

抗氧化中药治疗狼疮性肾炎 25 例临床观察

童延清 王 颖

(长春中医药大学第一附属医院肾内科, 吉林省长春市工农大路 1478 号, 130021)

[摘要] 目的 观察具有抗氧化作用的中药治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。方法 LN 患者共 25 例,治疗以黄芪、熟地黄等作为主药,持续 6 个月。观察肾功能不全组和肾功能正常组患者治疗前后临床症状,SLE 疾病活动指数(SLEDAI)、AI 评分,血中脂质过氧化物(LPO)、红细胞超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、脂质过氧化物丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO),血常规、尿常规、24 小时尿蛋白定量、肝肾功能、抗 ds-DNA、补体 C₃、C₄ 的变化。结果 两组 SLEDAI 及 AI 评分较治疗前差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后 NO、MDA 及抗 ds-DNA 明显下降,SOD、GSH-Px 和 GSH 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);肾功能正常组 LPO、尿蛋白较治疗前显著下降,C₃ 升高($P < 0.05$)。结论 抗氧化中药对 SLE 缓解和延缓 LN 肾功能恶化有一定疗效,但对已经进入肾功能不全的 LN 疗效差,对肾脏组织学病理分型为 V 型的 LN 几乎无效。

[关键词] 中草药;抗氧化;狼疮性肾炎

Clinical Observation on 25 Cases of Lupus Nephritis Treated by Chinese Medicines with the Function of Antioxidation

TONG Yan-qing, WANG Ying

(First Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Chinese Medicines with the function of antioxidation on lupus nephritis (LN) patients. **Methods** The 25 LN patients consisting of renal function normal group (15 cases) and renal failure group (10 cases) were treated with Huang Qi (*Radix Hedysari*) and Shu Dihuang (*Radix Rehmanniae Praeparata*) as main ingredients for 6 months in succession. Changes of symptom, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), activity index (AI), lipid peroxide (LPO), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxide (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), blood and urine routine examination, 24-hour urine protein quantity, liver and kidney function, anti-double-stranded DNA (anti ds-DNA), complement 3 (C₃) and complement 4 (C₄), after treatment were observed. **Results** SLEDAI and AI scores were remarkably different from those before treatment ($P < 0.01$). After treatment, NO, MDA and anti-ds-DNA of both groups were extremely decreased, SOD, GSH-Px and reduced GSH were extremely increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). LPO and urine protein of the renal function normal group were greatly decreased and C₃ increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Chinese Medicines with the function of antioxidation is effective in relieving SLE and delaying renal function failure, but is less effective for LN patients with renal failure and they are ineffective for those with V-type of LN in histopathology.

Key Words Chinese herbal medicines; Antioxidation; Lupus nephritis

狼疮性肾炎(LN)是一种免疫复合物介导性炎症,自身免疫复合物沉积于肾脏并激活补体,吸引大量炎症细胞聚集在肾组织中,免疫复合物的沉积可激活炎症细胞释放大量的二氧化氮(NO)、超氧阴离子和其他活性氧自由基(ROS),使机体产生氧化损伤,加重肾脏损害^[1],其中氧自由基和脂质过氧化反应是肾组织损伤的重要介质。因此,我们在肾脏病诊治的经验用药中,应用其中具有抗氧化作用的红景天、何首乌、黄芪等治疗 LN,并探讨其作用机理。

1 临床资料

LN 患者共 25 例,为我院 2000 年 5 月~2003 年 8 月门诊及住院患者,年龄 18~37 岁,平均 28.5 岁,均为女性,按 1982 年美国风湿病学会系统性红斑狼疮(SLE)及 LN 诊断标准确诊^[2],治疗前患者分别有不同

程度的蛋白尿、发热、乏力、脱发、关节痛、面部红斑、雷诺现象等临床表现。其中 14 例处于狼疮活动期,SLE 疾病活动指数(SLEDAI)^[3]≥10 分,11 例处于稳定期 SLEDAI<10。根据患者血肌酐(SCr)水平将 LN 患者分为两组:肾功能不全组(SCr≥133.3μmol/L)10 例,平均 SCr 为(252±61)μmol/L,平均年龄(27.3±7.9)岁,肾功能不全病程(4.2±1.3)个月,治疗前 SLEDAI 积分为(15.5±4.2)分;肾功能正常组(SCr<133.3μmol/L)15 例,平均 SCr 为(85±26)μmol/L,平均年龄(29.8±6.1)岁,治疗前 SLEDAI 积分为(12.8±3.0)分。

