

活血解毒、益气养阴法治疗狼疮性血管炎临床及免疫研究*

刘洗宜¹ 王新婷¹ 初洁秋¹ 孙平¹ 闻颖²

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院中医科 黑龙江 哈尔滨 150086;

2 哈尔滨医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的 观察活血解毒、益气养阴法对狼疮性血管炎临床疗效及免疫功能的影响。方法 选择系统性红斑狼疮患者 60 例,其中活动期伴血管炎 40 例,非活动期 20 例,同时选择 20 例健康人作为对照组。检测可溶性血栓调节素(sTM)、血管内皮生长因子(VEGF)的水平、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)的阳性率,并将 40 例活动期伴血管炎患者随机分为中西医结合治疗组(狼疮饮+常规西药)和对照组(常规西药),治疗 6 个月后观察临床疗效,并检测治疗前和治疗后第 1、6 个月 sTM、VEGF、ANCA 水平和阳性率变化。结果 中西医结合治疗组疗效优于对照组,治疗组治疗后 sTM、VEGF、ANCA 水平和阳性率下降优于对照组($P<0.05$)。结论 中西医结合治疗可提高狼疮性血管炎的疗效,改善免疫功能。

关键词 红斑狼疮;血管炎;活血解毒法;益气养阴法

中图分类号 R593.24 R285.5 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)09-1760-04

Effect of Activating the Blood and Detoxifying plus Tonifying the Qi and the Yin on Vasculitis of Lupus Erythematosus*

LIU Xian-yi¹, WANG Xin-ting¹, CHU Jie-qiu¹, SUN Ping¹, WEN Ying²

(1 Department of traditional Chinese Medicine, The Second Clinical College, Harbin Medical University, Harbin 150086, China;

2 Department of nutrition and food hygien, Public Health College, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Huoxue Jiedu and Yiqi Yangyin method on clinical and immune function with vasculitis of lupus erythematosus. **Methods:** Sixty patients with systemic lupus erythematosus were recruited including 40 in active phase companion vasculitis and 20 in inactive phase, and 20 healthy persons as control group. The plasma level of sTM, VEGF and ANCA positive were measured. And forty patients with active phase companion vasculitis were divided into combined treatment group (treated with traditional Chinese medicine Langchaungyin and western medicine) and control group (treated with western medicine). Before treatment and after 1,6 months treatment, clinical effect was observed and the levels and positive of sTM, VEGF and ANCA were detected and compared. **Results:** The combined treatment group showed a better clinical effect than control group. The serum sTM, VEGF levels and ANCA positive of treatment group were significantly decreased compared with control group after 1,6 months treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Combined treatment of traditional Chinese medicine and western medicine can improve clinical effect and immune function with vasculitis of lupus erythematosus patients.

Key words: Lupus erythematosus; Vasculitis; Huoxue Jiedu method; Yiqi Yangyin method

Chinese Library Classification(CLC): R593.24, R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)09-1760-04

系统性红斑狼疮(SLE)是一种病因未明的自身免疫性疾病,在临床表现为大小血管血栓形成、局部缺血坏死及血管炎等,并往往使心脏、脑、肺、肾及肝、肠等处血管受累。血管炎是其病理基础,免疫复合物不仅在组织中沉积,同时亦可通过介导炎症介质的释放,产生炎症反应损伤患者任何部位的血管^[1]。SLE 迄今无根治方法与药物,及早治疗是改善本病预后的关键。本研究通过检测狼疮性血管炎患者中可溶性血栓调节素(sTM)、血管内皮生长因子(VEGF)的水平、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)的阳性率,探讨其与狼疮性血管炎活动性的关系,并观察以活血解毒、益气养阴法为治疗原则的复方“狼疮饮”结合西药治疗活动期狼疮性血管炎患者的疗效及对免疫

功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2006 年 4 月-2009 年 12 月在哈尔滨医科大学附属第二医院住院的 SLE 患者 60 例,符合 1997 年美国风湿病学会诊断标准^[2]。其中活动期伴血管炎 40 例,非活动期 20 例。活动期判定标准参照 SLE-DAI 活动性判定标准^[3] 根据患者前 10 天内出现症状而定分,总分在 10 分或 10 分以上者为疾病活动。皮肤血管炎相关诊断包括雷诺现象、皮肤红斑(面部及其他部位)、结节红斑、网状青斑、皮肤紫癜、溃疡等。活动期女 37

