

白芍总苷治疗系统性红斑狼疮患者的临床疗效 及对免疫功能的影响

杨 夏 李焕平

(内蒙古包钢医院药学部, 包头, 014010)

摘要 目的:探讨白芍总苷(TGP)治疗系统性红斑狼疮(SLE)患者的临床疗效及对免疫功能的影响。方法:选取2015年3月至2018年5月内蒙古包钢医院收治的SLE患者106例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组53例。对照组采用常规治疗方法,观察组在对照组基础上增加白芍总苷(TGP)治疗,2组均连续治疗3个月。比较2组患者治疗后临床疗效、中医症状改善情况及治疗前后SLE疾病活动度指数(SLEDAI)评分、免疫功能,记录治疗期间不良反应发生情况。结果:治疗后观察组总有效率为94.34%,明显高于对照组的79.25%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组患者中医症状积分均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组患者SLEDAI评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后对照组患者全血中 $CD4^+$ 比例及观察组 $CD4^+$ 比例和 $CD4^+/CD8^+$ 均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显高于对照组($P < 0.05$)。2组总不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在常规治疗基础上加用TGP治疗SLE可明显改善患者中医症状,降低疾病活动度,改善患者免疫功能,提高治疗效果,且并未增加不良反应的发生。

关键词 白芍总苷;系统性红斑狼疮;疗效;免疫功能;症状积分;活动指数

Clinical Efficacy of Total Glucosides of Paeony on Systemic Lupus Erythematosus and its Effects on Immune Function

Yang Xia, Li Huanping

(Department of Medicine of Inner Mongolia Baotou Steel Hospital, Baotou 014010, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of total glucosides of paeony (TGP) on systemic lupus erythematosus (SLE) and its effects on immune function. **Methods:** A total of 106 patients with SLE in Inner Mongolia Baotou Steel Hospital from March 2015 to May 2018 were divided into an observation group and a control group according to the random number table method, with 53 cases in each group. The control group received conventional treatment, and the observation group added TGP treatment on the basis of the control group. The clinical efficacy, improvement of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms after treatment, the scores of SLE disease activity index (SLEDAI) and immune function were compared between the 2 groups after 3 months continuous treatment, and the adverse reactions during the treatment were recorded. **Results:** After treatment, the total efficiency rate of the observation group was 94.34%, which was significantly higher than 79.25% of the control group ($P < 0.05$). Compared before treatment, the scores of various TCM symptoms significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The score of SLEDAI significantly decreased after treatment compared with before in the 2 groups ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the ratio of $CD4^+$ in the whole blood of the patients in the control group and the ratio of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group significantly increased ($P < 0.05$), and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The treatment of SLE with application of TGP based on conventional treatment can significantly improve TCM symptoms, reduce disease activity, improve immune function of patients, enhance treatment efficacy. And there is no increase of the incidence of adverse reactions.

Key Words Total glucosides of paeony; Systemic lupus erythematosus; Efficacy; Immune function; Symptom score; Activity index

中图分类号: R284; R593

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.045

基金项目: 医学研究基金项目(2016-10)

作者简介: 杨夏(1984.04—),女,硕士,主管药师,研究方向:药事管理和药品质量控制方法, E-mail: yangxiao@126.com

通信作者: 李焕平(1970.08—),男,硕士,副主任药师,研究方向:药品调剂自动化和用药安全, E-mail: liuxinliang20080808@126.com

系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的、严重危害人类健康的自身免疫性疾病,患者淋巴细胞异常活化,致使体内产生多种尤其是核抗原的自身抗体,免疫炎症反应是其突出表现,可引起多器官多系统功能障碍^[1-2]。糖皮质激素、免疫抑制剂、环磷酰胺等是常用的治疗药物,但长期大量使用不良反应明显,因此,如何在维持疗效的同时减少糖皮质激素等用量是治疗的关键。白芍总苷(TGP)、雷公藤多苷等中药治疗 SLE 也有一定疗效,其中白芍有效成分 TGP 具有多重、双向免疫调节及明显的抗炎作用,用于治疗 SLE 的疗效确切,且可减少糖皮质激素等的用量^[3-4]。本研究旨在探讨 TGP 治疗 SLE 患者的临床疗效及对免疫功能的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2018 年 5 月内蒙古包钢医院收治的 SLE 患者 106 例作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 53 例。观察组中男 5 例,女 48 例;平均年龄(41.5 ± 4.1)岁;平均病程(3.4 ± 1.1)年;对照组中男 3 例,女 50 例;平均年龄(42.7 ± 5.2)岁;平均病程(3.7 ± 1.3)年;2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 诊断标准 均符合中华医学风湿病学分会制定的《系统性红斑狼疮诊治指南(草案)》^[5]中 SLE 诊断标准,且经实验室检查确诊。中医诊断符合《中医内科学》^[6]中相关诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准者;年龄 18~65 岁者;首发者或首次接受治疗者;签署知情同意书者。

