

中西医结合治疗狼疮性肾炎 47 例临床分析

师军华*, 胡玉茹

(天津市第五中心医院, 天津 300450)

[摘要] **目的:**探讨狼疮肾 I 号方联合激素及免疫抑制剂治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效及其作用机制。**方法:**将 94 例 LN 患者随机按数字表法分为西药组和中西医结合组各 47 例。西药组采用甲泼尼龙片和注射用环磷酰胺治疗,中西医结合组加用狼疮肾 I 号方辨证内服,两组疗程均为 6 个月。于治疗前、治疗后 2,4,6 个月进行系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI),进行治疗前后 24 h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)和肌酐(SCr)检测;检测治疗前后免疫球蛋白 G(IgG),补体 C3,C4 水平;检测治疗前后抗双链 DNA(ds-DNA),血浆纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D)水平。**结果:**经 Ridit 分析,中西医结合组蛋白尿临床疗效优于西药组($P < 0.05$);在治疗后 4,6 个月,中西医结合组 SLEDAI 评分低于西药组($P < 0.01$);治疗后中西医结合组 24 h 尿蛋白定量低于西药组($P < 0.01$);中西医结合组 6 个月内完全缓解例数多于西药组,但差异无统计学意义;中西医结合组平均缓解时间短于西药组($P < 0.05$);中西医结合组治疗后 IgG, ds-DNA, FIB 和 D-D 水平均低于西药组($P < 0.01$);治疗后中西医结合组补体 C3, C4 水平均高于西药组($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**狼疮肾 I 号方联合激素及免疫抑制剂的中西医结合治疗方案能控制 LN 患者病情活动,改善血液高凝状态,保护肾功能,减轻尿蛋白尿,缩短了病程,其疗效优于单纯的西药治疗。

[关键词] 狼疮性肾炎;狼疮肾 I 号方;中西医结合疗法

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0182-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030182

Clinical Research of Traditional Chinese Medicine Combined Western Medicine in Treating 47 Cases with Lupus Nephritis SHI Jun-hua*, HU Yu-ru (The Fifth Central Hospital in Tianjin City, Tianjin 300450, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative efficacy and the mechanism of Langchuangshen number I decoction combined hormone and immune inhibitor in treating lupus nephritis (LN). **Method:** Ninety-four patients with LN were randomly divided into the western medicine group (47 cases) and the combination group (47 cases). Patients in the western medicine group received methyl prednisolone tablets and cyclophosphamide injection. Based on the treatment of western medicine group, patients in the combination group added orally Langchuangshen number I decoction. The patients in both two groups received 6-month treatment. The systemic lupus erythematosus disease activity score (SLEDAI) at the second, fourth and sixth months after treatment were recorded. The 24-h urine protein quantitation, blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were tested before and after treatment. Besides, the levels of immunoglobulin G (IgG), complement C3, complement C4, and the levels of resistance of double-stranded DNA (ds-DNA), plasma fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D) were detected. **Result:** The clinical effect of proteinuria in the combination group was superior to that in western medicine group ($P < 0.05$). Score of SLEDAI in the combination group was less than that in western medicine group at the fourth and sixth months after treatment ($P < 0.01$). The amount of 24-h urine protein in the combination group was less than that in western medicine group after treatment ($P < 0.01$). The number of completely relieve cases in the combination group was more than that in western medicine group during six months. But there was no statistically significant difference between two groups. The average alleviate time in the combination group was shorter than that in western medicine group ($P < 0.05$). Levels of IgG, ds-DNA, FIB and D-D in the combination group was inferior to that in western medicine group ($P < 0.01$). Besides, complement C3

[收稿日期] 20140918(214)

[通讯作者] * 师军华,副主任医师,从事中西医结合肾内科的临床研究, Tel:13312033229, E-mail:shijun7519@sina.com

and complement C4 levels in the combination group were higher than those in western medicine group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Langchuangshen number I decoction combined hormone and immune inhibitor could control the disease activity in LN patients, improve blood high condensation state, protect renal function, reduce urinary protein and cut down the disease course. The curative effect of traditional Chinese medicine combined western medicine treatment is superior to western medicine treatment alone in treating LN.