* 基金项目 黑龙江省中医药管理局资助课题(060001) 黑龙江省卫生厅资助课题(2006-153)

作者简介 刘洗宜(1972-) 女 副主任医师。主要研究方向:中西医结合风湿病和周围血管病

(收稿日期 2011-02-24 接受日期 2011-03-20)

例 男 3 例 , 年龄 13-54 岁 , 平均 32.5 岁。非活动期女 19 例 , 男 1 例 , 年龄 12-51 岁 , 平均 31.0 岁。同时随机选择 20 例健康人为正常对照组 , 女 18 例 , 男 2 例 , 年龄 15-51 岁 , 平均 30.75 岁。3 组资料在年龄、性别等方面无显著性差异。

1.2 治疗分组

将 40 例活动期狼疮性血管炎患者按随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组 25 例 , 其中女 23 例 , 男 2 例 , 年龄 13-52 岁 , 平均 33.7 岁 , 病程最短 2 个月 , 最长 30 年 , 平均 8.9 年。对照组 15 例 , 其中女 14 例 , 男 1 例 , 年龄 14-54 岁 , 平均 31.4 岁 ; 病程最短 3 个月 , 最长 28 年 , 平均 9.1 年。2 组在年龄、性别、病程、临床表现等方面差异无统计学意义 (P>0.05) , 具有可比性。

1.3 治疗方法

治疗组口服 " 狼疮饮 " (药物组成 : 半枝莲 20g、赤芍 20g、白花蛇舌草 20g、土茯苓 20g、生地 15g、玄参 15g、川芎 15g、土虫 15g、地龙 15g、黄芪 15g、当归 15g 等 , 由本院药房配置后 , 用自动煎药机每付共取汁 300ml) , 每日 2 次 , 每次 150ml 口服 , 根据病情给予强的松或甲基强的松龙注射剂 40-80mg/d , 并加用免疫抑制剂环磷酰胺 200-400mg/w 或 600mg/2w 或甲氨蝶呤 10-20mg/w ; 对照组激素、免疫抑制剂用法、用量同治疗组 ; 显效后激素用量开始递减至小剂量。2 组均以 6 个月为观察期。

1.4 观察指标与方法

血沉 , 血、尿常规 , 肝、肾功能 , C- 反应蛋白 , 抗核抗体 (ANA) , 抗 ds-DNA 抗体 , 补体 C3、C4 , 可溶性血栓调节素 (sTM , 放射免疫分析法)、血管内皮生长因子 (VEGF , 双抗体夹心 ELISA 法)、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA , 间接免疫荧光法)。

1.5 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》进行疗效判定^[4]。(1)痊愈 治疗 3-4 个月症状消失 , 或症状积分减少 ≥ 95% , 检验指标恢复正常 ; (2)显效 治疗 3-4 个月症状好转或症状积分减少 ≥ 70% , 检验指标趋于正常 ; (3)有效 治疗 3-4 个月症状有所好转或症状积分减少 ≥ 30% , 检验指标数值有所改善 ; (4)无效 治疗 6 个月以上未达到有效标准、症状积分减少不足 30% , 检验指标数值无大变化。

1.6 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验 , 计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 三组间血浆 sTM、VEGF、ANCA 水平和阳性率的比较

活动期狼疮性血管炎 ANCA 阳性 13 例 , 占 32.5% , 非活动期 ANCA 阳性 2 例 , 占 13.3% , 二者之间显著性差异 (P<0.05) 。3 组间血浆 sTM、VEGF 水平比较见表 1。

表 1 3 组间血浆 sTM、VEGF 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 The plasma level of sTM , VEGF in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 Persons	sTM (ng/mL)	VEGF(pg/mL)
活动期 Active phase	40	115.4± 21.82*	101.72± 22.64*
非活动期 Inactive phase	20	63.35± 16.84 [△]	38.90± 12.04 [△]
对照组 Healthy group	20	33.27± 9.84	19.35± 9.41

