

百令胶囊联合泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床研究

汪桂花, 苏学东, 吴 煜

乐山市市中区人民医院 内一科, 四川 乐山 614000

摘要: **目的** 探讨百令胶囊联合醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎的临床疗效。**方法** 选取2012年6月—2017年8月乐山市市中区人民医院收治的112例狼疮性肾炎患者为研究对象,根据治疗方式的不同将患者分为对照组和治疗组,每组各56例。对照组口服醋酸泼尼松片,1 mg/(kg·d),连续治疗60 d后逐渐将剂量减至10 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊,2粒/次,3次/d,两组患者均治疗6个月。观察两组患者的临床疗效,比较治疗前后两组的免疫功能指标、白介素-6 (IL-6)、血清胱抑素C (Cys-C)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血肌酐 (Scr)、微量白蛋白尿 (mAlb) 和系统性狼疮性疾病活动度 (SLEDAI) 评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.79%、91.07%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者免疫球蛋白A (IgA)、免疫球蛋白M (IgM) 和免疫球蛋白G (IgG) 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组免疫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 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清IL-6、Cys-C和Hcy水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清IL-6、Cys-C和Hcy水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者Scr、mAlb和SLEDAI评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组Scr、mAlb和SLEDAI评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效,可改善免疫功能,降低血清IL-6、Cys-C和Hcy水平,且安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 百令胶囊; 醋酸泼尼松片; 狼疮性肾炎; 免疫功能; 白介素-6; 血清胱抑素C; 同型半胱氨酸; 24 h尿蛋白

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)09-2372-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.048

Clinical study on Corbrin Capsules combined with prednisone in treatment of lupus nephritis

WANG Gui-hua, SU Xue-dong, WU Yu

No.1 Department of Internal Medicine, the People's Hospital of the Central District of Leshan City, Leshan 614000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Corbrin Capsules combined with Prednisone Acetate Tablets in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (112 cases) with lupus nephritis in the People's Hospital of the Central District of Leshan City from June 2012 to August 2017 were divided into control and treatment groups according to different treatment methods, and each group had 56 cases. Patients in the control group were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets, 1 mg/(kg·d), and the dosage was decreased to 10 mg/d after 60 d of continuous treatment. Patients in the treatment group were *po* administered with Corbrin Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and immune function indexes, IL-6, Cys-C, Hcy, Scr, mAlb, and SLEDAI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.79% and 91.07%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IgA, IgM, and IgG levels in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, immune function indexes level in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, Cys-C, and Hcy levels in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, Cys-C, and Hcy levels in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Scr, mAlb, and SLEDAI scores in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, Scr, mAlb, and SLEDAI

收稿日期: 2018-05-31

作者简介: 汪桂花, 女, 主要从事类风湿性关节炎、狼疮肾炎临床诊治工作。E-mail: 1446240234@qq.com

scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Corbrin Capsules combined with Prednisone Acetate Tablets has clinical curative effect in treatment of lupus nephritis, can improve immune function, and reduce serum IL-6, Cys-C, and Hcy levels, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Corbrin Capsules; Prednisone Acetate Tablets; lupus nephritis; immune function; IL-6; Cys-C; Hcy; mAlb

系统性红斑狼疮是临床上典型的自身免疫性疾病,以体液及细胞免疫紊乱为疾病特征的慢性疾病。其具有病程迁延不愈、反复发作,可侵犯全身多个系统等特点,可对患者的生命健康、生活质量造成影响^[1]。其中狼疮性肾炎是其累及肾脏所出现的主要并发症,在临床上表现为肾功能异常、蛋白尿、血尿、管型尿等,也是影响红斑狼疮患者预后的常见并发症^[2]。其发病机制尚未完全明确,免疫功能异常和炎症反应在其发病过程中有着重要作用,在早期进行狼疮性肾炎的防治对于改善预后有重要意义。目前在临床上尚未有特异性治疗方法,常采用免疫抑制剂、激素类药物治疗,泼尼松是治疗狼疮性肾炎的常用激素类药物,疗效公认,在临床上已广泛应用于自身免疫炎症性、过敏性疾病^[3],但长期应用激素类药物存在易复发、不良反应多、耐药性等问题。中药治疗狼疮性肾炎具有独特的优势,百令胶囊是以冬虫夏草菌丝体干粉为主要组分的中成药,具有秘精益气、专补命门的功效。临床研究表明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作用^[4]。本研究探讨百令胶囊联合醋酸泼尼松片对狼疮性肾炎患者免疫功能和血清IL-6、Cys-C、Hcy水平的影响,为治疗狼疮性肾炎患者提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2012年6月—2017年8月乐山市市中区人民医院收治的112例狼疮性肾炎患者为研究对象。其中男18例,女94例;年龄18~70岁,平均年龄 (45.12 ± 3.76) 岁;病程3~56个月,平均病程 (23.01 ± 5.62) 个月。

