

· 临床论著 ·

白芍总苷辅助治疗系统性硬化症的临床观察

张 扬¹ 顾 菲² 汪 悦³

摘要 **目的** 研究白芍总苷(TGP)治疗系统性硬化症(SSc)的临床疗效和安全性。**方法** 将 50 例 SSc 患者随机分为 TGP 联合西药治疗组(简称联合组)和单纯西药对照组(简称对照组),治疗 24 周。观察患者改良 Rodnan 积分、关节功能积分、齿距、双手握力、手指温度、IgG 水平、24 h 尿蛋白、肺弥散功能,并监测药物不良反应。**结果** 联合组的总有效率 92.0%(23/25)明显高于对照组 68.0%(17/25),两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.5, P<0.05$);联合组患者的齿距、手指温度、IgG 水平、24 h 尿蛋白在治疗 12 周后即较治疗前明显改善($P<0.05, P<0.01$),而对照组的上述 4 个指标在 24 周后较治疗前有明显改善($P<0.05, P<0.01$);在治疗 24 周后,联合组患者的齿距、手指温度、双手握力明显高于对照组, IgG 水平、24 h 尿蛋白明显低于对照组($P<0.05, P<0.01$)。两组肺弥散功能的改善差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组无肝功能损害(简称肝损)的发生,明显低于对照组[20%(5/25)]。**结论** TGP 辅助治疗 SSc,较单用西药总有效率高,加快且优化 24 周后的疗效,降低肝损的发生率。

关键词 白芍总苷;系统性硬化症;临床研究

Clinical Study of Total Glucosides of Paeony for Adjuvant Therapy of Systemic Sclerosis ZHANG Yang¹, GU Fei², and WANG Yue³ 1 Faculty of Clinical Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, First Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029); 2 Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing (210008); 3 Department of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, First Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effects and safety of total glucosides of paeony (TGP) on adjuvant therapy of systemic sclerosis (SSc). **Methods** Fifty SSc patients were randomly assigned to the treatment group (treated with TGP in combination with Western medicine) and the Western medicine group (treated with Western medicine alone). The treatment for all was 24 weeks. Modified Rodnan thickness score, joint function score, tooth spacing, holding power, the temperature of finger, IgG level, 24 h urinary protein, and lung dispersion function were observed, and adverse reactions were monitored. **Results** The total effective rate was 92.0%(23/25) in the treatment group, obviously higher than that of the control group [68.0%(17/25)]. The improvements of tooth spacing, the temperature of finger, IgG level, and 24 h urinary protein after 12 weeks of treatment were more obviously better in the treatment group than in the control group. But the aforesaid indices were more obviously improved at 24 weeks of treatment than before treatment. The initiating time was earlier in the treatment group than in control group. After 24 weeks of treatment, tooth spacing, the temperature of finger, holding power were obviously higher in the treatment group than in control group; IgG level and 24 h urinary protein were obviously lower in the treatment group than in control group. There was no significantly difference in the lung dispersion function ($P>0.05$). The incidence of liver damage was obviously lower in the treatment group

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81473607)

作者单位:1.南京中医药大学第一临床医学院中西医结合临床学系(南京 210029);2.南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科(南京 210008);3.南京中医药大学第一临床医学院中医内科学系(南京 210029)

通讯作者:汪 悦, Tel:025-86611353, E-mail:wangyuephd@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170426.097

than in control group [0% (0/25) vs 20% (5/25)]. Conclusion TGP, as adjuvant therapy for SSc, could elevate the total effective rate, accelerate and optimize the efficacy at week 24, and obviously reduce the incidence of lung damage.

