

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.021

益血降浊解毒汤联合西药治疗狼疮性肾炎的临床研究*

边 静¹ 程小红² 李娜梅¹ 于小勇² 赵亚峰^{2Δ}

(1 陕西中医药大学 陕西 咸阳 712083; 2 陕西省中医医院肾病科 陕西 西安 710003)

摘要 目的:观察益血降浊解毒汤对狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)临床疗效。**方法:**选择 LN 患者 40 例随机分为治疗组与对照组, 每组 20 例, 两组均使用激素(强的松)联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)疗法。治疗组在对照组基础上加用中药益血降浊解毒汤。两组患者均治疗 1 年, 观察治疗前后两组临床症状、实验室检查(血浆白蛋白、24 h 尿蛋白定量、肝功能、肾功能、血糖)、SLE 临床活动度(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)及副作用变化。**结果:**治疗组治疗总有效率显著高于对照组, 副作用发生率显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组血浆白蛋白升高, 24 h 尿蛋白定量和血肌酐含量降低, 且治疗组的变化优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组 3, 6, 9, 12 月 SLEDAI 评分逐渐下降($P<0.05$), 且治疗组低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组中医临床症状积分均降低, 且治疗组更低($P<0.05$)。**结论:**益血降浊解毒汤联合西药治疗狼疮性肾炎具有明显优势, 且能降低西药的副作用。

关键词:益血降浊解毒汤; 狼疮性肾炎; 中西医结合治疗; 相关性

中图分类号: R593.242 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)06-1095-04

Clinical Study on Treatment of Lupus Nephritis with Yi Xue Jiang Zhuo Jiedu Decoction Combined with Western Medicine*

BIAN Jing¹, CHENG Xiao-hong², LI Na-mei¹, YU Xiao-yong², ZHAO Ya-feng^{2Δ}

(1 Shaanxi university of Chinese medicine, Xianyang, Shaanxi, 712083, China;

2 Shaanxi provincial hospital of traditional Chinese medicine, Xi'an, Shaanxi, 710003, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effect of blood, turbidity and detoxification soup decoction on lupus nephritis (LN).

Methods: 40 patients with LN were randomly divided into the treatment group and the control group, with 20 patients in each group. Routine hormone therapy (prednisone) combined with cyclophosphamide (CTX) was used in both groups. After one year of treatment, clinical symptoms laboratory tests (serum albumin, 24 h urinary protein quantification, liver function, renal function) and side effects of the two groups were observed. **Results:** The total effective rate of treatment group was significantly higher than that of control group, and the incidence of side effects was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). After treatment, plasma albumin increased, 24 h urine protein quantification and serum creatinine content decreased in both groups, and The change in the treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the SLEDAI scores in the two groups decreased gradually in March, June, September, and December ($P<0.05$), and the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the clinical symptom scores and main symptoms of the two groups decreased, and the treatment group was lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Blood, turbidity and detoxification soup combined with western medicine in the treatment of lupus nephritis has obvious advantages and can reduce the side effects of western medicine.

Key words: Yi Xue Jiang Zhuo Jiedu Decoction; Lupus nephritis; Treatment of integrated traditional Chinese and Western medicine; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R593.242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1095-04

前言

系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 是多系统、多器官损害的自身免疫性疾病^[1,2], LN 是其最常见和最严重的并发症之一, 也是我国常见的继发性疾病之一^[3,4]。研究显示, 病程 4 年以上的 SLE 患者有 90% 出现肾脏受累现象, 其

中有 20 % 的 LN 患者 10 年内会转化为狼疮肾炎尿毒症^[5,6]。目前临床肾活检显示 SLE 几乎合并不同程度的肾损害, 使用激素及免疫抑制剂治疗已经成为医学界共识。但是由于长期使用激素, 易导致患者继发感染等不良反应, 降低干预效果, 无法达到治标的效果^[7,8]。中医认为 SLE 和 LN 发生主要是由于先天禀赋不足, 加之外因毒邪侵入, 内因正气不足, 阴阳气血失调, 导

* 基金项目: 陕西省中医药管理局中医药科学技术项目 (LCPT007)

作者简介: 边静 (1994-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 肾脏疾病的基础与临床研究, 电话: 15229405929, E-mail: 1505453209@qq.com

