

雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗肾移植后蛋白尿

陈统清, 林敏娃, 孔耀中, 卢结文, 练桂英, 李 燕

Combined regime of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. plus losartan or amlodipine in the treatment of proteinuria after renal transplantation

Chen Tong-qing, Lin Min-wa, Kong Yao-zhong, Lu Jie-wen, Lian Gui-ying, Li Yan

Abstract

BACKGROUND: Proteinuria is an independent risk factor for grafted renal function after renal transplantation. Both *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (TII) and losartan can reduce urine protein excretion.

OBJECTIVE: To observe effect of combined regime of TII plus losartan or amlodipine on proteinuria after renal transplantation.

METHODS: Forty patients with proteinuria and mild or moderate hypertension after renal transplantation were selected during the follow-up in Foshan First People's Hospital. The patients were divided into two groups according to random number table. The patients in the TII+losartan group took 0.5 mg/(kg·d) TII and 50 mg/d losartan; the patients in the TII+amlodipine group took 0.5 mg/(kg·d) TII and 50 mg/d amlodipine. The blood pressure was controlled under 130/80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa). After 6 months, the blood pressure, liver and renal function, blood and urine routine, drug concentration, urine protein of 24 hours and side effects of these drugs were tested.

RESULTS AND CONCLUSION: The final analysis showed that the systolic pressure and diastolic pressure were remarkably decreased ($P < 0.05$); and after 6 months, the systolic pressure and diastolic pressure reached the aim values ($P < 0.01$). There was no obvious difference between these two groups in blood drop-out value, mean arterial pressure and the total effective rate ($P > 0.05$). There was no obvious difference of blood urea nitrogen, creatinine, and serum uric acid before and after treatment ($P > 0.05$). The urine protein was notably reduced in both groups after treatment, but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The dosage of cyclosporine was significantly reduced ($P < 0.05$). For the patients with proteinuria and mild or moderate hypertension after renal transplantation, the combined regime of TII plus losartan or amlodipine could release the blood pressure smoothly, reduce the proteinuria, descend the dosage of cyclosporine and meanwhile protect the renal functions.

Department of Nephrology, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Chen Tong-qing, Chief physician, Department of Nephrology, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China
ctqing@fsyyy.com

Received: 2011-09-01
Accepted: 2011-11-10

Chen TQ, Lin MW, Kong YZ, Lu JW, Lian GY, Li Y. Combined regime of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. plus losartan or amlodipine in the treatment of proteinuria after renal transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(5): 805-808. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 蛋白尿和蛋白尿多少是影响移植肾功能存活的独立危险因素, 雷公藤多苷或氯沙坦均有降尿蛋白作用。

目的: 观察雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平对治疗肾移植后蛋白尿的临床效果。

方法: 选择佛山市第一人民医院随访的肾移植后伴轻、中度高血压及蛋白尿患者 40 例, 随机数字表法分为 2 组, 雷公藤多苷+氯沙坦组口服雷公藤多苷 0.5 mg/(kg·d), 氯沙坦 50 mg/d; 雷公藤多苷+氨氯地平组口服雷公藤多苷 0.5 mg/(kg·d), 氨氯地平 5 mg/d, 要求血压控制在 130/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下, 观察治疗 6 个月, 检测血压、肝肾功能、血尿常规, 药物浓度, 24 h 尿蛋白, 药物不良反应。

结果与结论: 40 例患者均进入结果分析, 患者用药后收缩压、舒张压均显著下降($P < 0.05$), 治疗 6 个月后, 收缩压、舒张压均降至正常水平($P < 0.01$)。两组血压下降值、平均动脉压及治疗总有效率差异无显著性意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后血尿素氮、肌酐和尿酸差异无显著性意义($P > 0.05$)。尿蛋白均减少, 但差异亦无显著性意义($P > 0.05$); 环孢素用量较前减少($P < 0.05$)。提示雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平用于肾移植后伴轻、中度高血压伴蛋白尿患者, 能平稳降压, 减少环孢素用量, 减少蛋白尿, 保护移植肾功能。