纳入标准:(1)所有患者均符合国际临床合作组提出的系统性红斑狼疮的标准^[5];(2)所有患者表现为肾功能损害、血尿、蛋白尿等症状,且经肾脏活检证实为III~IV型损伤;(3)所有患者均能正常的交流和沟通。

排除标准:(1)伴有血液性疾病或急性感染者;(2)百令胶囊、泼尼松片药物过敏者;(3)近期应用过其他免疫抑制剂、激素类药物治疗者;(4)伴

有严重的肝肾功能不全者;(5)伴有原发性肾脏疾病者。

1.2 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120421、140516、160719、170313;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120513、140713、160923、170511。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方式的不同将患者分为对照组和治疗组,每组各56例。对照组男8例,女48例;年龄19~70岁,平均 (45.06 ± 3.71) 岁;病程4~56个月,平均 (22.98 ± 5.63) 个月。治疗组男10例,女46例;年龄18~68岁,平均年龄 (46.01 ± 3.80) 岁;病程3~55个月,平均病程 (23.58 ± 5.71) 个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服醋酸泼尼松片1 mg/(kg·d),连续治疗60 d后逐渐将剂量减至10 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊,2粒/次,3次/d,两组患者均治疗6个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

完全缓解:相关临床症状均全部缓解,24 h尿蛋白定量 <0.4 g,血浆白蛋白水平 >35 g/L,血肌酐降为正常范围;显著缓解:相关临床症状均基本缓解,24 h尿蛋白定量 <1.5 g,血浆白蛋白水平较前上升,但不足35 g/L,血肌酐较前显著降低;部分缓解:相关临床症状均较前有所缓解,24 h尿蛋白定量较前降低 $\geq 50\%$,血浆白蛋白水平较前有所上升,但不足30 g/L,血肌酐较前有所降低;无缓解:相关临床症状无缓解或加重,24 h尿蛋白定量不足50%或加重,血浆白蛋白水平无上升或较前下降,血肌酐无变化或上升。

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

1.5.1 生化指标 所有患者均在治疗前后清晨空腹抽取5 mL静脉血,在2 500 r/min离心,放入冷藏室待测。采用免疫散射比浊法检测血清免疫球蛋白

A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、血肌酐(Scr)水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白介素-6(IL-6)水平,采用日立7600-020型全自动生化分析仪检测血清胱抑素C(Cys-C)、同型半胱氨酸(Hcy)水平;比色法检测微量白蛋白尿(mAlb)。

1.5.2 系统性狼疮性疾病活动度(SLEDAI)评分^[7] 主要包括21项症状,总分>4分即为活动,轻度活动为5~9分,中度活动为10~14分,重度活动为≥15分。

1.6 不良反应

对两组患者可能出现的皮疹、头晕、消化不良反应及肝肾、血、尿、便异常发生情况进行记录。

1.7 统计学方法

所有数据均采用SPSS 18.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,治疗前后的免疫功能指标及IL-6、Cys-C、Hcy、Scr、mAlb和SLEDAI评分水平变化比较采用 t 检验;治疗疗效及不良反应发生率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解24例,显著缓解15例,部分缓解4例,总有效率为76.79%;治疗组完全缓解29例,显著缓解17例,部分缓解5例,总有效率为91.07%,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 两组免疫功能指标比较

