

百令胶囊联合他克莫司治疗狼疮性肾炎的临床研究

王晓阳¹, 王广洁², 张晓雪¹, 宫亚楠¹, 李炎生¹, 马爽¹, 肖静¹, 赵占正¹

1. 郑州大学第一附属医院 肾脏病医院, 河南 郑州 450052

2. 河南中医药大学第三附属医院 超声科, 河南 郑州 450008

摘要: **目的** 探讨百令胶囊联合他克莫司治疗狼疮性肾炎的临床疗效。**方法** 选取郑州大学第一附属医院 2014 年 9 月—2016 年 2 月收治的狼疮性肾炎患者 118 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 59 例。对照组患者空腹口服他克莫司胶囊, 初始剂量为 0.1 mg/(kg·d), 2 次/d, 治疗 3 d 后维持血药浓度 5~15 µg/L。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊, 1 g/次, 3 次/d。两组患者均持续治疗 12 个月。比较两组患者治疗前后临床疗效、SLEDAI 评分、血尿指标和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 69.49%、88.14%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 6、12 个月, 两组系统性狼疮性疾病活动度 (SLEDAI) 评分均较同组治疗前明显降低 ($P<0.05$); 且治疗 6、12 个月治疗组患者 SLEDAI 评分明显低于同期对照组 ($P<0.05$)。治疗 6、12 个月, 两组患者白蛋白 (ALB) 和补体 C3 均较治疗前明显升高 ($P<0.05$), 血肌酐 (Scr)、24 h 尿蛋白定量 (TP/24 h) 和尿红细胞 (RBC) 水平比治疗前显著降低 ($P<0.05$); 与治疗 6 个月相比, 治疗 12 个月两组患者 ALB、C3、Scr、TP/24 h 和 RBC 水平均明显改善 ($P<0.05$); 且治疗 6、12 个月治疗组患者 ALB、TP/24 h 和 RBC 水平明显优于同期对照组 ($P<0.05$); 治疗 12 个月后治疗组患者血 C3 水平显著高于同期对照组 ($P<0.05$)。治疗期间对照组不良反应发生率为 47.46%, 显著高于治疗组的 27.12%, 两组不良反应比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 百令胶囊联合他克莫司可能有效提高狼疮性肾炎的临床治疗效果, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 百令胶囊; 他克莫司胶囊; 狼疮性肾炎; 系统性狼疮性疾病活动度; 血肌酐; 24 h 尿蛋白定量**中图分类号:** R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1065-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.024

Clinical study on Bailing Capsules combined with tacrolimus in treatment of lupus nephritis

WANG Xiao-yang¹, WANG Guang-jie², ZHANG Xiao-xue¹, GONG Ya-nan¹, LI Yan-sheng¹, MA Shuang¹, XIAO Jing¹, ZHAO Zhan-zheng¹

1. Nephrology Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Ultrasound, Third Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical curative effect of Bailing Capsules combined with tacrolimus in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (118 cases) with lupus nephritis in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from November 2014 to February 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 59 cases. Patients in the control group were fasting *po* administered with Tacrolimus Capsules, the initial dosage was 0.1 mg/(kg·d), twice daily, the blood concentration was maintained at 5 — 15 µg/L after treatment for 3 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Bailing Capsules on the basis of the control group, 1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, clinical efficacy, SLEDAI scores, hematuria index, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 69.49% and 88.14%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 months, the SLEDAI scores in two groups significantly decreased ($P < 0.05$). And the SLEDAI scores in treatment group were significantly lower than those in the same period in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 6 and 12 months, the ALB and C3 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), while Scr, TP/24 h and RBC levels were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with those after treatment for 6 months, ALB, C3, Scr, TP/24 h and RBC levels in two groups were significantly improved after treatment for 12 months ($P < 0.05$). And after

收稿日期: 2017-02-28

作者简介: 王晓阳 (1982—), 男, 博士, 主治医师, 研究方向是狼疮性肾炎。Tel: 18739939677 E-mail: henanwang111@163.com

treatment for 6 and 12 months, ALB, TP/24 h and RBC levels in the treatment group were significantly better than those in the same period in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 12 months, C3 levels in the treatment group were significantly higher than those in the same period in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the adverse reaction rate in the control group was 47.46%, which were significantly higher than 27.12% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Bailing Capsules combined with tacrolimus can effectively improve the clinical therapeutic effect in treatment of lupus nephritis, which has a certain clinical application value.

