

· 综 述 ·

青蒿、青蒿素及其衍生物治疗系统性红斑狼疮研究现状

常 杰¹ 李 忱² 张 文³

中药青蒿,为菊科植物黄花蒿 (*Artemisia annua* L.) 的干燥地上部分,有清热解暑,除蒸,截疟的功效,用于暑邪发热、阴虚发热、湿热黄疸等。青蒿素 (Artemisinin) 是从植物黄花蒿叶中提取的有过氧基团的倍半萜内酯药物,于 1972 年由屠呦呦和她的同事在青蒿中提取。其衍生物有蒿甲醚、蒿乙醚、青蒿琥酯、双氢青蒿素等。青蒿与青蒿素的抗疟疗效已得到世界的广泛认可,2015 年 10 月青蒿素的发现者屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖,成为国人的骄傲。

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及全身多脏器的自身免疫性结缔组织病,特别是累及到肾脏的狼疮性肾炎和影响到中枢神经系统的狼疮性脑病,严重影响患者的预后。随着糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用,SLE 患者的预后得到改善,但仍有部分难治性患者治疗效果不佳或存在严重的药物不良反应,从而影响患者的预后。

抗疟药羟氯喹可通过抑制抗原呈递、抑制 Toll 样受体的活性等发挥免疫抑制作用,该药还有光线滤过、减轻炎症反应和减少血栓形成等作用,该药对 SLE 患者骨骼肌肉和皮肤表现有较好疗效,并有助于稳定 SLE 病情,减少激素的不良反应^[1],已成为 SLE 的基础用药。而同样作为抗疟药的青蒿及青蒿素,目前已证明其抗疟疗效优于氯喹类,其在 SLE 治疗中是否也具有一定疗效? 近期,屠呦呦团队提出双氢青蒿素片增加 SLE 适应症的新药申请,据中国中医科学院报道,“双氢青蒿素治疗红斑狼疮”研究已于日前通过国家食品药品监督管理总局审批,获得药物临床试验批件。本文搜集了近十余年相关研究文献,在此作一综述。

1 含青蒿中药处方治疗 SLE 的研究

SLE 在中医学文献中无相应的名称,但从本病的临床特点看,属中医学的“阴阳毒”、“阳毒发斑”、“蝴蝶斑”、“旧晒疮”等范畴。在中药治疗狼疮中,青蒿一般不单独使用,常与鳖甲一起作为君药,和其他一些药物制成复方制剂应用。常用的药方为青蒿鳖甲汤和苓丹片。

青蒿鳖甲汤主药为青蒿、鳖甲、知母、生地、牡丹皮,加用适量其余中药调剂,出自清代吴鞠通的《温病条辨》卷二中焦篇湿温段,“脉左弦,暮热早凉,汗解渴饮,少阳症偏于热重者,青蒿鳖甲汤主之”。关于青蒿鳖甲汤治疗 SLE 的非对照研究包括以下几项:杨清芬等^[2]报道了 1 例 SLE 合并肺结核高热的患者,常规激素和 HRZE 4 联抗结核治疗后仍反复发热和全身红斑皮疹,予青蒿鳖甲汤,每日 1 剂,连服 4 剂后体温恢复正常,全身皮疹消退,取得满意的疗效。钟嘉熙等^[3]以青蒿鳖甲汤治疗 30 例女性 SLE 发热患者,疗效评定标准分为治愈:治疗 2 疗程内热退,3 个月内无复发;显效:治疗 14~30 天内热退,3 个月内无复发;有效:治疗 14~30 天内热退,但反复发作;无效:治疗 1 个月发热未退。治疗 1 个月总有效率 100%,退热时间最快 3 天,最慢 21 天,表明用青蒿鳖甲汤为基本方治疗 SLE 属阴虚型发热效果良好。刘宪峰等^[4]以青蒿鳖甲汤加减配合泼尼松治疗 SLE 发热皮疹的患者 58 例,用药后 3~5 天体温恢复正常为显效,5~10 天体温接近或恢复正常为有效,10 天后仍有不规则发热为无效。总体有效率达 98%,表明青蒿鳖甲汤加减可有效治疗 SLE 阴虚湿热型,并可帮助激素减量。

游越等^[5]对初治的轻中度 SLE 患者进行了随机对照研究,对照组 73 例每天予泼尼松 1 mg/kg,治疗组 82 例在对照组激素用量基础上加用青蒿鳖甲汤,每日 1 剂,早、晚 2 次服用。评价标准:显效:主症好转,主要实验室指标趋于完全正常,连续服药能维持病情稳定。有效:主症好转,主要实验室指标符合缓解条件。无效:治疗后未达到有效标准,检验指标数值无大变化。并对患者治疗前后狼疮活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLE-DAI) 进行盲法评分。治疗 60 天观察发现治疗组病情

