

· 临床 ·

## 狼疮静联合泼尼松治疗系统性红斑狼疮临床疗效

江雪纯, 钱程亮, 张谨枫, 金实\*, 汪悦\*  
(南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210000)

**[摘要]** **目的:**观察狼疮静治疗系统性红斑狼疮(SLE)的远期临床疗效及作用,并进一步阐述其方剂组成规律,探索并丰富 SLE 中医药治疗体系。**方法:**运用回顾性、多中心试验方法,将 300 例活动性 SLE 患者随机分为治疗组和对照组,各 150 例。治疗组采用激素泼尼松加中药狼疮静联合治疗,对照组采用单纯激素治疗,两组疗程均为 6 个月。观察两组治疗前后 24 h 尿蛋白量、免疫指标、狼疮活动评分的变化以及激素副作用的发生率、半年内的复发情况。**结果:**治疗后,治疗组对 24 h 尿蛋白量、红细胞沉降率(ESR)、血清补体 C4 含量的改善明显优于对照组( $P < 0.05$ ),其余指标的改善程度无显著性差异;治疗组狼疮活动评分较对照组明显降低( $P < 0.05$ );随访中,治疗组的复发率及激素副作用发生率较对照组明显降低( $P < 0.05$ )。**结论:**狼疮静治疗 SLE 远期疗效显著,尤其在调节免疫、有效促进激素撤减、减轻西药的毒副作用、提高治疗效果等方面作用突出。

**[关键词]** 狼疮静; 系统性红斑狼疮; 疗效; 机制; 红细胞沉降率; 血清补体 C4; 24 h 尿蛋白量

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0126-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170126

### Efficacy of Lupus Prescription Combined with Prednison on Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

JIANG Xue-chun, QIAN Cheng-liang, ZHANG Jin-feng, JIN Shi\*, WANG Yue\*

(The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the long-term clinical efficacy of lupus prescription on systemic lupus erythematosus (SLE), and further clarify the composition rules of the prescription, explore and enrich the theory of SLE in traditional Chinese medicine treatment system. **Method:** Retrospective, multi center test method was used, and 300 active SLE patients were randomly divided into treatment group and control group, 150 cases in each group. Patients in treatment group received hormone Prednison + Chinese herbal medicine lupus prescription, while patients in control group only received hormone therapy. The treatment was 6 months for both groups. Both groups were observed for changes of 24 h urine protein quantity, immune index, lupus activity scores before and after treatment, as well as the incidence of adverse effects, and the recurrence of the disease within half an year. **Result:** After treatment, the improvement of 24 h urinary protein, C4 and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in treatment group was significantly better than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the improvement of the other indicators. The lupus activity scores in treatment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of side effects and recurrence rate of the disease in the treatment group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Chinese herbal medicine lupus

**[收稿日期]** 20151209(017)

**[基金项目]** 国家中医药管理局重点学科开放基金项目(BBXK2013101);全国名老中医经验传承项目

**[第一作者]** 江雪纯,在读硕士,从事中医内科学风湿免疫学研究,Tel:15195751702,E-mail:1160907384@qq.com

**[通讯作者]** \*金实,教授,从事风湿免疫、肿瘤及多种疑难杂症的研究,Tel:13851639987,E-mail:jinshijiaoshou@sina.com;

\*汪悦,教授,博士生导师,从事风湿免疫及内分泌疾病的临床与基础研究,Tel:13809023858,E-mail:wangyuephd@126.com

prescription has obvious long-term efficacy in treatment of SLE, especially in regulating immune function, promoting withdrawal of hormone, lessening the side effects of Western medicine and improving the therapeutic effect.

[Key words] lupus prescription; systemic lupus erythematosus; effects; mechanism; erythrocyte sedimentation rate; C4; 24 h urinary protein

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及全身多系统的自身免疫性疾病,目前尚无理想治疗方法。西医激素及免疫抑制剂的大量使用,常导致各种合并症及副作用,使治疗难以继续,近年来临床疗效与基础研究取得较大进展,突出了中医药在治疗本病中的优势所在,临床多提倡中医药参与的综合干预治疗<sup>[1]</sup>。金实教授为江苏省名中医,擅治类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等疑难杂病,认为 SLE 病机关键在于先天禀赋不足,五脏六腑虚损,瘀毒为标,风火痰湿瘀互扰。益肾化毒为治疗大法,狼疮静为常用基本方,此方为具有补肾化毒,活血滋阴清热之功<sup>[2]</sup>,作为江苏省中医院院内制剂(苏药制字 Z04000539),临床使用近 10 年,因此研究其理论构架及疗效分析具有重大意义。前课题组既往临床研究发现狼疮方对 SLE 患者缓解症状、改善生化指标及提高生活质量等方面疗效确切<sup>[3]</sup>;动物实验从病理及作用机制证实其具有免疫调节的作用,可通过调节细胞免疫因子水平的异常来控制病情,并具有一定的抗炎作用<sup>[4]</sup>。本课题收集近 10 年来金实教授指导的门诊及住院病例 300 例,分析资料,通过对这些 SLE 患者进行定期随访,立足于调节免疫、减轻激素副作用、促进激素撤减等方面,旨在观察中药狼疮方治疗系统性红斑狼疮(SLE)的远期临床疗效,并进一步阐述其方剂组成规律,探索并丰富 SLE 中医药治疗体系。