Key words: Bailing Capsules; Tacrolimus Capsules; lupus nephritis; SLEDAI; Scr; TP/24 h

系统性红斑狼疮是由于自身免疫异常所致的炎症性、弥漫性结缔组织疾病,累及肾脏则可出现以发热、溃疡、关节炎、红疹以及肾功能损害为主要临床表现的狼疮性肾炎,是临床较为常见的继发性肾病。目前对于狼疮性肾炎的临床治疗主要以控制狼疮活动、保护肾功能以及改善临床症状为主要目的,但并不能达到治愈的效果,并且常用激素联合免疫抑制剂的治疗方案,虽然临床疗效显著,但毒副作用较大,且感染率、复发率较高,因此并不是治疗狼疮性肾炎的优选治疗方案^[1-4]。百令胶囊是以冬虫夏草菌丝体干粉为主要成分的中成药,具有秘精益气,专补命门的功效。临床研究认为百令胶囊具有调节免疫力、减少蛋白尿以及抑制感染发生的功效^[5]。他克莫司作为钙调节蛋白抑制药,具有较强的免疫抑制作用,目前广泛用于治疗和预防器官移植术后的免疫排斥反应中^[6]。本研究采用他克莫司联合百令胶囊治疗新发狼疮性肾炎,旨在为临床治疗狼疮性肾炎提供优化的治疗方案。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取郑州大学第一附属医院 2014 年 9 月—2016 年 2 月收治的 118 例狼疮性肾炎患者作为研究对象,年龄 19~59 岁,男 20 例,女 98 例,病程 2~37 个月,肾活检病理类型:Ⅲ型 19 例,Ⅳ型 81 例,Ⅴ型 18 例。

1.2 纳入标准

(1) 符合系统性红斑狼疮国际临床合作组制定的系统性红斑狼疮分类标准^[7]; (2) 肾病理活检证实,或临床检查表现出不同程度的肾脏损害,如血尿、蛋白尿、管型尿、肾功能损害等; (3) 首次确诊,年龄 18~60 岁; (4) 经伦理委员会审核批准,由患者自愿参与本次研究,并签署知情同意书; (5) 持续治疗时间 > 12 个月。

1.3 排除标准

(1) 狼疮活动指数 < 5 分者; (2) 伴有尚未控制

的严重感染者; (3) 血常规检查白细胞计数 $< 3.0 \times 10^9/L$ 或 (和) 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 者; (4) 近 3 个月内有免疫抑制剂药物治疗史者; (5) 合并有心、肺、肝等气管功能损伤或功能不全以及其他免疫性疾病者; (6) 妊娠及哺乳期妇女; (7) 对研究中所用药物的禁忌者或过敏者。

1.4 药物

百令胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 20140516、20150304; 他克莫司胶囊由国药集团川抗制药有限公司生产,规格 5 mg/粒,产品批号 20140428、20150211。

1.5 分组及治疗方法

将上述 118 例狼疮性肾炎患者随机分为对照组和治疗组,每组各 59 例。其中对照组男 9 例,女 50 例; 年龄 19~57 岁,平均年龄 (29.96 ± 8.02) 岁; 病程 3~37 个月,平均病程 (22.03 ± 12.08) 个月; 肾活检病理类型: Ⅲ型 10 例,Ⅳ型 42 例,Ⅴ型 7 例。治疗组患者男 11 例,女 48 例; 年龄 20~59 岁,平均年龄 (31.39 ± 7.84) 岁; 病程 2~35 个月,平均病程 (20.59 ± 12.13) 个月; 肾活检病理类型: Ⅲ型 9 例,Ⅳ型 39 例,Ⅴ型 11 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者空腹口服他克莫司胶囊,初始剂量为 $0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 2 次/d, 治疗 3 d 后检测血药浓度,维持在 $5 \sim 15 \mu\text{g}/L$,并根据血药浓度调整服用剂量。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊,1 g/次,3 次/d。两组患者均持续治疗 12 个月。

1.6 临床疗效判定标准^[8]

