

百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究

白雪梅¹, 李辉^{2*}, 李向东¹, 李毅¹

1. 三二〇一医院 肾病内科, 陕西 汉中 723000

2. 武警特色医学中心 肾脏病科, 天津 300162

摘要: **目的** 探讨百令胶囊联合注射用环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床疗效。**方法** 选择2017年1月—2018年6月在三二〇一医院进行治疗的狼疮性肾炎患者60例作为研究对象, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组患者静脉滴注注射用环磷酰胺, 0.5~1.0 g/(m²·月)。治疗组在对照组治疗的基础上口服百令胶囊, 2粒/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, 比较两组治疗前后的24 h Upro、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平、系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为76.67%、96.67%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者24 h Upro、血Scr和BUN水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的生化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SLEDAI评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的SLEDAI评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组和治疗组的不良反应发生率分别为36.7%、10.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合注射用环磷酰胺治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效, 可以改善患者肾功能, 降低系统性红斑狼疮活动度, 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; 注射用环磷酰胺; 狼疮性肾炎; 肾功能; 系统性红斑狼疮疾病活动指数

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1181-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.064

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

BAI Xue-mei¹, LI Hui², LI Xiang-dong¹, LI Yi¹

1. Department of Nephrology, San Er Ling Yi Hospital, Hanzhong 723000, China

2. Department of Nephrology, Armed Police Medical Center, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Corbrin Capsules combined with Cyclophosphamide for injection in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (60 cases) with lupus nephritis in San Er Ling Yi Hospital from January 2017 to June 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were iv administered with Cyclophosphamide for Injection, 0.5—1.0 g/m² per month. Patients in the treatment group were po administered with Corbrin Capsules on the basis of control group, 2 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 Upro, Scr, BUN levels and SLEDAI scores in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 76.67% and 96.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, 24 h U pro, Scr, and BUN levels in two groups were obviously decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And these biochemical indicators in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the SLEDAI in two groups was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the SLEDAI in the treatment group after treatment was significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control and treatment groups were 36.7% and 10.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2019-01-01

作者简介: 白雪梅(1971—), 女, 本科, 主要研究方向为肾内科。E-mail: nmx69852@sina.com

*通信作者 李辉, 主任医师, 教授, 擅长肾脏内科常见病的诊治。

Conclusion Corbrin Capsules combined with Cyclophosphamide for injection has a good clinical effect in treatment of lupus nephritis, can improve the renal function of patients, and reduce the activity of systemic lupus erythematosus, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Corbrin Capsules; Cyclophosphamide for injection; lupus nephritis; renal function; SLEDAI

系统性红斑狼疮是一种全身多脏器受累及的自身免疫性疾病^[1]。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮引起肾脏损害的主要并发症。狼疮性肾炎的临床症状较重,主要表现为患者肾功能异常、发热、关节炎、皮肤黏膜损伤和皮疹等,严重的可致患者死亡^[2]。狼疮性肾炎的治疗分为诱导治疗和维持治疗。诱导治疗是通过激素类药物或细胞毒性药物控制免疫介导的炎症,维持治疗是使用免疫抑制药物将狼疮性肾炎维持在较低的活动度^[3]。环磷酰胺属于细胞毒性药物,临床上可以通过其免疫调节作用控制与狼疮性肾炎相关的炎症。环磷酰胺在治疗狼疮性肾炎中能取得较好的疗效^[4]。目前环磷酰胺已经成为狼疮性肾炎治疗的常规药物。百令胶囊是一种中药制剂,主要组分是冬虫夏草菌丝体干粉,具有秘精益气、通过调控患者补体 C3 调节免疫力、减少蛋白尿、抑制感染进而改善临床疗效的作用^[5-6]。本研究选取三二〇一医院治疗的 60 例狼疮性肾炎患者作为研究对象,探讨百令胶囊联合注射用环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床疗效,为狼疮性肾炎的治疗提供临床数据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月—2018 年 6 月在三二〇一医院进行治疗的狼疮性肾炎患者 60 例作为研究对象,其中男性 12 例,女性 48 例;年龄 18~57 岁,平均年龄(33.29±15.13)岁;病程 3~24 个月,平均病程(13.73±6.39)月。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

