

狼疮丸治疗SLE的临床与实验研究

白求恩医科大学第三临床学院内二科 王仲英

内容提要 采用清热解毒为主, 辅以凉血祛风和活血化瘀的狼疮丸治疗SLE 306例, 临床证实, 总有效率达85.0%。该药对身体无副作用, 对部份患者可用狼疮丸代替激素的维持量。药理证明, 该药对不同原因引起的炎症, 包括I、III、IV型变态反应, 均有抑制作用。但对免疫反应的致敏期和反应期均无作用。本文还就狼疮丸作用机理, SLE的中西医结合治疗等进行了探讨。

狼疮丸是吉林省著名老中医王喜天的经验方。经我院自1973年以来的十几年的临床观察验证, 对治疗结缔组织疾病(如红斑狼疮^①、系统性硬皮病^②、脂膜炎^③等)均有疗效。现将系统观察的治疗系统性红斑狼疮(SLE) 306例报告如下。

临床观察

一、一般资料: 306例中, 女性283例(92.4%), 男性23例(7.6%), 男女之比为1:12。随诊时间1~12年, 平均3年。1981年以前, 诊断沿用美国风湿病学会(ARA) 1971年SLE诊断标准。1982年以后应用ARA 1982年SLE诊断标准。治疗中, 根据病情选择用药, 按病情分轻、中、重三型。“轻型”指具有典型SLE症状, 生活能够自理; “中型”指具有典型SLE症状, 伴有发热、关节肿痛, 无重要脏器损害; “重型”指有或有持续大量蛋白尿($>3.5\text{g}/24\text{h}$)或定性在+++以上; 有或有过中枢神经系统损害者; 有或有过心功能不全, 或者大量心包积液及严重心律失常者; 有或有过血小板减少、出血明显者。306例中, 有230例用狼疮丸加强地松(下称激素)治疗, 有76例单纯用狼疮丸治疗。另有86例单纯激素治疗组与之对照(病情基本与狼疮丸加激素组一致)。

二、组方与用法: 方剂由金银花、连翘、丹参、赤芍、蒲公英、白鲜皮、桃仁、红花、蜈蚣等17味中药组成。配成密丸, 每丸重9g。每日2次, 每次2丸。急性期每日3次, 每次

4丸。温开水送服。持续服用3~5年。

三、西药的应用: 对高热、脑病患者静脉滴注氢化可的松200~300mg/日, 好转后改用强的松30~45mg/日口服。其它患者, 一般用强的松30mg/日口服。待病情缓解后停用或用最小维持量。

四、疗效判定标准: 显效: 各系统症状、体征消失, 实验室检查恢复正常, 两年以上无复发; 有效: 症状、体征好转, 实验室检查有改善, 经1年观察病情无反复; 无效: 症状、体征无好转, 实验室检查无改变, 甚至加重或死亡。

五、疗效

1. 疗效统计(表1)。

表1 各组疗效分析

	例数	显效	有效	无效	好转率 %
狼疮丸治疗组	76	31	34	11	85
激素治疗组	86	11	53	22	74
激素+狼疮丸组	230	52	160	18	92

本组306例中, 除99例来院前未用过激素治疗外, 余207例均曾大剂量服用过激素。多数病例之病情未得到控制。少数得到控制的患者, 其激素减量或停用亦非常困难。许多患者还出现类柯兴氏综合征、细菌或霉菌感染等激素副作用。230例服用过激素的患者, 在加服狼疮丸以后, 经3~11个月的治疗, 有66例停用了激素; 有101例将激素减至10~20mg/日。两者占该组例数的72.6%。

2. 狼疮丸治疗患者细胞免疫恢复情况 (见表2)。

表2 狼疮丸治疗组细胞免疫恢复情况

		健康人	狼 疮 丸	
			治 前	治 后
TC	受检例数 均值%	60 69	32 50.6	25 63.8
LC总	受检例数 均值个/mm ³	21 1588	22 1423	15 1780
Et-RFC	受检例数 均值%	38 65.4	39 41.7	30 57
Ea-RFC	受检例数 均值%	37 39.6	39 29.5	28 37.6
LTT	受检例数 均值%	40 50~70	39 51.1	32 61
OT	受检例数 阳性例数	23 17	44 4	14 2
SK	受检例数 阳性例数	29 19	38 4	14 4