KEYWORDS total glucosides of paeony; systemic sclerosis; clinical study

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种以结缔组织异常增生为特征,临床表现为皮肤肿胀、变厚、变硬、萎缩,并累及血管、肺、消化道、肾、心等多个内脏器官的慢性、系统性自身免疫病。其发病率在自身免疫病中仅次于类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)。本病的病因及发病机制尚不清楚且无特效药物,糖皮质激素和免疫抑制剂仍为目前改善病情的主要药物^[1]。白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)是从植物白芍中提取的有效成分,具有双向免疫调节^[2-4]、抗炎^[5]、护肝^[6,7]及影响细胞增殖^[4]等作用。近年来 TGP 在自身免疫病中的应用越来越广泛并体现出较好的疗效。本试验采用 TGP 联合西药治疗 SSc 患者,与单纯西药治疗进行对照,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照美国风湿病学会(ACR)1980 年提出的 SSc 分类标准^[8]:主要条件:近端皮肤硬化,手指即掌指(跖趾)关节近端皮肤增厚、紧绷、肿胀。这种改变可累及整个肢体、面部、颈部和躯干(胸、腹部)。次要条件:(1)指硬化;(2)指尖凹陷性瘢痕,或指垫消失;(3)双肺基底部纤维化。具有主要条件或 2 个以上次要条件者,可诊断为 SSc。

2 纳入标准 (1)符合 SSc 分类标准;(2)年龄 18~60 岁;(3)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并高血压病、糖尿病、心脑血管系统、造血系统、消化系统、精神等严重疾病者;(2)合并其他自身免疫病者;(3)过敏体质者;(4)妊娠及哺乳期女性;(5)有使用药物禁忌症者。

4 一般资料 50 例 SSc 患者均为 2012 年 1 月—2016 年 2 月南京中医药大学附属江苏省中医院及南京大学医学院附属鼓楼医院的门诊和住院患者,按 1:1 比例分为两组。TGP 联合西药治疗组(简称联合组)25 例,男性 8 例,女性 17 例;年龄 19~60 岁,平均(38.9±2.7)岁;病程 0.5~21 年,平均(6.6±1.0)年;合并肺间质纤维化 12 例,合并蛋白尿 14 例;齿距(2.9±0.2)cm;双手握力(55.4±3.6)

mmHg;手指温度(18.1±1.3)℃;IgG(19.4±1.6)g/L;24 h 尿蛋白(0.7±0.1)g;改良 Rodnan 积分(21.7±1.7)分;关节功能积分(13.9±1.0)分;肺一氧化碳弥散量/正常预计值(56.1±3.9)%。单纯西药对照组(简称对照组)25 例,男性 6 例,女性 19 例;年龄 18~59 岁,平均(37.9±2.5)岁;病程 0.6~24 年,平均(7.1±1.1)年;合并肺间质纤维化 13 例,合并蛋白尿 12 例;齿距(2.7±0.2)cm;双手握力(54.9±3.1)mmHg;手指温度(18.7±1.1)℃;IgG(19.2±1.3)g/L;24 h 尿蛋白(0.8±0.2)g;改良 Rodnan 积分(20.2±1.4)分;关节功能积分(12.9±1.1)分;肺一氧化碳弥散量/正常预计值(50.1±3.7)%。两组患者治疗前性别构成、年龄、病程以及各观察指标的基线情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 联合组口服 TGP 胶囊(成分为 TGP,每粒 0.3 g,宁波立华制药有限公司,批号:111105,111211,120201),每次 0.6 g,每天 2 次;口服醋酸泼尼松片(5 mg/片,天津天药药业股份有限公司,批号:121238,120913,130354)0.2 mg/(kg·d);口服青霉胺片(125 mg/片,上海信谊药厂有限公司,批号:111103,120903,130104),每次 125 mg,每天 2 次;合并肺间质纤维化及蛋白尿的患者均给予静脉滴注注射用环磷酰胺针(CTX,0.2 g/支,江苏盛迪医药有限公司,批号:15051325,15081425,15092125),每次 0.4 g,每 0.5 个月静脉滴注 1 次。连续治疗 24 周。对照组口服醋酸泼尼松片、青霉胺片,静脉滴注注射用环磷酰胺针,用法、用量及疗程同联合组。

6 观察项目及检测方法

6.1 治疗前、治疗后 24 周的改良 Rodnan 积分^[9]、关节功能积分^[10]。

6.2 治疗前、治疗后 12、24 周的齿距、双手握力、手指温度;检测 IgG、24 h 尿蛋白、肺一氧化碳弥散量/正常预计值,分别采用免疫透射比浊法、显色剂法及肺功能检查。

6.3 疗效评定 临床痊愈:皮肤硬化消退(改良 Rodnan 积分减少 100%),关节活动恢复正常(关节功能积分减少 100%);显效:改良 Rodnan 积分和关

