

利妥昔单抗联合真武汤治疗狼疮性肾炎临床观察

刘飞¹, 张红霞², 席春生¹, 王谨涵¹

1. 中国人民解放军兰州总医院, 甘肃 兰州 730050; 2. 中国人民解放军第一医院, 甘肃 兰州 730030

[摘要] 目的: 观察利妥昔单抗联合真武汤治疗狼疮性肾炎的临床疗效。方法: 将51例狼疮性肾炎患者随机分为对照组25例和观察组26例。对照组给予利妥昔单抗注射液治疗, 观察组在利妥昔单抗注射液治疗基础上联合真武汤。比较2组用药前后相关指标的变化, 对比分析治疗效果。结果: 治疗后, 2组血肌酐(SCr)及尿蛋白定量水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 血红蛋白(Hb)及血清白蛋白水平均较治疗前升高($P < 0.05$); 观察组SCr及尿蛋白定量水平低于对照组($P < 0.05$), Hb及血清白蛋白水平均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组C3及C4补体含量均较治疗前提升($P < 0.05$), 观察组C3及C4补体含量多于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)水平均较治疗前降低($P < 0.05$); 观察组ESR、CRP水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 观察组抗dsDNA抗体阳性率及总有效率均低于对照组($P < 0.05$)。结论: 利妥昔单抗联合真武汤治疗狼疮性肾炎, 可改善患者的肾功能及免疫学相关指标, 减轻炎症反应, 治疗效果优于单独使用利妥昔单抗。

[关键词] 狼疮性肾炎; 中西医结合疗法; 真武汤; 利妥昔单抗; 肾功能; 免疫; 炎症反应

[中图分类号] R593.24*2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0092-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.026

Clinical Observation on Rituximab Combined with Zhenwu Tang for Lupus Nephritis

LIU Fei, ZHANG Hongxia, XI Chunsheng, WANG Jinhan

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of rituximab combined with Zhenwu tang for lupus nephritis. **Methods:** Divided 51 cases of patients with lupus nephritis into the control group and the observation group randomly, 25 cases and 26 cases respectively in each group. The control group was treated with simple rituximab injection while the treatment group was additionally given Zhenwu tang based on the treatment of the control group. Compared the changes in the relevant indicators before and after medication in the two groups, and compared and analyzed the therapeutic effects. **Results:** After treatment, levels of the serum creatinine (SCr) and urine protein quantitation in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); levels of hemoglobin (Hb) and serum albumin were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Levels of the SCr and urine protein quantitation in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); levels of hemoglobin (Hb) and serum albumin were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, contents of C3 and C4 in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Contents of C3 and C4 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). Levels of the ESR and CRP in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate and total effective rate of anti-dsDNA antibody in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of rituximab combined with Zhenwu tang for lupus nephritis can improve the kidney function and relevant immunological indicators of patients and reduce the inflammatory responses, whose therapeutic effect is better than that of simple administration of rituximab.

Keywords: Lupus nephritis; Integrated Chinese and western medicine therapy; Zhenwu tang; Rituximab; Kidney function; Immune; Inflammatory response

[收稿日期] 2018-01-15

[作者简介] 刘飞 (1972-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事肾内科临床工作。

狼疮性肾炎是指系统性红斑狼疮(SLE)合并双肾不同病理类型的免疫性损害,同时伴有明显肾脏损害的一种疾病。免疫复合物(IC)产生并沉淀在肾脏是狼疮性肾炎的主要病理机制。中医学认为,人体正气不足是狼疮性肾炎发生的内部病因,外邪侵入、劳累过度、湿热浊毒、饮食不规律等是重要外因。本研究笔者在利妥昔单抗治疗基础上加用真武汤治疗狼疮性肾炎,并与单纯使用利妥昔单抗治疗进行比较,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年8月—2017年8月在中国人民解放军兰州总医院肾内科治疗的51例狼疮性肾炎患者为研究对象,按照随机数字表法分为观察组26例和对照组25例。观察组年龄20~63岁,平均(33.45±15.02)岁;病程6月~12年,平均(50.36±49.41)月。对照组年龄19~63岁,平均(34.44±13.05)岁;病程6月~14年,平均(54.22±51.30)月。2组年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 在确诊SLE情况下^[4],出现连续蛋白尿(24 h尿蛋白定量 >0.5 g,或 $>+++$)或者出现管型尿,就可以将其判断为狼疮性肾炎。应注意避免误诊为原发性肾小球肾炎,应多次检查血清抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(抗dsDNA抗体)、抗Sm抗体等鉴别诊断。

