

·论著·

滋阴狼疮胶囊辅助治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮的评价

范瑞强¹,汪玉梅²,吴晓霞¹

(1.广东省中医院皮肤科,广州 510120;2.广州中医药大学,广州 510405)

摘要:目的 观察滋阴狼疮胶囊治疗阴虚内热型系统性红斑狼疮(SLE)的临床疗效及探讨依据临床积分客观合理量化撤减糖皮质激素的方案。方法 采用前瞻性随机双盲、安慰剂对照研究。结果 滋阴狼疮胶囊配合糖皮质激素治疗的疗效明显优于单纯激素对照组($P<0.01$),能显著改善 SLE 患者的病情活动类型和中医证候。结论 中药滋阴狼疮胶囊治疗阴虚内热型 SLE 具有较好的临床疗效,能有效、稳步地协助糖皮质激素撤减,依据临床积分初步设定的糖皮质激素撤减方案值得进一步研究。

关键词:红斑狼疮,系统性;滋阴狼疮胶囊;糖皮质激素

中图分类号:R593.24*1 文献标识码:A 文章编号:1672-0709(2006)03-0136-04

Evaluation of Ziyin Lupus Capsule on Treating Systemic Lupus Erythematosus of Yin Deficiency Inner Heat

FAN Rui-qiang¹, WANG Yu-mei², WU Xiao-xia¹

1.Department of Dermatology, Traditional Chinese Medicine Hospital in Guangdong Province, Guangzhou 510120, China;

2.Guangzhou College of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, 510405 China

Abstract: Objective To evaluate the effect of Ziyin Lupus Capsule on treating patients with systemic lupus erythematosus (SLE) of Yin Deficiency Inner Heat and influences made in removing of Cortex hormone. **Methods** We adopt a double-blind, the placebo comparison research. **Results** Ziyin deficiency lupus capsule cooperated with hormone group was superior to simple hormone control group ($P<0.01$) in evaluation of curative effect, Chinese medicine sign and SLEDAI. **Conclusion** Treatment with traditional Chinese medicine Ziyin Lupus Capsule has better clinical curative effect in patients with SLE of Yin Deficiency Inner Heat. And it can help hormone withdrawing effectively and steadily, individual scheme of hormone removing deserves further research.

Key words: lupus erythematosus, systemic; Ziyin Lupus Capsule; Cortex hormone

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统、多器官组织损害的自身免疫性疾病,现代医学主要采用糖皮质激素(以下简称激素)和免疫抑制剂治疗,但副作用明显,且撤减激素不当易引起病情反跳。因此,众多学者期望在中医药领域对该病的治疗寻求突破。滋阴狼疮胶囊是禩国维教授经验方,为客观评价该药对阴虚内热型 SLE 患者的临床疗效及对激素撤减的影响,我们进行了前瞻性随机双盲、安慰

剂对照研究。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 治疗前两组一般情况

本试验共纳入符合条件患者 49 例,均为广东省中医院皮肤科门诊确诊为 SLE 阴虚内热型患者。最后完成观察 36 例,其中治疗组 17 例,均为女性;对照组 19 例,女性 18 例,男性 1 例。具体见表 1。

表 1 两组治疗前一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)	病情活动类型[例(%)]		SLEDAI	总积分	激素初始量(mg)
				轻	中			
治疗组	17	28.18±11.66	51.06±98.38	7(41.2)	10(58.8)	9.29±3.31	17.41±4.37	26.18±8.93
对照组	19	30.16±11.95	47.35±47.27	9(47.4)	10(52.6)	8.74±3.60	16.42±4.59	24.32±6.28

两组患者在年龄、病程、病情活动类型、病情活动积分 SLEDAI(disease activity index)、总积分及激

素初始量之间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 诊断标准

①符合 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准^[1];②活动性红斑狼疮的诊断标准,参照 1993

年美国、加拿大 SLE 研究中心的 SLEDAI^[2,3];③中医辨证标准:参照 1993 年国家卫生部《中药新药临床研究指导原则》阴虚内热证^[4]。

1.1.3 纳入标准

①符合轻度活动型或中度活动型系统性红斑狼疮的诊断标准;②符合中医阴虚内热证的诊断标准;③年龄在 18~65 岁;④使用过非甾体抗炎药但停药 1 周以上者;⑤使用过免疫抑制剂已停药 2 周以上者。

1.1.4 排除标准

①重度活动型系统性红斑狼疮患者;②合并有其它结缔组织病、药物性狼疮症候群、结核病;③合并有严重的心、肺、肝、肾、脑和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;④怀孕期或哺乳期妇女;⑤已知对本药所含成分过敏者;⑥不能按规定服药者。

