

· 临床论著 ·

昆仙胶囊联合糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的临床研究

刘 枚^{1,2} 潘文友¹ 孟德钊¹ 蒋 真¹ 李 鞠¹ 李永胜¹ 李 慧¹ 刘 焱¹

摘要 **目的** 评价昆仙胶囊联合糖皮质激素治疗狼疮性肾炎(LN)的疗效及安全性。**方法** 将 66 例 LN 患者随机分为环磷酰胺(CTX)组和昆仙组,每组 33 例。所有患者均给予泼尼松或等效激素治疗,在此基础上 CTX 组加用 CTX 0.4 g/2 周静脉滴注,昆仙组加昆仙胶囊 1.8 g/d 口服,疗程均为 24 周。治疗前及治疗后 4、12、24 周时使用系统性红斑狼疮疾病活动度评分表(SLEDAI)、24 h 尿蛋白定量、血补体 C3、C4 评估 LN 病情活动情况,血清抗苗勒氏管激素(AMH)评价患者生殖系统毒性,同时记录药物不良反应发生情况。**结果** 治疗后两组患者 SLEDAI 评分、24 h 尿蛋白定量、AMH 随时间逐渐降低,血清 C3、C4 逐渐升高($P<0.05$),具有时间依赖性;两组间同一时间 SLEDAI 评分、24 h 尿蛋白定量、血补体 C3、C4、血清 AMH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。昆仙组不良反应发生率[30.0%(9/30)]低于 CTX 组[56.7%(17/30)], $\chi^2=4.344$, $P<0.05$ 。**结论** 昆仙胶囊和环磷酰胺联合糖皮质激素治疗 LN 疗效相似,可改善患者病情活动度,但昆仙胶囊不良反应更低。

关键词 昆仙胶囊;狼疮肾炎;抗苗勒氏管激素

Clinical Study on Kunxian Capsule Combined with Glucocorticoids in the Treatment of Lupus Nephritis

LIU Mei^{1,2}, PAN Wen-you¹, MENG De-qian¹, JIANG Zhen¹, LI Ju¹, LI Yong-sheng¹, LI Hui¹, and LIU Yan¹ 1 Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Huai'an No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu(223300); 2 Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu(223300)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Kunxian Capsule (KXC) combined with glucocorticoids in the treatment of lupus nephritis (LN). **Methods** Totally 66 LN patients were randomly assigned to cyclophosphamide (CTX) group (intravenous injection of CTX 0.4 g per 2 weeks) and KXC group (oral KXC 1.8 g daily). Both groups received prednisone or its equivalent hormone, and the treatment course was 24 weeks. The activity of LN was judged by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), 24-hour urine protein quantification, blood complement C3, C4 before and 4, 12, 24 weeks after treatment. Reproductive system toxicity of LN patients was evaluated by anti-mullerian hormone (AMH). The occurrence of adverse drug reactions during medication was recorded as well. **Results** The SLEDAI scores, 24-hour urinary protein quantification, and serum AMH levels of two groups gradually decreased, and blood complement C3, C4 gradually increased ($P<0.05$), and in a time dependent manner. There were no statistical differences in the SLEDAI scores, 24-hour urinary protein quantification, blood complement C3, C4, and serum AMH levels between the two groups at the same time ($P>0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the KXC group was less than that of the CTX group [30.0% (9/30) vs. 56.7% (17/30)], $\chi^2=4.344$, $P<0.05$. **Conclusions** KXC and CTX combined with glucocorticoids have similar effects in treating LN, which can improve the patients' disease activity; however, the KXC have lower adverse reactions.

KEYWORDS Kunxian Capsule; lupus nephritis; anti-mullerian hormone

基金项目:江苏省中医药局科技项目(No. YB2015124)

作者单位:1. 南京医科大学附属淮安第一医院风湿免疫科(江苏 223300); 2. 南京医科大学附属淮安第一医院中医科(江苏 223300)

通讯作者:刘 焱, Tel: 0517-84909946, E-mail: 082470ly@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20200627. 074

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)并发症和死亡的主要原因,有大约 50% 的成人和 80% 的儿童 SLE 患者患有 LN^[1,2]。目前 LN 首选一线诱导治疗方案为糖皮质激素加环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)或霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)^[3,4],但因为 MMF 价格较昂贵,使其在临床上应用受到限制。CTX 不良反应较多,尤其具有的血液、消化、生殖等系统毒性,限制了其临床应用^[5]。昆仙胶囊为雷公藤类中药复方制剂,本研究前期使用昆仙胶囊诱导缓解治疗 LN 12 周发现其效果不劣于 CTX,女性卵巢功能损害与 CTX 相当,且不良反应较 CTX 更小^[6]。本课题组进一步随访该队列患者至 24 周,进一步评估糖皮质激素联合昆仙胶囊治疗 LN 的临床疗效和安全性,为临床用药提供参考。