治疗后,两组患者的IgA、IgM、IgG水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组的免疫功能指标水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清IL-6、Cys-C、Hcy水平比较

治疗后,两组患者血清IL-6、Cys-C、Hcy水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清IL-6、Cys-C、Hcy水平均显著低于对照组,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	显著缓解/例	部分缓解/例	无缓解	总有效率/%
对照	56	24	15	4	13	76.79
治疗	56	29	17	5	5	91.07*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgA/(g·L ⁻¹)		IgM/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	5.71 ± 1.83	3.95 ± 0.92*	3.81 ± 1.29	2.67 ± 0.89*	25.01 ± 5.26	19.35 ± 3.76*
治疗	56	5.62 ± 1.81	2.92 ± 0.78*▲	3.79 ± 1.28	1.92 ± 0.63*▲	24.56 ± 5.23	14.68 ± 2.89*▲

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IL-6、Cys-C和Hcy水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum IL-6, Cys-C and Hcy levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(pg·mL ⁻¹)		Cys-C/(mg·L ⁻¹)		Hcy/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	46.01 ± 8.71	28.12 ± 5.83*	1.96 ± 0.75	1.45 ± 0.56*	20.98 ± 4.25	15.51 ± 2.76*
治疗	56	45.63 ± 8.65	16.52 ± 4.62*▲	1.98 ± 0.78	0.96 ± 0.35*▲	21.02 ± 4.23	9.56 ± 1.89*▲

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 Scr、mAlb、SLEDAI 评分比较

治疗后, 两组患者的 Scr、mAlb 和 SLEDAI 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 Scr、mAlb 和 SLEDAI 评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间, 两组均出现了一系列的不良反应, 包括恶心、呕吐、皮疹、头晕等, 对照组和治疗组不良反应发生率分别为 7.14%、10.71%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。且两组均未出现肝肾、血、尿、便等生化检查异常, 见表 5。

表 4 两组 Scr、UAER/24 h 和 SLEDAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on Scr, UAER/24 h and SLEDAI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	mAlb/($\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)	SLEDAI 评分
对照	56	治疗前	116.65 $\pm$ 12.51	2.90 $\pm$ 1.15	17.03 $\pm$ 5.15
		治疗后	85.63 $\pm$ 10.55*	0.75 $\pm$ 0.23*	5.42 $\pm$ 1.65*
治疗	56	治疗前	115.85 $\pm$ 12.36	2.87 $\pm$ 1.12	16.85 $\pm$ 5.13
		治疗后	62.33 $\pm$ 8.53* [▲]	0.25 $\pm$ 0.10* [▲]	3.12 $\pm$ 0.98* [▲]

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse events between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	皮疹/例	头晕/例	总发生率/%
对照	56	1	1	1	1	7.14
治疗	56	2	2	1	1	10.71

3 讨论

系统性红斑狼疮是一种可损伤机体多系统器官组织的自身免疫性疾病, 其发病机制尚未完全清楚, 可能和自身免疫功能异常、环境、遗传、雌激素异常等因素相关。其中自身免疫功能异常所产生的大量自身抗体和致病性免疫复合物是引起疾病发生的主要原因, 表现为 B 细胞的异常活跃, 即 IgA、IgM、IgG 水平的异常增高。系统性红斑狼疮患者常并发多种并发症, 其中狼疮性肾炎是其累及肾脏的主要并发症。在狼疮性肾炎的疾病进展中, 其病情和狼疮的活动性密切相关, 若不及时干预治疗可发展为肾小球硬化、肾衰竭的危险性, 这也是系统性红斑狼疮致死的重要原因^[8]。故在早期进行狼疮性肾炎的诊治对于改善预后具有重要意义。IL-6 是一种炎症因子, 研究报道, 其在狼疮性肾炎的疾病发生、发展中有着关键性作用^[9]。Cys-C 是肾小球滤过率的内源性标志物, 其可在机体中稳定存在, 不受炎症、饮食、年龄、性别等因素的影响, 可反映早期肾损伤及严重程度^[10]。Hcy 是机体中含硫的非必需氨基酸, 国内外多项研究已证实, 在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等疾病中存在异常增高表达。

