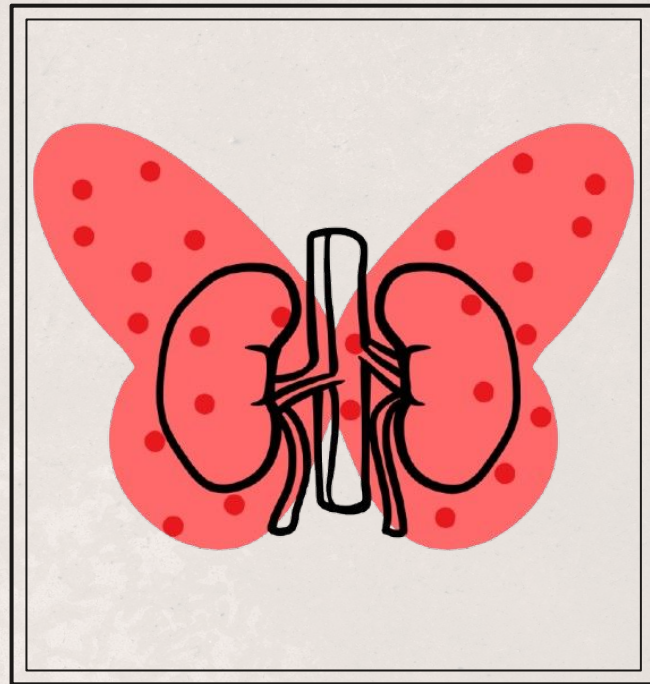


红斑狼疮性 肾炎

中西医结合治疗的有效性与安全性



讲座内容

01

红斑狼疮性肾炎

概述

02

中西医治疗

常规治疗方案

03

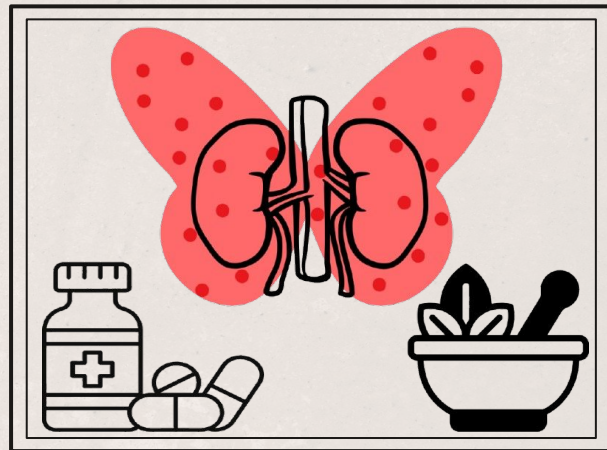
中西药相互作用

中西药合用是否有冲突

04

临床研究结果

中西药合用的有效性和安全性



OI

红斑狼疮性肾炎

概述



10-30%发展至肾衰竭

肾损害轻微 → 严重

红斑狼疮发展至最后所导致的肾病
(50%红斑狼疮成年患者)



自身免疫性疾病

什么是

红斑狼疮性肾炎

90%患者为女性，
好发于15-44岁的育龄期女性



高血压

体重改变
(增加/减少)

疲倦

症状

下肢水肿

小便颜色深或有泡沫，
尿量 < 800ml/day



病理类型

定期检查尿蛋白；

若有需要需再做肾脏活检

I型（系膜轻微病变性狼疮肾炎）：光镜下正常，在免疫荧光下可见系膜区有免疫复合物沉积。临床表现轻微，较难发现。

II型（系膜增生性狼疮肾炎）：光镜下可见系膜区有细胞增生，同时也有免疫复合物沉积。通常表现为较为轻微的血尿和蛋白尿。

III型（局灶性狼疮肾炎）：<50%的肾小球出现细胞增生、坏死、炎性改变，临床表现有血尿、蛋白尿，可以合并高血压和肌酐升高。

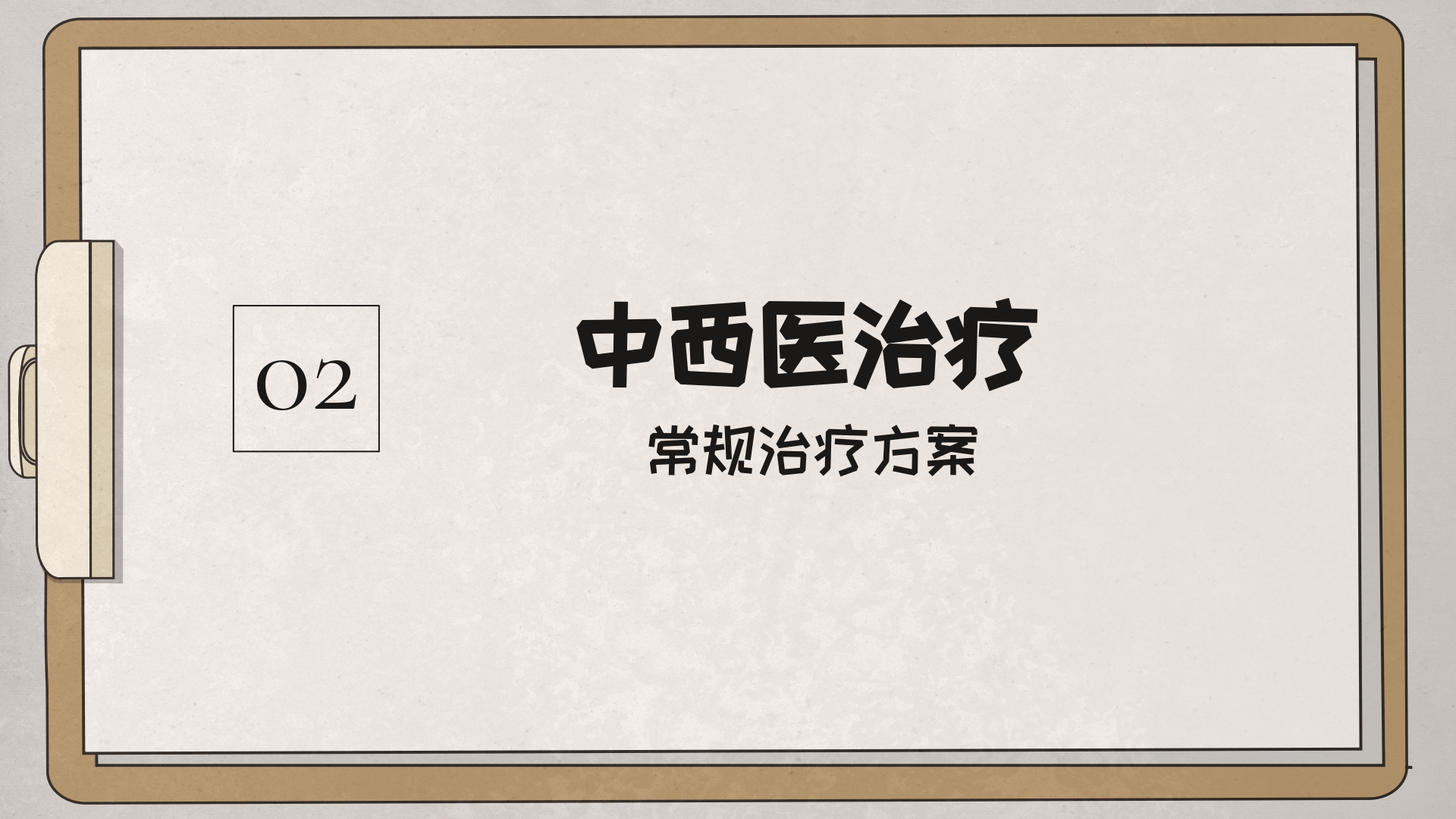
IV型（弥漫性狼疮肾炎）：>50%的肾小球出现细胞增生、坏死、炎性改变，临床表现较III型更重，高血压和肌酐升高更为常见。

V型（膜性狼疮肾炎）：肾小球毛细血管管壁呈弥漫性增厚，最突出的表现是大量蛋白尿。

药物治疗

VI型（终末期硬化型狼疮肾炎）：90%以上的肾小球出现球性硬化，表明肾脏的病变进入终末期，临床表现为肾衰竭，可以合并蛋白尿。

肾移植/透析治疗



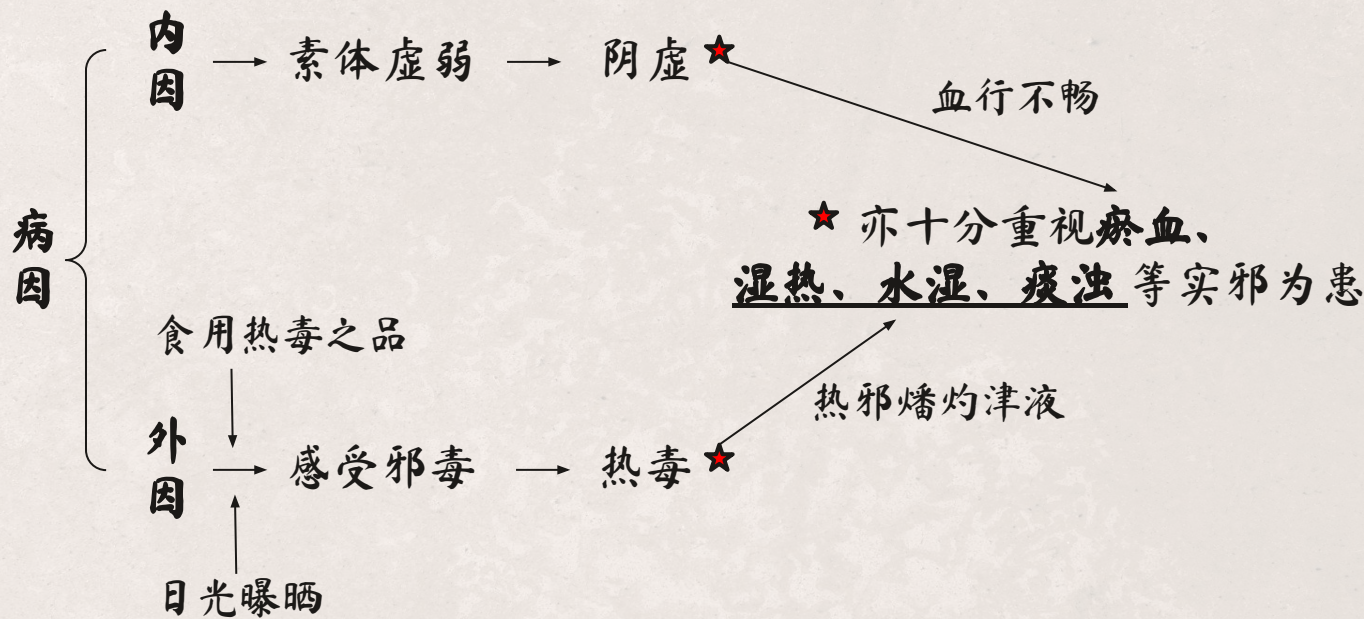
02

中西医结合治疗

常规治疗方案

《时氏诊治经验》

红斑狼疮性肾炎病因病机



狼疮性肾炎分期

分期	症状
活动期	发热、疲惫乏力、蝶形红斑、口腔溃疡、脱发、关节痛、蛋白尿、水肿、贫血及精神异常等
缓解期	精神疲惫不堪、蛋白尿、水肿等

国家中医药管理局《狼疮性肾炎中医诊疗方案》

红斑狼疮性肾炎分

型

证型	症状	舌苔脉
风水相搏证	泡沫尿，眼睑头面先肿，继而遍及全身，上半身肿甚，来势迅速，皮肤薄而发亮，小便短少，或见恶寒重发热轻，无汗。	舌淡，苔薄白，脉浮紧。
阴虚内热证	泡沫尿，下肢浮肿，乏力，腰膝酸软，两颧红赤，形体消瘦，潮热盗汗，五心烦热，夜热早凉，口燥咽干。	舌红，少苔，脉细数。
湿浊瘀毒证	腰膝酸软，重度浮肿，尿少尿闭，腹胀腹部膨隆，恶心呕吐，头晕目眩，耳鸣，面色紫暗，身发瘀斑，或见神昏。	舌淡胖有齿痕，苔白滑，脉沉细涩。
脾肾阳虚证	泡沫尿，腰膝酸软，面部四肢浮肿，乏力，面色无华，畏寒肢冷，腹部胀满，纳少，便溏泄泻，尿少。	舌淡胖，苔白，脉沉细弱
气血亏虚证	泡沫尿，神疲乏力，腰膝酸软，面浮肢肿，面色萎黄，纳谷不香。	舌淡，苔白，脉细弱。

国家中医药管理局《狼疮性肾炎中医诊疗方案》红斑狼疮性肾炎辨证论

证型	治法	方药
风水相搏证	疏风清热，宣肺行水	越婢加术汤合五苓散加减。 药物组成：生石膏、白术、生姜、大黄、浮萍、泽泻、茯苓、甘草、赤小豆。
阴虚内热证	养阴清热	玉女煎合竹叶石膏汤加减。药物组成：生地黄（重用）、生石膏（重用）、麦冬、知母、玄参、淡竹叶、川牛膝、忍冬藤、接骨木、青蒿、莪术、山豆根、半夏、粳米、陈皮、甘草。
湿浊瘀毒证	温阳补肾、解毒化瘀、通腑泄浊	济生肾气丸加减。 药物组成：生地黄、山萸肉、山药、泽泻、茯苓、枸杞子、菊花、白芍、猪苓、龟板、女贞子、旱莲草。 （六味地黄丸打底*）

国家中医药管理局《狼疮性肾炎中医诊疗方案》红斑狼疮性肾炎辨证论治

证型	治法	方药
气血亏虚证	益气养血	八珍汤加减，太子参、白术、茯苓、当归、白芍、川芎、黄芪、桑寄生、五味子、黄精。
脾肾阳虚证	温补脾肾	真武汤合济生肾气丸加减，茯苓、泽泻、猪苓、白术、淡附片、熟地黄、大腹皮、黑大豆、山萸肉、山药、竹茹。 (六味地黄加减)

西医的治疗方案

2024年美国风湿病学会 (ACR) 狼疮性肾炎筛查、治疗和管理指南

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty

2200 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319
Phone: (404) 633-3777 • Fax (404) 633-1870 • www.rheumatology.org

2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis

Guideline Summary

This guideline provides evidence-based and expert guidance for the screening, treatment, and management of lupus nephritis (LN) in both adults and children.

