

狼疮 I 号方治疗系统性红斑狼疮 37 例

王福祖*, 马辉中, 周春言, 星媛
(青海省中医院风湿病科, 西宁 810000)

[摘要] **目的:**探讨狼疮 I 号方对系统性红斑狼疮(SLE)活动期患者疾病活动的影响。**方法:**将 74 例患者随机按数字法分为观察组和对照组各 37 例。两组均给予常规激素治疗,并给予必要的对症、支持处理。观察组加用狼疮 I 号方,1 剂/d,常规水煎分 2 次服用。疗程 4 个月。记录面部红斑、关节疼痛、发热等主症状评分,记录激素用量及系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI)评分,检测治疗前后血清 IL-10、IL-12、 β -抑制蛋白质-1(β -arrestin1)及血栓调节蛋白(sTM)水平。**结果:**观察组疾病疗效总有效率达 100%,优于对照组的 83.8% ($P < 0.05$);治疗后 2 个月,两组激素用量均较治疗前降低($P < 0.01$),治疗后 4 个月,观察组激素用量少于对照组($P < 0.01$),治疗后观察组激素撤减量多于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组面部红斑、关节疼痛、发热等症状评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清 IL-10 明显下降,并低于对照组($P < 0.01$),观察组血清 IL-12 水平升高,并高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清 β -arrestin1 水平高于对照组($P < 0.01$),观察组血清 sTM 水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**狼疮 I 号方能有效控制 SLE 患者病情活动,协助患者激素的撤减,提高了临床疗效。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 狼疮 I 号方; 疾病活动; 激素撤减; β -抑制蛋白质-1; 血栓调节蛋白

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0278-04

[doi] 10.11653/syfy2013230278

37 Cases of Lupus 1 Number Decoction in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

WANG Fu-zu*, MA Hui-zhong, ZHOU Chun-yan, XING Yuan

(Rheumatology Department, Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** The effects of Lupus 1 number decoction on patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Method:** Seventy-four patients were randomly divided into observation group ($n = 37$) and control group ($n = 37$). Both groups were given conventional hormone and necessary management. Homemade Lupus 1 number decoction was added to observation group, 1 dose each day, conventional decocting with water for 2 times, for 4 months. The main symptom scores of facial erythema, arthralgia, fever were recorded. Dosage of hormone and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity (SLEDAI) scores were recorded. Serum IL-10, serum IL-12, β -arrestin1 and sTM level pretherapy and post-treatment were detected. **Result:** The total effective rate of observation group (100%) was superior to control group (83.8%) ($P < 0.05$); after the treatment for 2 months, dosage of hormone of both groups were lower than before ($P < 0.01$); after treatment for 4 months, dosage of hormone of observation group was lower than control group ($P < 0.01$); Observation group of hormone withdrawal reduction than the control group after treatment ($P < 0.05$); after treatment, the main symptom scores of facial erythema, arthralgia, fever of observation group was lower than control group ($P < 0.01$); after treatment the level of serum IL-10 of observation group has dramatic decline and was lower than control group ($P < 0.01$); after treatment the level of serum IL-12 of observation group was risen and higher than control group ($P < 0.01$); β -arrestin1 of observation group was higher than control group ($P < 0.01$); sTM level of observation group

[收稿日期] 20130709(171)

[基金项目] 青海省科技计划项目(20105407)

[通讯作者] * 王福祖, 主治医师, 从事风湿病的临床工作, Tel: 18697269151, E-mail: 77450628@qq.com

was lower than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Lupus1 number decoction could effective control the disease activity of patients with SLE, assist the hormone withdrawal of patients and improve the clinical curative effect.

