

狼疮静颗粒对活动性系统性红斑狼疮患者血清可溶性白介素-2受体、肿瘤坏死因子的影响

刘喜德¹ 金实²

摘要 目的:观察中药狼疮静颗粒对活动性系统性红斑狼疮(SLE)患者可溶性白介素-2受体(SIL-2R)、肿瘤坏死因子(TNF- α)的影响。方法:将符合标准的75例SLE患者,随机分为中西医结合治疗组45例和西药对照组30例,观察治疗后临床疗效、治疗前后病情活动性(SLAM)积分、血清SIL-2R、TNF- α 水平。结果:中西医结合组临床疗效优于西药对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者SLAM积分较治疗前均明显降低;SLAM积分与血清SIL-2R、TNF- α 变化呈显著正相关。结论:血清SIL-2R、TNF- α 水平变化可作为SLE病情活动监测指标,狼疮静颗粒可能通过调节细胞因子水平异常而治疗SLE。

主题词 红斑狼疮, 系统性/中医药疗法 肿瘤坏死因子/代谢 @ 狼疮静颗粒剂

系统性红斑狼疮(SLE)是具有代表性的多脏器多系统损害并伴多种免疫学异常的自身免疫性疾病。通过临床实践,我们认识到“毒”邪致病在SLE中的重要性,提出肾虚阴亏、瘀毒内蕴为SLE病因病机之关键所在。细胞因子可溶性白介素-2受体(SIL-2R)、肿瘤坏死因子(TNF- α)参与了SLE活动,我们进行了补肾化毒中药狼疮静颗粒对SIL-2R、TNF- α 影响的临床研究,报告如下。

1 临床资料

选择符合ARA(1982年)诊断标准及卫生部《中药新药临床研究指导原则》(1993年)病情活动性标准、病例排除标准、中医辨证标准的SLE患者75例,治疗前病情活动性(SLAM)积分 >7 ^[1]。中医辨证标准参照文献[1],肾阴亏虚、瘀毒内蕴证:颜面蝶形红斑,腰膝酸痛,劳则加重,头目眩晕,脱发,面赤潮红,女子月经不调,经色紫暗,或经来腹痛,甚则闭经,反复口舌生疮,双手满布瘀点、瘀斑,舌质暗红或有瘀点,苔薄黄或黄腻,脉细数。

所有患者来自南京中医药大学第一附属医院风湿专科门诊及南京中医药大学门诊部。将75例患者随机分为以中药狼疮静颗粒为主的中西医结合治疗组(简称中西医结合组)45例,单纯西药治疗的对照组(简称西药对照组)30例。中西医结合组中女性43例,男性2

例,年龄17~49岁,平均 32.18 ± 8.82 岁,病程6个月~15年,平均 5.08 ± 4.69 年,治疗前SLAM积分为 12.49 ± 2.79 ;西药对照组中女性29例,男性1例;年龄18~43岁,平均 31.03 ± 6.96 岁;病程9个月~12年,平均 4.39 ± 3.27 年,治疗前SLAM积分为 11.57 ± 1.96 。经统计学处理,两组患者的性别、年龄、病程、病情活动度比较,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:西药对照组患者常规用强的松,患者病情不同,用量有所差别,环磷酰胺(CTX)0.6g/次,每周1次,病情缓解后渐次撤减强的松用量,延长CTX间歇使用时间。中药组患者开始时维持原激素用量,除少数外,一般停用CTX,同时加服中药狼疮颗粒剂(主要由生地黄600g,熟地黄600g,牡丹皮400g,白花蛇舌草1200g组成,由南京中医药大学附属医院制剂科按制剂工艺加工成颗粒剂,批号990526),9g/次,3次/日,口服。病情缓解后逐渐撤减激素用量,尽可能停用CTX。所有患者观察疗程均为6个月。

2.2 观察指标:观察患者的临床疗效、治疗前后SLAM积分、SIL-2R、TNF- 2α 细胞因子变化,分析细胞因子水平变化与SLE病情活动的相关性。

2.3 统计学方法:计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验,用直线相关分析判断两指标的相关性,等级资料用Ridit分析。

3 治疗结果

3.1 两组患者临床疗效比较:疗效判定标准参照中华人民共和国卫生部1993年发布的《中药新药临床研究指导原则(第一辑)》中疗效判定标准^[2]。(1)临床痊愈:治疗3~4个月内主症消失,兼症消失,检验指标完全符合缓解条件,连续服药能保持缓解,检测指标趋于正常。(2)显效:治疗3~4个月内主症好转,兼症大部消失,检验指标基本符合缓解条件,连续服药病情稳定。(3)有效:治疗3~4个月内主症、兼症有所好转,检验指标有部分符合缓解条件。(4)无效:治疗6个月以上主症、兼症虽有所改善而不稳定,并偶见活动指征者。临床疗效:中西医结合组45例,临床痊愈3例,显效

¹ 浙江省中西医结合医院风湿免疫科,杭州市环城东路38号(310003)

² 南京中医药大学中医内科教研室

收稿日期:2002-08-26;修回日期:2002-11-01

附表 两组患者治疗前后 SLAM 积分、TNF- α 、SIL-2R 水平比较($\bar{x} \pm s$)

