

## 去甲斑蝥素治疗狼疮性肾炎的临床疗效和机制

陈东军, 谭红印, 石伟, 王黎辉, 贾英辉, 蒋莹辉, 王刚

(石家庄肾病医院肾内科, 河北 石家庄 050061)

**【摘要】** 目的 探讨去甲斑蝥素治疗狼疮性肾炎的临床疗效和机制。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月我院收治狼疮性肾炎患者 100 例, 随机分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组患者予以传统标准免疫抑制治疗, 而对观察组患者则在予以标准免疫抑制治疗的基础上联合予以去甲斑蝥素治疗。干预治疗 12 周后, 分别对两组患者治疗前后各项实验室检测指标以及治疗后总有效率进行比较。结果 ①两组患者各项尿液检测指标水平均较治疗前明显改善, 且治疗后观察组患者各指标的改善情况显著优于对照组患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); ②两组患者各项血液检测指标水平均较治疗前明显改善, 且治疗后观察组患者各指标的改善情况显著优于对照组患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); ③观察组的总治疗有效率为 96.00%, 显著高于对照组的总治疗有效率 80.00%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); ④观察组患者的不良反应发生率为 4.00%, 显著低于对照组的不良反应发生率 22.00%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 采用去甲斑蝥素对狼疮性肾炎进行治疗其临床效果显著优于单独采用标准免疫抑制治疗, 且能够有效避免不良反应的发生, 具有较高的安全性。

**【关键词】** 狼疮性肾炎; 去甲斑蝥素; 免疫抑制; 临床疗效

**【中图分类号】** R 593.242

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1004-0501(2019)05-0462-05

**The Clinical Effect and Mechanism of Norcantharidin in the Treatment of Lupusnephritis.** Chen Dongjun, Tan Hongyin, Shi Wei et al. Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050061, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effect and mechanism of norcantharidin in the treatment of lupus nephritis. **Methods** 100 patients with lupus nephritis admitted to our hospital from January 2016 to January 2018 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 50 patients in each group. Patients in control group were treated with traditional standard immunosuppressive therapy, while patients in observation group were treated with norcantharidin on the basis of standard immunosuppressive therapy. After 12 weeks of intervention, the indicators of laboratory before and after treatment and total effective rate after therapy were compared between the two groups. **Results** ①The urine test indexes of the two groups were significantly improved compared with those before treatment. The improvement of each index in the observation group was significantly better than that of the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ); ②The blood test indexes of the two groups were significantly improved compared with those before treatment. The improvement of each index in the observation group was significantly better than that of the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ); ③The total effective rate of observation group was 96.00%, significantly higher than that of the control group by 80.00%, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ); ④The incidence of adverse reaction in observation group was 4.00%, significantly lower than of control group by 22.00%, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical effect of norcantharidin on lupus nephritis is significantly better than that of standard immunosuppressive therapy alone, and it can effectively avoid the occurrence of adverse reaction with high safety.

**【Key words】** lupus nephritis; Norcantharidin; immunosuppressive; clinical effect

系统性红斑狼疮是一种临床上常见的自身免疫性疾病, 其损害累及全身多系统多器官。其中狼疮性肾炎是系统红斑狼疮患者最常见的临床表现, 其发生率

高达 60%~80%, 是导致系统红斑狼疮患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。如若不能对狼疮性肾炎患者进行有效的治疗, 则会导致患者肾脏进一步损害甚至发生慢性肾衰

\* 石家庄市科学技术研究与发展指导计划(编号: 171461273)

竭,严重威胁患者的生命安全<sup>[2]</sup>。传统上临床上对狼疮性肾炎的治疗主要采用免疫治疗,但是许多研究均指出采用免疫治疗会增加患者不良反应的发生情况,影响患者的预后,临床疗效差强人意<sup>[3-4]</sup>,本次研究就对去甲斑蝥素治疗狼疮性肾炎的临床疗效和机制进行探讨,为寻找治疗狼疮性肾炎的有效方法提供进一步的理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料:选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月我院收治狼疮性肾炎患者 100 例,随机分成对照组和观察组,每组 50 例。纳入标准:①年龄 18~60 岁,平均年龄(35.24±10.30)岁;②所有患者均为初发狼疮患者或停止免疫抑制治疗半年以上而复发的狼疮患者;③所有患者均符合系统性红斑狼疮分类诊断标准(ACR 修订)<sup>[5]</sup>;④所有患者的狼疮性肾炎病理类型为Ⅲ型、Ⅳ