注: TC, T淋巴细胞百分率; LC总, T淋巴细胞总计数; Et-RFC, 总花环; Ea-RFC, 活性花环; LTT, 淋巴细胞转化试验; OT, 旧结核菌素皮内试验; SK, 链激酶皮内试验

3. 体液免疫恢复情况(见表3)。

实 验 研 究

一、材料: 天花粉纯蛋白、环磷酰胺、马血清等。各种材料均以生理盐水配制。

二、方法: 实验前将生药以水提取3次, 取提取液, 经水浴浓缩后通过60~70°C干燥, 研粉。每克含生药7.26g。实验用量1/5D₅₀。经胃管给药。对照组给予等容积蒸馏水。

表3 狼疮丸治疗患者体液免疫恢复情况

		健康人	狼 疮 丸	
			治 前	治 后
IC	受检例数 均值%	86 9.5	68 16.6	40 10.1
SmIgG	受检例数 均值%	18 6.9	21 32	15 30
C ₃	受检例数 均值mg/ml	21 890	64 745.7	15 864
G	受检例数 均值mg	130 1174±284	65 1747.6±262	22 1604±189

注: IC: 循环免疫复合物(¹²⁵I-Clq结合实验法); SmIgG, β淋巴细胞膜结合免疫球蛋白测定; C₃, 补体; IgG, 免疫球蛋白

三、实验动物: 由吉林省中医药研究院动物室提供。纯系615小鼠, 体重18~22g。Wistar大鼠, 体重140~190g。雌雄兼用, 随机分组。

四、结果

1. 对各种致炎剂引起大鼠足肿胀的影响:

(1) 对角叉菜胶致炎的影响: 狼疮丸在所示剂量下, 对角叉菜胶所致的急性炎症有明显的抑制作用($P<0.01$), 见表4。(2) 对甲醛性足肿胀的影响: 狼疮丸(剂量为11.5g/kg)对甲醛所致之慢性炎症肿胀有显著抑制作用($P<0.05$), 见表5。(3) 对制霉菌素导致足肿胀的影响: 狼疮丸(剂量为11.5g/kg)对因制霉菌素引起的溶酶体酶释放所致之炎性肿胀有极显著的抑制作用($P<0.001$), 见表6。

表4 狼疮丸对角叉菜胶引起大鼠足肿胀的影响

组 别	剂 量 g/kg	鼠 数	致炎后不同时间(h)足肿胀程度(M±SE, mm)					
			1	2	3	4	5	6
对 照		10	6.98±0.61	11.98±0.99	17.3±1.03	20.5±1.44	20.8±2.37	20.56±1.82
狼疮丸	19.2	6	3.6±0.64**	5.2±0.58**	8.0±0.95***	12.8±1.2**	15.6±1.6*	18.0±1.64
狼疮丸	11.5	6	4.17±0.23*	6.8±0.75*	9.33±1.52**	13.1±1.28**	16.3±2.3*	1.70±1.7

注: 与对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, 以下各表同。

表5 狼疮丸对大鼠甲醛性足肿胀的影响

组 别	鼠 数	致炎后不同时间(天)足肿胀程度(M±SE, mm)					
		第 1 天		2	3	4	5
		2 h	4 h				
对 照	8	6.6±0.53	9.8±0.15	11.6±0.56	10.5±0.65	7.3±0.84	4.9±0.44
狼疮丸	8	4.3±0.88*	7.7±0.84*	9.29±0.57*	7.7±0.72*	5.4±0.37	3.2±0.88

表6 狼疮丸对制霉菌素诱发大鼠足肿胀的影响

组别	鼠数	致炎后不同时间(h)足肿胀程度(M±SE, mm)					
		2	4	6	25	49	73
对照	6	11.2±0.74	17.0±1.15	20.8±1.7	26.2±0.74	26.3±1.89	26.3±1.58
狼疮丸	7	9.7±1.27	12.0±2.0	15.6±0.79*	16.0±0.75***	16.9±0.94***	16.3±1.13***

