

肾肝宁胶囊联合来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床研究

乔建芬, 张瑶琳, 颜 帅

资阳市第一人民医院 肾病内科, 四川 资阳 641300

摘要: **目的** 探讨肾肝宁胶囊联合来氟米特片治疗狼疮性肾炎的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2017年9月在资阳市第一人民医院治疗的狼疮性肾炎患者72例, 根据用药差别分为对照组(36例)和治疗组(36例)。对照组口服来氟米特片, 20 mg/次, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服肾肝宁胶囊, 5粒/次, 3次/d。两组均治疗6个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者24 h尿蛋白定量(24 h UPR)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿红细胞(RBC)、金属蛋白酶抑制因子-1(TMP-1)、白细胞介素-33(IL-33)和白细胞介素-34(IL-34)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为77.78%和94.44%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组24 h UPR、Scr、BUN、尿RBC、TMP-1、IL-33和IL-34水平均显著降低($P < 0.05$), 而ALB和MMP-9均显著升高($P < 0.05$), 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些指标治疗后水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肾肝宁胶囊联合来氟米特片治疗狼疮性肾炎可有效改善患者临床症状和肾功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肾肝宁胶囊; 来氟米特片; 狼疮性肾炎; 24 h尿蛋白定量; 血肌酐; 尿素氮; 金属蛋白酶抑制因子-1

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-2091-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.051

Clinical study on Shenganning Capsules combined with leflunomide in treatment of lupus nephritis

QIAO Jian-fen, ZHANG Yao-lin, YAN Shuai

Department of Nephrology, the First People's Hospital of Ziyang, Ziyang 641300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenganning Capsules combined with leflunomide in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (72 cases) with lupus nephritis in the First People's Hospital of Ziyang from February 2017 to September 2017 were divided into control (36 cases) and treatment (36 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Leflunomide Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenganning Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 24 h UPR, Scr, BUN, RBC, TMP-1, IL-33, IL-34, ALB and MMP-9 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 77.78% and 94.44%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h UPR, Scr, BUN, RBC, TMP-1, IL-33, and IL-34 levels in two groups were significantly decreased, but ALB and MMP-9 levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenganning Capsules combined with leflunomide in treatment of lupus nephritis can effectively improve the clinical symptoms and renal function, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenganning Capsules; Leflunomide Tablets; lupus nephritis; 24 h UPR; Scr; BUN; TMP-1

狼疮性肾炎多数因系统性红斑狼疮进一步发展累积肾脏, 导致肾脏发生免疫损害, 为继发性肾脏疾病, 临床上除了系统性红斑狼疮表现之外, 还伴

有血尿、蛋白尿、肾功能不全等症状, 若得不到及时治疗, 极易发展为肾功能衰竭, 影响患者生命健康^[1]。来氟米特是一种免疫调节剂, 该药可抑制二

收稿日期: 2018-04-23

作者简介: 乔建芬(1984—), 本科, 主治医师, 主要从事血液净化及肾小球疾病诊治。E-mail: 759900362@qq.com

氢乳酸脱氢酶活性,使得嘌呤合成受到一定影响,最终减少抗体生成^[2]。肾肝宁胶囊具有补益肝肾、扶正固本和同化蛋白作用^[3]。因此,对于狼疮性肾炎患者,本研究应用肾肝宁胶囊联合来氟米特片相进行治疗,获得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2017 年 2 月—2017 年 9 月在资阳市第一人民医院进行治疗的 72 例狼疮性肾炎患者的临床资料,其中男 40 例,女 32 例;年龄 18~56 岁,平均年龄(34.57±1.62)岁;病程 1~12 年,平均病程(4.48±1.53)年。

纳入标准:符合狼疮性肾炎诊断标准^[4];临床资料完整,遵医嘱性强;取得知情同意者。

排除标准:妊娠期和哺乳期女性;对本研究药物过敏者;近期经过系统治疗者;伴有血液系统疾病者;伴有心脑血管疾病和肝脏疾病者;伴有精神疾病者;伴有全身严重感染及恶性肿瘤者;未取得知情同意者。

1.2 药物

来氟米特片由福建汇天生物药业有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 170105;肾肝宁胶囊由广州粤华制药有限公司生产,规格 0.45 g/粒,产品批号 170109。

1.3 分组及治疗方法

根据用药差别分为对照组(36 例)和治疗组(36 例),其中对照组男 21 例,女 15 例;年龄 18~55 岁,平均年龄(34.48±1.57)岁;病程 1~11 年,平均病程(4.37±1.49)年。治疗组男 19 例,女 17 例;年龄 18~56 岁,平均年龄(34.65±1.67)岁;病程 1~12 年,平均病程(4.54±1.58)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予低盐、优质蛋白饮食、降血压、降血脂等基础治疗。对照组口服来氟米特片,20 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服肾肝宁胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组均经过 6 个月的治疗后进行临床疗效评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解:经治疗患者症状、体征均消失,尿蛋白及尿红细胞(RBC)持续转阴,24 h 尿蛋白定量<0.2 g,肾功能恢复正常持续至少 3 月;基本缓解:经治疗患者症状、体征均消失,尿蛋白及 RBC 较前减少至少 50%,肾功能回复或保持正常,或血

肌酐(Scr)较基础值无变化或升高低于 50%,持续至少 3 月;有效:经治疗患者症状、体征较前明显好转,尿蛋白及 RBC 较前减少至少 25%,肾功能改善持续至少 3 月,Scr 较基础值升高低于 100%;无效:未达到上述标准。

