

滋肾青芪颗粒对系统性红斑狼疮糖皮质激素导致骨代谢异常的调节作用

陈晓云 顾军花 戴清漪 茅建春 陈湘君

(上海中医药大学附属龙华医院风湿科, 上海, 200032)

摘要 目的:观察滋肾青芪颗粒对系统性红斑狼疮(SLE)应用糖皮质激素后骨转化指标及钙磷代谢的影响,探讨其对糖皮质激素导致骨代谢异常的调节作用。方法:将72例SLE活动度在5~14分间且应用糖皮质激素的患者随机分成治疗组和对照组各36例,疗程12周。观察治疗前后碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OST)、和I型胶原羧基端肽B特殊序列(-CTX)及血清钙(BCa)、血清磷(BP)和中医证候的变化。结果:治疗12周后,-CTX对照组治疗后较治疗前有升高($P < 0.05$),但治疗后2组间差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗前后OST升高($P < 0.05$),且治疗前后OST比较,治疗组(22.26 ± 15.96)显著高于对照组(15.45 ± 9.97),($P < 0.01$),ALP水平治疗组高于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗前后血钙水平明显降低($P < 0.05$),治疗组治疗后血钙(2.22 ± 1.24)高于对照组,对照组治疗后血磷(1.31 ± 0.64)高于治疗组($P < 0.05$)。中医证候方面,治疗组在腰背酸痛、面部潮红方面改善显著优于对照组,五心烦热、失眠多梦证候方面亦有明显改善。讨论:滋肾青芪颗粒对骨吸收的影响不明显,但可以控制糖皮质激素对骨形成的抑制作用,并通过调节血钙磷的吸收增高血清钙磷水平。且可改善服用糖皮质激素后的面部潮红和腰背酸痛等症状的程度。

关键词 滋肾青芪颗粒;系统性红斑狼疮;骨转化;骨质疏松

Zishenqingqi Granule on Bone Metabolic Abnormalities Induced by Systemic Lupus Erythematosus Glucocorticoids

Chen Xiaoyun, Gu Junhua, Dai Qingyi, Mao Jianchun, Chen Xiangjun

(Rheumatism Department, Longhua Hospital Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To observe Zishenqingqi Granule's influence on bone transformation indexes and calcium phosphorus induced by metabolism systemic lupus erythematosus (SLE) after using glucocorticoid and to discuss its effect on bone metabolic abnormalities induced by glucocorticoids. **Methods:** 72 cases of SLE-DAI between 5-14 points with application of glucocorticoids were randomly divided into the treatment group and the control group ($n = 36$) for 12-week treatment. Alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OG), type I collagen peptide (b-CTX) C-end and serum calcium (BCa), serum phosphorus (BP) and the changes of TCM symptoms were observed before and after treatment. **Results:** after 12-week treatment, type I collagen peptide C-end of the control group after treatment was higher than that before the treatment but with no significant difference. Osteocalcin level of the treatment group was obviously higher after the treatment and increased obviously compared with control group. Alkaline phosphatase level in the treatment group has obvious difference compared with the control group. Blood calcium of the control group significantly lower after the treatment, and blood calcium and blood phosphorus levels of the treatment group after treatment were significantly higher than those of the control group. TCM symptoms in the treatment group significantly improved and symptoms, like lower back pain and facial blushing released better compared with those of the control group. symptoms, like five-center heat, insomnia and much dream also have improved significantly. **Conclusion:** There is no obvious effects of Zishenqingqi Granule on bone resorption, but may control the inhibition function of glucocorticoid on bone formation and increase serum calcium phosphate levels by adjusting the blood calcium phosphorus absorption.

