

总有效率达 72.5%，提示其有较好疗效。治疗组较对照组能降低 TP/24 h、UACR、Cr、CRP，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，体现了益肾养阴通络方联合西医治疗，较单纯西医常规治疗在 2 型糖尿病肾病中的治疗体现出更好的临床疗效。

[参考文献]

- [1] 陈焯, 王旭. 中医药治疗糖尿病肾病研究[J]. 吉林中医药, 2011, 31(1): 17-18.
- [2] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 153.
- [3] 张蕙芬, 迟家敏, 王瑞萍. 实用糖尿病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 364-366.
- [4] 戴京璋, 吕仁和, 赵进喜. 糖尿病肾病中医证治[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5): 65.
- [5] 王元英, 张鹏, 胡锡元, 等. 2 型糖尿病肾病分期与中医辨证分型的相关性[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1927-1928.
- [6] 杨芳, 依秋霞, 生生, 等. 从虚从瘀论治糖尿病肾病[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(5): 1-3.
- [7] 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.
- [8] 许继艳, 胡哲, 高燕, 等. 山茱萸提取物对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(10): 2386-2388.
- [9] 许小华, 郝鹏飞, 杨云, 等. 墨旱莲多糖对正常小鼠免疫功能的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 181-182.
- [10] 吴伟, 朱章志, 李红, 等. 葛根素治疗早期 2 型糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 中成药, 2013, 35(7): 1399-1405.
- [11] 卢伟波, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 184-187.
- [12] 戈娜, 李顺民, 孙惠力, 等. 地龙糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(6): 103-105.
- [13] 田振虎, 柴焱, 郭建芳, 等. 鬼箭羽提取物解热利尿作用及急性毒性研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 388-390.

(责任编辑: 刘淑婷)

左归丸配合西药治疗狼疮性肾炎临床疗效观察

黄德慧^{1,2}, 陈礼平²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 丽水市中医医院, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察左归丸配合西药治疗狼疮性肾炎肝肾阴虚证患者的临床疗效。方法: 将 88 例狼疮性肾炎肝肾阴虚证患者随机分为治疗组和对照组各 44 例。对照组予甲泼尼龙片、注射用环磷酰胺治疗, 治疗组在对照组用药基础上以左归丸加减干预。2 组连续治疗 6 月。比较 2 组的临床疗效, 评定 2 组患者治疗前后的红斑狼疮活动度评分、肝肾阴虚证症状评分, 并检测血清和尿液中的白细胞介素-17 (IL-17) 水平。结果: 治疗组总有效率为 97.73%, 对照组总有效率为 81.82%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3 月和 6 月, 2 组红斑狼疮活动度评分、肝肾阴虚证各症状 (浮肿、咽干口渴、脱发、耳鸣、五心烦热) 评分均较治疗前减少 ($P < 0.01$), 治疗组红斑狼疮活动度评分、各症状评分均低于对照组 ($P < 0.01$)。2 组血清和尿液中 IL-17 水平均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 治疗组血清和尿液中 IL-17 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 左归丸加减配合西药治疗狼疮性肾炎肝肾阴虚证患者可有助于控制病情, 改善临床症状, 提高临床疗效, 其作用机制可能涉及下调炎症因子 IL-17 的表达, 进而缓解机体的免疫性损伤。

[关键词] 狼疮性肾炎; 肝肾阴虚证; 中西医结合疗法; 左归丸; 激素; 白细胞介素-17 (IL-17)

[中图分类号] R593.24*2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 02-0035-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.02.010

[收稿日期] 2017-10-16

[作者简介] 黄德慧 (1983-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肾脏疾病。

[通信作者] 陈礼平, E-mail: 15988066450@163.com。

Clinical Observation of Zuogui Pills Combined with Western Medicine for Lupus Nephritis

