

金匱腎氣丸聯合他克莫司和甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎的临床研究

龙作鹏¹, 符薇薇¹, 巫琼微¹, 赵双平^{2*}

1. 三亚市人民医院, 海南 三亚 572000

2. 宝鸡市人民医院 血液肿瘤风湿科, 陕西 宝鸡 721004

摘要:目的 探讨金匱腎氣丸聯合他克莫司膠囊和甲泼尼龙片治疗狼疮性肾炎的临床疗效。方法 选取2015年2月—2018年2月在三亚市人民医院确诊并接受治疗的98例狼疮性肾炎患者为研究对象, 将所有患者采用数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组各49例。对照组患者口服甲泼尼龙片, 1 mg/(kg d), 连续治疗4~8周后根据患者病情逐渐减少剂量; 同时口服他克莫司胶囊, 初始期剂量为2 mg/次, 2次/d, 间隔12 h餐后服用, 血谷浓度维持在5~8 ng/mL, 连续治疗4~8周后, 维持期剂量为1 mg/次, 2次/d, 血谷浓度维持在2~5 ng/mL。治疗组在对照组基础上口服金匱腎氣丸, 5 g/次, 2次/d。两组患者均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的肾功能指标、血清因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为81.63%、93.87%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白定量水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者肾功能指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者补体C3、血红蛋白、血清白蛋白水平均显著升高, 血清胱抑素C水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者血清因子水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 金匱腎氣丸聯合他克莫司膠囊和甲泼尼龙片治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效, 可保护肾功能, 改善血清因子水平, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 金匱腎氣丸; 他克莫司膠囊; 甲泼尼龙片; 狼疮性肾炎; 肾功能; 血清因子

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2463-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.047

Clinical study on Jinkui Shenqi Pills combined with tacrolimus and methylprednisolone in treatment of lupus nephritis

LONG Zuo-peng¹, FU Wei-wei¹, WU Qiong-wei¹, ZHAO Shuang-ping²

1. Sanya People's Hospital, Sanya 572000, China

2. Department of Hematology and Rheumatology, Baoji People's Hospital, Baoji 721004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Jinkui Shenqi Pills combined with Tacrolimus Capsules and Methylprednisolone Tablets in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (98 cases) with lupus nephritis in Sanya People's Hospital from February 2015 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. Patients in the control group were *po* administered with Methylprednisolone Tablets, 1 mg/(kg d), after 4—8 weeks of continuous treatment, the dose was gradually reduced according to the patient's condition. And patients in the control group were also *po* administered with Tacrolimus Capsules, starting dosage 2 mg/time, twice daily, taking after meals at 12 h intervals, valley concentration was maintained at 5—8 ng/mL, after 4—8 weeks of continuous treatment, maintenance dose of 1 mg/time, valley concentration was maintained at 2—5 ng/mL. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinkui Shenqi Pills on the basis of the control group, 5 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the renal function indexes and serum factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.63% and 93.87%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of urea nitrogen, serum creatinine, and 24 h urinary protein quantification in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the renal function indexes in the treatment group were

收稿日期: 2019-04-23

作者简介: 龙作鹏(1983—), 男, 河北人, 主治医师, 本科, 研究方向为中西医结合。E-mail: longzuopeng147@126.com

*通信作者 赵双平, 男, 主治医师, 本科, 主要研究方向为急性白血病。E-mail: cat19670404@163.com

significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of complement C3, hemoglobin, and Serum Albumin in two groups were significantly increased, but the levels of serum cystatin C in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factor levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinkui Shenqi Pills combined with Tacrolimus Capsules and Methylprednisolone Tablets has clinical curative effect in treatment of lupus nephritis, can protect renal function, and improve serum factor level, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Jinkui Shenqi Pills; Tacrolimus Capsules; Methylprednisolone Tablets; lupus nephritis; renal function; serum factor level