Δ 通讯作者: 赵亚峰 (1978-), 男, 主治医师, 研究方向: 慢性肾脏病诊断与治疗, 电话: 18629253394, E-mail: zhaoyafeng0927@163.com

(收稿日期: 2019-10-23 接受日期: 2019-11-18)

致了毒邪内蕴于肺腑经络,血脉凝滞而致^[9,10]。近年来,中医治疗取得了显著的效果。但是也有一定的不足,临床缺乏治疗标准及中医辨证与病理、免疫指标的研究等。因此,本研究运用益血降浊解毒汤联合强的松及环磷酰胺治疗狼疮性肾炎取得较满意效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 研究对象

选择来自陕西省中医医院肾病科,经肾穿刺活检病理诊断为狼疮性肾炎患者,共40例,且存在临床活动,随机分为两组。其中治疗组20例,女19例,男1例,年龄23~52岁,平均 39.63 ± 4.21 岁;病程4~20年,平均 14.7 ± 1.45 年。对照组20例,女18例,男2例;年龄21~51岁,平均 40.56 ± 4.35 岁;病程3~16年,平均 13.5 ± 1.32 年。两组一般资料具有可比性。

1.2 纳入标准

均符合美国风湿病学会1997年SLE诊断标准^[11],临床表现为慢性肾脏病(实验室检查血肌酐 $\leq 177 \mu\text{mol/L}$),肾脏穿刺病理诊断为IV、V、V+III或V+IV型,属轻中度活动期(4分 $< \text{SLEDAI}^{[12]} < 15$ 分)者。

1.3 排除标准

(1)与以上选取标准不一致的病人,或符合上述LN诊断标准,但非轻中度活动者;(2)对药物成分过敏者;(3)患有原发性的肝脏疾病、心血管疾病等患者;(4)年龄小于18岁或大于60岁患者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)血肌酐 $> 177 \mu\text{mol/L}$;(7)难以控制的高血压、电解质紊乱、酸碱平衡紊乱、感染的患者。

1.4 治疗方法

两组均给予糖皮质激素加免疫抑制剂治疗:口服强的松 $0.8 \sim 1 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$,根据患者病情变化4~6周逐渐减至以 $7.5 \sim 10 \text{ mg}$ 维持量控制病情,治疗开始时,每月1次以CTX 0.75 g/m^2 体表面积静脉滴注(总量控制在 12 g 以内);两组同时均给予抗血小板聚集、降压、补钙等药物;无禁忌症患者均予羟氯喹口服治疗。治疗组在对照组治疗的基础上服用益血降浊汤加

味。处方组成:黄芪、生地、山茱萸、淫羊藿、丹参、泽兰、川芎、莪术、制首乌、生大黄为组方,由陕西省中医医院制剂中心提供。每天1剂,水煎服,早晚两次温服。本方是基本方,并随症加减,热盛者:加用金银花、连翘;阴虚者:加用知母、黄柏;热痹者:加用苍术、黄柏。均治疗1年。

1.5 观察指标

中医症状、体征,24 h尿蛋白定量,血肌酐,血糖,肝功能,血红蛋白,SLEDAI活动积分及副作用。

1.6 疗效评价指标

1.6.1 西医疗效评价标准 (1)缓解:治疗后主症消失,24 h尿蛋白定量 $< 0.2 \text{ g}$,肾功能恢复或保持正常。(2)显效:临床症状好转,24 h尿蛋白定量 $< 1.0 \text{ g}$,肾功能恢复或接近正常。(3)有效:临床症状有所改善,24 h尿蛋白定量 $1.0 \sim 3.5 \text{ g}$,肾功能较治疗前有所改善。(4)无效:临床症状、实验室指标均无改善或上升,24 h尿蛋白定量下降小于25%^[13,14]。

1.6.2 中医症候、疗效判定 参照中药新药临床研究指导原则中的疗效判定标准^[15] (1)痊愈:中医临床症状消失,症候积分减少 $\geq 95\%$ 。(2)显效:症状显著改善,症候积分减少 $\geq 70\%$ 。(3)有效:症状有改善,症候积分减少 $\geq 30\%$ 。(4)无效:症状无改善或加重,症候积分减少不足30%。

1.7 安全性评价指标

多毛、肥胖、满月脸、血糖升高、感染及肝损害。

1.8 统计学方法

采用SPSS 19.0, $P < 0.05$ 为有统计学意义。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,各组间计数资料用%表示,采用卡方检验。

