药对黄芪生地配合糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的初步临床观察

李　明　马晶晶　赵雪丽　朱　芸

摘要　目的　观察药对黄芪生地结合糖皮质激素(GC)治疗狼疮性肾炎(LN)的疗效及对相关实验室指标的影响。**方法**　52 例 LN 患者随机分为两组,治疗组(25 例)在常规西医治疗的基础上加用药对黄芪生地治疗;对照组(27 例)以糖皮质激素和环磷酰胺为主的治疗,两组分别观察治疗 6 个月。记录两组糖皮质激素用量、撤减量及临床疗效、系统性红斑狼疮病情活动指数(SLEDAI)积分、不良反应及实验室指标。**结果**　(1)两组患者病情均得到不同程度缓解,激素能够逐渐减量,治疗组激素撤减量总量(50.23 ±12.43)mg 稍高于对照组(48.76 ±13.61)mg,差异无统计学意义(P >0.05);且治疗组泼尼松用量低于对照组,但差异无统计学意义(P >0.05),但治疗组治疗中因病情反复激素需加量的病例比率(16.00%)显著低于对照组(44.44%),两组比较,差异有统计学意义(P <0.05);(2)两组患者治疗后 SLEDAI 积分,炎症指标,肝、肾功能,血糖,血电解质,血、尿常规比较,差异无统计学意义(P >0.05),24 h 尿蛋白定量治疗组[(1.06 ±0.22)g/L]明显低于对照组[(1.43 ±0.55)g/L],差异有统计学意义(P <0.05);(3)两组患者在柯兴综合征、感染、胃肠道出血、精神神经症、心血管异常及股骨头坏死例数方面比较,差异无统计学意义(P >0.05),但失眠、潮热、虚汗、肥胖等不良反应发生率治疗组明显低于对照组(P <0.05)。**结论**　应用黄芪生地配合激素治疗 LN,能减少激素的用量及其引起的部分不良反应,有利于激素的撤减和病情的稳定。

关键词　系统性红斑狼疮;糖皮质激素;药对;黄芪;生地

Treating Lupus Nephritis by a Drug Pair of *Radix Astragali* and *Rehmanniae Radix* Combined with Glucocorticoid: a Preliminary Clinical Study

LI Ming, MA Jing-jing, ZHAO Xue-li, and ZHU Yun
Department of Rheumatology, Weifang People`s Hospital, Shandong (261041), China

ABSTRACT　Objective　To observe the therapeutic effect of a drug pair of *Radix Astragali* and *Rehmanniae Radix* combined with glucocorticoid (GC) in treating lupus nephritis (LN) patients and its influence on some experimental indices. Methods　Totally 52 LN patients were randomly assigned to the treatment group (treated by routine Western medicine and a drug pair of *Radix Astragali* and *Rehmanniae Radix*, 25 cases) and the control group (treated by Western medicine, mainly by GC and cyclophosphamide, 27 cases). All patients received 6-month therapy. The GC dosage, the withdrawal and reduction dosage of GC, clinical efficacy, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score, adverse reactions, and laboratory indicators were recorded. Results　(1) All patients got relieved to some degree with the dosage of GC reduced. The total withdrawal and reduction dosage of GC was slightly higher in the treatment group than in the control group [(50.23 ±12.43) mg *vs* (48.76 ±13.61) mg, P >0.05]. Besides, the prednisone dosage in the treatment group was lower than that in the control group, but without statistical difference (P >0.05). The ratio of patients in need of adding prednisone for aggravating disease was 24.0%, significantly lower than that in the control group (44.44%, P <0.05). (2) There was no statistical difference in the SLEDAI score, inflammatory indicators, liver and renal functions, blood electrolytes, blood glucose, blood and urine routines between the two groups (P >0.05).

基金项目:潍坊市卫生局科技计划项目(No. 2008021)
作者单位:山东省潍坊市人民医院风湿免疫科(山东 261041)
通讯作者:朱　芸,Tel:0536 -8192130,E-mail:ydfs2011@qq.com
DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.0956

中国中西医结合杂志

The 24-h urinary protein count was (1.06 ±0.22) g/L in the treatment group, obviously lower than that in the control group (1.43 ±0.55 g/L, $P<0.05$). (3) There was no statistical difference in the incidence rate of infection, gastrointestinal hemorrhage, psychoneuroses, Cushing's syndrome, cardiovascular anomalies, and femoral head necrosis between the two groups ($P>0.05$). But the incidence of adverse reactions such as insomnia, tidal fever, spontaneous sweat, and obesity was less in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). Conclusions Using a drug pair of *Radix Astragali* and *Rehmanniae Radix* combined with GC in treating LN could withdraw the dosage of GC and relieve symptoms it induced. It was advantageous in reducing the dosage of GC and stabilizing patients' conditions.

