

活血补肾方联合激素治疗狼疮性肾炎的疗效观察

陈海莺¹, 陈法宪², 陈海燕^{3△}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南省常德市石门县磨市镇王官桥卫生室, 湖南 常德 415314; 3. 湖南省常德市石门县计划生育和妇幼保健院, 湖南 常德 415300)

摘要:目的 探讨活血补肾方联合激素治疗狼疮性肾炎的临床疗效。方法 选择湖南中医药大学第一附属医院2016年8月至2017年7月收治的狼疮性肾炎患者62例,随机分为对照组(32例)和试验组(30例)。对照组按照激素的标准疗程进行治疗干预,试验组在对照组基础上联用活血补肾方治疗。疗程均为12周。结果 试验组总有效率为86.67%,高于对照组的64.52% ($P < 0.05$);24 h尿蛋白定量、肾功能、补体C₃、狼疮活动积分(SLEDAI)评分,两组均较治疗前改善($P < 0.05$),试验组24 h尿蛋白定量、肾功能、血清IgG指标改善更加明显($P < 0.05$),但血沉与补体C₄两组患者均无明显改善($P > 0.05$);对照组不良反应发生率为64.52%,明显高于试验组的26.67% ($P < 0.05$)。结论 活血补肾方联合免疫抑制剂可显著提高狼疮性肾炎的治愈率,降低不良反应发生率,提高患者生存质量,值得临床推广。

关键词:狼疮性肾炎;活血补肾方;激素;疗效

中图分类号:R2-031;R256.5;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0050-03

Clinical Observation on Huoxue Bushen Recipe Combined with Hormone for Treating Lupus Nephritis

Chen Haiying¹, Chen Faxian², Chen Haiyan³

(1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China 410007; 2. The Clinic in Wangguanqiao Village of Moshu Town in Shimen County, Changde, Hunan, China 415314; 3. Family Planning and Maternal and Child Health Care Hospital of Shimen County in Changde City, Changde, Hunan, China 415300)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Huoxue Bushen Recipe combined with hormone in the treatment of lupus nephritis. **Methods** Totally 62 patients with lupus nephritis admitted to The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from August 2016 to July 2017 were randomly divided into the control group ($n=32$) and the experimental group ($n=30$). The control group was treated with the standard treatment of hormone, on this basis, the experimental group was treated with Huoxue Bushen Recipe. The course of treatment was 12 weeks. **Results** The total effective rate of the experimental group was 86.67%, which was significantly higher than 64.52% of the control group ($P < 0.05$). The 24 h urine protein quantity, renal function, complement C₃ and SLEDAI scores in the two groups were improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the indexes of 24 h urine protein quantity, renal function and serum IgG were improved more significantly in the experimental group ($P < 0.05$). However, there was no significant improvement in erythrocyte sedimentation rate and complement C₄ in the two groups ($P > 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the control group was 64.52%, which was significantly higher than 26.67% in the experimental group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huoxue Bushen Recipe combined with immunosuppressor can significantly improve the cure rate of lupus nephritis, reduce the incidence of adverse reactions and improve the life quality of the patients, which is worthy of clinical promotion.

Key words: lupus nephritis; Huoxue Bushen Recipe; hormone; curative effect

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是临床常见的自身免疫性疾病,随着疾病的发展,可累及全身多个系统和器官,对肾脏的影响达100%^[1]。狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是SLE的常见并发症,发病率为40%~75%,是SLE患者死亡的主要原因之一^[2]。目前,西医常采用糖皮质激素、环磷酰胺、来氟米特、霉酚酸酯、硫唑嘌呤等药物治疗LN,而免疫抑制剂冲击疗法效果虽然良好,但对人体免疫系统损伤较大,若长期服用会逐渐出现较多的毒副作用^[3]。此外,某些患者存在糖皮质激素抵抗,效果更不理想。活血

补肾方是陈法宪医师治疗LN的常用经验方,经过多年的运用,效果显著。LN主要表现为蛋白尿与水肿,久病必瘀,故用活血补肾之法,联合西药,可更好地控制LN的进展,改善患者的生活质量。本研究中拟采取随机对照法观察活血补肾方治疗LN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:符合《美国风湿病协会1997年系统性红斑狼疮分类标准》相关诊断标准^[4];SLE活动评分

