

加味知柏地黄汤治疗系统性红斑狼疮 52 例

吴军伟*

(重庆市第四人民医院, 重庆 400014)

[摘要] **目的:**探讨加味知柏地黄汤治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮(SLE)患者的临床疗效。**方法:**将 98 例伴有阴虚内热证的活动期 SLE 患者随机分为对照组 46 例和治疗组 52 例。对照组予常规糖皮质激素治疗,单独使用糖皮质激素无效者给予环磷酰胺治疗。治疗组在对照组治疗基础上服用加味知柏地黄汤,随辨证加减,1 剂/d,疗程均为 12 周。观察治疗前后 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)、血清补体 C₃、C₄ 和循环免疫复合物(CIC)水平及激素用量。**结果:**治疗后 8、12 周治疗组 SLEDAI 积分低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后对照组 C₃ 及 C₄ 较治疗前降低($P < 0.05$),治疗组变化不明显;两组治疗后 CIC 明显升高($P < 0.05$),对照组升高更显著($P < 0.01$);治疗后治疗组患者每日强的松用量及使用总量均少于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**采用加减知柏地黄汤配合常规西药治疗活动期 SLE 患者,疗效优于单用西药治疗,且能提高机体免疫力,减少糖皮质激素用量。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 加味知柏地黄汤; 循环免疫复合物; 补体

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0324-03

[doi] 10.11653/zgsyfjxzz2013070324

Clinical Study on Treatment of Systemic Lupus Erythematosus by Modified Zhibai Dihuang Decoction

WU Jun-wei*

(The Forth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effects of modified Zhibai Dihuang decoction for patients of systemic lupus erythematosus (SLE) with Yin deficiency. **Method:** Ninety-eight patients of active SLE with Yin deficiency were randomly divided into two groups. Fifty-two patients in treatment group were treated with modified Zhibai Dihuang Decoction combined with conventional glucocorticoid treatment for 12 weeks, while 46 cases in control group received conventional glucocorticoid treatment, when glucocorticoid showed invalid cyclophosphamide therapy was given. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), serum complement (C₃ and C₄), circulating immunocomplex (CIC) and consumption of hormones were investigated before and after the treatments. **Result:** After treatment for 8 weeks and 12 weeks, the scores of SLEDAI of treatment group were lower than that in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); C₃ and C₄ value of control group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), but those in the treatment group did not change significantly. In both groups, CIC was higher after treatment ($P < 0.05$), the increase in the control group was more significant ($P < 0.01$). The daily and the total consumption of prednisone in the treatment group was less than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Combination of modified Zhibai Dihuang decoction with western medicine is more effective compared with western medicine alone for treating active SLE patients with Yin deficiency. The combined therapy can improve the immune system, reduce the amount of glucocorticoids.

[Key words] systemic lupus erythematosus; modified Zhibai Dihuang decoction; circulating immunocomplex; complement

[收稿日期] 20121113(597)

[通讯作者] * 吴军伟, 副主任医师, 从事免疫风湿病的临床工作, Tel: 13308339607, E-mail: wujunwei1001@126.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多因素参与的特异性自身免疫病,患者血清中常含有多种自身抗体和大量致病性循环免疫复合物(circulating immune complexes, CIC)。CIC 的出现会激活补体引起炎症反应和免疫病理损伤,造成病情缓解和恶化交替进行,而长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂所带来的毒副作用会严重降低患者的生活质量。本文探讨了常规糖皮质激素治疗基础上加用加味知柏地黄汤对 SLE 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2010 年 3 月至 2012 年 5 月我院门诊及住院 98 例符合入选标准的女性 SLE 患者,按照随机数字表分为治疗组 52 例和对照组 46 例。对照组年龄(27.7 ± 5.3)岁,病程(21.8 ± 13.3)月。治疗组年龄(25.8 ± 4.9)岁,病程(19.1 ± 14.5)月。两组患者治疗前一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 ①采用 1997 年美国风湿病协会(ARA)修订的 SLE 分类标准^[1];②活动期判定标准参照 1993 年美国、加拿大 SLE 研究中心的 SLEDAI(Disease Activity Index)^[2]: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。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]阴虚内热证诊断标准。主症:①持续低热;②五心烦热,或自觉身热。兼症:①斑疹黯红;②自汗,或盗汗;③倦怠懒言;④关节痛楚,或足跟痛,或腰酸痛;⑤脱发;⑥口干;⑦大便干结;⑧舌红,或舌光无苔;⑨脉细数,或弦细。符合上述主症 1 项,兼症 5 项即可诊断为阴虚内热证。