1.3 辨证标准 参考脾肾阳虚证的辨证标准。主症:面部四肢浮肿,畏寒肢冷,腰膝冷痛,夜尿清长。次症:面色无华,脘腹胀满,纳少,便溏,泄泻。舌脉:舌淡胖、苔白,脉沉细弱。

1.4 纳入标准 ①符合上述诊断和辨证标准;②初次接受治疗;③无心血管、精神性、风湿性疾病;④同意参与本研究。

1.5 排除标准 ①其他病因引起的肾脏损害;②不严格服从医嘱者;③治疗前3个月内服用过影响肾功能指标的药物者;④严重心血管疾病,精神病史患者;⑤对本研究服用药物过敏或不能耐受者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予利妥昔单抗注射液(上海罗氏制药有限公司)治疗,每周1次,每次375 mg/m²(患者体表面积),用0.9%生理盐水或5%葡萄糖溶液稀释为1 mg/mL使用,共治疗4次。

2.2 观察组 在对照组用药基础上联合真武汤治疗,处方:茯苓、白芍、生姜、附子各9 g,白术6 g。加1 L水,大火熬制成500 mL,过滤掉药渣,凉至室温服用,早中晚各服1次,共用药1月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①检测患者治疗前后血肌酐(SCr)、血红蛋白(Hb)、24 h尿蛋白定量及血清白蛋白;②检测患者治疗前后C3、C4补体含量;③对比分析2组抗dsDNA抗体阳性率;④记录患者治疗前后红细胞沉降率(ESR)和血清C-反应蛋白(CRP)水平;⑤对比分析2组临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量

资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表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^[5] 完全缓解(CR):尿蛋白定量 <0.2 g/24 h,尿沉渣无异常,血清白蛋白和SCr无异常;部分缓解(PR):以下条目满足其中任何1条:治疗前SCr >130 μ mol/L的患者治疗后 <130 μ mol/L;或在肾脏无明显损害情况下24 h尿蛋白下降到开始的50%,且白蛋白 ≥ 30 g/L;未缓解(NR):以下条目任意满足1条:治疗前SCr >130 μ mol/L的患者治疗后未能缓解甚至加重,24 h尿蛋白持续 >2 g。

4.2 2组治疗前后相关指标比较 见表1。治疗前,2组SCr、Hb、尿蛋白定量及血清白蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组SCr及尿蛋白定量水平均较治疗前降低($P<0.05$),Hb及血清白蛋白水平均较治疗前升高($P<0.05$);观察组SCr及尿蛋白定量水平低于对照组($P<0.05$),Hb及血清白蛋白水平均高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	时间	观察组(n=26)	对照组(n=25)
SCr(μ mol/L)	治疗前	127.40±37.26	128.30±36.55
	治疗后	95.40±32.46 ^{①②}	96.26±33.61 ^①
Hb(g/L)	治疗前	96.70±18.35	95.40±16.45
	治疗后	110.60±16.64 ^{①②}	102.00±19.41 ^①
尿蛋白定量(g/24 h)	治疗前	4.81±2.84	4.83±2.65
	治疗后	1.61±0.85 ^{①②}	2.63±1.11 ^①
血清白蛋白(g/L)	治疗前	24.50±10.56	23.40±11.33
	治疗后	37.60±12.33 ^{①②}	29.40±11.38 ^①

与同组治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.3 2组治疗前后C3及C4补体含量比较 见表2。治疗前,2组C3及C4补体含量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组C3及C4补体含量均较治疗前提升($P<0.05$),观察组C3及C4补体含量多于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后C3及C4补体含量比较($\bar{x} \pm s$) g/L

组别	n	C3		C4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	0.37±0.14	0.65±0.14 ^①	0.08±0.01	0.14±0.02 ^①
观察组	26	0.39±0.17	0.73±0.16 ^{①②}	0.08±0.02	0.15±0.02 ^{①②}

与同组治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.4 2组治疗前后抗dsDNA抗体阳性率比较 见表3。治疗前,2组抗dsDNA抗体阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组抗dsDNA抗体阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后抗 dsDNA 抗体阳性率比较 例(%)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	25	21(84.0)	15(60.0) ^①
观察组	26	20(76.9)	9(34.6) ^{①②}