注 活动期狼疮性血管炎与非活动期比较 , *P<0.01 ; 非活动期与健康对照组比较 , [△]P<0.01
Note: Active phase vasculitis of lupus erythematosus compare with inactive phase, *P<0.01; inactive phase compare with control group, [△]P<0.01

活动期狼疮性血管炎患者血浆 sTM、VEGF 与非活动期比较显著增高 (P<0.01) , 非活动期血浆 sTM、VEGF 与正常对照组比较显著增高 (P<0.01)。

2.2 两组患者疗效比较

治疗组 25 例 , 临床痊愈 7 例 , 显效 14 例 , 有效 2 例 , 无效 2 例 , 总有效率为 92% ; 对照组 15 例 , 临床痊愈 3 例 , 显效 3 例 , 有效 7 例 , 无效 2 例 , 总有效率为 86.7%。治疗组显效率优于对照组 (P<0.01)。

2.3 两组患者治疗前后实验室指标变化情况

治疗组治疗前 ANCA 阳性 7 例 , 治疗后转阴 5 例 , 对照组治疗前 ANCA 阳性 6 例 , 治疗后转阴 3 例。2 组患者治疗前后抗 ds-DNA 抗体、CRP 变化情况见表 2。治疗组治疗 1 个月、6 个月后 CRP 下降优于对照组 (P<0.05) ; 治疗组治疗 1 个月后抗 ds-DNA 抗体下降优于对照组 (P<0.05)。2 组患者治疗前后 sTM、VEGF 水平比较见表 3。治疗组治疗 1 个月、6 个月后 sTM、VEGF 水平下降优于对照组 (P<0.05)。

表 2 2 组狼疮性血管炎患者治疗前后抗 ds-DNA 抗体、CRP 变化情况 ($\bar{x} \pm s$)
Table2 ds-DNAAb and CRP levels changes before and after 1,6 months treatment in two vasculitis groups

组别 Group	时间 time	例数 patients	抗 ds-DNA 抗体 (%) ds-DNAab (%)	CRP (mg/L) CRP (mg/L)
治疗组 treatment group	治疗前 before treatment	25	38.04± 11.17	52.15± 27.75
	治疗 1 个月 after 1 months treatment	25	24.12 ± 9.43* [▲]	23.86± 16.39* [▲]
	治疗 6 个月 after 6 months treatment	25	15.96± 6.73 [△]	8.76± 5.11 ^{△▲}

对照组	治疗前	15	40.50± 11.58	52.87± 22.32
control group	before treatment			
	治疗 1 个月	15	31.36± 10.47*	34.11± 19.98*
	after 1 months treatment			
	治疗 6 个月	15	16.33± 6.76△	13.90± 8.08△
	after 6 months treatment			

注 :与本组治疗前比较 *P<0.05 ;与本组治疗 1 个月比较△P<0.05 ;与对照组同期比较▲P<0.05 ;
Note: Compare with native group before treatment*P<0.05 Ꞁcompare with native group after 1 month treament△P<0.05 Ꞁcompare with control group synchronization P<0.05

表 3 2 组狼疮性血管炎患者治疗前后 sTM、VEGF 水平变化情况(̄± s)
Table3 sTM and VEGF levels changes before and after 1,6 months treatment in two vasculitis groups

组别	时间	例数	sTM (ng/mL)	VEGF(pg/mL)
Group	time	patients	sTM (ng/mL)	VEGF(pg/mL)
治疗组	治疗前	25	114.54± 21.09	97.21± 21.86
	before treatment			
	治疗 1 个月	25	77.32± 15.93*▲	66.85± 10.94*▲
	after 1 months treatment			
	治疗 6 个月	25	48.67± 13.45▲	37.65± 9.21△▲
	after 6 months treatment			
对照组	治疗前	15	122.43± 23.91	103.63± 23.49
	before treatment			
	治疗 1 个月	15	89.32± 15.17*	76.59± 16.28*
	after 1 months treatment			
	治疗 6 个月	15	64.16 ± 13.64△	47.26± 8.57△
	after 6 months treatment			

注 :与本组治疗前比较 *P<0.05 ;与本组治疗 1 个月比较△P<0.05 ;与对照组同期比较▲P<0.05
Note: Compare with native group before treatment*P<0.05 Ꞁcompare with native group after 1 month treament△P<0.05 ;
compare with control group synchronization P<0.05