2 结果

2.1 临床指标变化

两组治疗前24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐比较无差异($P > 0.05$),治疗后,两组血浆白蛋白升高,24 h尿蛋白定量和血肌酐含量降低,且治疗组的变化优于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 临床指标变化($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Changes in clinical indicators ($\bar{x} \pm s$)

Groups		Blood albumin (g/L)	U-TP (g/d)	Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)
Control group (n=20)	Pretherapy	29.35 $\pm$ 4.96	3.15 $\pm$ 1.58	90.46 $\pm$ 25.68
	Post-treatment	36.54 $\pm$ 5.13*	1.93 $\pm$ 0.84*	86.93 $\pm$ 12.56*
Treatment group (n=20)	Pretherapy	28.32 $\pm$ 3.01	2.93 $\pm$ 1.36	94.53 $\pm$ 17.65
	Post-treatment	38.85 $\pm$ 4.33*#	1.25 $\pm$ 0.47*#	81.89 $\pm$ 19.17*#

Note: Compared with the same group before treatment, * $P < 0.05$, compared with the other treatment groups, # $P < 0.05$.

2.2 不同时点 SLEDAI 评分比较

治疗后,两组3,6,9,12月SLEDAI评分逐渐下降($P < 0.05$),且治疗组低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 临床疗效比较

治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 治疗后副作用比较

治疗组的副作用发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 中医临床症状积分比较

治疗前,两组中医临床症状积分比较无差异($P > 0.05$),治疗后,两组中医临床症状积分均降低,且治疗组更低($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

LN活动期以血尿、蛋白尿、白细胞尿常见,约1/4出现大

量蛋白尿,也可有不同程度的肾功能异常。长期大量的蛋白尿可加重肾小球、肾小管的负担,最终导致肾功能的异常^[16-18]。因此,减轻症状、减少尿蛋白排泄、延缓肾损害进展及防治并发症是 LN 的治疗重点。目前,激素联合免疫抑制剂是治疗 LN 的首

选方案^[19],由于其剂量大、治疗时间长、毒副作用明显、激素抵抗或无效,使其在临床应用中不能达到令人满意的疗效。故有许多医家另辟蹊径,采用中西医结合疗法治疗 LN,并取得了一定的疗效。

表 2 不同时点 SLEDAI 评分比较

Table 2 Comparison of SLEDAI scores at different time points

Groups	Pretherapy	3 months after treatment	6 months after treatment	9 months after treatment	12 months after treatment
Control group(n=20)	10.6± 4.2	8.1± 3.0*	7.0± 2.0*	6.1± 1.6*	4.3± 1.1*
Treatment group(n=20)	11.1± 3.8	7.8± 2.8**	6.2± 1.5**	4.3± 1.0**	2.8± 0.8**

表 3 临床疗效比较(例,%)

Table 3 Comparison of clinical efficacy (n,%)

Groups	n	Complete remission	Partial remission	Non-avail	The total effective
Control group	20	0	14	6	14 (70.0)
Treatment group	20	2	16	2	18 (90.0)*

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表 4 治疗后副作用比较(例,%)

Table 4 Comparison of side effects after treatment(n,%)

Groups	n	Crinosity	Moon-face	Fat	Blood glucose increased	Infect	Hepatic lesion	Incidence
Control group	20	1	1	1	1	1	5	10 (50.0)
Treatment group	20	2	0	1	0	0	1	4(20.0)*

表 5 中医临床症状积分比较

Table 5 Comparison of TCM clinical symptom scores

Groups		Skin mucosa	Joint muscles	Blood system	Cardiovascular system
Control group (n=20)	Pretherapy	1.93± 0.62	1.75± 0.38	2.96± 1.15	1.78± 0.52
	Post-treatment	1.25± 0.32*	1.25± 0.28*	2.02± 0.99*	1.37± 0.46*
Treatment group (n=20)	Pretherapy	1.85± 0.68	1.96± 0.23	2.87± 1.21	1.56± 0.31
	Post-treatment	0.98± 0.22**	1.03± 0.52**	1.67± 0.37**	1.05± 0.26**