型、Ⅴ型或Ⅴ+Ⅲ/Ⅳ型;⑤尿蛋白超过 2.0g/d。排除标准:①同时合并严重感染(入组时感染已基本控制除外)患者;②同时出现狼疮肺、狼疮精神神经疾病等可能危及患者性命的狼疮危象者;③临床表现为急进性肾小球肾炎,或病理诊断为新月体型肾小球肾炎患者,或肾组织 CI(慢性指数)评分大于 6 分患者<sup>[6]</sup>;④不宜应用“强的松+环磷酰胺(CTX)”作为基本免疫抑制治疗方案,或需要加用其它免疫抑制剂者;⑤对去甲斑蝥素过敏者或有用药禁忌证者;⑥同时合并严重胃肠道症状或其它原因而不能接受口服药物治疗。⑦患有严重精神类疾病不能配合研究者。所有患者均已签署知情同意书,并表示对研究内容理解。本次研究已获得我院伦理委员会批准。两组患者在年龄、性别、病程等一般资料的比较上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

| 组别         | n  | 年龄(岁)       | 病程(年)     | 性别(n) |    | 病理类型(n) |       |      |      |
|------------|----|-------------|-----------|-------|----|---------|-------|------|------|
|            |    |             |           | 男     | 女  | Ⅲ型      | Ⅳ型    | Ⅴ+Ⅲ型 | Ⅴ+Ⅳ型 |
| 对照组        | 50 | 35.12±11.45 | 1.67±0.45 | 24    | 26 | 15      | 14    | 15   | 6    |
| 观察组        | 50 | 36.03±9.67  | 1.81±0.51 | 25    | 25 | 14      | 16    | 15   | 5    |
| $t/\chi^2$ |    | -0.429      | -1.455    | 0.040 |    |         | 0.259 |      |      |
| P          |    | 0.669       | 0.149     | 0.841 |    |         | 0.968 |      |      |

1.2 方法:对两组患者均予以“强的松+环磷酰胺(Cyclophosphamide,CTX)”标准免疫抑制治疗:予以口服强的松(美国诺华医药有限公司),服用剂量为 1.0mg/(kg·d),4 周为 1 疗程,共服用 3 疗程。同时予以口服环磷酰胺片(珠海丽珠医药有限公司,国药准字 H20110213)治疗,剂量为 3mg/(kg·d),连续服用 2 周后进行 1~2 周的休息,然后继续服用。4 周为 1 疗程,共服用 3 疗程。

而对对照组患者在予以标准免疫治疗的基础上联合予以口服去甲斑蝥素(成都制药一厂,国药准字 H20090923,15mg/片)进行治疗:15mg 1 次,每日服用 3 次,4 周为一个疗程。持续服用 3 个疗程。分别在干预治疗前后对两组患者的尿液指标以及血液指标水平进行检测以及比较。

## 1.3 观察指标

1.3.1 尿液指标:分别在干预治疗前以及干预治疗前后两组患者的各项尿液指标进行检测,包括尿红细胞计数、β<sub>2</sub> 尿微球蛋白、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质

运载蛋白(NGAL)、血尿氮素以及 24h 尿蛋白定量。采用全自动生化分析仪(美国阿斯诺康医药有限公司)分别对两组患者的尿红细胞计数、β<sub>2</sub> 尿微球蛋白、血尿氮素以及 24h 尿蛋白定量进行测定。尿 NGAL 的测定采用散射比浊法,试剂盒来自杭州大朗生物科技有限公司生产,操作严格按照试剂盒的说明书步骤进行。

1.3.2 血液指标:分别在干预治疗前以及干预治疗前后两组患者的各项血液指标采用全自动生化分析仪(美国阿斯诺康医药有限公司)进行检测,包括血肌酐、血尿素、内生肌酐清除率、血浆白蛋白、血清甘油三酯、血清胆固醇、补体 C3 以及补体 C4。

1.3.3 SLE 疾病活动指数(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI)评分<sup>[7]</sup>:参照 Gladman 等制定诊断标准对治疗后患者的疾病活动情况进行评价,分为以下几个等级:基本无活动 0~4 分;轻度活动 5~9 分;中度活动 10~14 分;重度活动 ≥15 分。

