

益气滋阴祛瘀方联合注射用环磷酰胺对阴虚内热、瘀血痹阻型狼疮性肾炎患者的临床疗效

王尚飞

(河南省上蔡县人民医院肾内科 上蔡 463899)

摘要:目的:探讨益气滋阴祛瘀方联合注射用环磷酰胺对阴虚内热、瘀血痹阻型狼疮性肾炎(LN)的效果。方法:选取 2018 年 3 月至 2020 年 2 月收治的 LN 患者 82 例,依照随机数字表法分为常规组和研究组,各 41 例。常规组给予注射用环磷酰胺治疗,研究组给予注射用环磷酰胺+益气滋阴祛瘀方治疗。比较两组临床疗效、激素撤减率及治疗前后中医证候积分、系统性红斑狼疮疾病活动度评分、血清转化生长因子- β_1 、干扰素- γ 、白介素-4 水平。结果:研究组治疗总有效率 95.12%高于常规组的 78.05%,激素撤减率 58.54%高于常规组的 29.27%($P<0.05$);治疗后研究组中医证候积分、系统性红斑狼疮疾病活动度评分及血清转化生长因子- β_1 、干扰素- γ 、白介素-4 水平均较常规组低($P<0.05$)。结论:益气滋阴祛瘀方+注射用环磷酰胺治疗狼疮性肾炎(瘀血痹阻、阴虚内热型)效果确切,可调控转化生长因子- β_1 、干扰素- γ 、白介素-4 表达,减轻临床症状,减少激素应用剂量。

关键词:狼疮性肾炎;阴虚内热;瘀血痹阻;益气滋阴祛瘀方;注射用环磷酰胺

中图分类号:R593.242

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.06.018

狼疮性肾炎(Lupus Nephritis, LN)为风湿免疫科常见病,好发于年轻女性(20~40岁),在系统性红斑狼疮疾病中占比 50%,可继发尿毒症、肾病综合征等,严重危害患者生命健康^[1-4]。目前针对 LN 临床常以激素、免疫抑制剂治疗^[5-8],但药物对生殖系统有一定毒性,极易出现治疗不彻底、依从性差等现象。中医学认为 LN 病机主要为阴阳失调、肾阴亏虚、气滞血瘀,因此常以清热凉血、散瘀解毒治疗。益气滋阴祛瘀方由生地黄、黄芪、白花蛇舌草等中药组成,具有清热解毒、凉血散瘀之效。本研究选取 LN 患者,旨在探讨益气滋阴祛瘀方联合注射用环磷酰胺的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院医学伦理委员会审核批准(伦审批号:KY2021-08-002)。选取 2018 年 3 月至 2020 年 2 月医院收治的 82 例瘀血痹阻、阴虚内热型 LN 患者,依照随机数字表法分为研究组和常规组,各 41 例。研究组女 36 例,男 5 例;病程 2~15 年,平均(8.35±3.07)年;年龄 23~54 岁,平均(38.24±7.53)岁。常规组女 34 例,男 7 例;病程 1~16 年,平均(8.76±3.52)年;年龄 24~55 岁,平均(39.48±7.65)岁。两组一般资料均衡可比($P>$

0.05)。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:经肾活检确诊,符合《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》^[9]诊断标准;存在口干咽痛、脱发、红斑、脉沉细、舌有瘀点或舌红少苔等症状;知情本研究,签署知情同意书。(2)排除标准:存在严重心、肾、肝、脑脏器疾病、精神病、肿瘤;伴有肾衰竭、狼疮性脑病;处于妊娠期或哺乳期。

1.3 治疗方法 两组激素治疗均给予醋酸泼尼松片(国药准字 H22023003),初始剂量为 1 mg/kg,1 次/d,6~8 周后开始减量,每周减少上次剂量的 10%,直至 0.5 mg/kg,1 次/d,再根据患者实际病情变化情况调整为每 2~4 周减少上次剂量的 10%,至 0.4 mg/kg,1 次/2 d。

1.3.1 常规组 予以注射用环磷酰胺(注册证号 H20160467)治疗,0.8 g 环磷酰胺+500 ml 5%葡萄糖注射液,静脉滴注,1 次/周。持续治疗 3 个月。

