

麦味地黄口服液对激素治疗活动性系统性红斑狼疮的干预作用

杨旭燕 许东航

摘要 目的 观察麦味地黄口服液对激素治疗活动性系统性红斑狼疮(SLE)的干预作用。**方法** 将 60 例病情处于活动期的 SLE 患者随机分为治疗组和对照组(各 30 例),两组均给予泼尼松首始剂量为 0.5~1mg/kg,持续 6~8 周后,根据病情尽可能减量。治疗组同时加服麦味地黄口服液,每次 10ml,每天 2 次,疗程 3 个月。**结果** 治疗组临床疗效优于对照组($P<0.05$)。系统性红斑狼疮活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)两组均显著改善($P<0.01$),且以治疗组为优($P<0.05$),激素用量治疗组比对照组明显减少($P<0.01$)。阴虚火旺证候积分值治疗组明显降低($P<0.01$),而对照组无明显变化($P>0.05$),两组比较差异有显著性($P<0.01$)。不良反应的发生率治疗组较对照组低($P<0.05$)。**结论** 麦味地黄口服液能提高激素对 SLE 疗效,并减少激素用量,可对抗激素的不良反应。

关键词 系统性红斑狼疮;糖皮质激素;麦味地黄口服液

Intervention of Maiwei Dihuang Oral Liquid on Hormonotherapy in Treating Active Systemic Lupus Erythematosus YANG Xu-yan, and XU Dong-hang *Department of Rheumatology, The Second Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou (310009)*

Abstract Objective To observe the intervention of Maiwei Dihuang Oral Liquid (MDOL) on hormonotherapy in treating active systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Sixty SLE patients in active stage were randomly and equally allocated into two groups, and administered with prednisone, which was medicated in initial dose of 0.5—1mg/kg, and with the dose being reduced conditionally 6—8 weeks. To the 30 patients in the treated group 10 ml MDOL twice daily was given additionally. The therapeutic course was 3 months. **Results** The therapeutic effect in the treated group was better than that in the control group ($P<0.05$). Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) was significantly improved in both groups ($P<0.01$), but was superior in the treated group ($P<0.05$). The dose of prednisone used was significantly reduced ($P<0.01$), and the scores of Yin-deficiency fire-flourishing syndrome were obviously decreased ($P<0.01$) in the treated group while in the control group, these indexes were unchanged ($P>0.05$), the difference between the two groups was significant ($P<0.01$). The occurrence of adverse reaction was significantly lower in the treated group than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** MDOL can obviously improve the effect of hormonotherapy in SLE, it has advantages in reducing the dosage used and antagonizing the adverse reactions of glucocorticoid.

Key words systemic lupus erythematosus; glucocorticoid; Maiwei Dihuang Oral Liquid

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种具有多系统损害的自身免疫性疾病,中医学理论认为病机属热毒炽盛。目前治疗 SLE 仍以激素及免疫抑制剂为主,但大剂量使用激素往往生热助阳,耗伤阴液,而引起阴虚火旺之证。2003 年 1 月—2004 年 12 月,我们采用麦味地黄口服液联合激素治疗活动期 SLE,探讨麦味地黄口服液是否与激素有联

合治疗 SLE 作用。现将结果报道如下。

资料与方法

1 病例选择 60 例患者来源于我院的风湿科专科及门诊,均符合 1982 年美国风湿病学会(ARA)SLE 分类标准^[1],且处于病情活动期,即 SLE 疾病活动指数(disease activity index, SLEDAI ≥ 8 分^[2]),3 个月内未用过任何激素及免疫抑制剂,也未曾使用麦味地黄口服液及同类处方治疗。

2 一般资料 60 例患者用随机数字法分为治疗

作者单位:浙江大学医学院附属第二医院风湿科(杭州 310009)

通讯作者:杨旭燕, Tel: 0571-87784543, Email: hangzhouxy@zj.

组和对照组(各 30 例),两组分别有 1 例和 3 例患者失访,实际纳入统计者治疗组 29 例,均为女性;年龄 17~56 岁,平均(29.5±10.5)岁;病程 1~53 个月,平均(21.2±16.3)个月;SLEDAI 平均(14.10±4.26)分。对照组 28 例,男 1 例,女 27 例;年龄 12~51 岁,平均(27.3±9.6)岁;病程 2~62 个月,平均(23.6±17.5)个月;SLEDAI 平均(13.76±4.08)分。两组性别、年龄、病程及病情等比较差异无显著性($P>0.05$)。

3 治疗方法 对照组采用泼尼松首始剂量为 0.5~1.0 mg/kg,持续 6~8 周后,根据病情尽可能减量。治疗组在对照组治疗的基础上,同时加服麦味地黄口服液[河南灵佑药业有限公司生产,处方:麦冬 45 g 五味子 30 g 熟地黄 120 g 山茱萸(制)60 g 牡丹皮 45 g 山药 60 g 茯苓 45 g 泽泻 45 g,制成 1 000ml,10ml/支]每次 10 ml,每天 2 次,疗程为 3 个月。两组在治疗观察过程中不加用其他免疫抑制剂。