表7 狼疮丸对大鼠阿沙斯(足)反应的影响

组别	鼠数	攻击前后不同时间(h)足肿胀程度(M±SE, mm)						
		1	2	3	4	5	6	24
对照	8	18.9±0.78	22.6±0.73	23.4±1.13	1.96±0.73	18.1±0.83	15.0±0.59	5.4±0.76
致敏前给药	6	15.0±1.15*	17.8±1.76*	21.0±1.91	18.3±1.28	17.2±1.56	16.1±1.68	6.7±0.61
攻击前给药	8	8.3±0.57***	9.8±0.89***	12.0±0.89***	10.6±0.57***	8.9±1.1***	8.2±0.57***	5.7±1.67

表8 狼疮丸对大鼠可逆性被动阿沙斯反应的影响

组别	鼠数	攻击后不同时间(h)足肿胀程度(M±SE, mm)					
		1	2	3	4	5	24
对照	6	9.7±0.98	16.3±0.88	12.0±0.57	10.2±0.59	7.8±0.78	6.2±0.79
狼疮丸	6	7.2±0.48	13.1±0.93	9.0±0.86*	6.8±0.48**	5.3±0.42*	4.2±0.48*

表9 狼疮丸对大鼠佐剂关节炎的影响

组别	鼠数	注射完全佐剂后不同时间足肿胀程度 (M±SE, mm)					
		6h	2天	3天	14天		21天
					左	右	左
对照	10	19.8±0.83	24.5±0.93	28.8±1.03	6.2±1.04	37.1±1.93	6.5±1.29
狼疮丸	8	16.1±0.95*	19.9±1.03*	22.7±1.06**	3.0±0.6*	29.5±2.18**	3.2±0.68*

表10 狼疮丸对大鼠PCA反应的影响

组别	鼠数	面积(mm ²) (M±SE)	光密度 (M±SE)
对照	7	219±30.58	0.41±0.05
狼疮丸	7	134±8.5*	0.24±0.049*

表11 狼疮丸对大鼠优球蛋白溶解时间的影响

组别	鼠数	溶解时间 (min, M±SE)
对照	10	66.3±1.57
狼疮丸	8	55.0±4.06*

2. 对变态反应性炎症的影响: (1) 对大鼠阿沙斯(Arthus)反应和可逆性被动阿沙斯反应的影响: 狼疮丸(给药剂量均为11.5g/kg)有非常显著的抑制该两种反应中免疫复合物所致的急性反应的作用($P<0.001$), 见表7、8。但无抑制免疫复合物形成的作用($P>0.05$)。(2) 对羊红细胞(SRBC)引起的小鼠迟发型变

态反应的影响: 以羊红细胞为抗原, 发现其在于抑制迟发型变态反应的炎症过程, 而不是形成过程。(3) 对结核菌素引起大鼠迟发型变态反应的影响: 狼疮丸对结核菌素诱发的迟发型变态反应有显著的抑制作用($P<0.01$)。(4) 对佐剂关节炎的影响: 狼疮丸(剂量为11.5g/kg)对佐剂关节炎有非常显著的抑制作用($P<0.01$), 见表9。(5) 对PCA反应的影响: 狼疮丸具有显著的抑制被动皮肤变态反应(PCA)的作用($P<0.05$), 见表10。

3. 对大鼠优球蛋白溶解时间的影响: 狼疮丸比较显著地缩短优球蛋白溶解时间($P<0.05$), 即有增强纤溶的作用, 见表11。

4. 解热作用: 狼疮丸对酵母所致之发热反应有一定的抑制作用。

5. 抑菌作用: 当狼疮丸药物浓度为10%时, 可抑制绿脓杆菌; 达25%时可抑制大肠杆

菌;达50%时对金黄色葡萄球菌才有抑制作用。

6. 毒性测定: 急性毒性试验用灌胃法测得 LD_{50} 为 57.7 ± 0.1 g/kg ($P=0.95$)。亚急性毒理试验表明, 此药对血常规、肝肾功能无不良影响。对心、肝、脾、肺和肾组织均未引起任何病理改变。对小鼠生长也无不良影响。