The goals of LN treatment are to preserve kidney function and reduce morbidity and mortality of chronic kidney disease while minimizing medication-related toxicities. People with LN should receive collaborative care from rheumatology and nephrology specialists whenever possible. Shared decision-making between clinicians and patients is essential, as it respects patient values and preferences, leading to better adherence and outcomes. Healthcare disparities impact outcomes in people with LN; implementation of treatment recommendations is aimed to alleviate health disparities. We present 28 graded recommendations (7 strong, 21 conditional) and 13 ungraded, consensus-based good practice statements (GPS).

- 治疗目的: 维护肾脏功能, 减少发病率和死亡率, 减少与药物相关的毒性
- 强调及时做肾脏活检和狼疮性肾炎治疗的重要性

西医的治疗方案

American College of Rheumatology (ACR)
2024 Lupus Nephritis Guideline—Treatment Overview



→ 基础用药建议: 羟氯喹 (Hydroxychloroquine) 与 RAAS 抑制剂 (肾素血管紧张素系统抑制剂)

→ 推荐三联疗法

◆ 糖皮质激素 (GC) 静脉注射 治疗 (1-3 日, 每日 250-1000mg 甲泼尼龙), 之后口服糖皮质激素 (每日不超过 0.5mg/kg, 最高剂量为每日 40mg), 逐渐减量

◆ 2 种免疫抑制剂

- 霉酚酸酯及相似品 (MPAA) + 贝利尤单抗
- MPAA + 钙调磷酸酶抑制剂 (CNI)
- 低剂量环磷酰胺 (CYC) + 贝利尤单抗

→ MPAA 治疗方案 > CYC 治疗方案

西医的治疗方案

2024年美国风湿病学会 (ACR) 狼疮性肾炎筛查、治疗和管理指南

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty

2200 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319
Phone: (404) 633-3777 • Fax (404) 633-1870 • www.rheumatology.org

2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis

Guideline Summary

This guideline provides evidence-based and expert guidance for the screening, treatment, and management of lupus nephritis (LN) in both adults and children.

The goals of LN treatment are to preserve kidney function and reduce morbidity and mortality of chronic kidney disease while minimizing medication-related toxicities. People with LN should receive collaborative care from rheumatology and nephrology specialists whenever possible. Shared decision-making between clinicians and patients is essential, as it respects patient values and preferences, leading to better adherence and outcomes. Healthcare disparities impact outcomes in people with LN; implementation of treatment recommendations is aimed to alleviate health disparities. We present 28 graded recommendations (7 strong, 21 conditional) and 13 ungraded, consensus-based good practice statements (GPS).

- 低剂量糖皮质激素以避免药毒性。
- 在治疗6个月后，以每日少于 5mg 泼尼松治疗为宜。
- 对治疗有良好反应的患者，总治疗时间：3-5年

怎么定义？

2024年 KDIGO 狼疮性肾炎管理指南

Criteria	Definition
Complete response*	• Reduction in proteinuria <0.5 g/g (50 mg/mmol) measured as the PCR from a 24-h urine collection • Stabilization or improvement in kidney function ($\pm 10\%$–15% of baseline) • Within 6–12 mo of starting therapy, but could take more than 12 mo
Primary efficacy renal response	• $\text{PCR} \leq 0.7$ g/g (70 mg/mmol) • eGFR that was no worse than 20% below the pre-flare value or ≥ 60 ml/min per 1.73 m² • No use of rescue therapy for treatment failure
Partial response	• Reduction in proteinuria by at least 50% and to <3 g/g (300 mg/mmol) measured as the PCR from a 24-h urine collection • Stabilization or improvement in kidney function ($\pm 10\%$–15% of baseline) • Within 6–12 mo of starting therapy
No kidney response	• Failure to achieve a partial or complete response within 6–12 mo of starting therapy

Figure 11 | Definitions of response commonly used in clinical trials of lupus nephritis. *For children <18 years old, complete response is defined as proteinuria <0.5 g/ 1.73 m² per day or <300 mg/m² per day based on a 24-hour urine specimen. eGFR, estimated glomerular filtration rate; PCR, protein–creatinine ratio.

常用西药

1. 糖皮质激素/糖皮质类固醇 (Glucocorticoids)
 - 在发作期或严重器官受累时使用，抗炎作用强
2. 免疫抑制剂 (Immunosuppressants)
 - 类固醇减量剂
 - 控制更严重的疾病或减少类固醇的使用
 - E.g. 环孢素 (Cyclosporine) & 他克莫司 (Tacrolimus)
 - 钙调磷酸酶抑制剂 (Calcineurin Inhibitors)
 - 对狼疮性肾炎 (肾脏受累) 尤其有效
3. 抗疟药 (Anti-Malarials)
 - 降低疾病活动度，预防疾病发作，控制疲劳、关节和皮肤症状
 - E.g. 羟氯喹 (Hydroxychloroquine)
4. 肾素-血管紧张素系统抑制剂 (RAAS-I)
 - 降低血压、减少心脏和血管的压力，延缓肾脏疾病的进展
 - E.g. 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) & 血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)
5. 生物制剂 (Biologic)
 - 靶向治疗，针对特定免疫系统通路；用于疗效不佳的情况

药物类别	常见副作用	严重不良反应
糖皮质激素	体重增加、水肿、失眠、情绪波动、痤疮、高血糖、骨质疏松、高血压、感染风险增加、满月脸、水牛背等库欣外貌特征	长期使用可导致糖尿病、骨质疏松、白内障、感染风险增加等问题
免疫抑制剂	胃肠道不适（如恶心、腹泻）、骨髓抑制（贫血、白细胞减少、血小板减少）、感染风险增加、肝毒性、等 霉酚酸 (MPA) 头痛头晕，疲倦乏力，失眠 霉酚酸酯 (MMF): 头晕头昏, 头痛 失眠 血压上升 牙龈肿痛 肌肉酸痛 贝利尤单抗(belimumab)：情绪异常（抑郁，自杀倾向）	环磷酰胺：出血性膀胱炎、不育、继发性肿瘤（膀胱癌、白血病）、严重过敏反应； 霉酚酸 (MPA): 皮肤癌，影响胎儿发育 霉酚酸酯 (MMF): 皮肤黑斑/结节变大 胸痛 心悸 下肢水肿，等 贝利尤单抗(belimumab)：严重过敏反应
*钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNI)	肾毒性、高血压、震颤、头痛、高血糖、牙龈增生（尤其是环孢素）、感染风险增加	长期使用可能导致肾损伤、高血压和严重感染
抗疟药	胃肠不适、皮疹、色素沉着改变、视网膜毒性（长期使用较少见）	长期使用可导致视网膜损伤，需定期进行眼科检查

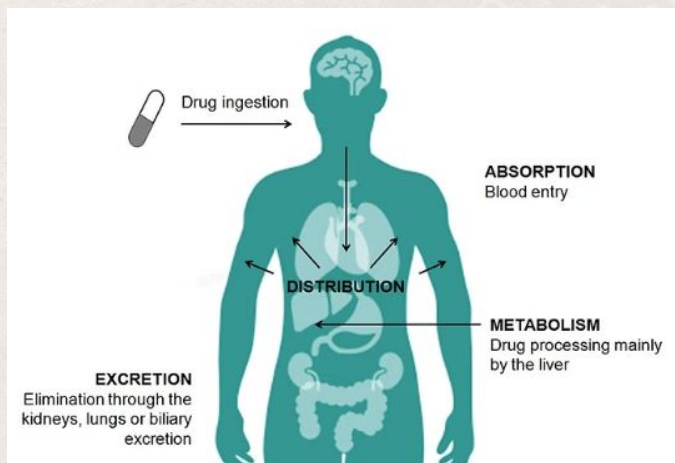
03

中西药相互作用

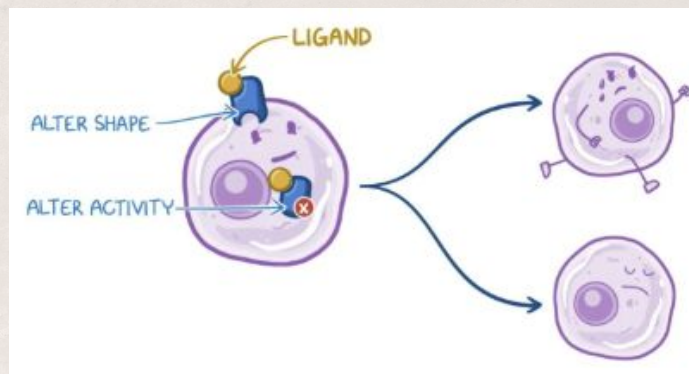
中西药合用是否有冲突

中西药相互作用

药物代谢动力学 Pharmacokinetics



药效学 Pharmacodynamics

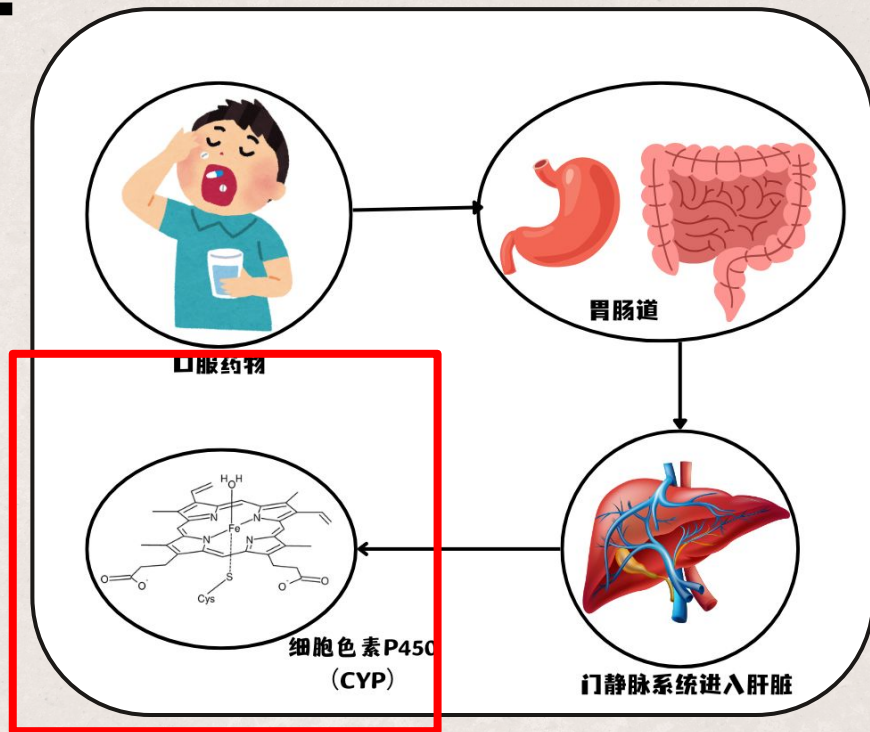


3a

药物代谢动力学

Pharmacokinetics

口服药物在体内的代谢过程



西药	吸收	分布	达顶峰时间	半衰期	代谢	排出
Prednisolone 泼尼松龙	肠道	血液	1.0-2.6h	2.1-3.5h *肝功能差则较长	CYP450家族的 CYP3A4 代谢后失去活性	尿,胆汁
Cyclophosphamide 环磷酰胺	肠道	血液	1h	3-12h	CYP450家族的 - CYP2B6 代谢后被激活	尿,胆汁
Mycophenolate mofetil 霉酚酸酯	肠道	血液	1-1.5h	17.9h	肝羧酸酯酶 liver carboxylesterases 代谢成: 霉酚酸 MPA	尿,粪便
Mycophenolic acid 霉酚酸 (less used)	肠道	血液	1.5-2.75h *高脂餐后 会延长	8-16h	葡萄糖醛酸转移酶 Glucuronyl transferase 主要代谢物无活性	尿,胆汁* *从胆汁从吸收 导致再次高峰
Hydroxychloroquine 羟氯喹 (DMARD 抗疟药)	肠道	血液	3.3h	长期口服: 40-50 天 *健康人: 120天	CYP450家族的 CYP2D6, 3A4, 2C8 部分代谢物有活性	尿,粪便