狼疮性肾炎是指系统性红斑狼疮累及肾脏所导致的炎症性自身免疫性疾病,其临床表现为管型尿、血尿、蛋白尿,严重者可导致肾功能衰竭。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮常见的并发症,且发作反复,严重影响患者的身心健康^[1]。目前临床上主要采用环磷酰胺联合甲泼尼龙作为一线治疗方案,但临床上发现环磷酰胺随着剂量增加,疗效与毒性也随着增加,且易导致病情反复,继发性感染等一系列问题。甲泼尼龙是治疗狼疮性肾炎的常用药物,可以抑制炎症介质的形成,减轻炎症反应,缓解肾小球纤维化进行,有效改善狼疮性肾炎的症状,改善肾功能^[2]。他克莫司作为一种强力的新型免疫抑制剂,不仅在器官移植中发挥较好的疗效,也在许多自身免疫性疾病中也发挥着积极作用^[3]。金匱肾气丸具有温补肾阳、化气行水的功效^[4],故本研究选取在三亚市人民医院确诊并接受治疗的98例狼疮性肾炎患者为研究对象,旨在探讨金匱肾气丸联合他克莫司胶囊和甲泼尼龙片的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年2月—2018年2月在三亚市人民医院确诊并接受治疗的98例狼疮性肾炎患者为研究对象。其中男39例,女59例;年龄21~48岁,平均年龄(40.81 ± 2.13)岁;病程3~40个月,平均病程(13.16 ± 3.92)个月;肾活检病理类型III型19例,IV型58例,V型21例。

纳入标准:(1)所有患者均符合风湿病协会制定的狼疮性肾炎和系统性红斑狼疮标准^[5],(2)无心、肝、肾等重大器官缺陷,(3)近3个月内未使用细胞毒或环孢素等药物治疗,(4)所有患者或家属对本研究知情同意,并签订知情同意书。

排除标准:(1)由其他自身免疫性疾病或糖尿病引起的继发性肾功能不全,(2)对本研究使用的药物过敏者,(3)临床数据不完整,患者治疗依从性差。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者采用数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各49例。其中对照组男19例,女30例,年龄23~45岁,平均年龄(39.81 ± 3.18)岁,病程4~38个月,平均病程(12.36 ± 4.25)个月,肾活检病理类型III型10例,IV型30例,V型9例;治疗组男20例,女29例,年龄21~48岁,平均年龄(40.23 ± 3.26)岁,病程3~40个月,平均病程(13.25 ± 4.11)个月,肾活检病理类型III型9例,IV型28例,V型12例。对两组患者的一般资料进行比较分析,不具有统计学差异,具有临床可比性。

对照组患者口服甲泼尼龙片(天津天药药业股份有限公司生产,规格4 mg/片,批号20141218、20160902),1 mg/(kg d),连续治疗4~8周后根据患者病情逐渐减少剂量;同时口服他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,规格0.5 mg/粒,批号20150210、20170115),初始剂量为2 mg/次,2次/d,间隔12 h餐后服用,血谷浓度维持在5~8 ng/mL,连续治疗4~8周后,维持期剂量为1 mg/次,2次/d,血谷浓度维持在2~5 ng/mL,期间若出现严重的并发症时则剂量减半,待并发症好转后恢复剂量。治疗组在对照组治疗的基础上口服金匱肾气丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,规格20 g/100粒,批号20150701、201601151205),5 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

完全缓解:症状、体征完全消失,系统性红斑狼疮活动指数(SLEDI)积分 ≤ 4 分,尿常规正常,尿蛋白定量 < 0.15 g/24 h,肾功恢复/保持正常,血清白蛋白正常,血液系统恢复/保持正常,持续3个月以上;部分缓解:症状、体征基本消失,SLEDI积分5~9分,尿蛋白/红细胞较治疗前减少 $\geq 50\%$,尿蛋白定量持续 < 1.0 g/24 h,肾功能恢复/接近正常,血清白蛋白正常,血液系统恢复/接近正常,持续3个月以上;有效:症状、体征明显好转,SLEDI

积分较治疗前下降,尿蛋白,红细胞较治疗前减少 $\geq 25\%$,尿蛋白定量 $1.0\sim 2.0\text{ g}/24\text{ h}$,肾功能、血清白蛋白较治疗前有改善,且持续3个月以上;无效:临床表现与实验室检查未达上述指标。

总有效率=(完全缓解+部分缓解+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肾功能指标 两组患者治疗前后进行尿常规检测,对两组患者的尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白定量等肾功能指标进行比较分析。