KEYWORDS systemic lupus erythematosus; glucocorticoid; drug pair; *Radix Astragali*; *Rehmanniae Radix*

狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)是常见的自身免疫性肾病,是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)常见类型,长期有效剂量的糖皮质激素(glucocorticoid,GC)应用是主要的治疗方法。如何减少激素用量,减少不良反应以维持疗效已成为临床上普遍关注的问题。本研究观察了药对黄芪配生地在西医治疗基础上治疗效果,现将结果报道如下。

资料与方法

1 LN 诊断标准及中医辨证标准 参照 1997 年美国风湿病协会(ARA)修定的 LN 诊断标准[1],病情活动性参照 1997 年美国风湿病协会(ARA)修定的 SLE 病情活动指数(SLEDAI)积分标准[1]。中医辨证标准参照文献[2]。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)中医辨证为肝肾阴虚证;(3)年龄 14 ~60 岁;(4)知情同意。

3 排除标准 合并有糖尿病、肾功能衰竭等其他疾病者;并发狼疮性肺炎、重症神经精神性狼疮等需糖皮质激素冲击治疗的患者。

4 一般资料 52 例患者均为山东省潍坊市人民医院风湿免疫科 2008 年 12 月—2010 年 12 月就诊的初治 LN 患者,均为女性,随机分为 2 组,其中治疗组 25 例,病程≤6 个月者 9 例,6 ~12 个月者 14 例,病程 >12 个月者 2 例,平均病程(5.3 ±4.6)个月;年龄 15 ~40 岁,平均(22.3 ±14.3)岁;重度活动期 9 例,轻中度活动期 12 例,缓解期 4 例。对照组 27 例,病程≤6 个月者 10 例,6 ~12 个月者 14 例,病程 >12 个月者 3 例,平均病程(5.4 ±4.5)个月;年龄 17 ~43 岁,平均(23.1 ±14.5)岁;重度活动期 10 例,轻中度活动期 13 例,缓解期 4 例。两组年龄、病程和病情活动性等比较,差异均无统计学有意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 对照组:初始皮质激素用量:重度活动期患者泼尼松初始量为 1.2 mg/(kg · d),中度活动期为 0.8 mg/(kg · d),稳定期为 0.6 mg/(kg · d)。每周减 5 mg,减至 10 ~15 mg/(kg · d)维持治疗至观察终点。如症状无缓解或 SLEDAI 积分不降低,则在本阶梯持续服药至缓解。如治疗过程中,出现乏力、发热、血沉(ESR)升高、尿蛋白加重,观察 1 周仍不恢复并排除感染者,激素用量加当前用量的 20%,病情稳定后继续减量。同时应用环磷酰胺 0.4 g(0.2 g/支,上海华联制药有限公司产)加 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 每 2 周静脉滴注 1 次,硫酸羟氯喹 200 mg/d(200 mg/片,上海中医制药有限公司产),辅助治疗包括改善血液循环抗凝药如低分子肝素、并补充钙剂及活性维生素 D。治疗组:治疗方案同对照组,另加服中药药对:黄芪配生地各 40 g,水煎取汁 250 mL,每日 1 剂,分早、晚 2 次服用,两组均连续治疗观察 6 个月。

6 观察指标及检测方法

6.1 治疗前后每两周各记录 1 次血压、ESR、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白 G(IgG)、补体 3(C3)、血常规、24 h 尿蛋白定量(24 hUPQ),并行 SLEDAI 积分记录。

6.2 泼尼松用量 记录从治疗开始的第 1 天至治疗结束的第 180 天的用量,计算出 6 个月内的总量及总撤减量。

6.3 测量心率、体重,检查有无真菌、细菌等感染,记录胃肠道症状及失眠、烦热、虚汗、乏力、腰膝酸痛等症状。安静状态下心率增加 20%、空腹体重增加 20% 判定有临床意义变化;口腔、阴道涂片检出真菌判定浅表真菌感染;痰液、血液、尿液培养出真菌判定深部真菌感染;有器官特异症状抗生素应用有效或细菌学阳性判定细菌感染。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包统计分析,计量资料数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示;两样本计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为

差异有统计学意义。

结　　果

1　两组疗效比较　两组患者均呈现病情缓解,无病情加重及死亡者。

2　两组患者治疗前后 ESR、CRP 及 SLEDAI 积分比较(表 1)　两组治疗后 ESR、CRP 及 SLEDAI 积分较治疗前均明显降低($P<0.05$);且治疗组低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。观察期内达到维持治疗量的例数,治疗组 20 例,对照组 23 例,差异无统计学意义($\chi^2=0.03$, $P>0.05$)。

