

## · 药物与临床 ·

## 百令胶囊用于肾移植术后患者的临床疗效分析

庞素秋(联勤保障部队第910医院,福建泉州362000)

**[摘要]** 目的 回顾性分析联勤保障部队第910医院(本院)60例肾移植术后患者服用百令胶囊的临床效果,探讨百令胶囊对肾移植术后患者的肾功能及其他机体系统的影响。方法 从医院HIS系统抽调2018—2020年于本院就诊的60例同种异体肾移植术后患者用药资料,依照不同的免疫抑制剂给药方案分成2组,分别为对照组35例:霉酚酸酯(MMF)联合环孢素A(CsA)或他克莫司(FK506);治疗组25例:MMF联合CsA或FK506同时联合百令胶囊。术后检测肝、肾功能,血、尿常规及尿酸等;随访并分别记录1、4、12、24、48周免疫抑制剂CsA和FK506的用量。结果 治疗组尿中红细胞数量、白细胞数量、血谷草转氨酶和谷丙转氨酶、血清尿酸、总胆红素、直接胆红素显著少于对照组,而血清总蛋白、白蛋白显著高于对照组;治疗组红细胞、白细胞数量在肾移植术后12~48周显著高于对照组,淋巴细胞在肾移植术后24~48周显著高于对照组。治疗组CsA或FK506的用量在术后48周之后显著低于对照组。结论 百令胶囊能有效减轻肾移植术后患者的常见并发症,并具有减少免疫抑制剂使用量等效果,可作为一种较理想的免疫调节剂用于肾移植术后患者的治疗。

**[关键词]** 百令胶囊;他克莫司;环孢素A;肾移植;免疫调节

**[文章编号]** 2097-2024(2024)02-0082-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202206127

## Clinical effect of Bailing capsule on patients after renal transplantation

PANG Suqiu(No. 910 Hospital of Joint Logistics Support Force, Quanzhou 362000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effect of Bailing capsule on renal function and other organ systems in 60 patients after renal transplantation in No. 910 Hospital of Joint Logistics Support Force. **Methods** 60 patients with renal allograft in 2018—2020 were divided into 2 groups according to different immunosuppressive regimens. In the control group, 35 cases were treated with MMF + CsA or FK506; in the treatment group, 25 cases were treated with MMF + CsA or FK506 + Bailing capsule. Blood and urine routine, liver and renal function and uric acid were measured after operation. The dosage of immunosuppressive drugs was recorded in stages at 48 weeks. **Results** The urinary red and white blood cell counts, blood aspartate transaminase and alanine transaminase, serum uric acid, total bilirubin and direct bilirubin in the treatment group were significantly less than those in the control group, while the serum total protein and albumin were significantly higher than those in the control group. The number of red blood cells and white blood cells in the treatment group was significantly higher than that in the control group at 12–48 weeks after kidney transplantation, and that in the lymphocyte group was significantly higher than that in the control group at 24–48 weeks after kidney transplantation. The dosage of CsA and FK506 in the treatment group was significantly lower than that in the control group after 48 weeks. **Conclusion** Bailing capsule could protect liver and kidney, stimulate hematopoiesis, improve hypoalbuminemia and reduce the dosage of immunosuppressant, which could be an ideal immunomodulator.

**[Key words]** Bailing capsule; tacrolimus; cyclosporine A; renal transplantation; immunoregulation

肾脏移植术是目前终末期肾病最有效的治疗方法,其中免疫抑制剂的使用是影响移植患者长期生存的重要因素之一。如何才能减少免疫抑制剂不良反应的发生、提高免疫抑制效果,临床医师和药师一直在不断探索解决方案。

百令胶囊是一种上市多年的补益中成药,其原料为中药冬虫夏草中分离出的中华束丝孢菌的发酵菌粉,其主要化学成分有虫草生物碱、多糖、氨

基酸、麦角甾醇、多种维生素、微量元素及D-甘露醇等,这些成分是补肺肾、益精气等功效<sup>[1-2]</sup>的物质基础。临床上对虫草制剂保护肾脏的作用研究进行了广泛深入的研究报道,其主要机制为,通过促进细胞外基质降解、抑制氧化应激、调节细胞生长因子、改善脂质代谢、抑制肾组织早期炎症反应和减少肾细胞凋亡等多种途径、多个靶点来抑制肾脏疾病的发生和发展<sup>[3-4]</sup>。近年来,虫草制剂作为免疫调节剂已被广泛应用于器官移植术后患者的治疗。

本研究回顾性研究分析了60例肾移植受者应用百令胶囊在促进肾功能恢复、减少环孢素A(CsA)

