

· 专家述评 ·

系统性红斑狼疮中西医治疗进展

刁庆春

(重庆市中医院/第一人民医院皮肤科 400011)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.001

中图分类号:R593.241;R453;R28

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)23-3153-02



刁庆春

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多脏器多系统损害伴多种免疫学异常的自身免疫性疾病,由于其多系统损害,临床表现变化大,对患者的健康损害程度重,病死率高,因此,该病是国际公认难治病,对其发病机制及治疗的研究也是临床医学和基础医学研究的重点。在临床治疗方面,SLE的西医治疗主要以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,同时根据病情可选用非

甾体类抗炎药、抗疟药等,近年来还采用了生物制剂治疗、免疫吸附治疗以及干细胞移植治疗等新的治疗方法,取得了明显的治疗效果,但糖皮质激素和免疫抑制剂的不良反应也影响患者的治疗依从性以及生活质量。在我国,中医药治疗SLE已有悠久的历史,经过长期的临床观察及研究已证明中医药治疗可减少西药的不良反应和提高治疗效果,本文就SLE的中西医结合治疗的部分进展作一综述。

1 西医治疗SLE的进展

1.1 免疫抑制剂

1.1.1 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX) 是治疗SLE大器官损伤尤其是狼疮性肾炎(LN)的标准药物,对LN有良好的治疗效果。自1986年Austin等^[1]报道采用大剂量CTX冲击治疗LN取得良好的治疗效果以来的10余年,国内外普遍采用了大剂量CTX冲击治疗并进行了一些改进,一般的治疗方法为0.5~1.0 g/m²,每4周1次,6次后改为3个月1次,至病情完全缓解后1年停药,CTX累积量一般不超过16~18 g。但此方案不良反应较多,如明显的胃肠道反应、出血性膀胱炎、脱发、心肌损害、肝损害等,患者耐受性较差,影响其使用。近年来,有研究者摸索用小剂量CTX来治疗LN,其方案不一,其代表性的研究为2002年Houssiau等^[2]报道的方法,他们在欧洲进行了多个国家的多中心临床研究证实,CTX 500 mg 固定剂量,每2周1次冲击治疗,连续6次,以后改为硫唑

嘌呤口服治疗,与大剂量CTX冲击治疗相比疗效相当但不良反应明显降低,患者依从性大大增加,值得临床推广使用。

1.1.2 霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF) 是一种新型的免疫抑制剂,其作用机制为可逆性、非竞争性抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶。主要用于治疗LN,其疗效与CTX相当,并有报道该药在减少LN复发方面较CTX效果好,能有效地降低蛋白尿,不良反应较少^[3]。用量为10~30 mg/d,分两次服用,可作为SLE和LN的首选药物长期联合使用,但该药价格高昂,严重限制了其临床的广泛应用。

1.1.3 来氟米特(leflunomide, LEF) 是嘧啶合成抑制剂,该药在类风湿关节炎中应用广泛,疗效确切,近年来用于治疗SLE和LN,已有报道可改善LN的蛋白尿和其他症状^[4],在临床上有很好的应用前景。其用法为40~60 mg/d,3~7 d后减至20~40 mg/d;或20 mg/d连续服用3个月后再根据病情变化调整用法。

1.1.4 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA) 与糖皮质激素合用治疗LN也有效,但效果不如CTX,其主要优点是可用于孕妇,可作为CTX冲击治疗后维持治疗药物,其用量为2 mg/(kg·d)。

1.2 抗疟药 其代表药物为羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ),其治疗剂量为0.2 g,每天2次,维持剂量为0.1~0.2 g/d。根据目前最新的文献报道,对HCQ的临床应用评价,认为HCQ是SLE治疗的基础药物^[5],有以下作用:(1)既可改善皮肤和关节病变,又对重症病例有效;(2)能有效降低SLE患者心血管事件发生率;(3)在SLE患者妊娠期间可以使用,且可以减少病情复发;(4)早期使用HCQ治疗可显著延缓SLE病程进展^[6]。HCQ的不良反应最值得重视的是视网膜毒性的发生,虽然国外经多中心临床试验报道^[7],HCQ的用量在6.5 mg/(kg·d)是安全的,但考虑到人种的不同,在国内使用时其安全剂量可能会低于此剂量。