1.4 排除标准 合并其他自身免疫性疾病者;严重细菌、真菌感染者;伴有重症狼疮表现如重症狼疮性肾炎、狼疮脑病等者;合并严重心、肝、肾等功能障碍者;妊娠或哺乳期女性等。

1.5 脱落与剔除标准 中途退出研究者;临床资料不全者;失访者等。

1.6 治疗方法 对照组采用常规治疗方法,根据患者年龄、体质量及病情给予泼尼松 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服,病情控制后每周递减 10%;观察组在对照组基础上增加 TGP 治疗,白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,国药准字 H20055058)口服, $0.3 \text{ g}/\text{粒}$, $0.6 \text{ g}/\text{次}$, $3 \text{ 次}/\text{d}$ 。2 组均连续治疗 3 个月。

1.7 观察指标 1)依据《中药新药临床研究指导原则》^[7]相关证候量化评分标准评估 2 组患者治疗前

后中医症状积分,主要包括面部红斑、晨僵、关节疼痛、脱发、烦躁口渴、自汗盗汗 6 项,按症状从轻至重计 1~10 分。2)比较 2 组患者治疗前后 SLE 疾病活动度指数(SLEDAI)评分,该评分共包含 21 项,评分 ≥ 15 分,提示 SLE 处于重度活动状态。3)采集患者治疗前后空腹静脉血 4 mL ,抗凝处理后,采用流式细胞仪测定患者全血中 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ T 淋巴细胞亚群比例,并计算 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 。4)记录并比较 2 组治疗期间不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 依据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(草案)》^[5]评估 2 组患者治疗后临床疗效,临床缓解:治疗后面部红斑、晨僵、关节疼痛完全消失,血常规中白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)检测结果恢复正常;显效:治疗后面部红斑、晨僵、关节疼痛明显好转,血常规中 WBC、PLT 及 Hb 检测结果趋于正常;有效:治疗后面部红斑、晨僵、关节疼痛有所改善,血常规中 WBC 水平下降,PLT 及 Hb 水平升高;无效:未达上述标准。总有效率 = (临床缓解例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,计量资料以表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	临床缓解 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组($n=53$)	16	25	9	3	94.34*
对照组($n=53$)	10	19	13	11	79.25

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 2 组患者中医症状积分比较 与治疗前比较,治疗后 2 组患者各项中医症状积分均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者 SLEDAI 评分比较 治疗前观察组和对照组 SLEDAI 分别为(17.67 ± 3.19)分、(17.05 ± 2.58)分,治疗后分别为(4.33 ± 1.19)分、(6.84 ± 1.87)分,治疗后 2 组患者 SLEDAI 评分均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	面部红斑	晨僵	关节疼痛	脱发	烦躁口渴	自汗盗汗
观察组($n=53$)						
治疗前	7.45 $\pm$ 1.18	8.12 $\pm$ 1.58	8.59 $\pm$ 1.16	7.32 $\pm$ 1.66	8.49 $\pm$ 1.17	6.79 $\pm$ 1.69
治疗后	2.44 $\pm$ 0.94 * Δ	4.53 $\pm$ 1.73 * Δ	3.28 $\pm$ 1.04 * Δ	2.85 $\pm$ 1.07 * Δ	2.29 $\pm$ 1.13 * Δ	2.10 $\pm$ 1.15 * Δ
对照组($n=53$)						
治疗前	7.68 $\pm$ 1.42	8.31 $\pm$ 1.42	8.33 $\pm$ 1.52	7.41 $\pm$ 1.53	8.16 $\pm$ 1.46	6.95 $\pm$ 1.52
治疗后	4.67 $\pm$ 1.36 *	5.28 $\pm$ 1.66 *	5.05 $\pm$ 1.35 *	3.38 $\pm$ 1.14 *	3.95 $\pm$ 1.42 *	3.15 $\pm$ 1.43 *

