

• 论著 •

# 白芍总苷治疗并发血白细胞减少 系统性红斑狼疮患者的临床研究

磨红, 陈雅迪

(广西医科大学附属南宁市第一人民医院风湿免疫科, 广西 南宁 530022)

**【摘要】** **目的** 观察白芍总苷(TGP)治疗并发血白细胞(WBC)减少系统性红斑狼疮(SLE)患者的疗效及安全性。**方法** 将符合1982年美国风湿病学会修订的SLE分类标准并发血WBC减少的62例SLE患者按随机原则分为对照组和试验组,每组31例。对照组按SLE诊疗方案在常规治疗基础上加用醋酸泼尼松0.5~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>治疗;试验组在对照组治疗基础上加用TGP 0.6 g口服,每日3次,两组疗程均为12周。观察患者治疗前后血WBC、补体C3、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、肝肾功能等指标变化;评估两组患者的SLE疾病活动度指数(SLEDAI)评分、疗效及不良反应发生情况。**结果** 治疗12周后,两组血WBC、补体C3均明显增高,ESR、CRP、SLEDAI均明显下降,以试验组改善更为明显[WBC(×10<sup>9</sup>/L):5.38±1.32比4.16±1.39,补体C3(g/L):1.28±0.32比0.86±0.26,ESR(mm/h):22.36±5.26比28.85±8.56,CRP(g/L):23.25±8.26比28.32±8.52,SLEDAI(分):2.58±1.86比4.18±2.31,P<0.05或P<0.01],试验组总有效率高于对照组[93.55%(29/31)比70.97%(22/31)],每日平均激素使用剂量及12周激素总用量试验组显著少于对照组[泼尼松用量(mg/d):16.26±9.85比25.32±9.68,泼尼松总用量(mg):2016.5±125.6比2983.6±152.8,均P<0.01],感染发生率明显低于对照组(9.68%比35.48%,P<0.05),试验组和对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义(12.90%比16.13%,P>0.05)。**结论** TGP用于治疗并发血WBC减少的SLE患者安全有效,可以明显减少SLE患者的糖皮质激素用量和感染发生率。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮; 白芍总苷; 白细胞减少

**A clinical study of total glucosides of paeony for treatment of patients with systemic lupus erythematosus accompanied by leucopenia** Mo Hong, Chen Yadi. Department of Rheumatology, the First People's Hospital of Nanning City, Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi, China  
Corresponding author: Mo Hong, Email: mh12345678966@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the therapeutic efficacy and safety of using total glucosides of paeony (TGP) for treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) accompanied by low white blood cell (WBC) count. **Methods** According to the revised SLE Classification Standard of American College of Rheumatology in 1982, 62 cases of SLE accompanied by low WBC consistent with the standard were randomly divided into experimental group (31 cases) and control group (31 cases). The conventional therapy plus prednisone of 0.5–1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> was applied for treatment in both groups, and in the experimental group, additionally TGP (0.6 g orally each time, three times a day) was given. The therapeutic course in both groups was 12 weeks. The changes in following parameters of two groups were noted at baseline and after treatment: WBC, complement C3, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), liver and kidney function, etc; the SLE disease activity index (SLEDAI) score, the therapeutic effects and incidence of adverse reactions were evaluated in two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, WBC and C3 were significantly increased, and ESR, CRP, SLEDAI were significantly decreased in the two groups, the improvement being more significant in the experimental group [WBC (×10<sup>9</sup>/L): 5.38±1.32 vs. 4.16±1.39, complement C3 (g/L): 1.28±0.32 vs. 0.86±0.26, ESR (mm/h): 22.36±5.26 vs. 28.85±8.56, CRP (g/L): 23.25±8.26 vs. 28.32±8.52, SLEDAI (score): 2.58±1.86 vs. 4.18±2.31, P<0.05 or P<0.01]. Compared with the control group, the total effective rate was significantly higher in experimental group [93.55% (29/31) vs. 70.97% (22/31)], the average daily dosage of prednisone and its total dosage in 12 weeks were significantly less in experimental group [prednisone dosage (mg/d): 16.26±9.85 vs. 25.32±9.68, the total dosage of prednisone (mg) 2016.5±125.6 vs. 2983.6±152.8, both P<0.01]. The incidence of infection in experimental group was obviously lower than that in the control group (9.68% vs. 35.48%, P<0.05), there was no significantly statistical difference in incidence of adverse reactions between experimental group and control group (12.90% vs. 16.13%, P>0.05). **Conclusion** TGP is a safe and effective treatment for patients with SLE accompanied by low WBC, and it also can significantly reduce the use of glucocorticoid dosage and the incidence of infection in such patients.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Total glucosides of paeony; Low white blood cell