关键词: 雷公藤多苷; 氯沙坦; 氨氯地平; 肾移植; 蛋白尿

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.011

陈统清, 林敏娃, 孔耀中, 卢结文, 练桂英, 李燕. 雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗肾移植后蛋白尿[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5):805-808. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

佛山市第一人民医院肾内科, 广东省佛山市 528000

陈统清, 女, 1965 年生, 广东省高州市人, 汉族, 1988 年上海医科大学毕业, 主任医师, 主要从事慢性移植肾病的防治, 肾移植后感染的防治。
ctqing@fsyyy.com

中图分类号:R617
文献标识码:A
文章编号:1673-8225 (2012)05-00805-04

收稿日期: 2011-09-01
修回日期: 2011-11-10
(20110901014AWL · C)

0 引言

随着新型免疫抑制剂的问世及器官移植方法的改进, 移植肾近期存活率显著提高, 但远期存活率并没有明显改善。移植肾的存活率与多种因素有关, 高血压是肾移植后的常见并发症及影响远期存活率的因素之一, 蛋白尿和蛋白尿多少是影响移植肾功能存活的独立危险因

素。雷公藤多苷(*Tripterygium wilfordii* Hook. f. TII)具有显著而独特的抑制机体免疫反应作用, 用于慢性肾小球肾炎及糖尿病肾病具有显著疗效。血管紧张素 II 受体拮抗剂及钙离子拮抗剂是临床常用的降压药, 血管紧张素 II 受体拮抗剂并具有不依赖降血压的降蛋白尿作用。实验分别采用雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗肾移植后伴轻、中度高血压及蛋白尿, 对比不同组合治疗的临床效果。

1 对象和方法

设计: 随机对照分析, 自身前后对比。

时间及地点: 实验于2008-03/2010-03在佛山市第一人民医院完成。

对象: 选择佛山市第一人民医院随访的肾移植后伴轻、中度高血压及蛋白尿患者40例, 男25例, 女15例, 年龄22~75(42.9±19.3)岁, 原发病: 慢性肾小球肾炎36例, 糖尿病肾病2例, 梗阻性肾病1例, ANCA相关性血管炎1例。6例曾行移植肾穿刺活检: IgA肾病2例, 局灶节段硬化肾小球肾炎2例, 系膜增生性肾小球肾炎1例, 膜增生性肾小球肾炎1例。其中4例为亲属活体肾移植, 余皆尸体肾移植。所有患者均对用药知情同意。

纳入标准: ①收缩压140~170 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 舒张压85~100 mm Hg。②24 h尿蛋白≥1 g。③所有患者均以环孢素A+霉酚酸酯+泼尼松为基础免疫抑制剂。④肾移植后时间≥0.5年。

排除标准: 白细胞减少、肝功能损害、消化性溃疡、有出血倾向、血管狭窄、血肌酐≥176.8 μmol/L。

随机数字表法将40例患者分为雷公藤多苷+氯沙坦组和雷公藤多苷+氨氯地平组, 每组各20例。

雷公藤多苷片为泰州美通药业有限公司产品, 氯沙坦片剂为美国默沙东公司产品, 氨氯地平片剂为上海五洲药业有限公司产品, 环孢素A以华东制药“赛斯平”为主, 霉酚酸酯为上海罗氏及华东制药公司产品。

技术路线:

治疗方案: 雷公藤多苷+氯沙坦组口服雷公藤多苷0.5 mg/(kg·d), 氯沙坦50 mg/d; 雷公藤多苷+氨氯地平组口服雷公藤多苷0.5 mg/(kg·d), 氨氯地平5 mg/d。要求血压控制在130/80 mm Hg以下, 必要时可加用α-受体拮抗剂盐酸哌唑嗪控制血压。所有患者按方案治疗6个月。

免疫抑制剂方案: 以上两组患者的免疫抑制剂方案为: 环孢素A+霉酚酸酯+泼尼松, 移植后24~48周环孢素A谷浓度控制在150~200 μg/L, 以后维持在100~150 μg/L, 霉酚酸酯1.0~1.5 g/d, 泼尼松为5~10 mg/d。观察治疗6个月。

