

## 百令胶囊联合来氟米特和泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床研究

李晓勇, 李方晓, 李 斌

开封市中心医院 肾病风湿免疫科, 河南 开封 475000

**摘要:** **目的** 探究百令胶囊联合来氟米特片和醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 12 月—2017 年 3 月开封市中心医院收治的 126 例狼疮性肾炎患者作为研究对象, 按随机原则将患者分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。对照组患者口服来氟米特片, 2 片/次, 1 次/d; 同时口服醋酸泼尼松片, 1 mg/(kg·d), 2 个月后减量至 10 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服百令胶囊, 1 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较治疗前后两组的白蛋白 (ALB)、血肌酐 (Scr)、24 h 尿蛋白定量 (24 h UP)、补体 C3、红细胞 (RBC) 和  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 水平、系统性狼疮性疾病活动度 (SLEDAI) 积分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 79.37%、92.06%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 ALB、补体 C3 和 RBC 较治疗前明显升高, 而 Scr、24 h UP 和  $\beta_2$ -MG 较治疗前明显下降, 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 ALB、补体 C3 和 RBC 较对照组明显升高, Scr、24 h UP 和  $\beta_2$ -MG 较对照组明显下降, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 SLEDAI 积分较治疗前明显下降, 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 SLEDAI 积分较对照组显著降低, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 百令胶囊联合来氟米特片和醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效, 可改善肾脏功能, 降低狼疮性肾炎活动度和不良反应发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 百令胶囊; 来氟米特片; 醋酸泼尼松片; 狼疮性肾炎; 肾功能; SLEDAI 积分

**中图分类号:** R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)01-0154-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.034

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

LI Xiao-yong, LI Fang-xiao, LI Bin

Department of Nephrotic Rheumatology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Corbrin Capsules combined with Leflunomide Tablets and Prednisone Acetate Tablets in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (126 cases) with lupus nephritis in Kaifeng Central Hospital from December 2012 to March 2017 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Leflunomide Tablets, 2 tablets/ time, once daily. At the same time, they were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets, 1 mg/(kg·d), and reduced to 10 mg/d after 2 month. Patients in the treatment group were *po* administered with Corbrin Capsules on the basis of the control group, 1 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and ALB, Scr, 24 h UP, complement C3, RBC, and  $\beta_2$ -MG levels, and the SLEDAI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 79.37% and 92.06%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, ALB, complement C3, and RBC were significantly increased in two groups, but Scr, 24 h UP, and  $\beta_2$ -MG were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, ALB, complement C3, and RBC levels in the treatment group were higher than those in the control group, but Scr, 24 h UP, and  $\beta_2$ -MG were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, SLEDAI scores in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, SLEDAI scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Corbrin

收稿日期: 2018-09-21

基金项目: 开封市科技发展计划项目 (1603007)

作者简介: 李晓勇 (1982—), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事肾脏病方面的研究。E-mail: tcmlxy@hotmail.com

Capsules combined with Leflunomide Tablets and Prednisone Acetate Tablets has clinical curative effect in treatment of lupus nephritis, can improve renal function and reduce activity and incidence of adverse reaction, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Corbrin Capsules; Leflunomide Tablets; Prednisone Acetate Tablets; lupus nephritis; SLEDAI score; renal function

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮因自身免疫功能障碍致使肾脏损害的主要并发症，其病理特征主要为肾功能异常、皮疹、发热、关节炎和皮肤黏膜损伤等，严重可引起死亡<sup>[1]</sup>。现阶段针对狼疮性肾炎的主要治疗目标为提高患者临床疗效、改善肾功能、控制狼疮性肾病活动。临床上多采用激素与免疫抑制剂联用的治疗方法，虽然疗效显著，但毒副作用、不良反应发生率较高<sup>[2-3]</sup>。泼尼松为肾上腺皮质激素类药物，是治疗狼疮性肾炎的常规药物，具有抗感染、抗病毒的作用，常与免疫抑制剂类药物联用。来氟米特是毒性较低的异唑类药物，具有减轻肾间质纤维化、免疫抑制的作用<sup>[4]</sup>。百令胶囊主要组分是冬虫夏草菌丝体干粉，具有滋补肺肾、益精气的功效，可有效调控患者补体 C<sub>3</sub>、改善临床疗效，且不增加药物的副作用<sup>[5]</sup>。本研究选取开封市中心医院收治的 126 例狼疮性肾炎患者作为研究对象，旨在探究百令胶囊联合来氟米特片和醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 12 月—2017 年 3 月开封市中心医院收治的 126 例狼疮性肾炎患者作为研究对象，其中男 57 例，女 69 例；年龄 18~56 岁，平均年龄 (38.56±11.32) 岁；病程 5~48 个月，平均病程 (30.96±8.92) 个月；狼疮性肾炎 III 型 26 例，IV 型 73 例，V 型 27 例。本研究经医院伦理委员会批准，患者或其家属均知情同意。

