

· 综 述 ·

我国系统性红斑狼疮治疗的现状和前景

杨虎天 魏强华

1 目前我国 SLE 治疗的总体水平

系统性红斑狼疮(SLE)是一种极其复杂的自身免疫性疾病,其病因仍未清楚。在我国至少有 100 万患者。在 50 年代,SLE 被认为是“不治之症”,近年来对其认识逐步提高,治疗上有了进一步的进展,因此其预后有了显著的改善。根据上海仁济医院 1999 年对 50 例 SLE 患者的 18 年随访显示:其 5、10、15、18 年生存率分别为 98%、84%、76%和 70%,达到国际先进水平⁽¹⁾。该随访还发现有 13 例(26%)患者平均停药 12 (2~17)年而无 SLE 活动表现。SLE 好发于生育年龄妇女,因此,妊娠合并 SLE 也是必然遇到的问题。50 年代考虑到妊娠给患者带来生命之虞,多采取终止妊娠的措施,而目前认识到患者在服用小剂量强的松或不服用激素的情况下,如无病情活动达 12 个月以上可考虑妊娠;对已怀孕的患者在风湿科和妇科医生指导下按病情需要增加强的松治疗量;产程时加用皮质激素静脉滴注等措施,取得了 80 例妊娠合并 SLE,得 81 个新生儿,母子均存活的令人鼓舞的好成绩⁽²⁾。以上仅举两个统计数字,由此可见一斑。对 SLE 治疗之所以取得如此疗效,主要得益于免疫学的进展,人们对这类疾病认识的提高,以及随之而来治疗方法的改变,新型免疫抑制剂的诞生和应用以及新技术的不断进入临床实践有关。

2 治疗方案的改变以及治疗的新策略

目前皮质激素及细胞毒免疫抑制剂仍是 SLE 治疗的主要药物。多数研究对 SLE 患者死亡原因进行分析显示肾炎及感染并列第一位(约各占 31%),其后为中枢神经狼疮⁽¹⁾,因此有针对性的对 SLE 受累的器官和系统进行治疗,也是近年国内外学者孜孜以求的目标。

2.1 关于狼疮性肾炎(LN):治疗方法众多,最受人关注的仍是美国国立卫生院(NIH) Austin 所采用静脉环磷酰胺冲击(IVCTX)治疗活动性 LN,并用小剂量强的松(20 mg/d)以控制肾外病变的方案⁽³⁾。在我国已被普遍采用并取得颇好的疗效,发现冲击治疗确有保护肾功能,减少肾纤维化作用,而副作用颇少的特

点。中山医科大学第一附属医院对该疗法逆转 LN 肾功能不全的可行性分析认为,CTX 治疗可促使 LN 肾功能不全患者肾功能的恢复,病程短、肾脏不缩小、贫血较轻是应用 CTX 的指征⁽⁴⁾。

2.2 对中枢神经系统狼疮(CNS-SLE)的治疗:以弥漫性狼疮性脑炎最危险,其病因为 CIC 沉积所致的血管炎,如不及时抢救可引起脑组织坏死,病变不可回逆,因此应积极治疗。静脉甲基强的松龙冲击疗法(IVMP)是狼疮性脑病的最佳指征。但应注意感染及消化道出血等副作用。北京协和医院对 24 例常规剂量糖皮质激素治疗无效的 CNS-SLE 患者给予鞘内注射甲氨喋呤加地塞米松各 10~20 mg,每周 1 次,有效率 91.7%,住院病死率也明显降低⁽⁵⁾。南京医科大学附属医院也有相似报道,认为鞘内给药是一种有效且安全的 CNS-SLE 治疗方法。

