

白芍总甙辅助治疗系统性红斑狼疮的临床观察

帅宗文¹ 徐建华¹ 刘 爽¹ 魏 伟² 徐胜前¹ 徐叔云²

摘要 目的:探讨中药白芍提取物白芍总甙(total glucosides of peony, TGP)辅助西药治疗系统性红斑狼疮(SLE)的疗效和安全性。方法:采用随机双盲安慰剂对照的研究方法,将70例病情处于活动期的SLE患者随机分为两组(各35例),在原西药治疗的基础上,分别加用TGP(TGP组)和安慰剂(对照组)治疗,疗程3个月,比较两组本病的活动指数(DAI)、有效率、糖皮质激素用量及不良反应。结果:TGP组缓解率、部分缓解率和无效率分别为20.7%、51.7%和27.6%,对照组分别为6.5%、29.0%和64.5%,总有效率TGP组显著高于对照组($P < 0.01$)。TGP组DAI、患者评估及医师评估均较对照组明显改善,且TGP组的激素用量较治疗前明显减少。TGP组的不良反应主要为轻度可耐受的胃肠道反应,与对照组比较差异无显著性。结论:TGP与糖皮质激素联合治疗SLE的疗效显著,且可减少激素用量,有轻度不良反应但可耐受。

关键词 白芍总甙 系统性红斑狼疮 临床疗效 药物不良反应

Clinical Study on Effect of Total Glucosides of Peony in Treating Systemic Lupus Erythematosus as Adjuvant Treatment SHUAI Zong-wen, XU Jian-hua, LIU Shuang, et al *Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital to Anhui Medical University, Hefei (230022)*

Objective: To investigate the effectiveness and safety of total glucosides of peony (TGP) in treating systemic lupus erythematosus (SLE) as adjuvant treatment. **Methods:** Adopting randomized, double-blinded and placebo-controlled way, 70 patients with active SLE were equally divided into 2 groups. They were treated by western conventional treatment plus TGP or placebo capsule respectively for 3 months. The SLE disease activity index (DAI), therapeutic effective rate, dosage of concomitant glucocorticoid (GC) used and adverse reaction were comparatively observed. **Results:** After treatment, the remission rate, partial remission rate and ineffective rate in the TGP group were 20.69%, 51.72% and 27.59% respectively, in the control group were 6.45%, 29.03% and 64.52% respectively, the therapeutic effect in the former was significantly superior to that in the latter. DAI, either assessed by physician or patient, was significantly improved in the TGP group, the dosage of GC used in the TGP group reduced significantly as compared with that used before treatment. The adverse reaction occurred in the TGP group was mainly mild tolerable digestive response, which was insignificantly different to that in the control group. **Conclusion:** TGP combining GC therapy is markedly effective for SLE. It could reduce the dosage of GC used, this effect would be more obvious in long-term application. The adverse reaction of the therapy is mild and tolerable.

Key words total glucosides of peony, systemic lupus erythematosus, clinical effect, adverse reaction

白芍总甙(total glucosides of peony, TGP)是由白芍根部提取的一种多甙成分,基础研究证明其具有双向免疫调节作用^[1,2]。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是较常见的严重危害人类健康的自身免疫病之一,现有的治疗手段有限,且长期大剂量使用激素等免疫抑制剂不良反应明显。TGP作为新型双向免疫调节剂,其治疗SLE的临床研究至本试验开

始时尚未见报道。为了探讨TGP治疗SLE的疗效和安全性,我们以安慰剂为对照,用随机双盲的研究方法,于2000年12月—2002年1月进行了TGP治疗活动性SLE的前瞻性临床研究,现将报道如下。

临床资料

1 病例选择 70例患者来源于我院的风湿免疫科专科门诊及病房,均符合美国风湿病学会1982年修订的SLE分类标准^[3],且处于病情的活动期,即SLE疾病活动指数(disease activity index, DAI) ≥ 8 分^[4]。

1. 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科(合肥 230022); 2. 安徽医科大学临床药理研究所