[**Key words**] systemic lupus erythematosus; Lupus 1 number decoction; disease activity; hormone withdrawal; β -arrestin1; soluble thrombomodulin

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,属世界范围的难治性疾病。皮质类固醇激素(下称“激素”)是目前治疗 SLE 公认的有较好疗效的药物,但是该药物利弊同存,毒副作用非常明显,研究显示其所致免疫抑制状态下的继发感染已跃居 SLE 的第一死因^[1-2]。在控制病情的基础上防止激素不良反应的发生日益备受临床关注,探索能有效控制 SLE 活动、减少激素等药物不毒副作用,提高 SLE 生存率和改善生活质量优化方案成为临床需要^[3]。自拟狼疮 1 号方为临床经验方,本研究观察了该方对 SLE 的疗效及对疾病活动的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 74 例女性 SLE 患者来自青海省中医院 2011 年 2 月-2012 年 11 月风湿病科门诊,采用随机按数字法分为对照组和观察组各 37 例。对照组年龄 26~53 岁,平均(39.4±7.8)岁;病程 1~12 年,平均(5.9±4.5)年。观察组年龄 23~54 岁,平均(40.8±7.8)岁,病程 1~13 年,平均(6.1±4.7)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 SLE 西医诊断标准 参照 1997 年美国风湿病协会(ARA)修订的 SLE 分类标准^[4]: 颧颊部红斑;盘状狼疮;光敏感;口腔溃疡;非侵蚀性关节炎;胸膜炎或心包炎;蛋白尿(>0.5 g/d)或尿细胞管型;癫痫发作或精神病,除外药物或已知的代谢紊乱;溶血性贫血或白细胞减少,或淋巴细胞减少,或血小板减少;抗 dsDNA 抗体阳性,或抗 Sm 抗体阳性,或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物、或至少持续 6 个月的梅毒血清试验假阳性三者中各具备一项阳性);抗核抗体。以上标准 11 项中,符合 4 项或 4 项以上者,在除外感染,肿瘤和其他结缔组织病后,可诊断 SLE。

1.2.2 SLE 活动度判断标准 采用加拿大 SLE 研究中心制定的系统性红斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI)标准^[5]:0~4 分为基本无活动;5~9 分为

轻度活动;10~14 分为中度活动;≥15 分为重度活动。

1.2.3 中医阴虚、热毒类证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]热毒内蕴、阴虚内热证、瘀热痹阻证、风湿热痹证、肝肾阴虚证等证型。

1.3 自拟纳入标准 ①符合 SLE 西医诊断标准;②SLEDAI 评分 5~14 分的轻、中度活动患者;③符合热毒内蕴或阴虚内热证或瘀热痹阻证或风湿热痹证或肝肾阴虚证诊断者;④年龄 18~70 岁者;⑤取得知情同意。

1.4 排除标准 ①其他结缔组织病、重叠综合征、药物性狼疮、结核病患者;②合并严重感染者;③合并心、肝、肾、脑和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;④中医证辨证为阳虚类证者;⑤重度活动型系统性红斑狼疮患者或基本无活动者;⑥孕期或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 两组均采用泼尼松口服(5 mg/片,哈药集团制药总厂,批号 2010590),轻度:0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,中度:1 mg·kg⁻¹·d⁻¹。病情缓解后 2 周逐渐规律减量激素,每周减 2.5~5 mg。若激素治疗无效,则加用环磷酰胺治疗。两组均给予胃黏膜保护剂、补钙、补钾、非甾体消炎药等辅助治疗和对症支持处理。观察组加服狼疮 1 号方,药物组成:熟地黄 20 g,山茱萸 10 g,女贞子 15 g,墨旱莲 15 g,太子参 30 g,青蒿 12 g,制鳖甲 15 g^(先煎),牡丹皮 12 g,鸡血藤 20 g,秦艽 12 g,升麻 10 g,白花蛇舌草 30 g,当归 10 g。1 剂/d,常规水煎 2 次,分早晚口服,250 mL/次。疗程 4 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要症状评分^[6] 记录面部红斑、关节疼痛、发热、浮肿、乏力、手足心热、脱发、失眠等症状,按轻、中、重分别记录 1、2、3 分。