纳入标准：全部患者均符合《狼疮性肾炎的诊断与治疗》的诊断标准<sup>[6]</sup>；首次确诊，年龄不低于 18 岁。

排除标准：合并严重感染、糖尿病、高血压和其他脏器功能障碍等疾病；对本次研究使用药物过敏或禁忌者；近段时间服用过对本研究具有干扰的药物；依从度较低者。

### 1.2 药物

来氟米特片由苏州长征-欣凯制药有限公司生产，规格 10 mg/片，产品批号 20120522、20130920、20160217。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 20120417、

20130714、20151013。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 20120729、20131115、20150827。

### 1.3 分组和治疗方法

按随机原则将患者分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。其中对照组男 29 例，女 34 例；年龄 19~56 岁，平均 (38.92±12.75) 岁；病程 5~45 个月，平均 (30.70±8.67) 个月；狼疮性肾炎 III 型 12 例，IV 型 42 例，V 型 9 例。治疗组男 28 例，女 35 例；年龄 18~56 岁，平均 (38.20±9.16) 岁；病程 6~48 个月，平均 (31.28±9.30) 个月；狼疮性肾炎 III 型 14 例，IV 型 41 例，V 型 8 例。两组患者性别、年龄、病程、肾活检病理类型等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服来氟米特片，2 片/次，1 次/d；同时口服醋酸泼尼松片，1 mg/(kg·d)，2 个月后减量至 10 mg/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服百令胶囊，1 g/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

完全缓解：临床症状消失，SLEDAI 低于 4 分，尿常规正常，白蛋白 (ALB) 正常，24 h 尿蛋白定量 (24 h UP) 少于 0.15 g，肾功能恢复正常，持续 3 个月以上；部分缓解：临床症状基本消失，SLEDAI 积分 5~9 分，尿蛋白/红细胞 (RBC) 较治疗前降低多于 50%，ALB 正常，24 h UP 少于 1.0 g，肾功能接近正常，持续 3 个月以上；有效：临床症状明显好转，SLEDAI 积分较治疗前降低，尿蛋白/红细胞较治疗前降低多于 25%，24 h UP 在 1.0~2.0 g，肾功能和 ALB 较治疗前略有改善，持续 3 个月以上；无效：临床症状、实验室检查指标均未达上述要求。

总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 肾功能血尿指标** 使用全自动生化分析仪测定 ALB、血肌酐 (Scr)；使用尿液化学分析仪测定 24 h UP、β<sub>2</sub>-微球蛋白 (β<sub>2</sub>-MG) 和 RBC；采用免疫比浊法测定补体 C<sub>3</sub> 水平。以上仪器和试剂盒均购自克曼库尔特商贸有限公司。

**1.5.2 系统性狼疮性疾病活动度 (SLEDAI) 积分**

判定<sup>[8]</sup> 包括皮疹、关节炎、胸膜炎、肌炎、脓尿、管型尿、蛋白尿、血尿、发热、白细胞减少、血小板减少、器质性脑病、颅神经病变、脑血管意外和狼疮性头痛等方面。SLEDAI 积分低于 4 分表明无活动; SLEDAI 积分 5~9 分表明轻度活动; SLEDAI 积分 10~14 分表明中度活动; SLEDAI 积分高于 15 分表明重度活动。

### 1.6 不良反应观察

记录治疗期间患者可能出现的不良反应, 包括白细胞降低、头晕头痛、恶心呕吐、肝脏损伤、感染、皮疹等。

### 1.7 统计学分析

实验数据均采用 SPSS 22.0 软件统计分析, 生化指标、SLEDAI 积分使用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $t$  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 12 例, 部分缓解 17 例, 有效 21 例, 总有效率为 79.37%; 治疗组完全缓解 16 例, 部分缓解 19 例, 有效 23 例, 总有效率为 92.06%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P <$