血压测量: 所有患者均在治疗前及治疗期间测量血压, 血压测量按国内目前统一标准, 安静休息5~10 min后测坐位右臂肱动脉压, 肘部置于心脏同一水平。使用水银柱式血压计进行测量, 以柯氏音第1时项确定收缩压, 柯氏音第V时项(消失音)或第IV时项(变音)的读数确定舒张压; 连续测量3次, 取其平均值作为治疗前后血压数值。治疗6个月期间禁用其他可能影响血压的药物。患者每天早晚各测1次, 并记录心率、自觉症状、有无不良反应。

疗效判断: ①完全缓解: 多次测尿蛋白阴性或微量, 24 h尿蛋白<0.3 g。②部分缓解: 24 h尿蛋白定量较前减少50%以上。③无效: 未达上述标准。

主要观察指标: 治疗前及治疗后每月监测血、尿常规, 肝肾功能, 环孢素浓度, 24 h尿蛋白, 血压, 用药期间可能发生的不良反应或不良事件。

统计学分析: 由第一作者采用SPSS 11.0软件完成统计处理, 实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

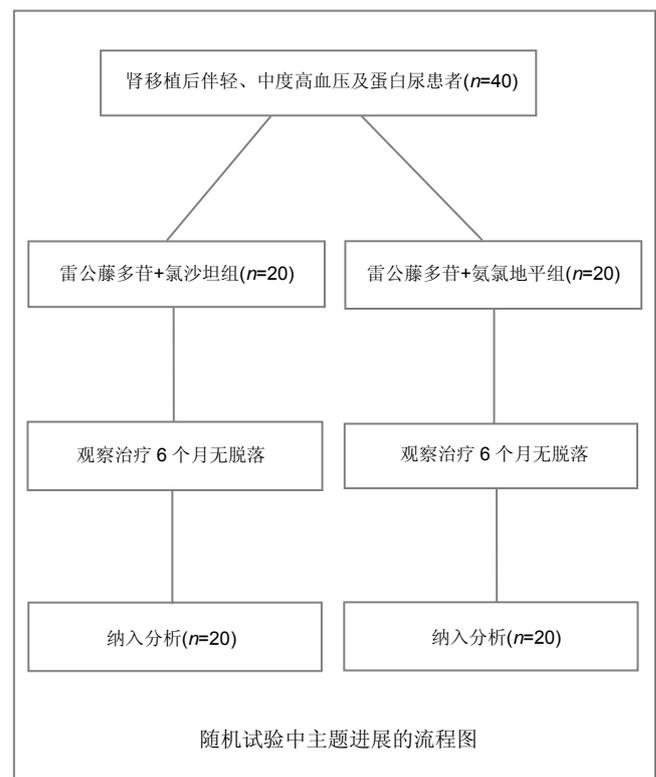
2.1 参与者数量分析 所有患者均顺利完成临床观察及数据收集, 全部进入结果分析。结果按意向性处理分析。

2.2 两组患者基线资料 见表1。

Parameter	TII+Losartan	TII+Amlodipine	P
Male/Female	13/7	12/8	> 0.05
Age ($\bar{x}\pm s$, yr)	43.1±9.2	42.2±13.2	> 0.05
Body mass ($\bar{x}\pm s$, kg)	58.2±10.2	57.9±9.9	> 0.05
Systolic pressure ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	161.1±7.4	162.2±6.2	> 0.05
Diastolic pressure ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	91.8±5.9	92.4±5.6	> 0.05
Mean arterial pressure ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	139.2±11.3	140.4±9.9	> 0.05

1 mm Hg=0.133 kPa, TII: Tripterygium Wilfordii Hook. f.

