

狼疮合剂对狼疮性肾炎细胞间粘附分子 1 水平的调节作用

葛蓓芬¹ 李学铭¹ 温成平² 李夏玉³ 范永升² 陈学奇¹ 许志良¹

摘要 目的:研究狼疮合剂对狼疮性肾炎(LN)患者细胞间粘附分子 1(ICAM-1)水平的调节作用,探讨其治疗 LN 的作用机制。方法:41 例女性 LN 患者随机分为 2 组,西药组根据病情分别应用环磷酰胺冲击疗法和激素标准疗程治疗,中西结合组并用狼疮合剂治疗。另选 20 例健康女性作为正常对照。应用流式细胞仪检测各组治疗前后 ICAM-1。结果:治疗前与正常组比较, LN 患者 ICAM-1 水平明显高于正常组($P<0.05$);活动期患者 ICAM-1 水平明显高于缓解期($P<0.05$)。与本组治疗前比较,中西结合组治疗后和西药组治疗后 ICAM-1 水平均明显降低(P 均 <0.05);两组治疗后比较,中西结合组 ICAM-1 水平明显低于西药组($P<0.05$)。结论:由养阴解毒、祛瘀通络药组成的狼疮合剂与环磷酰胺、激素合用治疗 LN 更能有效地调节细胞间 ICAM-1 水平,减少肾脏免疫病理损伤。

主题词 狼疮肾炎/中西医结合疗法 @ 狼疮合剂

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)患者最常见的内脏病理损害之一,约有 50%~80%的 SLE 患者伴发 LN,肾活检几乎都有病理损害。研究表明, LN 患者 B 细胞的增殖活化与细胞间粘附分子(ICAM)、肿瘤坏死因子(TNF)及白细胞介素 2(IL-2)等多种细胞因子之间有一定联系,其中与 ICAM-1 水平还与抗核抗体(ANA)、血沉、肾脏病损程度及系膜免疫复合物沉积等密切相关^[1,2]。我们课题组运用养阴解毒、祛瘀通络中药为主研制而成的狼疮合剂合并激素、免疫抑制剂治疗 LN 取得了满意的临床疗效,现就其对血清 sICAM-1 水平的调节作用作一探讨。

1 临床资料

所有病例均来源于我院 2001 年 3 月~2002 年 9 月门诊及住院病人。共选取 41 例女性 LN 患者,均符合 1982 年美国风湿病协会(ARA)制定的 SLE 诊断标准^[3],同时均有不同程度肾脏损害(镜下血尿、蛋白尿、肾功能下降等),除外合并心血管、肝、脑及造血系统等严重原发性疾病,病情活动性参照哈佛大学医学院风湿病科制定的 SLAM 标准^[4]。随机分成两组:中西结

合组 23 例,年龄 15~47 岁,平均 28.7 岁;活动期 17 例,缓解期 6 例;西药组 18 例,年龄 16~46 岁,平均 28.5 岁,活动期 13 例,缓解期 5 例。两组在性别、年龄、病程和病情轻重等方面差异均无显著性。另选正常组 20 例,女性,年龄 15~48 岁,平均 28.6 岁,为健康献血员。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:西药组根据病情需要分别采用(1)环磷酰胺(CTX)冲击疗法:CTX 8~12mg/kg,加入生理盐水 100ml 静脉滴注,时间不少于 1h,连用 2 天,每 2 周 1 次,累计总量不超过 150mg/kg;(2)激素标准疗程治疗:强的松 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,晨起顿服,8 周后逐渐减量,通常每周减量 5mg,减至 30mg 左右时将 2 天药量合为隔日晨起顿服,以后如上逐渐减至隔日服 20mg 左右时作为维持量。中西结合组用中西药结合治疗,西药用法、用量同前,中药主要由生地黄 18g、白花蛇舌草 30g、全蝎 6g、甘草 8g 等养阴解毒、祛瘀通络药物组成,水煎,每日 1 剂,分早晚 2 次服用。两组均以 3 个月为 1 个疗程。

