

## 黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾炎的临床研究

农聪, 赵晓月, 黄文, 黄梦兰

百色市人民医院 肾内科, 广西 百色 533000

**摘要:** **目的** 探讨黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾炎的临床疗效。**方法** 选取2019年1月—2021年12月百色市人民医院肾内科治疗的72例狼疮性肾炎患者,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各36例。对照组患者口服硫唑嘌呤片,100 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服黄葵胶囊,5粒/次,3次/d。两组均连续治疗8周。观察两组的临床疗效和症状好转时间。比较两组尿蛋白、肾功能指标、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率是97.22%,显著高于对照组的75.00% ( $P < 0.05$ )。经治疗,治疗组出现发烧、关节痛、血尿、肢体浮肿等症状好转时间均显著短于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组24 h尿蛋白定量(24 h-Upro)、尿微量白蛋白(mALB)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组尿蛋白、肾功能指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组血清炎症因子低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效,可明显减轻患者临床症状,降低肾功能指标和尿蛋白水平,降低机体炎症反应,值得临床借鉴。

**关键词:** 黄葵胶囊; 硫唑嘌呤片; 狼疮性肾炎; 症状好转时间; 24 h尿蛋白定量; 尿微量白蛋白

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)04-0809-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.024

## Clinical study of Huangkui Capsules combined with azathioprine in treatment of lupus nephritis

NONG Cong, ZHAO Xiao-yue, HUANG Wen, HUANG Meng-lan

Department of Nephrology, People's Hospital of Baise, Baise 533000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Huangkui Capsules combined with azathioprine on lupus nephritis. **Methods** A total of 72 patients with lupus nephritis treated in the Department of Nephrology, People's Hospital of Baise from January 2019 to December 2021 were selected, and all patients were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 36 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Azathioprine Tablets, 100 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huangkui Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Both groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacy and symptom improvement time of the two groups were observed. The levels of urinary protein and serum factor of renal function were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 97.22%, significantly higher than 75.00% of control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement time of fever, arthralgia, hematuria, limb edema and other symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of 24 h urinary protein quantification (24 h-Upro), urinary microalbumin (mALB), blood creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement of urinary protein and renal function in the treatment group was better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and C-reactive protein (CRP) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, serological indexes in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huangkui Capsules combined with azathioprine has good clinical

收稿日期: 2022-01-08

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会科研项目(Z20211334)

作者简介: 农聪, 副主任医师, 研究方向是肾内科疾病的诊疗。E-mail: nc120502@163.com

effect in treatment of lupus nephritis, and can significantly reduce the clinical symptoms of patients, reduce renal function indicators and urinary protein levels, and reduce the body's inflammatory response, which is worthy of clinical reference.

**Key words:** Huangkui Capsules; Azathioprine Tablets; lupus nephritis; symptom improvement time; 24 h-Upro; mALB

系统性红斑狼疮是累及多脏器、多系统的自身免疫性全身炎症疾病,最易受累的器官是肾脏<sup>[1]</sup>。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮最常见的并发症,常表现为水肿、蛋白尿、高血压及肾损害等<sup>[2]</sup>。该病的临床表现复杂多变,病理机制可能与内分泌、感染、免疫调节紊乱等有关,几乎机体所有的免疫成分参与该疾病的发生<sup>[3]</sup>。中医学认为该病属于“肾痹”范畴,发病机制多为本虚标实。患者往往因先天禀赋不足或后天过劳使得元阴亏损,邪热乘虚而入,伏于阴分,煎灼阴精,最终导致阴损及阳,五脏俱损<sup>[4]</sup>。黄葵胶囊可增加机体的抗氧化能力,对机体免疫功能有调节作用,并有较好的解毒消肿、祛热利湿功效<sup>[5]</sup>。硫唑嘌呤是高效免疫抑制剂,有效活性成分为代谢产生的 6-巯基鸟嘌呤三磷酸,用于治疗自身免疫性疾病、慢性炎症反应性疾病等<sup>[7]</sup>。为此,本研究探讨采用黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2019 年 1 月—2021 年 12 月百色市人民医院肾内科治疗的 72 例狼疮性肾炎患者,其中男 39 例,女 33 例;年龄 20~53 岁,平均(36.52±1.81)岁;病程 1.5~5 年,平均(3.25±1.73)年。

纳入标准:患者均符合《狼疮性肾炎的诊断与治疗》<sup>[7]</sup>诊断标准;患者签订知情同意书。

排除标准:心、肝、肺等脏器严重疾病;药物过敏;妊娠及哺乳妇女;血液有严重疾病者;有遗传性精神疾病。

### 1.2 药物

硫唑嘌呤片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 201812023、202111007。黄葵胶囊由江苏苏中药业集团股份有限公司生产,规格 0.43 g/粒,产品批号 201810016、202108029。

### 1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 36 例。其中,对照组男 20 例,女 16 例;年龄 20~51 岁,平均(35.50±1.77)岁;病程 1.5~4 年,平均(2.75±1.69)年。治疗组男 19 例,女 17 例;年龄 22~53 岁,平均(37.56±1.58)岁;病程 2.5~5.0 年,平均(3.75±1.67)年。两组一般