**[基金项目]** 福建省泉州市科技项目(2018N136S)

**[作者简介]** 庞素秋,主任药师,研究方向:临床药学、天然药物, Email: 1074730795@qq.com

和他克莫司(FK506)等免疫抑制剂的用量和毒性、减轻肝功能损害等方面的资料。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料选择

将2018—2020年在联勤保障部队第910医院就诊的60例同种异体肾移植术后患者,在基础免疫抑制剂方案相同的情况下,按是否加用百令胶囊分为两组:对照组35例,男21例,女14例,平均年龄(39.6±8.8)岁,18例服用CsA(瑞士诺华制药公司),17例服用FK506(阿斯泰来制药有限公司);治疗组25例,男15例,女10例,平均年龄(39.2±7.1)岁,12例服用CsA加百令胶囊,13例服用FK506加百令胶囊。

### 1.2 药物用法

所有患者均在术后第3天起口服CsA 4.5 mg/(kg·d)或FK506 0.1 mg/(kg·d);泼尼松自40 mg/d,之后每天递减5 mg至20 mg/d,维持,1年后减为10 mg/d,维持;治疗组术后3 d开始增加口服百令胶囊1 g, tid。所有患者均根据血肌酐(SCr)水平和CsA或FK506的血药浓度进行用药剂量调整。百令胶囊的剂量在1年内基本保持不变。

### 1.3 实验室检测

患者肾移植术后4周内,每周常规空腹检测

2次血、尿常规,肝、肾功能,血药浓度,血清总蛋白(TP)和白蛋白(ALB),血尿酸(UA)等,术后8~12周期间每周常规空腹检测以上指标至少1次,12~24周期间每2周检测1次上述指标,24~48周每4周检测上述指标1次,上述检测均在同一医疗机构内完成。用SCr、尿素氮(BUN)和24 h尿蛋白量(24 h-UPro)、UA、尿红细胞、尿白细胞等指标观察比较肾移植24、48周后的肾功能;用天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、24 h-UPro、总蛋白、ALB和总胆固醇(TC)分别测定肾移植24、48周后的肝功能。并分别进行红细胞计数、白细胞计数、血小板(PLT)计数等血常规检查。

### 1.4 统计学方法

各组数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行两组间对应指标的 $t$ 检验;两组间对应指标比较行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后24、48周后两组肾功能和尿常规比较

两组SCr和BUN比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );24 h-UPro、UA、尿红细胞、尿白细胞在48周后治疗组显著低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ ),见表1。

表1 术后24、48周两组肾功能和尿常规比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN( $\text{mmol/L}$ )	24 h-UPro( $\mu\text{g}$ )	UA( $\mu\text{mol/L}$ )	尿红细胞(个/ $\mu\text{l}$ )	尿白细胞(个/ $\mu\text{l}$ )
对照组	35	24周	98.21±23.46	7.72±2.81	0.18±0.02	455.96±121.17	11.36±3.89	8.72±1.39
	35	48周	95.82±28.13	7.88±1.99	0.19±0.02	477.62±98.91	20.46±1.77	9.61±2.97
治疗组	25	24周	97.44±25.25	7.69±2.55	0.18±0.02	403.74±131.23*	11.47±1.33	6.36±1.59
	25	48周	96.57±26.17	7.84±2.12	0.17±0.02*	382.57±118.32*	11.83±2.01*	5.39±1.22**

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ,与对照组比较

### 2.2 术后24、48周两组血常规比较

两组血常规结果显示,血白细胞和红细胞数在肾移植术后的24周前比较,两组差异无统计学意

义,治疗组此两项在肾移植48周后显著高于对照组( $P < 0.05$ );治疗组淋巴细胞数在移植24~48周后均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 术后24、48周两组血常规比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	白细胞( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	红细胞( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	淋巴细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )	血小板( $\times 10^9/\text{L}$ )
对照组	35	24周	7.21±1.45	4.56±1.17	2.49±0.80	211.55±50.42
	35	48周	6.82±2.11	4.42±0.91	3.01±0.91	211.34±70.59
治疗组	25	24周	7.04±2.26	4.64±1.29	3.05±1.21*	215.70±66.24
	25	48周	7.27±1.17*	4.97±1.12*	3.47±1.08*	206.10±59.84

\*  $P < 0.05$ ,与对照组比较

### 2.3 两组肝功能、血清蛋白及胆红素比较

治疗组AST、ALT、血总胆红素及血直接胆红

素值、TC显著低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ );治疗组TP、血清白蛋白值显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 术后24、48周两组肝功能、血清蛋白及胆红素比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	肝转氨酶(U/L)		血清蛋白(g/L)		胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )		胆固醇(mmol/L)
			AST	ALT	TP	ALB	TBIL	DBIL	TC
对照组	35	24周	22.42±6.12	27.35±7.08	60.62±14.81	38.19±9.50	14.82±3.61	4.77±1.56	4.62±0.59
	35	48周	21.55±5.71	29.69±5.96	63.33±15.44	40.55±6.57	12.71±2.97	4.51±0.96	4.85±0.66
治疗组	25	24周	14.89±6.22*	25.88±6.79	62.07±15.12	40.33±6.99	13.09±2.57	5.01±1.43	4.33±0.71
	25	48周	13.92±3.29*	19.8.9±6.1.4*	66.46±18.43*	44.17±8.58*	9.78±2.69**	3.81±1.23*	4.21±0.82*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , 与对照组比较

