

芡实合剂治疗脾肾阳虚型狼疮性肾炎临床观察

李松伟, 冯福海, 郭洪涛, 王子华, 王荷琚

河南中医药大学第一附属医院风湿科, 河南 郑州 450014

[摘要] 目的: 观察芡实合剂治疗狼疮性肾炎(LN)脾肾阳虚证的临床疗效。方法: 将LN患者80例按随机数字表法分为治疗组和对照组各40例, 对照组予醋酸泼尼松片、吗替麦考酚酯片口服治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上联合芡实合剂治疗, 2组疗程均为3月; 观察2组临床疗效, 实验室指标血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、补体3(C3)、补体4(C4)、抗双链DNA抗体(抗dsDNA), 24h尿蛋白定量, 系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLE-DAI), 以及治疗前后泼尼松的用量情况。结果: 显效率、总有效率治疗组分别为42.5%、87.5%, 对照组分别为25.0%、67.5%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组ESR、IgG、IgM、C3、C4、抗ds-DNA、24h尿蛋白定量、SLE-DAI等指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$); 且治疗组ESR、IgM、C3、抗ds-DNA、24h尿蛋白定量、SLE-DAI等改善均优于对照组($P < 0.05$)。疗程结束后, 治疗组泼尼松用量低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应发生率治疗组为22.5%, 对照组为87.5%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 芡实合剂联合西药治疗LN脾肾阳虚证患者能提高临床疗效, 减少醋酸泼尼松用量, 且不良反应少。

[关键词] 狼疮性肾炎; 脾肾阳虚证; 中西医结合疗法; 芡实合剂

[中图分类号] R593.24*2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 07-0150-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.07.045

Clinical Observation on Semen Euryales Mixture for Patients with Lupus Nephritis of Yang Deficiency of Spleen and Kidney Type

LI Songwei, FENG Fuhai, GUO Hongtao, WANG Zihua, WANG Hejun

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of semen euryales mixture for patients with lupus nephritis(LN) with syndrome of yang deficiency of spleen and kidney. **Methods:** Divided 80 cases of patients with LN into the treatment group and the control group according to the random number table method, 40 cases in each group. The control group was treated with oral administration of prednisone acetate tablets and mycophenolate mofetil tablets, while the treatment group was additionally treated with semen euryales mixture based on the treatment of the control group. The treatment of both groups lasted for three months. Observed the clinical effect, laboratory indicators including erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), immunoglobulin A(IgA), immunoglobulin G(IgG), immunoglobulin M(IgM), complement 3(C3), complement 4(C4), anti-double strand DNA antibody(anti-dsDNA), 24-hour urine protein value(24hrUprV) and systemic lupus erythematosus-disease activity index(SLE-DAI), and dosage of prednisone before and after treatment in the two groups. **Results:** The obvious effective rate and the total effective rate was 42.5% and 87.5% respectively in the treatment group, while was 25.0% and 67.5% respectively in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). After treatment, levels of ESR, IgG, IgM, C3, C4, anti-dsDNA, 24hrUprV and SLE-DAI in the two groups were significantly improved when compared with those before treatment($P < 0.05$, $P < 0.01$). The improvement of ESR, IgM, C3, anti-dsDNA, 24hrUprV and SLE-DAI in the treatment group were superior to those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the dosage of prednisone in the treatment group was lower than that in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 22.5% in the treatment group and 87.5% in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of semen euryales mixture combined with western medicine for patients with LN with syndrome of yang deficiency of spleen and kidney can improve the clinical effect and

[投稿日期] 2017-12-29

[基金项目] 河南省科技攻关计划项目(172102310287); 河南省中医科研专项课题(2017ZY1014)

[作者简介] 李松伟(1972-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医风湿病学。

decrease the dosage of prednisone acetate with less adverse reactions.