多数患者因药物过敏、胃肠道反应、肝功能损害或停经等原因拒绝应用免疫抑制剂,治疗前用中小量激素(泼尼松<0.5mg·kg⁻¹·d⁻¹),或合并羟氯喹、白芍总苷治疗,但病情控制不满意。肾功能正常组和肾功能

通讯作者:童延清,tyq1227@sohu.com, (0431)86177236

不全组分别有 3 例及 2 例患者应用泼尼松(50~60mg·kg⁻¹·d⁻¹)联合环磷酰胺(CTX 每 2 周 400~500mg)治疗 6 个月未缓解。

2 方法

2.1 治疗方法

维持原治疗药物不变,另加服抗氧化中药汤剂:黄芪 25~35g,熟地黄 20~25g,红景天 15~20g,何首乌 15~20g,当归 10~15g,大黄 5~10g,川芎 5~10g,枸杞子 15g,淫羊藿 10g,水煎取汁 200ml,每日 1 剂,早晚两次分服。治疗持续 6 个月。治疗后每 2~3 个月随访 1 次,连续 8~12 个月,观察患者临床症状变化及不良反应。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 治疗前后病情控制情况 根据 Bombardier 等提出的 SLEDAI 评分标准^[3]判定病情轻重并比较用药前后病情控制情况。

2.2.2 常规检查 血常规、尿常规、24 小时尿蛋白定量、肝肾功能、电解质、抗双链 DNA 抗体(抗 ds-DNA)、抗核抗体(ANA)、补体 C₃、C₄;并计算内生肌酐清除率(CCr),公式为:

$$CCr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)} / SCr(\text{g/L}) \times 7.2 (\text{男性})$$
$$CCr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)} / SCr(\text{g/L}) \times 8.5 (\text{女性})$$

常规检查的血标本、尿标本取自清晨空腹静脉血及晨尿。血常规的检测应用日本产 KA-4500 全自动血液分析仪;尿常规的检测应用日本产 MA-4210 全自动尿液分析仪;血生化的检测应用日本产日立-7070 全自动生化分析仪;24 小时尿蛋白定量用考马斯亮兰法;免疫学指标用酶联免疫吸附法(ELISA)检测^[4]。

2.2.3 其他检查 采用硫代巴比妥酸盐比色法^[5]测定血浆中的脂质过氧化物丙二醛(MDA);血清 NO 含量测定采用镀铜镉粒还原法^[6];脂质过氧化物(LPO)测定采用硫代巴比妥酸盐比色法^[7];红细胞超氧化物歧化酶(SOD)测定采用亚硝酸盐法^[8];全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力测定采用 DTNB 直接法;谷胱甘肽(GSH)含量采用分光光度比色法测定^[9]。

标本采集及处理:所有患者在治疗前及治疗后第 2 天采取空腹静脉血 4.0ml,其中 1.5ml 置于有 0.1ml 肝素抗凝管中,从中取 50μl 加入 5.0ml 生理盐水中混匀,3000 转/分钟离心 10 分钟,弃上清,留沉淀物 RBC 备检 SOD 和 MDA,其余血备检 GSH-Px 和 GSH;非抗凝血 2.5ml,室温下静置 3 小时后,3000 转/分钟离心 10 分钟,取血清放入 eppendorf 管中备检 LPO 和 NO。所有标本均置-30℃冰箱中保存,批量检测。

2.2.4 肾组织学检查和病理急性活动指数计分(AI) 全部病例均行经皮肾穿刺活检,肾组织经光镜[苏木精-伊红染色(HE),糖原染色(PAS),胶原纤维染色(Masson)]、免疫荧光及电镜检查。治疗前肾脏病理特点:按照 WHO LN 肾脏组织学病理分型标准,其中系膜增生型(I 型)6 例,局灶节段型(Ⅱ型)9 例,弥漫增生型(Ⅳ型)7 例,膜型(V 型)3 例。AI 采用 Austin 等 1984 年的计分方法^[10]。

2.3 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析,所有数据均以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。

3 结果

3.1 两组临床症状变化比较

两组多数患者的临床症状呈渐进性好转,在第 10 周时症状改善较为明显,治疗对乏力、关节痛及雷诺现象的缓解尤为迅速。治疗后肾功能正常组有 9 例、肾功能不全组有 3 例激素、羟氯喹及白芍总苷减量。肾功能正常组有 1 例于治疗 3~4 个月期间失访,并自行停用激素及中药,于劳累后再次出现关节痛、低热而就诊,经恢复失访前用药后症状逐渐好转;另有 1 例在治疗后 4 个月发现意外妊娠 2 个月并行引产术,手术前后未增加激素剂量,现病情稳定。