系统性红斑狼疮(SLE)是可导致全身性、多器官受累的自身免疫性疾病,并发血白细胞(WBC)减少时不宜应用环磷酰胺、来氟米特、甲氨蝶呤、硫

唑嘌呤等免疫抑制剂,使临床选择治疗方案受到很大的限制。白芍总苷(TGP)是一种新型的双向免疫调节剂,治疗类风湿关节炎安全有效。我们应用TGP治疗处于活动期并发WBC减少的SLE患者,取得较好的疗效,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 病例资料:**62例患者均符合1982年美国风湿病学会修订的SLE分类标准,周围血WBC $<4 \times 10^9/L$ 。排除:其他风湿免疫疾病、结核病、活动性肝炎;合并严重感染;年龄 $<15$ 岁或 $>65$ 岁;妊娠或哺乳期妇女。62例患者男性10例,女性52例;年龄15~65岁,平均 $(31.28 \pm 12.56)$ 岁,病程 $(4.56 \pm 2.18)$ 年。将患者按随机原则分为对照组和试验组,每组31例。两组患者性别、年龄、病程及SLE疾病活动度指数(SLEDAI)评分等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),资料均衡,有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。

**1.2 治疗方法:**对照组根据患者年龄、体质量及SLE活动度给予基础用药,按 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服醋酸泼尼松或静脉滴注(静滴)相当于上述剂量的甲泼尼龙,SLE活动控制后,逐渐减少激素用量,若患者在治疗中出现不良反应则给予相应处理。试验组在对照组基础上加用TGP(商品名帕夫林,深圳朗生医药公司生产)0.6g口服,每日3次,两组疗程均为12周。

**1.3 主要观察指标:**治疗前、治疗12周后分别检测WBC、补体C3、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、抗双链DNA抗体、肝肾功能、尿常规等指标;分别计算两组中每例患者每日平均激素使用剂量及12周激素总用量;评估两组患者SLEDAI;并详细记录其在治疗过程中出现的不良反应。

**1.4 疗效判断标准:**参照2002年《中药新药治疗系统性红斑狼疮的临床研究指导原则》中的标准判定为完全缓解、显效、有效和无效;病情活动性评价采用SLEDAI。

**1.5 统计学方法:**采用SPSS 10.0软件统计与分析有关资料。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数值变量经检验近似正态分布者采用 $t$ 检验,否则采用 $t'$ 检验,两组间分类变量比较采用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 主要观察指标(表1):**治疗12周后,两组血WBC、补体C3较治疗前明显升高(均 $P < 0.05$ ),以试验组增高更明显(均 $P < 0.01$ );两组ESR、CRP、SLEDAI评分则较治疗前明显下降,以试验组下降更明显( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

**2.2 激素用量(表1):**两组患者均在病情控制后按激素撤减方法逐渐减量,第12周末试验组每例患者每日平均激素用量明显少于对照组( $P < 0.01$ )。试验组12周的激素总用量也明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.3 临床疗效(表2):**治疗12周后,试验组完全缓解3例,显效11例,有效15例,无效2例,总有效率93.55%;对照组完全缓解1例,显效5例,有效16例,无效9例,总有效率70.97%。试验组总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。

**2.4 并发症感染的发生情况(表2):**在整个治疗过程中,试验组发生上呼吸道感染2例,尿路感染1例,共发生感染3例次,感染发生率为9.68%;对照组发生上呼吸道感染3例,下呼吸道感染3例,胆道感染1例,膀胱炎2例,皮肤软组织感染2例,共发生感染11例次,感染发生率为35.48%。试验组感染发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ )。

表2 两组治疗前后总有效率、感染发生率和不良反应发生率比较

组别	例数	总有效率 [% (例)]	感染 发生率(%)	不良反应 发生率(%)
对照组	31	70.97 (22)	35.48	16.13
试验组	31	93.55 (29) <sup>a</sup>	9.68 <sup>a</sup>	12.90