表 1　两组患者治疗前后 ESR、CRP 及 SLEDAI 评分比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	SLEDAI(分)
治疗	25	治疗前	44.36 ± 17.46	19.74 ± 5.19	12.35 ± 2.22
		治疗后	20.60 ± 14.32*	12.42 ± 4.40*	6.63 ± 1.46*
对照	27	治疗前	45.23 ± 16.51	18.13 ± 4.78	12.42 ± 2.19
		治疗后	21.35 ± 16.25*	13.52 ± 5.25*	7.13 ± 1.59*

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$

3　两组患者治疗前后激素使用量及撤减情况比较(表 2)　与治疗前比较,两组治疗后激素用量均减少,差异有统计学意义($P<0.05$);但两组治疗后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组每日激素撤减量大于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗过程中因病情反复而需要增加激素用量的,治疗组 4 例(16.00%),对照组 12 例(44.44%),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.93$, $P<0.05$)。

表 2　两组患者治疗前后激素使用量及撤减情况比较　(mg/d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	使用量		激素撤减量
		治疗前	治疗后	
治疗	25	58.35 ± 14.22	15.43 ± 7.45*	50.23 ± 12.43
对照	27	57.87 ± 15.22	17.27 ± 8.23*	48.76 ± 13.61

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$

4　两组患者治疗后 WBC、Hb、PLT、C3、24 hUPQ 及 IgG 比较(表 3)　经过治疗后,两组患者血常规、炎性指标、补体、免疫球蛋白等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 24 hUPQ 定量治疗组低于对照组($P<0.05$)。

5　两组患者不良反应比较(表 4)　治疗组患者在失眠、潮热、虚汗及肥胖方面,明显少于对照组($P<0.05$)。

表 4　两组患者不良反应比较　[例(%)]

不良反应	治疗组(25 例)	对照组(27 例)
柯兴综合征	16(64.0)	20(74.1)
口腔真菌感染	4(16.0)	6(22.2)
深部真菌感染	0(0)	0(0)
上呼吸道感染	10(40.0)	15(55.6)
失眠	5(20.0)*	14(51.9)
心动过速	10(40.0)	12(44.4)
血压增高	9(36.0)	10(37.0)
上消化道出血	0(0)	0(0)
潮热、虚汗	9(36.0)*	19(70.4)
股骨头无菌性坏死	0(0)	0(0)
肥胖	16(64.0)*	22(81.5)

注:与对照组比较,*$P<0.05$

讨　　论

近年来 LN 患者的预后明显改善,但大量应用 GC 带来明显的不良反应,如何配合中药治疗,达到减毒增效提高患者生活质量,是临床上值得研究的方向。

中医学认为,气血失和、邪毒内郁化热为 LN 发病的主要机制,在活动期、慢性缓解期的大部分病程阶段均表现为一种以肝肾阴虚为本,毒、热、瘀为标的虚实兼夹之证[3]。所以滋阴益肾是治疗 LN 的主要法则,特别在巩固维持治疗阶段[4]。

LN 的治疗一直是中西医结合治疗领域的研究热点,国内多项临床研究发现中药的应用能增加疗效,减少药物不良反应。金培志等[4]观察了滋阴狼疮胶囊在系统性红斑狼疮激素撤减中作用,刘矗等[5]运用中医辨证论治在系统性红斑狼疮治疗中激素撤减和缓解皮质类固醇激素不良反应方面做了研究,温成平等[6]观察解毒祛瘀滋阴法配合激素治疗系统性红斑狼疮及其对下丘脑—垂体—肾上腺轴的作用,均发现中医解毒祛瘀滋阴法结合激素治疗 SLE 不仅能提高临床疗效,而且在减轻激素不良反应、防治并发症方面不良反应具有一定优势。

药对是用两种性质、作用相同或相对的药物构成的组合,它通过药物的合理配对,改变或调整药物原有的功效主治,取得一种新的、更佳的治疗效果。在西医

表 3　两组患者治疗后 WBC、Hb、PLT、C3、24 hUPQ 及 IgG 比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	WBC($\times10^9$/L)	Hb(g/L)	PLT($\times10^9$/L)	C3(g/L)	24 hUPQ(g/d)	IgG(g/L)
治疗	25	治疗前	3.25 ± 2.34	99.34 ± 15.32	151.65 ± 92.16	0.54 ± 0.29	1.76 ± 0.56	21.03 ± 0.51
		治疗后	3.46 ± 0.66	110.65 ± 11.33	154.77 ± 15.73	0.70 ± 0.32	1.06 ± 0.22*	17.13 ± 0.32
对照	27	治疗前	3.29 ± 2.18	98.72 ± 17.06	155.65 ± 98.35	0.59 ± 0.30	1.80 ± 0.62	20.89 ± 0.58
		治疗后	3.59 ± 0.51	109.25 ± 11.36	171.51 ± 16.65	0.67 ± 0.25	1.43 ± 0.55	18.21 ± 0.43