2.3 随机试验中主题进展的流程图



2.4 两组患者治疗前后血压、平均动脉压、移植肾功能、24 h尿蛋白及血环孢素A变化 见表2。

表2 两组患者治疗前后血压、平均动脉压、移植肾功能、24 h尿蛋白及血环孢素A变化
Table 2 Changes in blood pressure, mean arterial pressure, renal function, 24-h proteinuria concentration and dose of ciclosporin A ($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Parameter	TII+Losartan		TII+Amlodipine	
	Baseline	6 mon	Baseline	6 mon
Systolic pressure (mm Hg)	161.1±7.4	131.2±6.9 ^a	162.2±6.2	129.2±7.3 ^a
Diastolic pressure (mm Hg)	91.8±5.9	82.1±5.3 ^a	92.4±5.6	79.7±6.1 ^a
Mean arterial pressure (mm Hg)	136.2±11.9	107.2±6.4 ^a	135.8±7.1	105.5±8.4 ^a
Serum creatinine (μmol/L)	148.5±72.0	142.4±60.9	147.9±3.7	144.6±62.7
Uric acid (mmol/L)	365.6±55.6	338.9±50.9	363.6±64.1	359.6±51.5
Blood urea nitrogen (mmol/L)	8.2±5.3	7.8±5.4	8.1±5.5	7.9±6.1
Proteinuria (g/24 h)	1.65±1.12	0.54±0.32 ^a	1.62±1.21	0.68±0.41 ^a
CsA (μg/L)	139±48	190±53 ^a	138±47	193±55 ^a
Dose of CsA (mg/kg·d)	3.32±1.22	2.43±0.62 ^a	3.36±1.18	2.38±0.82 ^a

^a $P < 0.05$, vs. before treatment; 1 mm Hg=0.133 kPa; TII: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; CsA: ciclosporin A

2.5 降压疗效 两组患者用药后收缩压、舒张压均显著下降($P < 0.05$), 并且随着疗程的进展, 收缩压、舒张压进一步降低; 在治疗6个月后, 收缩压、舒张压均降至正常水平($P < 0.01$)。整个治疗期间, 两组患者血压下降值差异无显著性意义($P > 0.05$); 平均动脉压差异亦无显著性意义($P > 0.05$)。

服药4周后, 氯沙坦组20例中显效12例(60%), 有效4例(20%), 无效4例(10%), 总有效18例(90%); 氨氯地平组20例显效15例(75%), 有效2例(10%), 无效3例(9%), 总有效17例(85%)。两组总有效率相比差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.6 蛋白尿治疗后的疗效 雷公藤+氯沙坦组患者, 治疗达4周时, 缓解16例; 雷公藤+氨氯地平组缓解14例。治疗6个月雷公藤+氯沙坦组患者完全缓解14例, 部分缓解4例, 无效2例; 雷公藤+氨氯地平组完全缓解12例, 部分缓解4例, 无效3例。两组与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.05$), 疗效比较氯沙坦组尿蛋白减少稍明显, 但差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.7 两组患者治疗前后环孢素A浓度变化 治疗后两组患者环孢素A血药浓度均显著升高($P < 0.05$), 环孢素A用量均显著下降($P < 0.05$); 血尿素氮、肌酐和尿酸治疗前后差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.8 药物不良反应 两组各有2例月经紊乱, 2例食欲不振、大便次数增多。氯沙坦组1例轻微咳嗽。氨氯地平组5例双下肢浮肿。经减少雷公藤多苷或对症处理均有改善。

3 讨论

高血压, 环孢素肾毒性, 新发或复发的肾小球肾炎, 移植肾排斥反应, 缺血再灌注损伤等因素均可导致肾移植受者出现蛋白尿, 而蛋白尿本身又可对移植肾造成损伤或加剧移植肾原有病变。蛋白尿在肾移植后发生率约23.4%^[1]。蛋白尿和蛋白尿多少是影响移植肾功能存活的独立危险因素, 因此减少蛋白尿的排泄是提高人/肾长期存活率的关键。临床上常通过调整环孢素、霉酚酸酯或泼尼松的用量加强免疫抑制减少蛋白尿, 但往往出现免疫抑制过度致移植受者严重感染发生率增高。使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)可以通过降压及非血压依赖性效应发挥肾脏保护作用减少移植受者的白蛋白尿和蛋白尿^[2-4], 但效果有限, 并且单用ACEI或ARB起效缓慢。雷公藤多苷对大量蛋白尿或肾病综合征为主要表现的肾小球微小病变、系膜增生性肾小球肾炎和IgA肾病都有很好的临床疗效, 可以显著减少蛋白排泄^[5]。新发或复发的肾小球肾炎是肾移植后蛋白尿的主要原因, 肾小球肾炎在肾移植后复发率为6.0%~19.4%^[6], 并且随着时间的延长逐渐增高。常见的肾移植后复发肾小球肾炎有IgA肾病、原发性局灶性节段性肾小球肾炎及膜增殖性肾小球肾炎等。雷公藤多苷具有显著而独特的抑制机体免疫反应作用, 临床研究证实, 雷公藤多苷结合常规的免疫抑制治疗, 可以有效控制排斥反应^[7]。雷公藤多苷联合ARB、大黄素治疗慢性肾小球肾炎疗效显著^[8]。实验分别采用雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗肾移植后伴轻、中度高血压及蛋白尿。