西药和中药在代谢环节可能存在的相互作用

以 CYP 代谢通路为例说明代谢相互作用机制

1. 中药抑制CYP → 西药无法经代谢排出体外 → 体内药物浓度过高
→ ↑药毒性
2. 中药抑制CYP → 西药无法经代谢激活 → 体内药物浓度过低 →
↓药效
3. 中药激活CYP → 西药过快经代谢排出体外 → 体内药物浓度过低
→ ↓药效
4. 中药激活CYP → 西药过快经代谢激活 → 体内药物浓度过高 →
↑药毒性
5. 中药是CYP底物 → ↑CYP饱和度 → ↓西药代谢 → 体内药物浓度
过高/活动性成分过低 → ↑药毒性/↓药效

狼疮肾炎常用中药活性成分与CYP酶的相互作用

中药	对CYP的作用
地黄	可能促进 CYP3A4的活性
丹参	可能抑制 CYP1A2, 2C9, 2D6, and 3A4
白芍 丹皮	在不同情况（中药搭配）能促进或抑制CYP3A4 酶蛋白表达; 可以调节 CYP2D6 , 抑制 CYP2E1
白花蛇舌草	通过 PXR管道提高 CYP3A4 生成以及其 mRNA 表达量
雷公藤	可能抑制 CYP3A4 and CYP1A2

Herbs and Immunosuppressive Drugs

Calcineurin Inhibitors

Eric Yarnell, ND, RH (AHG),
and Kathy Abascal, BS, JD, RH (AHG)

Abstract

The calcineurin-inhibiting drugs cyclosporine and tacrolimus are very commonly used in patients after organ transplantation, as well as in some patients with severe autoimmune diseases. However, these drugs can cause severe adverse effects, including kidney damage (particularly problematic in people who have undergone kidney transplantation), diabetes, dyslipidemia, hypertension, and many other problems.

Some herbal medicines, particularly *Cordyceps sinensis* = *Ophiocordyceps sinensis* (cordyceps) mycelium, have been shown to enhance the efficacy—while decreasing the toxicity—of cyclosporine. Other herbs that may be helpful for patients who are taking cyclosporine include *Glycyrrhiza uralensis* (Chinese licorice), *Astragalus membranaceus* (astragalus), and *Allium sativum* (garlic). Fish oil may also be beneficial for people who are taking cyclosporine. Dose-sparing agents for potential use with cyclosporine include *Citrus x paradise* (grapefruit) and *Geum chilense* = *G. quellyon* (scarlet avens).

Hypericum perforatum (St. John's wort) can interfere with cyclosporine and tacrolimus and should not be taken simultaneously with these drugs. Herbs that can be beneficial in combination with tacrolimus include *Camellia sinensis* (green tea), *Isatis tinctoria* (woad), *Schisandra sphenanthera* (southern schisandra), grapefruit, and *Citrus grandis* (pomelo)—provided the tacrolimus dose is reduced—as well as *Paeonia lactiflora* (white peony) and *Tripterygium wilfordii* (thunder duke vine[†]). The details of these and other interactions are reviewed in this article

[†]Although this herb is frequently called "thunder god vine," this is a mistranslation, which was confirmed by Dan Bensky, DO (an expert

Introduction

Immunosuppressive drugs of various types (Table 1) have made organ transplantation possible and are widely used for this purpose. These drugs also help many patients who have autoimmune diseases. The drugs can be lifesaving in patients with severe, acute autoimmune diseases and can delay progression of chronic disease. However, the drugs do not cure patients and have to be taken continuously, chronically suppressing symptoms. This exposes patients to the long-term toxicities of the drugs—toxicities that can be substantial. In some cases, these side-effects are more troubling than the long-term effects of untreated disease. This article does not deal with newer biologic immunosuppressive drugs, such as tumor necrosis factor- α inhibitors, as there is not, as yet, research on the possibility of herbs to be combined with these newer agents safely and effectively.

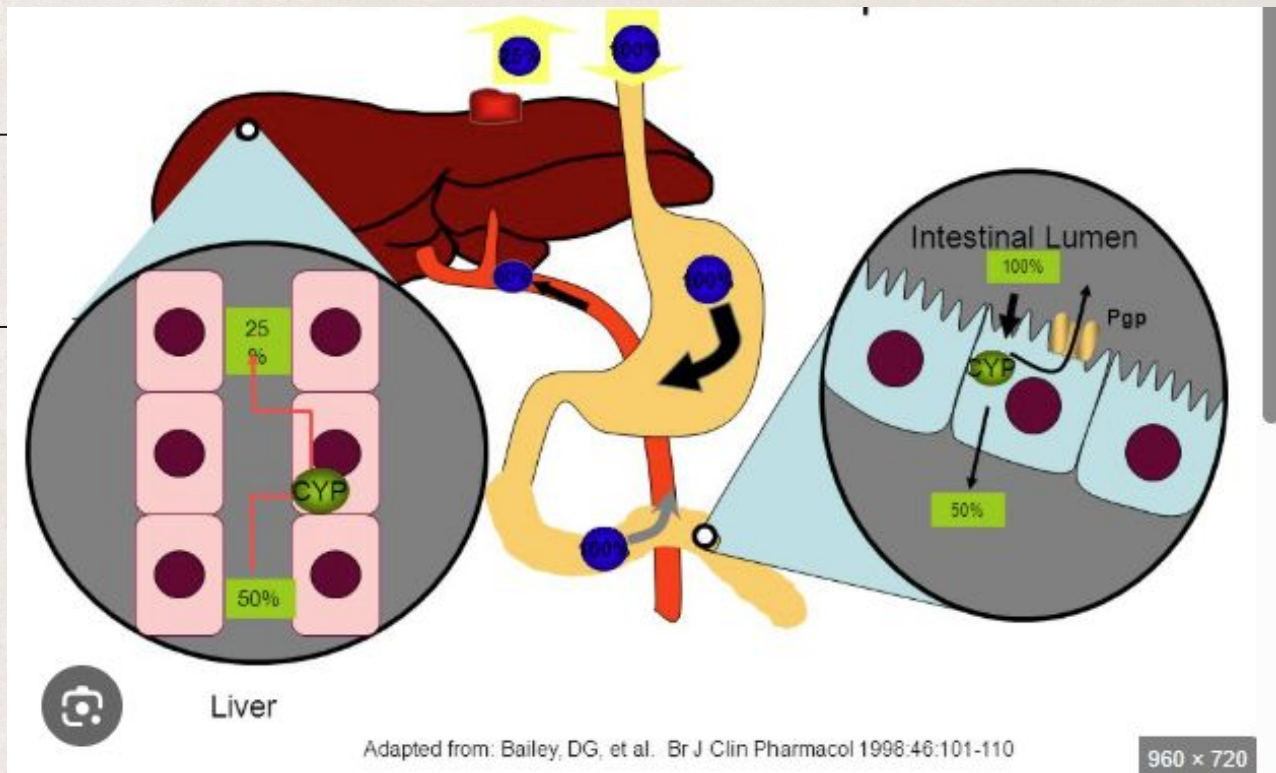
All immunosuppressive drugs, of course, potentially expose patients to increased risk of cancers and infections. This is an inevitable result of immunosuppression, although this, fortunately, only affects a minority of patients. All immunosuppressive drugs have a host of other drug-specific toxicities that can be quite significant (Table 1).

This article reviews the role herbal medicines have to play both in enhancing the efficacy of calcineurin-inhibiting immunosuppressive drugs and decreasing or abrogating their toxicity. Mainstream clinicians have been told repeatedly that patients who are taking cyclosporine or tacrolimus should be advised to avoid using herbs or foods that interfere with cytochrome CYP 3A4 or P-glycoprotein (Pgp) enzymes, because of the narrow therapeutic windows of these drugs. Clinicians have also been told that patients should avoid using immunomodulating[†] herbs that could reverse the effects of the drugs.

草药与免疫抑制剂

钙调神经磷酸酶抑制剂 CNI

- 这篇文章探讨了中草药对于提高钙调神经磷酸酶抑制剂的有效性且降低其毒性的作用
- 文章中提出若患者正在服用环孢素或他克莫司，应该避免食用与CYP3A4或P-glycoprotein 有作用的草药/食物



甘草与环孢素

Pharmacokinetic Interactions with Cyclosporine

Cyclosporine is a substrate for CYP3A4 and Pgp, particularly in the small intestinal epithelium. Cyclosporine also inhibits CYP3A4 and Pgp. Thus, cyclosporine can have interactions with substances that affect either of these and can interact with substances that are other substrates for CYP3A4 and/or Pgp.

When Chinese licorice, or its potent triterpenoid saponin, glycoside glycyrrhizin, was given to rats simultaneously with cyclosporine, peak blood concentrations and total exposures to the drug were reduced.¹⁵ This decrease was attributed to induction of CYP3A4 and Pgp primarily through the effects of glycyrrhetic acid, the principal metabolite of glycyrrhizin.

- 环孢素是CYP3A4 和 P-glycoprotein 的底物, 同时也对CYP3A4 和 P-glycoprotein起到抑制作用
- 同时食用甘草和环孢素时, 环孢素的血药浓度峰值及总暴露量均下降
- 提示甘草可激活 CYP3A4 和 Pgp

南五味子与他克莫司

司他克莫司

Tacrolimus is a calcineurin-inhibitor originally derived from the bacterium *Streptomyces tsukubaensis*. It is also frequently referred to as FK506 in the literature and sometimes as fujimycin. It acts very similarly to cyclosporine, and the two drugs' adverse-effects profiles are similar. Structurally, tacrolimus is similar to macrolide antibiotics, such as erythromycin. In addition, like cyclosporine, tacrolimus is also metabolized by/acted on by CYP3A4 and Pgp.

Like cyclosporine, it appears that tacrolimus, in part, causes nephrotoxicity by inducing free radicals that damage blood

- 他克莫司，同环孢素，也是通过 CYP3A4 和 Pgp 代谢

Southern schisandra, in particular, has been shown repeatedly to increase absorption and systemic exposure to tacrolimus.⁴⁸ CYP3A4 or Pgp inhibition in the gut are the likely reasons for this interaction.⁴⁹ Schisandra's lignans, including schisandrin A and B and gomisins A, are believed to be critical for the effects of northern and southern schisandra on tacrolimus.

- 南五味子可增加他克莫司在体内的吸收及总暴露量
- 以上情况很可能是因南五味子在肠道中抑制 CYP3A4 或 Pgp 所致

Forty-six patients in China who received liver transplants were given either usual dose of tacrolimus alone or southern schisandra extract (dose unknown) and a lowered dose of tacrolimus.⁵¹ The combination group had higher levels of tacrolimus in their blood than the patients who were taking tacrolimus alone; yet the combination group's serum transaminases were decreased, compared to baseline, while these in patients in the tacrolimus-only group were not. Furthermore, less diarrhea and agitation were seen in the combination group. This also seems to suggest that schisandra can be used as a dose-sparing adjunct to tacrolimus that simultaneously lowers the drug's toxicity.

- 中国46位患者在接受肝脏移植术后 或单服用正常剂量的他克莫司(对照组) 或服用南五味子提取物和减量的他克莫司(治疗组)
- 结果发现治疗组患者血液中他克莫司的浓度较对照组高
- 治疗组患者血清转氨酶减少(比基线低)而对对照组未见此改变
- 治疗组的患者减少出现腹泻和烦躁的表现
- 此研究总结可考虑南五味子作为减少他克莫司剂量并减少药物毒性的辅助用药

雷公藤与他克莫司

Tripterygium wilfordii (thunder duke vine,* *léi gōng téng*) is a vine native to China, in the Celastraceae family, that contains immunosuppressive glycosides, particularly triptolide.⁵⁶ The decorticated bark extracts of thunder duke vine are safest but still carry significant risks including anemia, menstrual irregularities, and male and female infertility.