第一作者:陈海莺(1986-),女,硕士研究生,医师,研究方向为中医药防治肾脏疾病,(电子信箱)jiejie978189335@163.com。

△通信作者:陈海燕,女,大学本科,医师,研究方向为中医药防治内科疾病,(电子信箱)909753666@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	病理类型(例)					
				I型	II型	III型	IV型	V型	未明确
对照组($n=32$)	2/30	37.31 $\pm$ 7.63	4.88 $\pm$ 3.37	0	3	7	13	1	8
试验组($n=30$)	3/27	35.42 $\pm$ 7.81	5.42 $\pm$ 4.31	0	4	6	14	1	5
χ^2/t 值	0.269	0.964	0.552			0.638			
P 值	0.870	0.334	0.583			0.424			

(SLEDAI) ≥ 5 分;肾功能异常;中医辨证为肾虚血瘀证;年龄在 18 ~ 65 岁;本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署受试知情同意书。

排除标准:出现肾功不全尿毒症期、肾病综合征等严重危急病症;合并其他疾病,如心脑血管疾病、肿瘤、精神病等;妊娠或哺乳期。

病例选择与分组:选择湖南中医药大学第一附属医院肾病科 2016 年 8 月至 2017 年 7 月收治的 LN 患者 62 例,年龄 21 ~ 55 岁,平均 36.1 岁。按入院就诊或住院顺序,随机分为对照组 32 例和试验组 30 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可经性,详见表 1。

1.2 方法

对照组患者口服甲泼尼龙片(商品名美卓乐, Pfizer Italis. r. l 公司,进口药品注册证号 H20150245,规格为每片 4 mg) 0.5 mg/(kg · d),每日 1 次,晨起顿服;同时,给予注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020857,规格为每支 0.2 g)静脉滴注,第 1 天 0.4 g、第 2 天 0.6 g 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,每 4 周 1 次,共治疗 12 周。如出现相关症状给予相应对症治疗。试验组患者在对照组基础上加用活血补肾方(熟地黄 20 g,山药 15 g,山萸肉 15 g,茯苓 15 g,泽泻 10 g,红花 10 g,桑寄生 15 g,丹参 15 g,牛膝 15 g,女贞子 15 g,红紫草 15 g,桂枝 10 g,桃仁 10 g,甘草 5 g),随证加减,每天 1 剂,冷水浸泡 20 min,武火煲开后改文火继续熬 40 min,得 400 ~ 500 mL 药液,分早晚 2 次温服。共治疗 12 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

分别于受试前及治疗结束后检测 1 次观察指标,中医症状评分;24 h 尿蛋白定量;肾功能检测包括肌酐(SCr)、尿素氮(BUN);免疫学指标包括 IgG、补体 C₃、补体 C₄;狼疮活动积分(SLEDAI)评分;抗 ds-DNA 滴度。

中医症状评分参考 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[5]。缓解,主要症状、体征改善率 $\geq 70\%$;显效,主要症状、体征改善率 50% ~ 70%;有效,主要症状、体征改善率 30% ~ 50%;无效,主要症状、体征改善率 $< 30\%$ 。以前三者之和为总有效。蛋白尿临床疗效主要参考卫生部 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》

相关标准^[5]制订。临床控制,尿常规检查蛋白转阴性,或 24 h 尿蛋白定量正常;显效,尿常规检查蛋白减少 2 个+,或 24 h 尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$;有效,尿常规检查蛋白减少 1 个+,或 24 h 尿蛋白定量减少 $< 40\%$;无效,尿蛋白无减少或增加。以前三项合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 Stata 11.0 统计学软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同组比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比表示,行 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 6。治疗期间,对照组中有 1 例患者因工作原因无法继续配合完成研究,自行退出。对照组中 20 例患者出现不良反应,总发生率为 64.52%,其中消化道反应 13 例,主要表现为恶心(9 例)、食欲降低(2 例)、腹泻(1 例)、呕吐(1 例);试验组出现腹泻 8 例,总发生率为 26.67%。经对症治疗后症状改善,两组不良事件发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.651$, $P = 0.003 < 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=31$)	11(35.48)	9(29.03)	11(35.48)	20(64.52)
试验组($n=30$)	19(63.33)	7(23.33)	4(13.33)	26(86.67)*