1.3.2 研究组 采用益气滋阴祛瘀方+注射用环磷酰胺治疗,环磷酰胺用法用量同常规组;益气滋阴祛瘀方方剂组成:生地黄 15 g、黄芪 30 g、白花蛇舌草 30 g、玄参 15 g、旱莲草 30 g、女贞子 30 g、莪术 15 g、金樱子 15 g。血瘀明显加赤芍、丹参;热象明显加水牛角、青蒿;关节痛明显加白僵蚕、川芎。水煎煮取

汁 400 ml,1 剂/d,分 2 次温服。持续治疗 3 个月。

1.4 疗效评估标准 主要体征、症状改善率≥70%,兼症消失,蛋白尿转阴为控制;主要体征、症状改善率 50%~69%,兼症明显缓解,尿蛋白<1 g/24 h 为显效;主要体征、症状改善率 30%~49%,兼症部分缓解,蛋白尿减少为有效;上述标准均未达到为无效。总有效=有效+显效+控制。

1.5 观察指标 (1)临床疗效。(2)治疗前后中医证候积分、系统性红斑狼疮疾病活动度 (SLEDAI) 评分,中医证候积分包括五心烦热、低热、斑疹、口干、关节疼痛、脱发、失眠等,根据重、中、轻、无分别记 6、4、2、0 分,得分越高,症状越重;SLEDAI:0~4 分为基本无活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,≥15 分为重度活动。(3)取 3 ml 静脉血离心 (3 000 r/min,10 min),采用酶联免疫吸附剂测定 (ELISA) 法测两组转化生长因子-β₁ (TGF-β₁)、干扰素-γ (IFN-γ)、白介素-4 (IL-4) 水平,试剂盒购自美国 Rapidbio 公司。(4)两组治疗前后激素撤减情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析处理数据,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗总有效率组间比较,

研究组 95.12%高于常规组的 78.05% (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	控制	显效	有效	无效	总有效
研究组	41	23(56.10)	11(26.83)	5(12.20)	2(4.88)	39(95.12)
常规组	41	12(29.27)	14(34.15)	6(14.63)	9(21.95)	32(78.05)
χ^2						5.145
<i>P</i>						0.023

2.2 两组治疗前后中医证候积分、SLEDAI 评分比较 治疗前,中医证候积分、SLEDAI 评分组间比较,无显著差异 (*P*>0.05);治疗后,与常规组比较,研究组中医证候积分、SLEDAI 评分均较低 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后中医证候积分、SLEDAI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	中医证候积分		SLEDAI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	41	20.35± 3.48	11.54± 2.01*	13.59± 2.97	7.18± 1.63*
常规组	41	19.12± 3.26	13.78± 3.19*	13.05± 2.65	9.13± 1.85*
<i>t</i>		1.652	3.804	0.869	5.064
<i>P</i>		0.103	0.000	0.388	0.000

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

2.3 两组治疗前后 TGF-β₁、IFN-γ、IL-4 比较 治疗前,TGF-β₁、IFN-γ、IL-4 水平组间比较,无显著差异 (*P*>0.05);治疗后,与常规组比较,研究组 TGF-β₁、IFN-γ、IL-4 水平均较低 (*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 TGF-β₁、IFN-γ、IL-4 比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TGF-β ₁		IFN-γ		IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	41	62.45± 7.69	45.34± 5.87*	63.21± 8.06	43.18± 6.57*	22.47± 5.13	13.56± 3.12*
常规组	41	60.38± 7.26	51.62± 6.03*	64.30± 8.85	52.41± 7.24*	23.39± 4.98	18.79± 3.64*
<i>t</i>		1.253	4.778	0.583	6.045	0.824	6.985
<i>P</i>		0.214	0.000	0.562	0.000	0.412	0.000

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

2.4 两组激素撤减情况比较 研究组激素撤减率为 58.54% (24/41),高于常规组的 29.27% (12/41) (*P*<0.05)。

3 讨论

LN 为孕龄期女性多发病,与细胞免疫、体液变化、遗传因素有关,目前西医尚无特效治疗方案,常以生物制剂、免疫抑制剂等药物治疗诱导症状缓解^[10-12]。环磷酰胺为免疫抑制剂,具有细胞毒性作用,可抑制

