

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

陈薇薇 苏 晓 高 龙 夏 嘉 唐华燕 杨旭鸣 张 娜

顾明珠 蔡 枫 谷丽华 姚重华

(上海中医药大学附属上海市中医医院, 上海 200071)

摘 要 目的:观察中药组方对系统性红斑狼疮(SLE)患者的临床疗效及对 Th₁/Th₂ 平衡的调节作用。方法:收集 SLE 病例共 90 例,分为中医组、西医组 and 中西医结合组(简称“中西医结合组”)各 30 例,分别治疗 6 个月后,观察 3 组治疗前后临床症状、实验室指标、免疫指标以及 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平的变化。结果:中西医结合组临床疗效优于中医组和西医组;中西医结合组较中医组及西医组能明显降低 SLEDAI 评分及提高中医证候积分;中西医结合组较中医组及西医组能明显改善血 IL-4 水平;中西医结合组能明显改善血清 IgG、IgA 及 C₃ 水平,中医组则能显著改善血清 IgM、C₄、ESR 及抗 dsDNA 水平;西医组不良反应及并发症发生率高于中西医结合组和中医组。结论:养阴清热中药组方具有一定的抑制免疫作用,其治疗 SLE 的作用机制之一可能是通过改善 Th₁ 和 Th₂ 代表性细胞因子,调节 Th₁/Th₂ 平衡,从而发挥治疗效果。

关键词 系统性红斑狼疮 阴虚内热 中药复方 中西医结合疗法

中图分类号 R593.240.5

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)04-0030-03

近年来,我们在前期研究证实养阴清热中药组方临床疗效的基础上,通过观察该方对调节系统性红斑狼疮(SLE)患者 Th₁/Th₂ 平衡,以期从 Th₁/Th₂ 细胞分泌的代表性细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 角度探讨其作用机理,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均来自 2010 年 6 月至 2012 年 12 月就诊于我院风湿科门诊与病房患者,共 90 例,随机分为 3 组。中西医结合组(简称“中西医结合组”)30 例:男 1 例,女 29 例;年龄 18~64 岁,平均年龄 43.18 岁;病程 3~44 个月,平均病程 14.43 个月。西医组 30 例:男 1 例,女 29 例;年龄 19~65 岁,平均年龄 44.67 岁;病程 1~34 个月,平均病程 14.13 个月。中医组 30 例:男 2 例,女 28 例;年龄 19~63 岁,平均年龄 45.25 岁;病程 3~41 个月,平均病程 13.96 个月。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断参照文献[1]制定。中医证候诊断参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[2] 系统性红斑狼疮阴虚内热型的诊断标准制定。

1.3 纳入标准 (1)年龄 18 岁~65 岁;(2)符合西医诊断标准;(3)符合中医阴虚内热证的诊断标准;(4)自愿参与试验并签订知情同意书;(5)系统性红

斑狼疮疾病活动度评分(SLEDAI) ≥ 5 分。

1.4 排除标准 (1)重度活动型红斑狼疮患者;(2)重叠其他风湿病患者;(3)合并心、肝、肾、脑和造血系统等严重原发性疾病者;(4)妊娠或哺乳期妇女、精神病患者;(5)对本药组成分过敏者。

2 治疗方法

2.1 西医组 强的松龙口服,初起量 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,病情稳定 4 周后酌情减量;硫酸羟氯喹片(上海中西制药有限公司生产,国药准字 H19990263,规格:0.1g/片)口服,0.1g/次,2 次/d。

2.2 中医组 基础治疗为小剂量强的松龙($\leq 15\text{mg/d}$)口服,硫酸羟氯喹片口服(剂量、服法同西医组)。另加中药常规口服。方药组成:生地黄、黄芩、积雪草、川芎、猫爪草、丹参各 9g。加味法:发热,加石膏(重用)、寒水石、滑石;关节疼痛,加羌活、威灵仙;红斑明显,加水牛角、牡丹皮;口腔溃疡,加土茯苓、黄连;血管炎症状明显,加鬼箭羽、桂枝;胸腔积液,加葶苈子、白芥子。