Keywords: Lupus nephritis; Syndrome of yang deficiency of spleen and kidney; Integrated Chinese and western medicine therapy; Semen euryales mixture

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种临床常见的、容易引起多系统多器官受累的自身免疫性疾病,临床表现复杂多样。其中狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN)是SLE常见的并发症,有报道多达90%的SLE患者在组织学出现肾脏病理表现,其中50%的患者出现临床症状^[1]。LN的表现主要是单纯的尿检异常、肾炎、肾病综合征,甚至肾衰竭等^[2]。该病预后较差,是导致SLE患者死亡的主要原因之一^[3]。目前西医主要以糖皮质激素、免疫抑制剂(如环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司等)治疗为主,但副作用较大,对患者的生活质量造成了很大影响^[4]。因此,积极探索安全有效的治疗措施是当前LN研究的重点。

依据红斑狼疮临床表现可归属于中医学阴阳毒、蝴蝶斑、温毒发斑、水肿病等范畴,疾病早期以热毒炽盛为主,日久耗伤肝肾阴,损伤脾肾,脾失统摄,肾失固摄,精微下注,出现蛋白尿,形成LN。LN的发生是内因与外因共同作用的结果。中医学认为肺脾肾三脏的功能失调是造成蛋白尿的根本原因,所以恢复肺脾肾的功能是治疗蛋白尿的关键环节,尤其是脾肾的功能。芡实合剂是已故名老中医岳美中教授的经验方,用来治疗慢性肾炎脾肾两虚证蛋白尿。本研究笔者观察了在激素和免疫抑制剂的基础上,联合芡实合剂治疗LN脾肾阳虚证的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2014年3月—2017年3月在河南中医药大学第一附属医院风湿免疫科就诊的符合LN诊断标准的患者共80例,按随机数字表法分为2组。治疗组40例,男5例,女35例;年龄 (37.24 ± 15.18) 岁;病程 (7.93 ± 5.16) 年;SLE疾病活动指数(SLE-DAI)评分 (15.34 ± 4.58) 分。对照组40例,男4例,女36例;年龄 (38.51 ± 15.79) 岁;病程 (8.05 ± 5.65) 年;SLE-DAI评分 (14.95 ± 4.27) 分。2组性别、年龄、病程及SLE-DAI评分等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合1997年美国风湿病学院(ACR)制定的SLE分类诊断标准^[5],同时出现肾脏的损伤(持续蛋白尿 >0.5 g/24 h或尿常规蛋白 $>(+++)$,和(或)管型(可为红细胞、血红蛋白、颗粒、小管上皮细胞管型或混合管型)。

1.2.2 中医诊断标准及证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定LN脾肾阳虚证标准:双下肢及颜面浮肿,纳差乏力,腰膝酸困,形寒肢冷,伴腹胀、便溏、面色少华,舌淡白,脉沉弱。同时制定症状量化积分表^[6],对浮肿、

纳差、腰膝酸困、形寒肢冷等进行评分,根据症状的轻重分别标示为:无(0分),轻度(2分),中度(4分),重度(6分)。

1.3 纳入标准 符合LN西医、中医诊断标准;年龄20~55岁,男女不限;本研究经本院医学伦理委员会批准,并取得患者知情同意,签署知情同意书。

1.4 排除标准 凡有以下情况者不在纳入范围:合并感染者;药物性肾炎;合并有其他自身免疫性疾病者;合并有严重的心血管、神经系统及消化系统疾病者;依从性差者。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:H33021207),每天0.5 mg/kg,晨7:00时左右1次顿服,并根据病情规律减量;吗替麦考酚酯片(湖南华纳大药厂有限公司,批号:H20070280),每次0.75 g,每天2次。同时补充钙剂。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,联合芡实合剂治疗。处方:芡实30 g,黄芪15 g,党参、白术、茯苓、山药、黄精、百合、金樱子、菟丝子、益母草、地龙各10 g。加减:如尿白细胞多者加鱼腥草;有隐血者加石韦、白茅根或旱莲草;腰酸明显者加杜仲、续断;口干咽痛者加黄柏、知母或玄参;大量蛋白尿者加土茯苓、白花蛇舌草。每天1剂,用自动煎药机煎煮,每天2次,每次200 mL,口服。

2组疗程均为3月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 坚持让患者每月就诊1次并进行随访,了解其用药情况。疗程结束后对下列指标进行观察,作治疗前后比较。①观察2组治疗前后中医症状、体征的变化,统计临床疗效。②实验室指标:治疗前后血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、补体3(C3)、补体4(C4)、抗双链DNA抗体(抗ds-DNA)、24h尿蛋白定量等变化。③观察治疗前后SLE-DAI评分^[6]。④泼尼松用量:统计2组在治疗前后泼尼松的用量情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS16.0统计软件包进行数据处理,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,并用单因素方差分析进行统计分析。计数资料采用频数(构成比)描述,并用 χ^2 进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定。显效:中医症状体征明显改善,积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医症状体征改善,70% \leq 积分减少 $>30\%$;无效:中医症状体征无明显改善,积分减少 $<30\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。显效率、总有效率治疗组分别为42.5%、87.5%，对照组分别为25.0%、67.5%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	17(42.5) ^①	18(45.0)	5(12.5)	35(87.5) ^①
对照组	40	10(25.0)	17(42.5)	13(32.5)	27(67.5)