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表1 两组治疗前后主要观察指标及激素用量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	WBC ( $\times 10^9/L$ )	补体C3 (g/L)	ESR (mm/1h)	CRP (g/L)	SLEDAI (分)	激素用量 (mg/d)	激素总用量 (mg)
对照组	治疗前	31	$3.16 \pm 0.86$	$0.36 \pm 0.18$	$53.28 \pm 18.12$	$51.88 \pm 10.36$	$12.15 \pm 2.26$	$53.56 \pm 10.32$	
	治疗后	31	$4.16 \pm 1.39^a$	$0.86 \pm 0.26^a$	$28.85 \pm 8.56^b$	$28.32 \pm 8.52^b$	$4.18 \pm 2.31^b$	$25.32 \pm 9.68^b$	$2983.6 \pm 152.8$
试验组	治疗前	31	$3.12 \pm 0.82$	$0.35 \pm 0.19$	$53.96 \pm 18.56$	$52.36 \pm 10.28$	$12.36 \pm 2.35$	$53.18 \pm 10.26$	
	治疗后	31	$5.38 \pm 1.32^{ac}$	$1.28 \pm 0.32^{ac}$	$22.36 \pm 5.26^{ac}$	$23.25 \pm 8.26^{bd}$	$2.58 \pm 1.86^{bc}$	$16.26 \pm 9.85^{bc}$	$2016.5 \pm 125.6^c$

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与对照组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ,<sup>d</sup> $P < 0.05$

**2.5 不良反应发生情况(表 2):**在 12 周治疗过程中,试验组有 2 例出现腹泻,3 例出现腹胀、恶心、纳差,经对症处理症状缓解,不良反应发生率 16.13%;对照组有 4 例出现腹痛、恶心、纳差,经处理后症状消失或明显减轻,不良反应发生率 12.90%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

SLE 是自身免疫介导的以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病, SLE 的病因和发病机制尚未明确,目前研究认为与遗传、性激素、环境以及药物等因素有关<sup>[1-2]</sup>,血清中常有多种自身抗体产生,可导致多系统受累<sup>[3-5]</sup>。在疾病活动期大约有 40%~60% 的患者周围血 WBC 或淋巴细胞绝对计数减少<sup>[6]</sup>。当并发血 WBC 减少时,不宜应用环磷酰胺、来氟米特、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等免疫抑制剂,但如果仅依靠糖皮质激素控制狼疮活动,通常需要应用较大的剂量和较长的时间,会产生应用糖皮质激素导致的诸多并发症和不良反应。

白芍是芍药科植物芍药的干燥根,具有抗炎、镇痛、抗肿瘤及免疫调节等作用。TGP 是芍药根茎的主要活性成分,药理学研究显示, TGP 可功能性及浓度依赖性地双向调节 T、B 淋巴细胞的增殖,促进或抑制白细胞介素(IL-1、IL-2)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的产生,抑制一氧化氮的产生,调节辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞(Th/Ts)亚群的平衡,具有消炎、镇痛、调节免疫等多重药理作用<sup>[7-10]</sup>。现已成功用于治疗类风湿关节炎<sup>[11]</sup>。SLE 确切的病因及发病机制仍不明确。有研究表明,患者体内产生多种自身抗体, T 细胞异常活化、DNA 甲基化异常在 SLE 发病中发挥了重要作用<sup>[12-16]</sup>。也有研究显示,在体外抑制 T 细胞 DNA 甲基化,从而使穿孔素基因启动子区域(PRFI)、CD11a(ITGAL)、CD40 配体(TNFSFS)及 CD70(TNFSF7)等基因过度表达,而过度表达这些基因的 T 细胞有自身反应性,可在动物体内诱导狼疮发生<sup>[17-21]</sup>。还有研究显示, SLE 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 ITGAL 过度表达与 SLE 疾病活动度呈正相关<sup>[22-25]</sup>,而 TGP 可抑制 SLE 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 ITGAL 过度表达<sup>[14]</sup>,初步揭示了 TGP 治疗 SLE 等免疫性疾病的分子机制。张洪峰等<sup>[10]</sup>对 SLE 患者长期服用 TGP 的临床观察显示,长期应用 TGP 可减少日平均泼尼松用量及环磷酰胺总量,减轻环磷酰胺所造成的肝损害,减少复发例数及感染事件的发生,尤其是连续服用 5 年以上者,说明 TGP 对 SLE 患者有确切疗效。

