

复方肾炎片联合来氟米特和泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床研究

罗 贞¹, 史添立¹, 肖 蕊²

1. 海口市人民医院 肾病风湿科, 海南 海口 570208

2. 湖南旺旺医院 肾内科, 湖南 长沙 410000

摘要: **目的** 探讨复方肾炎片联合来氟米特和泼尼松治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2015年6月在海口市人民医院接受治疗的LN患者84例,根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组口服醋酸泼尼松片,1 mg/(kg·d),2个月后逐渐减至10 mg/d;同时口服来氟米特片,20 mg/d。治疗组在对照基础上口服复方肾炎片,3片/次,3次/d。两组患者均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,比较治疗前后两组患者各项血肌酐(Scr)、24 h尿蛋白定量(24 h Upro)、红细胞(RBC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血浆白蛋白(Alb)、红细胞沉降率(ESR)和补体C3情况以及SLEDAI积分变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.43%、90.48%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者Scr、24 h Upro、RBC计数、 β_2 -MG、ESR水平均较治疗前显著降低,Alb和C3水平显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者SLEDAI积分均明显降低($P < 0.05$),治疗组患者SLEDAI积分比对照组降低更显著($P < 0.05$)。对照组和治疗组的不良反应发生率分别为26.19%、9.52%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方肾炎片联合来氟米特、泼尼松治疗LN效果显著,可明显提高临床缓解率,且不良反应发生率低,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方肾炎片;来氟米特片;泼尼松片;狼疮性肾炎;24 h尿蛋白定量; β_2 -微球蛋白;红细胞沉降率;SLEDAI积分
中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)09-1447-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.030

Clinical study on Compound Shenyan Tablets combined with leflunomide and prednisone in treatment of lupus nephritis

LUO Zhen¹, SHI Tian-li¹, XIAO Rui²

1. Department of Rheumatism of Renal Disease, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

2. Department of Nephrology, Hunan Want Want Hospital, Changsha 410000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Shenyan Tablets combined with leflunomide and prednisone in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (84 cases) with lupus nephritis in Haikou People's Hospital from January 2015 to June 2015 were divided into control and treatment groups according to different treatments, and each group had 42 cases. The patients in the control group were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets, 1 mg/(kg·d), the dosage was gradually reduced to 10 mg/d after two months. And they were *po* administered with Leflunomide Tablets, 20 mg/d. The patients in the treatment group were *po* administered with Compound Shenyan Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. The patients in two groups were treated for six months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Scr, 24 h Upro, RBC, β_2 -MG, Alb, ESR, and C3 levels, and SLEDAI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacy in the treatment group (90.48%) was higher than that (71.43%) of the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, levels of Scr, 24 h Upro, RBC, β_2 -MG, and ESR in two groups were significantly decreased, but levels of Alb and C3 were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SLEDAI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), which were significantly better in the treatment group than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in

收稿日期: 2016-04-19

作者简介: 罗 贞(1982—),女,本科,主治医师,研究方向为肾病风湿。Tel: 15120757221 E-mail: luozly@163.com

the control and treatment groups were 26.19% and 9.52%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Compound Shenyan Tablets combined with leflunomide and prednisone has clinical curative effect in treatment of lupus nephritis, can significantly improve the clinical remission rate with a low incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Shenyan Tablets; Prednisone Acetate Tablets; Leflunomide Tablets; lupus nephritis; 24 h Upro; β_2 -MG; ESR; SLEDAI scores

