doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.046

◇ 药物与临床 ◇

雷公藤多苷联合贝那普利对老年原发性肾病综合征病人肾功能及血清免疫球蛋白水平的影响

朱俊利¹, 毛永炎²作者单位:¹洛阳市第一人民医院肾内科, 河南 洛阳 471000; ²洛阳市第三人民医院肾内科, 河南 洛阳 471000

通信作者: 毛永炎, 男, 副主任医师, 研究方向为西医肾病, E-mail: 784635781@qq.com

摘要:目的 探讨雷公藤多苷联合贝那普利在老年原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)治疗中的作用。方法 选取2016年2月至2018年3月洛阳市第一人民医院88例老年PNS病人,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组44例。常规饮食及治疗基础上,对照组给予贝那普利治疗,观察组给予贝那普利+雷公藤多苷治疗,两组均连续治疗12周。对比两组临床疗效、治疗前后肾功能指标[血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、24 h尿蛋白定量]、血清免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)水平、血清糖类抗原(CA15-3、CA19-9、CA125)水平、生活质量(KDQOL-SF评分)改善情况及治疗期间不良反应发生率。**结果** 观察组治疗总有效率90.91%(40/44)高于对照组75.00%(33/44),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组血清BUN、Scr水平及24 h尿蛋白定量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组血清IgA(2.91 ± 1.01)g/L、IgG(9.81 ± 1.43)g/L高于对照组[(2.47 ± 0.92)g/L、(7.72 ± 1.58)g/L], IgM(0.86 ± 0.41)g/L低于对照组(1.07 ± 0.52)g/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组血清CA15-3、CA19-9、CA125水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组KDQOL-SF评分较治疗前有所提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗期间,观察组头晕/头痛、咳嗽、嗜睡、恶心/呕吐等不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 给予老年PNS病人雷公藤多苷与贝那普利联合治疗,效果显著,有利于改善病人肾功能,可能与其对血清免疫球蛋白水平的调节作用有关,且该方案可下调血清CA15-3等糖类抗原表达,促进病人生活质量提高,安全性亦有保证。

关键词: 肾病综合征; 贝那普利; 雷公藤多苷; 血尿素氮; 肾小球滤过率; 免疫球蛋白类; 抗原,肿瘤相关,碳水化合物; 生活质量; 老年人

Effects of *Tripterygium wilfordii* glycosides combined with benazepril on renal function and serum immunoglobulin levels in elderly patients with primary nephrotic syndrome

ZHU Junli¹, MAO Yongyan²

Author Affiliations: ¹Department of Nephrology, the First People's Hospital of Luoyang, Luoyang, Henan 471000, China; ²Department of Nephrology, the third People's Hospital of Luoyang, Luoyang, Henan 471000, China

Abstract: Objective To investigate the role of *Tripterygium* glycosides combined with benazepril in the treatment of elderly patients with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** Eighty-eight elderly patients with PNS admitted to the First People's Hospital of Luoyang from February 2016 to March 2018 were enrolled. The patients were divided into observation group and control group according to the random number table method, with 44 cases in each group. On the basis of conventional diet and treatment, the control group was treated with benazepril, and the observation group was treated with benazepril + *Tripterygium* glycosides. The two groups were treated continuously for 12 weeks. Compare the clinical efficacy of the two groups, renal function indicators before and after treatment [serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), 24 h urine protein quantitation], serum immunoglobulin (IgA, IgM, IgG) levels, serum carbohydrate antigens (CA15-3, CA19-9, CA125) levels, quality of life (KDQOL-SF score) improvement and incidence of adverse reactions during treatment. **Results** (1) The total effective rate of the observation group was 90.91% (40/44), higher than that of the control group 75.00% (33/44) ($P < 0.05$); (2) Renal function: serum BUN after treatment, the levels of Scr and 24 h urine protein were lower than those in the control group ($P < 0.05$). (3) After treatment with serum immunoglobulin, serum IgA and IgG were higher in the observation group than those in the control group, and IgM was lower than that in the control group ($P < 0.05$). (4) Serum carbohydrate antigen level: serum CA15-3, CA19-9, CA125 levels in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$); (5) Quality of life: After treatment, the KDQOL-SF scores of the

two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$); (6) Safety: during the treatment period, the incidence of adverse reactions such as dizziness/headache, cough, lethargy, nausea/vomiting in the observation group and the control group. There was no significant difference between the groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The combination of *Tripterygium glycosides* and benazepril in elderly patients with PNS has a significant effect, which is beneficial to improve renal function in patients. It may be related to the regulation of serum immunoglobulin levels. Moreover, the regimen can down-regulate the expression of carbohydrate antigens such as serum CA15-3, promotes the improvement of patients' quality of life and ensure the safety.