有效率=(完全缓解+基本缓解+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用免疫散射比浊法检测 24 h 尿蛋白定量(24 h UPR),采用尿素酶速率法测定血尿素氮(BUN)水平,采用酶动力学法测定 Scr 水平,采用生化分析仪测定血浆白蛋白(ALB),进行尿常规检查评价 RBC。采用 ELISA 法测定基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞介素-33(IL-33)、白细胞介素-34(IL-34)水平,采用放射免疫法检测金属蛋白酶抑制因子-1(TMP-1)水平。

1.6 不良反应

对药物相关的转氨酶升高、皮疹、消化道不适及粒细胞升高等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计软件为 SPSS 19.0,两组患者治疗前后中医证候平分、24 h UPR、Scr、BUN、尿 RBC、ALB、LKN-1、TMP-1、IL-33、MMP-9 水平水平的比较采用 *t* 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 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 3 例,基本缓解 17 例,有效 8 例,无效 8 例,临床有效率为 77.78%,治疗组完全缓解 9 例,基本缓解 11 例,有效 14 例,无效 2 例,临床有效率为 94.44%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组相关指标比较

治疗后,两组 24 h UPR、Scr、BUN 和尿 RBC 均显著降低,ALB 显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组 TMP-1、IL-33、IL-34 水平均显著降低,MMP-9 水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述血清学指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

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	基本缓解/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	36	3	17	8	8	77.78
治疗	36	9	11	14	2	94.44*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	24 h UPR/g	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ALB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	尿 RBC/($\text{个}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)
对照	36	治疗前	1.98±0.43	95.87±5.68	7.35±1.47	32.45±2.27	19.49±2.56
		治疗后	1.82±0.08*	86.54±3.32*	6.12±0.64*	38.76±4.47*	12.32±1.39*
治疗	36	治疗前	1.96±0.47	95.84±5.63	7.32±1.45	32.43±2.25	19.47±2.52
		治疗后	1.21±0.05* [▲]	78.45±3.27* [▲]	4.13±0.57* [▲]	43.54±4.38* [▲]	7.25±1.32* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-34/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TMP-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-33/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	36	治疗前	65.87±9.78	112.71±15.33	51.35±12.64	126.47±26.53
		治疗后	37.72±6.45*	92.53±12.35*	62.72±13.28*	85.97±16.68*
治疗	36	治疗前	65.83±9.75	112.74±15.38	51.37±12.62	126.45±26.48
		治疗后	23.39±6.28* [▲]	75.46±12.25* [▲]	69.26±13.38* [▲]	61.65±16.59* [▲]

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 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

狼疮性肾炎是一种由自身免疫缺陷导致的疾病,临床以皮肤蝴蝶状红色斑块伴随肾部炎症为主要表现,是临床上常见的一种继发性肾炎,若确诊需给予抗炎及免疫抑制治疗,控制疾病活动,减轻对肾脏组织损伤,并需要预防复发及肾功能保护措施^[4]。来氟米特是一种免疫调节剂,该药可抑制二氢乳清酸脱氢酶活性,使得嘧啶合成收到一定影响,最终使得抗体生成减少^[2]。肾肝宁胶囊的主要组分为育成蛹粉、牛膝粉,具有补益肝肾、扶正固本的功效,具有同化蛋白、促进新陈代谢和增强免疫等功能^[3]。

IL-34 为集落刺激因子-1 受体的配体,具有促进巨噬细胞活化、增殖、分化和聚集,促进相应细胞活性因子分泌^[6]。细胞外基质 (ECM) 的降解与

合成失衡导致毛细血管受挤压,使其闭塞,导致滤过范围缩小,严重者导致肾组织结构发生损害,最终导致肾间质纤维化和肾小球硬化, MMPs 为调节 ECM 的重要酶, MMP-9 是降解 IV 型胶原的主要酶,并对 I、II、III、VII 型胶原也有降解作用^[7]。TIMP-1 对 ECM 降解过程具有抑制作用,可引起 ECM 积聚,是参与肾小球硬化及间质纤维化的主要降解酶^[7]。IL-33 是新发现的一种具有多功能的 LKN-1 家族成员,可作为炎症因子参与机体急慢性炎症反应^[8]。本研究在,治疗后两组 TIMP-1、IL-33、IL-34 水平均显著降低, MMP-9 水平显著增高,且治疗组改善程度更明显。说明肾肝宁胶囊联合来氟米特片可有效抑制狼疮性肾炎进展。此外,经过治疗,对照组有效率为 77.78%,显著低于治疗组的 94.44%。治疗后,两组 24 h UPR、Scr、BUN 及尿 RBC 均显著降低, ALB 显著增高,且治疗组改善更明显。说明肾肝宁胶囊联合来氟米特片治疗狼疮性肾炎效果明确。

综上所述, 肾肝宁胶囊联合来氟米特片治疗狼疮性肾炎可有效改善患者临床症状和肾功能, 并可改善机体 TIMP-1、IL-33、IL-34、MMP-9 水平, 具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 783-785.
- [2] 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.
- [3] 孙录, 李洪军, 史磊, 等. 肾肝宁联合强的松治疗狼疮性肾炎效果观察 [J]. 吉林医学, 2001, 22(3): 154-155.
- [4] 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.
- [5] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 4(6): 8-9.
- [6] 刘美兰, 马福哲, 吴昊, 等. 狼疮性肾炎患者血清 IL-18、IL-34 水平及其意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(2): 53-56.
- [7] 陈燕. MMP-9 和 TIMP-1 在 IgA 肾病和狼疮性肾炎患者疾病进展中的意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2007.
- [8] 陈春. 血清 renalase、IL-34 及 IL-33 水平与狼疮肾炎活动性关系及发病机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2016.