

养阴清热煎剂对系统性红斑狼疮患者黏附分子表达及狼疮损伤指数的影响

陈爱平¹ 熊佩华¹ 李福民¹ 张玲¹ 府剑英¹ 潘肇荣¹

李卫芳¹ 宋志刚¹ 詹玲琪¹ 朱方石² 金石³

摘要 目的:研究中医药对系统性红斑狼疮(SLE)的治疗作用机制及其对 SLE 器官损害的远期疗效。方法:1999~2003 年住院及门诊的 SLE 患者 51 例,随机分为以中药养阴清热煎剂为主的中西医结合治疗组(简称治疗组)和单纯西药治疗的对照组(简称对照组),进行了治疗前后血清细胞黏附分子 1(ICAM-1)、黏附分子 3(ICAM-3)、P-选择素以及 SLE 损伤指数(SLICC/ACRDI)的研究。结果:SLE 患者的 ICAM-1、ICAM-3、P-选择素均较正常人明显增高;治疗组治疗后 ICAM-1、P-选择素比对照组明显下降;而 SLE 损伤指数积分显示,治疗组比较稳定,对照组较治疗前有明显增加。结论:提示以中药养阴清热煎剂为主的治疗组对 SLE 患者的血清黏附分子高表达有明显的抑制作用,并对 SLE 的器官损害有明显的保护与修复作用。

主题词 红斑狼疮,系统性/中医药疗法 @ 养阴清热煎剂 @ 黏附分子

Effects of Yangyin Qingre Decoction on Expression of Adhesion Molecular and Lupus Index in the Patient of Systematic Lupus Erythematosus

Chen Aiping, Xiong Peihua, Li Fumin, et al.

(The First Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215006)

Objective: To study on the mechanism of Chinese medicine in treatment of systematic lupus erythematosus(SLE) and to observe long-term therapeutic effect of Chinese medicine on damage of organs in SLE. **Methods:** 51 cases in-patients and out-patients of SLE from 1999 to 2003 were randomly divided into a treatment group treated with integrated Chinese medicine and western medicine and a control group treated with simple western medicine. Serum intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1), adhesion molecule-3(ICAM-3), P-selectin and SLE injury index (SLICC/ACRDI) before and after treatment were observed. **Results:** ICAM-1, ICAM-3 and P-selectin in the patient of SLE were significantly increased as compared with those in normal persons. After treatment, ICAM-1 and P-selectin in the treatment group decreased significantly as compared with those control group. The cumulative score of SLE injury index in treatment group was more stable and increased significantly in control group compared with that before treatment. **Conclusion:** The integrated treatment of Chinese medicine and western medicine with Yangyin Qingre Decoction has significant inhibiting action on the high expression of serum adhesion molecule and has significant protective and repairing actions on the injury of organs in the patient of SLE.

Key Words Lupus erythematosus, systematic/TCM therapy; @ Yangyin Qingre Decoction; @ Adhesion molecule

系统性红斑狼疮(SLE)是一种原因不明的慢性炎症性自身免疫性疾病,主要侵犯脏器或系统引起其功能衰竭而危害人类尤其是育龄妇女的健康。为了进一步研究中医药对 SLE 患者免疫紊乱和脏器损害的保护作用,我们对 1999~2003 年在苏州大学附属第一医院中西医结合科住院及门诊的 SLE 患者 51 例,进行了治疗前后血清细胞黏附分子 1(ICAM-1)、黏附分子 3(ICAM-3)、P-选择素和狼疮损伤指数的研究,现报告如下。

1 临床资料

51 例 SLE 患者均符合 ARA 诊断标准及病情活

动性标准^[1],随机将患者分为以中药养阴清热煎剂为主的中西医结合治疗组(简称治疗组)和单纯西药治疗的对照组(简称对照组)。治疗组 26 例,其中女 25 例,男 1 例;平均年龄(34.15±9.85)岁;平均病程(5.15±3.62)年。对照组 25 例,其中女 23 例,男 2 例;平均年龄(37.32±10.56)岁;平均病程(5.24±4.55)年。两组患者的一般情况差异无显著性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组和对照组均按糖皮质激素常规用量(强的松初始 0.5~1.5mg·kg⁻¹·d⁻¹,病情稳定后逐渐减量,直至小剂量维持),根据病情临时酌用抗生素或对症处理;除治疗观察期前已应用环磷酰胺者(每月 0.5~1g/m²×3 个月,后每 3 个月 1 次,总量 8~12g)继用外,观察期内不增加新的免疫抑制剂,其中治疗组在用环磷酰胺者 6 例,对照组在用环磷酰胺者 7 例。治疗组观察开始后加用中药养阴清热煎剂(处

