

大黄素联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床观察[△]

李惠莉^{1*}, 庞军^{2#}(1.建德市第一人民医院肾内科,浙江建德 311600; 2.宁波大学医学院附属阳明医院肾病中心,浙江余姚 315400)

中图分类号 R593.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)03-0302-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.03.04

摘要 目的:观察大黄素联合环磷酰胺(CTX)治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效和安全性。方法:68例LN患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予醋酸泼尼松片1 mg/kg(每日最大剂量≤60 mg),晨起顿服,每日1次;连用8周后减量至0.5 mg/kg,将2日剂量合并,隔日晨起顿服;从第10周起每2周剂量减少5 mg,至15 mg维持,隔日晨起顿服+注射用CTX 8~12 mg/kg(加入5%葡萄糖注射液500 ml)静脉滴注,4周1次,严重者2周1次(累计总剂量≤150 mg/kg),待患者24 h尿蛋白检测转阴后,改为每3个月静脉滴注1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予大黄素胶囊100 mg,口服,每日2次。两组患者均治疗3个月后评价疗效,观察治疗前后24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐(Scr)、血沉、补体(C3),随访1年后的复发率及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、Scr、血沉、C3比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者24 h尿蛋白定量、Scr、血沉均显著低于同组治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组;血浆白蛋白、C3均显著高于同组治疗前($P<0.01$),且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率、复发率均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:大黄素联合CTX治疗LN较单用CTX疗效更显著,且安全性较好。

关键词 大黄素;狼疮性肾炎;激素;环磷酰胺

Clinical Observation of Emodin Combined with Cyclophosphamide in the Treatment of Lupus Nephritis

LI Hui-li¹, PANG Jun²(1. Dept. of Nephrology, Jiande Municipal First People's Hospital, Zhejiang Jiande 311600, China; 2. Nephropathy Center, The Affiliated Yangming Hospital of Medical College of Ningbo University, Zhejiang Yuyao 315400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of emodin combined with cyclophosphamide (CTX) in the treatment of lupus nephritis (LN). METHODS: 68 LN patients were randomly divided into observation group and control group. Control group was given Prednisone acetate tablet 1 mg/kg (maximal daily dose ≤60 mg), taken at a draught in the morning, once a day, for consecutive 8 weeks; decreasing to 0.5 mg/kg, taken at a draught in the morning, every 2 days; decreasing by 5 to 15 mg every 2 weeks since 10th week, taken at a draught in the morning. CTX 8-12 mg/kg added into 5% Glucose injection 500 ml intravenously, once every 4 weeks; for severe patients, once every 2 weeks (accumulative total dose≤150 mg/kg); once every 3 months after 24h urine protein returned to normal. Observation group was additionally given Emodin capsule 100 mg orally, twice a day. Therapeutic efficacies of 2 groups were evaluated after 3 months of treatment. 24h urine protein, plasma albumin, Scr, erythrocyte sedimentation rate and complement (C3) of 2 groups were observed before and after treatment. Relapse rate and ADR were observed after one year follow-up. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in 24 h urine protein, plasma albumin, Scr, erythrocyte sedimentation rate and C3 between 2 groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, 24 h urine protein, Scr and erythrocyte sedimentation rate of 2 groups were significantly lower than before ($P<0.01$), and those of observation group were lower than those of control group; plasma albumin and C3 of 2 groups were significantly higher than before ($P<0.01$), and those of observation group were higher than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). The incidence of ADR and relapse rate in observation group were significantly lower than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Emodin combined with CTX is more effective and safer than CTX alone in the treatment of LN.

KEYWORDS Emodin; Lupus nephritis; Hormone; Cyclophosphamide

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,可累及全

[△] 基金项目:余姚市科技计划项目(No.2007Y04)

* 副主任医师。研究方向:慢性肾小球肾炎的诊治和慢性肾脏病一体化治疗。E-mail:lihui11609@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:急慢性肾脏疾病的诊治及透析。E-mail:pang200303@163.com

身多个组织和器官,常并发狼疮性肾炎(LN)、狼疮性肺炎、侵袭性肺真菌感染等并发症,病情进展十分迅速。LN是其最常见和严重的临床表现,肾活检肾受累几乎为100%,其中45%~85%有肾损害的临床表现^[1]。肾衰竭是SLE死亡的常见原因。目前,治疗LN最常用的方法为糖皮质激素联合环磷酰胺(CTX)或霉酚酸酯,但临床疗效并不理想,且不良反应发

