

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.011

去甲斑蝥素联合传统方案治疗狼疮性肾炎 50 例临床评价*

陈东军, 谭红印, 石伟, 王黎辉, 贾英辉, 蒋莹辉, 王刚

(石家庄肾病医院肾内科, 河北 石家庄 050061)

摘要:目的 探讨去甲斑蝥素联合传统方案治疗狼疮性肾炎的临床疗效。方法 选取医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的狼疮性肾炎患者 100 例, 随机分成对照组和观察组, 各 50 例。对照组患者予以传统标准免疫抑制治疗, 观察组患者在对照组基础上联用去甲斑蝥素治疗。两组均治疗 12 周。结果 治疗后, 两组患者尿液指标水平较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者血液指标均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者系统性红斑狼疮疾病活动指数评分显著低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组总有效率为 96.00%, 显著高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$); 观察组患者不良反应发生率为 4.00%, 显著低于对照组的 22.00% ($P < 0.05$)。结论 与传统的免疫抑制治疗方法相比, 去甲斑蝥素能有效降低不良反应的发生率, 临床疗效更好。

关键词: 去甲斑蝥素; 狼疮性肾炎; 系统性红斑狼疮; 免疫抑制; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R979.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)07-0035-04

Clinical Evaluation on Norcantharidin Combined with Traditional Regimen for Treating Lupus Nephritis in 50 Cases

Chen Dongjun, Tan Hongyin, Shi Wei, Wang Lihui, Jia Yinghui, Jiang Yinghui, Wang Gang

(Department of Nephrology, Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050061)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of norcantharidin combined with traditional regimen in the treatment of lupus nephritis. **Methods** Totally 100 patients with lupus nephritis admitted to our hospital were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 50 cases in each group. The control group was given traditional standard immunosuppressive treatment, on this basis, the observation group was treated with norcantharidin. The two groups were treated for 12 weeks. **Results** After treatment, the levels of urine index in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The blood indexes of the two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The score of systemic lupus erythematosus disease activity index in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). The total effective rate in the observation group was 96.00%, which was significantly higher than 80.00% in the control group ($P < 0.05$), and the incidence rate of adverse reactions in the observation group was 4.00%, which was significantly lower than 22.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the traditional immunosuppressive treatment, norcantharidin can effectively reduce the incidence of adverse reactions, and the clinical effect is better.

Key words: norcantharidin; lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; immunosuppression; clinical effect

狼疮性肾炎是一种常见的系统性红斑狼疮临床表现, 肾脏是最常见的红斑狼疮受累器官^[1]。60% ~ 80% 的系统性红斑狼疮患者会出现狼疮性肾炎, 若无法及时控制, 会迅速发展, 甚至导致肾衰竭而死亡^[2]。临床治疗狼疮性肾炎主要采用激素辅以免疫抑制剂, 但两者均容易发生多种不良反应, 加重病情, 且还会影响其预后^[3]。近年来, 去甲斑蝥素作为一种新型的斑蝥素衍生物, 在治疗肿瘤及肾病领域有非常大的潜力而受到临床关注^[4]。本研究中探讨了去甲斑蝥素与传统方案治疗狼疮性肾炎的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 年龄 18 ~ 60 岁; 初发狼疮或停止免疫抑制治疗半年以上而复发; 符合系统性红斑狼疮分类诊断标准 (ACR 修订)^[5]; 狼疮性肾炎病理类型为Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型或Ⅴ + Ⅲ/Ⅳ型; 尿蛋白超过 2.0 g/d; 所有患者均签署知情同意书, 本研究已获得医院医学伦理委员会批准。

排除标准: 合并严重感染 (入组时感染已基本控制除外); 同时出现狼疮肺、狼疮精神神经疾病等可能危及生命的狼疮危象; 临床表现为急进型肾小球肾炎, 或病

*基金项目: 2017 年河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目 [171461273]。

第一作者: 陈东军 (1981 -), 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为肾脏疾病的诊治, (电子信箱) hxsxbg@126.com。

理诊断为新月体型肾小球肾炎,或肾组织慢性指数(CI)评分大于6分^[6];不宜应用“强的松+环磷酰胺(CTX)”作为基本免疫抑制治疗方案,或需要加用其他免疫抑制剂;对去甲斑蝥素过敏或有用药禁忌证;合并严重胃肠道症状或其他原因而不能接受口服药物治疗;严重精神

类疾病不能配合研究。

病例选择与分组:选取我院2016年1月至2018年1月收治的狼疮性肾炎患者100例,随机分成对照组和观察组,各50例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

组别	性别(例)		年龄	病程	病理类型(例)			
	男	女	($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 年)	Ⅲ型	Ⅳ型	V + Ⅲ型	V + Ⅳ型
对照组	24	26	35.12 ± 11.45	1.67 ± 0.45	15	14	15	6
观察组	25	25	36.03 ± 9.67	1.81 ± 0.51	14	16	15	5
t/χ^2 值	0.040		-0.429	-1.455	0.259			
P 值	0.841		0.669	0.149	0.968			