资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服硫唑嘌呤片,100 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服黄葵胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组治疗 8 周观察临床疗效。

### 1.4 临床疗效标准<sup>[8]</sup>

显效:症状、体征基本消失,24 h 尿蛋白定量(24 h-Upro)及肾功能接近正常。有效:症状、体征明显好转,24 h-Upro 及肾功能较治疗前有改善。无效:症状、体征未见改变,有甚者病情加重状态。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症状好转时间** 观察并记录患者出现发烧、关节痛、血尿、肢体浮肿等症状好转时间。

**1.5.2 尿蛋白和肾功能指标** 所有患者均在晨间早起时,抽取静脉血 3 mL 送检,采用全自动生化分析仪测定血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平;同时用尿杯接 1/2 杯尿液送检,采用全自动尿液分析仪检测 24 h-Upro、尿微量白蛋白(mALB)指标,所有操作按试剂的标准执行。

**1.5.3 血清炎症因子** 患者清晨空腹采集肘部静脉血 5 mL,留存试管中,使用离心机分离,转速为 3 000 r/min,10 min 后采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-6(IL-6)水平,操作按试剂盒标准执行。

### 1.6 药物不良反应观察

观察并记录两组患者治疗期间发生恶心、头晕、腹泻、药物性皮炎等不良反应情况。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件处理相关数据,计数资料用  $\chi^2$  检验,以百分比表示;计量资料用  $t$  检验,以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 97.22%,显著高于对照组的 75.00% ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组症状好转时间比较

经治疗,治疗组出现发烧、关节痛、血尿、肢体浮肿等症状好转时间均显著短于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组尿蛋白、肾功能指标比较

治疗后, 两组 24 h-Upro、尿 mALB、Scr、BUN 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组尿蛋白、肾功能指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组患者 IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组血清学指标低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	36	15	12	9	75.00
治疗	36	28	7	1	97.22*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on the symptom improvement time between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	症状好转时间/周			
		发热	关节痛	血尿	肢体浮肿
对照	36	5.61 $\pm$ 0.83	7.61 $\pm$ 0.14	6.24 $\pm$ 0.46	5.71 $\pm$ 0.53
治疗	36	3.87 $\pm$ 0.71*	5.52 $\pm$ 0.36*	4.43 $\pm$ 0.32*	3.84 $\pm$ 0.63*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组尿蛋白、肾功能水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on urinary protein and renal function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	24h-Upro/g	尿 mALB/(mg·L <sup>-1</sup> )	Scr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	36	治疗前	3.48 $\pm$ 0.66	116.36 $\pm$ 11.27	105.21 $\pm$ 18.42	10.05 $\pm$ 5.35
		治疗后	1.52 $\pm$ 0.26*	81.15 $\pm$ 7.29*	84.36 $\pm$ 13.18*	8.72 $\pm$ 4.29*
治疗	36	治疗前	3.67 $\pm$ 0.72	115.47 $\pm$ 11.31	104.39 $\pm$ 17.51	10.11 $\pm$ 5.41
		治疗后	1.29 $\pm$ 0.49* <sup>▲</sup>	53.72 $\pm$ 5.68* <sup>▲</sup>	73.22 $\pm$ 11.56* <sup>▲</sup>	6.33 $\pm$ 2.56* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-18/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )
对照	36	治疗前	51.27 $\pm$ 9.94	516.48 $\pm$ 45.28	49.39 $\pm$ 11.16	13.56 $\pm$ 6.71
		治疗后	39.59 $\pm$ 6.76*	383.71 $\pm$ 31.46*	40.21 $\pm$ 7.37*	7.17 $\pm$ 4.26*
治疗	36	治疗前	51.41 $\pm$ 9.56	517.39 $\pm$ 46.36	49.41 $\pm$ 11.04	13.51 $\pm$ 6.38
		治疗后	26.82 $\pm$ 4.51* <sup>▲</sup>	229.05 $\pm$ 23.54* <sup>▲</sup>	21.61 $\pm$ 5.14* <sup>▲</sup>	4.69 $\pm$ 2.35* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心 3 例, 头晕 2 例, 腹泻 4 例, 药物性皮炎 2 例, 不良反应发生率是 15.28%; 治疗组发生恶心 2 例, 头晕 1 例, 腹泻 2 例, 药物性皮炎 1 例, 不良反应发生率是 8.33%, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

系统性红斑狼疮是慢性炎症性疾病, 在临床上约有 50% 的患者出现肾脏受累<sup>[9]</sup>。狼疮性肾炎病程长, 病情易反复, 是系统性红斑狼疮患者死亡的危险因素, 严重影响患者的健康<sup>[10]</sup>。有研究显示, 该病的发生多与遗传因素、促炎和抗炎因子、自身