1.6.2 激素用量 记录治疗前,治疗后 2 个月、4 个月激素日使用量。

1.6.3 SLEDAI 记分 记录治疗前,治疗后 2 个月、4 个月 SLEDAI 评分。

1.6.4 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测治疗前后 IL-10,IL-12 水平,深圳生物晶美科技公

司试剂盒,批号 10014A/0630。

1.6.5 采用 ELISA 法检测治疗前后血清 β -抑制蛋白(1(β -arrestin1)及血栓调节蛋白(sTM)水平,武汉中美科技公司试剂盒,批号 2011F015/2011S041。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]临床控制:治疗后主症消失,主要化验指标恢复正常。显效:主症经治疗后好转,主要实验室指标趋于正常。有效:主症经治疗后有所改善,主要实验室指标数值有所下降。无效:主症经治疗后无改善,甚至恶化,主要实验室指标无变化。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组疾病疗效 100%,优于对照组的 83.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较($n = 37$)

| 组别 | 临床控制/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|--------|------|------|------|---------------------|
| 对照 | 10 | 12 | 9 | 6 | 83.8 |
| 观察 | 15 | 17 | 5 | 0 | 100.0 ¹⁾ |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组皮质类固醇激素用量比较 两组治疗后 2 个月,激素用量均较治疗前降低($P < 0.01$),但组间差异无统计学意义;治疗后 4 个月,观察组激素用量少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组激素撤减量多于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组皮质类固醇激素用量比较($\bar{x} \pm s, n = 37$) mg

| 组别 | 治疗前 | 疗后 2 个月 | 疗后 4 个月 | 撤减量 |
|----|-------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 41.7 ± 12.5 | 24.5 ± 5.8 ¹⁾ | 15.3 ± 4.4 ¹⁾ | 26.2 ± 6.3 ¹⁾ |
| 观察 | 40.2 ± 13.6 | 22.1 ± 4.7 ¹⁾ | 10.6 ± 3.9 ^{1,3)} | 29.7 ± 7.1 ^{1,2)} |

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组 SLEDAI 评分比较 治疗后 2 个月,两组 SLEDAI 评分均较治疗前降低($P < 0.01$),观察组低于对照组($P < 0.01$);治疗后 4 个月,观察组 SLEDAI 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗前后 SLEDAI 评分差值比较,观察降低更为显著($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组 SLEDAI 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 37$) 分

| 组别 | 疗前 | 疗后 2 个月 | 疗后 4 个月 | 治疗前后差值 |
|----|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照 | 12.2 ± 1.75 | 9.6 ± 1.44 ¹⁾ | 6.5 ± 1.27 | 6.7 ± 1.61 |
| 观察 | 12.6 ± 1.71 | 8.3 ± 1.53 ¹⁾ | 4.2 ± 1.33 ²⁾ | 8.3 ± 1.54 ²⁾ |

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗后主要症状评分比较 两组治疗后面部红斑、关节疼痛、发热、浮肿、乏力、手足心热、脱发、失眠、口腔溃疡症状评分均较治疗前下降,治疗后观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗后主要症状评分比较($\bar{x} \pm s, n = 37$) 分