通讯作者:帅宗文; Tel: 0551-2922114-2247; E-mail: ahykdszw@mail.hf.ah.cn

表 1 两组患者试验前用药情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	强的松(mg/d)	氯喹(g/d)	MTX(mg/周)	CTX(g/月)
TGT	14.01 ± 8.18(29)	0.11 ± 0.12(15)	2.16 ± 3.94(7)	0.22 ± 0.36(9)
对照	14.00 ± 9.90(31)	0.10 ± 0.11(15)	3.31 ± 4.58(11)	0.20 ± 0.37(8)
P 值	0.997 ^c	0.707(0.602) ^d	0.300(0.506) ^d	0.798(0.481) ^d

注 () 内为服用该药的患者例数 ;^c : 平均剂量组间比较的 *t* 检验结果 ;^d : 使用率组间比较的 χ^2 检验结果

排除病例 : 妊娠或哺乳期妇女 ; SLE 病情危重者 ; 非 SLE 引起的心、肝、肾、脑等重要脏器病变者 ; 精神障碍或因为其他原因不能配合试验者。剔除试验中自行改变用药或停药或加用其他抗 SLE 药物者。

2 一般资料 70 例患者采用数字表法随机分为 TGP 组和对照组 (各 35 例), 试验过程中两组分别有 6 例和 4 例患者失访, 实际纳入统计者 TGP 组 29 例, 均为女性; 年龄 16 ~ 59 岁, 平均 (31.94 ± 10.80) 岁; 病程 2 ~ 60 个月, 平均 (23.35 ± 18.17) 个月; DAI 平均 (13.52 ± 6.38) 分。对照组 31 例, 男 2 例, 女 29 例; 年龄 14 ~ 48 岁, 平均 (32.74 ± 7.62) 岁; 病程 2 ~ 84 个月, 平均 (28.84 ± 24.32) 个月; DAI 平均 (11.94 ± 3.97) 分。经 *t* 检验, 年龄和病程两组间差异无显著性 (*P* 值分别为 0.343 和 0.328), χ^2 检验示组间性别构成比差异无显著性 (*P* = 0.493)。两组患者进入试验前的西药用药情况比较差异无显著性 (见表 1)。

方 法

1 治疗方法 为观察 TGP 的疗效, 避免其他药物对观察指标的干扰, 所有进入试验的患者在实验过程中不得增加糖皮质激素 (以下简称激素) 的剂量, 但可根据病情允许尽可能减量。进入试验前已使用免疫抑制剂, 如氯喹、甲氨蝶呤 (MTX) 或环磷酰胺 (CTX) 的患者, 试验过程中可继续使用, 观察过程中不得加用其他抗 SLE 药物 (包括中药制剂)。TGP 胶囊 : 每丸 0.3mg, 含芍药甙 104mg。安慰剂胶囊 : 每丸含淀粉 0.3mg。TPG 和安慰剂胶囊均由三九医药集团深圳南方制药厂生产, 并由该集团学术部分装、编号、提供。为达观察者和受试者双盲目的, 两药包装外观完全相同, 试验结束后破盲。服药方法均为每日 3 次, 每次 2 粒胶囊, 疗程均为 3 个月。

2 观察指标 分别于试验前、试验开始后 1 个月、2 个月和试验结束时随访每例受试者, 评估其 DAI 中的每项指标^[4]。采用 10cm 目视模拟标尺法分别测定医生和患者对病情程度的评估 (分别简称为医、患评估)。血沉 (ESR) 采用 Westergren 法测定, C-反应蛋白 (C-RP) 采用免疫比浊法测定 (试剂由 roche 诊断试剂

公司出品), 并测定试验前后血、尿常规及肝肾功能等。

3 不良反应观察 将不良反应的程度分为 4 级 : 0 为无不良反应; 1 为轻度不良反应, 未影响日常生活和工作; 2 为中度不良反应, 影响日常生活和工作; 3 为重度不良反应, 必须停药。医生根据每例不良反应的具体情况, 判断其与试验用药间的关系 : 0 为无关; 1 为可能无关; 2 为可能有关; 3 为很可能有关; 4 为有关, 其中 2、3、4 计为试验药物的不良反应。每组不良反应发生率 (%) = (该组出现不良反应的病例数 / 该组总病例数) × 100%, 比较两组间不良反应的发生率。

4 统计学方法 两组间总疗效比较采用 Ridit 检验, 其余计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 *t* 检验。