基金项目:2001 年江苏省中医药管理局资助项目(H-032)

1 苏州大学附属第一医院中西医结合科,江苏省苏州市十梓街 96 号(215006)

2 扬州大学医学院

3 南京中医药大学

收稿日期:2004-08-24;修回日期:2004-10-10

方:生地黄 15g,牡丹皮 10g,青蒿 30g,白花蛇舌草 30g,蛇莓 30g,半枝莲 30g,益母草 30g,丹参 10g 等),本院药房用煎药机浓缩成每包 100ml 水溶液,真空密封包装,每剂 2 包,每日 2 次温服。对照组除上述常规运用强的松或环磷酰胺的剂量和疗程及临时对症处理外,不增加特殊治疗措施,观察疗程为 6 个月左右。

2.2 ICAM-1、ICAM-3、P-选择素检测:抽取两组患者治疗前后的血清备用,试剂盒由北京邦定泰克生物技术有限公司提供,按说明书操作,用酶联吸附法(ELISA),在 BIO-RAD550 型酶标仪上测 OD 值,计算出 ICAM-1、ICAM-3、P-选择素含量。同时检测正常人 ICAM-1、ICAM-3、P-选择素作为对照,正常人血清来自体检正常的献血者。其中 ICAM-3、P-选择素因观察期间试剂暂缺而脱落部分病例。

2.3 SLE 损伤指数评估:按 SLE 国际临床合作组与美国风湿病学会制定的 SLE 损伤指数(SLICC/ACR DI)标准^[2],必须至少表现 6 个月的损伤才纳入损伤指标,复发者加倍,并由两位以上中、高级医师评定。

2.4 统计学方法:数据结果统计采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

3 治疗结果

3.1 两组治疗前与正常人血清细胞黏附分子含量比较:表 1 示,治疗组和对照组治疗前血清细胞黏附分子 ICAM-1、sICAM-3 和 P-选择素均较正常人明显升高($P < 0.01$)。

表 1 两组治疗前与正常人血清黏附分子含量比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	sICAM-1	P-选择素	sICAM-3
正常人	39.41 ± 14.93(14)	6.09 ± 4.58(14)	4.03 ± 2.47(8)
治疗组	66.30 ± 32.22(26)*	26.57 ± 19.72(26)*	21.04 ± 10.25(7)*
对照组	61.71 ± 27.02(25)*	26.04 ± 20.84(24)*	17.95 ± 6.63(11)*

与正常人比较, * $P < 0.01$, 括号内为例数

3.2 两组治疗前后 ICAM-1、P-选择素、ICAM-3 含量变化及 SLE 损伤指数积分比较:表 2 示,治疗组治疗后 ICAM-1、P-选择素值较治疗前均有明显降低, sICAM-3 无意义(病例数较少),对照组则三者前后差

异不显著;治疗组与对照组治疗后比较, ICAM-1 下降差异有显著性(P -选择素差异虽无显著性,但 P 值为 0.053),两组治疗后三项指标仍略高于正常人。

SLE 损伤指数积分显示,治疗组比较稳定(指数上升无显著性意义, $P > 0.05$),而对照组的损伤指数积分较治疗前有明显增加($P < 0.05$),两组治疗后比较,对照组的损伤指数积分也较治疗组有明显上升($P < 0.05$)。

