

六味地黄丸对激素及环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的干预作用

郑为超¹ 胡顺金² 方琦² 张桃艳³ 张莉² 任克军²

摘要 目的 观察六味地黄丸对激素和环磷酰胺(CTX)治疗狼疮性肾炎(LN)的干预作用。**方法** 64 例患者随机分为两组,两组均常规采用激素标准疗程给予泼尼松,同时给予 CTX 8~12 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 500 ml 静脉滴注(累积总剂量 ≤ 150 mg/kg),并予对症处理;治疗组同时加服六味地黄丸。**结果** 治疗组疗效显著优于对照组($P < 0.05$);24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐、血沉、补体 C₃ 等指标两组治疗后均显著改善($P < 0.01$),除血肌酐外,其他指标治疗组均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);复发率治疗组低于对照组($P < 0.05$);不良反应发生率治疗组显著低于对照组($P < 0.01$)。**结论** 六味地黄丸能显著提高激素及 CTX 对 LN 的疗效,减少其复发,并能对抗激素及 CTX 的不良反应。

关键词 六味地黄丸;狼疮性肾炎;激素;环磷酰胺;临床疗效;不良反应

Intervention of Liuwei Dihuang Pill on Lupus Nephropathy Treated with Cyclophosphamide and Glucocorticoids
ZHENG Wei-chao, HU Shun-jin, FANG qi, et al *Medical College, Anhui University of Science and Technology, Anhui (232001)*

Abstract Objective To investigate the intervening effect of Liuwei Dihuang pill (LWDH) on lupus nephropathy(LN) treated with glucocorticoids and cyclophosphamide (CTX). **Methods** Sixty-four patients were randomly divided into two groups, all patients were treated by conventional treatment, using prednisone in standard program, and CTX in a daily dose of 8-12 mg/kg, accumulated dose ≤ 150 mg/kg, by adding into 500 ml of 5% glucose in saline through intravenous dripping, as well as the symptomatic treatment. Patients in the treated group were given LWDH additionally. **Results** The curative effect in the treated group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). Laboratory indexes, including urinary protein, plasma protein and serum creatinine (SCr), erythrocyte sedimentation rate (ESR), complement C₃, etc. were significantly improved in both groups ($P < 0.01$), but all the improvement, except that of SCr, in the treated group were superior to those in the control group respectively ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Besides, the recurrent rate and incidence rate of adverse reaction in the treated group was significant lower than those in the control group ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). **Conclusion** LWDH can significantly enhance the therapeutic effect of CTX and glucocorticoids on LN, decrease the recurrence and shows advantage in counteracting against the adverse effects of glucocorticoids and CTX.

Key words Liuwei Dihuang pill; lupus nephropathy; glucocorticoids; cyclophosphamide; therapeutic effect; adverse effect

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最常见的内脏损害,其损害的程度直接影响着 SLE 患者的预后。随

着糖皮质激素(下简称激素)联合细胞毒药物在 LN 中的应用, SLE 的预后已有了较大的改观。但治疗过程中药物的不良反应亦严重影响了疗效的取得及患者对治疗的耐受性。为此,笔者于 1998 年 4 月—2002 年 12 月,采用六味地黄丸联合激素和环磷酰胺(CTX)治疗活动性 LN 33 例,旨在观察六味地黄丸对激素和 CTX 治疗活动性 LN 的影响效应。现将结果报告如下。

作者单位:1. 安徽理工大学医学院(安徽淮南 232001);2. 安徽中医药大学第一附属医院肾内科;3. 山东省济南市第三人民医院

通讯作者:郑为超, Tel: 0554-6652468, E-mail: zhengdeng92@yahoo.com.cn.

临床资料

1 入选病例 选择:(1)符合 1982 年美国风湿病协会修订的 SLE 诊断标准,同时存在活动性 LN 临床症状,且其活动性指数评估^[1]积分 ≥ 4 分;(2)符合阴虚内热及肝肾阴虚证候标准^[2]。排除:(1)年龄 ≤ 14 岁;(2)合并有心、脑、肾、造血系统等其他严重原发病、精神病患者;(3)合并感染等并发症。