2.3 中西医结合组 中西药联合治疗(具体方案:中药同中医组、西药同西医组)。

3 组疗程均为 6 个月,疗程结束后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 疗效指标 (1)中医证候积分:参照 2002 年版

基金项目:上海市教育委员会资助项目(09JW40)

《中药新药临床研究指导原则》^{[2][12]} 中系统性红斑狼疮阴虚内热型积分标准。(2)SLEDAI 积分:采用国际通用的 SLEDAI 评分标准^[3]:0~4 分基本无活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动,15 分以上为重度活动。(3)实验室指标:治疗前后检测 3 组白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-10(IL-10)水平,血清 IgG、IgA、IgM、C₃、C₄ 含量,血沉(ESR)及抗双链 DNA 抗体(dsDNA)水平。

3.2 疗效评定标准 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^{[2][15]} 制定。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、体征改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征好转,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,证候积分减少不足 30%。

3.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计分析软件对资料数据进行统计学处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用 t 检验,组间比较采用方差分析;计数资料中非等级资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以双侧 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 3 组临床疗效比较 中西医组 30 例中,显效 4 例,有效 19 例,无效 7 例,总有效率 76.6%;西医组 30 例中,显效 1 例,有效 13 例,无效 16 例,总有效率 46.7%;中医组 30 例中,显效 2 例,有效 8 例,无效 20 例,总有效率 33.3%。3 组疗效经 Ridit 分析,中西医组与中医组、西医组比较均有统计学差异($P < 0.05$),中医组与西医组比较无统计学差异($P > 0.05$)。提示中西医组疗效优于中医组及西医组。

3.4.2 3 组 SLEDAI 评分及中医证候积分比较 见表 1。

表 1 中西医组与西医组、中医组治疗前后 SLEDAI 评分及中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	SLEDAI 评分	中医证候积分
中西医组	30	治疗前	8.07 $\pm$ 1.91	11.37 $\pm$ 5.24
		治疗后	4.27 $\pm$ 1.60**	5.43 $\pm$ 2.11**
西医组	30	治疗前	7.93 $\pm$ 1.84	11.23 $\pm$ 5.52
		治疗后	5.07 $\pm$ 1.62**#	8.50 $\pm$ 4.07**
中医组	30	治疗前	8.23 $\pm$ 1.98	10.80 $\pm$ 5.88
		治疗后	5.73 $\pm$ 1.68***	8.63 $\pm$ 4.06#

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与中西医组治疗后比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

3.4.3 3 组白介素比较 见表 2。

表 2 中西医组与西医组、中医组治疗前后白介素变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-2(ng/mL)	IL-4(ng/mL)	IL-10(pg/mL)
中西医组	30	治疗前	2.93 $\pm$ 1.94	11.7 $\pm$ 6.49	49.96 $\pm$ 44.89
		治疗后	3.79 $\pm$ 2.23**	7.13 $\pm$ 5.67	36.20 $\pm$ 31.52*
西医组	30	治疗前	2.48 $\pm$ 1.49	9.43 $\pm$ 5.85	43.30 $\pm$ 36.01
		治疗后	3.58 $\pm$ 2.27*	19.26 $\pm$ 16.57***	31.10 $\pm$ 20.11
中医组	30	治疗前	3.74 $\pm$ 2.52	7.04 $\pm$ 5.47	55.06 $\pm$ 37.44
		治疗后	4.06 $\pm$ 2.68	15.57 $\pm$ 11.88**	44.19 $\pm$ 33.07

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与中西医组治疗后比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

