

白芍总苷胶囊联合他克莫司治疗系统性红斑狼疮的临床研究

李智¹, 杨红俊¹, 谢其冰^{2*}

1. 什邡市人民医院 风湿免疫科, 四川 德阳 618400
2. 四川大学华西医院 风湿免疫科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探究白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性红斑狼疮的临床疗效。**方法** 选取2014年10月—2016年6月什邡市人民医院收治的系统性红斑狼疮患者90例为研究对象, 将患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组口服他克莫司胶囊, 起始剂量0.05 mg/(kg·d), 2次/d, 维持血药浓度5~10 μg/L。治疗组在对照组治疗的基础上口服白芍总苷胶囊, 2粒/次, 2次/d。两组患者均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分、糖皮质激素日用量、血清因子和复发率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为75.56%、91.11%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组SLEDAI评分和糖皮质激素日用量均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组球蛋白A(IgA)、IgG、IgM水平均明显下降, 补体C3、C4水平均明显上升, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些血清因子水平均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组抗双链DNA抗体(A-dsDNA)、抗Sm抗体(ASm)、抗核抗体(ANA)及抗组蛋白抗体(AHA)转阴率均明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组复发率分别为31.11%、13.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性红斑狼疮具有较好的临床疗效, 可改善患者免疫功能, 减少糖皮质激素用量, 降低复发率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 白芍总苷胶囊; 他克莫司胶囊; 系统性红斑狼疮; 系统性红斑狼疮疾病活动指数评分; 糖皮质激素日用量; 血清因子; 复发率

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)06-1513-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.050

Clinical study on Total Glucosides of Paeony Capsules combined with tacrolimus in treatment of systemic lupus erythematosus

LI Zhi¹, YANG Hong-jun¹, XIE Qi-bing²

1. Department of Rheumatological Immunology, Shifang People's Hospital, Deyang 618400, China
2. Department of Rheumatological Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Total Glucosides of Paeony Capsules combined with Tacrolimus Capsules in treatment of systemic lupus erythematosus. **Methods** Patients (90 cases) with systemic lupus erythematosus in Shifang People's Hospital from October 2014 to June 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules, starting dosage 0.05 mg/(kg·d), twice daily, the maintenance of blood drug concentration was 5—10 μg/L. Patients in the treatment group were *po* administered with Total Glucosides of Paeony Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and SLEDAI scores, glucocorticoid daily dosage, serum factors, and recurrence rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.56% and 91.11%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SLEDAI scores and glucocorticoid daily dosage in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-02-06

作者简介: 李智, 男, 四川什邡人, 副主任医师, 本科, 研究方向为风湿免疫。E-mail: str4ue@163.com

*通信作者 谢其冰, 男, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 擅长系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、炎性膜病、干燥综合症、血清阴性脊柱关节病、硬皮病、骨关节炎等风湿病的诊治。

And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgA, IgG, and IgM in two groups were significantly decreased, but the levels of C3 and C4 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the negative rate of A-dsDNA, ASm, ANA, and AHA in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). The recurrence rates in the control and treatment groups were 31.11% and 13.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Total Glucosides of Paeony Capsules combined with Tacrolimus Capsules has clinical curative effect in treatment of systemic lupus erythematosus, can improve immune function, decrease glucocorticoid dosage and reduce recurrence rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Total Glucosides of Paeony Capsules; Tacrolimus Capsules; systemic lupus erythematosus; SLEDAI score; glucocorticoid daily dosage; serum factor; recurrence rate

系统性红斑狼疮是一种自身免疫介导的弥漫性结缔组织病,可累及皮肤、心脏、关节、肾脏、中枢神经系统等多器官系统,对患者身心健康带来巨大影响^[1]。目前治疗多以糖皮质激素、免疫抑制剂为主,但疗效仍不甚满意。他克莫司是新型大环内酯类免疫抑制剂,能直接抑制T细胞活化和T细胞依赖性B细胞增生,也可抑制白细胞介素(IL)-2、IL-4等炎症因子的表达^[2],对系统性红斑狼疮具有明显的疗效^[3]。白芍总苷是从芍药中提取的糖苷类成分,具有双相免疫调节作用,治疗系统性红斑狼疮时可有效减少糖皮质激素和环磷酰胺的用量^[4]。因此,本研究选取2014年10月—2016年6月什邡市人民医院收治的90例系统性红斑狼疮患者采取白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年10月—2016年6月什邡市人民医院收治的系统性红斑狼疮患者90例为研究对象。男16例,女74例;年龄18~65岁,平均(32.68±5.19)岁;病程6~103个月,平均(32.44±9.73)个月;轻度33例,中度57例。本研究经医院伦理委员会批准且取得患者同意。