注:与对照组相比, $\chi^2 = 3.968$, * $P = 0.046 < 0.05$ 。

表3 两组患者蛋白尿疗效比较[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=31$)	0(0)	8(25.81)	10(32.26)	13(41.94)	18(58.06)
试验组($n=30$)	0(0)	15(50.00)	9(30.00)	6(20.00)	24(80.00)*

注:与对照组相比, $\chi^2 = 4.489$, * $P = 0.039 < 0.05$ 。

表4 两组患者免疫指标比较($\bar{X} \pm s$, g/L)

组别	时间	IgG	补体 C ₃	补体 C ₄
对照组	治疗前($n=32$)	15.22 $\pm$ 4.97	0.61 $\pm$ 0.32	0.12 $\pm$ 0.07
	治疗后($n=31$)	13.16 $\pm$ 3.66	0.76 $\pm$ 0.25*	0.14 $\pm$ 0.10
试验组	治疗前	15.45 $\pm$ 5.28	0.63 $\pm$ 0.28	0.12 $\pm$ 0.09
	($n=30$) 治疗后	11.34 $\pm$ 3.37**	0.85 $\pm$ 0.17*	0.13 $\pm$ 0.06

注:与本组治疗前相比, $t = 2.069, 3.594, 3.679$, * $P = 0.043, 0.001, 0.001 < 0.05$;与对照组治疗后相比, $t = 2.019$, * $P = 0.048 < 0.05$ 。

表5 两组患者肾功能变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
对照组	治疗前($n=32$)	9.93 $\pm$ 1.47	166.2 $\pm$ 16.71
	治疗后($n=31$)	7.42 $\pm$ 1.06*	142.6 $\pm$ 11.39*
试验组 ($n=30$)	治疗前	9.72 $\pm$ 1.68	169.5 $\pm$ 14.75
	治疗后	6.73 $\pm$ 0.97**	129.1 $\pm$ 14.36**

注:与本组治疗前相比, $t=2.069, 7.752, 8.442, 10.749$, * $P < 0.01$;
与对照组治疗后相比, $t=2.650, 4.075$, # $P=0.010 < 0.01$ 。

表6 两组患者 ds-DNA、血沉及 SLEDAI 评分比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	ds-DNA(IU/mL)	血沉(mm/h)	SLEDAI 评分(分)
对照组	治疗前($n=32$)	29.7 $\pm$ 7.1	15.1 $\pm$ 3.3	12.4 $\pm$ 6.1
	治疗后($n=31$)	24.2 $\pm$ 6.3*	14.8 $\pm$ 3.1	9.4 $\pm$ 5.6*
试验组 ($n=30$)	治疗前	28.9 $\pm$ 6.8	15.2 $\pm$ 3.2	12.7 $\pm$ 6.8
	治疗后	20.3 $\pm$ 9.4*	15.1 $\pm$ 3.4	7.5 $\pm$ 4.7*

注:与本组治疗前相比, $t=2.349, 2.032, 4.060, 3.446$, * $P < 0.002, < 0.047, < 0.001, < 0.001$ 。

3 讨论

狼疮肾属祖国医学“阴阳毒”“蝴蝶斑”等疾病范畴,发病率较高,涉及五脏,与脾肾最密切,故先天禀赋不足、后天失于调养为发病的重要条件之一。有医家更着重强调,狼疮肾在肾虚和热毒基础上的瘀热互结证^[6],因此水饮、瘀血、内热、肾虚四者相互影响,故迁延难治,容易复发。西医认为,高免疫球蛋白、低补体是 SLE 及 LN 患者活动期的标志之一^[7]。目前,免疫抑制剂是治疗 LN 的主要药物之一。由于水钠潴留、神经精神症状、库欣综合征、胃肠道反应等不良反应太多^[8],因此多采用中医药联合激素或免疫抑制剂疗法,同时减少不良反应,降低复发率,其疗效已得到证实^[9-10]。