Key words: Nephrotic syndrome; Benazepril; *Tripterygium glycosides*; Blood urea nitrogen; Glomerular filtration rate; Immunoglobulins; Antigens, tumor-associated, carbohydrate; Quality of life; Aged

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 是老年群体多发疾病, 具有病情反复、长期持续蛋白尿的特点, 且有进展至终末期肾功能衰竭的可能, 进而对病人身心健康造成严重威胁, 并致使其生活质量显著下降^[1-2]。目前, 临床以保护肾功能为 PNS 治疗最终目的, 并以用药治疗为主要手段, 以期延缓肾功能损害进展, 促进病人预后及生活质量改善^[3-4]。贝那普利作为血管紧张素转换酶抑制剂, 在 PNS 治疗中占据重要地位, 文献报道, 本品有改善肾小球高压、高灌注、高滤过状态及保护肾小球滤过膜完整的作用, 进而有利于降低尿蛋白生成, 对保护 PNS 病人肾功能具有积极意义^[5-6]。此外, 因免疫异常在 PNS 发生、进展中具有关键性参与作用, 故免疫抑制剂作为 PNS 治疗重要靶点, 亦得到临床广泛重视^[7-9]。雷公藤多苷为常用免疫抑制剂, 具有强效免疫抑制及抗炎作用, 在类风湿性关节炎、红斑狼疮及 PNS 等多种自身免疫性疾病治疗中, 取得良好疗效^[10-11]。为寻找一种安全有效的治疗手段, 以进一步提高老年 PNS 临床疗效, 促进病人生活质量改善, 本研究选取 88 例老年 PNS 病人, 分组探讨雷公藤多苷与贝那普利联用临床价值, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2018 年 3 月洛阳市第一人民医院 88 例老年 PNS 病人, 其中男 47 例, 女 41 例, 年龄范围为 60~84 岁, 年龄 (71.96 ± 8.63) 岁; 病程范围为 7 个月至 4 年, 病程 (1.99 ± 0.96) 年; 体质量范围 43~74 kg, 体质量 (59.96 ± 7.18) kg。采用随机数字表法将上述病人分为观察组与对照组, 每组 44 例。两组基线资料均衡可比, 见表 1。研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 入组标准 纳入标准: (1) 符合《内科学》中 PNS 临床诊断标准^[12]; (2) 年龄 ≥ 60 岁, 无认知及沟通障碍; (3) 入组前 6 个月内无免疫抑制剂治疗史; (4) 知情并自愿参与研究。排除标准: (1) 继发性肾病综合征; (2) 其他自身免疫性疾病所致尿蛋白异

表 1 原发性肾病综合征病人 88 例基线资料比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	病程/年	体质量/kg
对照组	44	72.03±8.24	2.01±0.97	59.84±7.22
观察组	44	71.89±9.01	1.98±0.95	60.07±7.13
t值		0.076	0.147	0.150
P值		0.940	0.884	0.881

常; (3) 合并严重心脑血管疾病; (4) 合并严重感染性疾病; (5) 合并恶性肿瘤疾病; (6) 精神异常或存在认知、沟通障碍; (7) 过敏体质; (8) 依从性差, 难遵医嘱用药。

1.3 治疗方法 指导病人低盐、低脂饮食, 并给予抗感染、糖皮质激素、利尿剂等常规治疗, 在此基础上: (1) 对照组给予贝那普利 (北京诺华制药有限公司, 批号 X2898) 治疗, 每次 10 mg, 口服, 1 次/天。 (2) 观察组给予贝那普利+雷公藤多苷 (上海复旦复华药业有限公司, 批号 190302) 治疗, 贝那普利用法用量同上, 雷公藤多苷 20 mg 每次, 口服, 3 次/天。两组均连续治疗 12 周。