1.3 纳入标准 ①符合轻中度活动期($5 \leq \text{SLEDAI} \leq 14$)系统性红斑狼疮的诊断标准;②符合中医阴虚内热证的诊断标准;③年龄 18~65 岁;④1 周内未使用非甾体抗炎药;⑤2 周内未使用过免疫抑制剂;⑥签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①重度活动型系统性红斑狼疮患者;②合并有其他结缔组织病、药物性狼疮症候群、结核病;③合并有严重的心、肺、肝、肾、和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;④怀孕期或哺乳期妇女;⑤已知对本药所含成分过敏者。⑥依从性差,不能按规定服药者。

1.5 治疗方法 两组均接受正规糖皮质激素治疗。强的松初始量:初诊者按 SLEDAI 积分判定。轻度

0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,中度 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹);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 mg 者,每周减 1 片(5 mg),<30 mg 者,每周减半片(2.5 mg)直至维持量约 5~15 mg·d⁻¹。疗程 12 周。单独使用糖皮质激素无效者给予环磷酰胺 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。治疗组在对照组治疗的基础上予加味知柏地黄汤,基本方:黄芪 30~60 g,知母 15 g,黄柏 10 g,生地黄 15 g,熟地黄 15 g,山药 15 g,茯苓 10 g,牡丹皮 25 g,泽泻 10 g,徐长卿 15 g,鸡血藤 30 g,甘草 10 g。血虚者加当归、女贞子各 10 g,阴阳两虚者加菟丝子、枸杞子各 10 g,肝气郁结者加姜黄、郁金各 10 g。每日 1 剂,水煎 2 次合并,早晚分服,连续服药 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 免疫指标检测 清晨空腹抽静脉血 3 mL 于干燥管中,分离血清,-20℃保存待检。血清 CIC 采用 ELISA 法检测,试剂盒购自德国欧蒙医学诊断实验有限公司,ELX-800 酶标仪为美国 Bio-tek Instruments 有限公司产品;补体 C3,C4 的检测应用美国贝克曼公司生产的 IMMAGE 特定蛋白分析仪,试验严格按操作说明书进行,均于治疗前、后检测。

1.6.2 SLE 疾病活动指数(SLEDAI) 治疗前及治疗后 4,8,12 周各记录 1 次。

1.6.3 强的松用量 记录强的松平均维持量(mg·d⁻¹)及 3 个月内使用的总量。

1.6.4 安全性监测。

1.7 疗效判定标准^[3] 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 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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 SLEDAI 评分比较 治疗后 8,12 周治疗组 SLEDAI 积分低于对照组,差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组治疗前后 C3,C4,CIC 比较 治疗后对照组 C3,C4 较治疗降低,差异显著($P < 0.05$),治疗组变化不明显;两组治疗后 CIC 明显升高($P < 0.05$),对照组升高更显著($P < 0.01$),见表 2。

表 1 两组治疗前后 SLEDAI 积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后		
			4 周	8 周	12 周
对照	46	12.7 ± 4.2	8.2 ± 1.8	6.5 ± 1.7	5.5 ± 1.2
治疗	52	13.1 ± 4.7	7.9 ± 2.1	5.7 ± 2.0 ¹⁾	4.1 ± 1.6 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 2 两组治疗前后, C3, C4, CIC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	C3/g·L ⁻¹	C4/g·L ⁻¹	CIC/RU/mL
对照	46	治疗前	0.78 ± 0.39	0.17 ± 0.08	20.5 ± 23.1
		治疗后	0.60 ± 0.35 ¹⁾	0.13 ± 0.10 ¹⁾	64.0 ± 48.1 ¹⁾
治疗	52	治疗前	0.74 ± 0.43	0.18 ± 0.08	21.7 ± 21.4
		治疗后	0.73 ± 0.31	0.19 ± 0.07	40.7 ± 31.4 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 治疗前后糖皮质激素用量比较 治疗后治疗组患者每日强的松用量及使用总量均少于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后糖皮质激素每日用量及使用总量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 12 周	总量
对照	31.6 ± 3.5	20.7 ± 3.9 ¹⁾	1 756.8 ± 208.4 ²⁾
治疗	31.2 ± 3.6	17.1 ± 3.3	1 576.5 ± 135.6

