

青蒿鳖甲汤对阴虚内热型系统性红斑狼疮患者血清免疫球蛋白和补体 C₃、C₄ 的影响

白琳¹, 赵君²

(陕西省西安市第五医院, 1. 风湿八科; 2. 风湿科七病区, 陕西 西安, 710082)

摘要: **目的** 探讨中药青蒿鳖甲汤治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮(SLE)的疗效,并观察其对血清免疫球蛋白和补体 C₃、C₄ 水平的影响。**方法** 选取本院风湿免疫科收治的 76 例 SLE 患者,采用随机数表法分为对照组和观察组,各 38 例。对照组给予常规西医治疗,观察组给予常规西药联合中药青蒿鳖甲汤治疗,均持续治疗 3 个月。检测 2 组治疗前后血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM),补体 C₃、C₄ 水平, SLE 活动度评分(SLEDAI)和中医证候评分变化,并评估 2 组临床疗效。**结果** 2 组治疗后血清 IgA、IgG、IgM 均较治疗前下降,补体 C₃、C₄ 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,观察组治疗后血清 IgA、IgG、IgM 显著降低,补体 C₃、C₄ 水平显著升高($P < 0.05$);2 组治疗后 SLEDAI 评分均较治疗前显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,对照组乏力、睡眠差、五心烦热、口干、脱发、月经不调、脉细数评分与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组各中医证候评分均较治疗前和对照组显著降低($P < 0.05$)。观察组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 常规西医治疗基础上联合青蒿鳖甲汤能有效降低阴虚内热型 SLE 患者血清免疫球蛋白水平,提高补体 C₃、C₄ 水平。

关键词: 系统性红斑狼疮; 青蒿鳖甲汤; 阴虚内热型; 免疫球蛋白; 补体 C₃; 补体 C₄

中图分类号: R 593.24 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2019)19-053-04 DOI: 10.7619/jcmp.201919014

Effect of Qinghao Biejia Decoction on serum immunoglobulin and complement C₃ and C₄ in patients with systemic lupus erythematosus differentiated as internal heat and Yin deficiency

BAI Lin¹, ZHAO Jun²

(1. Eighth Department of Rheumatology; 2. The Seventh Ward of Rheumatology, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710082)

ABSTRACT: Objective To investigate the therapeutic effect of Qinghao Biejia Decoction for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) differentiated as internal heat and Yin deficiency, and to observe its impact on serum immunoglobulin, complement C₃ and C₄ levels. **Methods** A total of 76 SLE patients in the Rheumatology and Immunology Department in our hospital were selected and divided into control group ($n = 38$) and observation group ($n = 38$) by random number table method. The control group was treated with routine western medicine, while the observation group was additionally treated by Qinghao Biejia Decoction, the treatments of two groups lasted for 6 months. The levels of serum IgA, IgG, IgM, complement C₃ and C₄, SLE activity score (SLEDAI) and TCM syndrome score were measured before and after treatment in both groups, and the clinical efficacy was evaluated. **Results** After treatment, serum IgA, IgG and IgM decreased, complement C₃ and C₄ levels increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the above indicators in the observation group changed more significantly ($P < 0.05$). The SLEDAI scores in two groups were significantly lower than treatment before ($P < 0.05$), and the observation group decreased more significantly compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, there were no significant differences in fatigue, poor sleep, fever in five centers, dry mouth, hair loss, irregular menstruation, and thin and rapid pulse scores compared with treatment before in the control group ($P > 0.05$). After treatment, the TCM symptom scores of the observation group were

significantly lower than treatment before and the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qinghao Biejia Decoction based on routine western medicine treatment can effectively reduce serum immunoglobulin level and increase complement C_3 and C_4 levels in SLE patients differentiated as internal heat and Yin deficiency.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus; Qinghao Biejia Decoction; internal heat and Yin deficiency; immunoglobulin; complement C_3 ; complement C_4