3 讨论

在 SLE 发病过程中 ,常伴有不同程度的血管炎 ,血管内皮易受到损伤^[5]。血栓调节素(thrombomodulin,TM)是一种主要分布于血管内皮细胞细胞膜表面的具有抗凝作用的蛋白质大分子。临床上 TM 是通过检测血清中的可溶性血栓调节素(solublethrombomodulin,sTM)来实现。sTM 只在内皮细胞受损时才随内皮细胞碎片一起进入血浆中,其水平升高表明了血管 ,尤其是小血管和毛细血管内皮细胞的受累^[6]。VEGF 是迄今为止发现的惟一血管内皮细胞特异性有丝分裂原 ,能诱导内皮细胞损伤 ,促进血管内皮细胞增殖和血管新生、促进多种血管活性物质合成、促进血管舒张、抑制血栓形成、抑制血管平滑肌细胞增殖等^[7-9]。本研究通过检测发现 sTM 和 VEGF 在 SLE 患者中明显升高 ,且活动期狼疮性血管炎患者较非活动期明显升高 ,说明狼疮性血管炎患者可能普遍存在由于免疫复合物沉积造成血管内皮细胞的损伤 ,增高的 sTM 和 VEGF 加重了血管内皮的损伤 ,参与了狼疮性血管炎的发病 ,且与 SLE 的活动性相关。经治疗后 2 组均可使 sTM 和 VEGF 的水平下降 ,说明病情稳定后血管内皮细胞得到修复 ,临床检测血浆 sTM 和 VEGF 的水平有助于我们判断病情、评估预后 ,从而采取相应的治疗措施。

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)是一组针对中性粒细胞和单核细胞胞浆抗原的自身抗体群 ,ANCA 介导的血管内皮损伤是血管受损的重要发病机制 ,目前认为 ANCA 与 SLE 相关血管炎发病有关^[10-12] Schnabel 等^[13]报道在 SLE 患者外周血中可不同程度地检测到 ANCA (阳性率 25%-69%) ,本研究结果显示活动期狼疮性血管炎阳性率为 32.5% ,显著高于非活动期组 ,提示 ANCA 与狼疮性血管炎相关。ANCA 在 SLE 发病机制中的作用尚未完全清楚 ,有学者提出 ANCA 可以激活中性粒细胞并导致脱颗粒反应 ,使中性粒细胞释放大量的有害的蛋白水解酶和氧自由基 ,从而导致小血管壁的损害造成血管炎的发生^[14]。ANCA 还可能通过介导中性粒细胞活化、激活血管内皮细胞、参与细胞免疫反应以及干扰体液免疫 ,发挥病理生理作用^[15]。2 组患者治疗后 ANCA 阳性率均下降 ,说明 ANCA 可作为临床上判断 SLE 疾病活动的指标 ,可协助 SLE 的诊断、治疗及判断预后。

本病主要为先天禀赋不足 ,阴阳气血失调 ,导致毒邪内蕴于脏腑经络 ,血脉凝滞 ,热伤血络 ,侵袭营血 ,热毒郁久不解 ,则易耗伤阴血 ,血行不畅 ,致瘀血内阻 ,可谓久病入络、久病成瘀而发病。故以活血解毒、益气养阴原则拟方狼疮饮。方中白花蛇舌草、土茯苓、半枝莲、赤芍、生地、玄参清热解毒养阴凉血化瘀 ;川芎、地龙、土虫 活血化瘀通脉 ,黄芪益气补中 ,当归 补血

活血。方中诸药合用扶正祛邪,标本兼治。根据现代药理研究方中中药均有双向免疫调节作用,保护血管内膜,抑制抗体产生及炎症反应,抑制或清除抗原,扩张血管改善微循环。本组临床观察表明,以具有活血解毒、益气养阴功效的狼疮饮联合西药治疗狼疮性血管炎,可更好抑制 SLE 免疫反应,调节机体免疫功能,改善机体高凝状态,从而尽快控制 SLE 病情活动,提高疗效。

参考文献(References)