2 一般资料 64 例按数字表法随机分为两组,治疗组 33 例,男 3 例,女 30 例;年龄 16~48 岁,平均 (23.4 ± 7.9) 岁;SLE 病程:4 个月~12 年,平均 (4.2 ± 3.6) 年;LN 病程:2 个月~10 年,平均 (3.8 ± 3.2) 年;LN 活动程度^[3]:轻度(积分 4~5 分)9 例,中度(积分 6~7 分)16 例,重度(积分 ≥ 8 分)8 例;中医证候:阴虚内热证 15 例,肝肾阴虚证 18 例。对照组 31 例,男 3 例,女 28 例;年龄 17~46 岁,平均 (24.1 ± 8.3) 岁;SLE 病程:3 个月~11 年,平均 (4.0 ± 3.5) 年;LN 病程:3 个月~10 年,平均 (3.6 ± 3.4) 年;LN 活动程度:轻度 9 例,中度 15 例,重度 7 例;中医证候:阴虚内热证 14 例,肝肾阴虚证 17 例。两组患者资料比较,差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 对照组采用激素标准疗程方法:泼尼松每日 1mg/kg(每日最大剂量 ≤ 60 mg),晨起顿服,连用 8 周后减量,每周减去 5 mg,至每日 0.5 mg/kg,将 2 日剂量合并,隔日顿服,每 2 周减 5 mg,至每 2 日 15 mg 以维持;CTX 8~12 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 500 ml 静脉滴注,连续 2 日,病重者每 2 周 1 次(通常 4 周 1 次),累积总剂量 ≤ 150 mg/kg,此后改每 3 个月静脉滴注 1 次;并予对症处理。治疗组在对照组治疗的基础上,同时加服六味地黄丸(浓缩丸,河南宛西制药厂生产)每次 8 粒(含生药 3 g),每日 3 次口服。观察两组近期(3 个月)的治疗效果;并随访 1 年(了解复发情况)。

2 观察项目

2.1 临床症状 (1)LN 活动的临床表现;(2)中医症状:主要观察阴虚内热及肝肾阴虚证候,症状均按轻、中、重度记分,主症分别记 3、6、9 分,次症分别记 1、2、3 分,有相关舌象、脉象各记 1 分。

2.2 药物不良反应 向心性肥胖、精神兴奋、痤疮、脱发、感染、性腺功能抑制(女性月经延迟或闭经)、肝功能损害、股骨头坏死等。

2.3 实验室检查 尿常规、24 h 尿蛋白定量(双万方数据

缩脲比色法)、血常规、血浆白蛋白、血肌酐(SCr,苦味酸法)、血沉(Westergren 法)、补体 C₃(免疫散射比浊法)等。

3 统计学方法 计数资料用 χ^2 检验;计量资料用 t 检验。

结 果

1 疗效评定标准 (1)LN 活动疗效按 LN 活动指数评估计分法^[1],拟定评定标准。临床缓解:活动指数 ≤ 3 分;显效:活动指数从重度活动改善为轻度活动;有效:活动指数从重度活动下降为中度活动,或从中度活动下降为轻度活动;无效:活动指数不变或加重;复发:在激素维持治疗阶段,LN 活动指数上升 1 级(无效病例除外)。(2)中医证候疗效按照文献^[2]标准评定。

2 两组患者 LN 活动疗效 见表 1。两组愈显率(临床缓解率加显效率)比较差异有显著性($P < 0.05$),表明治疗组疗效显著优于对照组。

表 1 两组患者 LN 活动疗效 [例(%)]

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效	缓解加显效
治疗	33	21(63.6)	5(15.2)	5(15.2)	2(6.1)	26(78.8)*
对照	31	14(45.2)	3(9.7)	11(35.5)	3(9.7)	17(54.8)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组患者中医证候疗效 见表 2。治疗组临床痊愈及愈显(临床痊愈加显效)率分别与对照组比较,差异均有显著性($P < 0.01$)。

表 2 两组患者中医证候疗效 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	痊愈加显效
治疗	33	17(51.5)*	8(24.2)	5(15.2)	3(9.1)	25(75.8)*
对照	31	4(12.9)	7(22.6)	9(29.0)	11(35.5)	11(35.5)

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

4 两组患者中医证候积分值(分, $\bar{x} \pm s$)变化 治疗组治疗前后积分值分别为 46.21 ± 14.16 、 21.75 ± 17.36 ,治疗前后比较差异有显著性($P < 0.01$);对照组治疗前后积分值分别为 45.93 ± 13.87 、 40.68 ± 16.58 ,治疗前后比较差异无显著性。

5 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、SCr、血沉、补体 C₃ 的检测结果 见表 3。治疗后两组各项指标较治疗前均有显著改善($P < 0.01$);治疗后两组比较,除 SCr 差异无显著性外,其余各项指标治疗组均优于对照组,两组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

6 两组药物不良反应 见表 4。治疗组出现 1 种不良反应者 12 例,2 种或 2 种以上者 5 例,共 17 例(51.5%)。对照组出现 1 种不良反应者 11 例,2 种

