

红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素治疗 系统性红斑狼疮的效果

董玉山¹ 谢晓辉² 王志文³ 王 义⁴ 杜晨光 丁培杰 徐丁洁 赵姣姣

(1 华北理工大学中医学院,唐山,063100; 2 开滦集团(有限)责任公司唐家庄医院预防保健科,唐山,063100; 3 华北理工大学附属医院中西医结合风湿免疫科,唐山,063100; 4 唐山开滦总医院马家沟医院内科,唐山,063100)

摘要 目的:研究红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)的效果。方法:选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月华北理工大学附属医院收治的 SLE 患者 86 例,随机分为观察组和对照组,每组 43 例,均属阴虚内热型。对照组采用糖皮质激素治疗,使用糖皮质激素无效者再予环磷酰胺治疗,治疗 3 个月。观察组在对照组治疗基础上,加用自拟红斑狼疮 I 号方治疗。观察治疗前,治疗 4、8、12 周后 2 组患者 SLEDAI 评分、临床疗效、糖皮质激素和环磷酰胺用药量及患者抑郁、焦虑情况。结果:治疗后,观察组总有效率为 74.42% 明显高于对照组 51.17%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗前、治疗 4 周、8 周后 SLEDAI 评分均下降,但 2 组下降程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,观察组下降程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组醋酸泼尼松日平均用量和环磷酰胺使用总量均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组 SDS 和 SAS 评分均明显下降,下降程度均较对照组显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素治疗 SLE,临床疗效显著,可显著降低糖皮质激素和环磷酰胺的使用量,并可改善患者的抑郁、焦虑状态,更有利于 SLE 患者病情控制。

关键词 系统性红斑狼疮;红斑狼疮 I 号方;糖皮质激素;临床疗效

Effect of Lupus Erythematosus I with Glucocorticoid in Treating Systemic Lupus Erythematosus

Dong Yushan¹, Xie Xiaohui², Wang Zhiwen³, Wang Yi⁴, Du Chenguang¹, Ding Peijie¹, Xu Dingjie¹, Zhao Jiaojiao¹

(1 TCM College of North China University of Science and Technology, Tangshan 063100, China; 2 Preventive Health Section, Kailuan Group (Limited) Liability Corporation Hospital, Tangshan 063100, China; 3 Department of Rheumatology of Combined Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063100, China; 4 Internal Medicine Department, Tangshan General Hospital of Majiagou Kailuan Hospital, Tangshan 063100, China)

Abstract Objective: To study the effect of lupus erythematosus I with glucocorticoid in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** A total of 86 patients with SLE of yin deficiency and internal heat pattern who were admitted and treated in Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from January 2014 to December 2016 were selected and randomly divided into treatment group and control group, with 43 patients in each group. The patients of control group were treated by glucocorticoid therapy. The patients that glucocorticoid was invalid were treated by cyclophosphamide and the treatment continued for 3 months. Based on conventional treatment, the patients of treatment group were treated by lupus erythematosus I. The SLEDAI score, clinical curative effect, glucocorticoid, cyclophosphamide dose, the depression and anxiety of two groups were observed before treatment, after 4, 8 and 12 weeks treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate of the patients in the treatment group was 74.42%, which was significantly higher than 51.17% of control group, and the difference was statistically significant ($P = 0.027$). The SLEDAI score of two groups was decreased before treatment and after 4 weeks, 8 weeks treatment, and without significant difference between two groups ($P = 0.066, 0.053$); After 12 weeks treatment, the treatment group was decreased significantly than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P = 0.033$). The prednisone acetate average dosage and cyclophosphamide dosage of treatment group were significantly lower than that of control group ($P = 0.024, 0.009$); SDS and SAS scores of treatment group were significantly decreased, and the degree of decline was more significant than that of the control group. And the difference was statistically significant ($P = 0.039, 0.042$). **Conclusion:** Curative effect of lupus erythematosus I with glucocorticoid treatment of SLE is significant, which can significantly reduce the usage of glucocorticoid and cyclophosphamide and can improve the patient's state of depression, anxiety. It is more conducive to control SLE patients.