1.3.4 临床疗效:干预治疗 12 周后分别对两组患者

的临床疗效进行以下几个等级的评价: ①完全缓解: 尿蛋白检测阴性次数  $\geq 3$  次, 24h 尿蛋白定量  $\leq 0.2\text{g}$ , 血蛋白水平正常, 且临床症状完全消失。②显著缓解: 24h 尿蛋白定量小于  $1\text{g}$  次数  $\geq 3$  次, 各项血清指标基本正常, 血白蛋白水平显著降低, 临床症状尖锐。③部分缓解: 24h 尿蛋白定量小于  $3.5\text{g}$  次数  $\geq 3$  次, 血蛋白未见改善, 但临床症状在一定程度发生改善。④无效: 各项检测指标均未出现好转且出现加重。总有效率 =  $[(\text{完全缓解} + \text{显著缓解} + \text{部分缓解}) / (\text{完全缓解} + \text{显著缓解} + \text{部分缓解} + \text{无效})] \times 100\%$ 。

1.4 统计学方法: 数据统计分析采用 SPSS 18.0 进行处理, 计量指标均采用  $(\bar{x} \pm s)$  进行统计描述, 两组比较采用  $t$  检验; 计数资料以百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$

检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后的各项尿液指标以及血液指标水平比较: 两组患者干预治疗前后的尿红细胞计数、 $\beta_2$  尿微球蛋白、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、血尿氮素、24h 尿蛋白定量的尿液指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 干预治疗 12 周后两组患者的各尿液检测指标均较干预治疗前显著改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且观察组干预治疗后的各尿液检测指标改善情况均显著优于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的各项尿液指标水平

| 指标                           | 对照组 ( $n = 50$ )               |                                 | 观察组 ( $n = 50$ )              |                                 |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                              | 治疗前                            | 治疗后                             | 治疗前                           | 治疗后                             |
| 尿红细胞计数 ( $10^3/\text{m}^3$ ) | 25.42 $\pm$ 2.11 <sup>①</sup>  | 9.31 $\pm$ 1.42 <sup>②③</sup>   | 24.43 $\pm$ 6.52 <sup>①</sup> | 5.32 $\pm$ 1.23 <sup>②③</sup>   |
| $\beta_2$ 尿微球蛋白 (mg/L)       | 4.22 $\pm$ 0.54 <sup>①</sup>   | 1.83 $\pm$ 0.43 <sup>②③</sup>   | 4.13 $\pm$ 0.43 <sup>①</sup>  | 1.13 $\pm$ 0.31 <sup>②③</sup>   |
| 尿 NGAL (ng/mL)               | 79.94 $\pm$ 80.23 <sup>①</sup> | 46.67 $\pm$ 19.88 <sup>②③</sup> | 80.12 $\pm$ 81.91             | 38.88 $\pm$ 18.68 <sup>②③</sup> |
| 24h 尿蛋白定量 (g/d)              | 6.43 $\pm$ 1.51 <sup>①</sup>   | 1.93 $\pm$ 0.71 <sup>②③</sup>   | 6.44 $\pm$ 1.82 <sup>①</sup>  | 0.72 $\pm$ 1.53 <sup>②③</sup>   |

注: ①干预治疗前两组患者的各项血液指标比较 ( $P > 0.05$ ); ②同组干预前后各项血液指标比较 ( $P < 0.05$ ); ③两组患者的干预后的各项血液指标比较 ( $P < 0.05$ )

2.2 两组患者治疗前后的各项血液指标水平比较: 可见两组患者的各项血液指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 干预治疗 12 周后, 两组患者的各项血液检测指标均较干预治疗前显著改善, 差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 且治疗后观察组患者的各血液指标改善情况显著优于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的各项血液指标水平