抗体、淋巴细胞亚群异常及补体系统缺陷等因素相关<sup>[11]</sup>。在上述因素的作用下患者机体产生自身特异性免疫应答,促使肾小球炎性反应逐渐沉积,造成肾脏功能不同程度的损害,导致该病加重<sup>[12]</sup>。在中医学中并无狼疮性肾病,但结合出现的症状特点,归属于中医学“日晒疮”“水肿”等病范畴<sup>[13]</sup>。病机因肾脏之阴亏耗,热毒内蕴所致,即以肾虚为本,热毒侵袭为导致疾病发生之标,故其治法应以清热解毒、滋阴益肾、平补阴阳为主<sup>[14]</sup>。黄葵胶囊是单方制剂,组方为黄蜀葵花,具有抗炎和抑菌能力,能消除氧自由基,并可抑制肾脏的炎症反应,充分发挥利尿能力,并降低蛋白尿,起到保护肾功能的功效<sup>[15]</sup>。硫唑嘌呤可抑制炎性细胞下游靶基因表达,激活线粒体途径凋亡,并引起激活的 T 细胞发生凋亡,从而减轻炎症反应<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,经治疗,治疗组出现关节痛、发烧、血尿、肢体浮肿等症状好转时间均明显短于对照组 ( $P < 0.05$ ),说明黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾病效果明显,症状好转较快,可增强机体恢复功能。本研究结果显示,治疗后,两组 24 h-Upro、尿 mALB、Scr、BUN 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组尿蛋白、肾功能指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者 IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组血清学指标低于对照组 ( $P < 0.05$ )。说明黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾病可有效改善肾功能及尿蛋白水平,降低炎症反应,从而增加肾脏排泄能力<sup>[17]</sup>。其中 IL-6 是多功能的炎性细胞因子,水平升高会导致单核细胞及巨噬细胞进入患处引起炎症反应,从而加剧炎症反应,严重损伤肾功能。TNF- $\alpha$  是炎症的重要介质,水平升高可介导炎症细胞聚集在炎症部位,增加肾功能损伤<sup>[18]</sup>。CRP 是急性期反应蛋白,其水平升高可直接反映疾病加重。IL-18 是由单核-巨核细胞产生的细胞因子,水平升高使 T 和 B 细胞的凋亡发生明显增加,患者机体吞噬细胞功能降低,不能迅速吞噬凋亡小体,引起该病进展加重<sup>[19]</sup>。

综上所述,黄葵胶囊联合硫唑嘌呤治疗狼疮性肾病具有较好的临床疗效,可明显减轻患者临床症状,降低肾功能指标和尿蛋白水平,降低机体炎症

反应,值得临床借鉴。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 吴海竟,陆前进. 系统性红斑狼疮发病机制的研究进展 [J]. 皮肤科学通报, 2018, 35(3): 572-574.
- [2] 鲍浩,章海涛,张馨,等. 难治性狼疮性肾炎多靶点治疗前瞻性临床研究 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 26(13): 776-778.
- [3] 罗萍,卢珊,卢雪红,等. 60 例狼疮性肾炎的临床与病理分析 [J]. 贵阳医学院学报, 2009, 34(2): 688-690.
- [4] 黄谨武. 狼疮性肾炎的中医辨治 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2005, 11(1): 37-38.
- [5] 李文鲜,雷艳,李梦雨,等. 基于整合文献挖掘和网络药理学探讨黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2214-2224.
- [6] 孙温琪. 硫唑嘌呤联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(22): 803-806.
- [7] 余学清. 狼疮性肾炎的诊断与治疗 [J]. 继续医学教育, 2006, 9(2): 463-465.
- [8] 关广聚. 新编肾脏病学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 765-773.
- [9] 李圣楠,黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 11(1): 501-503.
- [10] 黎磊石,刘志红,等. 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, 6(29): 12-14.
- [11] 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.
- [12] 张明辉,刘艳辉,骆新兰,等. 狼疮性肾炎 144 例临床和病理分析 [J]. 广东医学, 2009, 30(3): 453-456.
- [13] 汪悦. 狼疮性肾炎的中医治疗进展 [J]. 中医内科医学杂志, 2005, 3(4): 12-15.
- [14] 程玉婷,张雅兰,吴焱,等. 狼疮性肾炎的中西医结合治疗进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(3): 278-280.
- [15] 史官茂,任玉卿,李玉洁. 缬沙坦联合黄葵胶囊治疗慢性狼疮性肾炎蛋白尿的临床疗效及其对患者生活质量的影响 [J]. 中国实用医刊, 2017, 44(3): 227-229.
- [16] 刘波. 雷公藤多苷与硫唑嘌呤治疗狼疮性肾炎的效果及对炎症因子、肾血流动力学的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(11): 817-820.
- [17] 齐晖,李富荣. 细胞因子与狼疮性肾炎 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2002, 22(3): 172-175.
- [18] 雷向宏,涂卫平,秦晓华. 狼疮性肾炎患者尿蛋白对 HK-2 细胞 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达的影响及意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(7): 591-593.
- [19] 刘华锋,陈孝文,许勇芝,等. 狼疮性肾炎患者外周血 IL-18 水平及其基因表达 [J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(6): 683-685.

[责任编辑 金玉洁]