经过雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗后, 两组患者用药后收缩压、舒张压均显著下降($P < 0.05$), 并且随着疗程的进展, 收缩压、舒张压进一步降低; 在治疗6个月后, 收缩压、舒张压均降至正常水平($P < 0.01$)。整个治疗期间, 两组血压下降值差异无显著性意义($P > 0.05$); 平均动脉压差异亦无显著性意义($P > 0.05$)。两组患者用药后24 h尿蛋白显著下降($P < 0.05$), 并且随着疗程的进展, 进一步降低; 在治疗6个月后, 氯沙坦组有效率85%, 氨氯地平组有效率80%, 两组蛋白尿下降值差异无显著性意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后血尿素氮、肌酐和尿酸差异无显著性意义($P > 0.05$)。

本组资料显示在用雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗肾移植后蛋白尿的同时, 升高环孢素的血药浓

度, 与国内文献报告一致^[7]。为避免环孢素毒性作用, 应减少环孢素用量使血药浓度正常稳定。

雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平用于肾移植后伴轻、中度高血压伴蛋白尿患者, 能平稳降压, 减少环孢素用量及蛋白尿, 保护移植肾肾功能。

4 参考文献

[1] Liu H, Yu RJ, Li J, et al. Chongqing Yixue. 2008;7(8):810-814. 刘宏, 余荣杰, 李剑, 等. 大剂量ARB对肾移植后蛋白尿治疗作用的临床研究[J]. 重庆医学, 2008, 7(8):810-814.

[2] Luftt V, Kliem V, Hamkens A, et al. Antiproteinuric efficacy of fasinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. Clin Transplant. 1998; 12(5):409-415.

[3] Ersoy A, Dilek K, Usta M, et al. Angiotensin II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. Clin Transplant. 2002;16(3):202-205.

[4] Muirhead N, House A, Hollomby DJ, et al. Effect of valsartan on urinary protein excretion and renal function in patients with chronic renal allograft nephropathy. Transplant Proc, 2003, 35(7): 2412-2414.

[5] Hu WX, Tang Z, Yao XD, et al. Shenzangbing yu Touxishen Yizhi Zazhi. 1997;6(3):210-215. 胡伟新, 唐政, 姚小丹, 等. 双倍剂量雷公藤多甙治疗原发性肾病综合征的近期疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(3):210-215.

[6] Kotanko P, Pusey CD, Levy JB. Recurrent Glomerulonephritis Following Renal Transplantation. Transplantation. 1997;63(8): 1045-1052.

[7] Ji SM, Wang QW, Yin G, et al. Yixue Yanjiusheng Xuebao. 2007; 20(1):53-57. 季曙明, 王庆文, 尹广, 等. 同种异体肾移植术后长期应用雷公藤多苷的临床观察[J]. 医学研究生学报, 2007, 20(1):53-57.