	组 别	例数	SLAM 积分	TNF- α (pg/ml)	SIL-2R(μ mol/L)
中西医结合组	治疗前	45	12.49 $\pm$ 2.79	135.51 $\pm$ 48.10	247.64 $\pm$ 88.38
	治疗后	45	4.20 $\pm$ 2.16* Δ	81.04 $\pm$ 15.18* Δ	96.07 $\pm$ 76.20* $\Delta\Delta$
西药对照组	治疗前	30	11.57 $\pm$ 1.96	133.57 $\pm$ 47.07	253.10 $\pm$ 62.43
	治疗后	30	5.23 $\pm$ 2.25*	88.93 $\pm$ 18.46*	152.47 $\pm$ 50.20*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与西药对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

20 例,有效 18 例,无效 4 例,总有效率 91.1%;西药对照组 30 例,临床痊愈 1 例,显效 7 例,有效 16 例,无效 6 例,总有效率 80.0%,中西医结合组的临床疗效优于西药对照组($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 SLAM 积分、TNF- α 、SIL-2R 水平比较:附表表示,两组患者治疗后,SLAM 积分、TNF- α 水平较治疗前均明显降低($P < 0.01$),治疗后组间比较,两组 SLAM 积分、TNF- α 差异有显著性($P < 0.05$),SIL-2R 差异有显著性($P < 0.01$)。

3.3 两组 TNF- α 、SIL-2R 变化与 SLAM 积分直线相关分析:直线相关分析表明,SLE 患者 SLAM 积分与血清 SIL-2R、TNF- α 变化呈显著正相关(P 均 < 0.05)。

4 讨论

根据扶正祛邪总的治疗原则,本研究确立补肾化毒治法,补肾以滋养肾之阴血为主,化毒为清除化解血分蕴毒。SIL-2R 是活化淋巴细胞膜上 IL-2R 的 α 链成分,在 T 淋巴细胞激活、增殖时产生^[3],由细胞膜释放入血液循环或细胞培养液中。血清中 SIL-2R 可作为淋巴细胞激活的有用指标^[4],有报道 SLE 患者血清 SIL-2R 的水平可反映疾病活动程度^[5,6],其与 SLE 疾病活动指数呈正相关^[7],可作为 SLE 疾病活动性指标之一。我们的研究表明,血清 SIL-2R 水平与 SLE 患者 SLAM 病情活动性积分呈显著正相关($P < 0.05$),与文献报道一致^[8,9]。经过治疗后,两组患者血清 SIL-2R 均明显降低,中药组与对照组比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$),提示中药狼疮静颗粒可能通过抑制 T 淋巴细胞活性,减少被激活的 T 淋巴细胞释放 SIL-2R,从而改善机体过度体液免疫反应。

TNF 主要的产生细胞是单核/巨噬细胞和 T 细胞,受脂多糖(LPS)和免疫复合物刺激的系膜细胞亦可产生^[10]。TNF- α 参与机体炎症和免疫放大反应,是 SLE 组织损伤的重要介质。TNF 变化有助于监测狼疮活动和肾损害程度,TNF 参与了狼疮性肾炎的发病过程,通过介导白细胞粘附于血管内皮细胞,导致白细胞在炎症部位积聚,刺激白细胞(如单核细胞)产生蛋白分解酶、氧自由基等损害介质;刺激系膜细胞收缩、增

殖及释放炎症细胞因子,还可激活 T 细胞和刺激 B 细胞产生抗体^[11]。

SIL-2R、TNF- α 与 SLE 病情活动性显著相关,血清 SIL-2R、TNF- α 水平变化可作为 SLE 病情活动监测指标。中药狼疮静颗粒降低细胞因子(SIL-2R、TNF- α)水平,提示其可稳定病情,具有一定的抗炎作用。可能通过调节细胞因子水平异常,减少被激活的 T 淋巴细胞释放 SIL-2R,从而改善机体过度体液免疫反应;再者,抑制单核/巨噬细胞产生 TNF- α 达到治疗 SLE 的目的。

参考文献

- 1 Hebert L, Feist E, Lindor K, et al. Lupus nephritis collaborative study group: Clinical course of severe lupus nephritis during the controlled clinical of plasmapheresis therapy (PPT). *Kidney Int*, 1987, (31):201-209.
- 2 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则(第一辑). 1993:219-223.
- 3 Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med*, 1990, 113(28):619-627.
- 4 蔡后荣, 张杏书, 刘布骏, 等. 血清可溶性 IL-2R 检测在结缔组织病中的应用. *上海免疫学杂志*, 1993, 13(4):216-218.
- 5 ter Borg EG, Horst G, Limburg PC, et al. Changes in plasma levels of interleukin-2 receptor in relation to disease exacerbations and levels of anti-dsDNA and complement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, 1990, 82(1):21-26.
- 6 Blank M, Ben-Bassat M, Shoenfeld Y. The effect of cyclosporin A on early and late stages of experimental lupus. *Arthritis Rheum*. 1992, 35:1350-1358.
- 7 Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, et al. Soluble interleukin-2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol*, 1989, 50(3):321-332.
- 8 孙凌云, 冯学兵, 王自正, 等. SLE 患者血清和尿中细胞因子水平变化与病情活动的相关性. *中华风湿病学杂志*, 1998, 2(3):135-138.
- 9 Wong KL, Wong RP. Serum soluble interleukin-2 receptor in systemic lupus erythematosus: effect of disease activity and infection. *Ann Rheum Dis*, 1991, 50(10):706-709.
- 10 Egido J, Gomez-Chiarri M, Ortiz A, et al. Role of tumor necrosis factor- α in pathogenesis of glomerular disease. *Kidney Int*, 1993, 39(Suppl):59-64.
- 11 范兴中, 李冬新, 潘宝安, 等. TNF 检测在环磷酰胺治疗狼疮性肾炎中的价值. *免疫学杂志*, 2000, 16(3):218-220.