Modern Practical Medicine, January 2024, Vol.36, No.1

·临床研究·

己酮可可碱联合百令胶囊治疗慢性肾脏病（3～4期）患者的疗效及对肾功能、肾纤维化的影响

王文文，王超超，林永强

【摘要】目的　研究己酮可可碱联合百令胶囊对慢性肾脏病（CKD 3～4期）患者的疗效及对肾功能、肾纤维化的影响。方法　选取2019年5月至2021年8月在温州市中西医结合医院接受治疗的106例CKD 3～4期患者，按照给药方案不同分为对照组（53例，给予常规治疗+百令胶囊治疗）和研究组（53例，采用常规治疗+己酮可可碱联合百令胶囊）。比较两组临床疗效及治疗前后肾功能[血肌酐（SCr）、尿素氮（BUN）、估算肾小球滤过率（eGFR）]、炎症反应[白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C反应蛋白（CRP）]、肾纤维化[组织金属蛋白酶抑制剂1（TIMP1）、层粘连蛋白（LN）、III型前胶原肽（PC-III）、IV型胶原（Col-IV）]的情况。结果　研究组总有效率高于对照组（81.13% *vs* 96.23%，χ^2=6.014，$P<0.05$）。两组治疗12周后SCr、BUN、IL-6、TNF-α、CRP、TIMP1、LN、PC-III、Col-IV水平均降低，且研究组更低；而eGFR升高，且研究组更高（均$P<0.05$）。结论　己酮可可碱联合百令胶囊治疗CKD 3～4期患者疗效确切，可有效抑制炎症反应，促进肾功能恢复，抑制肾纤维化进展。

【关键词】慢性肾脏病；己酮可可碱；百令胶囊；肾功能；肾纤维化
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.010
【中图分类号】R692　【文献标志码】A　【文章编号】1671-0800(2024)01-0038-03

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是以肾脏结构异常并伴随肾功能逐渐丧失为临床特征的慢性进展性疾病，起病隐匿，病情发展缓慢[1]。随着肾功能的逐渐恶化，疾病可进展至终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD），严重威胁患者的生命健康。通常CKD患者病情进入3期，发展明显增快，出现间质纤维化、肾小管萎缩、肾小球硬化等病理变化。百令胶囊是CKD的常用治疗药物，可有效改善患者肾功能，但单独使用疗效有限，且对肾纤维化抑制效果不理想[2]。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂，多用于脑部血液循环障碍，但近年来研究发现，其具有抑制肾纤维化的作用[3]。鉴于此，本研究探讨己酮可可碱联合百令胶囊对CKD（3～4期）患者的疗效及对肾功能、肾纤维化的影响，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取2019年5月至2021年8月在温州市中西医结合医院接受治疗的106例CKD（3～4期）患者，按照随机数表法进行分组。对照组53例，其中男29例，女24例；年龄42～67岁，平均（58.8±6.3）岁；原发疾病：糖尿病肾病20例，肾小球肾炎18例，间质性肾炎8例，高血压肾病7例；病程1～12年，平均（6.44±2.03）年；体质量指数22.09～26.15 kg/m^2，平均（23.81±0.88）kg/m^2；CKD 3期31例，CKD 4期22例。研究组53例，其中男31例，女22例；年龄45～69岁，平均（59.4±6.42岁；原发疾病：糖尿病肾病19例，肾小球肾炎21例，间质性肾炎7例，高血压肾病6例；病程2～11年，平均（6.11±2.14）年；体质量指数21.69～26.47 kg/m^2，平均（23.62±0.94）kg/m^2；CKD 3期29例，CKD 4期24例。两组上述资料具备较好可比性（均$P>0.05$）。本研究在温州市中西医结合医院医学伦理委员会批准后开展。

1.2　入组标准　纳入标准：（1）符合CKD诊断标准，分期参照改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）制定CKD的定义及分期标准[4]；（2）CKD 3～4期，年龄40～70岁；（3）无急性并发症；（4）知情同意。排除标准：（1）对己酮可可碱、百令胶囊等本研究使用药物过敏；（2）妊娠及哺乳期妇女；（3）合并恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病及严重心肝肺等脏器功能障碍；（4）接受过腹膜透析、血液透析及肾移植手术；（5）除肾脏外其他脏器存在纤维化；（6）入组前

作者单位：325000 浙江省温州，温州市中西医结合医院
通信作者：王文文，Email：www15858002801@126.com

3 个月内接受过影响疗效的治疗。剔除标准：临床资料不完整及治疗依从性差者，药物不良反应较为明显，无法坚持药物治疗者。

1.3 方法 所有患者均给予改变生活方式，营养治疗，控制血脂、高尿酸、血压、血糖等风险因素，预防感染，积极控制原发病及防控并发症等基础治疗。对照组给予百令胶囊（杭州中美华东制药有限公司，规格：0.5 g×70 粒；国药准字：Z10910036）口服治疗，2.0 g/次，3 次/d。研究组在对照组基础上联合己酮可可碱（石药集团新诺威制药股份有限公司，规格：5 ml∶0.1 g；国药准字：H13023214）口服治疗，0.4 g/次，2 次/d。两组均治疗 24 周。