1.4.2 血清因子指标 两组患者治疗前后进行血常规检测,对两组患者的血清白蛋白、补体C3、血清胱抑素C、血红蛋白等血清因子指标进行比较分析。

1.5 不良反应观察

观察并记录两组患者治疗过程中出现的药物相关不良反应。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0处理数据,所有计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析,计量资料以例数、百分数表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者完全缓解15例,部分缓解20例,有效5例,总有效率为81.63%;治疗组患者完全缓解20例,部分缓解22例,有效4例,总有效率为93.87%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后,两组患者尿素氮、血肌酐、24 h尿蛋白定量水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后,治疗组患者肾功能指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后,两组患者补体C3、血红蛋白、血清白蛋白水平均显著升高,血清胱抑素C水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后,治疗组患者血清因子水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中,对照组发生血糖升高3例,白细胞下降2例,感染2例,肝肾功能异常2例,胃肠道不适2例,不良反应发生率为22.45%;治疗组发生血糖升高2例,白细胞下降1例,感染1例,胃肠道不适1例,不良反应发生率为10.20%。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

系统性红斑狼疮是一种多发于女性,累及多脏器的全身性自身免疫性结缔组织病,由于自身抗体相结合形成免疫复合物而沉积,导致皮肤、心、肺、关节、肾等多器官的损伤,而狼疮性肾炎则是系统性红斑狼疮累及肾脏导致的免疫复合物性的肾

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	15	20	5	9	81.63
治疗	49	20	22	4	3	93.87*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=49$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=49$)

组别	观察时间	尿素氮/(mmol L ⁻¹)	血肌酐/(μmol L ⁻¹)	24 h尿蛋白定量/g
对照	治疗前	9.81±1.90	122.07±11.09	4.26±1.21
	治疗后	7.52±0.91*	92.85±9.25*	1.33±0.25*
治疗	治疗前	10.1±1.25	125.13±10.08	4.36±1.30
	治疗后	5.23±0.75*▲	72.97±8.01*▲	0.82±0.19*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)Table 3 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	补体 C3/(mg L ⁻¹)	血红蛋白/(g L ⁻¹)	血清白蛋白/(g L ⁻¹)	血清胱抑素 C/(mg L ⁻¹)
对照	治疗前	446.34 ± 30.52	92.36 ± 7.15	91.23 ± 5.15	1.75 ± 0.07
	治疗后	784.47 ± 28.61*	108.56 ± 8.26*	100.78 ± 7.08*	1.30 ± 0.06*
治疗	治疗前	436.53 ± 29.44	93.12 ± 7.29	91.16 ± 6.13	1.77 ± 0.02
	治疗后	892.01 ± 20.30*▲	126.59 ± 8.22*▲	130.41 ± 8.10*▲	0.74 ± 0.04*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

炎,是系统性红斑狼疮的主要并发症和死亡原因^[7]。目前病因尚不能明确,但众多研究表明遗传缺陷、性激素异常、环境危险因子是导致其发病的主要因素,大多数学者认为其发病机制主要分为以下几个部分:(1) T 淋巴细胞减少, T 抑制细胞功能降低,辅助性 T 细胞参与激活 B 细胞;(2) B 细胞功能亢进,过度增生,产生大量的具有致病性的自身抗体;(3) 抗体与相应抗原形成免疫复合物,沉积在血管、关节、皮肤等部位,在补体的参与下,引发炎症甚至组织坏死;(4) 体内核小体增多或出现异常核小体,患者丧失自身组织耐受,产生抗体^[8]。

甲泼尼龙作为一种中效的肾上腺皮质激素,是治疗狼疮性肾炎的常用药物,能直接作用于 T 淋巴细胞,抑制炎症介质的形成,减轻炎症反应,抑制有害抗体的形成,从而有效改善狼疮性肾炎的症状,缓解肾小球纤维化进行,保护肾功能^[2]。他克莫司是一种新型的强效的 T 淋巴细胞活化抑制剂,对细胞及体液免疫的抑制作用是环孢素 A 的 10~100 倍,其作用机制为他克莫司与 FK 结合蛋白结合形成复合物,特异性抑制钙调神经磷酸酶的活性,抑制白细胞介素-2 (IL-2) 的转录水平和 T 细胞的激活,同时可以阻止嗜碱性细胞、肥大细胞释放组胺,抑制白细胞介素-4 (IL-4)、IL-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素 (IFN- γ) 等细胞因子的生成,并且他克莫司能阻止辅助性 T 细胞 (Th) 2 细胞分泌白细胞介素-10 (IL-10),进而抑制 B 细胞产生自身抗体,减轻自身免疫反应^[9]。研究表明他克莫司可以有效地降低狼疮性肾炎患者的血清胱抑素 C、血肌酐和尿素氮水平,保护患者的肾脏,更快地缓解患者的蛋白尿,安全性高,不良反应少^[10]。金匱肾气丸主要是由熟地黄、山药、茯苓、附子、桂枝、泽泻、山茱萸等组成,具有保肝护肾、调节免疫、调节钙磷代谢、抗肿瘤、抗衰老、降血糖血脂等多种药理作用^[11]。