## 2.4 两组免疫抑制剂用量比较

治疗组 CsA 及 FK506 用量在 48 周后显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4、表 5。

表4 术后1~48周两组免疫抑制剂FK506的用量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	1周	4周	12周	24周	48周
对照组	17	0.10±0.02	0.10±0.02	0.09±0.03	0.09±0.01	0.08±0.02
治疗组	12	0.10±0.01	0.10±0.03	0.09±0.02	0.08±0.02	0.07±0.01*

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较表5 术后1~48周两组免疫抑制剂CsA的用量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	1周	4周	12周	24周	48周
对照组	18	4.5±0.9	4.5±1.5	4.3±1.2	4.2±1.3	3.5±1.2
治疗组	13	4.5±1.0	4.5±1.1	4.2±1.3	4.0±1.5	3.3±1.1*

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较

## 3 讨论

CsA 是由 11 个氨基酸组成的环状多肽, 是土壤中一种真菌的活性代谢物, 英国于 1978 年首次将其应用于临床肾移植, 是一种强效免疫抑制剂。FK506 是日本藤泽药品工业株式会社从链霉菌属中分离出来的大环内酯类抗生素, 被广泛用于减少或阻断外科移植、移植抗宿主病以及自身免疫疾病治疗中出现的免疫排斥反应, 其作用机制是抑制多种细胞因子, 如白细胞介素-2、 $\gamma$  干扰素的产生, 阻断 T 细胞活化, 且抑制细胞毒性 T 细胞的增殖和白细胞介素-2 受体的表达, 也是肾脏移植患者的首选免疫抑制药物。但二者的缺点是均具有明显的毒副作用, 特别是肾毒性对移植肾的长期存活影响较大<sup>[5-6]</sup>。CsA 多见肾小球血栓、肾小管受阻、蛋白尿、管型尿等肾毒性; FK506 也存在潜在肾毒性。因此, 在临床应用中建议监测包括 SCr、肌酐清除率及排尿量等肾功能指标。

在本研究中, 肾移植术后患者在用药 48 周后, 治疗组与对照组对 SCr、BUN 等方面的影响没有

统计学差异。而在使用百令胶囊后, 患者尿沉渣中红细胞、白细胞、24 h-UPro 显著低于未使用者, 说明使用百令胶囊者的移植肾脏得到了一定保护, 肾炎症状、蛋白尿和低蛋白血症也得到改善; 另一方面, 用药 24 周后的治疗组比对照组 UA 显著减少, 提示百令胶囊在预防或者减少肾移植术后发生痛风并发症方面有潜在益处。

本研究进一步提示, 两组患者在肾移植术后的前 24 周内血中红细胞及白细胞比较无统计学差异, 这可能是因为术后早期, 大量免疫抑制剂的冲击应用强有效地抑制了机体造血系统的活力, 而此时使用百令胶囊在短期内并不能改善免疫抑制剂造成的骨髓抑制反应。但在术后用药 48 周后, 治疗组血中红细胞及白细胞相较于对照组有显著升高的趋势, 百令胶囊促进造血功能的长期效果得以体现。从术后用药 24 周后的淋巴细胞指标来看, 治疗组较对照组明显增加, 这可能与百令胶囊刺激造血干细胞的产生、分化<sup>[7]</sup>有关。另有研究表明, 天然药物冬虫夏草、冬虫夏草发酵菌及其制剂中均含有虫草多糖、生物碱、腺苷、麦角甾醇、多种氨基酸、多种维生素、D-甘露醇及微量元素等化学成分<sup>[8-9]</sup>, 这些成分中有些是核酸、蛋白质合成的前体, 可刺激骨髓造血干细胞的产生, 促进其生长、增殖, 有利于骨髓造血功能的快速恢复, 因此具有显著的促生血作用<sup>[10]</sup>。另外, 百令胶囊中还有一些活性成分, 例如, 腺苷可以通过对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞刺激活化从而提高细胞免疫功能, 是一种作用较广的免疫增强剂; 同时, 其对淋巴细胞转化又有一定的促进作用, 故具有双向免疫调节效应<sup>[11]</sup>。另有研究报道, 冬虫夏草及其制剂在改善肾脏微循环、减轻尿蛋白等方面也具有良好的治疗效果, 在联合西药治疗肾脏疾病过程中可以减少相关并发症的发生, 如今在临床上已被广泛用于肾脏疾病的保护性治疗<sup>[12-13]</sup>。