4 讨论

细胞黏附分子是一类能介导免疫细胞与内皮细胞相互作用的糖蛋白分子,不少研究表明, SLE 患者血清、血管内皮细胞、淋巴细胞、肾组织及皮损表皮等存在不同类型的黏附分子高表达,因而抑制上述不同类型的黏附分子在不同组织中的高表达对 SLE 的治疗有着重要的意义。ICAM-1 和 ICAM-3 属免疫球蛋白超家族,在免疫应答启动后的炎症中起重要作用,主要介导白细胞与其他细胞结合,在炎症过程中血管内皮细胞 ICAM-1 迅速上升,促使淋巴细胞向炎症组织移行;还有研究发现, sICAM-1 与 ANA 滴度、抗 dsDNA 抗体及 ESR、sIL-2 有明显正相关^[3,4],认为 ICAM 可作为 SLE 活动的参考指标。ICAM-3 表达于白细胞和内皮细胞,也是 T 细胞活化过程中的重要分子,已发现在 SLE 有显著升高。P-选择素主要在活化血小板和内皮细胞膜表面表达,既是上述细胞的活化标志,又可能在这些细胞中参与或诱发早期炎症、血栓形成及组织损伤中发挥重要作用。有报道狼疮性肾炎患者血浆及肾小球中 P-选择素表达增高, P-选择素在肾小管萎缩、间质炎细胞浸润及纤维化发生过程中具有重要的介导作用^[5],因此, P-选择素亦参与了 SLE 的发病、病情活动和炎症变化。

SLE 损伤指数是由 SLE 国际临床合作组与美国风湿病学会 1992 年研究制定, 1996 年公布的^[2]。其包括了眼、神经、肾、肺、心、血管、胃、肌肉、骨骼、皮肤、内分泌等 12 个脏器或系统的损害,为避免炎症活动与损伤混淆,至少表现 6 个月的损伤才纳入损伤指数(DI),并已证明该 DI 随患病时间的推移而增加,故是目前一

表 2 两组治疗前后 ICAM-1、P-选择素、ICAM-3 含量变化及 SLE 损伤指数积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ICAM-1(ng/ml)	P-选择素(ng/ml)	ICAM-3(ng/ml)	损伤指数
治疗组	治疗前	66.30 ± 32.22(26)	26.57 ± 19.72(26)	21.04 ± 10.25(7)	3.27 ± 1.00(26)
	治疗后	43.96 ± 26.57(26)**	14.97 ± 12.89(26)*	18.70 ± 10.54(7)	3.31 ± 1.52(26)
对照组	治疗前	64.71 ± 27.02(25)	26.04 ± 20.84(24)	17.95 ± 6.63(11)	3.56 ± 1.16(25)
	治疗后	60.39 ± 30.28(25)	24.25 ± 19.11(24)	14.68 ± 7.28(11)	4.32 ± 1.97(25)*

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

个比较客观、全面的评价 SLE 终点事件的指标,是近年来国际上常用的测定 SLE 损伤、评定其预后的工具之一^[6]。

我们运用的养阴清热煎剂主要由中药生地、牡丹皮、青蒿、白花蛇舌草、蛇莓、半枝莲、益母草、丹参等组成,取其滋阴凉血、解毒化瘀、补虚泻实之功,结合现代药理,诸药相合具有改善细胞免疫和体液免疫状况、抗炎、抗血小板聚集、抗血栓、修复肾小管等功能,并能减少激素或免疫抑制剂的用量、减轻副作用、预防减少并发症。本研究结果显示,活动期 SLE 患者的 ICAM-1、ICAM-3 和 P-选择素均较正常人高,与文献吻合,治疗组与对照组的对 SLE 患者血清黏附分子的表达都有不同程度的抑制作用,而以中药养阴清热煎剂为主的治疗组在抑制 ICAM-1、P-选择素的表达方面更显示了优势,也显示了养阴清热煎剂对 SLE 的器官损害有明显的保护与修复作用。从上述结果推测,治疗组稳定 SLE 损伤指数的作用是否与本中药制剂能抑制 SLE 患者血清中黏附分子的高表达有关,尚有待进一步研究。另外,我们还统计了以中药养阴清热煎剂为主的治疗组与对照组在两组治疗达到稳定后观察期末所用强的松的量,结果前者平均为 $(16.15 \pm 8.40)g$,后

者平均为 $(21.80 \pm 9.67)g$ ($P < 0.05$),也从临床上佐证了加用本中药方具有调节免疫、抗炎、抗纤维化等类激素样作用,而无激素样副作用的优势。