[**Key words**] lupus nephritis; Langchuangshen number I decoction; traditional Chinese medicine united western medicine therapy

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,狼疮性肾炎(LN)是SLE较常见且严重的并发症,是最常见的继发性肾脏病之一,往往也是SLE预后不良的主要原因。目前认为是因肾小球免疫复合物沉积,从而导致肾实质炎性损伤,但确切的发病机制仍然不明。数据显示4年以上病程的SLE患者出现临床肾脏受累可达90%,肾活检显示几乎100% SLE患者均有肾脏病理学改变^[1]。现代医学在临床上多采用激素、细胞毒类药物、生物制剂等控制病情,以达到LN临床治疗目的即获得完全缓解,并减少药物的毒副作用^[1-2]。但在采用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗LN时常因药物的不良反应影响了治疗连续性从而影响疗效^[3]。

中医药治疗本病有一定的优势与特色,近几十年的临床经验显示中医药在治疗狼疮性肾炎过程中,中医药联合激素及免疫抑制剂的中西医结合疗法,采用病证结合原则,在减少副作用,降低复发率,提高疗效等方面作用是肯定的^[3-4]。狼疮肾I号方是我科治疗LN的协定方,本研究观察了狼疮肾I号方配合激素等药物治疗LN的疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共纳入符合条件的LN患者共94例,均来源于天津市第五中心医院2012年6月—2014年1月肾内科。采用随机按数字表法分为西药组和中西医结合组各47例。西药组男3例,女44例;年龄21~61岁,平均(35.7±8.4)岁;病程3.5~14年,平均(4.9±4.1)年;系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI)^[1](14.6±4.2)分。中西医结合组男1例,女46例;年龄20~60岁,平均(36.2±8.9)岁;病程4~13年,平均(4.7±3.8)年;SLEDAI评分(15.1±4.4)分。两组患者性别、年龄、病程、SLEDAI评分等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 SLE诊断标准参照1982年美国风湿病学会标准, LN诊断标准为:在SLE的基础上

存在24 h尿蛋白总量持续>0.5 g或持续在(++)或以上,或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型),或出现肾功能的减退(血肌酐>106 μmol·L⁻¹)^[5]。

1.2.2 中医肝肾阴虚、水瘀互结辨证 参照《中药新药治疗系统性红斑狼疮的临床研究指导原则》^[6]并结合临床制定:面部或指趾红斑;水肿;发热,五心烦热、午后潮热;腰膝酸软;眩晕耳鸣;自汗或盗汗;月经量少或闭经;舌质红或暗红,或有瘀斑、瘀点、少苔;脉象沉细数或细数而软。

1.3 纳入标准 ①符合LN诊断标准者;②符合肝肾阴虚、水瘀互结辨证者;③年龄18~65岁,男女不限;④SLEDAI评分≥5分者;⑤取得患者本人知情同意。

1.4 排除标准 ①非SLE所致肾炎;②出现狼疮性脑病,肾功能不全尿毒症期等严重内脏损害的SLE患者;③合并严重的心脑血管疾病或并发症或肿瘤或艾滋病及精神病患者;④严重过敏体质或有过敏史者;⑤妊娠、哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 西药组口服甲泼尼龙片(辉瑞意大利公司,国药准字H20110063),1 mg·d⁻¹·kg⁻¹,1次/d,治疗中根据患者病情变化,调整用量;注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20023036),0.4~0.6 g/次,静脉滴注,1次/2周,共12次。治疗过程根据情况给予降压、利尿、抗感染等对症处理。