LN 患者多先天禀赋不足,后天失于调养,而呈现“肾阴亏虚,瘀血阻络”的病理表现,长期使用激素,导致机体阴虚阳亢,肾阴不足,故需给予六味地黄丸、知柏地黄丸等滋阴降火^[11]。因此,采用补肾滋阴、化瘀通络的治法治疗,以期在改善症状的同时,降低患者不良反应,提高生活质量。活血补肾方中以六味地黄汤为底方,着重加入活血化瘀通络之品。现代药理研究显示,熟地黄有效成分可抗氧化作用延缓细胞老化,可增加血红蛋白浓度及血红细胞数量^[12],减少肾性贫血;山药^[13]、山萸肉^[14]的有效成分有增强免疫的作用。

本研究结果显示,患者服用本方后,能减少免疫抑制剂和激素所致的毒副作用,约在 12 周时,实验室指标下降,说明活血补肾方能在治疗 LN 起到一定作用。同时,能减缓西药对肾脏的毒性,延缓肾功能损害尤其是肌酐的升高,对肾脏保护有一定的临床意义。这与文献^[15-16]结果类似。“补肾滋阴,化瘀通络”方法治疗 LN 效果颇佳,不仅从临床角度验证了“久病必瘀”“血

不利则为水”的中医经典理论,同时也为活血补肾法治疗 LN 提供了一定的临床基础。

本研究的不足之处在于:首先,采用中西药结合的试验组患者的 ds-DNA、SLEDAI 评分及补体 C₃ 虽有降低,但与对照组差异不明显,可能与样本量小有关;其次,活血补肾方并未在补体 C₄ 及血沉 2 个指标方面起到改善作用,其原因可能有活血补肾方未改善补体 C₄ 及血沉的功能;样本量太小,无法体现出差异。未来应加大样本量进行进一步研究,并进行相关动物试验,继续探讨活血补肾方治疗 LN 的具体作用机制。

参考文献:

- [1] 董德长. 实用肾脏病学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:991-998.
- [2] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:495-522.
- [3] Morovic - Vergles J, Salamon. Lupus nephritis[J]. Reumatizam, 2009,56(2): 34-40.
- [4] 董玉梅. 系统性红斑狼疮的诊断标准及治疗研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(44): 8711-8712.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:111-115,162.
- [6] 朱云利,李强盛,黄慧敏,等. 清热活血方对狼疮性肾炎热毒血瘀证患者血清 PAF 含量的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(13): 58-59.
- [7] 赵宏丽,李桂珍,赵俊芳,等. 抗心磷脂抗体、抗核小体抗体、补体联合检测在狼疮肾炎诊断中的应用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2012,11(3): 146-148.
- [8] 叶任高,沈清瑞. 肾脏病诊断与治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:204.
- [9] 梁一鸣. 中医药辨证论治狼疮性肾炎的研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(10): 155-157.
- [10] 苏晓,夏嘉,杨旭鸣,等. 养阴清热活血利水中药组方治疗狼疮性肾炎的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(12): 2413-2415.
- [11] 陈德君. 中西医结合治疗原发性肾病综合征 82 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2000,1(1): 32-33.
- [12] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. 中国处方药,2017,15(1): 14-15.
- [13] 魏娜. 山药块茎多糖生物活性及其机理的研究[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2016.
- [14] 赵晨翔,张雅敏,刘宏胜,等. 山茱萸总苷对小鼠免疫性肝损伤治疗作用的初步研究[J]. 天津中医药,2017,34(2): 120-124.
- [15] 戴凤洁,宋卫国,祝小波,等. 益肾祛瘀化湿汤治疗肾气亏虚、湿瘀内阻型狼疮性肾炎临床观察[J]. 中医药通报, 2017,16(2): 52-54.
- [16] 张细凤. 调节免疫中成药与系统性红斑狼疮感染[D]. 济南:山东大学,2014.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-04)