资料与方法

1 诊断标准 参照 1997 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)修订的 SLE 诊断标准^[7]:患者尿蛋白 ≥ 0.5 g/24 h 或多次尿蛋白 $\geq$ +++或(和)细胞管型尿(可为红细胞、血红蛋白、颗粒或混合性管型)^[7]可确诊为 LN。

2 纳入标准 符合上述诊断标准;患者为 16~45 岁育龄期女性;系统性红斑狼疮疾病活动度评分表^[8](Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)中重度活动患者;近 3 个月未使用其他免疫抑制剂治疗;受试者月经周期正常(21~35 日),且检测血清抗苗勒氏管激素水平(anti-müllerian hormone, AMH)^[9]正常;所有受试者均签署知情同意书。

3 排除标准 (1)患者入组前应用 CTX 及昆仙胶囊;(2)伴有其他自身免疫病如肌炎/皮炎、类风湿关节炎、系统性硬化症、干燥综合征等患者;(3)入组前患有肝、肾、心脑血管系统和造血系统等严重疾病者;(4)患有垂体、下丘脑、卵巢及子宫等内分泌及生殖系统疾病者;(5)处于妊娠或哺乳期的妇女;(6)患有精神性疾病者;(7)患有各种恶性肿瘤及感染者。

4 一般资料 选择 2015 年 6 月—2017 年 9 月淮安市第一人民医院风湿免疫科住院及门诊的 66 例女性 LN 患者,根据随机数字表将患者分为环磷酰胺组(CTX 组)和昆仙胶囊组(昆仙组),每组 33 例。两组患者平均年龄、病程、肌酐、尿酸、尿素氮、24 h 尿蛋白定量、血清补体 C3、C4、疾病活动度 SLEDAI 评分、AMH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

本研究经淮安市第一人民医院伦理委员会批准(No. IRB-KPJ2015-005-01)。

表 1 两组一般资料比较

项目	昆仙组(33 例)	CTX 组(33 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	26.09 $\pm$ 5.96	25.06 $\pm$ 5.59	0.471
病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	24(1, 72)	48(9, 96)	0.303
肌酐[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	55.0(41.35, 81.3)	46(41.4, 77.0)	0.442
尿酸($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	350.28 $\pm$ 95.32	308.68 $\pm$ 106.69	0.100
尿素氮[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.37(4.74, 8.38)	5.34(3.99, 7.35)	0.356
SLEDAI 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	15.39 $\pm$ 2.89	14.67 $\pm$ 3.13	0.331
24 h 尿蛋白定量(g, $\bar{x}\pm s$)	3.11 $\pm$ 0.88	2.98 $\pm$ 0.89	0.569
补体 C3(g/L, $\bar{x}\pm s$)	0.46 $\pm$ 0.15	0.44 $\pm$ 0.10	0.689
补体 C4(g/L, $\bar{x}\pm s$)	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	0.229
AMH(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	3.43 $\pm$ 0.69	3.39 $\pm$ 0.80	0.811

5 治疗方法 昆仙组给予口服昆仙胶囊(0.3 g/粒,由昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子、菟丝子组成,生产批号:F31001,广州白云山陈李济药厂有限公司)1.8 g/d,CTX 组给予静脉滴注 CTX(0.2 g/瓶,生产批号:15103125,江苏盛迪医药有限公司)0.4 g/2 周。所有受试者均予泼尼松或等效激素治疗。两组疗程均为 24 周。

6 观察指标及方法

6.1 实验室指标检测 分别于治疗前及治疗后 4、12、24 周抽取 LN 患者 3 mL 空腹血,2 h 内离心并留取血浆,采用罗氏 E601 电化学发光分析仪测定血 AMH 水平;采用 BN-100(SYSMEX)全自动特定蛋白分析仪检测血补体 C3 和 C4。留取排空膀胱后当日清晨 6 点到次日清晨 6 点的尿液,采用 HITACHI-7600 全自动生化仪检测 24 h 尿蛋白定量。同时评价两组患者 SLEDAI 评分。

6.2 不良反应 主要包括白细胞减少、血小板减少、呼吸系统感染、带状疱疹、胃肠道反应、肝功能异常等。

7 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计处理。符合正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。基线时两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料的分析采用 χ^2 检验;两组治疗前后不同时间点的组内比较及组间比较使用两因素重复测量方差分析。采用 Graphpad Prism 5 软件行统计学作图。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况(图 1) 观察过程中,昆仙组和