作者单位: 1. 浙江大学医学院附属第四医院风湿免疫科 (浙江 322000); 2. 中国医学科学院北京协和医院中医科 (北京 100730); 3. 中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科 (北京 100730)

通讯作者: 张 文, Tel: 010-88068795, E-mail: zhangwen91@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180521.084

控制及 SLEDAI 评分改善情况优于对照组 ($P < 0.05$), 表明青蒿鳖甲汤配合激素治疗优于单用激素治疗。王志花等^[6]通过观察青蒿鳖甲汤联合少量激素和单用激素治疗狼疮性肾炎的对照研究, 治疗组 32 例, 予青蒿鳖甲汤和每天 0.25 ~ 0.75 mg/kg 的激素治疗; 对照组 30 例, 每天予 1 mg/kg 的激素治疗, 之后激素规律减量。评价标准: 完全缓解: 24 h 尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$, 或尿蛋白减少 $\geq 2+$, 尿沉渣检测正常 ($RBC < 5/HP$, $WBC < 5/HP$), 血清白蛋白及血清肌酐正常, 无肾外活动, 证候积分减少 $> 70\%$; 部分缓解: 患者 24 h 尿蛋白下降幅度 $< 40\%$, 或尿蛋白减少 $\geq 1+$, 血清肌酐正常, 证候积分减少 30% ~ 70%; 无效: 24 h 尿蛋白定量或尿蛋白定性不变或增加, 证候积分减少 $< 30\%$ 。同时评价激素撤减情况和药物不良反应。治疗发现在缓解临床症状 (总缓解率 90.6% vs. 66.7%)、激素撤减情况及药物不良反应方面, 治疗组明显优于对照组, 表明运用青蒿鳖甲汤联合少量激素治疗狼疮性肾炎, 可明显缓解临床症状, 减少激素用量及其不良反应。

苓丹片主要成分为青蒿、鳖甲、大青叶、女贞子、秦艽、土茯苓、牡丹皮、生地黄、知母、猪苓、玄参和甘草, 在青蒿鳖甲汤的方意基础上组成的中成药, 由广州中医药大学第一附属医院钟嘉熙教授团队研制而成。钟嘉熙教授团队先后通过研究苓丹片加青蒿琥酯与激素治疗 SLE 患者, 并与单纯使用激素治疗比较, 发现苓丹片能调节 SLE 患者的 T 细胞亚群和 IL-2 的活性, 调节患者紊乱的免疫功能, 充分发挥中药的双向调节, 使紊乱失衡的免疫系统趋于平衡^[7,8]。钟嘉熙团队还对 60 例狼疮脱发患者进行前瞻性随机对照研究, 发现苓丹片有改善狼疮脱发患者头发数量的疗效^[9]。他们对于苓丹片治疗 SLE 的体会是苓丹片中鳖甲专入阴分滋阴搜邪, 青蒿可出阳分透热引出, 使养阴而不恋邪, 透热而不伤正, 有相得益彰之妙, 共为君药; 生地黄甘凉, 滋阴凉血, 知母苦寒, 滋阴降火, 共助鳖甲以养阴退虚火, 两药共为臣药; 佐以牡丹皮辛、苦性凉, 泻阴中之伏火, 使虚火退而阴津生; 诸药合用, 有养阴退虚火之功, 是治疗长期反复阴虚火旺之有效良方。苓丹片可以充分发挥中医药整体的调节优势, “扶正祛邪, 达到祛邪而不伤正”, 使免疫功能在新的条件下达到新的平衡, 明显提高临床疗效, 并减少西药和激素的用量和不良反应^[10]。