[8] Zhang X, Bao H, Tang Z. Shenzangbing yu Touxishen Yizhi Zazhi. 2007;16(3):209-214. 张馨, 鲍浩, 唐政, 等. 三联疗法治疗IgA肾病尿检异常型疗效分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(3):209-214.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 第一作者进行实验设计, 实验实施为第一、二、五作者, 实验评估为第三、六作者, 检测药物浓度为第四作者, 第一作者成文, 第三作者审校, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 所有患者均对用药知情同意, 实验方案经医学伦理委员会批准。

本文创新性: 实验分别采用雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平治疗肾移植后伴轻、中度高血压及蛋白尿, 显示雷公藤多苷联合氯沙坦或氨氯地平用于肾移植后伴轻、中度高血压伴蛋白尿患者, 能平稳降压, 减少环孢素用量, 减少蛋白尿, 保护移植肾肾功能。

本期专题: 肾移植与免疫①

度的免疫耐受, 联合环孢素A效果会更好。

- 1 西罗莫司在肾移植受者中的转换治疗, 见2011年15卷5期810页。
- 2 雷公藤甲素 PG490-88 联合环孢素A免疫抑制诱导肾移植急性排斥反应模型大鼠的免疫耐受, 见2011年15卷5期861页。
- 3 流式细胞技术检测肾移植后外周血白细胞介素18受体的表达, 见2011年15卷18期3259页。
- 4 免疫球蛋白防治肾移植后T淋巴细胞降低肺部感染, 见2011年15卷18期3267页。
- 5 亲属活体供肾移植后低剂量钙调蛋白酶抑制剂的应用, 见2011年15卷18期3417页。
- 6 雷公藤多甙对大鼠肾移植慢性排斥反应肾组织病理学的影响, 见2011年15卷18期3319页。
- 7 内皮微粒在肾移植急性排斥反应中的诊断作用, 见2011年15卷18期3323页。
- 8 移植肾穿刺病理组织中抗体介导的排斥反应, 见2011年15卷18期3311页。

推荐理由: 文章对同种异体肾移植后以口服传统钙调磷酸酶抑制剂为主的60例受者, 进行以新型免疫抑制剂西罗莫司为主的转换治疗, 观察转换后6个月内临床效果、安全性和不良反应。西罗莫司转换治疗后6个月内急性排斥反应发生率为13.3%。因慢性移植肾肾病进行药物转换的受者, 转换后肾功能改善; 其他转换后移植后肝损害及高血糖有所改善。结果提示西罗莫司在转换治疗时疗效优于钙调磷酸酶抑制剂。

2 雷公藤甲素 PG490-88 联合环孢素A免疫抑制诱导肾移植急性排斥反应模型大鼠的免疫耐受
戴 澄(深圳大学第一医院暨深圳市第二人民医院肾移植科, 广东省深圳市 518035)

推荐理由: 文章探讨了雷公藤甲素PG490-88联合环孢素A在大鼠肾移植急性排斥反应中诱导免疫耐受的作用。实验结果表明, 雷公藤甲素PG490-88通过对白细胞介素2、白细胞介素2受体的影响来达到免疫抑制作用, 不具有免疫抑制作用, 而且还能够诱导一定程

3 流式细胞技术检测肾移植后外周血白细胞介素18受体的表达

郝俊文(解放军济南军区总医院泌尿外科, 山东省济南市 250031)

推荐理由: 文章检测尿毒症患者肾移植前后外周血白细胞介素18受体表达的变化, 为较早预测肾移植后急性排斥反应、预测肾移植后恢复情况、评估排斥反应对激素治疗的效果, 提供了一个简单、快速和非创伤性的检测方法。

4 免疫球蛋白防治肾移植后T淋巴细胞降低肺部感染

黄 云(海南省人民医院肾内科, 海南省海口市 570311)

推荐理由: 肾移植后T淋巴细胞降低就容易发生感染, 肺部为主要靶器官, 因此如何控制肺部感染, 尤其是重症肺炎, 成为改善肾移植患者预后关键所在。文章探讨在肾移植后未发生肺部感染之前, 根据监测到T淋巴细胞水平降低, 予用免疫球蛋白预防肺部感染的作用。结果提示, 免疫球蛋白能提高肾移植后患者T淋巴细胞水平, 恢复机体免疫功能, 增强抗感染能力, 从而减少肺部感染的发生。

1 西罗莫司在肾移植受者中的转换治疗
徐志强(通辽市医院, 内蒙古自治区通辽市 028200)