干扰生长因子- β ^[8]。

本研究结果显示,两组患者第 2 周 U-TP 比较差异有统计学意义,显示其改善蛋白尿起效快、作用强。蛋白尿被认为是影响 FSGS 的独立危险因素,尿蛋白增多时对肾小球滤过膜的冲击明显,控制蛋白尿后这一损伤减小,有助于延缓 FSGS 的进展、改善其预后。两组患者 SCr 下降与 U-TP 下降基本同步,肾小球异常免疫反应受抑制后其滤过率有所恢复,提示肾脏功能有所改善。两组患者治疗后 Ccr 长时间内维持稳定,可见激素联合免疫抑制治疗后有效肾单位数量趋于稳定,但有逐渐降低趋势,至第 48 周时两组 Ccr 比较差异有统计学意义。可见药物治疗并未能完全扭转疾病进展,但他克莫司组显然肾脏保护作用更好,延缓病情进展效果更显著。

作者简介:董冲霄 (1980-),女,大学本科,主治医师,主要从事肾病诊治研究 (电子信箱) hbsjzdx80@163.com。

参考文献:

[1] D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 365(25): 2 398-2 411.
[2] Garimella PS, Rennke HG, Strom JA. Alendronate associated focal segmental glomerulosclerosis: a case report and review of the literature[J]. CEN Case Reports, 2014, 5: 1-4.
[3] Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 22(11): 2 129-2 137.
[4] Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Nature Medicine, 2011, 17(8): 952-960.
[5] Mele C, Jatroopoulos P, Donadelli R, et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 365(4): 295-306.
[6] Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014, 29(10): 1 918-1 924.
[7] Kallash M, Aviles D. Efficacy of tacrolimus in the treatment of children with focal segmental glomerulosclerosis[J]. World Journal of Pediatrics,

四季抗病毒合剂制备中 3 个有机酸转移率的研究*

肖会敏¹, 刘洋², 何悦¹, 赵荣³, 王四旺¹

(1. 中国人民解放军第四军医大学药学院药物研究所, 陕西 西安 710032; 2. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712000;
3. 陕西海天制药有限公司, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 目的 建立测定菊花与四季抗病毒合剂中绿原酸、1,3-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸,以及鱼腥草中绿原酸含量的方法,并探讨其在菊花与鱼腥草药材至四季抗病毒合剂制剂间的转移率。方法 采用超快速液相色谱(UFLC)法;选取 3 批菊花与鱼腥草药材,每批对应 5 批制剂。结果 3 批菊花药材中,绿原酸含量分别为 2.110 21, 2.131 03, 2.191 12 mg/g, 1,3-二咖啡酰奎宁酸含量分别为 1.414 22, 1.203 72, 1.312 66 mg/g, 3,5-二咖啡酰奎宁酸含量分别为 7.210 98, 7.310 54, 7.284 53 mg/g。3 批鱼腥草药材中,绿原酸的含量分别为 0.721 11, 0.754 31, 0.760 53 mg/g。每批菊花与鱼腥草药材对应 5 批制剂中,绿原酸的平均含量分别为 0.249 62, 0.254 07, 0.261 73 g/L, RSD 分别为 0.70%, 1.47%, 1.60%; 1,3-二咖啡酰奎宁酸的平均含量分别为 0.120 61, 0.105 20, 0.112 46 g/L, RSD 分别为 0.39%, 1.46%, 0.20%; 3,5-二咖啡酰奎宁酸的平均含量分别为 0.168 49, 0.169 41, 0.173 32 g/L, RSD 分别为 0.78%, 0.66%, 2.16%; 15 批制剂中绿原酸、1,3-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸在药材至四季抗病毒合剂制剂间的转移率分别为 73.58%, 71.76%, 19.54%, RSD 分别为 1.26%, 1.38%, 1.73%。结论 该含量测定方法简便、准确、重复性好,可作为药材与四季抗病毒合剂中绿原酸、1,3-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸的定量方法。绿原酸、1,3-二咖啡酰奎宁酸的转移率高,表明制剂制备工艺有利于该有效成分的溶出,为制剂疗效提供了理论依据。