4 观察项目及方法

4.1 观察所有患者口干咽燥、潮热、舌质红、少苔、腰痛酸软、盗汗、五心烦热等阴虚火旺表现情况,参照《中药新药治疗老年病临床指导原则》中的“中医证候积分法”^{〔3〕}计分。

4.2 分别于治疗前、治疗 1 个月、2 个月和 3 个月时随访每例患者,评估其 SLEDAI 中的每项指标。荧光抗核抗体(IFANA)采用间接免疫荧光法、抗双链 DNA 抗体(抗 dsDNA 抗体)采用放射免疫法、补体 3(C3)采用免疫比浊法、红细胞沉降率(ESR)采用魏氏法。检测血、尿、大便常规、24h 尿蛋白及肝肾功能。

5 药物不良反应观察 观察向心性肥胖、血压、血脂和血糖升高、痤疮、肝功能受损、精神兴奋等发生情况。

6 统计学方法 统计分析以 SPSS 10.0 统计软件包进行。两组间总疗效比较采用 Ridit 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验。

表 1 两组治疗前后阴虚火旺证候积分值、SLEDAI、泼尼松用量及免疫指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	阴虚火旺证候积分值(分)	SLEDAI(分)	泼尼松用量(mg/d)	ANA 滴度对数值	dsDNA(%)	C3(g/L)
治疗	29	治疗前	14.10±4.26	11.49±2.46	46.72±10.46	1.72±0.51	6.02±2.13	68.91±14.53
		治疗 1 个月	10.70±3.27	8.55±3.04	46.72±10.46	—	—	—
		2 个月	8.17±2.94	6.72±3.12	39.31±9.79	—	—	—
		3 个月	6.95±3.20* [△]	4.50±2.87* ^{△△}	24.74±11.29* ^{△△}	1.56±0.47	5.76±2.07	75.41±13.20
对照	28	治疗前	13.76±4.08	10.76±2.29	47.50±9.67	1.80±0.70	6.80±3.11	71.58±16.49
		治疗 1 个月	13.48±3.78	9.07±2.26	47.50±9.67	—	—	—
		2 个月	14.57±4.10	6.96±1.91	43.57±10.53	—	—	—
		3 个月	12.23±3.40	6.28±2.14*	36.60±11.85*	1.51±0.32	6.01±2.72	73.27±14.53

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

结 果

1 疗效分析 按每例患者 3 个月疗程结束时的 SLEDAI 积分对其疗效作如下评估。缓解:临床症状完全消失,SLEDAI 积分为 0;部分缓解:SLEDAI 积分下降≥治疗前基础值的 50%;无效:SLEDAI 积分下降<治疗前基础值的 50%。治疗组缓解 9 例,部分缓解 16 例,无效 4 例。对照组依次为 3、13、12 例。两组疗效比较,治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。

2 两组治疗前后的阴虚火旺证候积分值、SLEDAI、泼尼松用量及免疫指标的比较 见表 1。

2.1 两组不同时间点的阴虚火旺证候积分值比较 两组治疗前积分的差异无显著性,治疗 1 个月后,治疗组积分值开始下降,对照组无明显变化;第 2 个月对照组积分反而上升,治疗组持续下降;第 3 个月治疗组积分值明显低于治疗前积分,差异有显著性($P<0.01$),对照组积分值治疗前后差异无显著性($P>0.05$)。经 3 个月治疗,两组积分值差异有显著性($P<0.01$)。

2.2 两组 SLEDAI 比较 治疗前两组 SLEDAI 比较差异无显著性,治疗后两组 SLEDAI 均下降,但治疗组下降幅度较大,至第 3 个月时治疗组 SLEDAI 明显低于对照组,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。

2.3 两组泼尼松用量的比较 治疗前两组泼尼松的用量差异无显著性。因所有患者均为活动期,足量首剂泼尼松量需维持 6~8 周开始减量,因此,第 1 个月两组泼尼松的剂量差异无显著性;第 2 个月两组泼尼松用量均有开始下降趋势;第 3 个月治疗组泼尼松用量明显减少,两组比较差异有显著性($P<0.01$)。

2.4 两组 ANA、dsDNA 和 C3 免疫指标比较 治疗 3 个月后,两组 ANA、dsDNA 和 C3 治疗前后变化比较差异均无显著性。

3 两组药物不良反应发生率比较 向心性肥胖治疗组和对照组分别发生 13 例(44.8%)、20 例

(71.4%), 治疗组较低 ($P < 0.05$)。血压、血脂和血糖升高, 治疗组分别为 2、3、0 例, 对照组分别为 3、7、1 例, 其总发生率治疗组 17.2% (5/29 例), 对照组 39.3% (11/28 例), 经 χ^2 检验, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。痤疮、精神兴奋、肝功能异常, 治疗组分别为 1、0、2 例, 对照组分别为 3、3、4 例, 其总发生率治疗组 10.3% (3/29 例), 对照组 35.7% (10/28 例), 治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。