肾功能不全组有 1 例因狼疮肾外高度活动,经甲泼尼龙(500mg/天,连续 3 天)冲击治疗未缓解而死亡,其 LN 肾脏组织学病理分型为 V 型;2 例进入终末期肾功能衰竭,接受维持性血液透析治疗,病理分型为 IV、V 型。肾功能正常组有 1 例因狼疮肾外高度活动,经环磷酰胺(500mg/天,连续 2 天,每 2 周 1 次)冲击治疗未缓解而死亡,其 LN 肾脏组织学病理分型为 V 型。

3.2 两组 LN 患者治疗前后 SLEDAI、AI 评分变化比较

表 1 示,两组 SLEDAI、AI 评分较治疗前差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。因两组患者治疗前的肾功能状态差异具有统计学意义,不具有可比性,因此组间不做统计分析。

表 1 两组 LN 患者治疗前后 SLEDAI、AI 评分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SLEDAI	AI
肾功能不全组	治疗前	9	15.5±4.2	5.08±1.40
	治疗后	9	9.3±2.5**	4.45±1.80*
肾功能正常组	治疗前	14	12.8±3.0	4.38±1.02
	治疗后	14	6.3±1.8**	3.54±0.95*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 两组 LN 患者治疗前后血 LPO、SOD、GSH-Px、GSH、MDA、NO 变化比较(̄x±s)

组别	时间	例数	LPO(μmol/L)	SOD(μU/L)	GSH-Px(U/mg)	GSH(U/mg)	MDA(μmol/L)	NO(μmol/L)
肾功能不全组	治疗前	9	12.1±2.6	1102±208	76±19	0.40±0.09	5.19±1.25	84±20
	治疗后	9	10.8±3.9	1485±455*	89±25*	0.56±0.20*	4.40±1.16*	71±10*
肾功能正常组	治疗前	14	9.7±2.0	1452±365	108±35	0.54±0.25	4.85±3.02	72±14
	治疗后	14	7.2±1.8*	1652±421*	124±37*	0.73±0.32**	4.08±1.25*	54±8**

与本组治疗前比较, * P<0.05, ** P<0.01

表 3 两组 LN 患者治疗前后实验室指标变化比较(̄x±s)

组别	时间	例数	抗 ds-DNA 阳性(%)	C ₃ (g/L)	C ₄ (g/L)	24 小时尿蛋白(g)	ALB(g/L)	SCr(μmol/L)	CCr(ml/min)
肾功能不全组	治疗前	9	60±10	0.61±0.15	0.16±0.08	6.6±2.0	26±16	252±61	55±22
	治疗后	9	30±10**	0.66±0.22	0.19±0.10	6.0±3.1	28±14	268±54	51±25
肾功能正常组	治疗前	14	33±8	0.72±0.24	0.18±0.09	5.8±2.7	28±12	85±26	81±15
	治疗后	14	13±3**	0.85±0.30*	0.21±0.10	4.9±1.7*	33±20	83±19	82±26

与本组治疗前比较, * P<0.05, ** P<0.01

3.3 两组 LN 患者治疗前后血中 LPO、SOD、GSH-Px、GSH、MDA 及 NO 变化比较

表 2 示,治疗 3 个月后,两组 NO 和 MDA 较治疗前明显下降(P<0.05 或 P<0.01),SOD、GSH-Px 和 GSH 较治疗前明显升高(P<0.05 或 P<0.01),肾功能正常组 LPO 较治疗前显著下降(P<0.05)。肾功能正常组 LPO、NO 及 GSH 治疗前后的变化幅度大于肾功能不全组。

3.4 两组 LN 患者治疗前后临床实验室指标变化比较

表 3 示,与治疗前比较,两组治疗后抗 ds-DNA 阳性率明显下降(P<0.01);肾功能正常组尿蛋白治疗后较治疗前明显减少(P<0.05),C₃ 较治疗前显著升高(P<0.05)。

3.5 不良反应

3 例活动期 LN 患者治疗过程中出现消化道症状,主要表现为上腹部不适、恶心及腹泻;肺部感染 2 例。均经对症处理后好转,未影响治疗。治疗后及随访 8~12 个月,肝、肾功能未见异常,白细胞、血小板计数均在正常范围,与治疗前比较无显著变化。

4 讨论

氧自由基损伤在肾小球疾病中的地位已日益受到广泛的关注。现已知除了多形核细胞及单核细胞外,肾细胞也是反应性氧代谢产物(ROM)的来源。LN 患者机体存在脂质过氧化损伤,ROM 损伤既是 LN 的主要致病因素又是其加剧因子^[11],NO 是一种活性很强的自由基,在疾病的发生发展中起着重要作用^[12]。LN 患者体内增高的某些细胞因子诱导体内产生过多的 NO,参与人体非特异性防御作用以及炎症反应、组织损伤和免疫调节作用^[13]。细胞膜磷脂成分中的高度不