## 1 资料与方法

**1.1 诊断标准** 西医诊断符合 1997 年美国风湿病学会(ACR)修订的分类标准<sup>[5]</sup>,颊部红斑;盘状红斑;光过敏;口腔溃疡;非侵蚀性关节炎;浆膜炎;肾脏病变;神经病变;血液学疾病;抗 ds-DNA 抗体阳性,或抗 Sm 抗体阳性,或抗磷脂抗体阳性;抗核抗体滴度异常。在 11 项中,符合 4 项或 4 项以上者,除感染、肿瘤和其他结缔组织病后,可诊断为 SLE。

**1.2 纳入标准** 符合诊断标准;年龄 14~65 岁;处于轻度或中度活动(4~14 分)的 SLE 患者;住院或门诊单纯西医药治疗或中西医结合治疗 1 年,现阶段尚能回访者;患者签署知情同意书。

**1.3 排除标准** 排除药物性狼疮证候群、结核病等

其他症状相似的疾病者;重叠其他风湿病如类风湿关节炎、干燥综合征等者;合并有心、脑系统等严重疾病者、精神病患者及合并严重感染者;妇女妊娠或哺乳期患者;排除重要脏器慢性衰竭者或功能不全者;治疗过程中因其他疾病或意外死亡的患者;不能顺利回访,记录资料不完整者。

**1.4 一般资料** 选取江苏省中医院、江苏省人民医院及南京中医药大学国医堂、百草堂符合要求患者,除去脱落和失访共计纳入符合研究条件者共 300 例,采取随机数据表法分为对照组和治疗组,各 150 例,对照组男 6 例,女 144 例;年龄 14~65 岁,平均(24.51±13.20)岁;病程 1 月~2 年,平均(9.74±6.30)月;治疗组男 10 例,女 140 例,年龄 16~66 岁,平均(22.87±12.55)岁;病程 2 月~1.5 年,平均(9.62±5.88)月,两组患者性别、年龄、病程等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.5 治疗方法** 对照组首选糖皮质激素泼尼松(佛山制药有限公司,国药准字 H44021207),按激素标准疗程法<sup>[6]</sup>:每日 1 mg·kg<sup>-1</sup>口服,8 周后每周减量 5 mg 至小剂量(隔日 1 mg·kg<sup>-1</sup>)持续 6 个月,然后逐渐减至维持量(隔日 0.4 mg·kg<sup>-1</sup>)。治疗组在单纯西医药治疗组基础上联用中药煎剂(狼疮静),方药组成:地黄 15 g,熟地黄 15 g,山萸肉 10 g,青蒿 10 g,菟丝子 30 g,牡丹皮 10 g,白花蛇舌草 20 g,半枝莲 15 g,泽泻 10 g 等,并随证加减,煎剂口服, bid。两组均以 3 个月为 1 个疗程,连续治疗观察 2 个疗程,然后对随访患者连续跟踪观察半年。

**1.6 观察项目** 活动性指标:24 h 尿蛋白量、免疫学指标。狼疮活动指数评分(SLEDA 评分)参照 1993 年美国、加拿大 SLE 研究中心的 systemic lupus erythematosus disease activity index(SLEDAI)系统性红斑狼疮活动性标准<sup>[7]</sup>,①癫痫发作,器质性脑病, SLE 视网膜病变,颅神经异常,脉管炎(8 分),②两个以上关节痛和炎性体征,肌炎,管型尿,血尿 > 5RBC/HP,蛋白尿 > 0.5 g/24 h,脓尿 > 5 个(4 分),③脱发,新出现皮疹、黏膜溃疡、胸膜炎(2 分),④发热 > 38 ℃,血小板降低 < 100 × 10<sup>9</sup> 个/L,白细胞减少 < 3 × 10<sup>9</sup> 个/L(1 分)。0~4 分基本无活动,5~9