1.4 观察指标 （1）临床疗效。显效：症状基本消失或显著好转，血肌酐（serum creatinine，SCr）较治疗前下降＞ 20%，肾功能显著好转；有效：症状有所好转，SCr 较治疗前下降 10%～ 20%，肾功能有所好转；无效：症状未好转或进展，SCr 较治疗前下降＜ 10%，肾功能未好转或下降。总有效率为显效率与有效率之和。（2）肾功能。采用全自动生化分析仪检测患者治疗前、治疗 12 周后 Scr、尿素氮（urea nitrogen，BUN）水平，用 CKD-EPI 公式计算评估肾小球滤过率（glomerular filtration rate，eGFR）。（3）炎症反应。采用 ELISA 法检测患者治疗前、治疗 12 周后白介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、C 反应蛋白（c-reactive protein，CRP）水平。（4）肾纤维化。采用 ELISA 法检测患者治疗前、治疗 12 周后组织金属蛋白酶抑制剂 1（tissue metalloproteinase inhibitors 1，TIMP1）、层粘连蛋白（laminin，LN）水平，采用放射免疫法检测 III 型前胶原肽（type III procollagen peptide，PC-III）、IV 型胶原（type IV collagen，Col-IV）水平。

1.5 统计方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行处理，计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验；计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组总有效率高于对照组（χ^2=6.014，$P < 0.05$），见表 1。

2.2 两组肾功能比较 两组治疗前肾功能各项指标差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；两组治疗 12 周后 SCr、BUN 水平均降低，且研究组更低，而 eGFR 升高，且研究组更高（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3 两组炎症反应比较 两组治疗前炎症反应各项指标差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；两组治疗 12 周后炎症反应各项指标水平均降低，且研究组更低（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.4 两组肾纤维化比较 两组治疗前肾纤维化各项指标差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；两组治疗 12 周后 TIMP1、LN、PC-III、Col-IV 水平均降低，且研究组更低（均 $P < 0.05$），见表 4。

3 讨论

CKD 主要由糖尿病肾病、肾小球肾炎等慢性肾脏病发展而来[5]。随着疾病进展，可出现神经、呼吸、血液、消化、心血管等系统受累表现，若未及时控制病情进展，可发展为尿毒症期[6]。本研究结果显示己酮可可碱联合百令胶囊可有效促进 CKD 患者肾功能恢复，提升疗效。分析原因：百令胶囊含有腺苷、麦角醇、虫草素等成分，其中虫草素可有效促进 B、T 淋巴细胞增殖，抑制抗体与肾小球上皮细胞结合，发挥保护肾小球滤过屏障作用[7]。同时，百令胶囊可通过抑制炎性因子分泌，减少肾间质成纤维细胞增殖和分化，抑制肾纤维化[8]。作为一种甲基黄嘌呤衍生物，己酮可可碱可通过非选择性抑制环磷酸腺苷

表 1 两组临床疗效比较 例（%）

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组（n=53）	28（52.83）	15（28.30）	10（18.87）	43（81.13）
研究组（n=53）	35（66.04）	16（30.19）	2（3.77）	51（96.23）

表 2 两组肾功能指标比较

组别	Scr（μmol/L）		BUN（mmol/L）		eGFR（ml · min^{-1} · 1.73m^{-2}）	
	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后
对照组（n=53）	150.69±12.38	130.05±10.25[a]	15.93±3.35	10.95±1.31[a]	45.12±2.41	53.05±2.93[a]
研究组（n=53）	152.85±13.44	118.68±8.58[a]	16.56±3.25	9.02±1.08[a]	44.65±2.23	57.37±3.42[a]
t 值	0.861	6.192	0.983	8.276	1.042	6.894
P 值	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05

注：SCr 为血肌酐，BUN 为尿素氮，eGFR 为肾小球滤过率。与本组治疗前比较，at≥9.349，均 $P < 0.05$

表 3　两组炎症反应指标比较

组别	IL-6（ng/L）		TNF-α（ng/L）		CRP（mg/L）	
	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后
对照组（*n*=53）	7.06±1.59	5.74±1.25[a]	12.36±2.45	9.25±2.11[a]	11.23±2.50	8.57±2.03[a]
研究组（*n*=53）	7.37±1.66	4.08±1.18[a]	12.76±2.28	7.02±1.75[a]	11.65±2.31	6.07±1.82[a]
t 值	0.982	7.030	0.870	5.992	0.898	6.676
P 值	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05

注：IL-6 为白介素，TNF-α为肿瘤坏死因子-α，CRP 为 C 反应蛋白。与本组治疗前比较，a*t*≥4.751，均 *P* ＜ 0.05

表 4　两组肾纤维化指标比较

组别	TIMP1（μg/ml）		LN（μg/ml）		PC-III（ng/ml）		Col-IV（ng/ml）	
	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后
对照组（*n*=53）	1.86±0.52	1.35±0.41[a]	85.12±6.35	66.37±5.47[a]	215.23±18.46	172.45±16.75[a]	135.26±12.02	114.16±10.41[a]
研究组（*n*=53）	1.78±0.56	1.02±0.28[a]	84.34±6.12	53.18±4.72[a]	213.17±20.15	148.45±15.57[a]	136.17±11.42	92.24±10.05[a]
t 值	0.762	4.839	0.644	13.291	0.549	7.640	0.400	11.029
P 值	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05