3.4.4 3 组免疫球蛋白与补体水平比较 见表 3。

3.4.5 3 组抗 dsDNA 抗体及 ESR 比较 见表 4。

表 3 中西医组与西医组、中医组治疗前后免疫球蛋白与补体水平比较($\bar{x} \pm s$) g/L

组别	例数	时间	IgG	IgA	IgM	C ₃	C ₄
中西医组	30	治疗前	14.77 $\pm$ 7.46	2.92 $\pm$ 1.43	1.02 $\pm$ 0.73	0.76 $\pm$ 0.25	0.17 $\pm$ 0.08
		治疗后	12.63 $\pm$ 5.69*	2.62 $\pm$ 1.29*	0.82 $\pm$ 0.44**	0.88 $\pm$ 0.23**	0.17 $\pm$ 0.07
西医组	30	治疗前	12.67 $\pm$ 5.34	2.82 $\pm$ 1.09	0.79 $\pm$ 0.64	0.74 $\pm$ 0.24	0.15 $\pm$ 0.07
		治疗后	11.97 $\pm$ 4.89	2.73 $\pm$ 1.06	0.77 $\pm$ 0.67	0.82 $\pm$ 0.23	0.15 $\pm$ 0.05
中医组	30	治疗前	14.42 $\pm$ 5.75	2.57 $\pm$ 1.21	0.83 $\pm$ 0.43	0.71 $\pm$ 0.23	0.13 $\pm$ 0.06
		治疗后	13.10 $\pm$ 5.42	2.57 $\pm$ 0.99	0.70 $\pm$ 0.37*	0.78 $\pm$ 0.21	0.15 $\pm$ 0.05**

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 4 中西医组与西医组及中医组治疗前后 ESR、抗 dsDNA 抗体变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR(mm/h)	抗 dsDNA 抗体(IU/ML)
中西医组	30	治疗前	49.07 $\pm$ 33.24	197.37 $\pm$ 149.75
		治疗后	41.53 $\pm$ 28.65	142.06 $\pm$ 126.15*
西医组	30	治疗前	57.58 $\pm$ 34.29	157.41 $\pm$ 119.23
		治疗后	42.35 $\pm$ 30.15*	135.38 $\pm$ 134.80*
中医组	30	治疗前	43.04 $\pm$ 31.64	192.67 $\pm$ 188.50
		治疗后	31.63 $\pm$ 25.16*	137.70 $\pm$ 123.83**

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3.4.6 不良反应及并发症 经 χ^2 确切概率法检验,西医组不良反应及并发症发生率与中医组比较有高度显著性差异($P < 0.01$),与中西医组比较亦有显著性差异($P < 0.05$);中医组与中西医组不良反应及并发症发生率比较亦有显著性差异($P < 0.05$)。上述结果提示西医组不良反应发生率最高,中医组最低。详见表 5。

表 5 中西医组与西医组、中医组不良反应及并发症发生率比较

组别	例数	不良反应及并发症							发生率
		感染	脑血管意外	高血压	消化道溃疡	股骨头无菌性坏死	糖尿病		
中西医组	30	3	0	1	0	1	0		16.7%
西医组	30	5	1	1	1	2	1		36.7%
中医组	30	1	0	1	0	0	0		6.7%

4 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是由不同病因引起的累及多系统、多器官、临床表现复杂和病程迁延反复的自身免疫性疾病,其血清中含有以抗核抗体为主的大量不同的自身抗体。调查表明,近年来世界范

围内报道的病例有增多的趋势,18岁以上女性发病率高达372/10万,我国的发病率为1/1000,以女性多见,尤其是20~40岁的育龄女性^[4]。同时,国内外研究亦发现Th₁和Th₂之间细胞因子的失衡在SLE疾病发生和发展中起着关键作用^[5]。

通过上述研究,我们发现中西医组、西医组、中医组经相应治疗均能不同程度地改善SLEDAI评分及中医证候积分,部分改善免疫功能(血清IgM、C₃、C₄水平及抗dsDNA)与细胞因子(血清IL-2、IL-4、IL-10)水平。其中,尤以中西医组疗效最佳,其能显著提高临床疗效,降低系统性红斑狼疮疾病活动度,缓解病情,改善中医症状及细胞因子水平。

此外,本研究不仅进一步验证了养阴清热中药组方能改善SLE患者病情与免疫学指标,同时还证实了该中药组方能改善分别代表Th₁细胞的细胞因子IL-2与Th₂细胞的细胞因子IL-4、IL-10水平。据此我们推测,该中药组方治疗SLE的作用机制之一可能是通过改善Th₁和Th₂之间细胞因子,调节Th₁/Th₂平衡,从而发挥治疗效果。