2.2 指标检测:异硫氰酸荧光素标记的 CD54 单克隆抗体,由 Becton Dickinson 公司生产。以微量全血直接标记免疫荧光染色,采用流式细胞仪(Bechman Coulter 产品)进行检测。均于上午 8:00~9:00 空腹取血,在 100 μl 肝素抗凝血中加入荧光标记的 CD54 单克隆抗体 20 μl ,混匀,室温避光反应 15min,加红细胞溶解液(KHCO_3 1.0g/L, NH_4Cl 8.3g/L, EDTA-Na 1.0mg/L)2ml,震匀,室温避光 10min,1000r/min 离心 5min,弃上清,用 PBS 洗 3 次,加 1%多聚甲醛液 0.5ml。然后用流式细胞仪进行常规分析,激发波长为 48nm。每个样品收集 10^4 细胞。

2.3 统计学方法:计量资料、自身治疗前后比较均采用 t 检验,用 SPSS 进行统计分析。

3 结果治疗

3.1 各组治疗前 ICAM-1 水平:正常组、两组 LN 患者、活动期及缓解期患者的 ICAM-1 水平分别为 $4.2 \pm 0.79\%$ 、 $6.6 \pm 1.42\%$ 、 $7.2 \pm 1.23\%$ 、 $5.1 \pm 0.40\%$ 。相比较, LN 患者明显高于正常组($P<0.05$);活动期患者明显高于缓解期患者($P<0.05$),而缓解期患者

基金项目:浙江省中医管理局资助课题(2000C14)

1 浙江省中医院中医内科,杭州市邮电路 54 号(310006)

2 浙江中医学院

3 浙江大学第一附属医院

收稿日期:2003-03-24;修回日期:2003-09-09

与正常组之间差异无显著性($P>0.05$)。

3.2 各组治疗前后 ICAM-1 水平:中西结合组和西药组治疗前后 ICAM-1 水平分别为 $(6.8\pm 1.43)\%$ 、 $(4.4\pm 0.61)\%$ 、 $(6.38\pm 1.41)\%$ 、 $(5.3\pm 1.01)\%$ 。与本组治疗前比较,中西结合组和西药组治疗后 ICAM-1 水平均明显下降($P<0.05$);治疗后两组间比较,中西结合组 ICAM-1 低于西药组,差异有显著性($P<0.05$)。

4 讨论

LN 作为一种难治性自身免疫性疾病,目前临床上主要应用 CTX 冲击治疗和激素标准疗程治疗,在活动期的确能较快地稳定病情和防止恶化。但是单纯的西医药治疗如激素的长期使用容易继发感染、消化道溃疡、柯兴氏征、骨质疏松等并发症;CTX 的大剂量应用会导致肝功能损害、骨髓造血功能受到抑制以及消化道刺激等。这些副作用会影响正常治疗和疗效,并最终引起病情的反复。中西医结合治疗存在较大的优势,一方面可以增强西药对 LN 的疗效,促进病情较快地趋向稳定。尤其在慢性缓解期,有利于激素剂量的撤减,防止减量或停药过程中反跳现象的出现,同时还能有效防止并发症的出现,明显提高了患者的生存质量。近期的研究还发现,活血类中药如丹参对肾成纤维细胞具有抑制作用,可使 c-myc 蛋白呈现高表达,从而拮抗 Bcl-2 表达、中止细胞增殖和促进凋亡^[5];川芎嗪能明显抑制 B7-2mRNA 表达,参与阻断共同阻遏信号的引导,抑制 T 细胞对自身抗原的激活,从而发挥对 LN 的治疗作用^[6]。