纳入标准:(1)符合系统性红斑狼疮的诊断标准^[5];(2)5分≤系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分≤14分;(3)年龄18~65岁。

排除标准:(1)合并严重心、肝、肾、血液系统等原发性疾病;(2)合并类风湿关节炎、结核病、药物性狼疮、恶性肿瘤等;(3)对本研究药物过敏;(4)精神异常,认知功能障碍;(5)近1周内使用免疫抑制剂药物;(6)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 药物

他克莫司胶囊由杭州中美华东有限公司生产,规格0.5 mg/粒,产品批号140817、150422、160312;白芍总苷胶囊由宁波立华制药有限公司生产,规格0.6 g/粒,产品批号140903、160201。

1.3 分组和治疗方法

将患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各45例。其中对照组男7例;女38例,年龄19~65岁,平均(33.21±4.94)岁;病程7~100个月,平均(32.07±9.86)个月;轻度16例,中度29例。治疗组男9例,女36例;年龄18~65岁,平均(32.15±5.37)岁;病程6~103个月,平均病程(32.81±9.53)个月;轻度17例,中度28例。两组患者的性别、年龄、病程、分级等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均接受糖皮质激素治疗。对照组口服他克莫司胶囊,起始剂量0.05 mg/(kg·d),2次/d,维持血药浓度5~10 μg/L。治疗组在对照组治疗基础上口服白芍总苷胶囊,2粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

临床缓解:主症消失,主要化验指标恢复正常;显效:主症好转,主要化验指标趋于正常;有效:主症有所改善,主要化验指标下降;无效:未达到上述标准。

总有效率=(临床缓解+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 SLEDAI评分 采用SLEDAI评分评估疾病活动度^[7],包括癫痫发作、精神症状、器质性脑病、视觉障碍、颅神经病变、狼疮性头痛、脑血管意外、脱发、关节炎、肌炎、皮疹、胸膜炎、脉管炎、管

型尿、血尿、蛋白尿、脓尿、发热、血小板减少、白细胞减少等，0~4分为基本无活动，5~9分为轻度活动，10~14分为中度活动，≥15分为重度活动。

1.5.2 糖皮质激素日用量 于治疗前后记录两组患者糖皮质激素平均日用量。

1.5.3 血清因子 采用全自动生化分析仪测定血清免疫球蛋白 A (IgA)、IgG、IgM、补体 C3、C4 水平，采用免疫印迹法测定抗双链 DNA 抗体 (A-dsDNA)、抗 Sm 抗体 (ASm) 和抗组蛋白抗体 (AHA)，采用间接免疫荧光法检测抗核抗体 (ANA)。

1.6 不良反应观察和复发情况

记录患者治疗期间可能发生的腹泻、恶心、发热等不良反应。对两组患者进行 1 年随访，记录两组患者的复发情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据，计数资料采取 χ^2 检验，结果以例或率表示；计量资料采取 t 检验，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床缓解 6 例，显效 18 例，有效 10 例，总有效率为 75.56%；治疗组临床缓解 9 例，显效 24 例，有效 8 例，总有效率为 91.11%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 SLEDAI 评分和糖皮质激素日用量比较

治疗后，两组 SLEDAI 评分和糖皮质激素日用量均明显下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 IgA、IgG、IgM、C3、C4 水平比较

治疗后，两组 IgA、IgG、IgM 水平均明显下降，C3、C4 水平均明显上升，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些血清因子水平均明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组 A-dsDNA、ASm、ANA 和 AHA 转阴率比较

治疗后，治疗组 A-dsDNA、ASm、ANA 和 AHA 转阴率均明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应和复发情况