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

表 3 2 组患者免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组($n=53$)				
治疗前	56.56 $\pm$ 4.33	28.78 $\pm$ 3.75	25.95 $\pm$ 3.29	1.09 $\pm$ 0.44
治疗后	57.12 $\pm$ 5.28	33.57 $\pm$ 4.03 * Δ	25.48 $\pm$ 4.27	1.26 $\pm$ 0.37 * Δ
对照组($n=53$)				
治疗前	57.03 $\pm$ 5.17	28.53 $\pm$ 3.88	26.03 $\pm$ 2.85	1.08 $\pm$ 0.41
治疗后	57.35 $\pm$ 4.96	30.46 $\pm$ 2.94 *	26.16 $\pm$ 4.11	1.12 $\pm$ 0.26

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

2.4 2 组患者免疫功能比较 与治疗前比较,治疗后对照组患者全血中 CD4⁺ 比例及观察组 CD4⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 2 组患者治疗期间不良反应情况比较 治疗期间观察组出现腹泻 4 例,骨质疏松 1 例,食欲下降 2 例,痤疮 2 例,总不良反应发生率为 16.98%;对照组出现骨质疏松 2 例,食欲下降 2 例,痤疮 3 例,肾上腺皮质功能亢进症 1 例,总不良反应发生率为 15.09%;2 组总不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前认为 SLE 的发生可能与遗传、环境、药物、内分泌异常及免疫功能紊乱等因素有关。糖皮质激素、免疫抑制剂等虽可有效治疗 SLE,但长期使用易出现消化道溃疡、感染、血糖/血脂异常等不良反应,患者依从性较差;此外,糖皮质激素使用禁忌证较多,如严重高血压、骨质疏松、活动性消化道溃疡等,也限制了其临床应用^[8-9]。

中医并无 SLE 之称,该病与中医记载“蝶疮流注”相似,多因体质虚弱、禀赋不足,元气亏虚,机体受日光暴晒或风热邪毒侵袭,致使蝶斑疮毒流窜,入侵肌肤、筋骨、关节及各个脏腑,阴阳气血失衡,气滞血瘀,经脉阻隔,血热外溢,血溢脉外致皮肤瘀点、瘀斑,瘀血阻于四肢百骸、五脏六腑,蚀于筋骨则发病,形成不同症状;热伤血络,凝于肌肤则皮肤红斑;热

毒寒化,气阻血瘀,则皮肤见紫斑、网状青斑、固定性盘状紫红斑片等;本病本虚标实、虚实夹杂。治疗应以清热解毒、扶正祛邪为治则,以改善预后,防止复发^[10-11]。TGP 是从白芍根中提取的主要有效成分,有益气止痹通络、敛阴收汗、养血柔肝的功效^[12]。研究表明,TGP 可抑制单核巨噬细胞产生、分泌炎症反应递质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白细胞介素类,有明显的抗炎、镇痛、抗应激、抗肿瘤等作用^[13-14];还可参与某些细胞信号传导通路的调节^[15]。对类风湿性关节炎、SLE 等自身免疫性疾病确有疗效^[16-17]。本研究结果显示,治疗后观察组总有效率明显高于对照组,与治疗前比较,治疗后 2 组患者各项中医症状积分均明显降低,且观察组明显低于对照组;而 2 组总不良反应发生率无明显差异。提示采用 TGP 治疗 SLE 可明显改善患者面部红斑、晨僵、关节疼痛等中医症状,提高治疗效果,且中药的使用并未增加不良反应的发生。但由于 TGP 对胃肠道有一定的刺激,因此观察组腹泻发生率明显增加,停药后症状可自行缓解。SLEDAI 是临床常用的评估 SLE 活动度的指标,敏感性和特异度均较高。本研究中治疗后 2 组患者 SLEDAI 评分均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组。说明采用 TGP 治疗,可降低 SLE 患者疾病活动度。现代药理学研究表明,TGP 可通过多种途径功能性双向调节 T、B 淋巴细胞增殖,且具有浓度依赖性;还可维持辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞(Th/Ts)亚群平衡,多环节、多渠道影响机体免疫反应及炎症反应,有明显的