Key Words Systemic lupus erythematosus; Lupus erythematosus I; Glucocorticoids; Clinical curative effect

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.024

基金项目:河北省中医药管理局项目(2014184);河北省中医药管理局项目(2015160)

作者简介:董玉山(1965.07—),男,研究生,中医师,副主任,研究方向:中医学,E-mail:bfr7375788@163.com

系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 是多种因素导致的自身免疫性疾病, 临床表现繁杂, 病情发展迅速, 缠绵不愈, 缓解期和急性发作期常交替出现, 并累及多个系统和器官发生病变^[1-2], 给患者生命和生活均带来严重影响。临床上多采用糖皮质激素和环磷酰胺进行治疗, 2 者对症状的缓解和稳定病情起了重要作用, 但长期大量应用环磷酰胺所造成的肝毒性和性腺损伤等不良反应, 糖皮质激素导致的感染、血糖、血压升高等不良反应, 已成为 SLE 患者远期死亡的罪魁祸首^[3-6]。故临床安全有效的中药治疗药物亟需使用。前期对中医药防治 SLE 临床用药规律的数据挖掘研究, 经我们科学筛选和合理配方, 基于本虚标实的病理特点, 以“瘀”为主体进行辨证, 以活血化瘀为主, 兼清热补虚为法而立红斑狼疮 I 号方, 临床应用效果显著, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月华北理工大学附属医院收治的 SLE 患者 86 例, 随机分为观察组和对照组, 每组 43 例。2 组患者在性别、年龄、病程等基本资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.2 纳入标准 1) 符合美国风湿病学会 (ACR) 在 1997 年修订的 SLE 分类标准中 4 项或以上者^[7]; 2) 符合中医关于阴虚内热型系统性红斑狼疮诊断标准 (《中药新药临床研究指导原则》)^[8]; 3) SLEDAI 积分 5~14 分; 4) 25~50 岁; 5) 中医证候评分 ≤ 40 分者; 6) 签署知情同意书者。

1.3 排除标准 1) 存在非系统性红斑狼疮导致的各系统靶器官严重病变、精神病、肿瘤等疾病者; 2) 近 1 个月内合并使用糖皮质激素、环磷酰胺以外的其他免疫抑制剂者; 3) 按 2003 年 ISN/RPS 肾活检病理分型标准为 VI 型或慢性肾病 V 期的患者; 4) 不耐受本研究用药者; 5) 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 治疗方法 对照组以正规糖皮质激素治疗。醋酸泼尼松片 (山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司生产, 国药准字 H20033023) 初始量: 初诊者按

SLEDAI 积分判定。轻度 $0.5\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 中度 $1\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 已确诊者继续服用原用量。病情好转 2 周后开始减量, 日服用量 $>30\text{ mg}$ 者, 减 $5\text{ mg}/\text{周}$, $<30\text{ mg}$ 者, 减 $2.5\text{ mg}/\text{周}$, 直至维持量约 $5\sim15\text{ mg}/\text{d}$, 疗程 12 周。单独使用糖皮质激素无效者给予环磷酰胺 (山西普德药业有限公司, 国药准字 H14023686, 规格: 0.2 g) 400 mg , iv。每 2 周 1 次, 连续治疗 12 周, 然后改为每 4 周 1 次, 连续治疗 3 个月。观察组在上述对照组治疗方案的基础上再予红斑狼疮 I 号方, 基本方: 生地黄、防风、百合、青蒿各 10 g ; 赤芍、丹参、黄芪各 20 g 。连续治疗 3 个月。

1.5 观察指标 观察 2 组患者治疗前后临床症状、SLEDAI 评分、抑郁 (SDS) 和焦虑 (SAS) 评分。

1.6 疗效判定标准 临床缓解: 临床症状和体征消失或基本消失, 证候积分减少 95% 及以上; 显效: 临床症状和体征改善, 证候积分减少 70% 及以上; 有效: 临床症状和体征好转, 证候积分减少 30% 及以上; 无效: 临床症状和体征均无改善, 甚至加重, 证候积分减少小于 30%。SLEDAI 评分: 以 2000 年修订的 SLEDAI 评分标准进行判定, $0\sim4$ 分为基本无活动; $5\sim9$ 分为轻度活动; $10\sim14$ 分为中度活动; 15 分及以上为重度活动。抑郁 (SDS) 和焦虑 (SAS) 评分判定: 以汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 进行评定^[9]。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计对数据进行统计学分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用重复设计的方差分析, 技术资料采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 治疗后, 观察组总有效率为 74.42%, 对照组为 51.17%, 观察组的临床疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 2 组治疗前、治疗 4、8、12 周后 SLEDAI 评分比较 2 组治疗前、治疗 8 周后 SLEDAI 评分均明显下降, 但 2 组差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 周后, 观察组 SLEDAI 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组基本资料情况比较