狼疮性肾炎是因系统性红斑狼疮累及肾脏而导致的一种免疫复合物肾炎,是系统性红斑狼疮的主要并发症和死亡原因。临床上狼疮性肾炎以发热、皮肤黏膜损伤、关节炎、肾功能异常等为主要表现,其具有治疗周期长、易复发、预后差等特点,严重者可导致死亡,因此,需要采取积极有效的治疗措施^[1]。目前临床上以控制狼疮性肾炎活动,减少蛋白尿,延缓肾脏组织纤维化进展为主要治疗原则,并多采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗^[2]。来氟米特是一种新型、低毒性的具有抑制细胞增殖和免疫抑制的异噁唑类药物,可减轻肾间质纤维化^[3]。泼尼松具有减轻急性炎症渗出,稳定溶酶体膜,减少纤维蛋白沉着,降低毛细血管通透性,减少尿蛋白漏出等作用^[4]。复方肾炎片具有活血化瘀、利尿消肿的作用^[5]。本研究对狼疮性肾炎患者采用复方肾炎片联合来氟米特、泼尼松进行治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 1 月—2015 年 6 月在海口市人民医院接受治疗的 84 例狼疮性肾炎患者,所有患者均符合狼疮性肾炎诊断标准^[6],其中男 41 例,女 43 例;年龄 15~65 岁,平均年龄 (35.69 ± 2.31) 岁;病程 2~36 个月,平均病程 (16.62 ± 1.54) 个月。

排除标准:伴有狼疮脑病者;近期应用过糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗者;伴有重要器官衰竭者;妊娠及哺乳期妇女;对本研究药物过敏者;伴有精神障碍及不配合治疗者;未签署知情协议书者。

1.2 药物

醋酸泼尼松片由浙江仙琚制药股份有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 20121220;来氟米特片由长征-欣凯制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 121125;复方肾炎片由西安恒生堂制药有限公司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 121216。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各 42 例。其中对照组男 21 例,女 21 例;年龄

16~65 岁,平均年龄 (35.65 ± 2.27) 岁;病程 4~35 个月,平均病程 (16.55 ± 1.41) 个月;狼疮性肾炎 III 型 14 例,IV 型 13 例,V 型 11 例,III+V 型 3 例,IV+V 型 1 例。治疗组男 20 例,女 22 例;年龄 15~65 岁,平均年龄 (35.63 ± 2.25) 岁;病程 2~36 个月,平均病程 (16.58 ± 1.43) 个月;狼疮性肾炎 III 型 16 例,IV 型 11 例,V 型 10 例,III+V 型 3 例,IV+V 型 2 例。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服醋酸泼尼松片,1 mg/(kg·d),2 个月后逐渐减至 10 mg/d;同时口服来氟米特片,2 片/次,1 次/d。治疗组在对照基础上口服复方肾炎片,3 片/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效评价^[7]

完全缓解:临床症状消失,血肌酐 (Scr) 正常,血浆白蛋白水平 (Alb) >30 g/L,24 h 尿蛋白定量 (24 h Upro) <0.3 g。显著缓解:24 h Upro <1.5 g,Scr 下降,Alb 水平较前显著升高,临床症状消失,但仍小于 30 g/L。部分缓解:24 h Upro 较前下降 50% 以上,Scr 稳定,Alb 水平较前升高,临床症状消失,但仍小于 30 g/L。无效:肾功能恶化,临床症状无改善,24 h Upro 无变化。

总有效率=(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

采用尿液化学分析仪检测两组尿红细胞 (RBC)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 和 24 h Upro;采用全自动生化分析仪测定两组 Alb、Scr;采用免疫化学比浊法检测两组患者治疗前后补体 C3 情况;采用电脑动态血沉仪测定红细胞沉降率 (ESR)。

对两组患者治疗前后狼疮疾病活动指数 (SLEDAI) 积分变化进行比较^[8],其中对包括关节炎、肌炎、皮疹、胸膜炎、管型尿、血尿、蛋白尿、脓尿、发热、血小板减少、白细胞减少、器质性脑病、视觉障碍、颅神经病变、狼疮性头痛、脑血管意外等方面进行判断,0~4 分为基本无活动;5~9 分为轻度活动;10~14 分为中度活动; ≥ 15 分为重

度活动。

1.6 不良反应

对两组在治疗过程中可能出现的头晕头痛、恶心呕吐、腹泻和皮疹等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计学处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 8 例, 显著缓解 10