纳入标准:患者均符合 1997 年美国风湿病学会制定的系统性红斑狼疮分类标准中狼疮性肾炎的诊断标准^[7];且有明确的肾脏损害(24 h 尿蛋白总量持续≥0.5 g/d 或尿蛋白在++以上),或出现细胞管型(红细胞、血红蛋白、颗粒、管状或混合型管型)^[8]。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 30 例。其中对照组男性 15 例,女性 15 例;年龄 20~57 岁,平均年龄(35.17±14.21)岁;病程 3~22 个月,平均病程(13.54±7.48)月。治疗组男性 7

例,女性 23 例;年龄 18~53 岁,平均(31.42±12.39)岁;病程 3~24 个月,平均病程(13.91±6.17)月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用环磷酰胺(通化茂祥制药有限公司生产,规格 0.2 g/支,产品批号 161016、180308),0.5~1.0 g/(m²·月)。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 160940、180211),2 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.3 临床疗效标准^[9]

治愈:尿常规、肾功能恢复正常;好转:水肿消失,血压正常;肾功能正常;尿蛋白较原来减少,在 0.1~1.0 g/L 和(或)镜下血尿时间在 1 年以内;无效:未达到以上标准者。

有效率=(治愈+好转)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 生化指标 使用尿液化学分析仪测定患者的 24 h 尿蛋白定量(24 h Upro)和尿素氮(BUN),使用全自动生化分析仪测定肌酐(Scr)水平。

1.4.2 系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分^[10] 于治疗前后比较两组 SLEDAI 积分。系统性红斑狼疮发作:SLEDAI 增加>3 分,好转:SLEDAI 降低>3 分,持续性活动时为 SLEDAI 变化±3 分,痊愈时 SLEDAI 为 0,15 分为重度活动。

1.5 不良反应观察

在治疗期间观察两组患者出现的包括呼吸道感染、乏力、嗜睡、头痛、胃肠道症状、皮疹、白细胞降低等不良反应并记录。

1.6 统计学方法

相关临床数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 10 例,好转 13 例,总有效率为 76.67%;治疗组治愈 14 例,好转 15 例,总有效率为 96.67%,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 两组生化指标比较

治疗后, 两组患者的 24 h Upro、血 Scr 和 BUN 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的生化指标水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 SLEDAI 评分比较

治疗后, 两组患者的 SLEDAI 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 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 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	10	13	7	76.67
治疗	30	14	15	1	96.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	24 h Upro/g		Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	4.82 ± 1.73	1.65 ± 0.31*	109.27 ± 13.81	79.51 ± 8.48*	10.21 ± 3.14	6.36 ± 1.98*
治疗	30	4.95 ± 1.85	0.71 ± 0.16* [▲]	112.73 ± 15.02	62.49 ± 7.13* [▲]	9.52 ± 3.29	5.15 ± 1.62* [▲]

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 SLEDAI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	SLEDAI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	30	16.87 ± 3.96	8.64 ± 3.84*
治疗	30	17.20 ± 4.38	5.83 ± 2.79* [▲]

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 两组不良反应发生情况比较

治疗后, 对照组发生呼吸道感染 2 例, 白细胞降低 4 例, 胃肠症状 1 例, 皮疹 4 例, 不良反应发生率为 36.7%; 治疗组发生白细胞降低 1 例, 胃肠症状 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 10.0%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

系统性红斑狼疮是一种系统性自身免疫性疾病, 一般认为与环境、遗传、自身免疫功能异常等因素相关。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮的最主要并发症。狼疮性肾炎患者的主要临床表现为蛋白尿、血尿或肾功能不全等肾脏受累症状。目前针对狼疮