In a trial involving 22 Chinese patients who received kidney transplants and who had signs of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity, an unspecified extract and dose of thunder duke vine was added to their tacrolimus-containing immunosuppression regimens.⁵⁷ Trough levels of serum tacrolimus increased significantly with addition of thunder duke vine. Eight of 12 patients with proteinuria and 5 of 6 patients with hematuria had their problems alleviated by adding thunder duke vine, and 3 of 4 patients with rising serum creatinine levels had them stabilize or decrease.

- 一项研究接纳了22位接受肾移植术并在服用钙调神经磷酸酶抑制剂后出现肾毒性的患者
- 研究中在此类患者的药物中加用雷公藤提取物 后发现血清他克莫司 浓度明显增加
- 提示雷公藤提取物对 CYP3A4 或 Pgp 存在抑制性的可能

小结

- 通过草药与钙调神经磷酸酶抑制剂之间的相互作用临床研究结果可以看出，中药确实可能通过 CYP 酶系统影响西药在体内的代谢过程。
- CNI 药物具有治疗窗口较窄的特点（体内的有效浓度与毒性浓度之间的差距小），血药浓度稍高可能引发毒性，稍低则可能疗效不足，因此对代谢变化特别敏感。
- 要注意的是中药除了抑制 CYP 酶系统之外，也有部分中药如甘草是能激活 CYP 酶系统的。
- 这些例子提醒了我们，在中西药联合使用时需要更加关注中药对药物代谢酶的调节作用。
- 一方面，这可能带来潜在的相互作用风险；
- 但另一方面，也不排除部分中药未来可望作为“辅助减量”之用，在特定情况下帮助降低西药剂量、减少副作用；
- 这也为中西药协同治疗提供了一个值得深入探索的方向。

Effect of a traditional Chinese medicine Liu Wei Di Huang Wan on the activities of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in healthy volunteers

Y Chen ¹, D-S Ouyang, Z Kang, G-P Yang, Z-R Tan, G Zhou, J Yan

Affiliations + expand

PMID: 22208477 DOI: 10.3109/00498254.2011.644596

Abstract

Liu Wei Di Huang Wan (LDW), a well-known traditional Chinese medicine, is widely used for the treatment of various diseases in China. This study was designed to investigate the potential herb-drug interactions of LDW in healthy volunteers and attempted to ascertain whether the interaction might be affected by genotypes. We assessed the effect of LDW on the activities of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in 12 Chinese healthy subjects in a single-center, controlled, non-blinded, two-way crossover clinical trial. The subject pool consisted of six extensive metabolizers with CYP2C19*1/*1 and six poor metabolizers with CYP2C19*2/*2. Placebo or 4.8 g LDW (12 pills, 0.2 g/pill, twice daily) was given to each participant for 14 continuous days with a wash-out period of 2 weeks after an oral administration of 30 mg omeprazole, 30 mg dextromethorphan hydrobromide and 7.5 mg midazolam. The activities of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 were ascertained by their respective plasma or urinary metabolic ratios on day 14 post-treatment. There is no difference in the activities of the three tested enzymes before or after a 14-day administration of LDW. LDW had no effect on the pharmacokinetic parameters of the substrates and their metabolites. A 14-day administration of LDW did not affect the activities of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. LDW is unlikely to cause pharmacokinetic interaction when it is combined with other medications predominantly metabolized by these enzymes.

中药六味地黄丸 对健康志愿者 CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 酶活性的影响

- 研究收纳12名健康志愿者，其中6名患者属于广泛代谢型(指具有正常的代谢能力，酶活性正常)而其余6名患者属于慢代谢型
- 健康志愿者或服用安慰剂或服用 4.8g 六味地黄丸共14天
- 结果发现服用六味地黄丸 14天后 CYP2C19, CYP2D6 和 CYP3A4 的功能并未受影响
- 因此提示六味地黄丸若与其他通过 CYP2C19, CYP2D6 和 CYP3A4代谢的药物同用，导致药物作用的可能性不大

3b

药效学

Pharmacodynamics

SLE肾炎的主要通路

通路	功能	在 LN 中的作用
NF- κ B	炎症因子表达	增强免疫炎症反应
JAK-STAT	干扰素信号	增强自身免疫反应
BAFF/BLyS	B细胞激活	自身抗体产生
TLR7/TLR9	识别核酸	激活干扰素和炎症
TGF- β /Smad	组织修复与纤维化	肾间质纤维化
PI3K-Akt-mTOR	细胞增殖	T/B细胞异常激活
补体系统	炎症与溶细胞	肾小球损伤和免疫复合物沉积

西药的机制&通路

药物类别	代表药物	作用机制/靶点	主要影响的通路或作用机制
抗疟药	羟氯喹、氯喹	抑制内体酸化，干扰抗原呈递和TLR信号传导	抑制Toll样受体（TLR7/9）通路，减少IFN- α 生成
糖皮质激素	泼尼松、甲泼尼龙	抑制炎症因子表达，抑制T细胞活性	抑制NF- κ B信号通路、抑制细胞因子（如 IL-1、IL-6、TNF- α ）表达
免疫抑制剂	环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤	抑制T/B细胞增殖，干扰DNA合成	干扰嘧啶/嘌呤代谢、细胞周期停滞
生物制剂	贝利木单抗、利妥昔单抗、阿那白滞素	靶向B细胞或细胞因子（如 BAFF、CD20、IL-1）	抑制B细胞存活与分化、抑制细胞因子信号通路
钙调神经磷酸酶抑制剂	他克莫司（FK506）、环孢素A	抑制钙调神经磷酸酶，抑制IL-2合成，抑制T细胞活化	阻断钙-钙调素-钙调神经磷酸酶-NFAT信号通路

治疗SLE肾炎的常用中药

雷公藤



生地/熟地



丹皮



丹参



白芍



白花蛇舌草



	雷公藤(雷公藤内酯、雷公藤红素)	熟地黄, 生地黄	丹皮(丹皮酚)	芍药(白芍苷、白芍素)	白花蛇舌草(白花蛇舌草素, 车叶草苷酸, 齐墩果酸, 芹菜素, 鸡屎藤次苷)
抗炎作用	NF-κB、MAPK (JNK/p38/ERK)	抑制NF-κB等炎症通路.抑制炎症基因 转录, 减轻组织损伤 ↓IL-6、↓TNF-α、↓IFN-γ 等-抑制炎症 细胞因子释放	NF-κB、MAPK (p38/JNK)、TLR4、IL-6、TNF-α	NF-κB、MAPK	通过NF-κB、MAPK、TLR4/MyD88 来抑制IL-6、TNF-α等炎症因子, 减轻肾脏组织炎症
免疫调节作用	JAK/STAT、PI3K/Akt、TGF-β	调节T细胞亚群平衡, ↑Treg, ↓Th17, 改善免疫稳态; 抑制B细胞活性, ↓自身抗体(如抗 dsDNA抗体)生成	JAK2/STAT3、SOCS3	PI3K/Akt、TGF-β/Smad	PI3K/Akt、TLR4、Th1/Th2平衡, 调节T细胞亚群, 降低自身免疫反应
抗氧化作用	Nrf2/HO-1	↓ROS, ↑SOD、↑GSH 等抗氧化酶活性	Nrf2/HO-1、PI3K/Akt	Nrf2/HO-1	Nrf2/HO-1, 提高抗氧化酶水平, 降低ROS及氧化应激
抗凋亡作用	Caspase-3/9, Bax/Bcl-2	调节PI3K/Akt通路, 促进细胞修复与抗凋亡, 激活细胞保护通路		Caspase-3/9	Caspase-3/9、Bax/Bcl-2, 抑制肾小管上皮细胞凋亡, 保护肾单位结构
抗纤维化作用	TGF-β/Smad、NF-κB	抑制肾小管间质纤维化进程, 延缓疾病进展	TGF-β/Smad、HIF-1α/VEGF		TGF-β1/Smad2/3、Wnt/β-catenin
肾脏保护作用		稳定肾小球滤过屏障, 减少蛋白尿, 保护足细胞与基底膜; 抗肾小球硬化与纤维化, 抑制肾小管间质纤维化进程			Caspase-3/9、Bax/Bcl-2, 抑制肾小管上皮细胞凋亡, 保护肾单位结构 FcγR相关通路, 减少免疫复合物 对肾小球的损伤
协同现代治疗		降低激素/免疫抑制剂毒性, 提高治疗耐受性与依从性, 减轻副作用			

常用方药

- **六味地黄丸** → **主要底方**
- 八味地黄丸
- 杞菊地黄丸
- 参芪地黄汤（人参，黄芪，熟地，山茱萸，山药，丹皮，茯苓，生姜，大枣）
- 真武汤（附子，茯苓，白术，生姜，白芍）
- 青蒿鳖甲汤（青蒿，鳖甲，生地，知母，丹皮）
- 狼疮 II 号方：
 - 山萸肉、生地、茯苓、泽泻、丹皮、青蒿、甘草等
 - 熟地，山药，山茱萸，北沙参，麦冬，牡丹皮，玄参，益母草，丹参，金银花，丝瓜络，生地，菟丝子，党参等

也常常使用**清热解毒，活血化瘀，祛瘀化浊** 之品治疗

六味地黄丸

- 组成：熟地，山茱萸，山药，茯苓，丹皮，泽泻
- 功效：滋阴补肾
- 方解：

三补

- 熟地：滋阴补肾，填精补髓
- 山茱萸：补养肝肾，涩精
- 山药：补益脾阴，亦能固精

三药相配，滋养肝脾肾

三泻

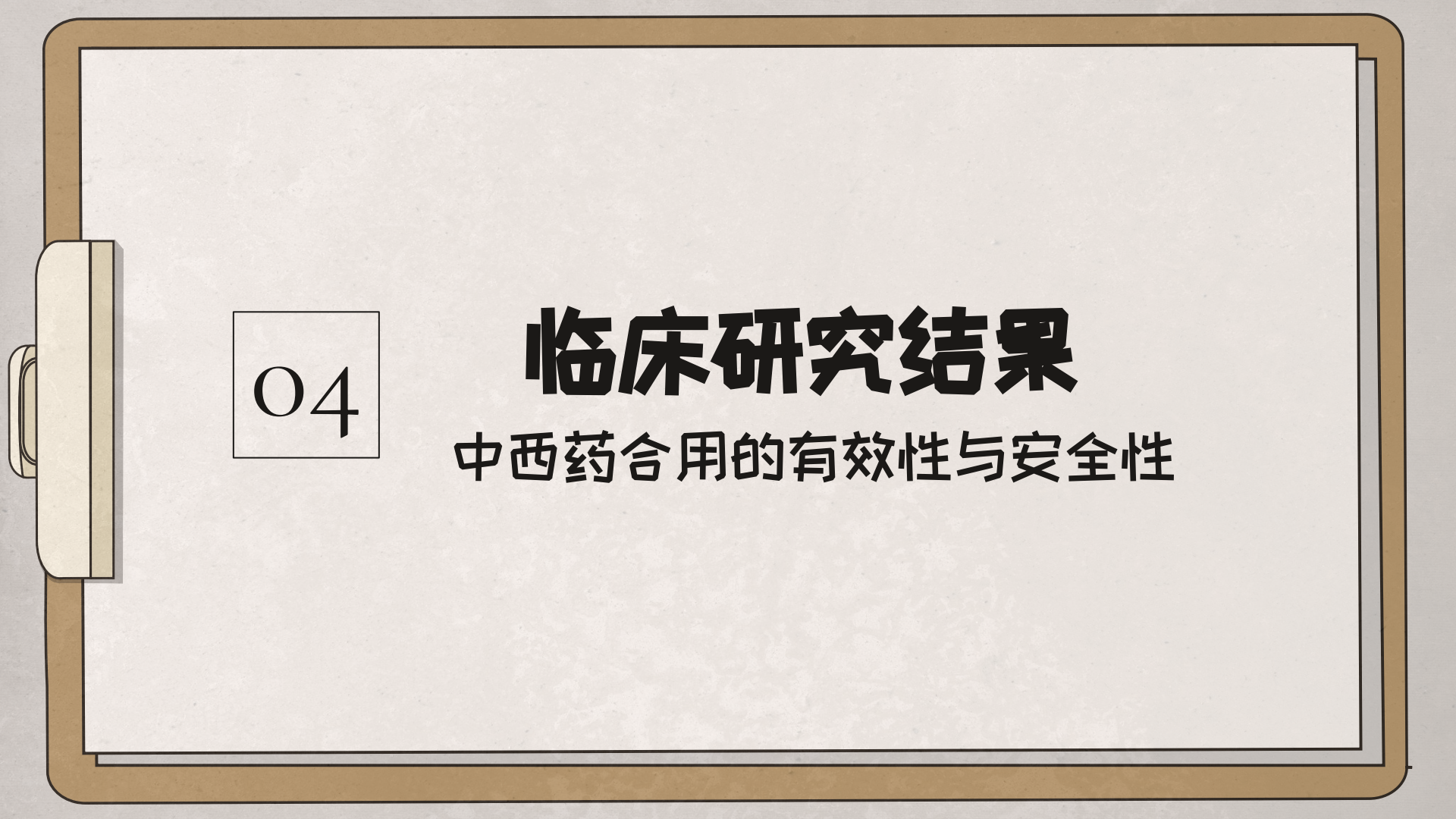
- 泽泻：利湿泄浊，防止熟地过于滋腻敛邪
- 丹皮：清泄相火，制约山茱萸之温涩
- 茯苓：“淡渗利湿，助山药健运”

三泻以渗湿浊，清虚热，平其偏胜以治标。

六味地黄丸

信号通路	作用机制与SLE关系
NF- κ B通路	抑制该通路，减少炎症因子的表达，如 TNF- α 、IL-1 β
Toll-like receptor (TLR) 通路	TLR7/9在SLE中异常激活，六味地黄丸可能下调其表达，抑制 IFN通路
PI3K/Akt/mTOR通路	抑制T细胞过度增殖，恢复免疫耐受状态
JAK/STAT通路	可通过抑制该通路减轻干扰素介导的炎症反应
MAPK通路	减少 p38 MAPK 活化，降低炎症反应

占了 LN 常见通路的 4 / 7 !