| 项目 | 对照 | | 观察 | |
|------|-------------|---------------------------|-------------|-----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 面部红斑 | 1.25 ± 0.31 | 0.78 ± 0.24 ¹⁾ | 1.27 ± 0.28 | 0.49 ± 0.21 ^{1,2)} |
| 关节疼痛 | 1.63 ± 0.30 | 0.72 ± 0.25 ¹⁾ | 1.70 ± 0.32 | 0.51 ± 0.22 ^{1,2)} |
| 发热 | 1.18 ± 0.26 | 0.68 ± 0.22 ¹⁾ | 1.21 ± 0.27 | 0.41 ± 0.25 ^{1,2)} |
| 浮肿 | 1.35 ± 0.31 | 0.78 ± 0.24 ¹⁾ | 1.29 ± 0.29 | 0.42 ± 0.23 ^{1,2)} |
| 乏力 | 1.74 ± 0.34 | 0.84 ± 0.28 ¹⁾ | 1.72 ± 0.37 | 0.44 ± 0.26 ^{1,2)} |
| 手足心热 | 1.67 ± 0.33 | 0.87 ± 0.25 ¹⁾ | 1.65 ± 0.31 | 0.37 ± 0.24 ^{1,2)} |
| 脱发 | 1.46 ± 0.32 | 0.81 ± 0.21 ¹⁾ | 1.41 ± 0.35 | 0.42 ± 0.21 ^{1,2)} |
| 失眠 | 1.64 ± 0.27 | 0.80 ± 0.24 ¹⁾ | 1.69 ± 0.31 | 0.40 ± 0.25 ^{1,2)} |
| 口腔溃疡 | 1.54 ± 0.29 | 0.78 ± 0.23 ¹⁾ | 1.57 ± 0.30 | 0.38 ± 0.26 ^{1,2)} |

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组治疗前后血清 IL-10, IL-12 及 β -arrestin1, sTM 水平比较 治疗后两组血清 IL-10 较治疗前下降,观察组低于对照组($P < 0.01$),两组血清 IL-12 水平较治疗前升高,观察组升高更显著($P < 0.01$);治疗后对照组 β -arrestin1 水平变化不明显,观察组较治疗前升高,治疗后观察组血清 β -arrestin1 水平高于对照组($P < 0.01$);两组治疗后血清 sTM 均下降,观察下降更显著($P < 0.01$),见表 5。

3 讨论

近年来中医药治疗 SLE 的研究不断深入,在 SLE 研究中扮演着重要角色,能提高治疗效果,减少激素用量,减轻激素、免疫抑制剂等西药的毒副作用,同时还能提高患者生存质量、延长生存时间,受到中西医医学者关注与重视^[7]。

中医对 SLE 认识见于“阴阳毒”“温毒发斑”“红蝴蝶疮”、“日晒疮”等病症中。其发病与肝肾虚损、热毒瘀血等病理因素有关,其“阴虚内热,邪毒伏藏”的病机认识已得到大多数学者认同^[8]。认为激素乃助阳之品,大剂量或长期使用出现手足心热、盗汗、两颊潮热、口干等症阴虚火旺之证^[9],可导致 SLE 患者肾阴更虚,所以治疗上应注重滋养肾之真阴。自拟狼疮 I 号方中以熟地黄、山茱萸益精填髓、

表 5 两组治疗前后血清 IL-10、IL-12 及 β -arrestin1, TM 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

| 组别 | 时间 | IL-10/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | IL-12/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | β -arrestin1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | sTM/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ |
|----|-----|--|--|---|--------------------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 76.48 \pm 24.74 | 42.19 \pm 13.08 | 0.263 \pm 0.114 | 16.82 \pm 4.78 |
| | 治疗后 | 45.53 \pm 15.62 ¹⁾ | 60.44 \pm 15.47 ¹⁾ | 0.285 \pm 0.126 | 10.14 \pm 2.36 ¹⁾ |
| 对照 | 治疗前 | 75.73 \pm 23.53 | 44.52 \pm 11.75 | 0.257 \pm 0.108 | 16.51 \pm 5.04 |
| | 治疗后 | 36.29 \pm 12.36 ^{1,2)} | 75.83 \pm 16.65 ^{1,2)} | 0.391 \pm 0.118 ^{1,2)} | 5.28 \pm 2.85 ^{1,2)} |