分轻度活动, 10 ~ 14 分中度活动, 15 分重度活动。治疗半年内随访各组的复发情况。随访激素副作用的发生率。

**1.7 疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》。临床痊愈: 中医临床症状体征消失或基本消失, 证候积分减少  $\geq 95\%$ ; 显效: 中医临床症状体征明显改善, 证候积分减少  $\geq 70\%$ ; 有效: 中医临床症状体征均有好转, 证候积分减少  $\geq 30\%$ ; 无效: 中医临床症状体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少  $< 30\%$  [8]。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 统计软件, 采用配对  $t$  检验比较组内前后差异, 成组  $t$  检验比较组间差异, 两组治疗前后变化呈正态分布的采用  $t$  检验, 非正态分布的采用秩和检验, 计量结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者疗效比较** 治疗组患者临床总有效率为 88.7%, 优于对照组的 67.3% ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组患者活动性指标比较**

**2.2.1 24 h 尿蛋白定量** 两组 24 h 尿蛋白均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 治疗后治疗组明显低于对照

表 3 两组患者免疫学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 150$ )

Table 3 Comparison of immunology indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 150$ )

组别	时间	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>	C3/mg·L <sup>-1</sup>	C4/mg·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	68.41 ± 36.15	22.02 ± 27.27	0.63 ± 0.91	0.17 ± 0.49
	治疗后	35.14 ± 20.36 <sup>1,2)</sup>	11.18 ± 19.10 <sup>1)</sup>	1.34 ± 0.34 <sup>1)</sup>	0.42 ± 0.41 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	64.91 ± 36.41	26.39 ± 28.88	0.68 ± 0.88	0.13 ± 0.54
	治疗后	22.30 ± 15.52 <sup>1,2)</sup>	11.22 ± 11.75 <sup>1)</sup>	1.66 ± 0.28 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.35 <sup>1,2)</sup>

**2.3 两组患者 SLE 活动评分比较** 治疗后治疗组 SLEDAI 评分明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 治疗组 SLEDAI 积分差大于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者 SLEDAL 积分的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 150$ )

Table 4 Comparison of SLEDAL score between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 150$ )

组别	治疗前 SLEDAI 积分	治疗后 LEDAI 积分	两次的积分差
对照	9.24 ± 3.95	4.64 ± 3.03 <sup>1)</sup>	5.62 ± 3.66 <sup>1)</sup>
治疗	9.80 ± 3.02	5.85 ± 3.85 <sup>1,2)</sup>	3.45 ± 2.68 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者半年内复发情况** 两组复发情况, 对照组优于治疗组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.5 两组患者强的松副作用比较** 治疗组副作用发生率较西医组明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

## 3 讨论

中医认为 SLE 的病机为风寒湿邪乘于营血, 血

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	59	49	67.3
治疗	71	62	17	88.7 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 5, 6 同)。

组 ( $P < 0.05$ ), 说明治疗组治疗降低 24 h 尿蛋白优于对照组。见表 2。

表 2 两组患者 24 h 尿蛋白量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 150$ )

Table 2 Comparison of 24 h urine protein between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 150$ )

组别	时间	24 h 尿蛋白定量/g
对照	治疗前	1.56 ± 2.26
	治疗后	0.53 ± 0.48 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	1.35 ± 1.92
	治疗后	0.27 ± 0.16 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与西医组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 3, 4 同)。

**2.2.2 免疫学指标** 与治疗前比较, 治疗后两组红细胞沉降率 (ESR), C-反应蛋白 (CRP) 明显降低 ( $P < 0.05$ ), 血清补体 C4, C3 明显增加 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组 ESR 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), C4 明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 5 两组患者半年内复发情况比较 ( $n = 150$ )

Table 5 Comparison of recurrence rate within half an year between two groups ( $n = 150$ )

组别	激素减至 30 mg 时	激素减至 15 mg 时	激素减至 10 mg 时
对照	15	8	7
治疗	3 <sup>1)</sup>	6	4 <sup>1)</sup>

表 6 两组患者强的松副作用发生情况比较 ( $n = 150$ )

Table 6 Comparison of side effects of Prednison between two groups ( $n = 150$ )

组别	面色潮红	发热	心烦易怒
对照	139(93.1)	97(65.5)	103(69.1)
治疗	93(62.2) <sup>1)</sup>	57(38.4) <sup>1)</sup>	49(33.2) <sup>1)</sup>

脉凝滞, 久瘀化热, 外发于皮肤引起红斑, 内袭脏腑导致心肾虚亏<sup>[9]</sup>。金实教授根据其病机特点创立了以补肾化毒为大法的狼疮静, 方中以地黄、熟地黄

补肾养阴为君,臣以山萸肉、菟丝子固本培元,青蒿、牡丹皮清热凉血,佐以白花蛇舌草、半枝莲、泽泻清热解毒利湿,更添清热养阴、清化瘀毒之功,全方标本同治、通补并行,共奏补肾化毒之功。本研究采用多中心、随机对照的方法,对病案资料进行了回顾性统计研究,对中药狼疮方的远期疗效进行了观察,发现其临床疗效优于单纯西药治疗,特别在激素撤减时有效减少了病情反复及激素依赖的发生。