例, 部分缓解 12 例, 无效 12 例, 总有效率为 71.43%; 治疗组完全缓解 10 例, 显著缓解 16 例, 部分缓解 12 例, 无效 4 例, 总有效率为 90.48%, 两组患者总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肾功能和尿指标比较

治疗前, 两组患者肾功能和尿指标差异均无统计学意义。治疗后, 两组患者 Scr、24 h Upro、RBC 计数、 β_2 -MG、ESR 均显著降低, Alb、C3 均升高, 同组治疗前后差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	显著缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	8	10	12	12	71.43
治疗	42	10	16	12	4	90.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者肾功能和尿指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 2 Comparison on renal function and urine indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	24 h Upro/g	RBC/个	β_2 -MG/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Alb/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ESR/($\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$)	C3/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	120.37 $\pm$ 7.91	3.45 $\pm$ 1.33	22.45 $\pm$ 4.34	3.15 $\pm$ 0.44	20.51 $\pm$ 6.55	43.37 $\pm$ 9.77	0.33 $\pm$ 0.14
	治疗后	106.84 $\pm$ 5.73*	1.27 $\pm$ 0.28*	9.13 $\pm$ 1.28*	1.91 $\pm$ 0.37*	29.48 $\pm$ 5.45*	25.76 $\pm$ 7.74*	0.76 $\pm$ 0.15*
治疗	治疗前	120.26 $\pm$ 7.86	3.43 $\pm$ 1.34	22.43 $\pm$ 4.32	3.18 $\pm$ 0.47	20.47 $\pm$ 6.53	43.35 $\pm$ 9.74	0.31 $\pm$ 0.12
	治疗后	92.42 $\pm$ 5.46* [▲]	0.53 $\pm$ 0.24* [▲]	5.15 $\pm$ 1.26* [▲]	1.15 $\pm$ 0.26* [▲]	32.64 $\pm$ 5.72* [▲]	21.25 $\pm$ 7.63* [▲]	1.08 $\pm$ 0.17* [▲]

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

2.3 两组患者治疗前后 SLEDAI 积分比较

治疗后, 两组患者 SLEDAI 积分明显较同组治疗前降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组患者 SLEDAI 积分降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者 SLEDAI 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on SLEDAI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SLEDAI 积分/分	
		治疗前	治疗后
对照	42	19.64 $\pm$ 5.32	8.42 $\pm$ 1.45*
治疗	42	19.67 $\pm$ 5.38	5.26 $\pm$ 1.35* [▲]

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

2.4 不良反应发生情况

治疗组出现肝损伤、皮疹、腹泻、白细胞减少等反应各 1 例, 不良反应发生率为 9.52%; 对照组出现皮疹 2 例、肝损伤 2 例、恶心呕吐 1 例、头晕头痛 1 例、腹泻 2 例、白细胞减少 3 例, 不良反应发生率为 26.19%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

狼疮性肾病是指系统性红斑狼疮合并双肾不同病理类型的免疫性损害, 同时伴有明显肾脏损害临床表现的一种疾病, 为系统性红斑狼疮的主要并发症和死亡原因。其发病与免疫复合物形成、免疫细胞和细胞因子等免疫异常有关。目前临床上对狼疮性肾炎的治疗主要以控制狼疮性肾炎活动, 减少尿蛋白, 保护肾脏功能, 延缓肾脏组织纤维化的进展

为治疗原则^[2]。

来氟米特是新型、低毒的异噻唑类免疫调节剂，具有抑制细胞增殖和免疫抑制的作用。来氟米特可抑制二氢乳酸脱氢酶活性和嘧啶的从头合成，从而抑制B细胞增殖，减少抗体生成；同时具有抑制酪氨酸激酶活性作用，进而阻断细胞信号传导过程；以及具有抑制外周血树突状细胞的成熟分化，进而抑制抗原递呈；来氟米特的活性代谢物质具有抑制肾间质成纤维细胞增殖，抑制I、IV型胶原合成，并可抑制受损的肾小管间质TGF- β 1的表达，使其聚集减少，减轻肾间质纤维化等作用^[3]。泼尼松属于中效糖皮质激素类药物，能减轻急性炎症时的渗出、稳定溶酶体膜、减少纤维蛋白沉着，降低毛细血管通透性而减少尿蛋白漏出。此外，泼尼松尚可抑制慢性炎症中的增生反应，降低成纤维细胞活性，减轻组织修复所致的纤维化^[4]。