表 3 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、SCr、血沉、补体 C₃ 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24h 尿蛋白定量 (g/24 h)	血浆白蛋白 (g/L)	SCr (μ mol/L)	血沉 (mm/h)	补体 C ₃ (g/L)
治疗	33	治疗前	3.56 $\pm$ 2.01	29.61 $\pm$ 4.32	154.6 $\pm$ 20.1	86.5 $\pm$ 17.3	0.42 $\pm$ 0.21
		治疗后	0.81 $\pm$ 1.20 ^{*△}	35.52 $\pm$ 4.42 ^{*△}	120.3 $\pm$ 16.2 [*]	33.6 $\pm$ 13.4 ^{*△}	0.96 $\pm$ 0.26 ^{*△△}
对照	31	治疗前	3.50 $\pm$ 1.96	29.66 $\pm$ 4.43	153.8 $\pm$ 19.3	85.9 $\pm$ 19.6	0.41 $\pm$ 0.20
		治疗后	1.62 $\pm$ 1.24 [*]	32.14 $\pm$ 5.21 [*]	123.5 $\pm$ 18.5 [*]	43.4 $\pm$ 14.2 [*]	0.81 $\pm$ 0.24 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

或 2 种以上者 15 例,共 26 例(83.9%),两组不良反应发生率比较差异有显著性($P<0.01$)。

表 4 两组患者治疗过程中不良反应发生情况 (例)

组别	例数	向心性 肥胖	精神 兴奋	痤疮	脱发	感染	性腺 抑制	肝功能 异常	股骨头 坏死
治疗	33	16	2	3	2	1	1	1	0
对照	31	22	4	7	4	2	3	4	1

7 随访结果 随访 1 年,治疗组复发率为 6.5% (2/31 例),对照组复发率为 32.1% (9/28 例),治疗组复发率显著低于对照组($P<0.05$)。

讨 论

中医学将本病纳入水肿、虚劳、腰痛、阴阳毒等诸证范畴,其病机为正虚邪实,正虚以阴虚证候最为常见;邪实则以热毒最为关键,加之大量激素的使用,势必生热耗液,而致阴虚火旺或热毒之证进一步加重。而阴虚火旺或热毒炽盛,日久均可伤津耗液,从而致使阴液亏损之象更加突出。治疗上滋补肾阴法就显得更为重要,从而为具有滋补肾阴功效的六味地黄丸的应用,奠定了理论基础。临床结果表明,六味地黄丸能显著提高激素及 CTX 对活动性 LN 的治疗效果。就其机理,除六味地黄丸的滋补肾阴作用恰中 LN 之阴液亏损的基本病机外,还可能与六味地黄丸能兴奋肾上腺皮质功能,明显降低大鼠肾上腺维生素 C 含量,进而对抗糖皮质激素引起的肾上腺功能减退^[4]等有一定的关系。

治疗过程中不良反应发生率的情况分析显示:治疗组显著低于对照组,表现六味地黄丸能显著降低或减轻激素和 CTX 的不良反应,从而提高了患者对其治疗的耐受性。其作用机理可能与下列诸方面有关:(1)六味地黄丸的滋阴降火作用,抑制了激素所致之精神兴奋及痤疮等不良反应的发生。(2)六味地黄丸的滋补肾阴作用,有利于预防激素所致的股骨头坏死及

CTX 所致的性腺抑制和脱发等不良反应的发生。(3)六味地黄丸对实验性高脂血症家兔的血清胆固醇及甘油三酯有显著降低作用^[4];其对肝脏具有保护作用,有助于恢复和改善肝脏的正常解毒排泄功能^[5],从而降低了激素所致的向心性肥胖的发生和 CTX 对肝脏的损害作用。(4)六味地黄丸(汤)具有调整机体免疫功能,可对抗 CTX 和地塞米松的免疫抑制作用^[4],从而对预防感染起到了积极重要的效果。

参 考 文 献

1 谢 春,叶任高,张晓林,等.一种狼疮性肾炎的临床活动指标.中华肾脏病杂志 1997;13(4):206—208.
Xie C, Ye RG, Zhang XL, et al. A clinical active index of lupus nephritis. Chin J Nephrol 1997;13(4):206—208.

2 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科学技术出版社,2002:112,115.
Zheng XY, editor. Guiding principles of clinical research on new drugs of TCM. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002:112,115.

3 叶任高,孙雪峰.狼疮性肾炎的治疗进展(上).中国中西医结合肾病杂志 2001;2(6):311.
Ye RG, Sun XF. The therapeutic progress on lupus nephritis. Chin J Integr Tradit West Nephrol 2001;2(6):311.

4 陈 敏,宋琪雯,张 力.六味地黄丸(汤)药理研究进展.中国新医药 2004;3(1):48.
Chen M, Song QW, Zhang L. Progress of pharmacological research of Liuwei Dihuang pills (soup). Chin J New Med 2004; 3(1):48.

5 彭平建,唐民一.六味地黄丸现代药理研究及临床应用进展.时珍国医国药 2002;13(2):102.
Peng PJ, Tang MY. Progress of modern pharmacological research and clinical application on Liuwei Dihuang pills. Lishizhen Med Materia Medica Res 2002;13(2):102.

(收稿:2005-03-14 修回:2005-08-01)