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种可累及多个器官的自身免疫性炎症性结缔组织疾病, 好发于 20~40 岁的女性^[1]。SLE 病因机制复杂多样, 医学上至今尚未完全明确, 目前多认为 SLE 发病和遗传因素、生理功能紊乱、激素分泌失调和免疫细胞异常激活 (Th1 和 Th2 细胞因子失衡) 等有紧密关系^[1]。SLE 患者普遍存在明显的细胞和体液免疫功能异常, 比如血清免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 异常升高和补体 C_3 、 C_4 水平异常降低, 加强此类指标检测有助于了解 SLE 病情活动情况和评估临床疗效。目前, SLE 药物治疗以非甾体类抗炎药 (NSAIDs)、免疫抑制剂和糖皮质激素等为主, 虽然具有起效快、提高生存率等优点, 但仍有部分患者疗效欠佳, 且长期服用易产生肝脏受损等毒副作用^[3]。中西医结合疗法是近些年 SLE 相关研究的热点, 由于大多数 SLE 患者表现为阴虚内热型, 宜以养阴清热、活血凉血法施治^[4]。本研究探讨中药青蒿鳖甲汤对阴虚内热型 SLE 患者血清免疫球蛋白和补体 C_3 、 C_4 水平的影响, 将具体结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2016 年 6 月—2018 年 12 月来本院风湿免疫科接受治疗的 76 例 SLE 患者。纳入标准: ① 结合 SLE 临床表现、实验室检查、组织病理学检查以及影像学检查等结果, 符合中华医学会风湿病学分会《系统性红斑狼疮诊治指南》(2003 年)^[5] SLE 诊断标准, 并符合《中医病症诊断疗效标准》中关于 SLE 的诊断标准; ② 符合阴虚内热型 SLE 的诊断标准, 患者临床表现为低热、脱发、口干、面色潮红、视物不清、月经少、乏力、舌苔少、舌质偏红、腰酸, 现暗褐色斑疹、脉细数; ③ 患者年龄 20~60 岁, 精神意识清醒, 签署研究知情同意书; ④ SLE 活动度 (SLEDAI) 评分 ≥ 5 分。排除标准: ① 哺乳妊娠期妇女; ② 合并

严重心、肝、肾等器质性病变或血液系统疾病; ③ 重度活动型 SLE 评分 ≥ 15 分; ④ 对本研究用药严重过敏禁忌证者; ⑤ 入组前 3 个月接受过相关治疗。将 76 例 SLE 患者随机分为对照组和观察组, 各 38 例。对照组男 2 例, 女 36 例; 年龄 23~59 岁, 平均 (37.43 ± 7.23) 岁; 病程 3~34 个月, 平均 (15.97 ± 5.03) 个月; SLEDAI 评分 5~13 分, 平均 (8.17 ± 1.74) 分。观察组男 1 例, 女 37 例; 年龄 22~60 岁, 平均 (37.51 ± 7.25) 岁; 病程 2~37 个月, 平均 (16.02 ± 4.97) 个月; SLEDAI 评分 5~14 分, 平均 (8.20 ± 1.81) 分。2 组 SLE 患者上述资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有均衡可比性。

1.2 方法

所有 SLE 患者入院后完善各项检查, 均口服硫酸羟氯喹 2 次/d, 0.1 g/次, 口服醋酸泼尼松龙片 40 mg/次, 1 次/d, 待 SLE 病情持续稳定 4 周后酌情减量。观察组在上述治疗基础上给予中药青蒿鳖甲汤治疗, 方剂组成: 青蒿、鳖甲、知母、女贞子、银柴胡、地骨皮和白薇各 15 g, 丹皮、墨旱莲、玄参各 20 g, 白花蛇舌草、忍冬藤和生地各 30 g, 加清水 700 mL 煮沸, 取上清液 200 mL, 早晚分 2 次口服, 1 剂/d, 2 组均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