节功能积分减少 60%~99%;有效:改良 Rodnan 积分和关节功能积分减少 30%~59%;无效:改良 Rodnan 积分和关节功能积分减少 <30%^[11]。

6.4 不良反应 记录药物不良反应(包括胃肠道反应、皮疹、感染等);治疗期间每月检测所有患者的血常规、肝、肾功能。

7 统计学方法 所有数据均采用 Prism 5.0 统计分析软件进行计算。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,有效率及不良反应发生率采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后改良 Rodnan 积分及关节功能积分比较(表 1) 两组治疗 12、24 周后改良 Rodnan 积分及关节功能积分均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);且联合组关节功能积分治疗 24 周较对照组下降更明显($P < 0.05$)。

表 1 两组改良 Rodnan 积分及关节功能积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	改良 Rodnan 积分	关节功能积分
联合	25	治疗前	21.7 ± 1.7	13.9 ± 1.0
		治疗 12 周	14.3 ± 1.2**	9.4 ± 0.8**
		治疗 24 周	10.0 ± 0.7**	6.2 ± 0.5**△
对照	25	治疗前	20.2 ± 1.4	12.9 ± 1.1
		治疗 12 周	16.1 ± 1.3*	10.2 ± 0.9
		治疗 24 周	11.8 ± 1.4**	8.1 ± 0.8**

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

2 两组患者临床疗效比较 联合组显效 7 例,有效 16 例,无效 2 例,总有效率为 92.0%(23/25),明显高于对照组[分别为 4、13、8 例及 68.0%(17/25)]。两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.5$, $P < 0.05$)。

3 两组患者治疗后各观察指标比较(表 2) 联合组患者的齿距、手指温度、IgG 水平、24 h 尿蛋白在

治疗 12、24 周较基线水平明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$);在治疗 24 周对照组患者的齿距、双手握力、IgG 水平、24 h 尿蛋白较基线水平亦有显著改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),但联合组齿距、手指温度、双手握力明显高于对照组,IgG 水平、24 h 尿蛋白明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组在肺弥散功能的改善无显著差异。

4 不良反应 联合组出现不良反应 6 例,其中轻度便溏 3 例,纳差 1 例,一过性皮疹 1 例,上呼吸道感染 1 例。对照组出现不良反应 9 例,其中纳差 2 例,一过性皮疹 1 例,上呼吸道感染 1 例,轻度肝损伤(血清谷氨酰转氨酶增高≤2 倍正常值)5 例。以上患者均经对症处理后好转,未因不良反应停止治疗。

讨 论

SSc 是一种进展缓慢的难治性自身免疫病,临床表现是皮肤肿胀增厚,开始于手指和手,随后出现多种多样的表现,主要在皮肤、肺、心脏、消化道或肾脏^[1]。现代医学认为,免疫系统的异常活化、细胞因子的失调、内皮细胞的损伤、成纤维细胞的异常共同构成了 SSc 的发病机制。中医学将 SSc 归于“皮痹”的范畴,认为气血不足,卫外不固,外邪侵袭,阻于皮肤肌肉之间,以致营卫不和,气血凝滞,经络阻隔,痹塞不通导致了本病的发生发展。

白芍为毛茛科植物芍药的干燥根,性凉,味苦酸,微寒,具有补血柔肝、缓中止痛、敛阴收汗等功效。TGP 是由芍药植物根中提取的一组糖苷类物质,是白芍的主要有效成分,包括芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷^[12]。研究发现 TGP 具有多种药理功效。TGP 可以通过调节 G 蛋白-腺苷酸环化酶-cAMP 信号转导通路、丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路^[2];调节 T 细胞亚群 Th1/Th2 的平衡;提高 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞比例^[3];抑制 T 淋巴细胞转铁蛋白受体而抑制异常增殖的 T 淋巴细