完全缓解: 24 h 尿蛋白定量 (TP) $< 0.4 \text{ g}$, 白蛋白 (Alb) $> 35 \text{ g}/L$, 血肌酐 (Scr) 正常或较治疗前升高 15% 以上; 部分缓解: Alb $\geq 30 \text{ g}/L$, 尿红细胞 (RBC)、TP 较治疗前改善 50% 以上, Scr 正常或较治疗前升高 15%; 未缓解: Alb $< 30 \text{ g}/L$, Scr 无好转或较治疗前升高 15%。

总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 系统性狼疮性疾病活动度 (SLEDAI) [7] 根据患者近 10 d 是否出现癫痫、精神症状、器质性脑病、视觉受损、颅神经异常 (上述 5 项 8 分)、狼疮性头痛、脑血管意外、脉管炎、关节炎、肌炎、管型尿、血尿、蛋白尿、脓尿 (上述 9 项 4 分)、脱发、新发皮疹、黏膜溃疡、胸膜炎 (上述 4 项 2 分)、发热、血小板降低以及白细胞减少 (上述 3 项 1 分) 共 21 项症状进行评分, 总分 >4 分即为活动, $5\sim 9$ 分为轻度活动, $10\sim 14$ 分为中度活动, ≥ 15 分为重度活动。

1.7.2 实验室检查 抗 ds-DNA 抗体采用酶联免疫吸附法检测, 补体 C3 采用免疫比浊法检测分析治疗前后 Alb、Scr、抗 ds-DNA 抗体、补体 C3、TP、RBC 等各项指标。

1.8 不良反应

观察并记录两组患者可能出现的心脏、血液和淋巴系统、神经系统和眼部异常等不良反应情况。

1.9 统计学方法

将所得数据录入 SPSS 17.0 软件进行统计分析。组间计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 组间计数资料比较采用 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 24 例, 部分缓解 17 例, 未缓解 18 例, 总有效率为 69.49%; 治疗组

患者完全缓解 38 例, 部分缓解 14 例, 未缓解 7 例, 总有效率为 88.14%, 两组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 SLEDAI 评分比较

治疗 6、12 个月, 两组 SLEDAI 评分均较同组治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗 6、12 个月治疗组患者 SLEDAI 评分明显低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血尿指标比较

治疗 6、12 个月, 两组患者 Alb 和补体 C3 均较治疗前明显升高, Scr、TP 和 RBC 水平比治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与治疗 6 个月相比, 治疗 12 个月两组患者 Alb、补体 C3、Scr、TP 和 RBC 水平均明显改善, 同组治疗 6、12 个月比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗 6、12 个月治疗组患者 Alb、TP 和 RBC 水平明显优于同期对照组, 治疗 12 个月治疗组患者血补体 C3 水平显著高于同期对照组, 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

治疗期间对照组共发生感染 20 例, 胃肠道不适 6 例, 糖代谢异常 2 例, 不良反应发生率为 47.46%; 治疗组发生感染 14 例, 胃肠道不适 2 例, 不良反应发生率为 27.12%, 两组不良反应比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	未缓解/例	总有效率/%
对照	59	24	17	18	69.49
治疗	59	38	14	7	88.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 SLEDAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SLEDAI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SLEDAI 评分/分		
		治疗前/分	治疗 6 个月/分	治疗 12 个月/分
对照	59	17.06 $\pm$ 5.36	13.24 $\pm$ 3.02*	5.11 $\pm$ 2.15* [△]
治疗	59	16.57 $\pm$ 4.29	9.17 $\pm$ 2.56* [▲]	2.98 $\pm$ 1.03* ^{△▲}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗 6 个月比较: [△] $P < 0.05$; 与同期对照组比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ vs the same group after treatment for 6 months; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 3 两组患者血尿指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 59$)Table 3 Comparison on hematuria index between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 59$)