1.3 生物制剂治疗 近年来,已陆续有一些治疗性单克隆抗体用于治疗SLE,如抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)、抗CD40L单克隆抗体、抗CD11a单克隆抗体(依法利珠单抗)、抗TNF-α单克隆抗体(英夫利昔单抗)、抗IL-10单克隆抗体等,还有用抗B淋巴细胞刺激因子(Blys)的单克隆抗体即LymphotoStat-B治疗SLE等,在治疗SLE和(或)LN方面取

刁庆春 男,主任医师,医学博士,重庆医科大学与泸州医学院兼职硕士研究生导师。国家中医药管理局重点学科带头人,国家中医药管理局重点专科和重点研究室负责人。中华中医药学会皮肤科分会副主任委员,中国医师协会皮肤科医师分会常务委员,中华医学会皮肤性病学会分会委员,中国中西医结合学会皮肤性病学会分会委员,重庆市中西医结合学会皮肤病学专业委员会主任委员,重庆市医学会皮肤病学专业委员会副主任委员。任《中国皮肤性病杂志》、《重庆医学》、《国际皮肤病学杂志》和《中国医药指南》编委和《中华性传播感染英文版》杂志特约编委。从事皮肤病学医疗、教学和科研工作26年,是皮肤病理专家,有丰富的临床工作经验,对各种常见皮肤病如银屑病、皮炎湿疹、荨麻疹、白癜风、痤疮以及性传播疾病等的诊治经验丰富,在皮肤疑难重症如SLE、天疱疮、皮肤肿瘤的诊治和皮肤美容治疗方面有较深的造诣。发表论文90余篇,完成各项科研课题10余项。

得了一定的疗效,但总体来说仍然处于临床应用的初期,仍需进行多中心、双盲对照试验以及长期大样本的临床试验来进一步评价其有效性和安全性。

1.4 其他治疗方法

1.4.1 免疫吸附治疗 (immunoabsorption, IA) 是根据抗原与抗体特异性结合的原理,通过体外循环,经高选择性的吸附作用,清除致病物质,以达到控制病变活动的治疗目的。IA 器中的吸附剂有许多种,目前国内外发展较快,在 SLE 治疗中最有前景的是 DNA 吸附。国内外已有 DNA 吸附用于 SLE 治疗的报道,多应用于重症 SLE 患者的抢救治疗,该方法应用时间不长,其远期疗效尚待进一步证实^[8]。

1.4.2 干细胞移植 通过清除异常的免疫系统及免疫重建,对威胁生命的重症 SLE 患者进行造血干细胞移植治疗。其治疗分为异体造血干细胞移植和自体造血干细胞移植,目前多采用自体造血干细胞移植,其疗效肯定,但该治疗方法要求条件高、费用高、风险高,故应慎用,目前还不能作为常规的治疗方法^[9]。

2 中医药治疗 SLE 的进展

2.1 辨证论治 SLE 可累及全身五脏六腑,症候复杂,辨证分型各家不一,综合目前的文献,其中热毒炽盛、阴虚内热、脾肾阳虚为最基本证型,其他证型多从这三型衍生或转变^[10-12]。

2.1.1 热毒炽盛证 见于 SLE 活动期。面部蝶形红斑或手足红斑鲜艳或紫红,伴有高热,烦躁,口干口渴,或神昏谵语,抽搐;或关节肌肉疼痛。大便干结,小便短赤。舌红绛,苔黄,脉洪数。治法:清热凉血解毒。方药:犀角地黄汤加减。也可用清瘟败毒饮加减。

2.1.2 阴虚内热证 见于 SLE 轻中度活动或缓解期。斑疹淡红,伴有不规则发热或持续低热;或心烦热,口干失眠,颧红盗汗,口腔溃疡,牙龈肿痛;或关节足跟酸痛,脱发,月经不调,量少或闭经,大便干结,小便黄赤。舌红少苔,脉细数。治法:滋阴清热。方药:如病情尚有活动,用知柏地黄丸合玉女煎加减;如病情缓解稳定则可用六味地黄汤合二至丸加减。

2.1.3 脾肾阳虚证 多见于 LN 患者。面色无华,眼睑、下肢水肿,形寒肢冷,腰膝痠软,口淡纳呆,大便溏薄,小便清长或短,舌淡胖有齿印,苔白,脉沉细。治法:温肾壮阳,健脾渗湿。方药:肾气丸、真武汤、理中汤加减。