参考文献

- 1 张乃峰. 临床风湿病学. 上海:上海科学技术出版社,1999:192~195.
- 2 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) and American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics and American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum,1996,39:363~369.
- 3 凌燕,孙凌云. 黏附分子在系统性红斑狼疮发病机制中的作用. 中华风湿病杂志,2000,4(3):186~189.
- 4 Sfrikakis PP,Charalambopoulos D,Vayiopoulos G,et al. Increased levels of intercellular adhesion molecule-1 in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheum,1994,12:5~9.
- 5 周同,李晓,郝翠兰,等. 黏附分子 P 选择素在狼疮肾炎中的作用. 上海第二医科大学学报,1998,18(6):441~443.
- 6 Gladmann DD,Goldsmith CH,Urowitz MB,et al. The Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international compatision. J Rheumatol,2000,27:373~376.

首届全国中医药名院·名科·名医·名厂·名店·名药 品牌战略论坛征文通知

为进一步落实吴仪副总理在全国中医药工作会议上提出的“把(中医药)名院、名科、名医和名厂、名店、名药的文章做大”的讲话精神,打造中医中药一流品牌,中华中医药学会与《中医药管理杂志》社将联合举办首届全国中医药名院、名科、名医、名厂、名店、名药品牌战略论坛(以下简称“品牌战略论坛”)。本次会议是我国中医药界的一次品牌战略盛会,标志着我国中医药品牌战略实施进入了一个新阶段,必将为创立和打造中医药的世界名牌,向社会推出中医药的名牌产品,从而为带动企业重视质量,争创名牌的意识做出贡献。同时,此次论坛将为医、教、研、科、工、贸合作搭建新的平台,为各单位树立形象、宣传品牌、提升知名度提供大好时机。以此会为契机,中华中医药学会还将在全国举办“中国名中医评选”活动,筹划中华中医药学会附属北京普祥医院、广州花都人爱医院与名医、名院、名厂等合作事宜。

1. 征文内容:(1)名院产生的历史渊源和经验;(2)名院品牌经营策划的思路与方法;(3)名科(门诊)介绍及诊治疑难病的独特思路;(4)名医求学经历、从师经验、学派特点、学术思想等;(5)老字号品牌药厂历史渊源及特色经验介绍;新品牌名厂创业思路及经验;(6)名店名(药)堂品牌经营思路;(7)名药历史沿革及地道药材开发;(8)中医药文化与品牌;(9)中医药品牌经营战略研究;(10)国际知名医药品牌研究及中医药国际化趋势研究。

2. 征文要求:本次论坛拟于2005年10月在北京人民大会堂举办,征文截止时间为2005年8月30日。每篇征稿限3000字以内,并附照片4~10张。同时以文字版本及电子版两种形式传回。

3. 论坛宣传:为了配合此次会议的召开,《中医药管理杂志》社将编辑出版图文并茂的大型画册《全国中医药名院名科名医名厂名店名药品牌战略论坛专刊》,面向国内外发行。画册将全面展示中医药行业数千年来传承下来的老字号品牌及新时期涌现出来的有着良好社会影响和美誉度的新品牌,为广大群众提供可靠的医疗保健服务。参会每个单位(或个人)限8个彩色版面;可介绍本单位3个名科、3位名医、3个名药,请参会单位提供高清晰度的彩色照片或底片及文字说明,照片规格为1寸、2寸、4寸、6寸均可。费用:每个版面2400元(包括全彩色图片制作、排版、文字编辑加工、胶片等)。参会代表每人免费赠送一册《论坛专刊》(价值1500元)。参加宣传的单位或个人每个版面赠送一册图书。

4. 联系方法:论坛办公室设在《中医药管理杂志》社和中华中医药学会学术部,负责报名、咨询、接待等各项事务性工作。具体会议报到时间及地点另行通知。联系人:(1)周宜强(中医药管理杂志社社长),地址:北京市北三环中路3号双全地产大厦301室,邮编:100029,传真:010-62005172,E-mail:zyyg@chinajournal.net.cn,电话:010-62005172,010-62005161,13910717959;(2)孙永章(中华中医药学会学术部主任),地址:北京市朝阳区樱花园东街甲4号,邮编:100029,传真:010-62005172,电话:010-62005177,010-64212828,13901230469,E-mail:syz516@sohu.com,http://www.cacm.org.cn