1.1.5 剔除标准

①依从性差,未按规定用药或擅自服用其它可能影响到本试验用药疗效的药物;②资料不全,无法判定疗效和安全性者。

1.1.6 退出标准

①出现过敏反应或严重不良事件者;②试验中病情恶化者;③患者不愿继续进行临床试验者。

1.1.7 分组

用 PEMS 软件 3.1 版制作随机号,采用信封法操作。

1.1.8 双盲法实施

滋阴狼疮胶囊作为治疗组用药,安慰剂作为对照组用药,分别命名为滋阴狼疮 1 号和滋阴狼疮 2 号。根据双盲试验要求,两组用药在外观、规格、颜色上保持一致,由广东省中医院药剂科不参与本临床试验的人员进行编码、贴标签,临床试验结束后揭盲。

1.2 治疗方法

两组共同接受激素(强的松)治疗。

强的松的初始量:初次确诊者,按 SLEDAI 积分评定病情活动并给予初始强的松量。轻度活动型强的松 $\leq 0.5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,一般为 20~40 mg/d;中度活动型强的松 $1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,一般为 40~60 mg/d;原已确诊者,继续服用原用量。

强的松的撤减方法:根据中医证候及 SLEDAI 积分值进行激素的撤减。进入治疗后每两周评估 1 次总积分,按总积分每下降 10%,约减两周前激素用量 10%的比例撤减。

在治疗过程中,若出现病情反复,按总积分每增

加 10%,约增加两周前激素用量 20%。病情稳定后,再依照上述撤减方案递减激素用量。

两组分别给予滋阴狼疮 1 号和滋阴狼疮 2 号,每次 5 粒,3 次/d。

一般治疗及对症处理:保护胃黏膜、补钾补钙、抗感染;伴发高血压、糖尿病者给予降压降糖治疗。

观察时间为 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 安全性监测 观察可能出现的不良反应,分析原因,记录处理经过及结果,统计不良反应发生率。

1.3.2 疗效指标

①治疗前及治疗后每两周记录 1 次自拟的中医证候积分(包括有无发热、五心烦热、关节疼痛、斑疹、脱发、自汗盗汗、腰酸痛、足跟痛、倦怠无力、口干、大便干结、纳差、眠差、舌红,或舌光无苔、脉细数,或弦细);②治疗前及治疗后每两周记录 1 次 SLEDAI 积分;③治疗前及治疗后每两周记录 1 次激素(强的松)使用量(mg),疗程结束时强的松平均维持量(mg/d)。

1.4 疗效判定标准

参照 1993 年国家卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[4]。临床痊愈:治疗 3 个月内主症消失,兼症消失,检验指标完全符合缓解条件,连续服药能保持缓解,检测指标趋于完全正常。显效:治疗 3 个月内主症好转,兼症大部分消失,检验指标基本符合缓解条件,连续服药病情稳定。有效:治疗 3 个月内主症、兼症有所好转,检验指标有部分符合缓解条件。无效:治疗 3 个月以上主症、兼症虽有所改善而不稳定,并偶见活动性指征。

1.5 数据整理及统计分析

采用 epitab6、SPSS11.5 软件包建立数据库。计量资料采用 *t* 检验,每组治疗前后的差值比较采用配对 *t* 检验,两组之间差值比较采用两样本 *t* 检验;计数资料采用秩和检验、卡方检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后 SLEDAI 积分比较

滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组和单纯激素对照组在治疗 3 个月均能显著改善 SLE 患者的病情活动类型($P < 0.001$),但每组对病情活动类型改善程度之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较

治疗组和对对照组均能显著改善 SLE 患者的症状如五心烦热、乏力、盗汗、眠差等($P < 0.001$)。相比对

表 2 两组治疗前后 SLEDAI 积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			第 1 月	第 2 月	第 3 月
治疗组	17	9.29±3.31 [△]	8.00±3.32 [△]	6.82±3.32 [△]	4.59±2.32 ^{***}
对照组	19	8.74±3.60	7.16±3.42	6.00±2.58	4.84±2.34 ^{***}

注:治疗组与对照组相比, [△]P>0.05; 两组治疗前与治疗后第 3 月相比, ^{***}P<0.001

照组, 滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组对上述症状的改善更显著 (P<0.05), 尤以进入治疗后第 3 月为明显。提示中药可以有效改善 SLE 患者的症状。见表 3。

表 3 治疗前后的中医证候积分变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			第 1 月	第 2 月	第 3 月
治疗组	17	8.12±2.83 [△]	4.29±2.49 [△]	2.88±2.00 [△]	1.88±1.05 ^{***}
对照组	19	7.68±2.40	5.00±2.36	3.74±2.18	2.89±1.79 ^{***}