2.1.4 其他证型 风湿热痹(以关节损害为主)、气滞血淤(多有肝脏损害)、淤热痹阻证(以活动期血管炎损害为主)、气阴两虚等可根据临床表现辨证加减治疗。

2.2 专方专药及中西医结合治疗 王松珍等^[13]报道用补肾消斑汤[I型(热毒熾盛型)以生地、玄参、金银花、板蓝根、半枝莲、栀子为基本方;II型(淤血痹阻型)以当归、川芎、鸡血藤、紫珠草、上甲、下甲、乌梢蛇为基本方;III型(肝肾阴虚型)以生地、熟地、白芍、杞果、首乌、女贞子、寄生为基本方;IV型(脾肾阳虚型)以党参、白术、淫羊藿、巴戟天、制附子、狗脊为基本方]治疗 SLE 收到了良好的治疗效果,有效率达 92.9%。

郭群英等^[14]将 319 例活动性 LN 分为西医组和中西医结合组。西医组用皮质激素标准疗程和 CTX 冲击治疗,中西医结合组在西医治疗的基础上使用叶任高狼疮方为基本方(白花蛇舌草、半枝莲、紫草、野菊花、乌梢蛇、全蝎、丹参等)加减治疗。结果中西医结合组和西医组的有效率分别为 85.3% 和 73.7%;不良反应发生率分别为 36.1% 和 73.1% ($P < 0.05$);感染率及病死率分别为 23.3% 和 8.0% 与 53.2% 和 16.7% ($P < 0.05$);复发率分别为 8.0% 和 23.7% ($P < 0.05$)。张治礼和

安家丰^[15]采用中西医结合方法治疗 732 例 SLE,结果显示治疗总有效率、显效率、远期存活率和缓解率差异均有统计学意义。还有一些其他文献也报道了不同的中药方与西医合用有效率均高于单用西医的患者^[16-17]。

2.3 单味中药及中成药

2.3.1 中成药 六味地黄丸适用于阴虚内热患者;知柏地黄丸适用于阴虚内热火旺患者;附桂八味丸适用于脾肾阳虚患者;龟鹿补肾丸适用于以肾虚为主患者。

2.3.2 单味中药 雷公藤和昆明山海棠有较强的免疫抑制作用和抗炎作用,可用于各型红斑狼疮,有较好的临床疗效,可作为治疗 SLE 的联合用药之一^[18-19]。患者出现疲乏症状可用黄精、生黄芪,脱发可用灸首乌,闭经可用益母草、山萸肉。

3 中医药治疗 SLE 存在的问题及展望

由于 SLE 病情复杂多变,往往表现为多器官损害,目前中医辨证分型仍较混乱,对中医药的治疗研究起到了一定的负面影响,因此应该制定统一、客观的辨证分型标准。另外有关中医药治疗的机制研究较少,也使中医药的临床推广应用受到了一定的限制。但通过系统的相关基础及临床研究,必将逐步地提高中医药的治疗水平,通过调节患者的免疫功能及身体整体功能,减少 SLE 患者并发症的发生和复发率,从而明显改善患者的预后。

综上所述,由于 SLE 患者的多系统损害及病情的严重性,在重症患者的活动期一般应以糖皮质激素和免疫抑制剂治疗为主,辅以中药治疗,尽量减少西药的不良反应并更快更好地控制病情。待病情控制、稳定以及轻症患者则可在糖皮质激素、抗疟药的同时辨证使用中药,则可达到疗效更高、不良反应更少的治疗结果。因此,在治疗 SLE 时,临床医师最好能熟练掌握中西医两套基本理论,在辨证、辨病、分期等诸方面综合考虑,制定规范的中西医结合治疗方案,就可以较快地控制病情、迅速缓解患者的临床症状,有效地减少糖皮质激素和免疫抑制剂不良反应和用量,从而最终达到提高临床疗效、减少并发症、改善预后,提高生活质量、延长寿命的目的。中西医结合是治疗 SLE 的最佳选择。

参考文献:

- [1] Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs[J]. N Eng J Med, 1986, 314(10): 614.
- [2] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(8): 2121.
- [3] Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 343(16): 1156.
- [4] Tam LS, Li EK, Wong CK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2004, 13(8): 601.
- [5] D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. Lancet, 2007, 369(9561): 587.
- [6] James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is asso-

头孢菌素类、头霉素类、碳青霉烯类,但不能水解单环 β -内酰胺类^[11-13]。本组检测结果显示,具有 IMP-1 型金属酶可能是本院住院患者对碳青霉烯类抗生素耐药的主要原因。

多重耐药菌株的不断出现使碳青霉烯类抗生素使用量激增,将为金属酶提供选择压力,可能会使更多沉默的金属酶基因激活表达,进一步恶化耐药形势。应该一方面加强管理,合理应用抗生素,抑制金属酶产生,阻断金属酶在不同细菌间传播;另一方面提供准确快速的金属酶检测结果,使之规范化、标准化,也便于监控金属酶的产生,防止产酶细菌的暴发和流行。由此看来,检测金属酶对临床、微生物实验室和药物开发都具有重要意义。

参考文献:

[1] Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm [J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(2): 306.