饱和脂肪酸受到 ROM 攻击,产生脂质过氧化,故活动期 SLE 患者血中 NO 和 LPO 增高。LPO 可进而分解成大量的醛、醇和烃类,其中 MDA 有很强的毒性,可与磷脂蛋白质、核酸等形成稳定的不溶性代谢终产物,积聚在细胞内而影响功能^[14],因此,检测血清中 MDA 水平可间接反映机体细胞受氧自由基攻击破坏的严重程度。SOD 可以阻断自由基连锁反应,抑制脂质过氧化,并且具有保护细胞膜,激活多种辅酶的功能,是机体抗脂质过氧化酶促防御系统中的一个重要酶,它能有效清除生物氧化产生的超氧阳离子自由基。

大量研究已经证实,许多中药对 ROM 所致的组织损伤具有保护作用,本研究应用黄芪、红景天等具有抗氧化作用的中药治疗 LN 6 个月后,肾功能不全组与肾功能正常组 NO 和 MDA 明显下降,SOD、GSH-Px 和 GSH 均明显升高;同时肾功能正常组 LPO 较治疗前显著下降,尿蛋白治疗后较治疗前明显减少,C₃ 较治疗前显著升高。

黄芪功专补气,其中的主要有效成分黄芪多糖能增强 SOD 活性,促进自由基清除^[15]。熟地黄是中医常用补益之品,其多糖类成分含量较高,有较好的抗氧化作用,其机理是提高血中抗氧化相关酶的活性,降低相关组织的过氧化脂质水平^[16]。红景天主要有效成分为红景天苷、苷元酪醇及 SOD,红景天苷和酪醇本身具有还原性,可提高过氧化氢酶(CAT)活性,从而提高其清除自由基的能力^[17]。何首乌有补肝肾、益精血、强筋骨、乌须发的作用,制首乌多糖可明显拮抗 D-半乳糖所致小鼠血 SOD、CAT、GSH-Px 活力的降低及血浆 LPO 水平的升高,具有显著的抗氧化作用^[18]。

上述中药同时抑制细胞因子及炎症介质的产生而从多方面抑制 NO 的生成和其他 ROS 的释放,减轻肾

脏的氧化损伤,使机体抗氧化功能得以恢复,故推测其抗氧化调节作用可能是治疗 LN 的机制之一。

研究显示,SLE 持续的疾病活动是预后不良的重要指标^[19]。本研究中多数患者的临床症状呈渐进性好转,部分患者激素、羟氯喹及白芍总苷减量,SLEDAI、AI 评分及抗 ds-DNA 显著下降,狼疮活动明显减轻,说明应用抗氧化中药治疗对 SLE 缓解、对延缓 LN 肾功能恶化有一定作用。本研究还显示,抗氧化中药治疗对已经进入肾功能不全的 LN 疗效稍差,虽经治疗 CCr 仍呈下降趋势,这与本组患者治疗前肾功能不全病程较长、血 SCr 水平较高等不利因素有关。在 3 例病理分型为 V 型的 LN 患者中,有 2 例因狼疮肾外高度活动死亡,1 例因进入终末期肾功能衰竭而接受维持性血液透析治疗,前述治疗对 V 型 LN 几乎无效。

综上所述,应用抗氧化中药制剂治疗肾功能正常的 LN 在安全性和近期有效性方面较为理想,但对其作用机制、适应症选择、最佳用量、疗程及远期疗效评价等方面还需要深入研究。

参考文献

- [1]姜红,罗钢,王淑兰,等.儿童狼疮肾炎血清一氧化氮及脂质过氧化物的变化.中华肾脏病杂志,2001,17(6):419.
- [2]Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1982, 25 (11): 1271~1277.
- [3]Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patient. The Committee on Prognosis on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum, 1992, 35 (6): 630~640.
- [4]Bampton JL, Cawston TE, Kyle MV, et al. Measurement of rheumatoid factors by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and comparison with other methods. Ann Rheum Dis, 1985, 44(1): 13~19.
- [5]Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol, 1978, 52(3): 302~310.
- [6]于露阳,皮静波,孙贵范,等.改良镀铜镉还原法测定血清中硝酸盐和亚硝酸盐.中国卫生检验杂志,1998,8(1): 32~34.
- [7]王富军,袁勤生.亚硝酸盐法测定超氧化物歧化酶活性.中国医药工业杂志,1991,22(11): 500~503.
- [8]夏奕明,朱莲珍.血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶活力的测定方法 I. DTNB 直接法.卫生研究,1987,16(4): 29~33.
- [9]姜红,王淑兰,罗钢,等.谷胱甘肽转移酶以基因缺失和氧化损伤与系统性红斑狼疮相关性研究.中华风湿病学杂志,2001,5(3): 156~159.
- [10]Austin HA3rd, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic

features affecting renal outcome. Kidney Int, 1984, 25(4): 689~695.