与对照组比较，① $P < 0.05$

4.3 2组ESR、CRP、IgA、IgG、IgM变化比较 见表2。治疗后2组ESR、IgG、IgM等指标较治疗前均有明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且治疗组ESR、IgM改善均优于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组ESR、CRP、IgA、IgG、IgM变化比较($\bar{x} \pm s$, n=40)

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
治疗组	治疗前	66.80±32.59	3.31±1.90	1.88±0.72	14.59±7.36	2.86±2.30
	治疗后	17.34±4.56 ^③	2.31±1.18	1.49±0.48	8.61±3.48 ^①	1.72±1.88 ^③
对照组	治疗前	64.71±30.55	3.42±1.76	1.77±0.69	14.53±7.39	2.83±2.47
	治疗后	29.53±6.70 ^②	2.75±1.44	1.80±0.53	10.38±5.71 ^①	2.33±1.86

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ，② $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后C3、C4、抗ds-DNA变化比较 见表3。治疗后2组C3、C4、抗ds-DNA等指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且治疗组C3、抗ds-DNA改善优于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后C3、C4、抗ds-DNA变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	C3(g/L)	C4(g/L)	抗ds-DNA
治疗组	40	治疗前	0.70±0.39	0.20±0.15	23.73±16.57
		治疗后	1.18±0.26 ^③	0.35±0.12 ^①	9.05±2.13 ^③
对照组	40	治疗前	0.69±0.40	0.22±0.14	22.32±16.91
		治疗后	0.85±0.33 ^①	0.30±0.10 ^①	15.08±3.24 ^①

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ，② $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后24h尿蛋白定量、SLE-DAI变化比较 见表4。治疗后2组24h尿蛋白定量、SLE-DAI指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且治疗组上述指标改善优于对照组($P < 0.05$)。

4.6 2组患者治疗前后泼尼松用量比较 见表5。疗程结束后，治疗组泼尼松用量低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)

4.7 不良反应 治疗期间，对照组共有35例出现不良反应，不良反应发生率为87.5%；其中感冒8例，尿路感染6例，肝功能异常7例，空腹血糖升高6例，高血脂症8例。治疗组共

有9例出现不良反应，不良反应发生率为22.5%，其中感冒3例，尿路感染2例，肝功能异常2例，高血脂症2例。2组不良反应发生率比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后24h尿蛋白定量、SLE-DAI变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	24h尿蛋白定量(g/24h)	SLE-DAI
治疗组	40	治疗前	5.61±2.43	16.43±3.67
		治疗后	1.13±0.76 ^③	8.25±2.71 ^③
对照组	40	治疗前	5.39±2.40	16.39±4.02
		治疗后	2.38±0.82 ^②	12.34±2.65 ^①

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ，② $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

表5 2组患者治疗前后泼尼松用量比较($\bar{x} \pm s$) mg/d

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	40	62.14±16.38	21.19±3.72 ^①
对照组	40	60.29±16.74	30.53±3.68

与对照组治疗后比较，① $P < 0.05$

5 讨论

LN主要病理机制可能是循环免疫复合物在肾脏的沉积，造成肾脏的损伤^[7-9]。对于该病的治疗，目前西医是以糖皮质激素与免疫抑制剂的联合为主，该方案在LN的治疗中得到广泛应用，其临床疗效肯定^[9]。研究表明，吗替麦考酚酯诱导治疗活动性LN的缓解率高，与环磷酰胺临床疗效相当，不良反应相对较少^[10-11]。吗替麦考酚酯作为一种新型的免疫抑制剂，其代谢产物霉酚酸酯能够选择性对T、B淋巴细胞的增殖进行抑制，减少抗体的产生，抑制细胞黏附分子糖基化^[12]。因此，本次治疗选择了糖皮质激素联合吗替麦考酚酯作为对照组进行观察。