但将 TGP 应用于治疗并发血 WBC 减少的活动期 SLE 患者疗效如何少有文献报道。本研究提示,经过 12 周的治疗后患者补体 C3 明显增高, ESR、CRP、SLEDAI 评分明显下降,总有效率明显高于对照组,而每日平均激素使用剂量及 12 周激素总用量显著少于对照组,提示 TGP 治疗 SLE 疗效较好,与文献报道相似。经过 12 周的治疗后,患者外周血 WBC 明显上升,与对照组比较差异有统计学意义,提示 TGP 不会引起血 WBC 减少,加用 TGP 治疗后 SLE 活动较快控制,患者外周血 WBC 上升更快,不仅可用于治疗一般的 SLE 患者,还可用于治疗并发血 WBC 减少的处于活动期 SLE 患者。外周血 WBC 正常后,也为环磷酰胺等免疫抑制剂的应用提供了机会。加用 TGP 试验组感染发生率明显低于对照组,提示加用 TGP 治疗减少激素的用量后,对患者抗感染免疫力的影响减弱,同时 TGP 的双向免疫调节作用可能提高了患者的抗感染免疫力。而应用 TGP 治疗后除少数患者出现腹泻、恶心、纳差,经过对症处理,症状缓解外,无其他明显不良反应。因此我们认为, TGP 用于治疗并发血 WBC 减少的 SLE 患者安全有效,可以减少糖皮质激素的用量,降低 SLE 患者感染的发生率,值得临床应用。

### 参考文献

- [1] 戎赞华,赵雪,窦志艳,等.以原发肾病综合征首发的幼儿系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征 1 例及文献回顾[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(3):182-183.
- [2] 吕继明,余彩华. DNA 免疫吸附配合中医辨证综合治疗复发型狼疮性肾炎 7 例[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(4):241-242.
- [3] 王健,江超,李季青,等. 166 例 ANA 阳性者血清线性免疫 ANA 谱的结果分析[J].中华全科医学,2012,10(3):343-344,476.
- [4] Rizvi R, Hojjati M. Interferon- $\alpha$  induced lupus in a patient with chronic hepatitis C virus [J]. J Clin Rheumatol,2011,17(3):152-153.
- [5] 陈巨震. 系统性红斑狼疮的心瓣膜病 1 例报告[J].中国危重病急救医学,1991,3(2):110.
- [6] 叶任高.内科学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2000:909-915.
- [7] Cao W, Zhang W, Liu J, et al. Paeoniflorin improves survival in LPS-challenged mice through the suppression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  release and augmentation of IL-10 production [J]. Int Immunopharmacol,2011,11(2):172-178.
- [8] Huang H, Chang EJ, Lee Y, et al. A genome-wide microarray analysis reveals anti-inflammatory target genes of paeonol in macrophages [J]. Inflamm Res,2008,57(4):189-198.
- [9] Zhang LL, Wei W, Wang NP, et al. Paeoniflorin suppresses inflammatory mediator production and regulates G protein-coupled signaling in fibroblast-like synoviocytes of collagen induced arthritic rats [J]. Inflamm Res,2008,57(8):388-395.
- [10] 张洪峰,肖卫国,侯平.白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(4):476-479.
- [11] 周强,栗占国.白芍总苷的药理作用及其在自身免疫性疾病中

的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22 (11): 687-691.

[12] Kytтарыс VC, Juang YT, Tsokos GC. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2005, 17 (5): 518-522.

[13] Varga G, Nippe N, Balkow S, et al. LFA-1 contributes to signal I of T-cell activation and to the production of T (h) 1 cytokines [J]. J Invest Dermatol, 2010, 130 (4): 1005-1012.

[14] 赵明, 梁功平, 罗双艳, 等. 白芍总苷对系统性红斑狼疮 CD4<sup>+</sup> T 细胞 ITGAL 基因表达和启动子甲基化修饰的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37 (5): 463-468.

[15] 刘理, 杨惠标, 陆军. 狼疮肾炎患者血中抗磷脂抗体与血栓素变化的观察[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11 (4): 232-234.

[16] 李明, 胡海蓉, 冯玉明, 等. 血浆置换联合 DNA 免疫吸附血液灌流治疗难治性系统性红斑狼疮[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (12): 739.