O4

临床研究结果

中西药合用的有效性与安全性

中医治疗狼疮性肾炎的临床研究概要

Summary

LN 疾病期/severity : 轻中度

常用西药

- Prednisolone (甲基泼尼松龙)
- Cyclophosphamide (环磷酰胺)
- Hydroxychloroquine (羟氯喹)

治疗时长 : 3-6个月

*只有1-2项治疗1-2年

中医证型 :

- 阴虚 (气阴两虚/ 阴虚内热/ 肝肾阴虚) +- 热毒 (热毒内扰/热毒血瘀)
- 无注明
- 只有2项分证型 : 热毒炽盛, 肝肾阴虚型, 脾肾阳虚型, 气阴两虚型

多数研究中药主方 :

- 六味地黄丸的加减
- 常见加减药 :
 - 青蒿 鳖甲 水牛角
 - 清热解毒 : 白花蛇舌草 半枝莲 金银花
 - 补肾 : 益母草 墨旱莲 女贞子 何首乌
 - 活血药 : 川芎 当归 桃仁

治疗SLE肾炎的常用中药

雷公藤



生地/熟地



丹皮



丹参



白芍



白花蛇舌草



雷公藤



- **性味：**苦，大毒
- **归经：**心、肝经
- **功效：**清热解毒，祛风除湿，舒筋活血通络，消肿止痛，杀虫止痒
- **常用于：**类风湿关节炎、急慢性肾小球炎等自身免疫性疾病，牛皮癣、湿疹等皮肤病，2025年来也用于肿瘤治疗
- **现代药理学研究：**调节免疫，抗炎等作用
- **副作用：**大量/久服可造成肾损害如肾衰竭，肾功能下降，尿血，尿量减少，肌酐指数上升 → 需谨慎使用

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii*) 中提取的化合物雷公藤内酯 (Triptolide) 可上调 caspase-3 和 caspase-9 的表达 (Zubair 和 Frieri, 2013)，可能会加重蛋白尿的症状。

但其中的一些活性成分也可能引发不良反应，例如肾小球足突细胞凋亡和肾纤维化加速

· 标准与规范 ·

中国狼疮肾炎诊断和治疗指南

中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组

中华医学杂志, 2019,99(44): 3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.

引用本文: 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.

参考文献导出: Endnote NoteExpress RefWorks NoteFirst 医

八、V型LN的治疗

推荐意见: 蛋白尿 ≥ 2 g/24 h的V型LN应进行免疫抑制治疗, 选择多靶点方案或CNI (Tac/CsA) 方案诱导, 或雷公藤多苷 (TW) 短疗程治疗。维持期可采用激素联合MMF或CNI方案^[19]。尿蛋白 < 2 g/24 h的V型LN采用激素和肾素-血管紧张素系统抑制剂减少蛋白尿。治疗过程中如肾损伤加重 (尿蛋白增加, 或肾功能减退) 应进行免疫抑制治疗。

大量蛋白尿的V型LN自发缓解率低, 持续蛋白尿是V型LN发生ESRD、心血管疾病和血栓事件的高危因素^[94], 因此, 需要免疫抑制治疗控制蛋白尿。IV-CYC、Tac/CsA、MMF和TW治疗V型LN均有临床研究, 但缺乏大样本的RCT研究。现有国际指南推荐V型LN治疗的证据级别都较低^[15,16,19,63]。

对多靶点治疗LN的多中心RCT研究^[13]中的69例V型LN进行亚组分析, 发现多靶点组24周的完全缓解率显著高于IV-CYC (33.1%比7.8%)。

早期研究显示CsA治疗V型LN缓解率高, 但停药后复发率高。国内报道24例V型LN, 采用激素联合CsA治疗12个月, 40%获得完全缓解, 未见CsA肾毒性, 但CsA停用后33.3%患者复发^[95]。另有一组42例V型LN, 随机接受激素, 激素联合IV-CYC或激素联合CsA。治疗12个月的累积完全或部分缓解率CsA组最高 (83%), IV-CYC组其次 (60%), 激素组最低 (27%), 但停用CsA后复发率显著高于IV-CYC^[96]。

目前缺乏Tac治疗V型的对照研究。对一项Tac和MMF治疗LN对照研究中的28例V型LN进行亚组分析, 发现Tac降低V型LN蛋白尿的疗效优于MMF^[92]。

EULAR/ERA-EDTA指南和ACR指南将MMF作为V型LN优先选择的治疗方案, 但证据来自两项MMF与IV-CYC治疗LN研究的亚组分析。对40例肾活检范围蛋白尿的V型LN进行亚组分析, 发现两组缓解率 (MMF组41.2%, IV-CYC组39.1%) 和尿蛋白下降率也无明显差异^[97], 可见MMF和IV-CYC治疗V型LN的疗效相当, 缓解率均较低。国内缺乏MMF治疗V型LN的对照研究。

非对照研究发现激素联合TW治疗V型LN能获得较高的缓解率。53例蛋白尿超过1 g/24 h的V型LN患者接受泼尼松和TW (60 mg/d), 治疗12个月的完全缓解率为71%, 但62.8%的患者在TW治疗9个月时发生闭经。因此, 未生育的V型LN不建议长期使用TW^[98]。

隐忧：雷公藤的不良反 应

110

药 学 实 践 杂 志 2015 年 3 月 25 日 第 33 卷 第 2 期
Journal of Pharmaceutical Practice, Vol.33, No.2, March 25, 2015

· 综述 ·

二萜类内酯醇 - 雷公藤
甲素

雷公藤临床应用及不良反应的研究进展

刘雪梅^{1,2}, 刘志宏¹, 张 晶¹, 池 婕¹, 杨丽娜¹, 宋洪涛¹ (1. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108)

【摘要】 雷公藤临床用于肾病综合征、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病, 疗效显著。雷公藤主要对肝、肾和血液系统等引起毒副作用, 成为影响其推广使用的主要障碍。对近年来有关雷公藤的临床应用和不良反应的文献报道进行综述, 以为临床应用提供借鉴。

【关键词】 雷公藤; 临床应用; 毒副作用

【中图分类号】 R932

【文献标志码】 A

【文章编号】 1006-0111(2015)02-0110-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.004

关于雷公藤治疗狼疮肾炎我们可以思考的：

雷公藤

- 药理研究显示其具备显著的免疫调节、抗炎作用
- 雷公藤多苷片（雷公藤有效成分提取）相关研究数量众多，但临床应用雷公藤药物相对保守

临床使用受限的原因

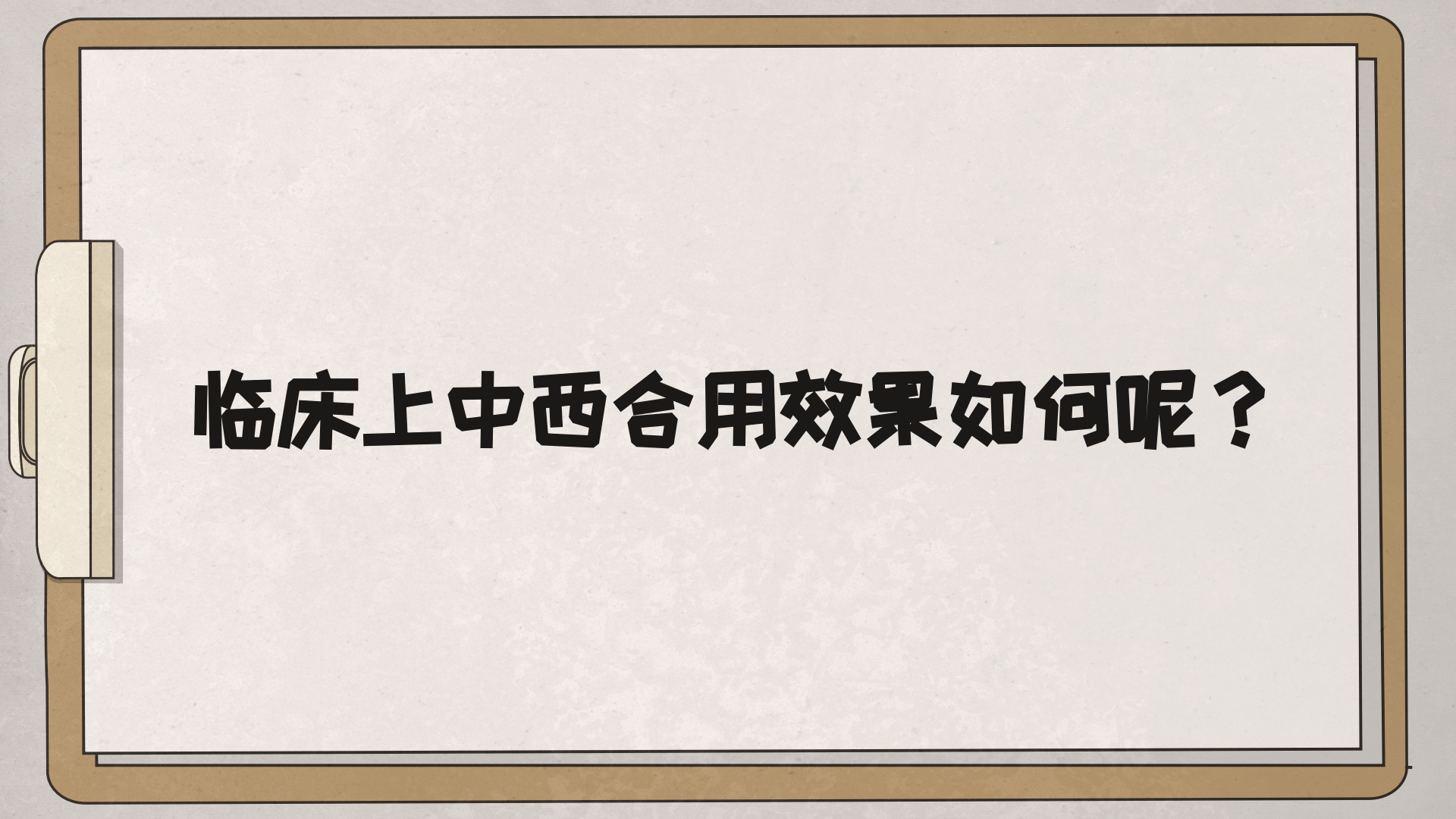
- 肝肾毒性、生殖毒性风险大，临床医生用药更谨慎
- 自身免疫疾病需长期用药，更倾向毒性小、安全性高的中药
- 临床实际开方常以六味地黄丸类温补方为主，毒性更低、可长期服用