讨 论

麦味地黄口服液原出宋·钱乙《小儿药证直诀》地黄丸加味, 方中熟地黄、山萸肉、山药称为“三补”, 泽泻、丹皮、茯苓称为“三泻”, 互相拮抗, 互相补充, 适成 3 个一补一泻之药对。同时, 麦冬清养肺阴, 具有解热除烦、滋养强壮, 治咳逆上气、镇吐、止渴、止血、催乳、利尿及治久风湿痹等作用; 五味子不仅能滋肾敛肺, 现代用于头晕、眼花、头痛、失眠等一般脑神经疾患也取得了较好的效果。此方较之六味地黄丸, 增加养阴生津之功, 具有滋养、补益人体气血阴阳不足之功效, 是著名的滋阴补肾代表方, 临床上常用于肺肾阴亏、潮热盗汗、咽干咳血、眩晕耳鸣、腰膝酸软等。

中医学认为^[4], SLE 证属于气阴两虚, 阴阳失调; 治宜益气养阴, 调补肝脾肾, 解毒通络; 心为五脏之大主, 心的气阴充实则脏腑有主。虚是 SLE 之本质, 贯穿于疾病的始终。另外, 毒、热、瘀在本病的发病和病理转机中起重要的作用。本病的急性活动期往往表现为毒热炽盛证, 其本质是虚中挟实、标实本虚; 继之毒热耗液伤阴, 出现阴虚内热证, 表现为低热缠绵、五心烦热、脱发、咽干等症; 病程日久, 阴损及阳, 出现气阴两伤证候, 表现为神疲乏力、自汗、盗汗、心悸、气短等症, 重则可出现阴阳气血俱虚的证候。另外, 大剂量或长期使用皮质类固醇和免疫抑制剂也可耗气伤阴, 加重气阴两伤的症状。此时予以麦味地黄口服液配合皮质类固醇治疗往往取得良效。

本观察结果表明, 两组患者病情均有不同程度改善, 这与激素治疗有关, 但治疗组总体疗效显著优于对照组。组间比较治疗组不仅 SLEDAI 下降较对照组快, 而且减少激素用量也比对照组显著。已有研究表明^[5], 麦味地黄口服液的作用机理, 主要在于调节机体免疫机能并有一定的抗菌和抗病毒作用。处方组成中山茱萸、山药对细胞免疫和体液免疫力有调节作用; 丹皮则通过升高白细胞、降低毛细血管的通透性、增强网状内皮系统的吞噬功能而起到抗炎作用, 麦冬滋阴清

热能显著抑菌杀菌、中和毒素, 有兴奋肾上腺皮质作用。这些作用可能提高了激素疗效, 减少激素用量。

本观察结果中发现 ANA、dsDNA 和 C3 组内或组间比较差异无显著性, 可能原因有: (1) 在较短观察期内, 患者临床症状改变较快, 而免疫指标变化不大, 随着疗程的延长, 差异可能有显著性; (2) 麦味地黄口服液对机体免疫的调节作用可能并不是直接作用于 ANA、dsDNA 和 C3, 其机理有待于进一步研究。

从临床出现的不良反应来看, 治疗组阴虚火旺证候积分值从治疗后即开始下降, 并下降得较快, 对照组至第 2 个月时反而上升, 可能系激素加重了阴虚火旺。治疗组的向心性肥胖、高血压、高血脂、血糖等不良应的发生率, 均显著低于对照组。这表明麦味地黄口服液能显著干预激素的不良反应。有研究表明^[5], 五味子既有促进肝糖元异生, 又能增快肝糖元分解, 使糖代谢加强; 麦冬滋阴清热能显著抑菌杀菌和中和毒素, 有兴奋肾上腺皮质和防止环磷酰胺所致的白细胞降低作用; 茯苓能健脾利湿。因此, 在激素等西药治疗 SLE 的同时, 并用中药麦味地黄口服液治疗, 能增强疗效, 减少药物不良反应, 改善其生活质量。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630—640.
- 3 陈贵廷, 薛赛琴. 最新国内外疾病诊断标准. 北京: 学苑出版社, 1991:803—804.
Chen GT, Xue SQ. Newest domestic and abroad standards for diagnosis and treatment of diseases. Beijing: Academy Press, 1991:803—804.
- 4 郭竹秀, 喻文球, 宋丙杭, 等. 益气养阴法对系统性红斑狼疮缓解期撤减激素的影响. *中国中西医结合杂志* 2002;22(3):172—174.
Guo ZX, Yu WQ, Song BH, et al. Clinical observation on effect of Yiqi Yangyin Principle on corticosteroid withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus at remission stage. *Chin J Integr Tradit West Med* 2002;22(3):172—174.
- 5 张 杰. 麦味地黄汤加味治疗激素副作用 25 例. *江西中医药* 2002;33(5):48.
Zhang J. Modified Maiwei Dihuang Decoction in treating 25 patients with side-effects of corticosteroid. *Jiangxi J Tradit Chin Med* 2002;33(5):48.

(收稿:2005-04-15 修回:2005-06-10)