中西医结合组,西药使用同西药组,并采用狼疮肾I号内服,基本方:黄芪20 g,熟地黄20 g,茯苓15 g,灵芝10 g,淫羊藿10 g,桑寄生20 g,杜仲10 g,益母草20 g,猫爪草10 g,川牛膝15 g,丹参15 g,车前子10 g^(布包煎),山药15 g。随证加减,发热者去淫羊藿加青蒿、牡丹皮各10 g;热毒内盛者加白花蛇舌草30 g,蒲公英10 g;关节痛者加独活、威灵仙各15 g;红斑者加牡丹皮、紫草各15 g;水肿明显者加猪苓15 g,滑石30 g;阴虚甚者加女贞子、旱莲草各20 g;血尿者加仙鹤草20 g;蛋白尿显现者加金樱子12 g。1剂/d,常规水煎煮,分早晚2次服用,或采用

配方颗粒冲服, 两组疗程均为 6 个月。

1.6 观察指标 ① SLEDAI 评分: 治疗前、治疗后 2, 4, 6 个月各评价 1 次; ② 24 h 尿蛋白定量检测: 治疗前及治疗后每月进行 1 次测量, 记录获得完全缓解时间, 获得完全缓解例数(注: 完全缓解是指尿蛋白 $< 0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)。③ 肾功能检测: 包括尿素氮 (BUN) 和肌酐 (SCr), 治疗前后各检测 1 次。④ 免疫球蛋白 G (IgG), 补体 C3, C4: 治疗前后各检测 1 次。⑤ 抗双链 DNA (ds-DNA), 血浆纤维蛋白原 (FIB), D-二聚体 (D-D) 治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 蛋白尿临床疗效参照《中药新药治疗系统性红斑狼疮的临床研究指导原则》文献 [6] 制定。完全缓解: 尿蛋白定量 $< 0.5 \text{ g}/24 \text{ h}$, 持续 2 个月以上; 显效: 尿蛋白定量下降幅度 $> 50\%$; 有效: 尿蛋白定量下降幅度 $> 30\%$, $< 50\%$; 无效: 尿蛋白定量下降幅度 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组不同时点 SLEDAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 2 Comparison of SLEDAI score at different time for two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	治疗前	治疗后		
		2 个月	4 个月	6 个月
西药	14.6 ± 4.2	10.2 ± 3.0 ¹⁾	8.1 ± 2.2 ¹⁾	6.2 ± 2.1 ¹⁾
中西医结合	15.1 ± 4.4	9.7 ± 3.1 ¹⁾	6.7 ± 2.3 ^{1,2)}	4.7 ± 1.8 ^{1,2)}

注: 与前一个时点比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期西药组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组 24 h 尿蛋白定量检测情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 3 Comparison of 24 h urine protein quantitative detection for two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	24 h 尿蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$		6 个月内完全缓解 /例	平均缓解 /月
	治疗前	治疗后		
西药	1.76 ± 0.62	0.82 ± 0.34 ¹⁾	26	4.9 ± 1.5
中西医结合	1.81 ± 0.64	0.51 ± 0.18 ^{1,3)}	34	4.1 ± 1.2 ²⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗前后 IgG, 补体 C3, C4 水平比较 治疗后西药组 IgG 变化无统计学意义, 中西医结合组治疗后 IgG 水平下降, 并低于西药组 ($P < 0.01$); 治疗后两组补体 C3, C4 水平均比治疗前升高, 治疗后中西医结合组补体 C3, C4 水平均高于西药组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组治疗前后 ds-DNA, FIB 和 D-D 水平比较 治疗后两组 dsDNA, FIB 和 D-D 水平均比治疗前下降, 治疗后中西医结合组 dsDNA, FIB 和 D-D 水

2 结果

2.1 两组蛋白尿临床疗效比较 经 Ridit 分析, 中西医结合组蛋白尿临床疗效优于西药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组蛋白尿临床疗效比较

例

Table 1 Comparison of clinical curative effect of proteinuria for two groups

组别	完全缓解	显效	有效	无效
西药	26	10	7	4
中西医结合	34	9	4	0

2.2 两组不同时点 SLEDAI 评分比较 治疗后 2, 4, 6 月两组 SLEDAI 评分逐渐下降 ($P < 0.01$), 在治疗后 4, 6 月, 中西医结合组 SLEDAI 评分低于西药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组 24 h 尿蛋白定量检测情况比较 治疗后两组 24 h 尿蛋白定量均比治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后中西医结合组 24 h 尿蛋白定量低于西药组 ($P < 0.01$); 中西医结合组 6 个月内完全缓解例数多于西药组, 但差异无统计学意义; 中西医结合组平均缓解时间短于西药组 ($P < 0.05$), 见表 3。