近年来, 随着研究的深入国内学者发现 Hcy 对于肾脏疾病诊断及病情评估具有一定的参考价值^[11]。

目前在临床上主要以保护肾脏、减少尿蛋白、调节免疫为治疗原则, 而免疫抑制剂、激素类药物又是其最为主要的治疗药物。泼尼松是狼疮性肾炎患者常用的激素类治疗药物, 具有显著的抗风湿、抗过敏、抗炎、免疫抑制作用, 在临床上常用于自身免疫炎症性、过敏性疾病^[12]。其通过抑制炎症细胞的吞噬、聚集作用及炎症介质的合成和释放起到抗炎作用^[13], 通过抑制细胞介导的免疫反应, 阻止细胞表面受体与免疫球蛋白结合, 降低免疫复合物通过基底膜, 且能减少机体中免疫球蛋白和补体成分, 从而起到治疗狼疮性肾炎的目的^[14]。但是单一的西医激素类治疗存在易复发、不良反应大等问题。中医治疗狼疮性肾炎具有独特的优势, 百令胶囊是一种中成药, 其主要原料为冬虫夏草菌丝体, 药用组分主要包括多种氨基酸、虫草素、腺苷、蛋白质等。百令胶囊具有显著抑制肾间质纤维化、修复肾小管及调节免疫功能的作用^[15]。其还有抑制炎症及减少微血管病、尿白蛋白排出的作用, 对于肾脏微循环的改善具有重要意义, 现已在肾功能保护治疗

中广泛应用^[16]。在本研究结果中,治疗组疗效优于对照组($P<0.05$),可表明百令胶囊联合醋酸泼尼松片可提高狼疮性肾炎患者治疗疗效。治疗组治疗后免疫功能指标及血清 IL-6、Cys-C、Hcy 水平显著优于对照组($P<0.05$),表明百令胶囊联合泼尼松片在纠正狼疮性肾炎患者免疫异常,降低炎症反应,抑制 Cys-C、Hcy 浓度方面优于单一激素类药物治,且不会增加不良反应的发生率。治疗组 Scr、mAlb、SLEDAI 评分水平均低于对照组($P<0.05$),表明百令胶囊联合泼尼松片可有效的减少尿白蛋白排出,降低狼疮病情活动度。

综上所述,百令胶囊联合醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效,可改善免疫功能,降低血清 IL-6、Cys-C、Hcy 水平,且安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴宇红,肖嘉,李胜云. 系统性红斑狼疮早期临床表现及误诊分析 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(15): 2431-2432.
- [2] 陈述枚. 狼疮性肾炎的临床表现 [J]. 中国实用儿科杂志, 1996, 11(3): 133-134.
- [3] 陈慧娜,党勇. 泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床疗效及其安全性评价 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 263-266.
- [4] 李莎,王丽. 百令胶囊治疗狼疮性肾炎的临床疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(13): 61-62.
- [5] 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]. 第 15 次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: 159.
- [6] 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.
- [7] Bombardier 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.
- [8] 古再丽努尔·赛来阿吉木,王梅红,米娜瓦儿·玉诺斯,等. 狼疮性肾炎患者肾组织中抗-C1q 抗体与疾病活动性的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(29): 3545-3548.
- [9] 褚夫宝,阿福秀,王爱兵,等. IL-6 与狼疮性肾炎的关系研究进展 [J]. 心理医生, 2017, 23(21): 7-9.
- [10] 吴潇芸,吴林秀,刘春斌,等. 血清胱抑素 C 及其估算肾小球滤过率在早期糖尿病肾病诊断中的应用价值 [J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(6): 924-927.
- [11] 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.
- [12] 罗贞,史添立,肖蕊. 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 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1447-1450.
- [13] 张培敏,樊蓉,李想,等. 泼尼松联合霉酚酸酯对比环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的系统评价 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(2): 130-135.
- [14] Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa J M, *et al.* Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish society of rheumatology registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9): e2891.
- [15] 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.
- [16] 杨志海,刘冰,陆健,等. 百令胶囊对狼疮性肾炎患者临床疗效和感染率影响的多中心前瞻性研究 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(6): 1205-1208.