组别	男/女	年龄 (岁)	病程 (d)	病情轻度 (例)	病情中度 (例)	SLEDAI 评分 (分)	中医证候积分 (分)
观察组 ($n=43$)	3/40	30.2 ± 5.6	41.4 ± 3.1	19	24	9.84 ± 3.26	23.21 ± 1.73
对照组 ($n=43$)	2/41	31.8 ± 6.2	42.3 ± 2.7	20	23	9.46 ± 3.58	24.09 ± 1.36
P	0.057	0.063	0.062	0.051	0.069	0.084	0.073

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

表 2 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	临床缓解	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=43)	0(0)	18(41.86)	14(32.56)	11(25.58)	32(74.42)
对照组(n=43)	0(0)	12(27.91)	10(23.26)	21(48.83)	22(51.17)

表 3 2 组治疗前、治疗 4、8、12 周后 SLEDAI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SLEDAI 评分			
	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 12 周后
观察组(n=43)	9.84 ± 3.26	8.29 ± 2.61	5.34 ± 2.06 *	4.63 ± 1.17 * [△]
对照组(n=43)	9.46 ± 3.58	8.49 ± 3.04	6.48 ± 2.57 *	5.42 ± 1.70 *

注:组内比较,* $P < 0.05$,组间比较,[△] $P < 0.05$

2.3 2 组醋酸泼尼松日平均用量和环磷酰胺使用总量比较 观察组醋酸泼尼松日平均用量和环磷酰胺使用总量均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素治疗 SLE,效果更显著,可明显降低醋酸泼尼松和环磷酰胺的用量。

表 4 2 组醋酸泼尼松日用量和环磷酰胺使用总量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	醋酸泼尼松日平均用量(mg)	环磷酰胺使用总量(mg/kg)
观察组(n=43)	9.12 ± 1.46	148.27 ± 2.87
对照组(n=43)	21.59 ± 1.84	1235.26 ± 28.49

2.4 2 组抑郁(SDS)和焦虑(SAS)情况比较 经治疗后,观察组 SDS 和 SAS 评分均明显下降,下降程度均较对照组显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 5 2 组抑郁(SDS)和焦虑(SAS)情况比较

组别	SDS		SAS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=43)	59.26 ± 5.82	37.26 ± 3.48 * [△]	58.49 ± 4.82	36.25 ± 2.74 * [△]
对照组(n=43)	58.27 ± 6.23	45.20 ± 2.29	56.51 ± 4.21	42.34 ± 3.91

注:组内比较,* $P < 0.05$,组间比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,SLE 患者体内自身抗原会明显增加,T、B 淋巴细胞发生异常,或被激活、或增殖,导致体内产生大量抗体,特别是抗非多肽抗体,如抗双链 DNA 抗体,同时造成大量免疫复合物沉积,进而引发病变。目前发病机理不明,有研究表明该病与遗传、感染、内分泌等因素相关,且呈逐年上升趋势^[10-11]。但无论任何诱发因素,SLE 患者表现为 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞被活化,体内生成大量抗体和免疫复合物,导致皮肤、关节、肾脏等器官和组织发生病变。现代医学尚不能对其根治,只能控制和缓解病情。相关资料显示,其 10 年存活率达 84%^[12]。