由本院检验科人员采用散射比浊法检测 2 组治疗前后血清免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 和补体 C_3 、 C_4 水平变化, C_3 、 C_4 试剂盒购买自德国西门子医学诊断产品有限公司, 仪器为西门子 BN-II 全自动蛋白分析仪及配套原装试剂。比较 2 组治疗前后 SLE 活动度 (SLEDAI) 和中医证候评分变化。SLEDAI 评分是目前国际通用评估 SLE 病情的量化工具, 评分标准: ≤ 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。中医证候评分参照《中药新药临床指导原则》中“阴虚内热型 SLE”评分标准^[6], 得分越高表示 SLE 病情越严重。

参考《系统性红斑狼疮诊治指南》(2003) 和文献^[7]拟定疗效标准对疗效进行评价。痊愈：治疗后实验室各项检查指标恢复正常水平,临床症状体征完全消失,中医症候积分减少 > 95%; 显效：治疗后实验室检查指标显著改善,部分指标基本恢复正常水平,临床症状体征消失且病情趋于稳定状态, SLEDAI 评分下降 $\geq 2/3$, 中医症候积分减少 > 70% ~ 95%; 有效：治疗后实验室检查指标和临床症状体征均有一定改善, SLEDAI 评分下降 $\geq 1/3$ 但 < 2/3, 中医症候积分减少 30% ~ 70%; 无效：未达到上述疗效标准, SLEDAI 评分下降 < 1/3 甚至不降反升, 中医症候积分减少 < 30%。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析, 计数资

料采用[$n(\%)$]表示, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间数据比较分别行 χ^2 、 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 IgA、IgG、IgM 和补体 C₃、C₄ 水平变化

2 组治疗前血清 IgA、IgG、IgM 和补体 C₃、C₄ 水平比较无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后 IgA、IgG、IgM 均较治疗前显著降低, 补体 C₃、C₄ 水平显著升高 ($P < 0.05$); 观察组治疗后血清 IgA、IgG、IgM 显著低于对照组, 补体 C₃、C₄ 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后血清免疫球蛋白和补体 C₃、C₄ 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	免疫球蛋白/(g/L)			补体/(mg/L)	
		IgA	IgG	IgM	C ₃	C ₄
对照组	治疗前	3.51 $\pm$ 0.55	19.05 $\pm$ 2.47	2.50 $\pm$ 0.38	0.42 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.03
	治疗后	3.05 $\pm$ 0.37 *	14.30 $\pm$ 2.13 *	2.09 $\pm$ 0.30 *	0.68 $\pm$ 0.13 *	0.24 $\pm$ 0.07 *
观察组	治疗前	3.48 $\pm$ 0.52	18.97 $\pm$ 2.51	2.51 $\pm$ 0.42	0.40 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.04
	治疗后	2.38 $\pm$ 0.32 **	12.24 $\pm$ 2.05 **	1.72 $\pm$ 0.24 **	0.90 $\pm$ 0.17 **	0.30 $\pm$ 0.09 **

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 2 组 SLEDAI 评分和中医证候评分比较

治疗前, 2 组 SLEDAI 评分、中医证候评分比较无显著差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 SLEDAI 评分显著下降 ($P < 0.05$), 且观察组 SLEDAI 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照组低热、眼干、面部红斑、关节疼痛、双手红斑等中医