1.4 实验室指标检测方法 抽取病人清晨空腹状态下外周静脉血 6 mL, 等分 3 份, 离心后取上层血清送检, 以日立 7600-020 ISE 型自动生化分析仪检测血清尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr) 水平, 另测定 24 h 尿蛋白定量; 以免疫比浊法检测免疫球蛋白 (IgA、IgM 及 IgG) 水平, 仪器为东芝 TBA-40FR 全自动生化分析仪; 以化学发光标记免疫法检测血清糖类抗原 (CA15-3、CA19-9、CA125) 水平, 使用罗氏 E170 电化学发光分析仪; 均采用配套试剂盒, 具体操作按照说明书进行。

1.5 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13], 根据尿蛋白、尿红细胞变化情况及症状体征改善情况拟定临床疗效; 临床控制: 尿常规检查蛋白转阴, 红细胞数正常, 且症状、体征基本消失; 显效: 尿常规检查尿蛋白减少 2 个“+”, 红细胞减少 ≥ 3 个/HP 或 2 个“+”, 且症状、体征显著改善; 有效: 尿常规检查尿蛋白减少 1 个“+”, 红细胞减少 < 3 个/HP 或 1 个“+”, 且症状、体征有所改善; 无效: 未达上

述标准;总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 观察指标 (1)临床疗效。(2)肾功能。对比两组治疗前后血清BUN、Scr及24 h尿蛋白定量。(3)血清免疫球蛋白水平。对比两组治疗前后血清IgA、IgM、IgG水平。(4)血清糖类抗原水平。对比两组治疗前后血清CA15-3、CA19-9、CA125水平。(5)生活质量。分别于治疗前后采用肾脏疾病生活质量量表(KDQOL-SF)评估病人生活质量,分值越高生活质量越高^[14]。(6)安全性。统计对比两组治疗期间头晕/头痛、咳嗽、嗜睡、恶心/呕吐等不良反应发生率。

1.7 统计学方法 以SPSS 23.0软件统计分析,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料用例(%)表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组治疗总有效率90.91%高于对照组75.00%($P < 0.05$),见表2。

表2 贝那普利治疗与贝那普利联合雷公藤多苷治疗老年原发性肾病综合征各44例临床疗效比较/例(%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	44	12(27.27)	11(25.00)	10(22.73)	11(25.00)	33(75.00)
观察组	44	18(40.91)	15(34.09)	7(15.91)	4(9.09)	40(90.91) ^a

注:两组比较,^a $\chi^2 = 3.938, P = 0.047$

表3 贝那普利治疗与贝那普利联合雷公藤多苷治疗老年原发性肾病综合征各44例治疗前后肾功能指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BUN/(mmol/L)		Scr/(μ mol/L)		24 h尿蛋白定量/g	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	7.22 $\pm$ 1.71	5.10 $\pm$ 1.33	107.27 $\pm$ 20.12	82.14 $\pm$ 11.31	4.71 $\pm$ 1.11	2.73 $\pm$ 0.87
观察组	44	7.18 $\pm$ 1.67	4.09 $\pm$ 1.02	109.51 $\pm$ 19.53	71.01 $\pm$ 9.12	4.68 $\pm$ 1.08	1.61 $\pm$ 0.72
t 值		0.111	3.997	0.530	5.081	0.129	6.579
P 值		0.912	0.001	0.598	0.001	0.898	0.001

注:BUN为尿素氮,Scr为肌酐

表4 贝那普利治疗与贝那普利联合雷公藤多苷治疗老年原发性肾病综合征各44例治疗前后血清免疫球蛋白水平比较/(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	2.06 $\pm$ 0.88	2.47 $\pm$ 0.92	1.41 $\pm$ 0.72	1.07 $\pm$ 0.52	6.19 $\pm$ 1.40	7.72 $\pm$ 1.58
观察组	44	2.11 $\pm$ 0.91	2.91 $\pm$ 1.01	1.39 $\pm$ 0.68	0.86 $\pm$ 0.41	6.23 $\pm$ 1.34	9.81 $\pm$ 1.43
t 值		0.262	2.136	0.134	2.104	0.137	6.506
P 值		0.794	0.036	0.894	0.038	0.891	<0.001