| 指标                           | 对照组 ( $n = 50$ )                |                                 | 观察组 ( $n = 50$ )                |                                 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                              | 治疗前                             | 治疗后                             | 治疗前                             | 治疗后                             |
| 血肌酐 (g/L)                    | 151.56 $\pm$ 12.42 <sup>①</sup> | 118.65 $\pm$ 9.85 <sup>②③</sup> | 152.33 $\pm$ 12.51 <sup>①</sup> | 90.56 $\pm$ 6.83 <sup>②③</sup>  |
| 血尿素 (mmol/L)                 | 11.38 $\pm$ 1.27 <sup>①</sup>   | 5.56 $\pm$ 1.65 <sup>②③</sup>   | 11.42 $\pm$ 1.31 <sup>①</sup>   | 4.22 $\pm$ 1.26 <sup>②③</sup>   |
| 内生肌酐清除率 (mL/min)             | 57.23 $\pm$ 18.21 <sup>①</sup>  | 65.89 $\pm$ 20.12 <sup>②③</sup> | 59.17 $\pm$ 18.56 <sup>①</sup>  | 76.45 $\pm$ 21.02 <sup>②③</sup> |
| 血浆白蛋白 (g/d)                  | 22.53 $\pm$ 8.24 <sup>①</sup>   | 33.66 $\pm$ 6.25 <sup>②③</sup>  | 22.61 $\pm$ 7.7 <sup>①</sup>    | 41.64 $\pm$ 6.45 <sup>②③</sup>  |
| 血清甘油三酯 ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 2.45 $\pm$ 1.82 <sup>①</sup>    | 1.88 $\pm$ 0.86 <sup>②③</sup>   | 2.41 $\pm$ 2.56 <sup>①</sup>    | 1.52 $\pm$ 0.83 <sup>②③</sup>   |
| 血清胆固醇 (mmol/L)               | 5.13 $\pm$ 2.78 <sup>①</sup>    | 4.19 $\pm$ 1.67 <sup>②③</sup>   | 5.09 $\pm$ 2.88 <sup>①</sup>    | 3.51 $\pm$ 1.52 <sup>②③</sup>   |
| 补体 C3 (g/L)                  | 0.49 $\pm$ 0.21 <sup>①</sup>    | 0.83 $\pm$ 0.31 <sup>②③</sup>   | 0.51 $\pm$ 0.13 <sup>①</sup>    | 1.22 $\pm$ 0.45 <sup>②③</sup>   |
| 补体 C4 (g/L)                  | 0.52 $\pm$ 0.20 <sup>①</sup>    | 0.84 $\pm$ 0.25 <sup>②③</sup>   | 0.51 $\pm$ 0.21 <sup>①</sup>    | 0.99 $\pm$ 0.21 <sup>②③</sup>   |

注: ①干预治疗前两组患者的各项血液指标比较 ( $P > 0.05$ ); ②同组干预前后各项血液指标比较 ( $P < 0.05$ ); ③两组患者的干预后的各项血液指标比较 ( $P < 0.05$ )

2.3 两组患者干预治疗前后的 SLEDAI 评分比较: 干预治疗前两组患者的 SLEDAI 评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 干预治疗 12 周后, 观察组患者的 SLE-

DAI 评分显著低于对照组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 两组患者干预治疗前后的 SLEDAI 评分比较

| 组别  | n  | 治疗前      | 治疗后     |
|-----|----|----------|---------|
| 对照组 | 50 | 15.6±3.6 | 9.8±1.6 |
| 观察组 | 50 | 16.2±3.1 | 5.7±2.8 |
| t   |    | -0.893   | 8.990   |
| P   |    | 0.374    | <0.01   |

表 5 干预治疗后两组患者的临床疗效 n(%)

| 组别       | n  | 完全缓解      | 显著缓解      | 部分缓解      | 无效        | 总有效率(%)      |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| 对照组      | 50 | 10(20.00) | 16(32.00) | 14(28.00) | 10(20.00) | 80.00(40/50) |
| 观察组      | 50 | 22(44.00) | 18(36.00) | 8(16.00)  | 2(4.00)   | 96.00(48/50) |
| $\chi^2$ | -  |           |           | 6.061     |           |              |
| P        | -  |           |           | 0.012     |           |              |

2.5 两组患者的不良反应发生情况: 干预治疗期间对照组患者出现白细胞降低、皮疹、月经紊乱以及肝脏损伤不良反应的人数有分别有 2、3、2、4 例, 不良反应发生率为 22.0%(11/50); 而观察组患者干预治疗期仅出现 1 例月经紊乱患者以及 1 例皮疹患者, 不良反应发生率为 4.0%(2/50), 显著对照组患者, 差异有统计学意义( $\chi^2=7.162$ ,  $P=0.007$ )。