性肾炎的治疗主要针对肾炎症状减少蛋白尿、改善肾脏功能, 同时控制狼疮性肾炎活动度, 控制狼疮性肾炎进展^[11]。

研究显示, 狼疮性肾炎的发病与免疫复合物系膜、内皮下沉积并形成弥漫性炎症有关, 且细胞免疫在狼疮性肾炎组织变化中也起到非常重要的作用。环磷酰胺可以抑制嘌呤的合成, 从而影响免疫淋巴细胞的分裂和增生, 通过抑制免疫反应进而减少或去除免疫复合物的沉积, 达到治疗狼疮性肾炎的目的^[4]。百令胶囊以其能够调节免疫功能、抑制肾间质纤维化和修复肾小管等作用, 现已在肾功能保护相关疾病中广泛应用^[12]。本研究中, 对照组总有效率为 76.67%, 显著低于治疗组的 96.67% ($P < 0.05$), 说明百令胶囊能够有效提高环磷酰胺对于狼疮性肾炎患者的疗效。治疗后, 两组 SLEDAI 评分均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 SLEDAI 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 提示应用百令胶囊可以更有效的控制系统性红斑狼疮的病情活动度。

24 h 尿蛋白定量分析结果是判断肾炎或肾脏相关疾病的严重程度和预后的重要诊断指标^[13]。BUN、Scr 均与急性肾小球肾炎患者早期肾损伤程

度呈正相关^[14]。研究显示,百令胶囊可以改善肾脏微循环、减少肾脏微血管疾病、抑制尿蛋白的排出^[15]。本研究中,治疗后,两组患者的 24 h Upro、血 Scr 和血 BUN 均明显下降 ($P < 0.05$),且治疗组 24 h Upro、血 Scr 和血 BUN 显著低于对照组 ($P < 0.05$),提示百令胶囊在治疗中可促进治疗对患者肾功能的改善。

在研究中发现一些患者在治疗中需要终身服药,因此对于治疗过程中不良反应的控制尤为关键。本研究中,对照组患者的不良反应发生率为 36.7%,其中以白细胞降低、皮疹最为明显。本研究中治疗组患者的不良反应发生率显著低于对照组,其主要原因在于百令胶囊具有降低狼疮性肾炎患者的蛋白尿、改善肾功能和免疫调控等作用,使用百令胶囊可以减少细胞毒性药物的使用,降低其副作用,其次前期报道也表明百令胶囊在改善肾功能的同时本身也能够有效减少治疗中不良反应发生率^[16]。

综上所述,百令胶囊联合注射用环磷酰胺治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效,可以改善患者肾功能,降低系统性红斑狼疮活动度,且安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Ghodke-Puranik Y, Niewold T B. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015(64): 125-136.
- [2] 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.
- [3] 徐健,李姝,赖爱云,等. 狼疮性肾炎最新治疗进展 [J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 8(22): 4092-4098.
- [4] 李有跃,华伟,刘福文,等. 泼尼松、环磷酰胺、阿司匹林治疗狼疮性肾炎的临床研究 [J]. *四川医学*, 2011, 32(4): 573-575.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [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]. 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.
- [8] Hahn B H, McMahon M A, Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(6): 797-808.
- [9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 133-136.
- [10] 满孝勇,李学平,冒长峙,等. 系统性红斑狼疮疾病活动指数与治疗的关系探讨 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2002, 35(1): 17-19.
- [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.
- [13] 段峰. 慢性肾炎患者尿蛋白/尿肌酐比值与 24 小时尿蛋白定量的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(Z1): 191-194.
- [14] 张洪,徐革. 急性肾小球肾炎早期肾损伤评估中 Cys C、BUN、sCr 检测的意义 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5): 447-449, 452.
- [15] 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.
- [16] 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.