结 果

1 疗效评价 按每一受试者试验结束时的 DAI 积分对其疗效作如下评估。缓解 : 临床症状完全消失, DAI 积分为 0; 部分缓解 : DAI 积分下降 ≥ 进入试验时基础值的 50%; 无效 : DAI 积分下降 < 进入试验时基础值的 50%。

2 疗效 TGP 组 29 例, 缓解 6 例 (20.7%), 部分缓解 15 例 (51.7%), 无效 8 例 (27.6%), 总有效率为 72.4%。对照组 31 例, 缓解 2 例 (6.5%), 部分缓解 9 例 (29.0%), 无效 20 例 (64.5%), 总有效率为 35.5%; 两组总有效率比较差异有显著性 (*P* < 0.01)。

3 两组受试者试验前后 DAI、医患评估、ESR 及 C-RP 的变化比较 见表 2。

3.1 两组 DAI 比较 见图 1。试验前两组 DAI 的差异无显著性, 试验第 1 个月两组 DAI 均有所下降。从第 2 个月开始, DAI 的组间差别开始增加, 第 3 个月至试验结束, 随着激素减量, TGP 组 DAI 仍呈继续下降趋势, 而对照组已开始呈上升趋势, 试验结束时组间比较, 差异有显著性 (*P* < 0.01), 且这种差别仍呈继续增大趋势。经 3 个月治疗, 组内比较, 两组 DAI 的降低程度差异均有显著性 (*P* < 0.01)。

3.2 两组医患评估比较 见图 2。试验开始时, 组间的医、患评估差异无显著性, 在试验开始的前 2 个月

表 2 两组治疗前后 DAI、医患评估、强的松用量、ESR 及 C-RP 变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		DAI (分)	医生评估	患者评估	强的松 (mg/d)	ESR (mm/h)	C-RP (mg/L)
TGP	29	治疗前	13.52 ± 6.38	4.12 ± 0.68	3.90 ± 0.56	14.01 ± 8.18	23.03 ± 14.16	14.63 ± 10.33
		治疗后	4.28 ± 3.80**△	2.75 ± 3.49**△	2.66 ± 0.82**△	9.96 ± 4.96*	20.69 ± 17.71	12.66 ± 9.51
对照	31	治疗前	11.94 ± 3.97	4.04 ± 1.06	4.04 ± 0.91	14.00 ± 9.90	27.81 ± 16.79	10.88 ± 11.02
		治疗后	7.29 ± 4.61**	3.49 ± 0.90	3.41 ± 1.15*	12.57 ± 7.37	27.32 ± 9.92	12.18 ± 7.85

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.01$

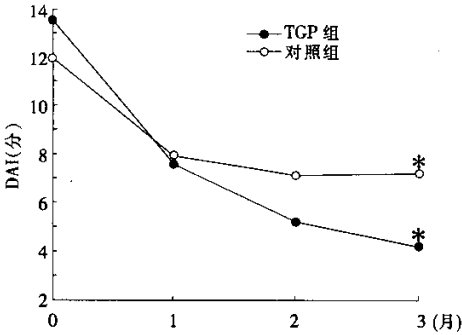


图 1 两组患者 DAI 的变化

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

月内,两组医、患评估虽都有不同程度的下降,但组间比较差异无显著性。随着激素的减量,从第 3 个月开始,对照组的医、患评估已呈上升趋势,而 TGP 组仍呈继续下降,至试验结束时,TGP 组的医、患评估均优于对照组($P < 0.01$);与本组治疗前比较,两组患者评估均有显著改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),TGP 组的医生评估也有显著改善($P < 0.01$),而对照组医生评估变化无统计学意义。

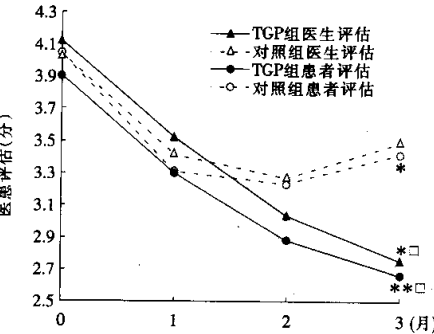


图 2 医生及患者对病情评估的变化

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,□ $P < 0.01$

3.3 两组强的松用量比较 见图 3。进入试验时两组患者使用强的松的剂量差异无显著性。因观察过程中要求根据病情允许尽可能减量,至试验结束时,强的松用量与试验前相比,TGP 组用量的减少有显著性($P < 0.05$),而对照组减少无统计学意义。