组别	观察时间	Alb/(g·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	C3(g·L ⁻¹)	TP/(g·24 h ⁻¹)	RBC/μL	抗 ds-DNA 抗体阳性/例
对照	治疗前	26.05±10.38	68.89±35.72	0.60±0.21	1.60±0.81	146.34±68.52	40
	治疗 6 个月	30.64±10.56*	66.72±32.11*	0.68±0.20*	1.31±0.50*	122.14±61.13*	36
	治疗 12 个月	36.27±10.86* [△]	64.99±33.75* [△]	0.72±0.23* [△]	1.07±0.92* [△]	102.69±58.06* [△]	32
治疗	治疗前	25.89±11.23	69.02±33.14	0.58±0.17	1.65±0.75	142.07±71.08	42
	治疗 6 个月	37.15±11.34* [▲]	66.54±30.14*	0.69±0.21*	1.19±0.52* [▲]	82.96±54.33* [▲]	36
	治疗 12 个月	42.98±11.87* ^{△▲}	62.27±31.01* [△]	0.87±0.26* ^{△▲}	0.78±0.22* ^{△▲}	66.91±42.48* ^{△▲}	30

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗 6 个月后比较: $\Delta P < 0.05$; 与同期对照组比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs the same group after treatment for 6 months; $\Delta P < 0.05$ vs control group in the same period

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	感染/例	胃肠道不适/例	糖代谢异常/例	发生率/%
对照	59	20	6	2	47.46
治疗	59	14	2	0	27.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

系统性红斑狼疮是可影响全身多脏器损害的自身免疫性疾病, 其中狼疮性肾炎则是其累及肾脏较为常见疾病, 发病率可高达 35%~90%。在狼疮性肾炎病情的发展过程中, 狼疮的活动度与病情有着密切的关系, 也可使病变类型发生转化, 严重者可转化为肾小球硬化, 甚者可导致肾功能衰竭, 这也是引致患者死亡的重要原因。因此在狼疮性肾炎的临床治疗方面, 除了有效抑制狼疮活动度、改善临床症状外, 提高患者自身免疫力以及保护肾脏功能成为治疗的重要方面。

他克莫司是大环内酯类强效免疫抑制剂, 研究表明^[9], 他克莫司的免疫抑制作用与环孢素 A 相比大大增加, 因此在临床应用时也显著降低了其剂量, 另一方面也降低了免疫抑制剂对肝功能的损害以及多发等其他副作用的产生。虽然他克莫司确切的分子作用机制尚不明确, 但大量的科学研究表明^[10], 他克莫司能抑制 T 细胞刺激后信号传递中的钙依赖现象, 并在抑制白介素-1、4、9、10 等多种细胞因子的产生和白介素-2 受体的表达方面具有促进作用。相关分子研究显示^[11], 他克莫司强大免疫抑制剂作用的发挥主要是通过与其内源性细胞内受体相结合, 抑制胞浆内磷酸酶神经钙蛋白活性, 阻断白介素-2 的转录以及抑制 T 细胞的活化而成。且他克莫

司还与干扰转化生长因子- $\beta 1$ 的表达有着密切的关系, 因此在促进纤维蛋白的形成和平滑肌细胞的增生方面有着一定的作用, 这也是他克莫司应用在移植术后可降低其慢性排斥反应的原因。在治疗狼疮性肾炎方面, 大量临床研究表明他克莫司可有效迅速的降低狼疮性肾炎患者的尿蛋白水平、使血清白蛋白水平迅速升高, 同时降低自身抗体水平和 SLEDAI 评分^[8-11], 但为进一步提高临床疗效, 临床多将他克莫司与糖皮质激素或其他免疫抑制剂联合使用, 虽然大大提高了狼疮性肾炎临床症状及相关血尿指标的改善, 但由于药物所引发的毒副作用或不良反应也随之增加^[11-12]。百令胶囊是以冬虫夏草菌丝体为主要原料, 以腺苷、虫草素、蛋白质、多种氨基酸等为主要成分的中成药, 在长期的临床应用中表现出了较强的免疫调节、促肾小管上皮细胞修复、肾小管萎缩和间质纤维化抑制等作用^[13-14]。肾脏疾病的临床研究表明, 百令胶囊还可改善肾脏的微循环、减少微血管病的发生, 并对减少尿蛋白的排出有着积极的作用, 因此近年来百令胶囊被广泛应用于肾功能保护的治疗中^[15]。

补体 C3、抗 ds-DNA 抗体是参与系统性红斑狼疮脏器损害的主要免疫因子, 研究表明, 当脏器受到系统性红斑狼疮累及时, 补体 C3 可高强度的沉积于系膜区和毛细血管壁上, 而血清中抗 ds-DNA