注:治疗组治疗前、治疗后第 1 月、治疗后第 2 月与对照组相比, [△]P>0.05, 治疗组治疗后第 3 月与对照组相比, ^{*}P<0.05; 治疗前与治疗后第 3 月相比, ^{***}P<0.001

2.3 两组治疗前后总积分比较

治疗前后总积分 (SLEDAI 积分+中医证候积分)的变化见表 4。

表 4 治疗前后的总积分变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			第 1 月	第 2 月	第 3 月
治疗组	17	17.41±4.37 [△]	12.29±4.00 [△]	9.71±3.58 [△]	6.47±2.76 ^{***}
对照组	19	16.42±4.59	12.16±4.13	9.74±2.38	7.74±2.86 ^{***}

注:治疗组治疗前、治疗后第 1 月、治疗后第 2 月与对照组相比, [△]P>0.05, 治疗组治疗后第 3 月与对照组相比, ^{*}P<0.05; 治疗前与治疗后第 3 月相比, ^{***}P<0.001

2.4 治疗前后激素用量变化

治疗前后激素用量变化见表 5、表 6。

表 5 治疗前后激素用量变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前 (mg)	治疗后 (mg)		
			第 1 月	第 2 月	第 3 月
治疗组	17	26.18±8.93	19.26±6.11	15.66±4.76	12.06±3.88 ^{△**}
对照组	19	24.32±6.28	18.68±5.61	14.80±4.05	12.56±3.96 ^{**}

注:治疗组治疗后第 3 月与对照组相比, ^{△**}P>0.05; 治疗后第 3 月与治疗前相比, ^{**}P<0.01

表 6 治疗前后激素撤减量 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗后激素撤减量 (mg)
治疗组	17	14.12±6.61 [△]
对照组	19	12.05±3.96

注:与对照组相比, [△]P>0.05

2.5 疗效评价

滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组的显效率明显优于单纯激素对照组 (P<0.01)。见表 7。

表 7 两组疗效评价比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	17	0(0)	10(58.8) ^{**}	6(35.3)	1(5.9)
对照组	19	0(0)	2(10.5)	17(89.5)	0(0)

注:与对照组相比, ^{**}P<0.01

2.6 不良反应及安全性检测

治疗组和对照组各有 1 例患者在治疗期间出现腹痛, 要求退出观察。停药后自诉腹痛均可自行缓解。余无不良反应发生。

2.7 依从性报告和分析

本试验共纳入符合条件患者 49 例。其中, 治疗组 26 例, 有 3 例因服药不规则剔除, 3 例中途失访, 1 例因服药后出现腹痛而退出, 1 例因服药 2 个月怀孕退出, 实际完成观察 17 例; 对照组 23 例, 有 1 例因服药不规则剔除, 1 例中途失访, 1 例因服药后腹痛而退出, 1 例因服药两周后病情加重, 予住院治疗而退出, 实际完成观察 19 例。最后, 完成整个观察疗程共 36 例患者。

3 讨论

目前, SLE 的治疗仍是以激素和免疫抑制剂为主, 然而激素的长期或不规则使用相应地导致了诸多问题的存在, 如: ①由于目前临床使用的激素减量方法多以激素使用时间为定标进行递减, 导致在减量过程中病情不稳定, 出现反跳现象; ②激素的长期或不规则使用容易产生一系列并发症, 如溃疡、高血压、高血糖、股骨头坏死及反复感染等。继发感染已成为目前 SLE 患者死亡的第一诱因。因此, 在 SLE 治疗中, 激素的合理使用是亟待解决的最棘手问题。探讨并制定出更合理的激素减量方案显得尤为必要。为此, 我们提出了依据临床症状量化指标进行个体化激素撤减的思路, 并根据这个思路初步制定了本试验激素撤减方案, 即根据 SLE 患者的临床、中医证候及 SLEDAI 量化指标制定一个量化积分标准, 以总积分 (SLEDAI 积分+中医证候积分) 减少 10%, 激素相应减 10% 的比例进行激素递减。在治疗过程中, 我们发现如果激素使用量在 20 mg 以上时, 可按上述比例执行。而在 20 mg 以下时, 按总积分减少 10%, 激素减 8% 的比例进行递减更为合理。三个月的临床观察发现, 仅有治疗组 1 例患者在治疗过程中出现了病情反跳, 余患者的激素均可稳步递减。虽两组的激素撤减量经比较, 差异无统计学意义

($P>0.05$), 但中药滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组的激素撤减幅度(14.12 ± 6.61)mg 确实大于单纯激素组(12.56 ± 3.89)mg, 且随着疗程延续, 此优势更为明显。提示中药治疗有助于激素的减量。