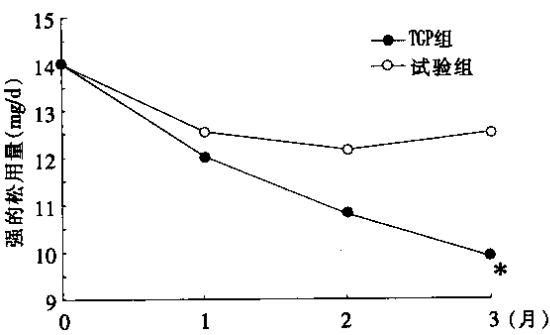


图 3 试验过程中两组患者强的松用量变化

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

3.4 两组 ESR 和 C-RP 测定结果 见表 2。TGP 组 ESR 及 C-RP 有所下降,对照组的 ESR 下降较少,C-RP 轻度升高,但上述变化均无统计学意义。

4 不良反应 TGP 组腹泻 6 例、腹痛 3 例、纳差及恶心 2 例,对照组 1 例出现腹泻。两组出现的不良反应程度均较轻,继续用药可在用药的过程中自行缓解,两组不良反应发生率差异无显著性。观察过程中未见明显的血尿常规及肝肾功能等指标异常。

讨 论

SLE 是常见的自身免疫病,患者有 CD_8/CD_4 比例异常,体内存在多种自身抗体,并异常产生多种细胞因子^[5]。故探索 TGP 治疗 SLE 有科学的理论依据。由于 SLE 的病情变化凶险,在本临床试验研究中,我们未予停用激素,所选择的病例为病情相对较轻的活动性 SLE 患者,进入试验者激素及其他免疫抑制剂用药均较小,为了避免激素剂量增加及其他免疫抑制剂剂量和用法改变对疗效观察的影响,试验过程中激素的剂量不增加,但根据病情尽可能减量,其他免疫抑制剂(如氯喹、MTX 及 CTX)的用法及剂量不变。

观察期内两组患者病情均有不同程度改善,考虑与试验过程中激素及其他免疫抑制剂持续使用有关。各种指标的改善在试验开始第 1 个月内变化幅度最大,第 2 个月开始有下降趋缓,至第 3 个月时对照组甚至呈上升趋势,可能系因为从第 2 个月开始激素剂量逐渐减少所致。组间比较 TGP 的疗效不仅表现在 TGP 组的 DAI、医患评估下降均较对照组快,而且与对照组

比较,TGP组在显著减少激素用量的情况下,试验结束时DAI及医患评估均显著降低,组间的这种差别在试验结束时仍呈现增大的趋势。

观察期内ESR及C-RP改变组内或组间比较均无统计学意义,考虑原因可能有(1)受试者病情较轻,经治疗变化较慢(2)观察期短,因试验结束时TGP组的ESR及C-RP已呈下降趋势,但与治疗前比较这种差异无统计学意义,如果继续延长疗程,差异可能显著(3)C-RP可能与SLE的活动性无明显相关性^[6]。

TGP的不良反应只表现为轻度胃肠道反应,可不经处理继续用药,或在用药过程中自行缓解。与安慰剂比较,不良反应发生率的差异无显著性。本研究结果显示:TGP与糖皮质激素合用治疗SLE的疗效显著,且可减少合用糖皮质激素的剂量,长期使用疗效可能更明显。TGP的不良反应轻度可耐受。

参 考 文 献

- 1 张泓,唯文树,陈敏珠,等.白芍总甙的免疫调节作用及机理.中国药理学与毒理学杂志 1990;(3):190—193.
- 2 葛志东,周爱武,王斌,等.白芍总甙、芍药甙和白芍总甙去除芍药甙对佐剂性关节炎大鼠的免疫调节作用.中国药理学通报 1995;11(4):303—305.
- 3 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25(11):1271—1277.
- 4 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. Arthritis Rheum 1992;35(6):630—640.
- 5 蒋明.风湿病学.上册.北京:科学出版社,1995:996—999.
- 6 徐亮,顾月英.C反应蛋白在系统性红斑狼疮活动和感染中的意义.中华风湿病学杂志 2000;(6):388—389.