2.3 对狼疮合并感染的认识:有报道对 21 例 SLE 死亡病例进行分析,其中 81%(17/21)死于感染,感染部位主要为肺(80%),其次为脑(14%),研究表明与过量应用糖皮质激素密切相关,因此防治感染已成为提高 SLE 生存率的重要目标和突破口⁽⁶⁾。第四军医大学西京医院分析 120 例 SLE 患者院内感染,其发生率 60%,感染好发部位为肺(45.8%)、泌尿道(22.2%)。病原菌以革兰氏阴性杆菌最多,占 44.4%,其次为真菌(31.8%)、革兰氏阳性杆菌(23.9%)、结核杆菌(5.6%)⁽⁷⁾。其中特别应提出的是结核感染,目前似有增加趋势,很容易发生误诊或漏诊⁽⁸⁾。有作者对 182 例血行播散性结核进行分析,发现伴发病逐渐增加,60 年代为 4.8%,而 90 年代为 71.9%,而且增加的主要为结缔组织病;发病前应用激素者也逐年增加,90 年代高达 65.6%。另外 SLE 并发中枢神经系统隐球菌感染也应警惕,因起病隐匿,进展缓慢,临床和实验室表现非特异性,而脑脊液隐球菌培养则是关键⁽⁹⁾。研究表明及时寻找感染部位,尽早获得病原微生物,并给予相应的治疗是治疗获得成功的关键。

2.4 大剂量糖皮质激素冲击治疗与小剂量激素联合免疫抑制剂对 SLE 疗效的研究:综上所述,感染已成为提高狼疮治愈率及生存率的一大障碍,而感染又与滥用皮质激素和免疫抑制剂有关。1976 年

Cachait 首先报道用 IVMP(1g/d) 给药 3 天, 治疗 7 例严重狼疮性肾炎, 其中 5 例有效。这种大剂量 IVMP 治疗未经严格对照, 即被盲目广泛地用于临床, 使不少患者并发严重感染而死亡。Edwards 等随机双盲对照试验研究 1000 mg 与 100 mg IVMP 对 SLE 临床疗效比较, 结果两组并无区别。因此, 严格控制皮质激素应用的指征, 合理用药十分重要。上海仁济医院对小剂量激素(强的松 < 10 mg/d) 与免疫抑制剂联合治疗[氯喹 0.25g/d 和/或氨甲喋呤(MTX) 7.5 mg/周]与常规剂量激素组进行观察, 发现前者疗效并不低于后者, 而感染发生率明显降低。体会到小剂量强的松与氯喹和/或 MTX 适当联合(Cocktai 即鸡尾酒方案)对早期轻、中度活动性狼疮不仅疗效好而且副作用小, 值得推荐。而对爆发型 SLE、进展型肾炎、中枢神经系统狼疮、严重血液并发症的重症患者才应用攻击性(Aggressive)治疗, 如 IVMP 或 IVCTX 冲击。治疗方案应个体化并注意治疗过程中药物的风险和效果的比较(Risk/benefit ratio)是至关重要的⁽⁶⁾。

3 新型药物及新技术的应用

3.1 新型免疫抑制剂的临床应用

3.1.1 环孢菌素 A(Cyclosporin A): 由于能干扰白介素-2(IL-2)的释放以及抑制 T 淋巴细胞活性, 环孢菌素 A 已广泛应用于器官移植及自身免疫疾病的治疗, 治疗剂量 3~5 mg/(kg·d), 1 次或 2 次口服, 目前主要用于难治性 SLE, 尤其是大剂量激素或 IVCTX 无效的 SLE 或 LN, 取得较好的疗效, 但其肝肾毒性在一定程度上限制了应用。

3.1.2 骁悉(酶酚酸酯, MMF): MMF 是一种选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞增生的新型免疫制剂, 具有独特的免疫抑制效应, 能抑制细胞表面粘附因子合成, 抑制单核细胞和淋巴细胞浸润, 限制炎症反应。骁悉抑制淋巴细胞鸟嘌呤经典合成途径, 对非淋巴细胞/器官无毒性作用。中国狼疮性肾炎协作组进行 MMF 治疗弥漫增生型(IV型)狼疮性肾炎多中心临床观察研究 75 例均经肾穿刺证实, 部分为初治者, 多数为正规激素联合 CTX 治疗无效者, 治疗方案采用激素加 MMF 治疗, 疗程均大于 6 个月。临床疗效: SLE 活动积分(SLE-DAI 积分)由治疗前 17.3 ± 6.8 降为 5 ± 3 ($P < 0.01$), 血肌酐(SCr, $\mu\text{mol/L}$)由 153.3 ± 144.6 降为 107.8 ± 75.0 ($P < 0.01$), 尿蛋白下降 50% 以上的患者比例 6 个月时为 73.5%, 自身抗体显著降低(包括抗核抗体、抗双链 DNA, P 均 < 0.01)。38 例经重复肾活检病理改变, AI(急性指数)降低($P < 0.01$), CI(慢性指数)轻度上升, 免疫球蛋白及补体沉积积分下降