Key Words Zishenqingqi Granule; Osteoporosis bone transformation; Systemic lupus erythematosus

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.021

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种多发于育龄女性的累及多脏器的自身免疫性疾病,由遗传、性激素、环境、感染、药物、免疫反应等多因素参与。目前糖皮质激素是治疗SLE的公认有较好疗效的基础药物,对SLE病情的缓解

及稳定起到了较为显著的作用,但糖皮质激素在治疗初始阶段即开始出现骨量的流失,其对骨代谢的影响引起了医疗界的重视^[1],而目前西医对糖皮质激素性的骨质疏松还没有公认有效的药物控制。滋肾青芪颗粒是我院名中医陈湘君教授的经验方,前

期研究发现其可改善服用糖皮质激素的 SLE 患者的腰椎骨密度而减少骨量流失^[2],此次本研究组进一步从骨转化指标及钙磷代谢的影响途径,观察该药物对骨代谢异常的调节作用及机理。

1 资料与方法

1.1 西医诊断标准 主要参照了 2009 年美国风湿病学会 (ACR) 修订的分类标准。

1.2 中医诊断及症状评分 参照了 2002 年国家药品监督管理局重新修订的《中药新药临床研究指导原则》。

1.3 纳入标准 1)符合 2009 年 SLICC 修改的 ACR 分类标准修订的 SLE 分类标准 11 条中的 4 条以上者;2)5≤SLE 疾病活动指数 (SLE-DAI)≤14 分者,且当前糖皮质激素用量 (以泼尼松计算)≤1 mg/kg/d 者;3)年龄在 18 周岁至 70 周岁之间者。

1.4 排除标准 1)不符合入选标准者;2)合并非 SLE 所致各系统靶器官严重病变、精神病、肿瘤等疾病的患者;3)属 2003 年 ISN/RPS 肾活检病理分型之 VI 型或处于慢性肾病 V 期的患者或 24 h 蛋白尿定量达到 1.5 g/24 h 以上者;4)怀孕、哺乳期妇女。

1.5 临床资料 72 例病例均来自 2014 年 7 月至 2015 年 6 月,上海中医药大学附属龙华医院总院及分院门诊及住院 SLE 患者,通过 SASP 9.1 统计软件随机分成中药组 (36 例) 和对照组 (36 例)。

1.6 治疗方法 2 组均予以基础西药治疗:泼尼松片:5 mg/片,(上海信谊药业生产)及硫酸羟氯喹薄膜衣片:0.1 g/片(由上海中西药业生产)。治疗组与安慰剂对照组均由上海宝龙药业有限公司生产。治疗组:滋肾青芪颗粒,10 g/包,2 包/d,由青蒿 15 g、生地黄 15 g、白花蛇舌草 15 g、山茱萸 9 g、制首乌 15 g、白芍 15 g、生黄芪 15 g、生白术 6 g 等组成;对照组:安慰剂为苦味剂(在外观、规格、颜色、包装上与滋肾青芪颗粒剂保持一致)10 g/包,2 包/d。2 组均治疗 12 周。

1.7 疗效判定标准 1)中医症候疗效观察采用尼莫地平法计算中医证候改善率。2)治疗前后激素的使用情况及 SLE-DAI 评分情况。3)实验室指标:选择与 SLE 活动相关性常规指标 ESR、抗核抗体、抗 ds-DNA;骨形成指标碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙素 (OST);骨吸收指标 I 型胶原羧基端肽 B 特殊序列 (-CTX);钙吸收指标:血清钙 (BCa)、血清磷 (BP) 及安全性指标血尿常规及肝肾功能,并于治疗前及治疗后各检测 1 次。上述指标的检测由龙华医院检验科统一测定。

1.8 统计学方法 统计分析采用 SPSS 15.0 软件分析。定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,定性资料采用频数(构成比)进行统计描述。组间比较定量资料采用 *t* 检验,方差不齐采用检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线比较 所有患者均为女性,中药组 36 例,年龄 21~67 岁,平均(37.62±13.06)岁;病程 1~12 个月,平均(9.98±5.56)个月。对照组 36 例,年龄 20~69 岁,平均年龄(39.23±17.98)岁;病程 1.5~18 个月,平均(10.24±6.61)个月。2 组病程、年龄、SLE-DAI、糖皮质激素用量等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前的基线比较