在治疗期间，对照组发生腹泻 1 例，恶心 2 例，发热 2 例，不良反应发生率为 11.11%；治疗组发生腹泻 2 例，恶心 2 例，发热 3 例，不良反应发生率为 15.56%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

1 年随访中，对照组复发率为 31.11%，治疗组复发率为 13.33%，两组复发率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 临床缓解/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|------|------|------|--------|
| 对照 | 45 | 6 | 18 | 10 | 11 | 75.56 |
| 治疗 | 45 | 9 | 24 | 8 | 4 | 91.11* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 SLEDAI 评分和糖皮质激素日用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SLEDAI scores and glucocorticoid daily dosage between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | SLEDAI 评分/分 | 糖皮质激素日用量/mg |
|----|-----|------|---------------|----------------|
| 对照 | 45 | 治疗前 | 10.32 ± 2.73 | 50.73 ± 3.81 |
| | | 治疗后 | 6.16 ± 2.36* | 22.39 ± 3.02* |
| 治疗 | 45 | 治疗前 | 10.57 ± 2.25 | 51.05 ± 4.12 |
| | | 治疗后 | 4.81 ± 1.65*▲ | 16.45 ± 2.48*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组 IgA、IgG、IgM、C3、C4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 3 Comparison on the levels of IgA, IgG, IgM, C3, and C4 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

| 组别 | 观察时间 | IgA/(g·L ⁻¹) | IgG/(g·L ⁻¹) | IgM/(g·L ⁻¹) | C3/(g·L ⁻¹) | C4/(g·L ⁻¹) |
|----|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 3.53±0.71 | 21.46±4.25 | 2.42±0.56 | 0.49±0.15 | 0.09±0.03 |
| | 治疗后 | 2.82±0.52* | 17.13±2.17* | 1.78±0.33* | 0.61±0.12* | 0.15±0.03* |
| 治疗 | 治疗前 | 3.71±0.85 | 22.01±3.96 | 2.59±0.63 | 0.48±0.17 | 0.08±0.03 |
| | 治疗后 | 2.12±0.43* [▲] | 14.02±2.41* [▲] | 1.46±0.27* [▲] | 0.69±0.16* [▲] | 0.19±0.05* [▲] |

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组 A-dsDNA、ASm、ANA 和 AHA 转阴率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison on the negative rates of A-dsDNA, ASm, ANA, and AHA between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

| 组别 | A-dsDNA | | | ASm | | | ANA | | | AHA | | |
|----|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|
| | 治疗前 阳性/例 | 治疗后 转阴/例 | 转阴率/ % |
| 对照 | 30 | 13 | 43.33 | 20 | 3 | 15.00 | 44 | 20 | 45.45 | 18 | 5 | 27.78 |
| 治疗 | 32 | 22 | 68.75* | 19 | 9 | 47.37* | 45 | 30 | 66.67* | 20 | 12 | 60.00* |

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

3 讨论

系统性红斑狼疮发病原理尚未明确, 其中体液免疫失调导致补体系统功能异常, 大量自身抗体产生, 形成免疫复合物沉积于皮肤、血管、关节等部位可能是发病的重要机制^[8]。系统性红斑狼疮治疗的关键在于调节免疫功能, 避免或减轻组织器官的病理损害。糖皮质激素联合环磷酰胺是治疗系统性红斑狼疮的经典方案, 但长期使用环磷酰胺可能会造成卵巢功能早衰、感染、消化道溃疡等不良反应, 因此, 寻找安全有效的治疗手段十分重要。

他克莫司属于钙调蛋白磷酸酶抑制剂, 能与 T 淋巴细胞内的 FK506 结合蛋白相结合形成复合物, 后者可抑制钙调蛋白磷酸酶活性, 抑制 Ca²⁺内流, 从而抑制 IL-2、TNF- α 等多种炎性介质的表达。国外研究表明, 对复发的系统性红斑狼疮患者加用他克莫司能明显减少 SLEDAI 评分, 提高 C3 水平, 且有效减少糖皮质激素用量^[9]。白芍总苷胶囊是由白芍有效成分白芍总苷所制成的制剂, 具有镇痛、抗炎、抑制自身免疫等诸多药理作用, 其在系统性红斑狼疮的应用受到越来越多的重视。近年研究发现, 白芍总苷胶囊可抑制 Toll 样受体-9 的上调, 阻遏 B 细胞活化和免疫复合物的沉积^[10]; 可下调 CD11a 的表达, 抑制自身免疫反应的发展^[11]; 可调节 Foxp3 启动子甲基化状态, 维持 CD4⁺、CD25⁺、