($P < 0.05$)。研究表明 MMF 能有效控制难治性或初治 LN-IV 活动, 近期副反应小。南京军区总医院肾脏病研究所对 46 例 IV 型 LN 患者, 分为两组, 对骁悉与间断 CTX 冲击疗效比较, 结果激素联合 MMF 控制 IV 型 LN 活动的疗效及逆转肾血管病变的作用强于 CTX⁽¹⁰⁾。MMF 治疗初始剂量 1.5g/d, 分次口服, 维持 3 个月; 维持剂量 1.0g/d, 分两次口服, 维持 6~9 个月为宜。

3.2 大剂量丙种球蛋白静脉滴注: Imbach 等于 1981 年首次使用大剂量丙种球蛋白静脉滴注(IVIG)成功地治疗特发性血小板减少性紫癜以来, 发现 IVIG 可通过调节免疫反应而对自身免疫疾病具有独特治疗作用。哈尔滨医科大学第二附属医院用 IVIG 治疗 32 例 SLE 患者, 其中 16 例病情活动并伴发严重感染, 常规治疗不佳, 使用 IVIG 治疗后病情均获缓解, 证明 IVIG 是治疗 SLE, 尤其是重症 SLE 合并严重感染的一项有效的辅助治疗措施⁽¹¹⁾。安徽省立医院对 7 例重症 SLE 并发感染且多为混合性感染者, 用 IVIG 剂量 0.2g/(kg·d), 连用 5 天, 既可缓解病情, 又使感染得到有效控制, 作者认为 IVIG 对 SLE 是免疫调节而非免疫抑制作用, 因此推荐这一强有力的辅助治疗措施⁽¹²⁾。北京协和医院观察了 IVIG 在治疗 SLE 继发性血小板减少中的作用, 认为 IVIG 对 SLE 继发性血小板减少有显著疗效⁽¹³⁾。

3.3 血浆置换术(PE): 通过血浆交换装置, 将分离出患者血浆弃除, 并补充一定血浆或代用液(如 4% 白蛋白林格氏液)以清除体内可溶性免疫复合物, 抗基底膜抗体及其他免疫活性物质。主要用于严重的 SLE 伴有高水平的循环免疫复合物(CIC)及急性弥漫增殖性肾炎, 常与强的松及 CTX 配合应用。中国医科大学第一临床学院对 16 例活动性 SLE 患者每周 1 次 PE 治疗, 连用 4 周, 其临床症状、体征明显好转, 见到 ANA、抗核糖蛋白抗体(抗 Sm)、抗中性白细胞胞浆抗体部分患者转阴, 血沉、抗 ds-DNA 及补体 C₃ 治疗前后差异有显著性($P < 0.05$), 尿蛋白、血尿素氮、肌酐亦有改善($P < 0.05$), SLE-DAI 显著降低($P < 0.01$), 提示 PE 是一种迅速改善狼疮活动的有效手段⁽¹⁴⁾。暨南大学医学院第一附属医院对 29 例难治性 SLE 进行 PE 治疗, 认为此疗法安全而且短期疗效确切, 适用于重症 SLE 及 CIC 增高。当激素及免疫抑制剂疗效欠佳时是一种有效的抢救方法⁽¹⁵⁾。