0.05), 见表 1。

### 2.2 两组肾功能血尿指标比较

治疗后, 两组 ALB、补体 C3 和 RBC 水平均较治疗前明显升高, Scr、24 h UP 和  $\beta_2$ -MG 均较治疗前明显下降, 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 ALB、补体 C3 和 RBC 水平较对照组明显升高, 而 Scr、24 h UP 和  $\beta_2$ -MG 均较对照组明显下降, 两组比较差异具统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 SLEDAI 积分比较

治疗后, 两组 SLEDAI 积分较治疗前明显下降, 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 SLEDAI 积分较对照组显著降低, 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, 对照组发生白细胞降低、头晕头痛各 2 例, 恶心呕吐 1 例, 肝脏损伤 1 例, 感染 1 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为 14.29%; 治疗组发生白细胞降低、恶心、呕吐各 1 例, 感染 1 例, 皮疹 2 例, 不良反应发生率为 11.11%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	12	17	21	13	79.37
治疗	63	16	19	23	5	92.06*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肾功能和血尿指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	ALB/(g L <sup>-1</sup> )	Scr/( $\mu$ mol L <sup>-1</sup> )	24 h UP/g
对照	63	治疗前	23.35 $\pm$ 4.58	92.03 $\pm$ 17.95	5.41 $\pm$ 1.51
		治疗后	29.10 $\pm$ 6.15*	77.89 $\pm$ 11.20*	1.69 $\pm$ 0.50*
治疗	63	治疗前	23.10 $\pm$ 4.76	91.66 $\pm$ 17.39	5.39 $\pm$ 1.49
		治疗后	36.27 $\pm$ 6.80* <sup>▲</sup>	66.52 $\pm$ 11.80* <sup>▲</sup>	0.58 $\pm$ 0.16* <sup>▲</sup>

  

组别	n/例	观察时间	C <sub>3</sub> /(g L <sup>-1</sup> )	RBC/( $\times 10^{12}$ L <sup>-1</sup> )	$\beta_2$ -MG/(mg L <sup>-1</sup> )
对照	63	治疗前	0.39 $\pm$ 0.11	2.92 $\pm$ 0.41	7.88 $\pm$ 2.53
		治疗后	0.77 $\pm$ 0.20*	4.13 $\pm$ 0.79*	2.97 $\pm$ 0.56*
治疗	63	治疗前	0.40 $\pm$ 0.13	2.86 $\pm$ 0.39	7.94 $\pm$ 2.78
		治疗后	1.09 $\pm$ 0.29* <sup>▲</sup>	4.52 $\pm$ 0.83* <sup>▲</sup>	1.79 $\pm$ 0.32* <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3 两组 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 评分	
		治疗前	治疗后
对照	63	19.36 ± 5.18	9.83 ± 2.20*
治疗	63	19.10 ± 5.42	5.69 ± 1.72* <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

### 3 讨论

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮重要的临床表现和死亡因素, 临床特征为系统性红斑狼疮累及的免疫损伤、肾脏损伤。其发病机制与 B 淋巴细胞高度活化增殖、免疫复合物、细胞因子密切相关。目前针对狼疮性肾炎的主要治疗原则为减少蛋白尿、改善临床疗效和肾脏功能、控制狼疮性肾炎活动度<sup>[9]</sup>。

来氟米特是一种低毒性异唑类免疫抑制性药物, 可缓解肾间质纤维化, 免疫抑制和抑制 B 细胞活化增殖。来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎可改善其临床疗效, 保护肾功能<sup>[10]</sup>。泼尼松是治疗狼疮性肾炎的常规类药物, 具有抗感染、抗病毒、降低毛细血管壁通透性等作用, 常与免疫抑制剂类药物联用, 进一步改善狼疮性肾炎患者的临床疗效, 但不良反应发生率和副作用较高。百令胶囊主要组分是冬虫夏草发酵菌粉, 具有补肺肾、益精气等功效。大量报道表明, 百令胶囊具有降低肾病患者的蛋白尿、改善肾功能、减少不良反应发生率、抑制肾间质纤维化和免疫调控等作用<sup>[11-13]</sup>。