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后 ESR、CRP 水平比较 见表4。治疗前, 2组 ESR、CRP 水平比较, 差异均无统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组 ESR、CRP 水平均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组 ESR、CRP 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后 ESR、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	64.9 ± 26.8	50.4 ± 19.2 ^①	86.8 ± 31.5	20.4 ± 10.1 ^①
观察组	26	65.1 ± 27.4	39.3 ± 18.7 ^{①②}	87.7 ± 30.4	7.4 ± 3.8 ^{①②}

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.6 2组临床疗效比较 见表5。观察组总有效率 65.4%, 对照组总有效率 40.0%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表5 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	CR	PR	NR	总有效
对照组	25	3(12.0)	7(28.0)	15(60.0)	10(40.0)
观察组	26	7(26.9)	10(38.5)	9(34.6)	17(65.4) ^①

5 讨论

狼疮性肾炎是 SLE 的肾脏方面损害, 多见于青年女性, 危险系数较高。中医学中虽然没有明确提出狼疮性肾炎的概念, 其发病机制主要是由肾精亏损所致的肝肾阴虚, 热毒入侵引起的血热瘀毒, 脾肾阳虚以及寒湿入侵形成的湿阻血瘀。中医学认为, 个人体质因素导致人体正气不足是狼疮性肾炎发生的内部病因。外邪侵入、劳累过度、湿热浊毒、饮食不规律等是重要外因。病机分为正气不足、风湿外感与内扰、湿瘀交阻、阴虚热毒、邪毒伏藏几种。临床需要根据证型不同给予对证治疗。

本研究观察组所用真武汤由茯苓、芍药、白术、生姜、附子五味中药组成, 主治脾肾阳虚之证。全方以附子为君药, 用之温肾助阳, 以化气行水, 臣以茯苓、白术, 利水渗湿、健

脾, 使邪从小便去; 白芍利小便以行水气; 生姜具有温中散寒的作用, 为佐。以往研究表明真武汤有助于缓解肾脏损害^[3]。利妥昔单抗注射液是最先研发出应用于临床的 CD20⁺ 单克隆抗体类药物, 可减少自身抗体的产生, 影响 T 细胞功能, 广泛用于 CD20⁺ 的一些自身免疫性疾病的治疗^[4]。在以往研究中, 利妥昔单抗治疗狼疮性肾炎取得显著疗效, 与真武汤联合运用于狼疮性肾炎治疗效果更好。

狼疮性肾炎最致命的地方在于对患者肾脏的损害, 若能够根据早期肾功能指标判断其肾脏损害, 就可做到早发现、早诊断、早治疗。因此, 早期肾功能相关指标的检测显得尤为重要, 另外 SLE 的发病机制多为自身免疫, 产生大量自身抗体相关, 因此对相关免疫指标的检测也必不可少。同时, 狼疮性肾炎也是一种炎症性疾病, 检测相关炎症指标也是有必要的。本研究结果显示, 与对照组相比, 治疗后观察组尿蛋白、SCr 指标水平降低更明显($P < 0.05$), 血清白蛋白、Hb 含量增加更明显($P < 0.05$), 表明观察组能够更有效改善肾功能, 保护患者肾脏。与对照组相比, 观察组抗 dsDNA 抗体阳性率下降更明显($P < 0.05$), C3、C4 补体的含量明显提高($P < 0.05$), 表明观察组可以更有效地调节自身免疫, 增加患者对补体的敏感性; 与对照组相比, 观察组 ESR 和 CRP 水平降低更明显($P < 0.05$), 表明观察组可更有效地减少炎症因子的产生。观察组总有效率明显优于对照组($P < 0.05$), 说明在利妥昔单抗注射液治疗基础上联合真武汤能够更好地治疗狼疮性肾炎。

综上所述, 在利妥昔单抗治疗基础上加用真武汤治疗狼疮性肾炎比单用利妥昔单抗治疗效果更佳。但由于本研究纳入病例数少, 联合用药对肾功能的保护机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 叶任高, 沈清瑞. 肾脏病诊断与治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994.
- [2] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [3] 刘彩香, 郭立中. 真武汤在慢性肾脏病中的研究概况[J]. 中医研究, 2008, 21(4): 61-62.
- [4] 吴乔木, 汪年松. 利妥昔单抗在治疗系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(11): 1013-1015.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)