有研究显示,系统性红斑狼疮患者外周血淋巴

细胞亚群比例失调及功能异常,与 SLE 的发生与发展密切相关。其中外周血 CD3⁺CD8⁺TS 细胞高于正常值水平,CD3⁺CD4⁺Th 细胞显著减少,则 Th/Ts 比值降低,而 CD3-CD19⁺B 细胞水平显著升高,CD3⁺CD4⁺Th 细胞显著下降,则表明 SLE 患者体内 T 细胞亚群、B 细胞和 NK 细胞平衡失调^[13]。故治疗 SLE 应将调节外周血淋巴细胞亚群平衡为主要手段。补体系统具有溶病毒、溶细胞、溶菌等调节免疫功能,同时可清除免疫复合物和炎性反应递质。SLE 患者组织损伤多因免疫复合物型变态反应,因变态反应导致补体系统被激活,患者血清中补体含量显著减少,造成免疫复合物和凋亡细胞清除减少,易诱发 SLE^[14],则调节补体系统显得同等重要。从中医角度来看,系统性红斑狼疮无具体的病名,根据其临床表现,可归属为“阴阳毒”“温毒发斑”“痹病”“旧晒疮”“蝶疮流注”等范畴。SLE 为正虚邪实之证,发病病机以先天不足、肾阴亏耗、阴血不足为本,毒、热、瘀为标,其病理基础以虚、热、瘀为要。瘀热既是 SLE 发病过程中的病理产物,又是变证丛生、加重、加快病情发展的病理因素,瘀热病机是 SLE 的重要病机之一,瘀热证贯穿 SLE 病程始终^[15]。

红斑狼疮 I 号方以生地黄、赤芍、丹参、防风、百合、青蒿和黄芪 7 味药材组成。具有活血化瘀、清热补虚的作用。方中生地黄清热凉血,养阴生津;入肾经滋阴降火、养阴津而泄伏热,为方中君药;对肾上腺皮质激素阴虚证有显著影响,对细胞免疫功能的调节作用是双向的,可明显提高淋巴细胞 DNA 和蛋白质的合成,增强活 IL-2 的产生,同时可保护因使用免疫抑制剂和激素而免疫抑制的机体^[16];赤芍清热凉血、活血化瘀,主治温毒发斑;丹参活血祛瘀、养血安神、凉血,与赤芍合用,活血祛瘀,滋阴功著,亦为君药。2 者与生地黄配伍,活血祛瘀、清热凉血、滋阴作用更强。防风祛风解表,胜湿止痛。百合养阴润肺,清心安神,为方中臣药。加强君药滋阴、清热止痛作用。青蒿清热透邪,青蒿的提取物青蒿素可使低下的淋巴细胞转换率升高,起到提高免疫力的作用^[17]。黄芪益气固表,利水消肿、托疮生肌,可使细胞表面黏附分子高表达,使淋巴细胞与内皮细胞的黏附作用增强,从而增强免疫作用^[18-19],2 者为方中佐使药。诸药合用,充分发挥活血祛瘀、滋阴清热之功效。

糖皮质激素和环磷酰胺作为临床治疗 SLE 首选药物,长期应用不良反应较严重,且研究显示联合

应用可明显降低患者的寿命,15%患者会在发病的5年内死亡^[20]。研究表明中医药治疗 SLE 效果显著,可降低西药用量,减少西药的不良反应^[21]。本研究以红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素治疗 SLE,醋酸泼尼松和环磷酰胺的用量均显著下降,与文献研究一致。且红斑狼疮 I 号方与糖皮质激素联合治疗,可显著提高治疗效果和 SLEDAI 评分,说明其对 SLE 治疗对证。同时,对患者抑郁和焦虑进行观察,发现该方含有的药味组成,可显著改善患者的抑郁、焦虑状态,在一定程度上,对疾病治疗起到了辅助作用。

可见,SLE 采用红斑狼疮 I 号方联合糖皮质激素联合治疗,疗效显著,减少西药的使用量,增加临床应用安全性,充分体现了中医药临床应用的优势。

参考文献

- [1]陈薇薇,苏晓,高龙,等. 中药组方调节阴虚内热型系统性红斑狼疮 Th1/Th2 平衡的临床研究[J]. 江苏中医药,2014,46(4):30-32.
- [2]刘欢. 狼疮性肾炎的临床诊断与治疗新进展[J]. 疑难病杂志,2013,12(11):898-901.
- [3]张洪峰,肖卫国,侯平. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2011,4(31):476-479.
- [4]田新玮,游碧荣,陈昶,等. 益气利阴活血方联合醋酸泼尼松治疗系统性红斑狼疮 58 例[J]. 陕西中医,2016,37(12):1628-1629.
- [5]沈思钰,朱培元. 系统性红斑狼疮诊断标准的探讨与分析[J]. 中国医师杂志,2016,18(2):317-320.
- [6]苏晓,陈薇薇,杨旭鸣,等. 复方生地合剂联合西药治疗系统性红斑狼疮阴虚内热型 33 例临床观察[J]. 中医杂志,2015,56(14):1212-1215.
- [7]栗占国,唐福林. 凯利风湿病学[M]. 8 版. 北京:北京大学医学出版社,2011:1341-1350.