平均低于西药组 ($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 两组治疗前后 BUN 和 SCr 水平比较 治疗后两组 BUN 和 SCr 水平均比治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗后中西医结合组 BUN 和 SCr 水平均低于西药组 ($P < 0.01$), 见表 6。

3 讨论

目前 LN 的主要发病机制是机体免疫功能紊乱, 多种自身抗体的出现, 产生自身抗原-自身抗体相互作用, 形成免疫复合物, 引发一系列免疫反应,

表 4 两组治疗前后 IgG, 补体 C3, C4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	时间	IgG	补体	
			C3	C4
西药	治疗前	14.78 ± 3.65	0.57 ± 0.23	0.10 ± 0.05
	治疗后	13.16 ± 2.91	0.71 ± 0.28 ¹⁾	0.16 ± 0.08 ²⁾
中西医结合	治疗前	14.46 ± 3.73	0.61 ± 0.25	0.09 ± 0.04
	治疗后	10.28 ± 2.39 ^{2,4)}	0.82 ± 0.27 ^{2,3)}	0.24 ± 0.09 ^{2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与西药组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 5 两组治疗前后 ds-DNA, FIB 和 D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 5 Comparison of ds-DNA, FIB and D-D levels for two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	时间	ds-DNA/U·mL ⁻¹	FIB/g·L ⁻¹	D-D/mg·L ⁻¹
西药	治疗前	168.4 ± 24.3	4.73 ± 1.25	2.27 ± 0.61
	治疗后	129.6 ± 19.1 ¹⁾	3.91 ± 1.02 ¹⁾	1.53 ± 0.48 ¹⁾
中西医结合	治疗前	171.5 ± 21.9	4.82 ± 1.34	2.34 ± 0.65
	治疗后	98.3 ± 20.5 ^{1,2)}	3.04 ± 0.88 ^{1,2)}	0.92 ± 0.44 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与西药组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

表 6 两组治疗前后 BUN 和 SCr 水平比较

Table 6 Comparison of BUN and SCr levels for two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	时间	BUN/nmol·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹
西药	治疗前	7.78 ± 1.27	154.3 ± 19.6
	治疗后	6.16 ± 0.95 ¹⁾	131.5 ± 18.5 ¹⁾
中西医结合	治疗前	7.67 ± 1.14	151.4 ± 20.2
	治疗后	5.24 ± 0.75 ^{1,2)}	108.7 ± 17.8 ^{1,2)}

自身免疫复合物在肾小球沉积,导致狼疮性肾炎。LN 作为 SLE 最易受累的器官之一,也是系统性红斑狼疮的主要致死原因之一,因此受到临床的高度重视。美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟狼疮肾炎治疗指南指出:LN 治疗的最终目标为长期保护肾脏功能,预防疾病复发,避免治疗相关的损害,改善生活质量,提高生存率。治疗可分两阶段进行,即诱导缓解和维持缓解,诱导缓解应尽量达到完全缓解,并建议应在 6 个月内达到^[8]。

现代中医学者将 LN 归属祖国医学的“阴阳毒”、“水肿”、“尿血”、“虚劳”等病证范畴进行研究,其病机多为先天禀赋不足,素体虚弱,真阴不足,瘀热内盛,伤津耗液,痹阻肾络,肾封藏固摄失司所致^[3]。《内经》载:“淫气遗尿,痹聚在肾”,因此有学者将 SLE 迁延不愈,久病邪毒内陷累及肾脏病,出现水肿、蛋白尿、小便不利甚至肾功能衰竭时称为“肾痹”更为确切^[9]。著名肾病学家叶任高认为肾