我国古籍中并无关于狼疮性肾炎病名的明确记载,本病属于"阴阳毒"、"肾痹"、"水肿"、"虚劳"、"腰痛"、"蝶疮流注"、"日晒疮"等范畴。多数学者认为其病机为先天禀赋不足,素体失养,邪毒乘虚而入,耗伤津液,痹阻筋脉所致^[20]。王超^[21]认为本病是由于正气不足,热毒邪气乘虚而入,损耗肾阴,瘀阻血脉所致;病机以肾阴亏虚为本,热毒血瘀为标。许冰^[22]认为,本病的基本病机为正气亏虚,邪毒内伏;以六味地黄汤合升降散作为治疗本病的基础方。任剑飞^[23]认为,瘀血为本病的关键,其病因病机为先天禀赋不足,外感热毒之邪,伤及肾府,肾络瘀阻。笔者认为先天禀赋不足、后天失调,气血运行不畅,脏腑功能减退,正虚无力抗邪,邪毒内侵,热毒蕴结,瘀阻脉络,则出现乏力、面部红斑、口舌生疮等症。蛋白尿与中医学"精微"相似,为正虚不能摄精,湿浊内蕴,发为此病。故狼疮性肾炎为本虚标实,虚实夹杂之证,以气血亏虚为本,热毒、湿浊、瘀血为标,治疗上宜补益气血,解毒降浊,活血化瘀^[24,25]。

益血降浊解毒汤方中重用黄芪补气升阳,生津养血,丹参、川芎、泽兰、莪术活血止痛,生地黄、淫羊藿、山茱萸补益肝肾,大黄泻下。现代药理学研究表明黄芪注射液^[25]有独立于降压、降脂、降糖等基础治疗的减少尿蛋白及肾脏保护作用。Ang II 诱导的系膜细胞致 Wnt/ β -catenin 信号途径活化,下调纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)表达,减少纤维连接蛋白(FN)表达,进而改善肾小球硬化^[26],其提取物丹参总酚酸盐可改善腺嘌呤所致大鼠慢性肾衰(CRF)的肾功能,显著降低肾衰大鼠血清尿素氮和肌酐水平,减轻肾小管及肾小球损伤程度,并延缓肾小球基底膜增厚^[27]。生地黄-山茱萸具有降低尿微量蛋白排泄量及尿素氮的作用^[28]。大黄素具有诱导肾细胞凋亡,防止肾纤维化、抗氧化、清除自由基,调节血脂异常代谢,抑制炎症反应,利尿等作用^[29]。诸药君臣佐使,相辅相承,共奏补虚泻实,降浊解毒之功;本方应用程钟龄的统方"八法"中下法、消法、补法,以补气生血、活血化瘀,增强脏腑功能,祛除邪气。

益血降浊解毒汤联合西药治疗 LN 活动期优于单纯西药治疗,不仅可以改善临床症状,提高临床疗效,降低副作用及减少疾病活动度,还能降低毒副作用的发生,从而有效的控制狼疮性肾炎的进展,延缓肾功能的损害,改善患者预后。

参考文献(References)