**3.1 狼疮静有良好的控制病情,调节免疫的作用** 研究证实,中药对狼疮性肾炎水肿、炎症、蛋白尿等病理变化和症状的控制上,存在着类似或相近激素及免疫抑制剂的作用<sup>[10]</sup>。在本研究中,中药结合西药后在调节免疫、控制病情活动性方面明显优于单纯西药组。著名风湿病专家张乃峥<sup>[11]</sup>亦认为,在西药抑制免疫功能的同时,加用中药调整,有利于元气和免疫功能的恢复,减少病情的活动和反跳。

**3.2 狼疮静能有效地促进激素的撤减** 系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,西医多采用激素及免疫抑制剂等治疗,长期服用易导致双重感染、肝肾功能受损等副作用<sup>[12]</sup>。实验研究表明狼疮静可促进肾上腺皮质分泌激素,与西药激素的药理作用相类似,使人体对外源性激素的需求逐渐减少,从而达到激素用量逐渐减少的目的<sup>[13]</sup>。在本研究中,在有序撤减激素用量的同时,增加中医治疗的干预力度,可促进病情的愈合,减轻因激素撤减产生的症状,以保证激素的顺利撤减。

**3.3 狼疮静能较好地改善狼疮患者的症状,减轻西药的副作用** 中医认为外源糖皮质激素属阳热之品,相当于“壮火”<sup>[14]</sup>,而“壮火食气”,长期大量使用激素,可出现手足心热,多汗,口干烦躁等阴虚火旺、气津亏耗之象,日久可致脾肾两虚<sup>[15]</sup>。金实教授认为应以中药辨证施治为主,发挥中医药扶正固本、调肝健脾的优势,以改善长期服用糖皮质激素带来的毒副作用和合并症,减轻激素及免疫抑制剂对胃肠道的刺激、减少对骨髓和性腺的抑制和药源性柯兴氏综合征的发生<sup>[2]</sup>。在本研究中,治疗组的 SLEDAI 积分以及激素副作用发生率皆明显低于对照组,说明狼疮静在改善狼疮患者症状和减轻西药副作用方面具有明显优势。

**3.4 狼疮静能健脾和胃,提高治疗效果及生存质量** 系统性红斑狼疮具有病程迁延和反复发作的特点,需要长期服药,而西药以及某些苦寒类中药,久服易伤脾胃,不利于药物的吸收,影响患者服药的依从性。脾胃为后天之本,气血生化之源,金实教授在

临证辨治中强调要时时固护脾胃,尽量选用平和之品,而不用虎狼之辈,尤其重视脾胃功能的强健与患者生存质量,亦是“补后天以壮先天”之意。在本研究中,300 例 SLE 患者合并脾胃病的发生率在 45% ~ 56%,并且随着病程的延长,发病率会随之升高。在临床显效率方面,治疗组的总有效率明显高于对照组,说明狼疮静能明显提高治疗效果。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 于佐文. 金实教授系统性红斑狼疮证治经验探讨[D]. 南京:南京中医药大学,2001.
- [3] 朱方石,姚华. 金实教授系统性红斑狼疮证治探析[J]. 辽宁中医杂志,2000,27(9):397-398.
- [4] 刘喜德,金实. 狼疮静颗粒对活动性、系统性红斑狼疮患者血清可溶性白介素-2 受体、肿瘤坏死因子的影响[J]. 中医杂志,2002,44(5):76-77.
- [5] Hochberg M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997,40(8):1725.
- [6] 蒋明,朱立平,林孝义. 风湿病学[M]. 北京:科学出版社,1998:1044-1045.
- [7] Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE [J]. Arthritis Rheum, 1992,35(6):630-640.
- [8] 张丰强,李岩,李晓,等. 现代中药临床手册[M]. 上海:上海科学普及出版社,1994:56-57.
- [9] Lau C S, Mok C C. 系统性红斑狼疮的发病机制[M]. 北京:华夏出版社,2004:872-874.
- [10] 刘德喜,金实. 狼疮静颗粒对狼疮性 BXS 小鼠外周血 CD4、CD8、CD19 细胞的影响[J]. 中医杂志,2003,44(9):698-699.
- [11] 张乃峥. 中西医结合对系统性红斑狼疮的诊断和治疗探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(12):883-885.
- [12] 吴斌. 糖皮质激素副作用的中医药研究进展[J]. 时珍国医国药,2010,21(3):720-721.
- [13] 张金良,王宪波,曾辉. 从中医学角度谈糖皮质激素副作用的药理机制[J]. 北京中医药,2010,29(4):276-277.
- [14] 沈时谋. 中医药减轻糖皮质激素副作用的研究进展[J]. 上海中医药志,1995,20(12):38-39.
- [15] 范永升,温成平. 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.

[责任编辑 张丰丰]