讨 论

文献报道以清热利湿和通瘀活血为主并用激素治疗本病有效率为71.2%和91.1%, 单用激素有效率为54.5~73%^[4,5]。狼疮丸并用激素治疗总有效率为92%。单用狼疮丸总有效率为85%。单用激素总有效率为74%。笔者体会在活动期使用糖皮质激素, 有利于快速缓解和改善全身症状。在观察230例中仅部份患者最多用激素30 mg/日, 用狼疮丸和激素治疗3~11个月后, 停用激素或减量者占72.6%, 比单纯用激素治疗的患者, 症状控制快, 体力恢复较好, 很少出现类柯兴氏综合征和其它的激素副作用。轻症患者, 一般仅服用狼疮丸2~3个月, 症状即可逐渐缓解。治疗76例中, 显效31例, 有效34例。治疗好转率达85%。

在治疗中观察到, 以皮疹、脱发、口腔或鼻咽部溃疡, 无变形性关节炎表现和发热等临床症状恢复较快, 有效率为79~89%。75%的患者ANA滴度明显下降(1:40以下), ANA荧光图型由周边型转为均质型与斑点型(或消失)。ds-DNA抗体阴性或低滴度(<20%)。红斑狼疮细胞转阴率为54%。服用狼疮丸, 同时可使发热、口干舌燥、尿赤少、便秘结、五心烦热、面部红斑、毛发脱落、经血不调、心烦不眠、自汗和腰膝酸痛等症状得到改善。对维持和巩固疗效很有益处。此外对其中32例经3~11个月治疗后, 每年检查1次, 连续3年检查, 免疫复合物值(^{125}I -C1q结合实验法)已接近正常人范围($P<0.001$)。而补体C₃、总淋巴细胞计数、T淋巴细胞百分率、E玫瑰花环形成率试验和结核菌素阳性率等细胞免疫功能, 较治疗前均有所提高。故推测狼疮丸可能有抑制体液免疫功能和增强细胞免疫

功能的作用。

本文应用多种炎症模型证实, 狼疮丸有抑制急、慢性及变态反应性炎症的作用, 并有抑菌和促纤溶作用。狼疮丸攻击前给药抑制大鼠PCA反应, 可能主要是对抗原与肥大细胞及嗜碱细胞上结合的IgE相互反应后, 组胺、缓慢反应物质5-HT等炎症介质的释放或其致炎作用, 有明显的抑制作用。狼疮丸对大鼠Arthus反应在攻击前有非常显著的抑制作用, 而在致敏前后给药则无明显影响。对可逆性被动Arthus反应也有非常显著抑制作用。这表明狼疮丸可能主要抑制免疫复合物激活补体后引起白细胞聚集, 吞噬免疫复合物而释放出溶酶体酶, 特别是蛋白水解酶和PG等炎症介质, 从而抑制了炎症的产生, 减轻组织的损伤。对SRBC引起的迟发型变态反应, 仅在攻击前后给药有显著的抑制作用。对结核菌素诱发的迟发型变态反应, 同样为攻击前后给药有显著的抑制作用。提示狼疮丸对淋巴因子的释放或其致炎作用有显著的抑制作用。但对淋巴细胞致敏增生则无明显影响。佐剂关节炎主要是由于抑制T淋巴细胞产生不足或其功能低下。对角叉菜胶及甲醛等致炎物引起的大鼠足肿胀, 狼疮丸有抑制急性、亚急性炎症作用, 对炎症介质, 如PG、激肽(主要为缓激肽)、组织胺、5-HT等炎症介质的释放及其致炎作用可能有抑制。该药的抑菌和促纤溶作用, 有助于防止SLE患者并发感染及小血管血栓的形成。

参 考 文 献

1. 王仲英, 等. 中西医结合治疗SLE119例疗效观察. 吉林医学 1984; 5(2):48.
2. 王仲英, 等. 中西医结合治疗17例系统性红斑狼疮临床分析. 吉林医学 1981; 2(1):16.
3. 刘继文, 等. 中西医结合治疗脂膜炎20例分析. 吉林省1987年中西医结合会汇编, 1987:72~81.
4. 湖南医学院第一附属医院内科. 全身性红斑狼疮100例临床分析. 中华内科杂志 1978; 17(5):365.
5. 中国医学科学院阜外医院皮肤科. 中西医结合治疗SLE的探讨. 中华医学杂志 1978; 58:484.