CTX 组各脱落 3 例。两组均有 1 例因违背方案,1 例因药物不良反应退出,1 例失访。最终纳入病例:昆仙组 30 例,CTX 组 30 例。

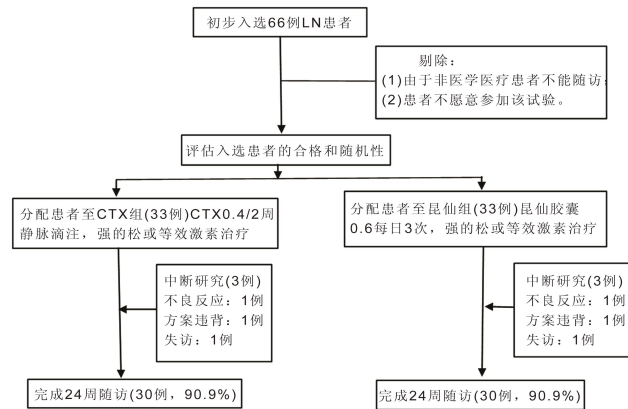


图1 病例流程图

2 2 组 LN 患者 4 个治疗时段 SLEDIA 评分、24 h 尿蛋白定量、血清 C3、C4、AMH 水平比较(图 2) 两组患者 SLEDIA 评分、24 h 尿蛋白定量、AMH 随时间逐渐降低,而血清 C3、C4 明显升高,具有时间依赖性($P<0.05$)。两组间同一治疗时段 SLEDIA 评分、24 h 尿蛋白定量、血清 C3、C4、AMH 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 2 组 LN 患者治疗后不良反应发生情况的比较(表 2) 昆仙组不良反应发生率低于 CTX 组($\chi^2 = 4.344, P<0.05$)。

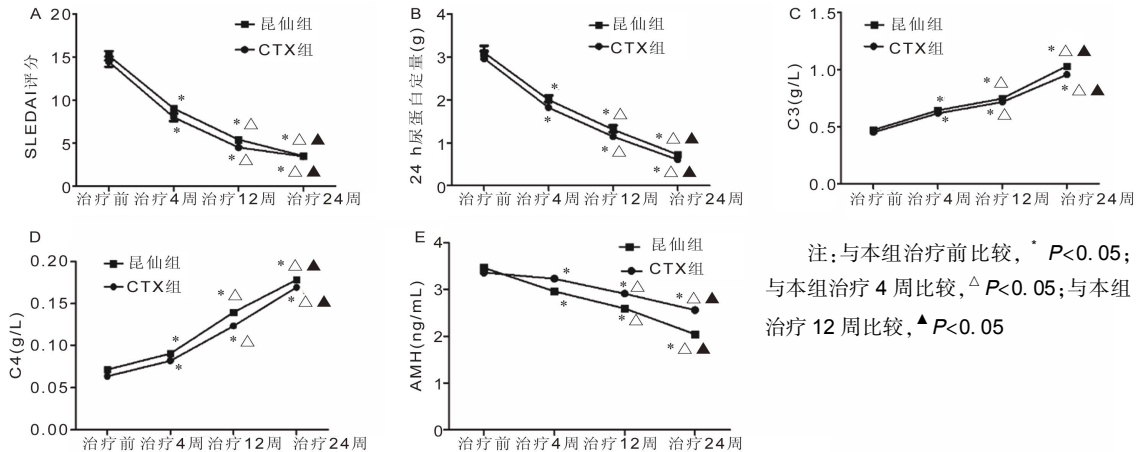


图2 两组不同时段 SLEDIA 评分、24 h 尿蛋白定量、血清 C3、C4、血 AMH 比较

表2 两组 LN 患者不良反应发生情况比较

组别	例数	白细胞减少 (例)	血小板减少 (例)	呼吸系统感染 (例)	带状疱疹 (例)	胃肠道反应 (例)	肝功能异常 (例)	发生率 [(例)%]
CTX	30	3	1	3	1	7	2	17(56.7)
昆仙	30	2	1	1	1	3	1	9(30.0)*

注:与 CTX 组比较, * $P<0.05$

讨 论

目前诱导缓解 LN 主要采用激素联合免疫抑制剂等方案治疗,部分患者不良反应较大且效果较差^[10-12],故寻找有效的中医药并应用于临床被广大医生及患者所期待。

目前,雷公藤类中药临床疗效确切,但生殖系统的毒性作用限制了其广泛应用^[13-15]。昆仙胶囊由昆明山海棠、枸杞子、淫羊藿和菟丝子等中草药研制而成的中成药。实验研究证明,昆明山海棠和雷公藤是雷公藤属植物中的两个种,均具有显著的抗炎、抗肿瘤等活性,二者药理作用很相似,但其毒副作用要低于雷公藤^[16]。枸杞子提取物的主要成分为甜菜碱,有保护肝脏、造血、增强免疫力等功效^[17,18]。淫羊藿提取物的主要成分为淫羊藿苷,有壮阳、调节免疫、保护心脏、抗骨质疏松等作用^[19,20]。菟丝子提取物的主要成分为黄酮类,有提高生殖功能、促进成骨细胞活性、护肝等功效^[21,22]。昆仙胶囊各组成药物制剂通过药物配伍,可有效提高抗炎、免疫抑制效果同时降低毒性。有报道显示昆仙胶囊能显著减低狼疮大鼠或小鼠的尿蛋白及外周血细胞因子,减缓肾组织病理改变,延缓肾功能进展^[23,24]。亦有报道昆仙胶囊治疗 LN 伴肾病综合征可明显改善患者肾功能,降低血清免疫球蛋白水平^[25]。本课题组前期研究显示:相比 CTX,昆仙胶囊联合糖皮质激素治疗 LN 患者 12 周可显著改善病情活动度,降低尿蛋白及补体水平,且对生殖系统损害较