根据系统性红斑狼疮的发病特点及临床表现,我院风湿科创始人、上海市名中医沈丕安教授诊治该病以“虚”立论,大胆创新,反复总结、筛选出了针对SLE的养阴清热中药组方,并取得了初步的成效^[6-7]。方中以生地黄为君药,功专凉血清热和滋阴补肾,现代药理研究证实其具有调节免疫功能,能明显提高淋巴细胞DNA和蛋白质的合成,对活IL-2的产生有明显的增强作用,增强低下的细胞免疫功能,保护由于使用了环磷酰胺和地塞米松而免疫抑制的机体,还能保护肾上腺皮质网状带的萎缩;黄芩功能清热解毒,药理研究证实黄芩具有显著的免疫抑制作用;川芎功能活血行气、祛风止痛,药理研究证实其具有扩血管抗凝血和抗栓塞作用,增加肾脏血流量,抑制机体免疫功能作用;积雪草功能活血消肿、清热利水,药理研究表明其具有抗胶原、促进皮肤生长,抑制肾脏纤维化作用,进而改善红斑

皮疹及蛋白尿;猫爪草功能清热解毒、化痰散结,药理研究证实其具有改善蛋白尿作用;丹参功能活血祛瘀、养血安神,现代药理研究证实其具有扩血管、抗肺纤维化、减轻肺动脉高压、保肾等作用。诸药有机配伍,共奏养阴清热、凉血活血之效,体现了中医辨证与西医辨病相结合的治疗思路。

SLE为系统性疾病,可累及各重要脏器,病情复杂多变,来势凶险。而中药起效慢、药力轻,缓不济急,限制了中药在SLE中的治疗作用。然西药治疗虽然起效快,疗效强,但长期应用易出现毒副作用及合并感染、心脑血管意外、高血压等致残、致死的并发症,且已成为SLE患者主要的致死原因。本研究发现中医组的不良反应及并发症发生率明显低于西医组及中西医组,因此,我们主张中西医联用,优势互补,增效减毒,发挥激素免疫抑制的桥梁与中药调节免疫的作用。

5 参考文献

- [1] 栗占国,唐福林,主译.凯利风湿病学.北京:北京大学医学出版社,2011:1342
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002
- [3] 蒋明,VID YU,林孝义,等.中华风湿病学.北京:华夏出版社,2004:933
- [4] 武尚文.女性系统性红斑狼疮患者血清Th相关细胞因子水平.中国实用医药,2009,4(2):35
- [5] 吴元胜,朱华宇,范瑞强,等.从细胞因子网络调控角度研究复方治疗SLE分子作用机制的思路探讨.辽宁中医杂志,2008,35(1):39
- [6] 沈丕安.红斑狼疮的中医临床研究.北京:人民卫生出版社,1997:17
- [7] 沈丕安,苏晓.现代中医免疫病学.北京:人民卫生出版社,2003:248

第一作者:陈薇薇(1976-),女,医学硕士,主治医师,主要从事中医药治疗风湿免疫性疾病的临床研究。

通讯作者:苏晓,doctorsuxiao@sina.com

收稿日期:2013-09-12

编辑:王沁凯 岐 轩

『博士论坛』 专栏稿约

本刊《博士论坛》栏目开辟已有14年了,一直得到读者、作者的厚爱,现面向全国广大博士(在读及已毕业者)诚约稿件。

1. 选题范围

(1)21世纪中医药发展趋势探讨;(2)中医药现代化的内涵与目标研究;(3)临证思路与方法探讨;(4)新疾病谱诊治规律探讨;(5)中医药疑点、难点、热点问题探讨;(6)中西医结合理论与实践研究;(7)国内外中医药研究动态与进展;(8)其他。

2. 对于所赐稿件,将及时提交专家审定。凡符合要求者将及时编辑处理,公开发表。

3. 来稿请附作者简介(姓名、性别、出生年月、职称、学术成就)以及详细通讯地址、电子邮箱、联系电话等,并在信封注明“博士论坛”字样。

4. 欢迎广大博士登录江苏中医药编辑部远程稿件处理系统(www.jstcm.cn)进行在线投稿。栏目联系人:傅如海,电话:025-86617285。