本研究探讨金匱肾气丸联合甲泼尼龙和他克莫司对狼疮性肾炎的临床疗效,结果表明对照组患者的总有效率为 81.63%,而治疗组患者则高达 93.87%,两组之间具有显著差异 ($P < 0.05$),提示治疗的临床疗效更显著;两组患者均出现不同程度的不良反应,但治疗组患者的不良反应发生率仅为 10.20%,而对照组则高达 22.45%,组间比较差异显著 ($P < 0.05$),表明治疗组可以有效地缓解不良反应,安全性更高。

尿素氮是人体蛋白代谢的终末产物,但机体肾小球滤过率异常时其水平明显上升;血肌酐经肾小球滤过,不受尿量影响,可有效反映患者肾实质性损害情况^[12]。蛋白尿是狼疮性肾炎的主要临床表现,也是临床判断疾病活动性和疗效的参考指标之一^[13]。本研究中,治疗后,两组患者尿素氮、血肌酐、24 h 尿蛋白定量水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01);治疗后,治疗组肾功能指标水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

补体系统是连接先天性免疫和获得性免疫的桥梁,人体中 C3 是补体系统中含量最高,同时也是补体激活途径的中心成分,活化的 C3 片段可刺激机体清除病原体^[14]。血清胱抑素 C 是一种内源性标志物,可有效反映肾小球滤过率,评价患者肾脏功能^[15]。本研究中,治疗后,两组患者补体 C3、血红蛋白、血清白蛋白水平均显著升高,血清胱抑素 C 水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者的血清因子水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述,金匱肾气丸联合甲泼尼龙片和他克莫司胶囊治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效,可保护肾功能,改善血清因子水平,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄娟, 吴金玉, 王蝶. 狼疮性肾炎的中医药研究进展 [J]. 大众科技, 2017, 19(5): 62-64, 82.
- [2] 张杏珍, 周志宏. 他克莫司联合甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎的疗效分析及安全性评价 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1342-1344.
- [3] 卢艳. 他克莫司治疗难治性狼疮性肾炎的近期疗效及1年随访观察 [J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(1): 167-169.
- [4] 付正丰, 龚明, 苗家伟, 等. 金匱肾气丸温补肾阳药理作用的实验研究 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 1111-1114.
- [5] 何庆南. 狼疮性肾炎的诊断与治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(9): 640-642.
- [6] 中华中医药学会肾病分会. 狼疮肾炎的诊治、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(2): 9-10.
- [7] 吴传容. 中西医结合治疗活动性狼疮性肾炎的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [8] 董雅倩, 卢宪媛, 唐澜, 等. 狼疮性肾炎发病机制、生物标志物及治疗现状研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(10): 1605-1609.
- [9] 刘笑芬. 他克莫司治疗狼疮性肾炎的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(5): 46-47.
- [10] 吴鑫洪, 郑寿浩, 丁国明, 等. 他克莫司对狼疮性肾炎血清胱抑素 C、血肌酐及尿素氮的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(8): 1499-1501.
- [11] 刘铭, 马晖, 富晓旭, 等. 金匱肾气丸治疗肾脏疾病的临床应用及实验研究概况 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(11): 186-187.
- [12] 朱利, 程秦娣, 李旭东. 慢性肾小球肾炎患者血浆内皮素、血尿素氮及肌酐的测定 [J]. 西安医科大学学报, 1998, 19(2): 270-271.
- [13] 钟翔, 李欣忆, 张萍, 等. 狼疮性肾炎蛋白尿水平与肾小球病理改变的关系 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(5): 407-411.
- [14] 郭珍. 自身免疫性疾病患者血清补体 C3 检测的临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(6): 762-763, 768.
- [15] 李海英, 左灿, 王艳兰, 等. 血清胱抑素 C 及同型半胱氨酸和视黄醇结合蛋白联合检测在狼疮性肾炎诊断中的意义 [J]. 广东医学, 2014, 35(6): 864-866.