组别	治疗组	对照组
例数	36	36
病程(月)	9.98±5.56	10.24±6.61
年龄(岁)	37.62±13.06	39.23±17.98
SLEDAI 评分	7.85±3.32	8.11±3.89
糖皮质激素用量 (以泼尼松为计算 mg/kg/d)	0.21±0.36	0.22±0.41

2.2 2 组治疗前后骨转化指标 主要从反映骨生成的 OST 和 ALP 指标和反映骨吸收的-CTX 指标。从表 2 可见,2 组治疗后-CTX 无显著差异,但对照组治疗后骨吸收指标-CTX 较治疗前升高,有统计学意义;骨生成方面,骨钙素水平治疗组治疗后高于治疗前,且与对照组相比显著增高,碱性磷酸酶水平 2 组治疗前后无显著差异,但治疗后治疗组较对照组差异有统计学意义。见表 2。

表 2 2 组治疗前后骨转化指标的比较

组别	治疗组(n=36)		对照组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
OST(ng/mL)	17.08±9.66	22.26±15.96**△	18.13±10.75	15.45±9.97
ALP(U/L)	58.67±21.10	70.01±20.33*	63.29±16.78	51.57±18.14
-CTX(ng/mL)	0.403±0.22	0.471±0.04	0.385±0.18	0.482±0.05△

注:*指同期 2 组间比较 $P < 0.05$; **指同期 2 组间比较: $P < 0.01$; △指与本组治疗前比较 $P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗后的血钙磷水平比较 对照组治疗前后血钙水平降低,血磷水平升高;治疗组治疗后的血钙水平显著高于对照组;对照组治疗前后的血清磷水平显著高于对照组。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清钙、血清磷的比较

组别	治疗组(n=36)		对照组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血清钙(mmol/L)	2.15±1.14	2.22±1.24*	2.17±1.05	1.85±1.17△
血清磷(mmol/L)	1.11±0.98	1.09±0.84	1.07±0.99	1.31±0.64**△

注:*指同期 2 组间比较: $P < 0.05$; △指与本组治疗前比较 $P < 0.05$ 。

2.4 中医症候方面 治疗组通过3个月的中药干预在腰背酸痛、面部潮红、五心烦热、失眠多梦症候方面均有明显改善,且优于对照组。症候比较中治疗组腰背酸痛和面部潮红与对对照组比较改善显著。见表4。

表4 2组中医证候积分比较

组别	治疗组(n=36)		对照组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰背酸痛	4.58±2.14	2.22±1.96**△△	4.60±2.19	4.73±2.15
面部潮红	5.62±2.62	2.44±2.16**△△	5.50±2.25	5.88±2.42
五心烦热	3.08±1.90	1.98±0.93*△	2.85±1.76	2.97±1.21
失眠多梦	2.50±1.51	1.94±1.17*△	2.51±1.53	2.65±1.65

注:*指同期2组间比较:P<0.05;**指同期2组间比较:P<0.01;△指与本组治疗前比较P<0.05。

3 讨论

纵观中医历代文献典籍,虽然未循迹系统性红斑狼疮的病名记载,但根据其症状特点,可见归属于“阴阳毒”“痹证”“瘟毒发斑”“鬼脸疮”“血风疮”“面游风”“蝴蝶斑”“日晒疮”等范畴。临床上SLE患者往往病情复杂、症情多样,我科由陈湘君教授带领研究团队经数十年临床实践归纳其病机为在肝肾精血不足、邪火内生的基础上,外感风湿温热等邪气,内外相合,化生热毒,侵袭脏腑经络而见虚实夹杂,变证百出^[3]。