- [11]井上正康,岛裕.活性酸素と病(第一回).东京:学会出版ヒニタへ,1992:577~586.
- [12]Trachtman H, Gauthier B, Frank R, et al. Increased urinary nitrite excretion in children with minimal change nephrotic syndrome. J Pediatr, 1996, 128(2): 173~176.
- [13]Farrell AJ, Blake DR. Nitric oxide. Ann Rheum Dis, 1996, 55(1): 7~20.
- [14]林桦,王凯.老年Ⅱ型糖尿病患者氧自由基代谢、血清 NO、SOD、MDA 及血脂、血流变指标关系探讨.老年医学与保健,2000,6(2): 96.
- [15]孙成文,钟国赣,江岩,等.黄芪多糖抗氧化损伤作用的研究.中国药理学通报,1996,12(2): 161~163.
- [16]苗明三,孙艳红,方晓艳.(怀)熟地黄多糖抗氧化作用.中国中医药信息杂志,2002,9(10): 32~33.
- [17]徐宝军,郑毅男,李向高.红景天属植物研究新进展.中药材,2000,23(9): 580~584.
- [18]苗明三,方晓艳.制何首乌多糖对衰老模型小鼠抗氧化作用的研究.中药药理与临床,2002,18(5): 23~24.
- [19]Alarcon GS, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. Rheumatology, 2004, 43 (2): 202~205.

(收稿日期:2007-03-30;修回日期:2007-09-30)

[编辑:叶展]

全国新安医学研讨会(黄山)征文通知

由安徽省卫生厅主办、黄山市卫生局和安徽中医学院、安徽省中医药学会承办的“全国新安医学研讨会”将于 2008 年 6 月份在安徽省黄山市举行,其是“中医药中国行”主题学术活动之一。有意参会学习考察者无论投稿与否均可与会务组联系,参会代表授予 1 类继续教育学分 6 分。

征文内容:1. 新安医学的成因分析和内涵与外延的研究;2. 新安医学学术成就和特色及在中医中的地位 and 作用的归纳总结;3. “易儒释道”对新安医学及其临床学术的影响;4. 新安医家生平医著、学术思想、学术流派及临证经验的探析评述、发掘考证、整理研究和临床运用的新成果新进展;5. 新安医学“治未病”的理论研究、临床经验和实践的探讨;6. 新安医学祖传秘方的现代研究及新技术、新制剂的开发研究与运用,新安医学有关针灸推拿、保健养生、食疗康复及其他特种疗法的学术探讨和经验交流;7. 新安医学发展战略的思考和研发价值的探讨。

来稿请寄:安徽省黄山市屯溪区黄山市卫生局中医科收,邮政编码:245000,电话:0559-2353633,联系人:曹老师。E-mail: zgxyx@yahoo.com.cn. 征文截止日期:2008 年 5 月 30 日。

启动“为社区与乡村医生服务”项目

北京创新东方医学研究中心技术培训项目:黄禄辛依据东汉医圣张仲景“青摩法”悟创医治风湿骨病的“禄辛”疗法。对风湿、类风湿、骨质增生、坐骨神经痛、颈肩腰腿痛、腰椎间盘突出等,采取内外兼治,手法和药物结合,使患者能解除酸痛麻木僵直等临床症状,远期效果理想。此疗法为乡村、社区医生提供了一种稳定、适用、特效的医疗方法,创建特色品牌专科。医药开发项目:每年组织医药专家对中药开发项目及适宜技术进行指导评议,并颁发评议证书;代理新药的药理毒理实验、保健食品、医疗器械、外用药的报批、药物发明专利申请及市场推广。服务项目:中心诚聘研究员、课题教授、禄辛堂会员,受聘人员可享受本中心人事代理服务,征设医药科研分支机构(可在当地工商注册),驻京办事处、风湿骨病协作专科、合作在京开办中医门诊(本广告长期有效,付邮资 30 元快递寄发资料)。

咨询电话:010-51299147、84074318(传真)、13910905068(短信),通讯地址:北京市东直门南小街 16 号创新东方,邮编:100700,联系人:高伟
网址: <http://www.eastdoc.net>, E-mail: eastdoc@19.cn