杀伤细胞及细胞分化,促进细胞凋亡,从而实现治疗目的,但受感染、抵抗力降低等影响,部分患者单一环磷酰胺治疗后病情易反复,且存在较多不良反应,因此应用有明显局限^[13-15]。

中医学认为 LN 属“阴阳毒、蝶疮流注”范畴,病机主要为本虚标实,而标实有痰浊、热毒、血瘀等,本虚有气阴两虚、肝肾阴虚等,因此以养阴清热、散瘀解毒、活血利水为主要治疗原则^[16]。益气滋阴祛瘀方

由生地、黄芩、白花蛇舌草、玄参等中药组成,其中生地性甘味寒,归肾、肝、心经,有养阴生津、清热凉血之效;白花蛇舌草性凉味甘,可入小肠、大肠、胃经,发挥活血止痛、利尿消肿、清热解毒之效;黄芩性温味甘,归脾、肺经,有利尿托毒、补气固表之效;玄参性寒味苦,可入肾、胃、肺经,有泻火解毒、凉血滋阴之功。诸药合用,共奏清热解毒、凉血滋阴、散瘀益气之功。药理学证实,生地黄有抗炎、抗过敏效果,且能提高免疫功能,调节内分泌,增强抵抗能力;白花蛇舌草有抗炎、抗氧化作用,能减轻外源性感染,稳定病情,预防病情进展;而黄芩对蛋白尿消除效果显著^[17]。本研究结果显示,与常规组比较,研究组治疗总有效率、激素撤减率均较高,治疗后中医证候积分、SLEDAI 评分均较低($P<0.05$),这表明益气滋阴祛瘀方+注射用环磷酰胺对 LN 治疗效果显著,可有效减轻症状,降低激素用量。有研究认为, LN 病理过程中 TGF- β_1 、IFN- γ 、IL-4 均有参与^[18]。其中 IFN- γ 、IL-4 水平过高可促进组织损伤、炎症反应,继而引发 LN;而 TGF- β_1 能促进 I、IV 型基质积聚,加速血管及炎症生成^[19]。本研究结果显示,治疗后研究组上述血清因子水平均较常规组低($P<0.05$)。表明益气滋阴祛瘀方+注射用环磷酰胺有利于调控血清 IL-4、IFN- γ 、TGF- β_1 表达,减轻炎症反应,以控制病情。

综上所述, LN(瘀血痹阻、阴虚内热型)患者以益气滋阴祛瘀方+注射用环磷酰胺治疗效果确切,可降低 TGF- β_1 、IFN- γ 、IL-4 表达,缓解临床症状,减少激素用量。

参考文献

[1]周珂,王莘智,吴伊莹,等.旷惠桃教授中西医结合治疗狼疮性肾炎验案体会[J].中医药导报,2018,24(1):44-46.

(上接第 43 页)

[6]许克新,汪磊,王晓峰,等.膀胱过度活动症症状评分表对中国 OAB 患者结果评估的重复信度及与其他症状评分工具间相关性的研究[J].中华泌尿外科杂志,2010,31(11):727-731.

[7]孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645.

[8]林良强,程锦泉,田怀谷,等.BPHQOL 量表在良性前列腺增生症患者生命质量研究中的信度、效度和反应度评价[J].中国社会医学杂志,2006,23(4):221-223.

[9]王冠群,刘毅东,孙杰,等.坦索罗辛与索利那新在轻、中度良性前列腺增生合并膀胱过度活动症患者中的应用效果[J].检验医学与临床,2018,15(9):1255-1258.

[2]Muhammad Owaise,Jindal Himanshu,Sharath Medha,et al.Systemic lupus erythematosus with multi-organ involvement in a young female: lymphadenopathy, lupus cerebritis, lupus nephritis, and cardiac manifestations[J]. Cureus,2021,13(6):e15517.