LN患者长期服用激素及免疫抑制剂，往往出现纳差、乏力、畏寒、腹胀等一派脾之阳气不足的表现；加上尿蛋白的长期丢失，日久导致肾精不足，最终出现脾肾阳虚证。表现为肢体颜面浮肿、纳差乏力、腰膝酸困、形寒肢冷等症状。治疗应健脾补肾，温阳化气，活血泄浊。芡实合剂是岳美中教授的经验方，临床用以慢性肾炎脾肾两虚证蛋白尿。方中芡实甘涩，性平，归脾、肾经，具有益肾固精、健脾止泻功效，清代医家陈士铎谓“芡实不特益精，且能涩精，补肾至妙药也”；黄芪甘温，归肺脾肝肾，功擅补气升阳，利水消肿。二者共为君药，补益脾肾。菟丝子、山药、党参、白术、茯苓、百合、黄精、金樱子脾肾双补，共为臣药。益母草味辛苦性微寒，地龙咸寒，二者清热活血、利水消肿，共为佐使之药。药理研究证实，芡实醇提物通过抗氧化和清除自由基功能，对各类肾病引发的蛋白尿有很强的改善作用^[13-14]。黄芪能通过免疫调节及抗炎、抗氧化作用而显著减少蛋白尿，减轻肾脏损伤^[15-16]。有研究发现，地龙能减少细胞外基质积聚，降低肾脏IV型胶原蛋白的表达，减轻肾小球硬化及肾小管损伤，改善糖尿病肾病大鼠

肾脏的病理改变,显著减少蛋白尿;同时对糖尿病肾脏疾病蛋白尿患者的临床症状及肾功能均有明显改善^[17-18]。

本研究发现,治疗组在临床疗效方面明显优于对照组,提示芡实合剂能较明显的改善LN的临床症状。在改善ESR、CRP、IgA、IgG、IgM、C3、C4、抗ds-DNA抗体等实验室指标以及SLE-DAI评分方面,2组治疗前后均有明显改善($P < 0.05$),但治疗组对ESR、IgM、C3、抗ds-DNA抗体改善优于对照组($P < 0.05$),提示芡实合剂在炎症指标的改善方面有一定优势,这与临床症状的改善相一致。同时,治疗组对24h尿蛋白定量的改善优于对照组($P < 0.05$),说明芡实合剂能控制和改善肾小球病变的进展。

在治疗前后泼尼松用量比较方面,治疗组疗后泼尼松用量明显低于对照组($P < 0.05$),说明芡实合剂一方面能显著改善患者的症状,控制炎症;另一方面能够较快的撤减激素,减少激素用量,进而也减少激素的副作用。在整个观察周期中笔者发现,治疗组不良反应相对较少,尤其是感染发生率、高血糖和高血脂症发生率均明显低于对照组。

总之,本研究显示芡实合剂对LN脾肾阳虚证具有较好的临床疗效,可明显减轻肾脏损伤的程度,对西药有一定的减毒增效作用。下一步有必要在机制方面再作进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions[J]. *Lupus*, 2010, 19(5): 557-574.
- [2] Cameron JS. Lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(2): 413-424.
- [3] Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus[J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156(12): 1337-1344.
- [4] Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 137-149.
- [5] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725-1736.
- [6] 郑筱萸. 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: 325.
- [7] 蒋明, DAVID YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 934.
- [8] Bagavant H, Fu SM. Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(5): 489-494.
- [9] Shum K, Askanase A. Treatment of lupus nephritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(4): 283-290.
- [10] Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2010, 89(4): 227-235.
- [11] Liu LL, Jiang Y, Wang LN, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drugs*, 2012, 72(11): 1521-1533.
- [12] Mok CC. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(12): 1353-1364.
- [13] 杨晓曦, 张庆林. 中药芡实的研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(2): 160-164.
- [14] 韩利梅, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 芡实对糖尿病肾病大鼠肾组织中SOCS-3及IGF-1表达的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(9): 767-769.
- [15] 刘红, 孙伟, 顾刘宝, 等. 黄芪治疗慢性肾脏病机制及其延缓细胞衰老研究[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2014, 3(6): 328-331.
- [16] 李淑芳. 中药黄芪药理作用的研究进展[J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(6): 73-75.
- [17] 戈娜, 李顺民, 孙惠力, 等. 地龙对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.
- [18] 马艳, 周波, 宋立群, 等. 地龙成分EFE治疗糖尿病肾脏疾病蛋白尿的临床研究[J]. *中医药信息*, 2011, 28(6): 48-49.

(责任编辑: 冯天保)