结构性差异的反思

- 临床 vs 研究：用药逻辑不同，目的不同
- 多数研究未细分SLE阶段，临床用药涵盖各阶段，需求更综合

思考方向

- 如何实现雷公藤的减毒增效？（可通过配伍策略、提取技术、个体化治疗）
- 主要集中在药物配伍、改变剂型及改变给药方式等
- 研究发现中药当归、芍药、黄芪、白术、茯苓、炒谷芽、炒麦芽、延胡索、三七 等可降低其毒副作用
- 雷公藤的剂型不同，毒性与疗效也不同；剂量是影响雷公藤毒性与疗效的重要因素
- 研究发现，小剂量、多次给药较为安全



临床上中西合用效果如何呢？

MMF + prednisone

六味地黄丸对霉酚酸酯联合激素治疗狼疮性肾炎的影响

黄贵阳, 钟小劲 (广东省河源市人民医院内科, 广东河源 517000)

摘 要:目的 观察六味地黄丸对霉酚酸酯(MMF)联合激素治疗狼疮性肾炎(LN)时的影响,旨在提高该病的治疗水平。方法 将 51 例 LN 患者随机分成观察组 25 例和对照组 26 例,对照组使用霉酚酸酯联合激素治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用六味地黄丸。结果 观察组临床缓解 14 例,显效 6 例,有效 3 例,无效 2 例;对照组临床缓解 8 例,显效 5 例,有效 7 例,无效 6 例。以观察组的疗效为优($H_c = 4.823, P < 0.05$)。两组患者治疗后的 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐、补体 C 等指标均比治疗前显著改善($P < 0.01$);两组治疗后比较,除血肌酐无明显差别外,其余指标观察组均优于对照组($P < 0.01$)。观察组的不良反应发生率为 16.0% (4/25),明显低于对照组的 61.5% (16/26) ($P < 0.01$)。结论 六味地黄丸能降低 MMF 及激素的副作用,提高狼疮性肾炎的治疗效果。

关键词:狼疮性肾炎;霉酚酸酯;激素;治疗

中图分类号:R 285.5;R 593.24*2

文献标识码:B

文章编号:1005-4057(2007)06-0637-02

六味地黄丸 对霉酚酸酯 联合激素治疗狼疮性肾炎的影响

肝肾阴虚证 27例



阴虚血热证24例

随机分组

项目	观察组(六味地黄丸 + 霉酚酸酯&泼尼松)	对照组(霉酚酸酯&泼尼松)
样本量	25 例	26 例
治疗方式	六味地黄丸 + 霉酚酸酯&泼尼松	霉酚酸酯&泼尼松
治疗周期	12 周	12 周

六味地黄丸对霉酚酸酯联合激素治疗狼疮性肾炎的影响

表1 两组患者治疗前后24h尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐、补体C₃检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24h 尿蛋白 定量(g)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血浆白蛋白 (g/L)	补体C (g/L)
观察组	治疗前 25	3.65 $\pm$ 2.11	151.7 $\pm$ 61.1	29.55 $\pm$ 4.11	0.45 $\pm$ 0.23
	治疗后 25	0.79 $\pm$ 0.27	87.7 $\pm$ 46.1*	36.65 $\pm$ 3.81	1.01 $\pm$ 0.20
对照组	治疗前 26	3.62 $\pm$ 2.09	157.7 $\pm$ 59.1	29.46 $\pm$ 4.51	0.46 $\pm$ 0.21
	治疗后 26	1.85 $\pm$ 0.41	90.4 $\pm$ 50.0**	32.05 $\pm$ 4.33	0.79 $\pm$ 0.24

同组治疗前后比较,均 $P < 0.01$; 两组治疗前比较均 $P > 0.05$; 两组治疗后比较: 除 * vs ** $P > 0.05$ 外, 余 $P < 0.01$ 。

总体上, 西药配合六味地黄丸可以更好的降低24h尿蛋白定量, 提升血浆白蛋白&补体C ($p < 0.01$)

六味地黄丸对霉酚酸酯联合激素治疗狼疮性肾炎的影响

2.4 复发率和出现复发时间

对照组随访 4a 4 例复发, 观察组随访 4a 2 例复发。对照组复发时间为 12.3~30.5 (22.4 ± 8.1) 个月; 观察组复发时间为 35.6 和 41.5 个月。因例数较少, 故不作统计学处理。

六味地黄丸对霉酚酸酯联合激素治疗狼疮性肾炎的影响

2.3 两组药物不良反应

对照组有少部分患者出现药物副作用,包括胃肠不适和腹泻 5 例,向心性肥胖 4 例,肝损害 3 例,肺部感染 2 例,白细胞下降 2 例,不良反应总发生率为 61.5% (16/26); 观察组出现胃肠不适、腹泻 1 例,向心性肥胖、白细胞下降、带状疱疹各 1 例,不良反应总发生率为 16.0% (4/25)。两组不良反应总发生率比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

临证承启

滋阴解毒祛瘀法对系统性红斑狼疮激素用量影响的随机双盲对照试验

徐翔峰, 曲环汝, 向珍蛹, 茅建春, 赵蓓俊, 王 骁 指导: 苏 励

上海中医药大学附属龙华医院风湿科(上海 200032)

【摘要】 目的 系统评价滋阴解毒祛瘀法治疗系统性红斑狼疮对激素治疗用量的影响。方法 采用随机、对照、双盲的临床研究设计方案, 收集 60 例肝肾阴虚、热毒血瘀证轻中度活动 SLE 患者, 按随机法分为治疗组和对照组; 两组均给予相同西医基础治疗(糖皮质激素 + 羟氯喹或环磷酰胺), 其中治疗组加用滋阴解毒祛瘀方, 并根据临床症状随症加减; 对照组采用中药安慰剂。结果 经过 24 周治疗后, 两组患者在中医证候积分、SLE-DAI 积分及糖皮质激素用量均明显降低 ($P < 0.01$); 治疗组降低中医证候总分与糖皮质激素治疗用量明显优于对照组 ($P < 0.01$); 治疗组降低 SLE-DAI 积分优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 滋阴解毒祛瘀法治疗系统性红斑狼疮, 在改善临床症状、降低 SLE-DAI 积分、控制病情的同时, 能有效减少糖皮质激素用量, 且安全性较好。

【关键词】 滋阴解毒祛瘀法; 系统性红斑狼疮; 糖皮质激素; 临床研究;

【中图分类号】 R259; R593.24

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-1334(2012)01-0033-04

资料与方法

共治疗24周

项目	治疗组	对照组
治疗方式	滋阴解毒祛瘀方 + 常规西药 生地黄 15g, 炙鳖甲 12g, 升麻 9g, 白花蛇舌草 15g, 青蒿 12g, 赤芍药 12g, 炒薏苡仁 15g, 生甘草 6g 等 加减: ● 红斑明显: 凌霄花 9g、紫草 9g; ● 血瘀甚: 丹参 10g、益母草 15g; ● 关节痛甚: 木瓜 9g、桑寄生 12 g; ● 尿蛋白: 生黄芪 30g、半枝莲 9g、金樱子 12g	安慰剂 + 常规西药 焦谷芽 15g, 佛手 9g, 陈皮 9g, 茯苓 15g, 焦山楂 12g

参照中华医学会风湿病学分会制定的《系统性红斑狼疮诊治指南》并根据患者病情用药:

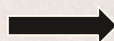
- 非狼疮肾炎 → 泼尼松联合羟氯喹

- 肾活检病理属于Ⅲ型、Ⅳ型及增殖明显的Ⅴ型的狼疮肾炎(LN)患者 → 泼尼松联合注射用环磷酰胺

*糖皮质激素的用量和减量必须根据每个患者的病情,按个体化原则决定;减量前应根据患者的主诉、临床症状和实验室结果对狼疮活动性重新评估

糖皮质激素

生理剂量



属“阳”，温肾壮阳，合理使用则能达到“少火生气”



外源性激素 长期
大量使用

- “阳胜劫阴”，耗伤阴液，肾阴亏虚
- 可出现库欣综合征等副作用
- 乏力、虚烦不寐、五心潮热、口干咽燥、兴奋激动、盗汗、舌红少苔、脉细数等一派阴虚火旺之象

本虚标实：肝肾阴虚，阴虚内热，气阴两虚 + 热毒，血瘀，痰浊等

治法：滋补肝肾、清热解毒、活血祛瘀

方解：

SLE常用中药

君：生地黄 → 滋补肝肾之阴

臣：炙鳖甲、青蒿、白花蛇舌草 → 清热养阴、解毒散邪

佐：升麻、赤芍 → 解毒透邪，凉血散瘀

使：生甘草 → 清热解毒、护津液、调和诸药

该方在滋补肝肾之阴的同时又辅以较多的清热解毒之品以泻邪毒并兼顾凉血活血，使热毒之邪得祛、肝肾之阴得复，真阴得补，则虚热可除；补益肝肾之药与清热凉血并用，使经络得畅，无涩滞之恙，共奏滋阴益肾、清热解毒、活血化瘀之功。

主要观察指标以及研究结果

表1 两组患者用药后24周临床疗效比较(例)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	28	1	11	10	6	78.57
对照组	26	0	3	9	14	46.15

表2 中医证候评分、SLE-DAI 积分及糖皮质激素用量变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n		中医证候(分)	SLE-DAI(分)	激素用量(mg)
治疗组	30	治疗前	18.03 ± 5.76	10.20 ± 2.51	28.33 ± 12.53
	28	治疗后	7.36 ± 3.97* ^{##}	4.93 ± 3.43* [*]	10.27 ± 5.15* ^{##}
对照组	30	治疗前	17.67 ± 5.52	9.30 ± 2.39	23.03 ± 12.37
	26	治疗后	11.81 ± 5.41 [*]	6.31 ± 3.53 [*]	15.96 ± 6.97 [*]

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

研究过程中两组患者治疗前后血常规、肝肾功能、血糖及心电图等指标均无异常变化。两组均无严重不良事件与不良反应发生。

中药治疗系统性红斑狼疮：随机安慰剂对照试验的系统评价与荟萃分析

Chinese Herbal Medicine for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials*

WANG Ying^{1,2}, HAN Mei¹, Christopher E. Pedigo², XIE Zhi-min³, WANG Wei-jie³, and LIU Jian-ping¹

ABSTRACT **Objective:** To provide evidence on the efficacy and safety of Chinese herbal medicine (CHM) as interventions for systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** Seven electronic databases, including the Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journal Database (VIP), Chinese Biomedical Literature Service System (SinoMed), Wanfang, Embase, and PubMed, were comprehensively searched, from their inception to August 16, 2020, for all randomized controlled trials (RCTs) that focused on CHM used alone or in combination with conventional medicine for SLE. Outcomes were SLE activity index (SLEDAI), traditional Chinese medicine symptom/syndrome score (TCMSS), dosage of glucocorticoids, main serological testing, and incidence of adverse events. Data were extracted and pooled using Review Manager 5.3 software. **Results:** A total of 13 RCTs enrolling 856 participants met our inclusion criteria. Meta-analyses showed that, compared to placebo, CHM had statistically significant effect on reducing SLEDAI score (MD=-1.74, 95% CI: -2.29 to -1.18), diminishing TCMSS (SMD=-0.89, 95% CI: -1.16 to -0.62), decreasing dosage of glucocorticoids (MD=-2.41 mg/d, 95% CI: -3.34 to -1.48), lowering erythrocyte sedimentation rate (MD=-4.78 mm/h, 95% CI: -8.86 to -0.71), and increasing serum complement C4 level (MD=0.03 mg/dL, 95% CI: 0.00 to 0.06). No significant difference was found between CHM and placebo on adverse events. **Conclusions:** CHM provided significant beneficial effect on controlling disease activity and reducing dose of glucocorticoids used among SLE patients. Future advanced designed RCTs for CHM treating moderate to severe SLE with multicenter and longer follow-up are urgently needed.