(上接第 2366 页)

- [7]张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:567-583.
- [8]杨用. 盆腔炎症性疾病与女性不孕不育的相关性分析[J]. 中外女性健康研究,2016,24(2):30-31.
- [9]乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:246-252.
- [10]高琴,张丹丹. 慢性盆腔炎对女性性功能的影响分析[J]. 中国性科学,2016,25(6):66-69.
- [11]张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:317-323.
- [12]李健. 盆腔炎症性疾病远期后遗症的文献研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(5):146-148.
- [13]窦海燕,潘秀兰,车向郁,等. 中药治疗慢性盆腔炎 100 例临床分析[J]. 中国实用医药,2009,4(8):171.
- [14]陈丹,邝国超,何庭槐丹黄祛瘀胶囊治疗慢性盆腔炎包块 35

- [8]国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:112,115.
- [9]栗占国. 类风湿关节炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:270.
- [10]许化恒. 外周血中 Th17、Th1、IL-23 及 IFN- γ 在老年系统性红斑狼疮患者中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2014,6(16):4553-4554.
- [11]Shinsuke N, Hiroshi I. Overexpression of Epstein-Barr virus-induced gene 3 protein (EBI3) in MRL/lpr mice suppresses their lupus nephritis by activating regulatory T cells[J]. Autoimmunity, 2013, 46(7):446-454.
- [12]赵浩,王丹,薛鸾,等. 滋阴清热法治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮临床疗效观察[J]. 四川中医,2016,34(12):96-99.
- [13]高弼虎,刘盼盼,于铁,等. 青蒿鳖甲汤治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮疗效及对 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(3):322-324.
- [14]俞晓洁,潘立勇,陈永健. 系统性红斑狼疮患者血清补体 C3 和 C4 水平及相关因素探讨[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(10):2511-2513.
- [15]朱震,张世勤,汪悦. 从瘀热论治系统性红斑狼疮[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(6):501-504.
- [16]崔瑛. 地黄多糖药理研究进展[J]. 中国自然医学杂志,2000,2(3):186-188.
- [17]舒贝,马行一. 青蒿素及其衍生物的免疫调节作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,8(3):92-94.
- [18]刘印华,赵志强,李树义,等. 黄芪多糖对免疫功能影响的体内实验研究[J]. 河北医药,2015,16(4):213-215.
- [19]黄志远,黄家涛. 黄芪多糖对气虚小鼠免疫功能的作用研究[J]. 中国当代医药,2014,11(20):567-569.
- [20]王喆. 药物的选择对系统性红斑狼疮病情的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2015,26(10):886-887.
- [21]徐芳. 环磷酰胺结合白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床效果研究[J]. 陕西医学杂志,2015,44(8):1081-1082.

(2017-03-23 收稿 责任编辑:张文婷)

例临床观察[J]. 中医药导报,2013,19(11):100-110.

- [15]王茹茹,刘燕燕,张晓莹. 妇炎康保留灌肠配合左氧氟沙星治疗慢性盆腔炎疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(8):1004-1005.
- [16]谷凤,陶红星. 利湿化瘀法对慢性盆腔炎大鼠血清 TNF- α 、SOD 影响的实验研究[J]. 陕西中医,2011,32(8):1076-1077.
- [17]全蕊. 贾晓航副主任医师治疗慢性盆腔炎经验[J]. 甘肃中医学院学报,2015,32(1):18-20.
- [18]李军,闫颖,于海英. 益气活血法对盆腔炎性疾病大鼠模型的影响[J]. 山西中医,2014,30(2):50-52.
- [19]肖雪,朱鸿秋,谢丹,等. 曾敬光先生辨治盆腔炎性疾病经验总结[J]. 医学信息,2016,29(8):364-365.
- [20]戴月,匡继林,李岚. 谢剑南教授从瘀论治盆腔炎性疾病后遗症经验总结[J]. 中医临床研究,2015,7(11):54-55.

(2016-06-15 收稿 责任编辑:王明)