本课题组在长期的临床实践中发现,经激素的大剂量应用与 CTX 冲击疗法之后,随着激素副反应出现,患者在病情缓解的同时,逐渐呈现出一种阴虚内热征象,如五心烦热、口燥咽干、舌质红绛等热毒内伏、瘀血阻络之象。因此,我们确立了以养阴解毒、祛瘀通络法为主,筛选出生地黄、白花蛇舌草、全蝎、甘草等中药研制成狼疮合剂,结合西药治疗 LN,结果发现能有效缓解上述临床症状,能明显降低 ANA 滴度、ESR 和 24h 尿蛋白量,减轻肾脏损害。同时有利于激

素撤减时疗效的巩固和病情稳定,减少复发和并发症的出现。

细胞粘附分子是位于细胞膜表面的大分子蛋白家族,通过介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间的相互粘连,促使白细胞贴壁、外渗、游走、聚集,并增强抗原表面活性和淋巴细胞活化。ICAM-1 系目前倍受关注的一种粘附分子,是分子量为 76 000~114 000 的糖蛋白单体,属免疫球蛋白超基因家族成员。最近研究发现,SLE 患者血清 sICAM-1 水平活动期高于缓解期,淋巴细胞 ICAM-1 表达水平与 SLE 病情活动性呈较好的正相关;LN 肾小球内皮细胞和系膜细胞 ICAM-1 表达增加^[1];陈香美则通过免疫组化和计算机分析系统对 25 例 LN 患者进行观察,发现其肾组织 ICAM-1 表达均明显增强^[2]。本项目利用流式细胞仪技术研究也表明,LN 组 ICAM-1 水平明显高于正常人($P<0.05$),活动期明显高于缓解期($P<0.05$),治疗后 ICAM 水平都有不同程度的下降,而中西医结合组比西药组更为明显($P<0.05$)。说明狼疮合剂结合激素、CTX 治疗与单纯西药治疗相比,更能有效地降低 ICAM-1 水平,这可能与有助于控制 LN 炎症反应、减少肾脏免疫病理损伤有关,从而提高西医药对 LN 的临床疗效、促进病情稳定和减少复发。

参考文献

- 1 Brady HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney disease. *Kidney Int*, 1994, 45(5):1285-1300.
- 2 陈香美,徐启河,汤力,等.粘附分子在狼疮性肾炎及膜性增殖性肾炎组织中的表达. *中华病理学杂志*, 1995, 24(3):149-150.
- 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 Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA, et al. A gender gap in autoimmunity. *Science*, 1999, 283(5406):1277-1278.
- 5 张国强,叶任高,孔庆瑜,等.丹参对狼疮性肾炎细胞增殖、凋亡及 c-myc 蛋白表达的影响. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(8):473.
- 6 汪华林,叶任高,卢英杰,等.川芎嗪对活动性狼疮性肾炎外周血单个核细胞 B7-1 和 B7-2mRNA 表达的影响. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2(5):262.

(上接第 101 页)

后左侧头部突然发生剧烈疼痛,自此 10 多年来间断发作,每次发作疼痛可持续 1~2 天,经用止痛药物后,疼痛可暂时缓解。3 周以前,患者偏头痛又作,伴大便干结,曾多次灌肠未能缓解,住某医院用安眠药及镇痛药无效,病情持续月余,患者颇以为苦,而求孙老诊治。症见:头痛如劈,有热胀感,面部肿胀,舌苔白微腻,脉沉弦。脑电图检查无异常。西医诊断为血管神经性头痛。

中医辨证为腑气不通,浊气不降,上干清窍。治宜清上泻下,通便清脑,标本兼治。处方:大黄(后下)9g,元明粉(冲)9g,瓜蒌 30g,栀子 9g,钩藤 12g,夜交藤 18g,白薇 9g,赤芍、白芍各 9g,生地黄 9g,连翘 15g,菊花 12g,石决明 30g(先煎),紫贝齿(先煎)12g,紫石英(先煎)9g,水煎服,每日 1 剂。服上方 3 剂后,大便通畅,头痛大减,上方去元明粉,加夏枯草 12g,牡丹皮 9g,继进 3 剂。上药服尽,头痛止,精神爽,诸症痊愈。