KEYWORDS Chinese herbal medicine, systemic lupus erythematosus, systematic review and meta-analysis, randomized controlled trials

搜索的资料库	7 (Cochrane Library, CNKI, VIP, SinoMed, Wanfang Database, Embase, PubMed)
纳入标准	1. 研究中草药对系统性红斑狼疮 (SLE)影响的随机安慰剂对照试验 2. SLE 患者 (并无限制年龄、性别、族群) 3. 包括: 草药+糖皮质激素/免疫抑制剂 VS 安慰剂+糖皮质激素/免疫抑制剂 4. 中草药 (CHM) 包括单一的草药或方剂, 可为任何类型的草药制剂 (煎剂、口服液、片剂、胶囊或颗粒)
结果指标	(1) SLE 疾病活动度指数 (SLEDAI); (2) 中医症状评分 (TCMSS) (3) GC (mg/d) 剂量 (4) 不良反应发生率 (5) 血清检测结果 (红细胞沉降率(ESR)、补体C3、补体C4和抗双链DNA (anti-dsDNA))

此研究

纳入 13 RCTs, 共 856 SLE 患者

多数 RCT 纳入微至中度的 SLE 患者,
唯独1个研究专注于重度 SLE 患者

治疗时间:8-24周

中药与安慰剂在SLE中SLEDAI评分的比较

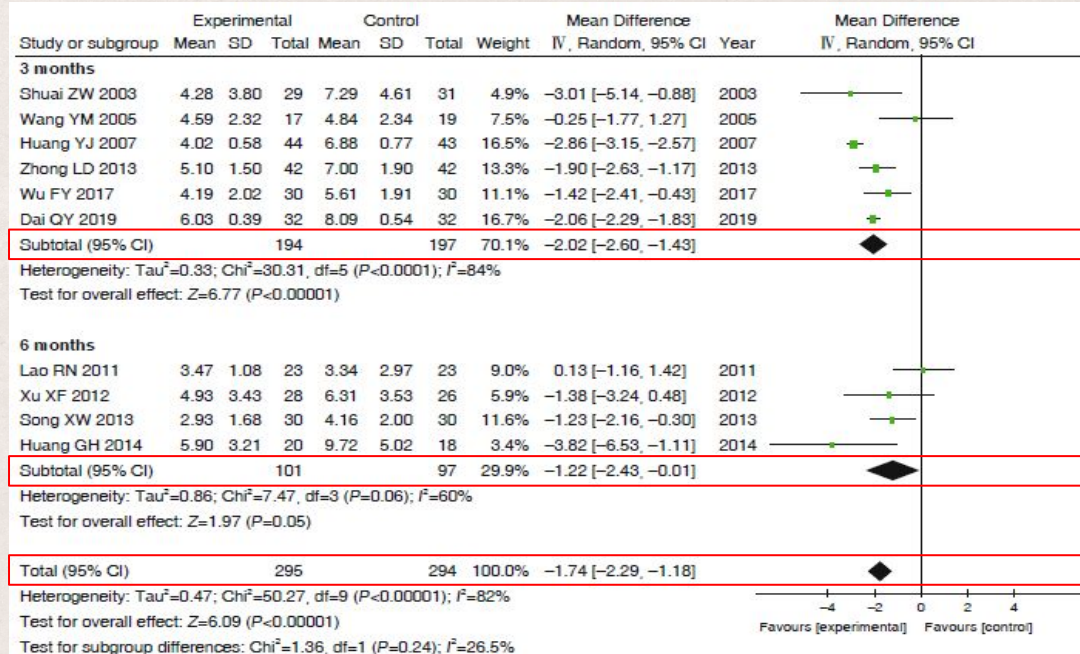


Figure 1. Comparison of SLEDAI between CHM and Placebo for SLE

Notes: CHM: Chinese herbal medicine; SLE: systemic lupus erythematosus; the same below

中药与安慰剂在SLE中TCMSS评分的比较

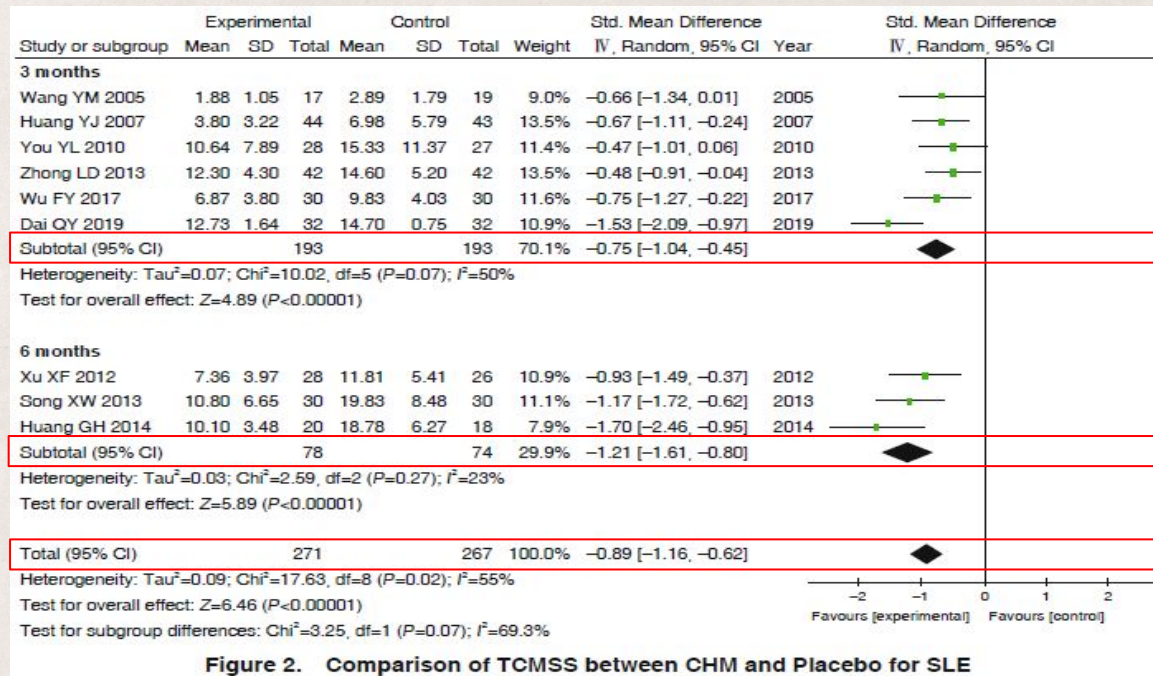


Figure 2. Comparison of TCMSS between CHM and Placebo for SLE

中药与安慰剂在SLE中糖皮质激素用量的比较

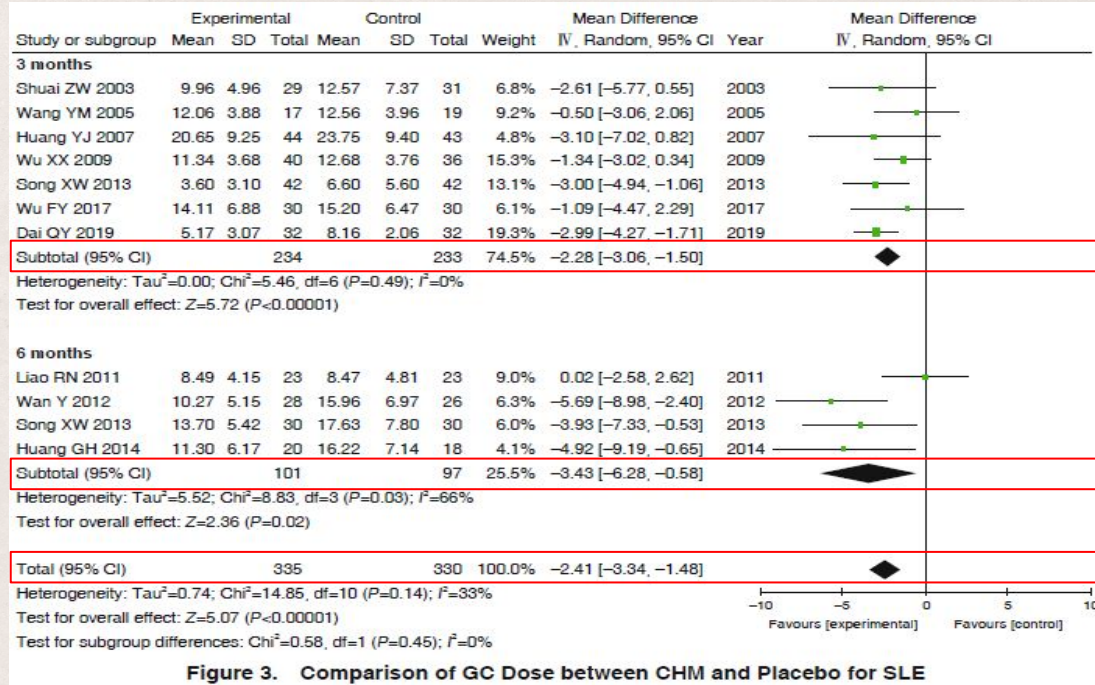
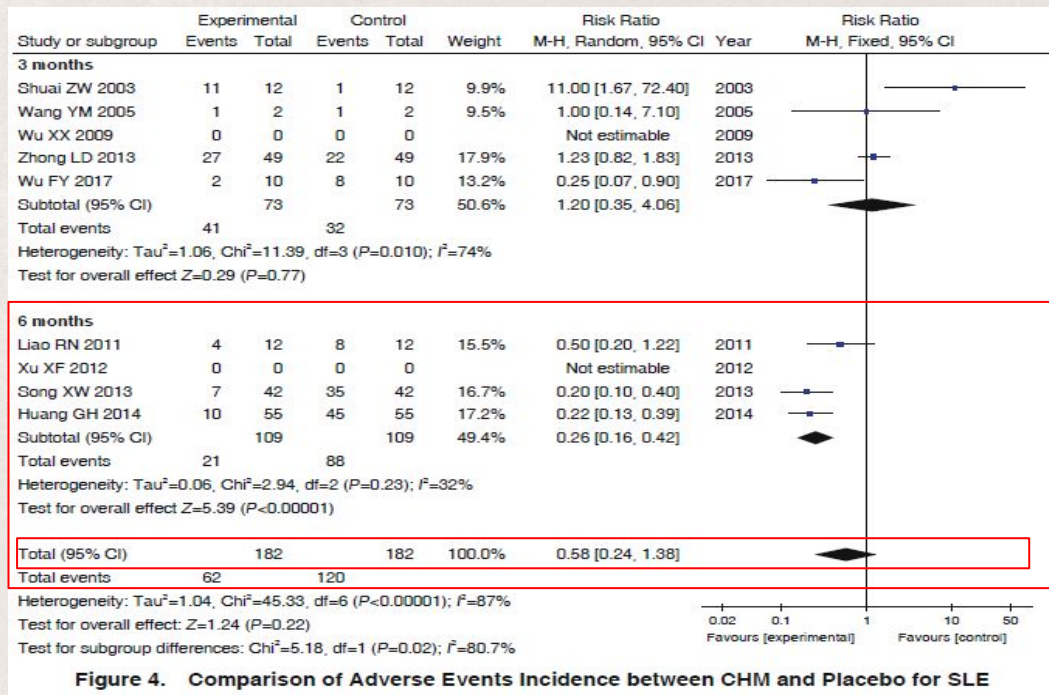