- [1] Saeedeh Salimi, Abbas Mohammadpour-Gharehbagh, Farshid Keshavarzi, et al. Association between ER α polymorphisms and systemic lupus erythematosus: susceptibility and in silico analysis[J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2018, 21(1): 214-222
- [2] Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Medicine Journal, 2017, 17(1): 78-83
- [3] Guven HE, Dogan L, Kulturoglu MO, et al. Factors Influencing Non-sentinel Node Metastasis in Patients with Macrometastatic Sentinel Lymph Node Involvement and Validation of Three Commonly Used Nomograms[J]. Eur J Breast Health, 2017, 13(4): 189-193
- [4] Iwata Y, Bostrom EA, Menke J, et al. Aberrant Macrophages Mediate Defective Kidney Repair That Triggers Nephritis in Lupus-Susceptible Mice[J]. Journal of Immunology, 2013, 188(9): 4568-4580
- [5] 黄尚明. 狼疮性肾炎的免疫抑制治疗进展[J]. 中国实用医药, 2013, 8(16): 258-259
- [6] Ajay Jaryal, Sanjay Vikrant. Current status of lupus nephritis[J]. Indian Journal of Medical Research, 2017, 145(2): 167-178
- [7] Gao Y, Li W, Meng Q H, et al. Analysis of 15 patients with abnormal liver function as the first systemic lupus erythematosus symptom[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2016, 79(2): 441-446
- [8] Miao Shao, Xiao-Lin Sun, He Sun, et al. Clinical Relevance of Autoantibodies against Interleukin-2 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(13): e1520
- [9] 陈宁宁, 范永升 " 清热于内, 散风于外 " 法治治疗红斑狼疮皮肤损害经验[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(5): 316-316
- [10] 沙海勇, 李红毅. 福固维补肾法治治疗系统性红斑狼疮临床经验与临证思辨特点研究 [C]// 世界中医药学会联合会第二届中医皮肤科国际学术大会暨中南六省中医中西医结合皮肤病研讨会, 2010: 150-153
- [11] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology for the classification of the systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40: e1725
- [12] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients [J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640
- [13] Meng-Yu Weng, Chia-Tse Weng, Ming-Fei Liu. The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus [J]. Clinical Rheumatology, 2010, 29(7): 771-775
- [14] Zhang H, Liu Z, Huang L, et al. The short-term efficacy of borte-
- zomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis[J]. Lupus, 2017, 26(9): 952-958
- [15] 梁茂新, 洪治平. 对新版《中药新药临床研究指导原则》的若干意见[J]. 世界科学技术, 2004, 6(5): 40-43
- [16] 湛贻璞. 肾脏内科诊疗常规[M]. 中国医药科技出版社, 2013
- [17] Osama Elfituri, Nathan Aardsma, Suman Setty, et al. Atypical Plasmacytic Proliferation in a Case of C3 Glomerulopathy: Pathophysiology Demystified [J]. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, 2017, 5(1): e232470961769074
- [18] Shuichiro Fujinaga, Tomohiko Nishino, Akira Mizutani, et al. Transition from lupus podocytopathy to diffuse proliferative lupus nephritis without proteinuria in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. Clinical Nephrology, 2017, 87(4): 217-219
- [19] Gabriella Moroni, Mariele Gatto, Francesca Raffiotta, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission An expert debate [J]. Autoimmunity Reviews, 2017, 17(1): 11-18
- [20] 梁一鸣. 中医药辨证论治狼疮性肾炎的研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(10): 155-157
- [21] 王超, 杨翠, 汤水福. 汤水福辨治狼疮性肾炎的临床经验[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(4): 592-594
- [22] 许冰, 宋绍亮. 宋绍亮教授 " 伏毒 " 论治狼疮性肾炎经验[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(2): 5-6
- [23] 任剑飞, 宋为民, 欧亚龙. 欧亚龙教授治疗狼疮性肾炎反复血尿经验新启迪[J]. 光明中医, 2015, 30(1): 21-22
- [24] Gong Yuyu, Chen Guansheng, Liu Weijing, et al. Research progress on influencing factors of persistent proteinuria in lupus nephritis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2017, 18(8): 744-746
- [25] Koo HS, Kim S, Chin HJ. Remission of proteinuria indicates good prognosis in patients with diffuse proliferative lupus nephritis [J]. Lupus, 2016, 25(1): 3-11
- [26] 岑洁, 蒋丽, 王海林, 等. 黄芪注射液对慢性肾脏病疗效和血管内皮生长因子及其可溶性受体的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(11): 993-995
- [27] 李展城, 蔡大可, 舒友平, 等. 丹参水溶性物质 SA-B 对 TGF- β 1 活化细胞内 Smad 与 p38MAPK 信号传导通路的抑制作用[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(09): 18-19
- [28] 付旭, 李均. 丹参水溶性成分在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 环球中医药, 2013, 6(9): 697-700
- [29] 吕高虹, 许惠琴, 秦佩佩, 等. 生地 - 山茱萸对 db/db 小鼠肾脏的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5606-5608
- [30] 刘红, 孙伟, 顾刘宝, 等. 大黄素在肾脏病中药理作用研究进展[C] // 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2015 年学术年会资料汇编, 2015, 14(6): 378-381
- [31] Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the Reduction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery[J]. Psychosomatics, 2009, 50(3): 206-217
- [32] 王诚静, 邓朝阳, 尹丽. 右美托咪定对全麻下老年患者髋关节置换术血流动力学的影响[J]. 湘南学院学报(医学版), 2016, 64(1): 50-51
- [33] Mostafa, Mostafa G, Morsy, Khaled M. Premedication with intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for children undergoing bone marrow biopsy and aspirate[J]. Egyptian J Anaesthesia, 2017, 29(2): 131-135

(上接第 1069 页)