调节免疫作用^[18-19]。本研究中,与治疗前比较,治疗后对照组患者全血中 CD4⁺ 比例及观察组 CD4⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高,且观察组明显高于对照组。说明采用 TGP 对 SLE 患者免疫功能的改善作用优于常规治疗。

综上所述,在常规治疗基础上加用 TGP 治疗 SLE 可明显改善患者症状,降低疾病活动度,改善患者免疫功能,提高治疗效果,且不增加不良反应,为 SLE 等免疫性疾病的治疗提供了新的选择。

参考文献

- [1] 鱼强,刘岐焕,程范军,等. 血液净化联合 DNA 免疫吸附治疗重症系统性红斑狼疮的效果[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(6):560-562.
- [2] Urowitz M, Gladman DD, Ibañez D, et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66(9):1374-1379.
- [3] 王健,王信,陈琳洁,等. 白芍总苷对系统性红斑狼疮患者外周血 B 细胞内 TLR9 表达的影响[J]. 医药导报,2015,34(5):589-593.
- [4] 王丹,王上上. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的疗效及对 CD11a 表达的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2015,31(11):659-661.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(8):508-513.
- [6] 商宪敏,杨晋翔. 中医内科学[M]. 北京:中国工人出版社,1998:54-55.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:32-33.
- [8] 向守宝,鲁巧云,张彩云. 环磷酰胺联合泼尼松在系统性红斑狼疮治疗中的疗效及安全性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2016,

23(4):400-402.

- [9] 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.
- [10] 武敏,黄传兵,杨小静,等. 中医药治疗系统性红斑狼疮研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(8):65-69.
- [11] 夏嘉,江春春,苏晓,等. 系统性红斑狼疮中医病因病机及辨证分型的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(3):500-502.
- [12] 磨红,陈雅迪. 白芍总苷治疗并发血白细胞减少系统性红斑狼疮患者的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(2):104-107.
- [13] Wang C, Yuan J, Wu H X, et al. Total glucosides of paeony inhibit the inflammatory responses of mice with allergic contact dermatitis by restoring the balanced secretion of pro-/anti-inflammatory cytokines[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2):325-334.
- [14] 唐燕. 白芍总苷脂质体抗肿瘤活性研究及对荷瘤小鼠免疫功能的影响[D]. 泸州:西南医科大学,2015.
- [15] 朱亚利,关风军,安娜,等. 白芍总苷通过下调 TLR4/NF-κB/TGF-β₁ 信号通路改善阿霉素肾病大鼠肾纤维化[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(7):43-46.
- [16] 王小艳,陈星宇,张洪英. 白芍总苷在皮肤科中的应用进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊,2015,14(4):262-264.
- [17] 王海琨. 白芍总苷在风湿免疫性疾病中的临床应用[J]. 中国实用医药,2016,11(10):280-281.
- [18] 刘思佳,李莉,王婧娇,等. 白芍总苷和枸杞治疗 RAU、OLP 患者免疫机制的探讨[J]. 宁夏医科大学学报,2015,37(4):423-425.
- [19] Garabet L, Gilboe IM, Mowinkel MC, et al. Antiphospholipid Antibodies are Associated with Low Levels of Complement C3 and C4 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus[J]. Scand J Immunol, 2016, 84(2):95-99.

(2018-10-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1269 页)

- [13] 冯丽,赵文静,常惟智. 牡蛎的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息,2011,28(1):114-116.
- [14] 黄传君,赵方正,张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志,2017,51(2):93-97.
- [15] 姜南辉. 女贞子的化学成分及药理作用[J]. 河南中医,2015,35(11):2848-2849.
- [16] 过七根. 传统中药早莲草的研究进展[J]. 安徽农业科学,2012,

40(24):12026-12027.

- [17] 冯菲. 知母的药理作用研究进展[J]. 中医临床研究,2017,9(12):133,137.
- [18] 摇刘娟,刘颖. 丹参药理活性成分研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(7):15-17.
- [19] 王兵,王亚新,赵红燕,等. 甘草的主要成分及其药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2013,34(3):215-218.

(2017-11-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)