1.2 方法

两组患者均予以口服“强的松+环磷酰胺(CTX)”标准免疫抑制进行治疗:强的松片(北京中新药业股份有限公司,国药准字H13020588,规格为每片5mg)1.0mg/(kg·d);环磷酰胺片(珠海丽珠医药有限公司,国药准字H22022673,规格为每片50mg)3mg/(kg·d),连用2周后休息1~2周,再继续服用。观察组患者在此基础上联合予以口服去甲斑蝥素片(成都制药一厂,国药准字H20090923,规格为每片15mg),每次15mg,每日3次。两组均以4周为1个疗程,持续服用3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

尿液指标:包括尿红细胞计数、 β_2 尿微球蛋白、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿氮素及24h尿蛋白定量,采用全自动生化分析仪(美国阿斯诺康医药有限公司)测定(除NGAL外);采用散射比浊法测定尿NGAL,试剂盒来自杭州大朗生物科技有限公司,严格按照试剂盒的说明书步骤操作。

血液指标:采用全自动生化分析仪(美国阿斯诺康医药有限公司)检测包括血肌酐、血尿素、内生肌酐清除率、血浆白蛋白、血清三酰甘油、血清胆固醇、补体C₃及补体C₄。

系统性红斑狼疮(SLE)疾病活动指数(SLEDAI)评分^[7]:基本无活动,0~4分;轻度活动,5~9分;中度活动,10~14分;重度活动, ≥ 15 分。

临床疗效:完全缓解为尿蛋白检测阴性次数 ≥ 3 次,

24h尿蛋白定量 ≤ 0.2 g,血蛋白水平正常,且临床症状完全消失;显著缓解为24h尿蛋白定量小于1g次数 ≥ 3 次,各项血清指标基本正常,血白蛋白水平显著降低,临床症状尖锐;部分缓解为24h尿蛋白定量小于3.5g次数 ≥ 3 次,血蛋白未见改善,但临床症状在一定程度发生改善;无效为各项检测指标均未出现好转且出现加重。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗期间,对照组患者出现白细胞降低2例、皮疹3例、月经紊乱2例及肝脏损伤4例,不良反应共11例,发生率为22.00%;观察组患者出现月经紊乱和皮疹各1例,发生率为4.00%,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.162$, $P=0.007<0.05$)。

3 讨论

目前,尚不清楚系统性红斑狼疮的发病机制,但许多研究认为,其发生及发展与患者体内免疫异常及环境因素有关,认为由于系统性红斑狼疮的作用从而诱导患者体内的免疫反应发生异常,促进体内的B淋巴细胞高度活化增殖,以及促进自身的免疫抗体和复合物的产生,进而导致多系统多器官出现炎症反应^[8-10]。

强的松用于治疗系统性红斑狼疮,疗效确切,环磷酰胺辅以强的松治疗狼疮性肾炎具有一定的临床效果,

表2 两组患者尿液指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=50$)

指标	对照组				观察组				组间治疗后比较	
	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	t 值	P
尿红细胞计数($\times 10^3/\text{m}^3$)	25.42 ± 2.11	9.31 ± 1.42	44.790	<0.05	24.43 ± 6.52	5.32 ± 1.23	20.366	<0.05	15.018	<0.05
β_2 尿微球蛋白(mg/L)	4.22 ± 0.54	1.83 ± 0.43	24.482	<0.05	4.13 ± 0.43	1.13 ± 0.31	40.018	<0.05	9.337	<0.05
尿NGAL(ng/mL)	79.94 ± 80.23	46.67 ± 19.88	2.846	<0.05	80.12 ± 81.91	38.88 ± 18.68	3.471	<0.05	2.019	<0.05
24h尿蛋白定量(g)	6.43 ± 1.51	1.93 ± 0.71	19.070	<0.05	6.44 ± 1.82	0.72 ± 1.53	17.011	<0.05	5.073	<0.05

表3 两组患者血液指标比较($\bar{X} \pm s, n=50$)

指标	对照组				观察组				组间治疗后比较	
	治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P	t 值	P
血肌酐(g/L)	151.56 ± 12.42	118.65 ± 9.85	14.680	<0.05	152.33 ± 12.51	90.56 ± 6.83	28.010	<0.05	4.564	<0.05
尿素氮(mmol/L)	11.38 ± 1.27	5.56 ± 1.65	3.285	<0.05	11.42 ± 1.31	4.22 ± 1.26	-4.357	<0.05	-2.556	<0.05
内生肌酐清除率(mL/min)	57.23 ± 18.21	65.89 ± 20.12	-2.257	<0.05	59.17 ± 18.56	76.45 ± 21.02	-13.305	<0.05	-6.283	<0.05
血浆白蛋白(g/L)	22.53 ± 8.24	33.66 ± 6.25	-7.610	<0.05	22.61 ± 7.79	41.64 ± 6.45	2.338	<0.05	2.130	<0.05
血清三酰甘油(μmol/L)	2.45 ± 1.82	1.88 ± 0.86	2.002	<0.05	2.41 ± 2.56	1.52 ± 0.83	3.436	<0.05	2.050	<0.05
血清胆固醇(mmol/L)	5.13 ± 2.78	4.19 ± 1.67	-6.421	<0.05	5.09 ± 2.88	3.51 ± 1.52	-10.718	<0.05	2.129	<0.05
补体 C ₃ (g/L)	0.49 ± 0.21	0.83 ± 0.31	-7.068	<0.05	0.51 ± 0.13	1.22 ± 0.45	-11.429	<0.05	-5.057	<0.05
补体 C ₄ (g/L)	0.52 ± 0.20	0.84 ± 0.25	30.645	<0.05	0.51 ± 0.21	0.99 ± 0.21	16.571	<0.05	-3.249	<0.05