除了青蒿鳖甲汤和苓丹片外, 还有不少以青蒿为主药自配方剂治疗 SLE。禩国维等^[11]以六味地黄汤加青蒿、益母草结合糖皮质激素治疗 SLE 患者 32 例,

所有病例均符合美国风湿病学会 1982 年提出的诊断标准。其中有皮损者 26 例, 伴肾损害者 23 例, 有发热者 12 例。急性期治疗以肾上腺皮质激素 (泼尼松 60 ~ 80 mg/d) 治疗为主, 辅以中药; 缓解期以中药为主, 逐渐递减激素用量, 据国家中医药管理局 1994 年颁布《中医病证诊断疗效标准》^[12]中有关 SLE 的判定标准, 治疗随访 6 个月总体有效率 90.6%, 表明中西医结合是治疗 SLE 的有效途径。禩国维教授还研制了由山茱萸、生地、茯苓、泽泻、牡丹皮、青蒿、甘草组成的狼疮 II 号胶囊, 通过观察狼疮 II 号胶囊辅助激素治疗中度活动性 SLE, 与单纯使用激素相比, 中药狼疮 II 号胶囊治疗活动型 SLE 安全有效, 且可减少激素用量^[13,14]。杨晓砚等^[15]以含青蒿的扶正解毒汤剂结合泼尼松 0.75 mg/(kg · d) 治疗 72 例中医辨证符合热毒炽盛型的 SLE 患者, 与泼尼松 1 mg/(kg · d) 口服加环磷酰胺 0.4 g, 每周 1 次静脉滴注治疗的对照组 72 例做随机对照研究, 治疗 3 个月后两组总有效率相当 (94.44% vs. 93.06%), 疾病活动度指标包括抗双链 DNA 抗体、补体 3、血沉等两组均较治疗前改善, 但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组 24 h 尿蛋白定量改善情况优于对照组。表明扶正解毒汤可降低激素用量, 配合激素治疗临床疗效与激素加环磷酰胺相当。

除临床研究外, 许多学者还运用青蒿为主药的中药进行了动物研究。张剑勇等^[16]以苓丹片和青蒿琥酯溶液灌胃治疗 SLE 模型小鼠, 检测各实验组小鼠 IL-2 水平发现苓丹片配青蒿琥酯及少量激素联合使用, 与单药治疗相比可起协同作用, 提高 IL-2 水平, 改善小鼠病情, 减少激素用量。范永升等^[17]以青蒿联合白花蛇舌草及升麻灌胃治疗 MPL/lpr 狼疮小鼠, 检测调节正常 T 细胞表达和分泌活性因子 (regulated on activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 表达水平, 发现三药联用能抑制 RANTES 的表达, 具有抗炎作用。

综上所述, 中医学有许多以青蒿为主药的中药方剂治疗 SLE 的研究, 证实其对于 SLE 的治疗效果。但中医学的研究目前还有很多缺陷, 比如大部分研究着眼于症状学的改善, 对于治疗的终点指标的规定不够明确, 药物临床研究仍不够规范; 且中药主要为复方成分, 并与激素合用, 难以说明单一药物的有效性。

2 青蒿素及其衍生物治疗 SLE 的研究

现代医学对于青蒿素及其衍生物治疗 SLE 的研究目前还主要集中在动物实验上。朱卫星等^[18]通过以青蒿琥酯治疗 SLE 小鼠, 并与雷公藤多苷比较, 发

现治疗后小鼠肾脏 IL-6 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达水平均有所改善,表明青蒿琥酯治疗狼疮样小鼠有效,且疗效与雷公藤多苷类似。戚淑娟等^[19]通过检测青蒿琥酯治疗狼疮样小鼠用药前后淋巴细胞表面 CD54 的表达,发现经青蒿琥酯后 CD54 表达水平降低,且优于泼尼松治疗组,提示青蒿琥酯可抑制 CD54 介导的淋巴细胞与血管内皮细胞的黏附,抑制 B 细胞过度活化,从而发挥免疫调节作用。屠呦呦团队通过双氢青蒿素治疗自发型系统性红斑狼疮小鼠 (BXSB 小鼠),结果发现双氢青蒿素通过抑制 B 淋巴细胞增殖,同时促进 CD8⁺ T 细胞的增殖抑制自身抗体产生,从而起到双向调节免疫功能,降低体液免疫反应,减轻免疫复合物的形成,从而达到治疗红斑狼疮的作用^[20];双氢青蒿素能抑制 BXSB 小鼠血清双链 DNA 抗体的生成,抑制肿瘤坏死因子 α 的分泌,改善小鼠狼疮肾的病理状态^[21];双氢青蒿素能抑制肾组织中核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的活化及其 p65 蛋白的表达,抑制多种免疫球蛋白及补体在肾组织的沉积,减轻狼疮肾小鼠的肾脏病理损害^[22]。孙凌云团队通过青蒿琥酯治疗 MRL/lpr 狼疮小鼠的相关研究,先后证实了:(1)青蒿琥酯能抑制肾脏补体 3 的沉积和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的生成,改善狼疮肾炎,延缓肾脏损伤^[23];(2)青蒿琥酯能抑制小鼠脾脏 B 细胞刺激因子 (B-cell activating factor, BAFF) mRNA 的表达,减少 B 细胞的过度活化,抑制自身抗体的形成,抑制 SLE 的发生发展^[24];(3)青蒿琥酯能显著降低狼疮鼠的血清中可溶性细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 浓度及淋巴细胞表面 CD54 的阳性率,导致肾组织中 ICAM-1 的表达明显下降,显著缓解 MRL/lpr 鼠狼疮性肾炎病情^[25];(4)青蒿琥酯能抑制 MRL/lpr 狼疮鼠高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1, HMGB-1) 蛋白的表达,减少 MRL/lpr 狼疮鼠肺脏和颌下腺炎症细胞的浸润,这可能是其治疗 MRL/lpr 鼠有效的机制之一^[26];(5) MRL/lpr 狼疮鼠外周血有核细胞 Olf-1/EBF 相关锌指蛋白 (Olf-1/EBF associated zinc finger protein, OAZ) 通路相关基因高表达,青蒿琥酯治疗后可明显降低 OAZ 及其下游相关基因的表达,推测 OAZ 信号通路可能是青蒿琥酯治疗 SLE 有效机制之一^[27]。