抗体水平表现出与脏器损害严重程度呈正相关的特点。而血 Alb、Scr 水平以及尿 TP、RBC 水平则是直接反应肾脏功能水平的常用临床检测指标,临床研究表面,伴有肾功能受损的患者其 ALB、Scr 水平以及尿 TP、RBC 水平与正常肾功能人群相比均存在明显差异。

本研究通过对他克莫司单独应用和联合百令胶囊应用治疗狼疮性肾炎的临床疗效观察发现,两组患者治疗后近期的狼疮性肾炎临床症状和相关血尿检测指标方面均具有显著的改善,且在 SLEDAI 评分、血 C3、ALB 水平以及尿 TP/24 h 和 RBC 水平方面,他克莫司联合百令胶囊的治疗效果更加显著,且治疗过程中不良反应的发生率明显降低,这也是治疗后患者完全缓解率明显增加的主要原因。因此,百令胶囊联合他克莫司治疗狼疮性肾炎对于降低狼疮活动度以及保护并改善患者肾脏功能的效果明显优于单纯他克莫司治疗患者。

综上所述,本研究认为百令胶囊联合他克莫司的治疗方案,可通过发挥他克莫司强大的免疫抑制作用以及百令胶囊免疫调节和肾功能的保护作用,可有效提高狼疮性肾炎的临床治疗效果,且安全性较高。

参考文献

- [1] 王 辉, 巫丽娟, 赵 丹, 等. 系统性红斑狼疮与狼疮肾炎住院患者感染病原菌分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(36): 5072-5074, 5077.
- [2] 贾 楠, 陈 洁, 杜 罕, 等. 狼疮性肾炎病理评分与临床评分相关性分析 [J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(4): 28-30.
- [3] 余娴娴, 朱小春, 虞旭光, 等. 来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎的临床疗效和安全性 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 62-64.
- [4] 袁 红. 狼疮性肾炎的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 523-526.
- [5] 刘丽娟, 马世尧, 袁宝荣. 百令胶囊的药理作用及临床应用 [J]. 中成药, 2004, 26(6): 493-496.
- [6] 张小东. 他克莫司缓释胶囊在肾移植中的临床研究—2015 年第十七届欧洲器官移植年会研究结果的解读 [J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(10): 616-619.
- [7] 胡赞霞, 邹耀红, 胥 魏, 等. 系统性红斑狼疮国际临床合作组提出的新标准与美国风湿病学会 1997 修订的系统性红斑狼疮分类标准比较分析 [C]. 全国风湿病学学术会议论文集, 西安: 中华医学会风湿病学分会, 2010.
- [8] 李向培. 解读美国风湿病学会指南推进狼疮肾炎诊治的研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(4): 217-220.
- [9] 何 勇, 刘德慧, 吴荣艳, 等. 他克莫司与环磷酰胺诱导治疗狼疮性肾炎的临床疗效及安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5697-5698.
- [10] 鲁 盈. 他克莫司在狼疮性肾炎的应用进展 [C]. 中华中医药学会肾病分会第二十八次学术交流会论文集. 金华: 浙江省风湿病学学术年会, 2015: 325-326.
- [11] 郭醉爽, 王建生, 郭明好, 等. 他克莫司与环磷酰胺对特发性膜性肾病患者疗效及性激素水平影响的比较 [J]. 山东医药, 2016, 56(46): 11-14.
- [12] 黄 琳, 庞 捷, 李锦山, 等. 百令胶囊联合尿毒康合剂对腹膜透析患者残余肾功能及微炎症状态的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(11): 1477-1479.
- [13] 张 楠, 杨洪涛. 缬沙坦联合百令胶囊对 IgA 肾病患者尿蛋白、尿渗透压的影响及其临床安全性的研究 [J]. 西部中医药, 2016, 29(10): 116-118.
- [14] 王叶菊, 李翊嘉, 王伊萌, 等. 百令胶囊联合卡托普利对糖尿病肾病患者肾功能和胰岛素抵抗的影响 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(12): 1706-1708.
- [15] 刘春燕, 陈云霞, 苏俊平, 等. 百令胶囊对糖尿病肾病患者肾功能的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(1): 52-54.