### 3 讨论

系统性红斑狼疮是临床上常见的自身免疫性疾病, 其发病机制复杂, 至今还没有明确的理论说明其发病机制<sup>[8]</sup>。但是广泛的临床工作者认为, 系统性红斑狼疮的发生发展与免疫异常以及环境因素有关。系统性红斑狼疮的作用会诱导患者体内的免疫反应发生异常, 使其体内的 B 淋巴细胞高度活化并增加增殖, 促进对自身的免疫抗体和复合物的产生, 进而导致多系统多器官出现炎症反应<sup>[9-10]</sup>。肾脏是系统性红斑狼疮最常见的受累器官, 常继发狼疮性肾炎。据相关数据显示, 系统性红斑狼疮继发狼疮性肾炎的发生率高达 90%, 若不能对狼疮性肾炎进行及时的控制治疗, 狼疮性肾炎会迅速的进一步发展甚至导致患者发生肾衰竭而死亡。临床上对狼疮性肾炎的治疗主要以免疫抑制剂辅以激素治疗为主<sup>[11]</sup>。

临床上最常用的免疫抑制剂为环磷酰胺, 环磷酰胺在临床上被广泛用于狼疮性肾炎的治疗中, 其能够针对性地对特异性抗体产生有效的抑制作用, 从而对体内的非特异性炎症产生有效的缓解作用<sup>[12]</sup>。但是

2.4 两组患者干预治疗后的临床疗效比较: 干预治疗 12 周后, 观察组患者的总临床治疗有效率为, 显著高于对照组患者的总临床有效率, 差异有统计学意义( $\chi^2=6.061$ ,  $P=0.012$ ), 见表 5。

近年来许多的研究均指出, 环磷酰胺的使用会使患者产生较多的不良反应, 会给患者带来更多的身心痛苦<sup>[13]</sup>。强的松为激素类药物, 其用对于治疗狼疮性肾炎具有确切的疗效, 也是临床上治疗狼疮性肾炎主要的治疗药物之一, 但是长期的使用也会容易导致患者出现各种不良反应以及激素依赖或者激素抵抗反应<sup>[14]</sup>。因此, 对于安全有效的治疗狼疮性肾炎的确切方案至今还不明确。

去甲斑蝥素是临床上常用于治疗癌症的一种最重要的斑蝥素衍生物, 其主要成分为斑蝥素, 去甲斑蝥素与传统的斑蝥素比较具有毒性非常低的特点, 不会对患者的心肾系统造成实质性的损害<sup>[15]</sup>。狼疮性肾炎的终末期肾病的主要病理表现为肾小管间质纤维化, 并且纤维化的程度越重肾病的发展快且预后效果越差<sup>[16]</sup>。据相关动物实验结果显示, 去甲斑蝥素具有较强的细胞毒作用、升白细胞以及以及抗组织纤维化的特点, 能够降低肾病大鼠的尿蛋白排泄量以及减少大鼠体内肾小球内免疫复合物的沉积, 从而起到改善肾小管间质损伤的作用, 并且动物实验中未发现去甲斑蝥素在治疗大鼠期间出现骨髓抑制以及肝肾毒性等不良反应的现象<sup>[17-18]</sup>。且相关的去甲斑蝥素体外实验也指出, 去甲斑蝥素能够对白蛋白介导的肾小管上皮细胞纤维粘连蛋白的表达进行抑制, 从而缓解肾病间质纤维化的程度。其主要作用机制为对体内的 NF- $\kappa$ B (P65) 亚基的表达予以抑制, NF- $\kappa$ B 活化可诱导多种趋化因子以及细胞因子的产生从而导致大量的单核巨噬细胞浸润, 进而导致组织发生炎症纤维化<sup>[19]</sup>。此

外,活化的 NF- $\kappa$ B 还会对上皮细胞间质转分化作用起到促进效果,上皮细胞间质转分化也是启动和维持肾间质纤维化的关键机制之一。因此,去甲斑蝥素能有效的抑制肾病的组织纤维化作用,缓解疾病的发展<sup>[20]</sup>。近年来,有研究也指出去甲斑蝥素在治疗风湿性免疫系统疾病中也具有显著的临床效果,其具有较强的免疫调节作用,在系统性红斑狼疮、皮肤炎以及多发性肌炎的治疗中均有较好的临床效果<sup>[21]</sup>。

在本次研究中,可见采用去甲斑蝥素联合标准免疫治疗的观察组患者的尿红细胞计数、 $\beta_2$  尿微球蛋白、尿 NGAL、血尿氮素、24h 尿蛋白定量以及血肌酐、血尿素、内生肌酐清除率、血浆白蛋白、血清甘油三酯、血清胆固醇等等临床检验的指标的改善情况均显著优于采用标准免疫治疗的对照组患者。且观察组患者的临床治疗总有效率也显著高于对照组患者,并且干预治疗期间出现不良反应的情况显著少于对照组患者。该结果与前面所提的理论相符。