表5 贝那普利治疗与贝那普利联合雷公藤多苷治疗老年原发性肾病综合征各44例治疗前后血清糖类抗原水平比较/(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA15-3		CA19-9		CA125	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	10.69 $\pm$ 2.31	9.01 $\pm$ 1.27	16.01 $\pm$ 4.52	12.78 $\pm$ 3.02	81.27 $\pm$ 13.01	50.82 $\pm$ 9.13
观察组	44	10.87 $\pm$ 2.24	6.81 $\pm$ 1.06	15.87 $\pm$ 4.62	9.14 $\pm$ 2.03	80.12 $\pm$ 12.63	31.43 $\pm$ 5.87
t 值		0.371	8.822	0.144	6.635	0.421	11.850
P 值		0.712	<0.001	0.886	<0.001	0.675	<0.001

2.2 肾功能 治疗前两组血清BUN、Scr水平及24 h尿蛋白定量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组血清BUN、Scr水平及24 h尿蛋白定量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 血清免疫球蛋白水平 治疗前两组血清IgA、IgM、IgG水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组血清IgA、IgG高于对照组,IgM低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.4 血清糖类抗原 治疗前两组血清CA15-3、CA19-9、CA125水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组血清CA15-3、CA19-9、CA125水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

2.5 生活质量 治疗前两组KDQOL-SF评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组KDQOL-SF评分较治疗前提高($P < 0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

2.6 安全性 治疗期间,观察组头晕/头痛、咳嗽、嗜睡、恶心/呕吐等不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表7。

3 讨论

随PNS病情进展,肾功能损害呈进行性加重,最终可导致终末期肾功能衰竭,而研究发现,蛋白尿是慢性肾病病人肾功能损害发生、进展的重要危险因素,故降低蛋白尿水平是肾脏保护治疗靶目标

表6 贝那普利治疗与贝那普利联合雷公藤多苷治疗老年原发性肾综合征各44例治疗前后KDQOL-SF评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	44	57.17±9.12	74.03±7.56	9.441	$P < 0.001$
观察组	44	59.63±8.46	77.94±9.48	9.559	$P < 0.001$
t值		1.312	2.139		
P值		0.193	0.035		

表7 贝那普利治疗与贝那普利联合雷公藤多苷治疗老年原发性肾综合征各44例治疗期间不良反应发生率比较/例(%)

组别	例数	头晕/头痛	咳嗽	嗜睡	恶心/呕吐	其他
对照组	44	4(9.09)	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)	3(6.82)
观察组	44	3(6.82)	3(6.82)	2(4.55)	3(6.82)	2(4.55)
t值		0.000	0.000	0.000	0.262	0.000
P值		1.000	1.000	1.000	0.609	1.000

之一^[15-16]。目前,血管紧张素转换酶抑制剂已被广泛用于肾病治疗,贝那普利作为临床常用血管紧张素转换酶抑制剂,在老年PNS治疗中更是得到临床普遍关注^[17]。本品可有效降低肾小球内高压,有利于减轻肾小球高滤过,并通过阻断血管紧张素Ⅱ介导的促增殖与促纤维化作用、减轻血管紧张素Ⅱ对纤溶酶抑制作用等机制,促使肾脏微循环障碍得以改善,故在减少蛋白尿以保护PNS病人肾功能中发挥着重要作用。

贝那普利在PNS治疗中,可通过上述作用机制延缓病人肾功能发生进行性损害加重,使多数老年PNS病人从中获益,但仍有部分获益不佳,影响预后及生活质量改善^[18-19]。而临床研究发现,在PNS发生、进展过程中,免疫异常发挥着重要参与作用,而IgA、IgM及IgG作为机体主要免疫球蛋白,可对PNS病人免疫状态作出有效反映,进而有利于帮助临床判断PNS病情进展与转归情况^[20-21]。同时,文献报道,在PNS病人血清免疫球蛋白水平表达方面,因免疫应答抗体最初是IgM,而后是不同类型免疫球蛋白转化,因PNS发病致使病人免疫紊乱,造成免疫球蛋白转化障碍,进而导致IgM向IgA与IgG转化受阻,故PNS病人血清IgM呈高表达状态,而IgA与IgG表达下降^[22-24]。因此,基于免疫紊乱在PNS发生中的作用,免疫抑制剂能够作为本病重要辅助治疗手段,有望通过调节免疫表达而进一步提高疗效,促进病人预后改善。