注:与对照组同期比较,*$P<0.05$

中国中西医结合杂志

治疗为主的时代,药对因其简单、明晰、易于理解、便于使用,受到临床医生的欢迎。

生地甘寒,滋养肝肾阴血,现代药理研究显示,生地对肾上腺皮质功能有一定的影响[7]。动物实验证明,生地能对抗连续服用地塞米松后血浆皮质酮浓度下降效应,并能防止肾上腺皮质萎缩,促进肾上腺皮质激素合成,同时若与 GC 合用,可减少激素引起的阴虚阳亢的不良反应[8]

黄芪甘温,功能补气固表,利水消肿,是一种具有免疫调节作用的中药,能增强活血化瘀药物的功效,降低尿蛋白[9]。黄芪富含微量元素硒可能与其控制肾性蛋白尿有关,还能通过多种途径保护肾小球基底膜的电荷屏障和机械屏障,降低蛋白尿[10]。原春辉等[11]发现在动物模型中黄芪预处理可以减轻肾脏损伤,改善肾功能。卢跃卿[12]研究发现黄芪可提高降尿蛋白作用,对早期糖尿病肾病有较好的治疗效果。药理研究也表明,黄芪对非特异性免疫、体液免疫、细胞免疫均有明显的调节作用[13]。

含生地、黄芪配伍的中药方剂,广泛用于糖尿病的治疗,以活血化瘀、补益正气为最基本的功效[14],这正是在类风湿关节炎、干燥综合征及 SLE 等自身免疫性疾病治疗中主要的治疗法则。孙智霞[15]应用生地为主的中药配合慢作用药治疗类风湿关节炎,发现临床疗效较好。

本临床观察中,治疗过程中因病情反复而需要增加激素用量的患者例数治疗组明显少于对照组。提示黄芪生地药对在减少 GC 用量方面药对有一定效果。可能是中药药对作用于下丘脑—垂体—肾上腺轴本身,提高其神经内分泌网络的自身调节功能,促进促肾上腺皮质激素(ACTH)的分泌,从而激发和升高内源性皮质类固醇(CS)的水平[4,5]。

在临床不良反应方面,单纯西药对照组柯兴综合征、感染、其他胃肠道症状的发生率高于加服中药的治疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗组在改善烦热、潮汗、失眠及肥胖等症状方面明显优于单纯西药对照组。提示配合中药能减少 GC 引起的不良作用,利于 GC 的撤减和病情的稳定。

参 考 文 献

[1] 张乃峥. 内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:183.

[2] 张乃峥,秦万章,许德清.中西医结合对系统性红斑狼疮的诊断和治疗探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(12): 883.

[3] 郭竹秀,喻文球,宋丙杭,等. 益气养阴法对系统性红斑狼疮缓解期撤减激素的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(3): 172-174.

[4] 金培志,张建勇,李林.滋阴狼疮胶囊在系统性红斑狼疮激素撤减中的临床应用研究[J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(4): 21-24.

[5] 刘矗,李伟权. 中医辨证论治在系统性红斑狼疮治疗中撤减和缓解皮质类固醇激素不良反应的研究[J]. 中医药学刊, 2005, 23(8): 1448-1450.

[6] 温成平,唐晓颇,范永升,等. 解毒祛瘀滋阴法配合激素治疗系统性红斑狼疮及其对下丘脑—垂体—肾上腺轴的作用研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(7): 494-497.

[7] 周乃玉,谢幼红,王北.健脾益气通阳法治疗继发性干燥综合征 52 例的临床研究[J]. 北京中医, 2003, 22(6): 6-8.

[8] 陈凯,姜春燕.中药减轻糖皮质激素副作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(10): 636.

[9] 樊淑玲,林善铁.中药黄芪对肾病大鼠血浆蛋白、血脂和血流动力学的影响[J]. 上海医学, 1998,21(3): 598-600.

[10] 徐刚,鄢巨根,王当金.肾脏病患者血与尿硒含量变化及其临床意义[J]. 中华肾脏病杂志, 1998,14(6): 395-396.

[11] 原春辉,刘永锋,程颖,等. 黄芪提取液对犬离体肾低温灌注与保存影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 291-293.

[12] 卢跃卿. 黄芪颗粒合用洛汀新对早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7): 88-90.

[13] 万春平. 黄芪皂苷类组分生物活性研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(8): 79-81.

[14] 巩振东,李翠娟,苗彦霞,等. 中医药治疗糖尿病肾病用药规律分析[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(6): 97-98.

[15] 孙智霞. 生地马钱丸配合来氟米特治疗类风湿性关节炎 50 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 272-274.

(收稿:2013-01-08 修回:2013-11-30)

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志