小^[6]。本课题组进一步随访患者至 24 周发现,昆仙胶囊显著降低 LN 患者疾病活动度 SLEDAI 评分、24 h 尿蛋白定量,血清补体 C3、C4 水平,总体疗效亦不劣于 CTX;两组内血清 AMH 水平均较治疗前明显降低,与 CTX 比较未见明显差异;提示昆仙胶囊对 LN 患者卵巢亦存在抑制作用,但对生殖系统毒性不高于 CTX。昆仙胶囊不良反应发生情况比 CTX 更低且可经对症处理缓解。

综上所述,昆仙胶囊联合糖皮质激素治疗 LN 疗效和环磷酰胺相似,可显著改善患者疾病活动度;对女性卵巢功能损害不高于 CTX;但不良反应更低。值得临床推广。本研究为单中心随机对照研究,随访时间仍较短,未来将进一步将诱导缓解后 LN 患者纳入维持治疗阶段进一步随访,进一步评估昆仙胶囊治疗 LN 的治疗效果及不良反应。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Nowling TK, Gilkeson GS. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(6): 250.
- [2] Vachvanichsanong P, Mcneil E. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? [J]. *Lupus*, 2013, 22(6): 545-553.
- [3] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1771-1782.
- [4] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1103-1112.
- [5] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(8): 2121-2131.
- [6] 李慧,刘枚,潘文友,等.昆仙胶囊治疗狼疮性肾炎的疗效和安全性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(9): 1061-1064.
- [7] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [8] Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [9] Mario CD, Petricca L, Gigante MR, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels in systemic lupus erythematosus patients: Influence of the disease severity and therapy on the ovarian reserve[J]. *Endocrine*, 2019, 63(2): 369-375.
- [10] Anders HJ, Hiepe F. Treatment options for refractory lupus nephritis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(5): 653-655.
- [11] Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2344-2358.
- [12] Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(5): 825-835.
- [13] 孟天琦,马宏博.雷公藤生殖毒性机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 196-198.
- [14] 樊媛芳,徐颖,苏晓慧,等.雷公藤多苷片对 II 型胶原诱导性关节炎雄性大鼠生殖毒性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(4): 755-763.
- [15] 刘谓,阎磊,朱清,等.雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗中度活动型系统性红斑狼疮的疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(12): 1234-1235, 1238.
- [16] 李江,穆淑珍,张仕林,等.黔产昆明山海棠化学成分及其抑菌活性研究[J]. *广西植物*, 2019, 39(11): 1505-1511.
- [17] 王翼天,赵林华,邸莎,等.枸杞子临床应用及其用量[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(11): 1452-1455.
- [18] 谢文,陈华国,赵超,等.枸杞多糖的生物活性及作用机制研究进展[J]. *食品科学*, 2020, doi: 10.7506/spkx1002-6630-20200212-118.
- [19] 廖玉玲,莫镇涛,李文娜,等.淫羊藿苷的药理学研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020: 1-10. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20191206.1209.002.html>.
- [20] 李聪聪,赵鹏,秦燕勤,等.淫羊藿苷的药理活性研究进展[J]. *中医学报*, 2020, 35(4): 781-786.
- [21] 王翔宇,冯晓云,任红叶,等.菟丝子提取物通过 BMP2/Smad4 信号通路对 MC3T3-E1 细胞增殖的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2687-2689.
- [22] 黄长盛,贺守第,管雁丞,等.菟丝子黄酮和槲皮素对雷公藤多苷致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(6): 667-670.
- [23] 曾佳丽,姜雪,余瑾,等.昆仙胶囊对 IgA 肾病大鼠的肾保护作用及系膜细胞增殖的影响[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(31): 38-42, 169.
- [24] 鲁莹,丁朝霞,杨少锋,等.昆仙胶囊对 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎的代谢组学研究[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(1): 78-81.
- [25] 项协隆,邵思思,黄蔚霞.昆仙胶囊治疗狼疮肾炎伴肾病综合征表现患者的肾功能及血清 IgE IgG 水平改善研究[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(5): 710-713.

(收稿:2020-01-14 在线:2020-07-30)

责任编辑:汤 静