关键词: 四季抗病毒合剂;超快速液相色谱;绿原酸;1,3-二咖啡酰奎宁酸;3,5-二咖啡酰奎宁酸

中图分类号: R284; R286; TQ461

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2015)21-0034-03

Transfer Rates of 3 Kinds of Organic Acids in the Preparation of Sijikangbingdu Heji

Xiao Huimin¹, Liu Yang², He Yue¹, Zhao Rong³, Wang Siwang¹

(1. Institute of Materia Medica, School of Pharmacy, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China 710032; 2. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China 712000; 3. Shaanxi Haitian Pharmaceutical Limited Company, Xianyang, Shaanxi, China 712000)

Abstract: Objective To establish a UFLC method for determining the contents of chlorogenic acid, 1,3-O-dicaffeoylquinic acid and 3,5-O-dicaffeoylquinic acid in Chrysanthemi flos and Sijikangbingdu Heji, and of chlorogenic acid in Houttuyniae herba, and to clarify their transfer rates in the preparation. **Methods** UFLC analysis was adopted, then 3 batches of Chrysanthemi flos and Houttuyniae herba were selected, every batch of which included five batches of Sijikangbingdu Heji. **Results** The contents of chlorogenic acid in the 3 batches of Chrysanthemi flos were 2.110 21, 2.131 03, 2.191 12 mg/g, 1,3-O-dicaffeoylquinic acid 1.414 22, 1.203 72, 1.312 66 mg/g, and 3,5-O-dicaffeoylquinic acid 7.210 98, 7.310 54, 7.284 53 mg/g, respectively. And the contents of chlorogenic acid in three batches of Houttuyniae herba were 0.721 11, 0.754 31, 0.760 53 mg/g, respectively. And the average content of chlorogenic acid in every 5 batches of Sijikangbingdu Heji were 0.249 62, 0.254 07, 0.261 73 g/L, and RSDs were 0.70%, 1.47%, 1.60% respectively; 1,3-O-dicaffeoylquinic acid 0.120 61, 0.105 20, 0.112 46 g/L, and RSDs 0.39%, 1.46%, 0.20% respectively; 3,5-O-dicaffeoylquinic acid 0.168 49, 0.169 41, 0.173 32 g/L, RSD 0.78%, 0.66%, 2.16% respectively. And the transfer rate of 15 batches of Sijikangbingdu Heji in the preparation were respectively 73.58%, 71.76%, 19.54% and RSDs were 1.26%, 1.38%, 1.73%, respectively. **Conclusion** The method for determination of their content is of simple, stable and reliable, accurate and other advantages, so it can be used as a quantitative method of chlorogenic acid, 1,3-O-dicaffeoylquinic acid and 3,5-O-dicaffeoylquinic acid for Sijikangbingdu Heji and medicinal materials. And the transfer rate of chlorogenic acid and 1,3-O-dicaffeoylquinic acid is high in the preparation, which is conducive to the two active ingredients in the solution, so, which provides a theoretical basis for the preparation of curative effect.

Key words: Sijikangbingdu Heji; UFLC; chlorogenic acid; 1,3-O-dicaffeoylquinic acid; 3,5-O-dicaffeoylquinic acid

四季抗病毒合剂系国家食品药品监督管理局(CFDA)批准生产的标准制剂,由菊花、连翘、鱼腥草等 11 味中药组方,主要用于上呼吸道感染、病毒性感冒、流行性感冒等病毒性感染疾病,对

小儿呼吸道病毒性感染效果显著^[1]。该制剂主要含连翘酯苷、连翘苷、甘草苷、甘草酸等成分^[1]。菊花是该制剂的君药之一,含萜类、有机酸类化合物等,有机酸包括绿原酸、1,3-二咖啡酰奎宁

* 陕西省“13115”科技创新工程工程技术研究中心组建计划项目,项目编号: 2013ZDGC-01。

2014, 10(2): 151-154.

[8] Tenta M, Uchida HA, Nunoue T, et al. Successful treatment by mycophenolate mofetil in a patient with focal segmental glomerulosclerosis associated with posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. CEN Case Reports, 2014, 7: 1-6.

[9] Marks SD, McGraw M. Does rituximab treat recurrent focal segmental

glomerulosclerosis post-renal transplantation[J]. Pediatric Nephrology, 2007, 22(1): 158-160.

[10] Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence[J]. Transplantation 2009, 87(8): 1232-1239.

(收稿日期: 2015-04-09)