生率和复发率均较高。大黄素为蒽醌类衍生物,具有抑菌、增加纤维连接蛋白的降解、保护肝肾、抗炎、调节免疫功能、抑制血小板聚集、改善微循环等作用^[2]。为此,在本研究中笔者观察了大黄素联合CTX治疗LN的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2012年1月—2014年6月承德市第一人民医院和宁波大学医学院附属阳明医院收治的LN患者68例,男性5例,女性63例;按LN活动程度^[3]分为轻度18例,中度34例,重度16例。纳入标准:符合1982年美国风湿病协会修订的SLE诊断标准^[4],同时满足LN的病理诊断依据和存在活动性LN的临床症状。排除标准:(1)合并有其他心脑血管疾病;(2)造血系统等其他严重的原发病和精神病。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。两组患者性别、年龄、病程、LN活动程度等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经承德市第一人民医院和宁波大学医学院附属阳明医院两家医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of patient's general information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	SLE病程,年	LN病程,年	LN活动程度,例		
						轻度	中度	重度
观察组	34	2/32	24.3±7.9	8.4±3.6	3.6±2.8	10	16	8
对照组	34	3/31	23.6±7.6	9.2±3.4	3.7±2.9	8	18	8

1.2 治疗方法

对照组患者给予醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,规格:5 mg)1 mg/kg(每日最大剂量≤60 mg),晨起顿服;连用8周后减量至0.5 mg/kg,将2日剂量合并,隔日晨起顿服;从第10周起每2周剂量减少5 mg,至15 mg维持,隔日晨起顿服+注射用CTX(江苏恒瑞医药股份有限公司)8~12 mg/kg(加入5%葡萄糖注射液500 ml)静脉滴注,4周1次,严重者2周1次(累计总剂量≤150 mg/kg),待患者24 h尿蛋白转阴后,

表3 两组患者治疗前后24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、Scr、血沉、C3比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of 24 h urinary protein, plasma albumin, Scr, ESR, C3 between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	24 h尿蛋白定量,g/24 h	血浆白蛋白,g/L	Scr, μmol/L	血沉,mm/h	C3,g/L
观察组	34	治疗前	3.57±1.98	29.67±4.33	155.4±19.80	87.6±18.43	0.43±0.32
		治疗后	0.79±1.17**	36.73±4.54**	120.4±17.13**	34.7±14.58**	0.98±0.24**
对照组	34	治疗前	3.55±2.01	29.61±4.35	154.8±20.34	87.0±20.70	0.42±0.30
		治疗后	1.58±1.24*	32.41±5.01*	122.8±18.35*	44.5±15.31*	0.86±0.22*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group after treatment, # $P<0.05$

观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 随访

两组患者均随访1年。观察组患者复发2例,复发率为5.9%;对照组患者复发8例,复发率为23.5%。观察组复发率

改为每3个月静脉滴注1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予大黄素胶囊(烟台毓璜顶医院药剂科自制)100 mg,口服,每日2次。两组患者均在治疗3个月后评价疗效。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、肌酐(Scr)、血沉、补体(C3),随访1年后的复发率及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[5]

(1)临床缓解:活动程度≤3分;(2)显效:活动程度从重度改为轻度;(3)有效:活动程度从重度改为中度或中度改为轻度;(4)无效:未达上述标准。总有效率=(临床缓解例数+显效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS19.0统计学软件对所得数据进行分析。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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	临床缓解	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	34	22(64.7)	6(17.6)	4(11.8)	2(5.9)	82.3
对照组	34	15(44.1)	4(11.8)	11(32.3)	4(11.8)	55.9

2.2 两组患者治疗前后24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、Scr、血沉、C3比较

治疗前两组患者24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、Scr、血沉、C3比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者24 h尿蛋白定量、Scr、血沉均显著低于同组治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.05$);血浆白蛋白、C3显著高于同组治疗前($P<0.01$),且观察组高于对照组($P<0.05$),详见表3。

2.3 不良反应

观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

大黄素主要来源于蓼科植物掌叶大黄根茎,其化学名为1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌(1,3,8-trihydroxy-6-methyl-anthraquinone),是中药大黄的主要有效单体^[6]。大黄及其有效成

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups (case)

组别	n	向心性肥胖	脱发	精神兴奋	痤疮	感染	性腺抑制	肝功能异常	股骨头坏死	总发生率, %
观察组	34	5	2	2	1	1	1	0	0	35.29
对照组	34	8	3	3	2	3	3	2	1	73.53

分对机体的多个系统均有影响,具有泻下、保肝利胆、抑制血小板聚集、抗癌、扩张血管等作用^[6],且可双向调节免疫系统。有研究显示,大黄素能促进单核巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6及IL-8等细胞因子,同时抑制由内毒素诱导的TNF- α 、IL-1、IL-6及IL-8细胞因子的分泌,由此推测大黄素具有抗炎及免疫调节等作用^[7]。刘冠贤等^[8]研究了大黄素对人肾成纤维细胞的增殖、凋亡的影响,发现大黄素能抑制该类细胞的分裂增殖和促进其凋亡,且两者呈剂量依赖性,因此认为大黄素能减轻LN的肾间质纤维化病变,具有一定的肾脏保护功能,可改善LN的预后。徐明中等^[9]采用雷公藤多苷联合大黄素、苯那普利治疗重型免疫球蛋白A(IgA)肾病,发现该三联疗法能有效减少IgA患者的尿蛋白,保护肾功能,减轻肾间质纤维化病变。