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

补益肝肾,墨旱莲、女贞子为二至丸以滋阴止血、补肝益肾;太子参补益脾肺、益气生津,青蒿苦、辛、寒,具有清透虚热,凉血除蒸之功,鳖甲滋阴潜阳、退热除蒸,升麻发表透疹、清热解毒,助青蒿、鳖甲透内伏邪热;牡丹皮清热凉血,活血散瘀,泻血中之伏火,鸡血藤活血、通经、舒筋,秦艽能祛除风湿,舒筋络、还能清虚热,当归活血、补血,白花蛇舌草清热解毒。全方共奏滋阴透热、解毒化瘀之功。

SLE 的发病机制,其特点是免疫调节紊乱,发生异常的免疫应答。IL-10 是一种具有多种免疫调节活性的同源双体细胞因子,可以由多种细胞产生,IL-10 能通过抑制 Th1 细胞、自然杀伤细胞(NK)细胞因子的合成,抑制 B 细胞的凋亡、促进 B 细胞的分化和产生自身抗体,在 SLE 活动期患者血清 IL-10 显著升高,且与病情活动及其严重性,与 SLEDAI 评分相关^[10]。IL-12 是 Th1 类细胞因子,能诱导早期辅助性淋巴细胞分化为 Th1 细胞,并促进 Th1 细胞增殖,IL-12 水平与 SLE-DAI 呈负性相关关系^[11]。

β -arrestin1 主要分布于中枢神经系统、脾脏,在外周血粒细胞也有较高表达,SLE 所有的免疫致病机制均可导致血管内皮细胞的活化及损伤,血管内皮细胞损伤后释放 sTM 入血循环中,是反映 SLE 患者血管内皮细胞受损和疾病活动程度的血清学指标^[12]。

本组研究显示,在西医常规治疗的基础上加用狼疮 I 号方治疗后,患者 SLEDAI 评分在第 2 个月、4 个月均低于对照组,治疗后患者面部红斑、关节疼痛、发热等诸症状评分也低于对照组,观察组血清 IL-10 和 sTM 水平低于对照组,IL-12 和 β -arrestin1 水平高于对照组,均显示狼疮 I 号方能抑制 SLE 活动程度,促进病情稳定;观察组治疗后激素用量少于对照组,激素撤减量多于对照组,提示了狼疮 I 号有助于激素的撤减。以上研究结果表明,加用狼疮 I 号方能有效控制 SLE 患者病情活动,减少了激素用量,提高了临床疗效,值得临床使用。

[参考文献]

- [1] 刘淑清,陈湘君.复方“自身清”对 62 例轻中度活动性系统性红斑狼疮患者的临床观察[J].黑龙江医药,2010,23(2):224.
- [2] 吴军伟.加味知柏地黄汤治疗系统性红斑狼疮 52 例[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):324.
- [3] 苏晓,陈薇薇.中药复方治疗系统性红斑狼疮增效减毒的临床研究[J].中国中医药信息杂志,2009,16(10):12.
- [4] Hochberg M C. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997,40(9):1725.
- [5] Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients[J]. Arthritis Rheu,1992,35(6):630.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:111.
- [7] 王贵生,李俊德,范丽英,等.中医药治疗红斑狼疮的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2010,5(11):997.
- [8] 吴晓霞.禳国维辨治系统性红斑狼疮经验[J].辽宁中医杂志,2008,35(5):673.
- [9] 陈瑶,李达.激素依赖性特发性血小板减少性紫癜中医干预的探讨[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):276.
- [10] Park Y B, Lee S K, Kim D S, et al. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheum, 1997, 16(3):283.
- [11] 刘进军,刘健民,侯小平.系统性红斑狼疮患者血清瘦素与 IL-10、IL-12 水平的相关性[J].中国老年学杂志,2011,31(18):3480.
- [12] Boehme M W J, Raeth U, Galle P R, et al. Serum thrombomodulin-a reliable marker of disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE): advantage over established serological parameters to indicate disease activity[J]. Clin Exp Immunol,2000,119(1):189.

[责任编辑 蔡仲德]