根据以上SLE发病的理论基础和长期的临床经验,我科确立了养阴解毒为基本治则的复方自身清(现更名为滋肾青芪颗粒),全方以生地黄、山茱萸、制首乌为君药以滋补肝肾,臣以青蒿、黄芪、白术之属以健脾益气、清热解毒,使扶正固表、腠理充实,正气得以卫外而邪不得入,热毒得以驱之;再佐以蛇舌草、丹皮之属以清解热毒、凉血散瘀,领已入之邪外出营血;而生甘草一味调和诸药,共奏滋阴解毒之功。我科前期研究发现通过本方治疗后,SLE的炎症反应指标、狼疮活动度、淋巴细胞功能方面均得到理想的控制^[3-5]。且本研究组在2010-2012年期间,观察滋肾青芪颗粒对服用糖皮质激素的SLE患者的腰椎骨密度有显著改善^[2]。由于糖皮质激素性骨质疏松在发病年龄和病因病机上与老年性骨质疏松的不同,治疗上不能仅从肾论治,更应从滋补肝肾之阴,解毒活血入手^[6],而滋肾青芪颗粒正是以滋阴补肾、清热解毒为治则,因此治疗后SLE患者的腰背酸痛、面部潮红显著改善,且失眠多梦、五心烦热等心肝阴虚火旺之候也得到了缓解。

在前期研究基础上本试验通过对骨代谢及血钙磷水平进一步研究发现其改善骨流失的可能机理。

从对照组治疗前后实验室指标分析,糖皮质激素进入体内3个月,可以显著促进骨吸收并抑制骨形成从而导致患者骨量的流失。而治疗组通过滋肾青芪颗粒的干预,虽然糖皮质激素对骨吸收促进方面没有得到明显的改善,2组的异常骨吸收均没有显著改善;但治疗后中药组在骨生成方面的促进作用较对照组有显著差异,中药治疗组的骨钙素显著高于对照组,没有被糖皮质激素所抑制,故可以推断滋肾青芪颗粒可以控制糖皮质激素对骨形成的抑制作用。而且,通过进一步血钙磷的水平的观察可见通过滋肾青芪颗粒的治疗,治疗组的血钙水平显著高于对照组,因此推断中药可以调节肠道或肾脏对血钙磷的吸收,虽然糖皮质激素在对照组中显示其可导致血钙磷水平的下降,但治疗组的结果显示通过滋肾青芪颗粒的干预,血钙磷的吸收没有被抑制,甚至稍高于治疗前。

从中医理论分析,SLE控制病情所用的糖皮质激素为攻伐之剂,使用后往往出现口干咽燥、失眠烦热等阴虚阳亢之象,故可推断长期或大剂量使用糖皮质激素可使患者肝肾之阴日亏,阴不潜阳而化火,从而加重热毒内扰,耗精伤血,终至精血亏虚,筋骨失以濡养,导致骨痹发生^[6]。通过滋肾青芪颗粒治疗,其滋补肝肾、养阴填精,使患者骨形成得到促进,而同时通过健脾益气、解毒活血之剂又调节肠道和肾脏对钙磷的吸收作用。但因SLE是多因素参与影响疾病的进展,其导致骨代谢异常的原因复杂,中药对钙磷代谢的调节及骨转化的影响还需更深入研究才可能得以明晰,其确切机制还需要进一步深入研究。

参考文献

[1] Levy A, Chen R. Myoclonus: Pathophysiology and Treatment Options [J]. Curr Treat Options Neurol, 2016, 18(5): 21.

[2] 樊雪梅. 长期服用糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮对患者骨量的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(28): 167-168.

[3] 顾军花, 陈湘君, 苏励. 复方“自身清”对活动性SLE患者T细胞亚群的作用[J]. 浙江中医学院学报, 2001, 25(3): 26-27.

[4] 顾军花, 陈湘君. 复方“自身清”抗炎作用的机制研究[J]. 河南中医, 2004, 24(6): 21-23.

[5] Zhong-lidan, Gu-junhua, Chen-Xiangjun. Chinese Herbal Medicine (Zi Shen Qing) for Mild-to-Moderate Systemic Lupus Erythematosus: A Pilot Prospective, Single-Blinded, Randomized Controlled Study [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2013, Article ID327245, 10pages.

[6] 陈晓云, 顾军花. 陈湘君教授治疗骨质疏松症经验[J]. 山东中医杂志, 2015, 4(34): 296-297.