注：TIMP1 为组织金属蛋白酶抑制剂 1，LN 为层粘连蛋白，PC-III 为 III 型前胶原肽，Col-IV 为 IV 型胶原。与本组治疗前比较，a*t*≥5.607，均 *P* ＜ 0.05

（cyclic adenosine phosphate，cMAP）水解，提升细胞内 cMAP 水平，减少钙离子内流，同时，己酮可可碱有效促进纤维蛋白溶解、降低纤维蛋白原水平，通过减少中性粒细胞活化，增强红细胞扩张性，改善血液在组织中的通透性。此外，己酮可可碱可对巨噬细胞/单核细胞、中性粒细胞产生抗炎作用。动物实验发现，己酮可可碱可有效修复糖尿病肾病小鼠损伤的肾小球内皮细胞，发挥促进肾功能恢复的作用[9]。

CKD 的病理过程中会释放 IL-6、TNF-α、CRP 等大量炎性因子，导致肾间质炎性浸润，促进肾脏固有细胞释放大量肾毒性因子，造成成纤维细胞持续增殖，进而形成肾纤维化，分泌 PC-III、Col-IV 等[10]。TIMP-1 与肾纤维化存在直接关系，其水平上升会导致炎性浸润及转移，进而加剧肾纤维化[11]。LN 是一种细胞外基质重要组成部分，也是肾纤维化的常用的评估指标[12]。本研究结果显示，两组治疗 12 周后 IL-6、TNF-α、CRP、TIMP1、LN、PC-III、Col-IV 水平均降低，且研究组更低。这说明己酮可可碱联合百令胶囊可有效抑制肾纤维化进展，减轻炎症反应。

综上所述，己酮可可碱联合百令胶囊治疗 CKD 3 ～ 4 期疗效确切，可有效抑制炎症反应，促进肾功能恢复，抑制肾纤维化进展。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　王文文：实验操作、论文撰写、经费支持；王超超：数据整理、统计学分析；林永强：研究指导、论文修改

参　考　文　献

[1] 林莉，李真真，黄静. 前列地尔联合百令胶囊辅助腹膜透析对慢性肾衰竭患者残余肾功能及营养状况的影响 [J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(1)：58-61.

[2] 魏华，王佳丽，杨玉霞. 百令胶囊对慢性肾衰竭腹膜透析患者营养状况及微炎症状态的影响 [J]. 陕西中医，2019，40(6)：764-766.

[3] 赵飞，姜秀芳，田小娜，等. 胰岛素强化治疗联合己酮可可碱对 2 型糖尿病肾病患者肾功能和血小板参数的影响及疗效分析 [J]. 河北医药，2019，41(8)：1169-1172.

[4] LEVEY A S, DE JONG P E, CORESH J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO controversies conference report[J]. Kidney Int, 2011, 80(1): 17-28.

[5] 朱军军，陶剑虹，雷丽倩，等. C 反应蛋白/白蛋白比值与慢性肾脏病患者冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. 现代实用医学，2023，35(1)：28-30.

[6] 倪约翰，马伟明，谷红苹，等. 肾衰宁胶囊联合百令胶囊治疗慢性肾衰竭伴血液透析疗效及对肾功能指标的影响 [J]. 中华中医药学刊，2020，38(1)：236-239.

[7] 苗荟，赵启文. 左氧氟沙星联合百令胶囊对慢性肾衰竭血液透析患者下呼吸道感染的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志，2020，24(7)：31-33.

[8] 郑鑫，陈熠，邓跃毅. 百令胶囊对慢性肾衰竭 CKD 3 ～ 4 期患者细胞免疫及肾功能的影响 [J]. 国际泌尿系统杂志，2019，39(6)：1081-1085.

[9] 查淑娟，晏继喜. 己酮可可碱对间充质干细胞修复糖尿病肾病小鼠肾小球内皮细胞损伤的促进作用 [J]. 医药导报，2020，39(9)：1192-1198.

[10] 李雪萍，刘伟伟，刘兴隆，等. 地耳草总黄酮对慢性肾衰竭大鼠肾纤维化相关因子的影响 [J]. 成都中医药大学学报，2018，41(2)：21-24.

[11] ANNA M, KRISZTINA M, MIKLOS M, et al. MO612: Relationship of renal Timp-1, stat3 and inflammatory factors in diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(Supplement_3): i488.

[12] WAN Q, LIU F, ZHANG J, et al. Overexpression of laminin α4 facilitates proliferation and migration of fibroblasts in knee arthrofibrosis by targeting canonical Shh/Gli1 signaling[J]. Connect Tissue Res, 2021, 62(4): 464-474.

收稿日期：2023-09-30

（本文编辑：孙海儿）