临床试验方面,黄雪霞^[28]通过以青蒿琥酯治疗狼疮性肾炎患者,发现青蒿琥酯在总有效率、改善狼疮性肾炎症状及部分实验室指标方面与雷公藤多苷片作用

相似,但在改善全身症状及降低活动性指标、免疫学指标方面显著优于雷公藤多苷片。

关于青蒿素类衍生物的抗炎免疫机制,国内外的基础研究数据表明,青蒿素类衍生物可以作用于固有免疫及获得性免疫的各个阶段,发挥抗炎及免疫调节作用。它可以抑制辅助 T 细胞 (Th),促进调节性 T 细胞 (Treg) 增殖,抑制成熟 B 细胞,减少体液免疫及细胞免疫所导致的组织损伤,增强免疫耐受^[29,30]。目前动物实验已经证明除了 SLE,青蒿素还对类风湿关节炎等其他自身免疫性疾病有一定治疗效果^[31]。

近年来,国内研究团队设计出了一些新的青蒿素衍生物,具有更低毒性、高生物活性且具有免疫抑制活性,如 SM934、SM905、SM735 和 SM933 等。其中关于 SM934 的动物实验研究提示 SM934 可促进 IL-10 表达而抑制病理性 T 细胞 (Th1, Th17 等),还可增加静止 B 细胞数目,而减少活化 B 细胞及浆细胞数目^[32,33]。SM934 作为治疗 SLE 候选药物已获得药监局批准用于狼疮治疗的临床研究。

3 结语

青蒿、青蒿素及其衍生物是我国中医药宝库中发现的一大瑰宝,新型青蒿素衍生物具有显著的免疫抑制活性和治疗的安全性,它们有望开发成为具有中国自主知识产权的新型免疫抑制剂。目前的动物实验研究表明其具有双向免疫调节作用,对于 SLE 等自身免疫性疾病有可信的疗效^[20]。虽然关于中药青蒿的疗效基础与临床研究已有许多报道,且已广泛应用在中医临床治疗,然而其中大部分都有样本量小,试验方案不够严谨规范的缺点,国际期刊上发表的高质量论文不多,而关于青蒿素及其衍生物目前公开发表的临床研究还很少,获得的临床资料有限,其作为免疫抑制药的作用还未得到国际医学界的公认。因此,青蒿素用于治疗 SLE 效果如何,目前尚不能从循证医学角度给出明确的答案。

参 考 文 献

- [1] 赵慧霞,王彩虹,罗静,等. 羟氯喹在系统性红斑狼疮中的治疗进展[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(7): 920-921.
- [2] 杨清芬. 青蒿鳖甲汤治疗系统性红斑狼疮合并肺结核高热[J]. 北京中医药, 2002, 21(6): 374.
- [3] 钟嘉熙,黎壮伟. 青蒿鳖甲汤治疗系统性红斑狼疮发热 30 例[J]. 吉林中医药, 2004, 24(10): 25-26.
- [4] 刘宪峰,王秀英. 青蒿鳖甲汤加减治疗系统性红斑狼疮 58 例[J]. 光明中医, 2006, 12(8): 44.
- [5] 游越. 青蒿鳖甲汤加减配合西药治疗轻中度系统性红斑