(收稿 2002-03-03 修回 2002-11-15)

中西医结合治疗肺心病急性加重期患者 30 例

邱 智 卢来涛

1996年1月—1999年6月,笔者应用自拟补气活血方加西药常规综合治疗肺心病急性加重期患者30例,并与同期单纯西药常规综合治疗的30例进行对比观察,现报告如下。

临床资料 60例均为我院住院患者,符合1980年第三次全国肺心病专业会议修订的诊断和疗效标准(陶天遵主编.临床常见疾病诊疗标准.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993:4—6)。按住院时间顺序随机分为两组,治疗组30例,男22例,女8例,年龄53~82岁,平均61.9岁,病程7~32年,平均19.7年。对照组30例,男24例,女6例,年龄53~79岁,平均62.3岁,病程7~30年,平均18.9年。所有病例均有不同程度的紫绀、呼吸困难、动则气喘加重。可闻及明显的干、湿性罗音,颈静脉怒张,肝颈静脉回流征阳性,双下肢浮肿。右心室扩大,听诊P₂亢进,心电图可见肺型P波及右心室肥大改变。心功能分级:治疗组Ⅱ级11例、Ⅲ级17例、Ⅳ级2例,对照组分别为13例、16例、1例。两组患者资料比较差异无显著性($P>0.05$),具可比性。

治疗方法 两组均按西医常规综合治疗:持续低流量吸氧、抗炎控制呼吸道感染、祛痰止咳、解痉平喘、强心利尿,维持水电解质平衡等治疗。治疗组在常规综合治疗的同时加用补气活血方:党参30g,黄芪50g,丹参30g,川芎15g,赤芍15g,麦冬15g,五味子15g,葶苈子30g,地龙15g,山药30g,白术15g,茯苓15g,大枣5枚。痰多者加半夏10g,陈皮10g。腹胀纳差者加莱菔子10g,山楂15g,神曲15g。每日1剂,水煎分两次温服。两组疗程均为10天。观察指标:治疗前后咳嗽、咯痰、呼吸、紫绀、水肿、肺部罗音、心功能改变和血气分析的变化。统计学方法:计量资料采用 t 检验。

结 果

1 疗效(参照前述标准判断疗效) 治疗组30例,显效19例,好转9例,未愈2例,总有效率93.3%;对照组30例,显效9例,好转14例,未愈7例,总有效率76.7%。两组总有效率比较,治疗组优于对照组($\chi^2=5.09, P<0.05$)。

2 两组患者治疗前后血气分析比较 见表1。两组治疗后血气分析(pH值、PaO₂、PaCO₂)有不同程度的改善,但治疗组中各项指标的改善情况明显优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组患者治疗前后血气分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH	PaO ₂ (kPa)	PaCO ₂ (kPa)
治疗	30	治疗前	7.29±0.07	8.59±2.80
		治疗后	7.39±0.02*△	11.52±1.91*△
对照	30	治疗前	7.30±0.08	8.75±2.55
		治疗后	7.36±0.04*	10.39±1.75*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3 不良反应 两组患者血、尿、粪三大常规和肝、肾功能检测,均未发现明显变化。仅有个别患者服药后胃部不适,嘱餐后服药后不适感消失。

讨 论 本病属中医学“心悸”、“喘证”等范畴,气虚血瘀是本病的主要病理机制。为此,我们拟定中药补气活血方治疗,方中党参、黄芪、白术、茯苓、山药补益心、肺之气为主药;丹参、川芎、赤芍活血化瘀;麦冬、五味子、葶苈子、地龙配合补气活血药生脉利湿化饮,主治心肺气虚,心血瘀阻,痰饮内停所致心悸、喘证。本结果表明中西医结合疗法优于单纯西医治疗。这可能与中药补气活血方具改善微循环,降低肺动脉高压、减轻右心负荷的作用有关。

(收稿 2002-05-20 修回 2002-11-25)