HUANG Dehui, CHEN Liping

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Zuogui pills combined with western medicine for lupus nephritis with yin deficiency of liver and kidney syndrome. **Methods:** Divided 88 patients with hormone for lupus nephritis with yin deficiency of liver and kidney syndrome into the treatment group and the control group randomly, 44 cases in each group. Both groups were treated with methylprednisolone tablets and cyclophosphamide for injection, while the treatment group was additionally given modified Zuogui pills. Both groups continuously received treatment for 6 months. Compared clinical effect of patients in both groups. Evaluated scores of lupus erythematosus activity and symptoms scores of yin deficiency of liver and kidney syndrome of patients in both groups before and after treatment. Detected levels of interleukin(IL)-17 in serum and urine of patients in both groups. **Results:** The total effective rate was 97.73% in the treatment group and 81.82% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). In the third and sixth month after treatment, scores of lupus erythematosus activity and symptoms scores of yin deficiency of liver and kidney syndrome such as dropsy, dry mouth and throat, hair loss, tinnitus and burning sensation of five feverish centers in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$). Scores of lupus erythematosus activity and all symptoms in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). Levels of IL-17 in serum and urine in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$). Levels of IL-17 in serum and urine in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Modified Zuogui pills combined with western medicine for lupus nephritis with yin deficiency of liver and kidney syndrome can control disease, improve clinical symptoms and the clinical effect. The mechanism may be related to reducing the expression of inflammatory factor IL-17 so as to relieve immunologic injury of body.

Keywords: Lupus nephritis; Yin deficiency of liver and kidney syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Zuogui pills; Hormone; Interleukin-17(IL-17)

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮常见类型, 调查显示病程 4 年以上的系统性红斑狼疮患者出现肾脏受累者达 90%, 肾活检结果提示几乎 100% 系统性红斑狼疮患者存在肾脏病理学异变^[1]。狼疮性肾炎是影响系统性红斑狼疮患者远期预后和死亡的主要因素, 最初患者可伴有少量蛋白尿, 随着病情的进展, 常出现大量蛋白尿、管型尿及血尿等, 最终常发展为尿毒症^[2]。西医临床对狼疮性肾炎常给予激素、生物制剂等干预, 虽起到一定积极疗效, 但整体病情控制不平稳, 不良反应较多, 影响治疗的连续性和患者的生存质量^[3]。中医药治疗狼疮性肾炎优势明显, 鉴于该病治疗的特殊性, 中西医结合增效减毒的效果已经成为该病临床治疗中的重要环节^[4]。笔者根据纳入的狼疮性肾炎患者肝肾阴虚证的病症特点, 在常规激素干预基础上采用左归丸加减治疗, 观察患者狼疮活动度、证候的改善情况及临床疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入 2014 年 10 月—2016 年 10 月

在本院就诊的狼疮性肾炎患者, 共 88 例, 按随机数字表法分为治疗组和对照组各 44 例。治疗组男 2 例, 女 42 例; 年龄 22~60 岁, 平均(36.72±5.17)岁; 病程 3~7 年, 平均(5.09±0.72)年; 红斑狼疮活动度评分^[5]平均(14.92±2.67)分。对照组男 3 例, 女 41 例; 年龄 23~60 岁, 平均(36.51±5.03)岁; 病程 3.5~7 年, 平均(5.01±0.67)年; 红斑狼疮活动度评分平均(14.75±2.82)分。2 组临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 依据《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》^[6]中狼疮性肾炎诊断标准。

1.3 辨证标准 根据《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》^[6]拟定肝肾阴虚证辨证标准。症见: 浮肿, 两目干涩, 咽干口燥, 五心烦热, 发脱齿摇, 腰膝酸软或疼痛, 或长期低热, 颧红盗汗, 头晕耳鸣, 溲赤便结, 舌嫩红、苔少或光剥, 脉细数。

1.4 纳入标准 符合狼疮性肾炎诊断标准; 辨证符合肝肾阴虚证; 年龄 20~65 岁; 知情同意。

1.5 排除标准 伴狼疮性脑病或肺炎等疾病者; 伴

肾功能衰竭、糖尿病等疾病者；其他原因所致肾炎；妊娠或哺乳期女性；伴心脑血管、肝、肺或肿瘤疾病；严重过敏体质者。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服甲泼尼龙片(Pfizer Italia Srl)，每天1 mg/(kg·d)，每天口服1次，疗程中依据患者病情变化调整剂量；注射用环磷酰胺(山西普德药业股份有限公司)，每次500~1 000 mg/m²，用生理盐水20~30 mL稀释后静脉注射，每周1次，连用2次，停药2周后重复。

2.2 治疗组 在对照组用药基础上以左归丸加减干预。处方：熟地黄25 g，山药15 g，枸杞子、山茱萸、鹿角胶、龟板胶、茯苓、泽泻各12 g，川牛膝10 g，甘草9 g。随症加减：阳亢而头晕耳鸣者加天麻、钩藤各12 g；阴虚火旺而血尿者加白茅根、侧柏叶各15 g，仙鹤草12 g；水肿者加猪苓12 g。每天1剂，常规水煎煮，分早晚温服。