阴亏虚为 LN 的基础,热毒内侵是发病的诱因,热毒内蕴,瘀血停滞是贯穿疾病始终的病机,是导致疾病发生的主要因素^[3]。近来众多的中医、中西医结合学者对中医药对 LN 的治疗进行了广泛深入的研究,显示中医药在 LN 不同治疗阶段均可使患者在病情控制、减少副作用、稳定病情等方面受益^[4,10]。

狼疮肾 I 号方中以黄芪补气固表,灵芝健脾益补血,熟地黄补血滋润、益精填髓,淫羊藿补肾阳、祛风湿,桑寄生、杜仲补肝益肾,茯苓、车前子利水渗湿,益母草活血、祛瘀、消水,山药补脾养胃、生津益肺、补肾涩精,川牛膝、丹参活血化瘀血,猫爪草化痰散结、解毒消肿。全方共奏益气养血、补肝益肾,利水活血之功。

本组资料显示治疗后中西医结合组 24 h 尿蛋白定量、BUN 和 SCr 水平均低于西药组,中西医结合组平均缓解时间短于西药组,6 个月内完全缓解例数也有少于西药组的趋势;在治疗后 4,6 个月中西医结合组 SLEDAI 评分低于西药组;治疗后中西医结合组 24 h 尿蛋白定量的疗效也优于西药组,均提示了狼疮肾 I 号联合激素和免疫抑制剂的中西医结合治疗方案更有利对患者病情的控制,保护了患者肾功能,缩短了病程,控制了疾病活动度。

LN 的发病与多种细胞因子及免疫因子密切相关,多种自身抗体、补体、免疫复合激活在 LN 的发生发展中起着重要作用。补体参与了机体的免疫反应,当 LN 患者体内形成免疫复合物并发生沉积时,

C3和C4大量损失而导致水平降低;同时由于体内免疫功能紊乱,产生大量自身抗体,因此患者血清中免疫球蛋白含量往往增高,低补体、高免疫球蛋白是SLE病情活动标志之一^[11]。本组资料显示治疗后中西医结合组补体C3,C4水平高于西药组,dS-DNA和IgG水平低于西药组,提示了中西医结合疗法更有利于病情活动度的控制,使病情趋于稳定。

D-D是纤溶酶被激活降解交联纤维蛋白多聚体的特异性产物,是反映血液高凝和纤溶亢进的重要标记物;FIB是血液中含有最高的凝血蛋白,激活后易于转变成纤维蛋白的多聚体,有着极强交联网络作用,二者水平的升高提示血液处于高凝状态。现代研究认为肾小球内凝血及纤溶障碍是慢性进展性肾损伤的重要机制^[12]。本组资料显示治疗后中西医结合组D-D和FIB均下降,并低于对西药组,提示了中西医结合疗法对高凝状态的改善作用,能减轻肾小球内凝血,从而对肾脏的损害有减轻作用。

[参考文献]

[1] 刘欢,杨小娟.狼疮性肾炎的临床诊断与治疗新进展[J].疑难病杂志,2013,12(11):898-901.
[2] 李世军,刘志红.改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:肾小球肾炎[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(3):260-267.

[3] 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.
[4] 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):2413-2416.
[5] 叶任高,梅先受,梁思礼,等.现代肾脏病学[M].广州:广东科学技术出版社,1986:245-249.
[6] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].1993:222-231.
[7] 高明利,李晓晨,齐庆.昆仙胶囊降低狼疮性肾炎尿蛋白的临床观察[J].中药材,2010,33(4):651-653.
[8] 王立,张文.解读2012年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟狼疮肾炎治疗指南[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2013,7(1):1-3.
[9] 朱月玲.系统性红斑狼疮并发五脏痹中医辨治探析[J].中华中医药杂志,2014,29(3):754-756.
[10] 鲁盈.狼疮性肾炎维持阶段的中西医结合治疗[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(6):546-547.
[11] 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杂志,2012,11(3):146-148.
[12] 司力,黄颖,卢文.狼疮性肾炎患者凝血-抗凝血分子标志物的检测及其临床意义[J].血栓与止血学,2006,12(3):114-116.

[责任编辑 何希荣]