[2] 赵书平, 姜梅杰, 田鑫, 等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌金属 β -内酰胺酶基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, (18)11: 1509.

[3] Matthew A. Wikler, Fracklin R. Cockerill, Karen Bush, et al. CLSI document M100-S19. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testings; Nineteenth Informational Supplement[S]. USA: Wayne, 2009.

[4] Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, et al. Convenient test for screening metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38: 40.

[5] 陶晶, 张俊丽, 翟婷婷, 等. 铜绿假单胞菌金属 β -内酰胺酶分布及产金属酶方法比较[J]. 检验医学, 2009, 24(2): 145.

[6] 金辉, 糜祖煌, 钱小毛, 等. 铜绿假单胞菌耐药基因的分子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(2):

134.

[7] 杨佰侠, 徐元宏. 金属 β -内酰胺酶及其检测方法的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006; 27(2): 164.

[8] Berges L, Rodriguez-Villalobos H, Deplano A, et al. Prospective evaluation of imipenem/EDTA combined disc and Etest for detection of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(4): 812.

[9] 马越, 李景云, 张新妹, 等. 2002 年临床常见细菌耐药性监测[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(1): 38.

[10] 曹孟淑, 张德平. 金属 β -内酰胺酶的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(4): 260.

[11] Da Silva GJ, Correia M, Vital C, et al. Molecular characterization of bla(IMP-5), a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii* nosocomial isolate in Portugal[J]. FEMS Microbiol Lett, 2002, 215(1): 33.

[12] Toleman MA, Biedenbach D, Bennett D, et al. Genetic characterization of a novel metallo- β -lactamase gene, blaIMP-13, harbored by a novel Tn5051-type transposon disseminating carbapenemase genes in Europe: report from the SENTRY worldwide antimicrobial surveillance programme[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(4): 583.

[13] Mendes RE, Toleman MA, Ribeiro J, et al. Integron carrying a novel metallo- β -lactamase gene, blaIMP-16, and a fused form of aminoglycoside-resistant gene aac(6)-30/aac(6')-Ib' report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4693.

(收稿日期: 2010-06-13 修回日期: 2010-08-06)

(上接第 3154 页)

ciated with later onset of systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2007, 16(6): 401.

[7] Levy GD, Munz SJ, Paschal J, et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multi-center outpatient practice[J]. Arthritis & Rheum, 1997, 40(8): 1482.

[8] 朱向军, 朱爱平, 李大林, 等. 脱氧核糖核酸免疫吸附治疗狼疮性肾炎的疗效比较[J]. 河北医学, 2009, 15(3): 305.

[9] Traynor AE, Barr WG, Rosa RM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients [J]. Arthritis & Rheum, 2002, 46(11): 2917.

[10] 吴晓霞. 榻国维辨治系统性红斑狼疮经验[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 673.

[11] 张稔, 王萍. 张志礼教授治疗系统性红斑狼疮的临床经验[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2003, 2(3): 135.

[12] 郑筱英. 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.

[13] 王松珍, 史临平, 何珍. 补肾消斑汤加减治疗系统性红斑狼疮[J]. 河南医学, 1996, 16(4): 225.

[14] 郭群英, 叶任高, 阳晓, 等. 活动性狼疮性肾炎中西医结合治疗 163 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(1): 36.

[15] 张治礼, 安家丰. 中西医结合治疗系统性红斑狼疮的临床及实验研究[J]. 中国中医药科技, 1996, 3(4): 11.

[16] 查旭山, 范瑞强. 榻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.

[17] 李遇梅, 杨晓文. 系统性红斑狼疮的中西医结合治疗[J]. 内蒙古中医药, 1999, 18(4): 25.

[18] 吴京海, 朱丽芬. 雷公藤对系统性红斑狼疮补体水平的影响[J]. 上海医科大学学报, 1996, 23(6): 472.

[19] 陈新谦. 新编药理学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 645.

(收稿日期: 2010-09-25)