在病情活动改善方面: 滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组和单纯激素对照组均能显著改善 SLE 患者的病情活动类型, 但在证候(如五心烦热、乏力、盗汗、眠差等)改善方面进入治疗后第 3 月, 显示滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组可明显改善 SLE 患者的症状。在有效、显效、无效的等级评价方面: 滋阴狼疮胶囊配合激素治疗组的显效率明显优于单纯激素对照组($P<0.01$)。

以上仅为初步结果, 且由于观察的病例数较少, 其药物有效性及激素撤减方案的合理性仍有待今后在临床中进一步加以探讨及验证。

参考文献:

- [1] 陈志强. 美国风湿病学会对系统性红斑狼疮修订的最新标准[J]. 国外医学·皮肤性病学分册, 1998, 24(6): 367.
- [2] Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, et al. A reliability study of SLEDAI: A disease activity index for systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 1993, 20(4): 657-660.
- [3] Corzilius M, Schroeder JO, Euler HH. Comparison of three indices for the evaluation of disease in systemic lupus erythematosus [J]. Z Rheumatol, 1991, 50(6): 371-377.
- [4] 郑筱英. 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: 111-115.

(收稿日期: 2006-03-29 修回日期: 2006-09-01)

· 临床经验 ·

伊曲康唑(美扶)治疗指甲真菌病的临床疗效及安全性观察

李祥, 聂振华, 李振化

(天津市长征医院, 天津 300120)

关键词: 甲真菌病; 伊曲康唑; 治疗

中图分类号: R756.4

文献标识码: B

文章编号: 1672-0709(2006)03-0139-01

我们于 2004 年 3 月—2005 年 6 月应用国产伊曲康唑(美扶)口服治疗指甲真菌病 45 例, 对其疗效及安全性进行观察, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

病例选择 45 例患者来自我院真菌专科门诊, 具有典型临床表现, 真菌镜检和培养均为阳性。其中男 24 例, 女 21 例, 年龄 14~68 岁, 平均年龄 36.5 岁, 病程 2 个月~30 年, 平均 5.15 年。选择能客观反映病甲类型和特征的病甲作为靶甲, 并对靶甲进行 SCIO 评分^[1,2], 所有病例均无肝肾脏病史。

方法 所有患者予以伊曲康唑(美扶, 天津力生制药股份有限公司生产)间歇冲击疗法, 每日 2 次, 每次 200 mg, 午餐及晚餐后立即服用, 服药 1 周, 停药 3 周, 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程, 治疗结束后 2 个月判定疗效。治疗期间不用其他任何真菌内服或外用药物。治疗前后做血常规及肝肾功能检查。

疗效的判定 疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$

疗效指数为 100%, 真菌镜检阴性, 为痊愈; 疗效指数 $> 60\%$, 真菌镜检阴性, 或少量破碎变形菌丝, 为显效; 疗效指数 20%~60%, 或真菌镜检阳性, 为有效; 疗效指数 $< 20\%$, 真菌镜检阳性, 为无效^[3], 总有效率=痊愈率+显效率

2 结果

痊愈 26 例(57.8%), 显效 13 例(28.9%), 有效 5 例(11.1%), 无效 1 例(2.2%)。总有效率 86.7%。

安全性评价 45 例患者中有 3 例出现胃肠道不适, 1 例出现头晕, 1 例出现皮肤瘙痒, 随着用药, 症状逐渐缓解消失。治疗前后肝肾功能及血常规均未出现异常。

3 讨论

伊曲康唑是咪唑类口服抗真菌药, 具有广谱、血浆半衰期长等优点。其对真菌细胞色素 P450 有高度特异性, 同时又具有高度亲脂性, 在皮肤和角质层中的浓度比血浆中高, 因而疗程短且有较好的后效应。有学者认为伊曲康唑是治疗甲真菌病的首选药物之一^[3]。伊曲康唑不良反应少, 主要就是胃肠道反应, 但多数患者都能耐受, 采用间歇冲击疗法不仅能够提高疗效, 而且具有较好的安全性。

参考文献:

- [1] 陈爱明, 郭宁如, 吴绍熙. 甲真菌病临床评分指数介绍[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(4): 237.
- [2] Sergeev IV, Sergeev AI. Onychomycosis: the modern treatment approaches(Russian)[J]. New Medical Journal, 1997, 2(1): 25.
- [3] 陈玲娣, 党宏, 胡捷, 等. 甲真菌病的病理形态及伊曲康唑治疗观察[J]. 临床皮肤科杂志, 1999, 28(1): 30.

(收稿日期: 2006-07-21 修回日期: 2006-07-31)