目前,激素联合CTX治疗LN已是目前公认的治疗方法,该方案能有效控制LN的临床症状,减轻肾脏病变,保护肾功能。但是,CTX用药后引起的肝肾损伤、骨髓抑制及感染等不良反应,可导致治疗中断。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。治疗前两组患者24h尿蛋白定量、血浆白蛋白、Scr、血沉、C3比较,差异均无统计学意义。治疗后两组患者24h尿蛋白定量、Scr、血沉均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;血浆白蛋白、C3均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。观察组患者不良反应发生率、复发率均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义。

综上所述,大黄素联合CTX治疗LN较单用CTX疗效更显著,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 李静,何全.临床药师对1例外科手术术后院内获得性感染治疗的药学监护[J].中国药房,2013,24(34):3258.
- [2] 郭啸华,刘志红.大黄酸抑制TGF- β 1诱导的肾小管上皮细胞肥大及细胞外基质的产生[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2001,10(2):101.
- [3] 谢春,叶任高,张晓林,等.一种狼疮性肾炎的临床活动性指数[J].中国肾脏病杂志,1997,13(4):206.
- [4] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11):1271.
- [5] 刘晗,高云.大黄素药理作用的分子机制研究进展[J].中国药理学通报,2009,25(12):1552.
- [6] Lu HF, Lai KC, Hsu SC, et al. Involvement of matrix metalloproteinases on the inhibition of cells invasion and migration by emodin in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(9):1575.
- [7] 王文俊,吴咸中,姚智,等.中药有效成分对IL-2及IFN- γ 分泌的影响[J].天津中医,1995,12(2):23.
- [8] 刘冠贤,叶任高,谭志明,等.大黄素对狼疮性肾炎成纤维细胞生物学形为的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(3):196.
- [9] 徐明中,胡伟新,陈惠萍,等.雷公藤多苷联合大黄素及苯那普利治疗重型IgA肾病的临床观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11(3):223.

(收稿日期:2014-08-13 修回日期:2014-12-01)

(编辑:陈宏)

国家卫生计生委召开深化医改宣传工作媒体座谈会

本刊讯 为深入贯彻落实习近平总书记近日在江苏调研时关于医疗卫生工作的重要指示精神,营造有利于深化医改的良好舆论氛围,12月27日,国家卫生计生委宣传司和健康报社在北京召开深化医改宣传工作媒体座谈会。国家卫生计生委副主任崔丽出席会议并讲话,宣传司司长毛群安主持会议。

崔丽感谢媒体长期以来对卫生计生工作的关注和支持。她说,党中央、国务院历来高度重视医改工作。12月13日,习近平总书记在视察世业镇卫生院时对深化医改工作作出重要部署。按照刘延东副总理的要求,国家卫生计生委立即研究制定贯彻落实工作方案,近日又召开学习宣传贯彻习近平总书记重要指示精神专题座谈会,就深化医改等工作进行了深入研讨。

崔丽向媒体介绍了下一步深化医改宣传工作的重要选题。一是深入推进公立医院改革,2015年在全国所有县全面推开县级公立医院综合改革,同时加大城市公立医院改革力度,深化城乡医院对口支援工作,解决好基层群众看病难、看

病贵问题。二是进一步构建和谐医患关系,完善“三调解一保险”制度体系。开展便民惠民服务,通过改善环境、优化流程、提升质量、保障安全等举措,提高社会满意度。对涉医违法犯罪继续加大打击力度,维护正常医疗秩序。三是加强卫生人才队伍建设,认真贯彻国家卫生计生委、教育部等六部门制定的《医教协同深化临床医学人才培养改革的意见》,加强住院医师规范化培训等工作,提升医务人员的能力和水平。四是推动城乡基本公共卫生服务均等化,采取有效措施使基本公共卫生服务项目真正落到实处。

崔丽希望新闻媒体继续参与深化医改宣传工作,做好专题宣传谋划,制订贯彻全年的宣传方案,围绕医改的各项重大任务稳步推进。加大正面宣传,推广医改工作宝贵经验和先进典型,营造积极向上的舆论氛围。深入基层采访,挖掘和宣传基层在深化医改方面的鲜活实践。加强科学传播,广泛做好医学科普知识的宣传,增进人民群众的健康素养,共同促进医疗卫生事业发展。