3.4 干细胞移植术治疗 SLE 的临床研究: 研究表明 SLE 的发病主要由于造血干细胞异常。因此, 对于严重的顽固性 SLE 可以进行造血细胞和免疫系统

的“清除”,随后进行干细胞移植,通过移植有可能缓解甚至治愈 SLE。南京鼓楼医院风湿科观察造血干细胞移植(BMSCT)治疗 SLE 的远期疗效,2 例女性 SLE 患者采用自体干细胞移植治疗。1 例患者 BMSCT 后 11 个月病情仍处于缓解,另 1 例患者随访 5 个月时病情仍未见活动。结论为 BMSCT 治疗疗效肯定,患者体内免疫功能发生改变,淋巴细胞亚群的异常与 SLE 活动与否无直接关系⁽¹⁶⁾。北京协和医院探讨了去 T 淋巴细胞的自体外周干细胞移植(PRSCT),该例患者病程 11 年,经正规激素、免疫抑制剂治疗,多次减激素后复发,CTX 累积量 67.6g,用硫唑嘌呤及环孢菌素 A 引致粒细胞缺乏及高血压而停药,故采用 PRSCT 治疗。结果 3 周后血液重建基本完成,临床症状缓解,SLE-DAI 由 8~13 分至移植后 4 周降为 2 分,血细胞恢复,尿管型消失,抗 Sm 和抗 RNP 抗体转阴,表明 PRSCT 治疗 SLE 安全可行,有较好疗效⁽¹⁷⁾。

3.5 肾移植与狼疮性肾炎:狼疮性肾炎无论何种治疗总有部分患者进入终末期肾衰阶段,上海市第一人民医院、北京协和医院及中山医科大学第一附属医院共报告 10 例狼疮性肾炎肾移植病例,其中 1 例发生加速排斥反应,移植肾失败,1 例在术后 84 个月出现慢性排斥,1 例死于高血压脑病脑出血,其余患者均存活,肾功能保持正常。目前 1 例存活者已达 7 年。研究表明狼疮性肾炎所致的肾衰,肾移植后人/肾存活率与非 LSE 患者无明显差异;移植后复发率很低。移植前透析 3 个月以上,临床无 SLE 活动证据的肾衰患者是很好的肾移植人选,肾移植可以大大改善狼疮性肾炎肾功能衰竭的预后,无疑为 SLE 患者带来福音⁽¹⁸⁻²⁰⁾。

4 中医药治疗 SLE 现状和设想

中医学无固定病名与 SLE 相应,其皮损类似于《金匱要略》中的“阴阳毒”,其内脏损害与“饮积心下”、“肾着”等病名相似。有学者认为本病与肾脏风毒相近,其特点为:腰膝、四肢关节肿痛,头面、四肢、遍体生疮,伴随发热、肢体运动障碍等,用磁石丸(磁石、牛膝、川芎、赤芍、海桐皮、葶藶、全蝎、秦艽、地龙、天麻、木瓜、白芷、白花蛇、白僵蚕、白附子、石楠叶、白蒺藜、苦参)治疗,取得了 86.1% 的缓解率⁽²¹⁾。沈丕安认为,本病真阴不足是本,瘀热、火旺、瘀滞、积饮为标,分别针对 SLE 的早期轻症、急性发作期、关节炎、血管炎、浆膜炎、血细胞减少、肾炎、脑病等 10 种情况制定出以养阴为主,辨病与辨证相结合的系列方药,在中医治疗 SLE 方面取得了很好的效果⁽²²⁾。王松珍把本病分成热毒炽盛、瘀血痹阻、肝肾阴虚和脾肾阳虚 4 型辨证论