本研究采用百令胶囊联合来氟米特和泼尼松治疗狼疮性肾炎患者, 治疗后临床疗效结果显示, 治疗组临床总有效率显著高于对照组, 提示百令胶囊联合来氟米特和泼尼松可有效改善患者的临床疗效, 其作用机制可能与百令胶囊可补肺肾、益精气、抑制肾间质纤维化、免疫调控等作用有关。本研究结果表明, 治疗后, 两组 SLEDAI 积分较治疗前明显下降, 且治疗组 SLEDAI 积分较对照组显著下降。提示百令胶囊联合来氟米特和泼尼松对狼疮性肾炎患者治疗效果较显著。本研究结果也发现, 治疗组不良反应发生率明显较对照组低下, 更加显示百令胶囊与来氟米特和泼尼松联用治疗狼疮性肾炎患者的优越性。

ALB 水平可反映患者的营养状态, 与狼疮性肾

炎发展密切相关, 糖尿病、肾病综合征常伴有低蛋白血症的现象<sup>[14]</sup>。Scr 和 24 h UP 为诊断肾功能状态的常用检测指标<sup>[15]</sup>。补体 C3 由肝脏细胞生成, 具有清除免疫复合物、炎症因子的作用, 系统性红斑狼疮和其他免疫性疾病的发生与补体 C3 大量减少密切相关<sup>[16]</sup>。RBC 是一种数量最多的血细胞, 具有运输氧、免疫功能的作用。 $\beta_2$ -MG 由血小板、淋巴细胞、多形核白细胞生成, 血清  $\beta_2$ -MG 水平可反映肾小球滤过功能<sup>[17]</sup>。本研究结果表明, 治疗后, 两组 ALB、补体 C3 和 RBC 较治疗前明显升高, 而 Scr、24 h UP 和  $\beta_2$ -MG 较治疗前明显下降; 治疗组 ALB、补体 C3 和 RBC 较对照组明显升高, 而 Scr、24 h UP 和  $\beta_2$ -MG 较对照组明显下降, 提示百令胶囊联合来氟米特和泼尼松可有效改善患者肾功能。

综上所述, 百令胶囊联合来氟米特片和醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效, 可改善肾脏功能, 降低狼疮性肾炎活动度和不良反应发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] 李亚好, 蔡丽丽, 黄加力, 等. 狼疮性肾炎风湿证与肾病理相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1413-1416.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 朱佩君, 柯沙沙, 徐 芳. 百令胶囊对狼疮性肾炎患者 IL-2、补体及感染率的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(3): 364-368.
- [6] 刘文虎. 狼疮性肾炎的诊断与治疗 [J]. 中国全科医学, 2006, 9(2): 88-90.
- [7] 韩履祺. 狼疮肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(2): 9-10.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 于 晶, 张 彦, 夏燕杰, 等. 来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎疗效及对肾功能的影响 [J]. 中国地方

- 病防治杂志, 2017, 32(2): 224-225.
- [11] 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.
- [12] 陈娣, 吴甫民. 百令胶囊辅助治疗原发性肾病综合征疗效及对细胞免疫功能、微炎症状态的影响 [J]. 陕西中医, 2017, 38(12): 1670-1672.
- [13] 王晓阳, 王广洁, 张晓雪, 等. 百令胶囊联合他克莫司治疗狼疮性肾炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1065-1069.
- [14] 王伯龄, 李庆云, 黄维丽.  $\beta$ 2-m, Alb, IgG,  $\alpha$ 1-m 联检对肾炎患者肾脏损伤程度的评估 [J]. 放射免疫学杂志, 2001, 14(2): 91-93.
- [15] 王志伟. 尿蛋白/肌酐、24 h 尿蛋白及肾功能指标检测在慢性肾病诊断中的临床价值 [J]. 中国处方药, 2016, 14(3): 110-111.
- [16] 陈俊华, 章武战. 细胞因子 IL-17、IL-22 和 IL-33 与补体 C3、补体 C4 在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达及意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(7): 849-850.
- [17] 魏天祥, 崔世红, 陈娟, 等. 血清胱抑素 C、尿  $\beta$ 2-微球蛋白及随机尿微量白蛋白与肌酐比在妊娠期高血压疾病早期肾损伤中的临床应用 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 485-487.