长期的免疫抑制剂如 CsA、FK506 的使用亦会导致肝功能受损, 因此在使用过程中还要严密监

测肝功能情况。本研究中,两组患者肝功能比较数据表明,百令胶囊对肾移植术后患者的肝功能恢复有显著改善,如可促进胆红素分泌和排泄,这提示冬虫夏草制剂对肝细胞可能具有保护作用。有研究资料表明,冬虫夏草制剂中维生素与多胺类及其他成分可以清除细胞内的氧自由基,保护细胞免受损伤<sup>[5]</sup>。核苷酸和核苷能促进肠道正常的发育、成熟和修复,对维持机体正常的免疫功能和肝脏的正常功能也有重要意义<sup>[14]</sup>。肾移植患者使用百令胶囊还可以减轻其他免疫抑制药物的肝毒性,加快有害物质的清除,减轻肝细胞损伤,并促进受损肝细胞的恢复。本次研究中,治疗组 TP、血清白蛋白值显著高于对照组,这可能与冬虫夏草菌粉中含有的多种氨基酸和肽类成分有关,这些成分可促进蛋白质合成,纠正血浆氨基酸紊乱,与巨噬细胞和淋巴细胞转化以及白介素-1生成等免疫抑制作用呈正相关<sup>[15]</sup>。

两组免疫抑制剂用量比较提示,在肾移植术后前 24 周内基础免疫抑制剂 CsA 及 FK506 的用量无明显差异,在术后的前 3 个月内,是受者与供者器官的激烈较量期,免疫抑制剂的用量必须用足,两组的用量与基础用量的差异均不是很大,这期间的免疫抑制剂的用量调整也极为谨慎。肾移植 48 周后,从免疫抑制剂 CsA、FK506 的用量来看,两组用量均比初始量明显降低,这是根据两种药物的毒副作用监测而进行的剂量调整。两种药物的治疗组均显著少于对照组,这一现象可能是由于百令胶囊在发挥免疫调节作用,但具体机制还有待于进一步研究阐明。

### 【参考文献】

[1] 祝明,金樟照,陈勇,等.百令胶囊的指纹图谱鉴别研究[J].中成药,2007,29(9):1254-1256.  
[2] 付宝慧,王颖.虫草菌丝体与天然虫草化学成分比较研究[J].中国社区医师,2018,34(30):7,9.

[3] 刘晓利,吴玉梅.冬虫夏草治疗糖尿病肾病作用机制研究进展[J].山东医药,2015,55(46):98-100.  
[4] 陈仁慈,项洁琼,陈洪宇.冬虫夏草治疗糖尿病肾病疗效的系统评价[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(2):141-146.  
[5] 石炳毅,袁铭.中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016版)[J].器官移植,2016,7(5):327-331.  
[6] LINDHOLM A, DAHLQVIST R, GROTH G G, et al. A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 30(3): 443-452.  
[7] KAHAN B D, KARLIX J L, FERGUSON R M, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of multiple doses of FTY720 in stable renal transplant patients: a multicenter, randomized, placebo controlled, phase study[J]. *Transplantation*, 2003, 76(7): 1079-1084.  
[8] 王征,刘建利.虫草夏草化学成分研究进展[J].中草药杂志,2009,40(7):1157-1160.  
[9] 邓跃毅,陈以平,贺学林,等.冬虫夏草制剂延缓慢性肾衰竭的机理研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2001,2(7):381-383.  
[10] YU L, ZHAO J, ZHU Q, et al. Macrophage biospecific extraction and high performance liquid chromatography for hypothesis of immunological active components in *Cordyceps sinensis*[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(12): 439-443.  
[11] 朱运锋,谌贻璞,芮宏亮,等.虫草菌粉对慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾间质纤维化的保护作用[J].中华医学杂志,2007,87(38):2667-2671.  
[12] 刘春燕,陈云霞,苏俊平,等.百令胶囊对糖尿病肾病患者肾功能的影响[J].河北医药,2016,45(1):52-54.  
[13] 钟广芝,胡鹏飞.百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合征的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(7):1028-1031.  
[14] 郑瑜倩,程巧鸳,祝明.HPLC同时测定百令胶囊中5种核苷类成分的含量[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(5):61-64.  
[15] SHAHED A R, KMI S I, SHOSKES D A. Down regulation of apoptotic and inflammatory genes by *Cordyceps sinensis* extract in rat kidney following ischemia/reperfusion[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(6): 2986-2987.

【收稿日期】 2022-06-28 【修回日期】 2023-09-28

【本文编辑】 李春德