治,结合激素治疗,有效率为 92.9%,且大大减少了激素的副作用⁽²³⁾。陈湘君运用滋阴解毒法,以二生饮和二草二白饮单方治疗本病,总有效率为 88.6%,与激素对照组差异无显著性⁽²⁴⁾。丁济南则一反众家滋阴之大法,以祛风温阳、散寒除湿为治则,强调用辛温药,即使见热证也用乌头、附子之类,王宏亮用丁氏基本方(桂枝、制川乌、制草乌、荆芥、防风、仙灵脾、伸筋草、玄参、甘草)加减治疗 32 例,总有效率为 82.2%⁽²⁵⁾。狼疮性肾炎是 SLE 最常见的内脏损害,报道较多。孙年祥以清热化瘀方(金银花、野菊花、紫花地丁、蒲公英、金荞麦、小春花、白茅根、丹参、赤芍、茜草、土茯苓、益母草)加减治疗 100 例,总有效率为 85%⁽²⁶⁾。苏晓用养阴清热方(生地、玄参、忍冬藤、虎杖、六月雪、落得打、接骨木、苦参、石龙芮、麦冬、黄芩、知母、生薏苡仁)加减治疗 60 例,有效率为 80%⁽²⁷⁾。李娟采用中西医结合四联疗法(CTX 冲击、大剂量激素、肝素和中药)治疗 56 例,取得了 92.86% 的有效率,明显高于 CTX 和激素对照组⁽²⁸⁾。叶任高认为,应用中药配合大剂量激素和 CTX,能使部分狼疮性肾炎尿毒症摆脱透析治疗,实验研究提示长期使用丹参能改善狼疮性肾炎的间质纤维化,从而改善肾功能⁽²⁹⁾。丁丛礼研制的抗狼疮散是三类中药新药,具有清热凉血、解毒散瘀、益气养阴、扶正固本之功效,适用于热毒瘀结、气阴两伤证之 SLE 患者。经山东中医药大学附属医院、南京中医药大学附属医院、上海医科大学附属医院等六个单位的临床试验表明:抗狼疮散治疗红斑狼疮愈显率为 42.72%,有效率为 84.51%,激素停减率为 83.45%,药理、毒理实验证实该制剂无毒副作用,是目前较理想的治疗红斑狼疮的中成药。

由此可见,近年来中医药在 SLE 治疗上确已取得一定的成绩和可喜的进步,但与现代医学相比,则显得相对“薄弱”很多。中医学治疗 SLE 的发展受现代医学的影响较大,我们应在不断吸收现代医学成果的同时,坚持发挥中医自身的特色,把握好辨病与辨证的关系,努力作到有机的结果。要加强中药基础研究,探索其抗风湿作用的机理,为临床合理使用提供科学的依据,减少依靠经验为主的治疗局面。对药物和疗法的评价要采取多中心、大样本、随机双盲对照研究,以筛选出疗效确切,安全性高,可重复性强的药物。

总之,随着免疫学、分子生物学和生物制剂的进一步发展,加上对 SLE 发病机理认识的不断深入,许多药物或治疗方法(包括中医中药)正在进一步研究中,其中一些包括生物制剂、免疫调节药物、性激素和干细胞移植等已在临床开展和应用。随着新的药物和治疗

方法的迅速发展,我们对人类在 21 世纪控制红斑狼疮充满了希望。

参 考 文 献

1. 陈 盛,陈顺乐,顾越英,等.系统性红斑狼疮患者 18 年随访.中华风湿病学杂志 2000;4(1): 27—30.
2. 陈顺乐,顾越英,鲍春德,等.系统性红斑狼疮合并妊娠研究.中华医学杂志 1992;72(9): 534—537.
3. Austin H A III, Klippel J H, Balow J E, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986;314(10): 614—619.
4. 杨岫岩,梁柳琴,詹钟平,等.环磷酰胺冲击逆转狼疮性肾炎肾功能不全的可行性分析.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 42.
5. 董 怡,唐福林,田新平,等.鞘内联合注射甲氨喋呤加地塞米松治疗狼疮中枢受累.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 36.
6. 陈顺乐.系统性红斑狼疮的治疗.中华风湿病学杂志 1999;3(3): 133—134.
7. 吴根彪,朱 平,张惠琴,等.系统性红斑狼疮患者院内感染分析.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 66.
8. 杨虎天,黄华瑞,白秀庆.临床病例讨论:关节痛,蛋白尿,发热,肺部粟粒性病变.中华风湿病学杂志 2000;4(2): 125—127.
9. 鲍春德,季 岩,顾越英,等.系统性红斑狼疮合并隐球菌脑膜炎.中华风湿病学杂志 1999;3(1): 23—26.
10. 胡伟新,陈惠萍,唐 政,等.骁悉与间断环磷酰胺冲击疗法治疗 IV 型狼疮性肾炎疗效的比较.肾脏病与透析肾移植杂志 2000;9(1): 3—8.
11. 张志毅,支玉香,张凤山.大剂量静脉注射人体丙种球蛋白冲击治疗系统性红斑狼疮基础与临床观察.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 37.
12. 厉小梅,李白培,任国生,等.大剂量静脉输注免疫球蛋白治疗重症系统性红斑狼疮.华夏风湿性疾病诊断治疗学术会议汇编.上海:1999,149.
13. 张 斌,董 怡,唐福林,等.大剂量静脉滴注免疫球蛋白治