2组连续治疗6月。疗程中依据情况予降压、抗感染及利尿等对症处理。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①红斑狼疮活动度评分：于治疗前及治疗后3、6月各评价1次。②肝肾阴虚证症状评分：以《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中系统性红斑狼疮的症状分级量化表为标准，对浮肿、咽干口渴、脱发、耳鸣、五心烦热进行评分，根据上述症状的轻重分别记为：无(0分)，轻度(2分)，中度(4分)，重度(6分)。③血清和尿液中白细胞介素-17(IL-17)水平：采集患者晨起空腹外周血及留取中段尿，离心(3 000 r/min)10 min，放置于-70℃，采用酶联免疫吸附法严格按试剂盒进行操作。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0软件包处理数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验；用 χ^2 检验处理计数资料。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中的疗效标准。临床治愈：尿蛋白定量 $< 0.5 \text{ g/24 h}$ ，持续2月以上；中医症状体征消失或基本消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效：尿蛋白定量下降幅度 $\geq 50\%$ ；中医症状体征显著改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ 。改善： $30\% \leq$ 尿蛋白定量下降幅度 $< 50\%$ ；中医症状体征有所好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效：尿蛋白定量下降幅度 $< 30\%$ ；中医症状体征无改善，甚或加重，证候积分减少 $\geq 95\%$ 。

4.2 2组疗效比较 见表1。治疗组总有效率为97.73%，对照组总有效率为81.82%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组疗效比较

组别	n	临床治愈	显效	改善	无效	总有效率(%)
对照组	44	25	8	3	8	81.82
治疗组	44	33	8	2	1	97.73 ^①

与对照组比较，① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后红斑狼疮活动度评分比较 见表2。治疗后，2组红斑狼疮活动度评分均较治疗前减少($P < 0.01$)。治疗3月和6月，治疗组红斑狼疮活动度评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组治疗前后红斑狼疮活动度评分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	n	治疗前	治疗3月	治疗6月
对照组	44	14.92 ± 2.67	9.17 ± 1.26 ^①	6.55 ± 0.71 ^①
治疗组	44	14.75 ± 2.82	7.51 ± 0.89 ^{①②}	4.69 ± 0.58 ^{①②}

与本组治疗前比较，① $P < 0.01$ ；与对照组同期比较，② $P < 0.01$

4.4 2组治疗前后肝肾阴虚证症状评分比较 见表3。治疗后，2组肝肾阴虚证各症状评分均较治疗前降低($P < 0.01$)。治疗组各症状评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后肝肾阴虚证症状评分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	n	时间	浮肿	咽干口渴	脱发	耳鸣	五心烦热
对照组	44	治疗前	4.04 ± 0.45	3.97 ± 0.46	3.87 ± 0.41	3.92 ± 0.45	4.03 ± 0.49
	44	治疗后	2.16 ± 0.27 ^①	2.20 ± 0.26 ^①	2.17 ± 0.24 ^①	2.06 ± 0.23 ^①	1.99 ± 0.25 ^①
治疗组	44	治疗前	4.01 ± 0.43	3.99 ± 0.44	3.91 ± 0.43	3.95 ± 0.43	4.08 ± 0.44
	44	治疗后	1.12 ± 0.15 ^{①②}	1.09 ± 0.12 ^{①②}	1.15 ± 0.16 ^{①②}	1.10 ± 0.13 ^{①②}	1.03 ± 0.16 ^{①②}

与本组治疗前比较，① $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.01$

4.5 2组治疗前后血清和尿液中IL-17水平比较

见表4。治疗后，2组血清和尿液中IL-17水平均较

治疗前降低($P < 0.01$)。治疗组血清和尿液中 IL-17 水平均低于对照组($P < 0.01$)。

表 4 2 组治疗前后血清和尿液中 IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

组别	n	时间	血清	尿液
对照组	44	治疗前	25.17 ± 3.41	22.44 ± 2.76
	44	治疗后	18.68 ± 2.61 ^①	15.41 ± 1.96 ^①
治疗组	44	治疗前	25.04 ± 3.39	22.21 ± 2.62
	44	治疗后	11.06 ± 1.86 ^②	9.98 ± 1.26 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.01$