Tregs 细胞的正常发育和功能, 改善外周耐受状态, 抑制系统性红斑狼疮患者的自身免疫反应^[12]。

本研究结果显示治疗组总有效率为 91.11%, 明显高于对照组的 75.56%。治疗后, 治疗组 SLEDAI 评分、糖皮质激素日用量明显低于对照组, 说明他克莫司胶囊联合白芍总苷胶囊治疗系统性红斑狼疮疗效较好, 能有效降低 SLEDAI 评分, 减少糖皮质激素的使用量。

系统性红斑狼疮患者血清存在各种自身抗体, 这些抗体的出现是机体免疫功能紊乱的结果, 也是导致自身免疫损伤的原因。研究发现, 系统性红斑狼疮患者外周血 IgG、IgA、IgM 均明显高于正常水平, C3、C4 明显低于正常水平^[13]。A-dsDNA、ASm、ANA、AHA 水平与疾病活动度呈现正相关^[14-15], 是诊断系统性红斑狼疮, 评估病情的重要指标。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组 IgA、IgG、IgM 水平明显低于对照组, 而 C3、C4 水平明显高于对照组; 治疗组 A-dsDNA、ASm、ANA 和 AHA 转阴率明显高于对照组, 说明白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊能有效清除患者体内自身抗体, 调节免疫功能, 利于病情恢复。随访 1 年期间内, 治疗组复发率为 13.33%, 明显低于对照组的 31.11%, 说明两药联合使用能有效减少复发率, 远期疗效较好。

综上所述, 白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治

疗系统性红斑狼疮具有较好的临床疗效，可改善患者免疫功能，减少糖皮质激素用量，降低复发率，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Kaul A, Gordon C, Crow M K, *et al.* Systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16039.
- [2] 张咏赞, 张翠欣. 他克莫司药理作用及临床疗效的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(3): 241-244.
- [3] 何尚映, 林洁, 黄鹏, 等. 他克莫司胶囊联合醋酸泼尼松龙片治疗系统性红斑狼疮的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(5): 398-400.
- [4] 徐芳. 环磷酰胺结合白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床效果研究 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(8): 1081-1082.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-346.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 111-115.
- [7] Gladman D D, Ibañez D, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [8] Liossis S N, Melissaropoulos K. Molecular abnormalities of the B cell in systemic lupus erythematosus are candidates for functional inhibition treatments [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(6): 833-840.
- [9] Watanabe H, Yamanaka R, Sada K E, *et al.* The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study [J]. *Lupus*, 2016, 25(1): 54-60.
- [10] 王健, 王信, 陈琳洁, 等. 白芍总苷对系统性红斑狼疮患者外周血B细胞内TLR9表达的影响 [J]. 医药导报, 2015, 34(5): 589-593.
- [11] 王丹, 王上上. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的疗效及对CD11a表达的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(11): 659-661.
- [12] Zhao M, Liang G P, Tang M N, *et al.* Total glucosides of paeony induces regulatory CD4(+) CD25(+) T cells by increasing Foxp3 demethylation in lupus CD4(+) T cells [J]. *Clin Immunol*, 2012, 143(2): 180-187.
- [13] 孙家祥, 李艳, 刘利洪, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血T淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体变化分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(9): 654-655.
- [14] Dieker J, Berden J H, Bakker M, *et al.* Autoantibodies against modified histone peptides in SLE patients are associated with disease activity and lupus nephritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165373.
- [15] 刘玉枝, 代荣琴, 陈洋, 等. 自身抗体对系统性红斑狼疮的诊断价值 [J]. 热带医学杂志, 2016, 16(1): 39-41.