[17] Lu Q, Kaplan M, Ray D, et al. Demethylation of ITGAL (CD11a) regulatory sequences in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46 (5): 1282-1291.

[18] Oelke K, Lu Q, Richardson D, et al. Overexpression of CD70 and overstimulation of IgG synthesis by lupus T cells and T cells treated with DNA methylation inhibitors [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50 (6): 1850-1860.

[19] Kaplan MJ, Lu Q, Wu A, et al. Demethylation of promoter regulatory elements contributes to perforin overexpression in CD4<sup>+</sup> lupus T cells [J]. J Immunol, 2004, 172 (6): 3652-3661.

[20] Lu Q, Wu A, Tesmer L, et al. Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus [J]. J Immunol, 2007, 179 (9): 6352-6358.

[21] Richardson BC, Liebling MR, Hudson JL. CD4<sup>+</sup> cells treated with DNA methylation inhibitors induce autologous B cell differentiation [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1990, 55 (3): 368-381.

[22] Kaneko H, Tokano Y, Hashimoto H, et al. The expression of lymphocyte function associated antigen-1, intercellular adhesion molecule-1 on peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 1996, 19 (1): 60-68.

[23] Zhao M, Sun Y, Gao F, et al. Epigenetics and SLE: RFX1 downregulation causes CD11a and CD70 overexpression by altering epigenetic modifications in lupus CD4<sup>+</sup> T cells [J]. J Autoimmun, 2010, 35 (1): 58-69.

[24] Li Y, Zhao M, Yin H, et al. Overexpression of the growth arrest and DNA damage-induced 45alpha gene contributes to autoimmunity by promoting DNA demethylation in lupus T cells [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62 (5): 1438-1447.

[25] Zhao S, Wang Y, Liang Y, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4<sup>+</sup> T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1 [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63 (5): 1376-1386.

(收稿日期: 2013-05-13)  
(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

### 中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版) ——临床医学综合类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.465	1	实用医学杂志	6 304	1	中华危重病急救医学	75.2	1
中国疼痛医学杂志	0.904	2	中国全科医学	5 146	2	实用医学杂志	62.0	2
中国全科医学	0.857	3	中华危重病急救医学	3 078	3	中国全科医学	60.5	3
中国医药	0.731	4	中华全科医学	2 778	4	中华急诊医学杂志	45.5	4
中国输血杂志	0.709	5	实用临床医药杂志	2 554	5	中国医药	41.6	5
中华急诊医学杂志	0.697	6	中华急诊医学杂志	2 327	6	中国急救医学	41.2	6
中华全科医学	0.665	7	中国输血杂志	2 325	7	临床误诊误治	41.2	7
实用医学杂志	0.657	8	中国医师进修杂志	2 278	8	中国疼痛医学杂志	40.6	8
中国真菌学杂志	0.607	9	临床和实验医学杂志	2 101	9	中国综合临床	36.3	9
临床输血与检验	0.605	10	中国急救医学	1 890	10	中国临床医学	34.7	10

### 中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版) ——中西医结合医学类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.134	1	现代中西医结合杂志	4 904	1	中国中西医结合杂志	81.4	1
中国中西医结合杂志	0.865	2	中国中西医结合杂志	4 175	2	中西医结合学报	56.4	2
中西医结合学报	0.842	3	中西医结合心脑血管病杂志	2 067	3	现代中西医结合杂志	53.8	3
中国中西医结合肾病杂志	0.528	4	中国中西医结合肾病杂志	1 728	4	中国中西医结合急救杂志	50.1	4
中西医结合肝病杂志	0.522	5	中国中西医结合急救杂志	1 285	5	中国中西医结合消化杂志	36.1	5
中国中西医结合消化杂志	0.475	6	中西医结合学报	1 236	6	世界中西医结合杂志	35.6	6
世界中西医结合杂志	0.410	7	中国中西医结合消化杂志	726	7	中西医结合心脑血管病杂志	33.9	7
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.331	8	中西医结合肝病杂志	746	8	中西医结合肝病杂志	32.2	8
中西医结合心脑血管病杂志	0.324	9	中国中西医结合外科杂志	708	9	中国中西医结合肾科杂志	31.0	9
现代中西医结合杂志	0.294	10	世界中西医结合杂志	698	10	中国中西医结合外科杂志	20.6	10