[3]Jayne David,Furie Richard,Romero-Diaz Juanita,et al.FC 049 a randomised dose ranging, placebo-controlled, phase II study assessing the efficacy and safety of BI 655064, an antagonistic anti-cd40 antibody, in patients with lupus nephritis[J].Nephrology Dialysis Transplantation,2021,36(Supplement 1): i34-i36.

[4]Ene Corina-Daniela,Penescu Mircea Nicolae,Nicolae Ilinca. Sialoglyco-conjugate abnormalities, IL-6 trans-signaling and anti-ganglioside immune response-potential interferences in lupus nephritis pathogenesis[J].Diagnostics,2021,11(6):1129.

[5]黄爱梅,宋燕,殷卫东,等.参芪地黄汤联合环磷酰胺对气阴两虚型狼疮性肾炎血清趋化因子配体 16、CXCL10、CXCL11 以及 CXCL9 影响探究[J].中华中医药学刊,2021,39(12):221-224.

[6]胡子云,李丽娟,谌达程,等.抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体与标准抗磷脂抗体在狼疮性肾炎中的应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(5):414-419.

[7]包君丽,李伟,彭坤明,等.基于网络药理学和分子对接方法探讨雷公藤对狼疮性肾炎的效毒作用机制[J].现代药物与临床,2021,36(9):1765-1773.

[8]杨东霞.糖皮质激素治疗对支气管哮喘患者血清 IL-18、IL-33 水平的影响[D].大连:大连医科大学,2011.

[9]中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组.中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2019,99(44):3441-3455.

[10]丁瑜.贝利尤单抗治疗狼疮性肾炎的临床观察及文献复习[D].济南:山东大学,2021.

[11]步丽薇.来氟米特对育龄期女性狼疮性肾炎维持治疗的临床效果[J].中国医药指南,2021,19(17):55-56.

[12]齐长友.来氟米特维持治疗育龄期女性狼疮性肾炎 128 例疗效及安全性评价[J].北方药学,2017,14(8):157-158.

[13]白雪梅,李辉,李向东,等.百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(4):1181-1184.

[14]杨祯任,吴千丽,杨竹林.环磷酰胺冲击联合百令胶囊对狼疮性肾炎患者狼疮活动积分的影响[J].当代医学,2021,27(32):22-24.

[15]邓红颖,丁新志,丁香.环磷酰胺联合他克莫司影响狼疮性肾炎患者 T 细胞和 IL-17 水平变化的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(16):1720-1723.

[16]孙军院.早期狼疮性肾炎给予自拟清热祛瘀益肾汤联合环磷酰胺治疗的效果评价[J].实用临床医药杂志,2019,23(9):77-80,84.

[17]杨晔颖,苏励.益气滋阴祛瘀法治疗狼疮性肾炎的临床观察[J].上海中医药大学学报,2019,33(1):32-35.

[18]杨进山,雍春娥.中药组方联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床疗效及对血清 IFN- γ 、TGF- β_1 、IL-4 水平的影响[J].中西医结合研究,2017,9(4):179-182.

[19]朱英.益气补肾汤配合常规治疗对气阴两虚型狼疮性肾炎患者血清 IL-4、IFN- γ 水平的影响[J].四川中医,2019,37(3):125-128.

(收稿日期: 2021-12-10)

[10]尹文利,王娟,李永禄.屈他维林联合托特罗定治疗经尿道前列腺电切术后膀胱痉挛的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(3):664-667.

[11]詹自力,祝海洲,王富军,等.坦洛新联合托特罗定对老年膀胱过度活动综合征患者 P2X3 受体表达的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(17):3347-3350.

[12]陈岚,梅雪峰,赵娟,等.通淋止血汤联合托特罗定治疗经尿道前列腺电切术后膀胱过度活动症临床疗效评价[J].四川中医,2019,37(11):132-135.

[13]何惠斌,于世超.丙哌维林联合宁泌泰胶囊治疗前列腺电切术后膀胱过度活动症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(21):2345-2347.

[14]宁晶,张晓毅,邹练.盐酸坦索罗辛胶囊联合宁泌泰胶囊治疗 III 型前列腺炎的临床疗效分析[J].中国性科学,2018,27(1):14-17.

(收稿日期: 2021-12-09)