复方肾炎片是由丹参、山楂、益母草、茯苓、芦根、黄芪、茜草、车前子、半枝莲、黄芩、牵牛子、蒲黄、白茅根、菟丝子及黄精等中药制成的中药制剂。制剂中丹参具有清除肾脏中活性氧、保护肾脏血管内皮细胞、抑制血小板聚集及改善微循环等作用；黄芪具有降低尿蛋白等作用；黄芩具有减轻炎症反应、氧化应激和延缓肾小球动脉硬化等作用；白茅根具有缓解血管痉挛，增加肾血流量和率过滤的作用；茯苓起渗湿利尿、健脾益肾等作用；牵牛子、车前子具有清热利湿和泻水消肿等作用；芦根具有清热利水、生津除烦等作用；黄精具有补脾益气、滋肾润肺等作用；茜草、半枝莲、益母草具有清热解毒、活血化瘀、利尿消肿等功效^[9]；蒲黄具有清热、利尿、消肿等功效；菟丝子具有补气固表、补肾益精等功效；山楂起补肾补血的作用。诸药合用起着活血化瘀、利尿消肿的作用^[6]。本研究对狼疮性肾炎患者采用复方肾炎片联合来氟米特、泼尼松进行治疗，取得了满意的疗效。

24 h Upro、RBC、Scr、C3 和 ESR 等指标可有效反映患者肾功能情况。 β 2-MG 基本上在近端肾小管被重吸收和分解，其尿中水平升高可提示肾小管重吸收功能不全^[10]。本研究结果显示，对照组与治疗组的总有效率为 71.43% 和 90.48%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 24 h

Upro、尿 β 2-MG、尿 RBC 计数、Scr、Alb、ESR、C3 均较治疗前明显改善，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 SLEDAI 积分明显较同组治疗前降低，且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。对照组与治疗组的不良反应发生率分别为 26.19% 和 9.52%，两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明复方肾炎片联合来氟米特、泼尼松治疗狼疮性肾炎效果确切。本研究中并未纳入重度增生型及肾间质纤维化超过 40% 的狼疮肾炎患者，对此类病人是否具有显著的疗效尚不明确。

综上所述，复方肾炎片联合来氟米特、泼尼松治疗狼疮性肾炎效果显著，可明显提高临床缓解率，且不良反应发生率低，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 黎磊石, 刘志红. 狼疮性肾炎的病理形态发病机制及治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(6): 494-496.
- [2] 叶彬娴, 倪兆慧. 狼疮性肾炎的治疗现状及进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(2): 167-169.
- [3] 郭玉芹, 赵卫红. 来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1266-1269.
- [4] 郝满良, 甄大玲, 单玉姣, 等. 糖皮质激素抗炎替代品药理作用的研究 [J]. 河北农业大学学报, 2004, 27(3): 97-100.
- [5] 刘雪梅, 肖敬华, 王延萍, 等. 复方肾炎片治疗慢性肾脏病蛋白尿疗效分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(6): 1351.
- [6] 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.
- [7] 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: 163-167.
- [8] Bornbardi C, Gladman D D, Urowitz M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE [J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6): 630-640.
- [9] 张雪, 宋玉琴, 杨雨婷, 等. 益母草活血化癥化学成分与药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 214-217.
- [10] 周天龙. β 2 微球蛋白的检测及临床意义 [J]. 中华现代临床医学杂志, 2007, 5(8): 718-719.