- [1] 李晓,陈晓农,任红,等.狼疮性肾炎患者血脂异常的临床意义.中国微循环,2006,10(3):202-204
Li Xiao, Chen Xiao-nong, Ren Hong, et al. Dyslipidemia in Patients with Lupus Nephritis. J. of Chinese Microcirculation Jun, 2006,10(3):202-204
- [2] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997,40(6):1725
- [3] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients [J]. Arthritis-Rheum, 1992, 35(6): 630-640
- [4] 张琳,张伟.系统性红斑狼疮相关的生物标志物[J].中国免疫学杂志,2007,23(9):860-863
Zhang Lin, Li Wei. The biology marker of systemic lupus erythematosus, Chinese Journal of Immunology, 2007, 23(9): 860-863
- [5] 王玉亮,齐文成,穆红.系统性红斑狼疮患者血栓调节素白细胞介素-2可溶性白细胞介素-2受体及自然杀伤细胞毒因子的变化[J].中华风湿病学杂志,2000,4(6):376-377
Wang Yu-liang, Qi Wen-cheng, Mu Hong, et al. The Change of IL-2, sIL-2R and NKCF with systemic lupus erythematosus. Chin J Rheumatol, December, 2000,4(6):376-377
- [6] 韩锋,齐文成,张菁等.血栓调节素与系统性红斑狼疮疾病活动相关性研究[J].天津医科大学学报,2000,6(3):322-324
Han Feng, Qi Wen-cheng, Zhang Jing, et al. Correlative analysis of thrombomodulin and activity of SLE. Journal of Tian Jing Medical University, 2000,6(3):322-324
- [7] 刘红梅,李芳君.VEGF与缺血缺氧性脑损伤.现代生物医学进展,2009,9(18):3576-3577
Liu Hong-mei, Li Fang-jun. VEGF and Hypoxia-ischemia Brain Injury. Progress in Modern Biomedicine, 2009,9(18):3576-3577
- [8] 郭永辉,段丽,孙静涛.VEGF和内皮抑素表达在高血压病合并颈动脉粥样硬化中的作用[J].中国误诊学杂志,2009,9(17):4051
Guo Yong-hui, Duan Li, Sun Jing-tao. The role of VEGF and endothelial colyone express in hypertensive companion arteria carotis atherosclerosis[J]. Chin J Misdiagn, 2009,9(17): 4051
- [9] 李威,李华军.血管内皮生长因子对缺血性脑血管病血管生成的作用研究[J].北华大学学报,2009,10(6):494-497
Li Wei, Li Hua-jun. Effect of Vascular Endothelial Growth Factor on Therapeutic Angiogenesis of Ischemic Cerebrovascular Diseases[J]. Journal of Bei Hua University, 2009,10(6):494-497
- [10] 冯浩,徐晓芃,唐桦.ANCA与SLE临床表现的相关性及其意义.现代生物医学进展,2009,9(11):2112-2114
Feng Hao, Xu Xiao-peng, Tang Hua. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. Progress in Modern Biomedicine, 2009,9(11):2112-2114
- [11] Molnar K, Kovacs L, Kiss M, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Dermatol, 2002,27(1):56-61
- [12] 唐福林,石颜军.抗中性粒细胞胞浆抗体对系统性红斑狼疮性血管炎的检测意义[J].中华结核和呼吸杂志,1999,22(1):23-24
Tang Fu-lin, Shi Yan-jun. The detection significance of ANCA in vasculitis of lupus erythematosus[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 1999,22(1):23-24
- [13] Schnable A, Cserno KE, Isenberg DA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus; Prevalence, specificities, and clinical significance [J]. Arthritis Rheum, 1995,38: 633-637
- [14] 王彩虹,李小峰,王来远,等.系统性红斑狼疮患者中抗中性粒细胞胞质抗体和细胞因子的关系[J].中华风湿病学杂志,2003,7(11):673-675
Wang Cai-hong, Li Xiao-feng, Wang Lai-yuan, et al. The relation of ANCA and cytokine in systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Rheumatol, December, 2003,7(11):673-675
- [15] Franssen CFM, Stegen CA, Kallenberg CGM, et al. Antiproteinase 3 and antimyeloperoxidase associated vasculitis[J]. Kid Intern, 2000,57: 2195-2206