

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2013.05.0279

·论著·

灯盏花素与激素联合环磷酰胺治疗活动性狼疮性肾炎的疗效观察

周小强,赵小玲,黄联继,郭树清,陈岗梅

(广东韶关学院医学院内儿科教研室,广东 韶关 512026)

【摘要】目的 观察灯盏花素联合激素和环磷酰胺(CTX)治疗活动性狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。**方法** 将66例LN患者按随机原则分为两组各33例,对照组予常规激素及CTX治疗,治疗组在常规治疗基础上加灯盏花素治疗。所有患者随访6个月,观察并比较两组LN患者临床疗效及服药后毒副作用等指标。**结果** 治疗6个月后,治疗组总的治疗有效率明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者尿蛋白及尿RBC下降程度、抗核抗体转阴率及C₃恢复正常率显著优于对照组($P<0.05$),与对照组比较其差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗过程中,治疗组患者毒副作用的发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 灯盏花素联合激素和环磷酰胺治疗活动性狼疮性肾炎不仅能提高疗效,还能显著降低西药的毒副作用。

【关键词】 灯盏花素;糖皮质激素;环磷酰胺;活动性狼疮性肾炎**【中图分类号】** R593.24² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)05—0650—03

Curative effect of breviscapine combined with glucocorticoid and cyclophosphamide in the treatment of active lupus nephritis. ZHOU Xiao-qiang, ZHAO Xiao-ling, HUANG Lian-ji, GUO Shu-qing, CHEN Gang-mei. Department of Internal Paediatric Medicine, School of Medicine, Shaoguan University, Shaoguan 512026, Guangdong, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of breviscapine combined with prednisone and cyclophosphamide (CTX) in treatment of active lupus nephritis (LN). **Methods** Sixty-six patients of LN were randomly divided into two groups, with 33 patients in each group. Patients in the control group were given conventional therapy of prednisone and cyclophosphamide (CTX), while those in the study group were given breviscapine combined with prednisone and cyclophosphamide. The clinical efficacy and side effects were compared between the two

通讯作者:周小强。E-mail:392397774@qq.com

化疗后的消化道反应及骨髓抑制情况,发现携带不同XPDLys751Gln基因的患者Ⅲ~Ⅳ度血液学毒性差异无统计学意义($P>0.05$),而携带XPD 751 Lys/Gln患者Ⅲ~Ⅳ度消化道反应较携带Lys/Lys患者明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与前面的研究结果有差异,其原因可能与样本量较少,只能做到检测某一些特定人群有关。

目前的研究仅局限于机体的某个基因对化疗药物的影响,但在治疗过程中,患者对药物的反应性与很多因素相关,如对联合药物的敏感性、耐药性等,这给临床实际应用中带来诸多变数。为了让患者更获益,我们还需要进一步扩大样本量,不断探索和研究。

参考文献

- [1] 陆少锋.周剂量多西他赛联合顺铂治疗非小细胞肺癌的安全性观察[J].海南医学,2009,20(9): 202-203.
- [2] Kirschner K, Melton DW. Multiple roles of the ERCC1-XPF endonuclease in DNA repair and resistance to anticancer drugs [J]. Anti-cancer Res,2010, 30 (9): 3223-3232.
- [3] Rosell R, Taron M, Ariza A, et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer [J]. Semin Oncol, 2004, 31(1): 20-27.
- [4] Sarries C, Alberola V, Mendez V, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in DNA repair genes predict survival in gemcitabine (gem)/cisplatin (cis)-treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (P) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 859.
- [5] 袁 芮.核苷酸切除修复系统基因遗传多态与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物敏感性关系[J].癌症,2005, 24(12): 1510-1513.
- [6] 刘永萍.铂类化疗药物相关基因多态性对含奥沙利铂方案辅助化疗胃癌患者疗效的影响[J].中华医学杂志,2011, 91(4): 256-259.
- [7] Suk R, Gurubhagavatula S, Park S, et al. Polymorphisms in ERCC1 and Grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(4): 1543-1538.
- [8] Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2004, 15: 1194-1203.
- [9] Wu WT, Zhang W, Qiao R, et al. Association of XPD polymorphisms with severe toxicity in non-small cell lung cancer patients in a Chinese population [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 3889-3895.
- [10] 丁忠海. DNA 修复基因XPDLys751基因多态性与肺癌化疗敏感性关系的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008, 15(7): 522-525.

(收稿日期:2012-10-28)

groups. **Results** After 6 months of treatment, the total clinical efficacy of the study group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The decline degree of urinary protein and urinary RBC, antinuclear antibodies negative conversion ratio and recovery rate of C₃ were found to be significantly better in the study group than the control group ($P<0.05$). The incidence of side effects was significantly lower grouping the study group ($P<0.05$). **Conclusion** Breviscapine combined with glucocorticoid and cyclophosphamide in treatment of active LN can not only improve the efficacy, but also significantly reduce the toxic side effects.