- 狼疮 82 例[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(10): 26-27.
- [6] 王志花, 戴兆燕, 钱耀华, 等. 青蒿鳖甲汤联合少量激素治疗狼疮性肾炎的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(23): 112-113.
- [7] 张剑勇, 钟嘉熙, 史志云, 等. 苓丹片与青蒿琥酯对系统性红斑狼疮患者 T 细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(7): 489.
- [8] 张剑勇, 钟嘉熙, 彭胜权, 等. 苓丹片、青蒿琥酯对系统性红斑狼疮患者 IL-2 与 sIL-2R 影响的研究[J]. 河南中医学报, 2003, 18(2): 38-39.
- [9] 戚淑娟. 青蒿琥酯对狼疮样小鼠淋巴细胞表面 CD54 表达的影响及临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [10] 吴志光, 钟嘉熙. 苓丹片和青蒿鳖甲汤协同治疗系统性红斑狼疮的临床体会[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 185-186.
- [11] 查旭山, 范瑞强. 禩国维教授中西医结合治疗系统性红斑狼疮 32 例[J]. 新中医, 2001, 33(8): 31-32.
- [12] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 150-152.
- [13] 黄咏菁, 范瑞强, 禩国维. 狼疮 II 号胶囊辅助治疗中度活动性系统性红斑狼疮 3 6 例疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(12): 101-105.
- [14] 黄咏菁, 吴元胜, 陈建宏, 等. 中药狼疮 II 号胶囊结合激素治疗对活动期系统性红斑狼疮中医证候积分及激素积分影响的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(1): 44-50.
- [15] 杨晓砚, 刘晓亚. 中西医结合治疗活动期系统性红斑狼疮 72 例疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(3): 43-44.
- [16] 张剑勇, 林培政, 邝枣园, 等. 苓丹片、青蒿琥酯对系统性红斑狼疮小鼠白细胞介素 2 水平的影响[J]. 中医杂志, 2002, 43(2): 138-139.
- [17] 范永升, 温成平, 谢志军, 等. 3 味解毒中药单用或不同组合对 MRL/lpr 小鼠分泌活性因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1306-1309.
- [18] 朱卫星, 顾军. 青蒿琥酯对狼疮样小鼠肾脏白介素 6 和转化生长因子 β 的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2003, 2(1): 25-27.
- [19] 程静. 苓丹片为主治疗系统性红斑狼疮脱发的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [20] 徐丽敏, 陈学荣, 屠呦呦. 双氢青蒿素对狼疮性 BXSB 小鼠的作用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2002, 1(1): 19-20.
- [21] 董妍君, 李卫东, 屠呦呦, 等. 双氢青蒿素对 BXSB 狼疮小鼠自身抗体产生、TNF- α 分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(9): 676-679.
- [22] 董妍君, 李卫东, 屠呦呦, 等. 双氢青蒿素对 BXSB 小鼠狼疮肾炎的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1125-1128.
- [23] 金鸥阳, 张华勇, 徐婷, 等. 青蒿琥酯治疗 MRL/lpr 狼疮鼠肾炎的病理变化及机制[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(4): 5-9.
- [24] 金欧阳, 赵盛楠, 徐婷, 等. 青蒿琥酯治疗 MRL/lpr 狼疮鼠的疗效及机制研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(3): 177-181.
- [25] 王红, 姜波, 张华勇, 等. 青蒿琥酯通过抑制 ICAM-1 治疗鼠狼疮性肾炎的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(17): 1-3.
- [26] 金鸥阳, 顾志峰, 徐婷, 等. 青蒿琥酯治疗 MRL/lpr 狼疮鼠间质性肺炎和颌下腺炎的疗效[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(5): 3.
- [27] 李荣良, 韩扣兰, 黄诚, 等. 青蒿琥酯对狼疮鼠 Olf-1/EBF 相关锌指蛋白基因表达的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(6): 380-384.
- [28] 黄雪霞. 青蒿琥酯对狼疮性肾炎患者免疫功能调节作用的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1673-1674.
- [29] Aldieri E, Atragene D, Bergandi L, et al. Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF- κ B activation[J]. FEBS Lett, 2003, 552(2-3): 141-144.
- [30] Li WD, Dong YJ, Tu YY, et al. Dihydroartemisinin ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF- α and blocking the signaling pathway NF-kappa B translocation[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(8): 1243-1250.
- [31] Mirshafiey A, Saadat F, Attar M, et al. Design of a new line in treatment of experimental rheumatoid arthritis by artesunate[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2006, 28(3): 397-410.
- [32] Hou LF, He SJ, Li X, et al. Oral administration of artemisinin analog SM934 ameliorates lupus syndromes in MRL/lpr mice by inhibiting Th1 and Th17 cell responses[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(8): 2445-2455.
- [33] Wu Y, He S, Bai B, et al. Therapeutic effects of the artemisinin analog SM934 on lupus-prone MRL/lpr mice via inhibition of TLR-triggered B-cell activation and plasma cell formation[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(3): 379-390.

(收稿: 2016-06-28 在线: 2018-07-12)

责任编辑: 汤静