雷公藤多苷为临床较常用免疫抑制剂,具有免疫抑制与抗炎双重作用,药理研究显示,在免疫抑制方面,本品能够抑制T细胞功能及延迟型变态反应,并减少白细胞介素-1分泌,阻止抗原刺激的T细

胞分裂及繁殖,而在抗炎方面,其具有抑制并拮抗多种炎性介质释放的作用^[25-26]。目前,雷公藤多苷在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病中已广泛开展应用,并取得显著疗效^[27-28]。为探寻一种更为有效的方案治疗老年PNS,以促使病人预后改善,本研究试联合雷公藤多苷与贝那普利治疗,结果显示,观察组临床疗效及治疗后肾功能指标优于对照组($P < 0.05$),两组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义,可见上述联合方案用以老年PNS治疗,可取得满意效果,促进病人肾功能改善,且不会增加药物副作用,安全有效。分析贝那普利基础上联合雷公藤多苷治疗老年PNS效果显著原因,可能与后者有免疫调节作用,有利于纠正病人免疫紊乱状态这一机制有关。本研究中,治疗后观察组血清IgA、IgM及IgG水平优于对照组($P < 0.05$),亦对上述原因予以客观论证,充分证实该联合方案安全、有效,有望成为老年PNS治疗的新方案。

近年,随现代分子生物学研究深入,临床越来越重视相关因子表达在疾病发生、进展中的参与作用,以期寻找新的治疗靶点,为临床治疗开拓新领域^[29-30]。对于老年PNS,既往临床多注重血清炎症因子等方面的研究,而有关糖类抗原与其关系的系统研究相对较少。糖类抗原虽为肿瘤标志物,但也有研究显示,慢性肾衰、血液透析等慢性肾病病人血清CA15-3、CA19-9、CA125等表达亦有上调趋势,并可能与此类病人大量蛋白丢失所致浆膜腔积液有关,因浆膜腔积液可促使正常组织分泌糖类抗原,故使血清中糖类抗原含量增加^[31]。基于此,本研究试分析贝那普利联合雷公藤多苷对老年PNS血清CA15-3、CA19-9、CA125表达的影响,以此评估其治疗作用与疾病转归情况,结果显示,治疗后观察组血清CA15-3、CA19-9、CA125水平低于对照组($P < 0.05$),可见上述联合方案有利于下调老年PNS病人血清CA15-3、CA19-9、CA125表达,并可能与贝那普利基础上联合雷公藤多苷有利于修复受损肾脏、减少蛋白尿以减轻浆膜腔积液有关。

PNS可对病人生理、心理及社会功能等产生严重影响,进而致使其生活质量明显下降,故促进疾病转归,以改善病人生活质量,一直是临床治疗老年PNS的重要目标^[32]。本研究中,治疗后观察组KDQOL-SF评分高于对照组($P < 0.05$),提示贝那普利联合雷公藤多苷对改善病人生活质量亦有积极作用,分析原因可能与该方案效果显著,能够有效改善病人肾功能,减轻疾病对其日常生活及身心状

态的影响有关。

综上,给予老年PNS病人雷公藤多苷与贝那普利联合治疗,效果显著,有利于改善病人肾功能,并可能与其对血清免疫球蛋白水平的调节作用有关,且该方案可下调血清糖类抗原表达,促进病人生活质量提高,安全性亦有保证。但研究存在选取样本量少、观察随访时间短等局限性,且本研究采取开放不设盲方式进行,致使实验结果可能受实验者及参与者意识中主观偏差及无意识暗示影响,导致结果可能存在一定偏倚性,故临床仍需对此进行深入探讨,以期老年PNS治疗提供更多参考。