综上所述,用去甲斑蝥素对狼疮性肾炎进行治疗其临床效果显著优于单独采用标准免疫抑制治疗,且能够有效避免不良反应的发生,具有较高的安全性,值得临床上广泛推广。

#### 参考文献:

- [1] 王俊,杨新斌.沙利度胺治疗系统性红斑狼疮临床疗效分析[J].检验医学与临床,2015,22:3378-3380.
- [2] 王晓寒.血浆置换治疗 30 例重症系统性红斑狼疮的临床疗效[J].临床研究,2017,25(5):80-81.
- [3] 曾洲平,黎超伟,苏春志,等.激素并用解毒祛瘀滋阴法治疗系统性红斑狼疮 40 例临床效果探究[J].现代诊断与治疗,2015,2:302-303.
- [4] Han Z, Li B, Wang J, et al. Norcantharidin Inhibits SK-N-SH Neuroblastoma Cell Growth by Induction of Autophagy and Apoptosis [J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(1): 33-44.
- [5] 董玉梅.系统性红斑狼疮的诊断标准及治疗研究进展[J].临床医药文献杂志:电子版,2017,4(44):8711-8712.
- [6] 李钰,金献冠,胡明磊,等.急性生理和慢性健康评分 II、急性肾小管坏死个体病情严重性指数评分在急性肾损伤中的应用价值[J].中国基层医药,2015,5:685-688.
- [7] 王蒙,韩迪迪,王力宁,等.系统性红斑狼疮两种评分系统对狼疮肾炎活动临床评价的比较[J].中华风湿病学杂志,2016,20(6):391.
- [8] Li XP, Jing W, Sun JJ, et al. A potential small-molecule synthetic anti-lymphangiogenic agent norcantharidin inhibits tumor growth and lymphangiogenesis of human colonic adenocarcinomas through blocking VEGF-A, -C, -D/VEGFR-2, -3 "multi-points priming" mechanisms in vitro and in vivo [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 527.
- [9] Yuan X, Chen Y, Li X, et al. Norcantharidin inhibits lymphangiogenesis by downregulating the expression of VEGF-C and VEGF-D in human dermal lymphatic endothelial cells in vitro. [J]. Pharmacology, 2015, 95(1-2): 1-9.
- [10] 初玉平,沈琳,白羽.去甲斑蝥素联合中药治疗老年晚期肝癌的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2012,7(9):765-767.
- [11] 袁子馨,包小慧.靛酚酸酯与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的疗效及安全性比较[J].中国药业,2015,9:109-110.
- [12] 许诚.不同剂量糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对骨骼的影响[J].医学综述,2017,23(6):1238-1241.
- [13] Ma J, Teng H, Wang J, et al. A highly stable norcantharidin loaded lipid microspheres: preparation, biodistribution and targeting evaluation [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 473(1-2): 475-484.
- [14] 范永升,温成平,李学铭.激素并用解毒祛瘀滋阴法治疗系统性红斑狼疮的临床疗效观察[J].中国中西医结合杂志,1999,19(10):626-627.
- [15] 薛金晶.去甲斑蝥素的作用机制与临床应用前景[J].实用医学杂志,2007,23(1):138-139.
- [16] 尤燕华,刘玉平,李瑛,等.去甲斑蝥素通过抑制蛋白磷酸酶 2Ac 抗肾间质纤维化[J].中华肾脏病杂志,2014,30(4):293-298.
- [17] Jing R, Gang L, Wen Z, et al. Norcantharidin combined with ABT-737 for hepatocellular carcinoma: Therapeutic effects and molecular mechanisms [J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(15): 3962.
- [18] 叶琨,郑娅莉,彭小梅.去甲斑蝥素的药理作用机制及其在肾脏病领域中的应用前景研究进展[J].中国临床新医学,2015,9:880-883.
- [19] Cao M, Yin P, Shen Y. Folic acid targeting charge-reversal conjugate of norcantharidin for cancer chemotherapy [J]. Nanomedicine Nanotechnology Biology & Medicine, 2016, 12(2): 470-470.
- [20] 范潇婷,于睿鹏,董瑞娟,等.斑蝥素及去甲斑蝥素对小鼠毒性靶器官的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017(15):118-123.
- [21] 王小明,秦凌浩,王岩.去甲斑蝥素新型给药系统研究进展[J].亚太传统医药,2014,10(7):45-47.

(收稿日期:2018-12-09)