表4 两组患者 SLEDAI 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=50$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	15.6 ± 3.6	9.8 ± 1.6
观察组	16.2 ± 3.1	5.7 ± 2.8
t 值	-0.893	8.990
P	>0.05	<0.01

表5 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=50$]

组别	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组	10(20.00)	16(32.00)	14(28.00)	10(20.00)	40(80.00)*
观察组	22(44.00)	18(36.00)	8(16.00)	2(4.00)	48(96.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.061$, * $P=0.012 < 0.05$ 。

但长期使用也会导致患者出现多种不良反应,如骨髓抑制、消化道出血及股骨头坏死等。因此,对狼疮性肾炎安全有效的治疗方案的探讨一直是临床的重点。

与传统的斑蝥素比较,去甲斑蝥素具有细胞毒作用低的特点,不会对患者的心肾系统造成实质性损害,且在肾病治疗领域潜力非常大,能对白蛋白介导的肾小管上皮细胞纤维黏连蛋白的表达进行抑制,从而缓解肾病间质纤维化程度^[11]。狼疮性肾炎的终末期肾病的主要病理表现为肾小管间质纤维化,且纤维化的程度越重,肾病预后效果越差^[12-13]。去甲斑蝥素具有较强的细胞毒作用、升白细胞及抗组织纤维化的特点,能降低肾病大鼠的尿蛋白排泄量,以及减少大鼠体内肾小球内免疫复合物的沉积,从而起到改善肾小管间质损伤的作用,并且未发现去甲斑蝥素的骨髓抑制及肝肾毒性等不良反应^[14]。去甲斑蝥素抗肾小管间质纤维化的作用机制为抑制体内的 NF- κ B(P65)亚基的表达, NF- κ B 活化可诱导多种趋化因子及细胞因子的产生,从而导致大量的单核巨噬细胞浸润,进而导致组织发生炎症纤维化^[15]。近年来许多研究指出,去甲斑蝥素治疗风湿性免疫系统疾病也具有显著的临床效果,其具有较强的免疫调节及抗炎作用,在系统性红斑狼疮、皮炎及多发性肌炎的治疗中均有较好的临床效果^[16]。

本研究结果显示,观察组患者的尿红细胞计数、 β_2 尿微球蛋白、尿 NGAL、血尿酸素、24 h 尿蛋白定量及血肌酐、血尿素、内生肌酐清除率、血浆白蛋白、血清三酰甘油、血清胆固醇等临床检验指标改善情况均显著优于对照组患者;观察组患者的总有效率也显著高于对照组,且治疗期间不良反应的发生显著少于对照组。

综上所述,与传统的免疫抑制治疗方法相比,去甲斑蝥素联合标准免疫抑制治疗狼疮性肾炎,临床疗效显著,且不良反应发生率低,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 陆猛桂. 狼疮性肾炎免疫抑制治疗新进展[J]. 内科, 2014, 9(3): 343-345.
- [2] Liu MC, Ma XQ, Xu Y, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry evaluation of the pharmacokinetics of a diacid metabolite of norcantharidin loaded in folic acid-targeted liposomes in mice[J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2016, 119: 76-83.
- [3] Pachutastec A, Szusterciesielska A. New Norcantharidin Analogs: Synthesis and Anticancer Activity[J]. Archiv Der Pharmazie, 2016, 348(12): 897-907.
- [4] Yang PY, Hu DN, Kao YH, et al. Norcantharidin induces apoptosis in human prostate cancer cells through both intrinsic and extrinsic pathways[J]. Pharmacological Reports, 2016, 68(5): 874-880.
- [5] 董玉梅. 系统性红斑狼疮的诊断标准及治疗研究进展[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2017, 4(44): 8711-8712.
- [6] 李钰, 金献冠, 胡明磊, 等. 急性生理和慢性健康评分 II、急性肾小管坏死个体病情严重性指数评分在急性肾损伤中的应用价值[J]. 中国基层医药, 2015(5): 685-688.
- [7] 王蒙, 韩迪迪, 王力宁, 等. 系统性红斑狼疮两种评分系统对狼疮肾炎活动临床评价的比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(6): 391-395.
- [8] Kwiatkowski S, Sviripa VM, Zhang Z, et al. Synthesis of a norcantharidin-tethered guanosine: Protein phosphatase-1 inhibitors that change alternative splicing[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016, 26(3): 965-968.
- [9] 国春玲, 王巍, 张金玲. 免疫抑制剂治疗狼疮性肾炎的效果