5 讨论

狼疮性肾炎在中医学可归属于水肿、虚劳等疾病范畴, 一般认为该病多由内外因相合为病。患者因先天禀赋不足, 肾阴素亏, 瘀热内盛, 伤津耗液, 痹阻肾络, 肾封藏固摄失司; 或因素体元阳不足, 精化气失常, 肾精遗漏, 复感风火热邪引燃游离于脏腑或耗伤机体内的肾精而致阴火之毒内生, 日久见肝肾阴虚^⑧。《内经》云: “淫气遗尿, 痹聚在肾”。著名中医学家周仲瑛认为该病患者正虚多因先天禀赋不足、肝肾亏虚, 或病后体虚, 以阴虚为要^⑨。故中医临床治则以滋阴清热、补益肝肾为主。

左归丸出自《景岳全书·卷五十一》, 为滋补肾阴的古方, 笔者以该方为基础方进行加减化裁。其中熟地黄滋肾填精, 大补真阴; 山药补脾益阴, 滋肾固精; 山茱萸养肝滋肾, 涩精敛汗; 枸杞子补肾益精, 养肝明目; 川牛膝益肝肾, 强腰膝; 鹿角胶、龟板胶为血肉有情之品, 峻补精髓, 龟板胶偏于补阴, 鹿角胶偏于补阳, 在补阴之中配伍补阳药, 取“阳中求阴”之义; 茯苓、泽泻健脾利湿, 以后天养先天; 甘草调和诸药。诸药合用, 共奏滋阴补肾、益精填髓之效。

本研究结果显示, 治疗 3 月和 6 月, 治疗组红斑狼疮活动度评分均低于对照组, 肝肾阴虚证症状(浮肿、咽干口燥、脱发、耳鸣、五心烦热)评分均低于对照组($P < 0.01$), 疗效优于对照组($P < 0.05$)。上述数据均说明了左归丸加减配合西药治疗狼疮性肾炎肝肾阴虚证, 可更好地控制病情, 改善患者的临床症状, 提高临床疗效, 效果优于单用西药。

近年来, 炎症因子在狼疮性肾炎病程中所起的作用越来越受到重视^⑩。IL-17 主要由 T 淋巴细胞分泌, 具有强大的致炎性, 在狼疮性肾炎患者体内具有较高的生物活性。IL-17 可特异性结合其受体发挥促进炎

症反应、促进多种细胞释放生长因子等作用, 如可诱导上皮细胞、内皮细胞等释放粒细胞集落刺激因子、粒细胞-单核细胞集落刺激因子等炎症介质和其他炎症因子, 导致炎症细胞浸润系统性红斑狼疮患者的肾脏, 促进狼疮性肾炎的发病^[11~12]。本研究数据显示, 治疗后, 治疗组血清和尿液中的 IL-17 水平均低于对照组($P < 0.01$)。提示了左归丸加减配合西药治疗狼疮性肾炎肝肾阴虚证可明显改善患者机体的炎症反应。

综上, 左归丸加减配合西药治疗狼疮性肾炎肝肾阴虚证患者可有助于控制病情, 改善临床症状, 提高临床疗效, 其作用机制可能涉及下调炎症因子 IL-17 的表达, 进而缓解机体的免疫性损伤。

[参考文献]

- [1] 刘欢, 杨小娟. 狼疮性肾炎的临床诊断与治疗新进展[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(11): 898-901.
- [2] 朱秀芳, 廖世煌治疗系统性红斑狼疮性肾病经验[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(5): 58-59.
- [3] 师军华, 胡玉茹. 中西医结合治疗狼疮性肾炎 47 例临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 182-186.
- [4] 王长江, 王小琴, 邹新蓉. 邵朝弟治疗狼疮性肾炎经验[J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1638-1639.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(8): 508-513.
- [6] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南西医药部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 179-182.
- [7] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 111-115.
- [8] 朱月玲. 系统性红斑狼疮并发五脏痹中医辨治探析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 754-756.
- [9] 苏克雷, 皇玲玲, 万秀贤, 等. 周仲瑛教授治疗狼疮性肾炎的经验[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1784-1785.
- [10] 张书锋, 刘翠华, 吴丽娟, 等. 狼疮性肾炎患儿医院感染血清与尿液白细胞介素水平变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(4): 922-924.
- [11] 杨建, 厉吉霞, 姜虹, 等. IV型和V型狼疮性肾炎患者辅助性T细胞 17 和白细胞介素-17、-6 的表达水平及其临床意义[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(2): 108-113.
- [12] 徐靓, 张慧涛, 郑晶, 等. 白细胞介素 17 在狼疮性肾炎小鼠中的表达及抗白细胞介素 17 抗体的干预作用[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(2): 343-346.

(责任编辑: 吴凌)