[Key words] Breviscapine; Glucocorticoid; Cyclophosphamide; Active lupus nephritis

系统性红斑狼疮属于自身免疫性疾病中的一种,常常由于机体的自生免疫进而导致全身多系统损害^[1]。在系统性红斑狼疮发病过程中首先会出现肾脏功能损害,进而细胞因子分泌异常、免疫应答紊乱、肾血流的改变、免疫复合物的沉积等各种因素会成为狼疮性肾炎(Lupusnephritis, LN)的主要发病原因。在临幊上,有40%~80%的患者有肾损伤的表现,而几乎100%都有肾脏的病理改变^[2]。

随着科技的进步,近年来对LN的治疗方法有很大发展,但是本病的确切原因尚不清楚,目前仍没有根治的方法。本文就灯盏花素与激素及环磷酰胺联合应用治疗LN的疗效进行探讨,以拓展临幊治疗思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年2月至2012年2月在我院住院治疗LN患者66例,病例纳入标准均符合1982年美国风湿性疾病学会(ARA)修改通过的LN和SLE分类诊断标准^[3]及《内科疾病诊断标准》中的LN的活动性诊断指标^[4]。临幊上的分型均为肾病综合征型。其中,女性60例,男性6例,平均发病年龄27.2岁(14~60岁),平均病程16个月。将66例患者按随机原则分为对照组33例:环磷酰胺(CTX)+激素治疗;治疗组33例:CTX+激素+灯盏花素治疗。两组患者在肾活检病理类型、性别及年龄、临幊活动状况、病情严重度、实验室相关检查等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗方法 甲基强的松龙(MP)500 mg qd连用3 d后,MP剂量调整为40~80 mg 9~12 d,等患者病情稳定后予泼尼松片标准疗法,即1 mg·kg⁻¹·d⁻¹早晨服用,6~8周后开始逐渐减量,每周减5 mg至小剂量(隔日晨1 mg/kg)时,根据患者具体情况持续治疗6个月,直至维持量(隔日晨0.4 mg/kg);环磷酰胺治疗:10 mg/kg加入到生理盐水100 ml静脉缓慢滴注(时间≥2 h),连用2 d后改为每2周1次,待病情好转后改为每个月1次,累计总剂量≤150 mg/kg,以及对症、支持等治疗。

1.2.2 治疗组治疗方法 在对照组患者治疗的

基础上加用灯盏花素注射液50 mg加入10%葡萄糖中静滴,1次/d,4周为一个疗程。

1.3 观察指标 ①尿常规、24 h尿蛋白尿、FDP、血生化[血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、电解质]、血常规、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、血抗核抗体(ANA)、抗dsDNA抗体滴度、C₃水平等;②使用激素和细胞毒药治疗后引起痤疮、兴奋失眠、感染、脱发、出血性膀胱炎、胃肠道副作用等。

1.4 疗效评定标准 ①完全缓解:患者病情稳定及无临床症状,监测24 h无尿红细胞及尿蛋白,血清及其他指标恢复正常。②显著缓解:患者临床症状消失,监测24 h尿蛋白及红细胞计数下降>50%,血清及其他指标正常或接近正常。③部分缓解:患者症状部分缓解或消失,监测24 h尿蛋白及红细胞计数下降<50%,血清及其他指标有所改善;④无效:患者治疗3个月以上,症状、24 h尿蛋白及免疫学各项指标无改善或恶化。上述指标每周查一次。

1.5 统计学方法 采用SPSS16.0软件包进行统计学处理,两组资料样本率的比较采用 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组疗效比较 治疗组患者各种缓解的例数要优于对照组。治疗组总的有效率明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=32.36, P<0.05$),见表1。

表1 两组疗效比较 [例(%)]

组别	例数	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	总有效
治疗组	33	9 (27.8)	15 (45.6)	7 (21.2)	2 (6.0)	31(93.9)
对照组	33	7 (21.2)	10 (30.3)	6 (18.1)	9(27.2)	24(72.7)

2.2 治疗前后实验室指标变化 治疗组尿蛋白及尿红细胞减少的比例,抗核抗体转阴率及C₃恢复正常率均显著优于对照组($\chi^2=26.91, P<0.05$),见表2。

表2 治疗前后实验室指标变化 [例(%)]

组别	例数	尿蛋白	尿红细胞	抗核抗体	C ₃ 恢复正常率
		下降>50%	下降>50%	转阴率	
治疗组	33	23 (69.7)	31 (93.9)	29 (87.9)	27 (81.8)
对照组	33	11 (33.3)	17 (51.5)	15 (45.5)	14 (42.4)