参考文献

- [1] LI C, YAO Z, ZHU M, et al. Biopsy-Free Prediction of Pathologic Type of Primary Nephrotic Syndrome Using a Machine Learning Algorithm[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6): 1045-1052.
- [2] 盛云艳,汪成琼,肖政,等.银杏达莫对原发性肾病综合征高凝状态影响的Meta分析[J]. *安徽医药*, 2017, 21(7): 1330-1334.
- [3] 尹亚东,刘书红.中西医结合治疗原发性肾病综合征临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(9): 1624-1626.
- [4] 陈超阳,盛晓燕,周颖,等.他克莫司治疗原发性肾病综合征的疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(1): 64-73.
- [5] 刘丽,王旭慧,袁易.国产盐酸贝那普利的降压疗效及不良反应研究[J]. *中南药学*, 2017, 15(5): 691-694.
- [6] 郭天舒,朱海慧.盐酸贝那普利对儿童原发性肾病综合征蛋白尿疗效观察[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(8): 1092-1093.
- [7] 张艳丽,李平.黄芪联合低分子肝素对老年原发性肾病综合征患者免疫功能的影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2017, 19(6): 496-498.
- [8] 李永珍,何庆南.原发性肾病综合征免疫发病机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2016, 43(1): 51-55.
- [9] 周福德.原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(1): 5-8.
- [10] SU M, ZHOU W, LAN J, et al. Rapid and sensitive analysis of multiple bioactive constituents in *Tripterygium* glycosides tablets using liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(5): 804-812.
- [11] 李小红,李清初,李康慧,等.中老年原发性肾病综合征应用雷公藤多苷辅助治疗效果观察[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(5): 514-516.
- [12] 葛均波,徐永健.内科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社, 2013: 477-481.
- [13] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002: 156-163.
- [14] 吴佳杰,熊贝妮,李贤华.维持性血液透析患者生活质量的现状及其影响因素[J]. *解放军护理杂志*, 2014, 31(2): 6-10.
- [15] LI J, ZHANG Q, SU B. Clinical characteristics and risk factors of severe infections in hospitalized adult patients with primary nephrotic syndrome[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 2139-2145.
- [16] 赵天平. ACTH治疗原发性肾病综合征复发患儿的疗效及安全性观察[J]. *安徽医药*, 2014, 18(11): 2120-2122.
- [17] 杨焕芳,万启军,何永成.肾病综合征伴急性肾损伤的临床及病理分析[J]. *广东医学*, 2016, 37(13): 1991-1995.
- [18] 陈春梅,夏运成.成人原发性肾病综合征病理类型与激素疗效的关系[J]. *广东医学*, 2015, 36(7): 1040-1042.
- [19] 胡琳弘,汪成琼,肖政,等.雷公藤多苷联合泼尼松治疗成人原发性肾病综合征的有效性及安全性评价[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(1): 50-53.
- [20] BRAUN D A, RAO J, MOLLET G, et al. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly[J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(10): 1529-1538.
- [21] 张月娇,孙珉丹.老年原发性肾病综合征的病理表现特点[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(2): 244-246.
- [22] 张亚莉,余晓洋,李燕,等.老年原发性肾病综合征患者血清免疫学的变化[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(4): 533-537.
- [23] 丁云峰,李志辉,王成.益气养阴方联合激素治疗对原发性肾病综合征生化指标及免疫球蛋白的影响[J]. *四川中医*, 2017, 35(11): 124-126.
- [24] 华佳,陈彩妹,张秋花.血清免疫球蛋白及补体检测在肾病综合征患者诊断和治疗中的应用价值[J]. *江苏医药*, 2016, 42(5): 529-531.
- [25] 张洋洋,曾淑菲,闫冰,等.雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗成年人原发性肾病综合征效果的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(14): 1742-1748.
- [26] 张鑫,武祯,李航.雷公藤多甙片药理学研究进展及临床应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(4): 8-13.
- [27] 李金全,运乃茹,温学红.雷公藤多苷在常见自身免疫性疾病中的临床应用及安全性[J]. *医学综述*, 2016, 22(19): 3850-3854.
- [28] 贾微,吴晓君,岑妍慧,等.雷公藤多苷治疗肾脏疾病的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 866-868.
- [29] 李鞠,唐凤英.原发性肾病综合征患者血清异常代谢通路的代谢组学分析[J]. *山东医药*, 2016, 56(30): 1-4.
- [30] 郭华,李志航,王淑君,等.肾病综合征新型生物标志物研究进展[J]. *海南医学*, 2018, 29(10): 1430-1433.
- [31] 沙莎.糖类抗原CA125、CA199、CA153在肾病综合征患者中的表达及相关影响因素分析[D].昆明:昆明医科大学, 2014.
- [32] 王颖,谢均,梁莉,等.肾病综合征患者的生活质量及其影响因素的评价[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(2): 252-254.

(收稿日期:2018-09-26,修回日期:2018-10-20)