Clinical and Laboratorial Study of the Effect of Antilupus

Pill on Systemic Lupus Erythematosus

Wang Zhongying(王仲英)

Third Teaching Hospital, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun

An effort was made to get a clear understanding of antilupus pill (ALP) action on systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate its therapeutic effect. ALP was originated from a notable efficacious recipe by an expert physician of TCM. It was prepared with the decoction of 17 Chinese medical herbs (such as *Flos Lonicerae*, *Salvia miltiorrhiza* etc.) to dispell noxious heat from blood, replenish the vital essence, invigorate blood circulation and resolve the stagnation. The effective rate of 92% for 230 SLE patients treated with ALP and corticosteroids, 85% for 76 patients treated with ALP alone, 79~89% for rash, trichomadesis, oral or nasal pharynx ulcer patients, and arthritis patients without deformation were obtained. The ANA titer was decreased markedly for 75% patients. ALP had no side effect and could take the part place of hormone in dosage and lessen its side effect. Through pharmacological verification it was concluded that ALP could inhibit the inflammatory process from various causes including type I, III and IV hypersensitivity, and show no response on both sensitizing and reactive stages of immunological reaction.

(Original article on page 465)

Prevention and Treatment of Recurrent Urinary Tract

Infection by Yishenkang(益肾康) Granule

Sun Jianshi(孙建实). et al

Heilongjiang College of TCM, Harbin

In this study, 35 female adult patients who were married and suffered from recurrent urinary tract infection in remission stage with the type of the deficiency of Kidney-Qi(气) were admitted as the objects for this study. Before and after treatment, the T lymphocyte subtype of peripheral blood (OKT₃, OKT₄, OKT₈), serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgD), urinary sIg (sIgA) were performed by the ways of monoclonal antibody technique and radio-immunity analysis. The results proved that disturbances of cell mediated immunity, humoral immunity and local immune function were involved in the pathogenesis of the disease. These changes might be one of the susceptible factors that caused the repeated attacks of the disease, and the internal pathological basis of Kidney-Qi deficiency type. After taking Yishenkang granule according to the principle of benefiting Qi and invigorating the Kidney, the patients had been restored fairly from the disease on the low levels of the immune function, and strengthened on anti-infectious ability. From these, the attacks of the disease had been controlled effectively. The curative rate had reached 68.6%.

(Original article on page 469)

Treatment of Ulcerative Colitis by TCM and Dynamic Observation on Immune Functions

Guo Qi(郭琪), Guo Zhen* (郭珍), et al

Dept. of TCM, First Affiliated Hospital, and

**Keshan Disease Laboratory, Xi'an Medical University, Xi'an*

The effect of the traditional Chinese medicinal herbs enema and enteric-coated capsule in the treatment of ulcerative colitis (UC) were compared in 260 cases. The immune complexes and the dynamic change of autoantibodies were monitored in 28 out of the 260 cases before and after treatment. The following results were observed. (1) There was no significant difference in the total effective rate between the enema group and the oral capsule group (93.3% and 87.5% respectively), but the recovery rates of purulent hemafecia, mucusfecia and erosion accompanying colitis, etc. in the former group were higher than those in the latter ($P < 0.01$). (2) The circulating immune complexes were found 43 times above the normal range in 17 cases with positive rate 60.7%, and tended to decrease as the condition became better after treatment. Antinuclear antibodies were determined by the indirect fluorescent immune method and the indirect enzyme labelling method and the positive rates were 53.6% and 64.7% respectively, both being much higher than those in the controls ($P < 0.01$).

(Original article on page 472)