2.4 不良反应 两组均无严重不良事件发生。

3 讨论

SLE 病因尚未完全阐明, 目前西医应用皮质激素和免疫抑制剂冲击疗法对缓解和稳定病情起到了不可估量的作用, 但长期服用引起的严重副作用和较高的复发率不容忽视。中西医结合是我国治疗 SLE 的较好方法, 全国名老中医禩国维教授认为急性期以热毒亢盛为主, 急则治其标, 但祛邪勿忘扶正, 此期激素(免疫抑制剂)的使用是必要的, 需早期、足量、迅速给药以控制病情, 抑制变态反应, 保护重要脏器, 为继续治疗争取时机, 同时采用清热解毒凉血护阴的中药辅助治疗, 以增加疗效, 减轻临床症状^[4]。

慢性活动期 SLE 多数医家认为正虚邪恋, 临床研究发现 SLE 的各种证型在长期转化和演变过程中阴虚内热占多数, 一些急性发作期转为慢性阶段时, 临床表现也随之向阴虚内热演变, 约有 70% 左右的慢性活动性病人属阴虚内热型, 此即“阴胜则阳病, 阳胜则阴病”, 因此养阴清热法为治疗慢性 SLE 的第一大法^[5]。热毒之邪最易耗气伤阴, 此期使用激素等毒热之品, 进一步损伤元气, 故在慢性活

动期容易出现气阴两伤, 阴虚内热的表现。

知柏地黄汤滋阴降火, 主治阴虚热盛, 正投慢性活动期 SLE 正虚邪恋, 方中六味地黄丸滋阴补肾, 肾阴得充, 上济于心, 虚火得降; 知母、黄柏共助降火; 加入甘温之黄芪以扶正祛邪、益气养血, 大量补阴药中重用黄芪则阴得阳助则生化无穷; 徐长卿祛风解毒、活血止痛, 助面部皮疹及四肢关节痛消退; 久病入络, 故加鸡血藤活血通络; 甘草补脾益气, 助诸药恢复一身之机能。然 SLE 病证复杂多变, 临证时又当根据各自兼杂症状具体施治, 或佐以益气养阴, 或佐以补脾益肾, 或佐以疏肝解郁等, 以获良效。有研究显示生地黄、知母等滋阴泻火中药激素同用, 在一定程度上拮抗激素对肾上腺皮质的抑制作用, 使血浆皮质酮浓度有不同程度的升高, 肾上腺皮质的萎缩程度明显减轻^[6]; 滋阴泻火复方与激素同用, 有拮抗激素对心、肝、肺对蛋白质的合成作用, 但是加强了激素对淋巴组织的抑制作用, 对肾上腺却有一定保护作用, 免于腺体的萎缩^[7]。

本临床研究表明, 中西医结合治疗 SLE 疗效明显优于单纯西医治疗组, SLEDAI 积分明显低于对照组, 可减少糖皮质激素的用量, 提高免疫功能, 提示加减知柏地黄汤配合激素治疗活动期 SLE 具有明显的临床应用优势, 值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Hochberg M C. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40:1725.
- [2] Gladman D D, Urowitz M B, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2000, 27:377.
- [3] 郑筱萸. 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, 2002:295.
- [4] 吴元胜, 禩国维. 禩国维论中西医结合治疗系统性红斑狼疮的难点与对策[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(7):895.
- [5] 黄慧萍, 苏晓. 养阴清热法治疗系统性红斑狼疮研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(12):1397.
- [6] 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):719.
- [7] 董竞成, 蔡定芳. 肾虚与科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:262.

[责任编辑 何伟]