症候评分与治疗前比较有显著差异 ($P < 0.05$), 但乏力、眠差、五心烦热、口干、脱发、月经不调、脉细数评分与治疗前相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组治疗后各中医症候评分与治疗前比较均有显著差异, 且与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 SLEDAI 评分、中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目		对照组		观察组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SLEDAI 评分		8.17 $\pm$ 1.74	5.27 $\pm$ 1.02 *	8.20 $\pm$ 1.81	4.25 $\pm$ 0.78 **
中医证候评分	低热	2.35 $\pm$ 0.67	1.63 $\pm$ 0.41 *	2.38 $\pm$ 0.62	1.10 $\pm$ 0.34 **
	乏力	2.61 $\pm$ 0.72	2.45 $\pm$ 0.59	2.64 $\pm$ 0.70	1.21 $\pm$ 0.24 **
	睡眠差	2.33 $\pm$ 0.74	2.41 $\pm$ 0.68	2.39 $\pm$ 0.71	1.34 $\pm$ 0.47 **
	五心烦热	2.29 $\pm$ 0.64	2.43 $\pm$ 0.66	2.31 $\pm$ 0.62	1.14 $\pm$ 0.13 **
	口干	2.59 $\pm$ 0.57	2.48 $\pm$ 0.51	2.57 $\pm$ 0.60	1.34 $\pm$ 0.29 **
	脱发	2.21 $\pm$ 0.44	2.26 $\pm$ 0.35	2.20 $\pm$ 0.42	1.06 $\pm$ 0.24 **
	眼干	2.14 $\pm$ 0.52	1.67 $\pm$ 0.41 *	2.11 $\pm$ 0.50	1.15 $\pm$ 0.26 **
	月经不调	2.36 $\pm$ 0.47	2.15 $\pm$ 0.42	2.38 $\pm$ 0.40	1.03 $\pm$ 0.15 **
	面部红斑	2.51 $\pm$ 0.62	1.87 $\pm$ 0.43 *	2.53 $\pm$ 0.59	1.15 $\pm$ 0.24 **
	关节疼痛	2.48 $\pm$ 0.35	1.82 $\pm$ 0.27 *	2.44 $\pm$ 0.36	1.14 $\pm$ 0.16 **
	双手红斑	2.46 $\pm$ 0.42	1.79 $\pm$ 0.30 *	2.45 $\pm$ 0.41	1.21 $\pm$ 0.33 **
	脉细数	1.32 $\pm$ 0.24	0.93 $\pm$ 0.15	1.30 $\pm$ 0.22	0.29 $\pm$ 0.08 **

SLEDAI：系统性红斑狼疮活动度。治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组临床疗效比较

观察组痊愈 15 例, 显效 14 例, 有效 7 例, 无效 2 例, 总有效率 94.74% (36/38); 对照组痊愈 9 例, 显效 13 例, 有效 8 例, 无效 8 例, 总有效率 78.95% (30/38)。2 组总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

SLE 作为一种自身抗原所致的自身免疫性疾病, 体液免疫和细胞功能紊乱是其重要发病机制。有报道^[8-9]指出, SLE 患者体内 Th 细胞被激活, 促使 B 细胞活化、增殖和分化, 表现为血清 IgA、IgG、IgM 升高, 其中以 IgG 升高最为显著, 并产生大量自身抗体。受 Th1/Th2 平衡失调、机体免疫反应和炎症反应的影响, 大量免疫复合物在体内沉积, 激活并消耗大量补体, 表现为补体 C₃、C₄ 水平异常偏低, 且其与 SLEDAI 评分呈显著负相关, 最终导致 SLE 患者组织和脏器损伤。中医无“系统性红斑狼疮”一词记载, 根据描述其属于“红蝴蝶疮”“阴阳毒”和“日晒疮”等范畴, 病性本虚标实, 虚实夹杂, 以阴虚内热型最为多见, 基本病机为阴阳失调、肾阴亏虚、气血失和、血热内扰、迫血妄行、致泛溢肌肤。阴虚内热是本病的关键, 因此多主张养阴清热、活血凉血法辨证施治^[10]。

本研究所用青蒿鳖甲汤最早记载出自于清代吴鞠通《温病条辨》, 主治温病后期邪伏阴分之证。方中青蒿味苦微辛, 性寒, 可清热透邪; 鳖甲咸寒, 直入阴分, 可滋补阴液, 退热除蒸。青蒿、鳖甲共为君药, 二者配合使用可养阴而不恋邪, 透热而不伤正, 增益养阴退热功效。生地甘凉, 可滋阴凉血, 知母苦寒, 可滋阴降火, 二者共为臣药。辅以女贞子补肾养阴, 清除虚热, 白薇、银柴胡和地骨皮可祛血分热毒, 丹皮清热凉血、活血化瘀等, 诸药配伍共奏养阴补肾、清热除蒸、活血凉血等功效^[11-12]。现代药理学研究^[13]证实, 青蒿提取物青蒿素有清热止痛、抗炎的作用, 青蒿素和鳖甲均可提高淋巴母细胞转化率, 增强机体免疫功能。