Figure 3. Comparison of GC Dose between CHM and Placebo for SLE

中药与安慰剂在SLE中不良反应的比较



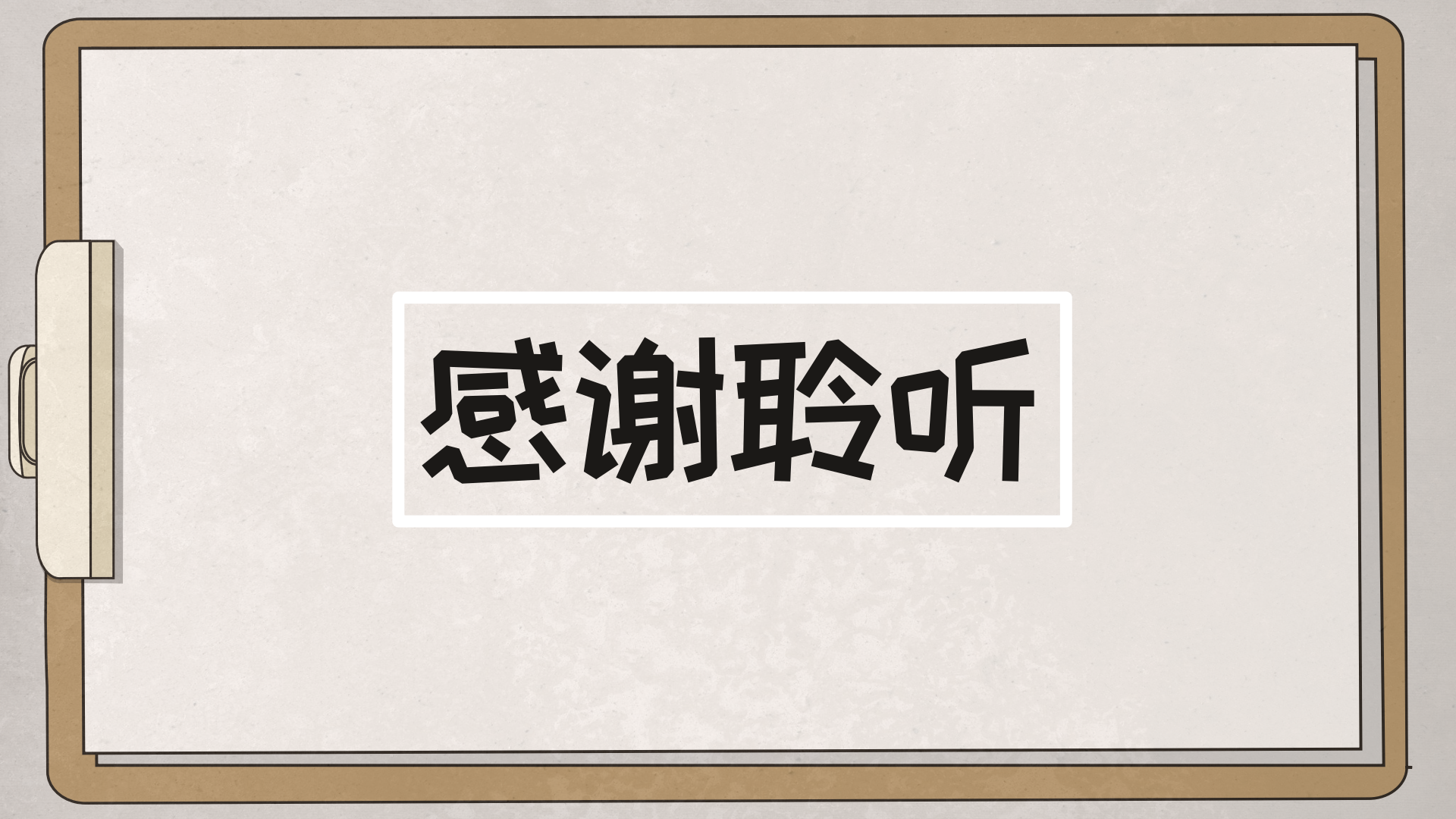
中西药合用可：

1. 更好的降低SLE-DAI指数
2. 更有效的缓解临床症状
3. 显著的降低激素使用的剂量
4. 在治疗6个月后减少副作用的出现

总结

- 从西医和中医方面对狼疮性肾炎的症状，机制以及治疗方案有了较清晰的了解与认识
- 从药物代谢动力学&药效学了解中西药相互作用 → 中药、西药与CYP酶的相互作用与常用中药所对抗的SLE肾炎的通路
- 探讨了治疗SLE肾炎的常用药物及常用方的机制作用 → 帮助我们更好选择用药
- 探索几个中西药结合治疗SLE肾炎的临床研究&荟萃分析 → 从中领悟中药的优势。

总之，中医治疗可以作为现代医学的有效补充，有助于缓解狼疮性肾炎患者的症状。然而，仍需更多设计严谨、周期较长的临床试验来进一步验证其疗效。我们相信，中医与现代医学在狼疮性肾炎的诊断与治疗中的融合，有望建立一种既有效又安全的治疗方案，为患者带来更多益处。



感谢聆听

References:

1. 孔寒. (2023). Application of belizumab in lupus nephritis. *Advances in Clinical Medicine*, 13(05), 8421–8430.
<https://doi.org/10.12677/acm.2023.1351179>
2. 系统性红斑狼疮(SLE)全球流行现状与挑战医药新闻-ByDrug-一站式医药资源共享中心-医药魔方. (n.d.).
<https://bydrug.pharmcube.com/news/detail/3fdb03c53f665d16811b9a24adbccbad>
3. Facp, K. a. K. M. D. (2024, December 4). 紅斑狼瘡腎炎:您應該要了解的狼瘡與腎病知識 . Hospital for Special Surgery.
<https://www.hss.edu/health-library/conditions-and-treatments/lupus-nephritis-chinese-traditional-langchuang-xing-s-henyan-fanti-zhongwen>
4. Sammaritano, L. R., Askanase, A., Bermas, B. L., Dall’Era, M., Duarte-García, A., Hiraki, L. T., Rovin, B., Son, M. B. F., Alvarado, A., Aranow, C., Barnado, A., Broder, A., Brunner, H. I., Chowdhary, V., Contreras, G., Felix, C., Ferucci, E. D., Gibson, K. L., Hersh, A. O., . . . Mustafa, R. A. (2025). 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*.
<https://doi.org/10.1002/acr.25528>
5. Rovin, B. H., Ayoub, I. M., Chan, T. M., Liu, Z., Mejía-Vilet, J. M., & Floege, J. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International*, 105(1), S1–S69.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>
6. 盛梅. (n.d.). 中医治疗狼疮性肾炎研究进展.
<https://25464337.s21i.faimallusr.com/61/ABUIABA9GAAGkM2-igYotMKn6wQ.pdf>

7. 【名医经验】名中医伍劲华治疗狼疮性肾炎经验总结_临床_患者_发病率. (n.d.). Copyright © 2017 Sohu.com Inc. All Rights Reserved. https://www.sohu.com/a/685035990_121124534

8. 中华医学会风湿病学分会, 中华中医药学会风湿病分会, 苏晓, 姜泉, 茅建春, 朱婉华, & 温成平. (2010). 狼疮性肾炎中医诊疗方案 (pp. 342–346) [Report]. <https://www.yaopinnet.com/tools/linchuanglujing/zy/zy201800212.pdf> (Original work published 2012)

9. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. (2019). 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 - 中华医学杂志. [rs.yiigle.com. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001)

10. Mycophenolate. (n.d.). <https://www.healthhub.sg/a-z/medications/mycophenolate>

11. Mycophenic acid. (n.d.). <https://www.singhealth.com.sg/patient-care/medicine/mycophenolic-acid>

12. Trytek, Mariusz & Majdan, Marek & Fiedurek, Jan. (2011). Homogeneous and Heterogeneous Free-Based Porphyrins Incorporated to Silica Gel as Fluorescent Materials and Visible Light Catalysts Mimic Monooxygenases. 10.5772/14035.

13. Bashar, T., Apu, M. N. H., Mostaid, M. S., Islam, M. S., & Hasnat, A. (2018). Pharmacokinetics and bioavailability study of a prednisolone tablet as a single oral dose in Bangladeshi healthy volunteers. Dose-Response, 16(3), 155932581878393. <https://doi.org/10.1177/1559325818783932>

14. Paludetto, M., Kurkela, M., Kahma, H., Backman, J. T., Niemi, M., & Filppula, A. M. (2022). Hydroxychloroquine is Metabolized by Cytochrome P450 2D6, 3A4, and 2C8, and Inhibits Cytochrome P450 2D6, while its Metabolites also Inhibit Cytochrome P450 3A4 in vitro. Drug Metabolism and Disposition, 51(3), 293–305. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001018>

15. Lim HS, Im JS, Cho JY, Bae KS, Klein TA, Yeom JS, Kim TS, Choi JS, Jang IJ, Park JW: Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1468-75. doi: 10.1128/AAC.00339-08. Epub 2009 Feb 2

16. Collins KP, Jackson KM, Gustafson DL: Hydroxychloroquine: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model in the Context of Cancer-Related Autophagy Modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018 Jun;365(3):447-459. doi: 10.1124/jpet.117.245639. Epub 2018 Feb

17. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. (2020). In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 16, p. 155).
<https://sdpomf.com/ficheros/web/noticias/3b0aa45e04b3ae02ce7abc4db6abeff0e3b921878b0b38010d76a65548d652c6.pd>

18. Rendic, S., & Guengerich, F. P. (2020). Metabolism and Interactions of Chloroquine and Hydroxychloroquine with Human Cytochrome P450 Enzymes and Drug Transporters. *Current Drug Metabolism*, 21(14), 1127–1135.
<https://doi.org/10.2174/1389200221999201208211537>

19. Lau, C., Mooiman, K., Maas-Bakker, R., Beijnen, J., Schellens, J., & Meijerman, I. (2013). Effect of Chinese herbs on CYP3A4 activity and expression in vitro. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(2), 543–549.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.07.014>

20. Ekiert, H., Klimek-Szczykutowicz, M., & Szopa, A. (2022). *Paeonia × suffruticosa* (Moutan Peony)—A Review of the Chemical Composition, Traditional and Professional Use in Medicine, Position in Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies. *Plants*, 11(23), 3379. <https://doi.org/10.3390/plants11233379>

21. Shon Y.-H., Nam K.-S. Protective effect of Moutan cortex extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2004;90:415–419. doi: 10.1016/j.jep.2003.11.004.
22. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(6), 515–525 (2010).
23. Chan TY. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann. Pharmacother.* 35(4), 501–504 (2001).
24. Zhang, H., Ya, G., & Rui, H. (2016). Inhibitory effects of triptolide on human liver cytochrome P450 enzymes and P-Glycoprotein. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 42(1), 89–98.
<https://doi.org/10.1007/s13318-016-0323-8>
25. Yarnell, E., & Abascal, K. (2013). Herbs and Immunosuppressive Drugs: Calcineurin Inhibitors. *Alternative and Complementary Therapies*, 19(6), 315–322. doi:10.1089/act.2013.19605
26. 期刊界 *All Journals* 搜尽天下杂志 传播学术成果 专业期刊搜索 期刊信息化 学术搜索. (n.d.).
https://yyws.alljournals.cn/view_abstract.aspx?pcid=&jid=A7C4F6BE9862F4EF4731F8AB437C51CA&aid=3F6ACE582456CC05B68F4CE63AC8587B&yid=99E9153A83D4CB11
27. 雷公藤对药物代谢酶和转运体的调控作用研究进展_临床. (n.d.). Copyright © 2017 Sohu.com Inc. All Rights Reserved.
https://www.sohu.com/a/409541780_324204
28. Liu L, Zhang L and Li M (2022), Application of herbal traditional Chinese medicine in the treatment of lupus nephritis. *Front. Pharmacol.* 13:981063. doi: 10.3389/fphar.2022.981063

29. Wang, Y., Li, Y., Li, S., He, W., Wang, Z., Zhan, T., Lv, C., Liu, Y., Yang, Y., & Zeng, X. (2022). Progress in traditional Chinese medicine and natural extracts for the treatment of lupus nephritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112799. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112799>
30. Chen, S., Dai, Y., Zhao, J., Lin, L., Wang, Y., & Wang, Y. (2018). A Mechanistic Overview of Triptolide and Celastrol, Natural Products from *Tripterygium wilfordii* Hook F. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00104>
31. 丹皮酚抗肿瘤作用机制的研究进展. (n.d.). ChemicalBook. https://www.chemicalbook.com/NewsInfo_17192.htm
32. 黄咏菁,陈建宏,吴元胜,毛越苹,范瑞强,禰国维.中药狼疮Ⅱ号胶囊联合泼尼松治疗系统性红斑狼疮临床研究.岭南皮肤性病科杂志,2007,14(6):337-340
33. 万焰,刁庆春.狼疮2号方治疗缓解期系统性红斑狼疮的临床研究.四川中医,2012,30(8):82-83
34. Lai, N., Lu, M., Chang, H., Lo, H., Hsu, C., Huang, K., Tung, C., Hsu, B., Wu, C., & Koo, M. (2021). Association of Traditional Chinese Medicine Body Constitution and Health-Related Quality of Life in Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/5568219>
35. An-ping, S., Huan, L., Bing-sen, W., Xiao-kun, L., & Song-wei, L. (2022, February 20). 基于网络药理学初探雷公藤干预狼疮性肾炎的效-毒作用. 欢迎访问HTML服务. <https://html.rhhz.net/ZGYLXTB/html/202202021.htm>
36. 雷公藤对肾脏的毒性与保护作用及机制的研究进展_参考网. (n.d.). <https://www.fx361.cc/page/2024/0313/23138081.shtml>

37. Xuemei, LIU, Zhihong, LIU, Jing, ZHANG, Jie, CHI, Lina, YANG, & Hongtao, SONG (2015). Study progress on clinical application and side effects of *Tripterygium wilfordii*. *药学实践与服务*, 33(2), 110-113.
38. 黄贵阳, & 钟小劲. (2007). 六味地黄丸对霉酚酸酯联合激素治疗狼疮性肾炎的影响. *广东医学院学报*, 25(6), 637-638.
39. 徐翔峰, 曲环汝, 向珍蛹, 茅建春, 赵蓓俊, 王骁, & 苏励. (2012). 滋阴解毒祛瘀法对系统性红斑狼疮激素用量影响的随机双盲对照试验. *上海中医药杂志*, 46(1), 33-36.
40. Wang, Y., Han, M., Pedigo, C.E. *et al.* Chinese Herbal Medicine for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Chin. J. Integr. Med.* 27, 778–787 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3497-0>
41. Heng, M., Tu, J., Hao, Y., Zhao, Y., Tian, J., Bu, H., & Wang, H. (2016). Effects of integrated traditional Chinese and Western medicine for the treatment of lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/1502107>
42. Wei, C., Shen, H., & Yu, H. (2023). Effects and core patterns of Chinese herbal medicines on hematologic manifestations in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *EXPLORE*, 20(2), 168–180. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2023.08.004>