2.3 药物毒副作用比较 对照组与治疗组药物副作用比较差异有统计学意义($\chi^2=3.12, P<0.05$),见表3。

表 3 两组患者治疗后药物副作用的比较(例)

组别	例数	出血性膀胱炎	感染	神经精神症状	恶心呕吐	库欣综合征	霉菌性口腔炎	中性粒细胞减少	脱发
治疗组	33	0	2	4	2	5	1	3	0
对照组	33	4	9	11	10	19	6	7	1

3 讨 论

系统性红斑狼疮的治疗常常将糖皮质激素作为首选的药物，并在糖皮质激素上使用环磷酰胺(CTX)。糖皮质激素主要的药理作用是抑制环氧酶(COX)产生及抑制花生四烯酸分泌，减少炎性因子的释放；糖皮质激素还有效抑制淋巴细胞，减少炎症细胞因子的趋化，降低终末微细血管等的通透性，减少炎症渗出等作用。大剂量的糖皮质激素短期使用能有效控制LN症状，缓解病情。CTX的作用机制主要作用于静态期细胞；这样就能有效弥补糖皮质激素治疗LN不足，提高疗效。但是国内外研究表明，此类药物组合虽然在一定程度上能改善病情，但长期使用的缺点也不可忽视^[4-8]。糖皮质激素可致库欣综合征、感染、消化性溃疡、神经症状、肾上腺皮质萎缩或功能不全及脂肪代谢紊乱等疾病，大剂量的激素甚至易引起生长发育障碍等综合征，严重影响青少年患者的身心健康。LTX长期使用也会导致恶性肿瘤、出血性膀胱炎、损伤骨髓干细胞、性腺的损害、恶心、呕吐等消化道症状等发生。虽然两者联合使用能减少糖皮质激素用量、提高疗效以及减少不良反应，但是上述药物主要帮助病情的控制，对防止LN复发，保护肾功能帮助不大。本研究的对照组临床疗效及副作用分析，也间接证实了这一推断。

近年来的研究表明，LN的发病原因非常复杂，与机体的很多系统及因子的分泌合成密切相关^[8-9]。部分学者认为，血清胆固醇类物质和大分子的纤维蛋白原的数量增加，致使血浆黏稠度增加，进而造成血流缓慢，纤溶蛋白的激活，最终导致LN肾病综合征的发生和发展^[10]。本研究灯盏花素表明能够有效的降低血液黏度，扩张细小的毛细血管，增加血流速度，进而增加肾小球滤过，保护肾功能。国内学者认为是一味活血化瘀的中药，能有效防止血清谷丙转氨酶

(ALT)的聚集，抑制双氧化酶及血栓素 A2 (TXA2)，从而抑制血栓及炎性因子的生成。灯盏花素与激素联合使用时能有效提高激素作用，降低糖皮质激素的用量，减轻长期使用激素所带来的副作用。更为重要的是，灯盏花素富含黄酮类物质，此类物质并能降低患者血液脂质的含量，对抗长期使用激素所致副作用，减轻或防止停药后疾病反弹，保护剩余肾小球，最终达到标本兼治的目的。

综上所述，灯盏花素治疗活动性LN不仅能提高疗效，还能显著降低西药的毒副作用，值得进一步研究和应用。

参 考 文 献

- [1] Foster MH. T cells and B cells in lupus nephritis [J]. Semin Nephrol, 2007, 27(1): 47-58.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南风湿病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 46.
- [3] Su GX, Wu FQ, Wang F. Rituximab therapy for severe pediatric systemic lupus erythematosus [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2012, 50 (9): 697-704.
- [4] 欧阳素英. 注射用灯盏花素与奥硝唑氯化钠注射液配伍稳定性考察[J]. 海南医学, 2012, 23(7): 87-88.
- [5] 贝政平. 内科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 88-94.
- [6] Radovan B, Vesna N, Srdjan P, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center [J]. Pediatrics Nephrol, 2004, 19(1): 36-44.
- [7] 张大明. 参麦注射液联合灯盏花素注射液治疗 2 型糖尿病周围神经病变 31 例[J]. 海南医学, 2009, 20(7): 220-221.
- [8] 余传隆. 中药辞典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 2290.
- [9] 张 勇, 渠 华, 张 慧. 灯盏花素注射液治疗冠心病 120 例疗效观察[J]. 海南医学, 2009, 17(9): 82-84.
- [10] Neveux I, Doe J, Leblanc N. Influence of the extracellular matrix and integrins on volume-sensitive osmolyte anion channels in C2C12 myoblasts [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(5): 1006-1017.

(收稿日期:2012-10-07)