本研究显示, 和对照组比较, 观察组治疗后血清 IgA、IgG、IgM 以及 SLEDAI 评分均显著下降, 补体 C₃、C₄ 水平显著升高, 和报道^[14-15]相吻合, 说明常规西药治疗基础上联合青蒿鳖甲汤对调节免疫球蛋白和补体 C₃、C₄ 水平效果更佳, 对控制 SLE 病情有显著效果。有动物试验^[15]指出, 青蒿鳖甲汤能促进 T-ALL-CR 患者 CD34⁺ 细胞源 DC

的成熟, 调节细胞因子失衡和增强机体免疫功能, 血清补体 C₃、C₄ 水平明显提高。还有 Meta 报道^[16]指出, 青蒿鳖甲汤对不同原因引起的发热均有养阴透热的作用, 而且可以诱导机体免疫细胞特异性杀死 K562 细胞及诱导肿瘤细胞凋亡, 对增强免疫有积极作用。此外, 本研究观察组各中医症候均有明显改善, 且优于对照组, 提示青蒿鳖甲汤治疗 SLE 具有增效减毒之功效, 能够明显减轻长期单纯服用西药产生的副反应, 提高治疗效果, 这与高弼虎^[17]研究结果相似。综上所述, 常规西药治疗基础上从中西医结合角度联合青蒿鳖甲汤治疗阴虚内热型 SLE 效果显著。

参考文献

- [1] Pons-Estel G J, Ugarte-Gil M F, Alarcón G S. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus[J]. Expert Review of Clinical Immunology, 2017, 16(5): 847-858.
- [2] Merrill J T, Wallace D J, Wax S, et al. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus[J]. Arthritis & Rheumatology, 2018, 70(2): 266-276.
- [3] Weidenbusch M, Kulkarni O P, Anders H J. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Science, 2017, 131(8): 625-634.
- [4] 赵静. 曹洪欣论治系统性红斑狼疮经验[J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 199-202.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(2003 年)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(12): 764-769.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 110-116.
- [7] 尚华, 张德芬, 何芳, 等. 糖皮质激素联合吗替麦考酚酯分散片对系统性红斑狼疮患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1326-1329.
- [8] He Y, Huang Y, Tu L, et al. Decreased Gαq expression in T cells correlates with enhanced cytokine production and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 85741-85749.
- [9] 李文兴, 王一丁, 石楠. 系统性红斑狼疮患者补体 C₃、C₄ 水平变化的临床意义[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(1): 67-69.
- [10] 韩曼, 姜泉. 中医治疗系统性红斑狼疮的思路与实践[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4537-4539.
- [11] Xu W, Chai N, Cheng Y L, et al. Analysis on the principles of differentiation and prescription of traditional Chinese medicine in the treatment of cancerous fever[J]. 传统医学研究: 英文版, 2017, 2(1): 41-50.
- [12] 杨润, 万启南. 万启南辨治内伤发热[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(10): 3-6.
- [13] 常杰, 李忱, 张文. 青蒿、青蒿素及其衍生物治疗系统性红斑狼疮研究现状[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 377-380.
- [14] 陈艺心, 张志成, 潘锋. 抗核抗体谱、补体和免疫球蛋白检测对系统性红斑狼疮的诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1061-1063, 1066.
- [15] 黄菲. 知柏养阴汤治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮疗效及对 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(24): 2719-2721.
- [16] 蔺禹帆, 栗栗. 青蒿鳖甲汤临床及实验研究进展[J]. 吉林中医药, 2017, 37(10): 1075-1080.
- [17] 高弼虎, 刘盼盼, 于铁, 等. 青蒿鳖甲汤治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮疗效及对 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(3): 322-324.