- 疗系统性红斑狼疮继发血小板减少.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 46.
14. 赵丽娟,王小非,候 平,等.血浆交换治疗活动期系统性红斑狼疮.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 48.
15. 陈玉琼,郁知非,林日英,等.应用血浆转换治疗难治性红斑狼疮 29 例的体会.华夏风湿性疾病诊断治疗学术会议汇编.上海:1999,81.
16. 孙凌云,欧阳建,杨永会,等.骨髓干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的随访.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 47.
17. 赵 岩,王乃杰,蒋 颖,等.自体外周干细胞移植治疗系统性红斑狼疮.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 50.
18. 杨虎天,尚明花,徐琴君.狼疮肾炎与肾脏移植.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 45.
19. 吴培根,尹培达,杨琼琼.系统性红斑狼疮患者的尸体肾移植五例报告.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 34.
20. 谢洪智,曾小峰,李学旺,等.系统性红斑狼疮肾移植术后六年随访一例.中华风湿病学杂志 2000;4(增刊): 35.
21. 夏 庆,刘士敬,郭 朋,等.肾脏风毒与系统性红斑狼疮.北京中医 1997;(5): 13—14.
22. 苏 晓,沈丕安.沈丕安教授治疗系统性红斑狼疮的经验.新中医 1998;30(8): 10—11.
23. 王松珍,史临平,何桂珍.补肾消斑汤加减治疗系统性红斑狼疮.河南中医 1996;16(4): 225—226.
24. 陈湘君,周时高,苏 励.滋阴解毒法对系统性红斑狼疮免疫紊乱的调节作用.中国中医风湿病学杂志 1998;1(1): 12—13.
25. 王宏亮.祛风温阳通络法治疗系统性红斑狼疮 32 例.山东中医 1998;(2): 11—13.
26. 孙年祥.清热化痰治疗狼疮肾炎 100 例.江苏中医 1996;17(12): 16—17.
27. 苏 晓,沈丕安.养阴清热法为主治疗狼疮性肾炎 60 例临床观察.上海中医药杂志 1997;(10): 26—27.
28. 李 娟,陈宝四,吴启富,等.56 例狼疮性肾炎的中西医结合治疗.中国中西医结合风湿病杂志 1996;5(2): 79—80.
29. 徐洪波,叶任高治疗狼疮性肾炎尿毒症的经验.安徽中医临床杂志 1998;10(6): 388—389.

(收稿:2000-09-13)

全国水针刀新疗法培训中心招生

水针刀疗法是集水针注射、疼痛阻滞、氧气注射、针刀松解为一体的新型注射性闭合型松解术,为满足广大临床医生要求,继续面向全国推广该项新疗法。(1)水针刀疗法学习班 重点介绍治疗头痛、颈椎病、肩周炎、软组织损伤、神经痛、腰椎间盘突出症等腰腿痛、风湿类风湿、风湿性驼背及股骨头坏死症等。(2)水针刀九区(背部)药磁线疗法学习班 该疗法是集水针注射、药磁线疗、针刀松解为一体的新疗法,以新的背部九大系统疾病相关诊治区治疗疾病,方法简便,易于掌握。重点治疗:气管炎、哮喘病、胃溃疡、结肠炎、顽固性失眠、癫痫、妇科疑难病、男性功能障碍等疑难病症。该培训中心开设面授班与函授班。由发明人吴汉卿主任等专家授课。观摩病例操作,观看尸体解剖做水针刀手法入路,CT、X线片观片方法,并备有教学光盘,学习资料,水针系列刀具等。学习班日期:2001 年 3、4、5 月,每月 6~18 日。具体事宜欢迎来函来电索取招生简章。培训中心地址:河南省南阳原张仲景国医大学全国水针刀新疗法培训中心,联系地址:河南南阳水针刀疗法研究院医院(南阳油田涧河二支局对面)

邮编:473132 联系人:曲 杰,吴 浩,电话:0377—8858189,传真:0377—6492099。