表 2 两组治疗前后齿距、双手握力、手指温度、IgG、24 h 尿蛋白、肺一氧化碳弥散量/正常值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	齿距 (cm)	双手握力 (mmHg)	手指温度 (℃)	IgG (g/L)	24 h 尿蛋白 (g)	肺一氧化碳弥散量/正常值 (%)
联合	25	治疗前	2.9 ± 0.2	55.4 ± 3.6	18.1 ± 1.3	19.4 ± 1.6	0.7 ± 0.1	56.1 ± 3.9
		治疗 12 周	3.8 ± 0.2**	64.5 ± 4.3	23.0 ± 1.2**	14.8 ± 0.9*	0.4 ± 0.0*	58.8 ± 3.7
		治疗 24 周	4.5 ± 0.2**△△	82.2 ± 3.6**△	26.7 ± 0.9**△	11.0 ± 0.8**△	0.3 ± 0.0**△	62.8 ± 3.8
对照	25	治疗前	2.7 ± 0.2	54.9 ± 3.1	18.7 ± 1.1	19.2 ± 1.3	0.8 ± 0.2	50.1 ± 3.7
		治疗 12 周	3.1 ± 0.1	62.1 ± 2.7	20.6 ± 1.1	16.4 ± 1.3	0.6 ± 0.1	52.4 ± 3.7
		治疗 24 周	3.6 ± 0.2**	70.7 ± 2.2**	23.6 ± 1.1	14.1 ± 1.1**	0.4 ± 0.1*	55.6 ± 3.5

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

胞^[4]。TGP 可抑制镇痛试验受试小鼠的扭体、嘶叫和热板反应^[5]。TGP 通过影响肝星状细胞功能,对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化有保护作用^[6,7]。TGP 还可能通过抑制氧自由基产生,对抗雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤^[7]。TGP 可能通过抑制高迁移率族蛋白 B1 释放、下调细胞间黏附分子的表达等途径对血管内皮细胞起到保护作用^[13]。TGP 的这些作用使得其近年在 RA^[14]、SLE^[15]、强直性脊柱炎^[16]、干燥综合征^[17]等自身免疫病中得到广泛应用。

本研究首次观察 TGP 对 SSc 的辅助治疗作用,但样本量小,随访时间短,有待开展多中心、大样本、长期随访的临床研究以进一步明确 TGP 对 SSc 的远期疗效与安全性。

参 考 文 献

- [1] 蒋明, D Yu, 林孝义, 等主编. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 933-952.
- [2] Zheng YQ, Wei W. Total glucosides of paeony suppresses adjuvant arthritis in rats and intervenes cytokine-signaling between different types of synoviocytes [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2005, 5(10): 1560-1573.
- [3] 王璞, 张雯, 周红娟, 等. 芍药甘草汤对 MRL/Lpr 小鼠 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2009, 44(10): 723-726.
- [4] 陈光星, 全世明. 通痹灵总碱对大鼠机体细胞免疫的调节作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2003, 20(1): 1-3.
- [5] 王永祥, 陈敏珠, 徐叔云. 白芍总甙的镇痛作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1988, 2(1): 6-9.
- [6] 李瑞麟, 马勇, 魏伟, 等. 白芍总苷治疗四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用与其影响肝星状细胞功能的关系 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(9): 685-689.
- [7] 周艳丽, 张磊, 刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究 [J]. *天津中医药*, 2007, 24(1): 61-62.

- [8] Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(5): 581-590.
- [9] Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter- and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis [J]. *J Rheumatol*, 1995, 22(7): 1281-1285.
- [10] Kahan A, Amor B, Menkes CJ, et al. Recombinant interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis [J]. *Am J Med*, 1989, 87(3): 273-277.
- [11] 屠文震, 陈冬冬. 参芪活血方联合肤康胶囊治疗系统性硬皮病皮肤硬化 92 例 [J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(11): 9-11.
- [12] 马丽, 李作孝. 白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17): 244-246.
- [13] 常蕴青, 赵中夫, 杨柳絮, 等. 芍药苷对 LPS 诱导的脐静脉内皮细胞 HMGB1 及 ICAM-1 表达的影响 [J]. *长治医学院学报*, 2009, 23(2): 4-7.
- [14] 商玮, 郭郡浩, 蔡辉. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的 Meta 分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(6): 653-656.
- [15] 张洪峰, 肖卫国, 侯平. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(4): 476-479.
- [16] 李志军, 刘雁, 梅永君, 等. 白芍总苷治疗强直性脊柱炎的疗效及其机制探讨 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(3): 68-70.
- [17] 蔡文虹. 白芍总苷治疗干燥综合征的临床观察 [J]. *当代医学*, 2011, 17(36): 10-11.

(收稿:2016-09-27 修回:2017-03-29)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