

灯盏花素联合双冲击疗法治疗狼疮脑病的临床观察

燕丽君*, 石哲群, 张 鸽#, 吴 萍, 王治国, 刘 静, 冯 静(唐山市工人医院, 河北唐山 063000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3779-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.13

摘要 目的:观察灯盏花素联合双冲击疗法治疗狼疮脑病的疗效和安全性。方法:70例狼疮脑病患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg,静脉滴注,每日1次,连用3 d,第4天给予注射用环磷酰胺1.0 g,静脉滴注,第5天给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg进行维持治疗,每日1次,连用15 d;观察组患者在对照组治疗的基础上给予注射用灯盏花素50 mg静脉滴注,每日1次,连用20 d。观察两组患者治疗前后系统性红斑狼疮活动性(SLEDAI)评分、白细胞介素(IL)1 β 、IL-6、IL-8、干扰素(IFN) γ ,记录神经症状和精神症状的发生例数、病死率及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者SLEDAI评分、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者神经症状(除无菌性脑膜炎外)和精神症状(除幻听外)的发生例数均少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者病死率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:灯盏花素联合双冲击疗法治疗狼疮脑病疗效和安全性均较好,可降低SLEDAI评分,改善神经症状、精神症状。

关键词 灯盏花素;双冲击疗法;狼疮脑病;疗效;安全性

Clinical Observation of Breviscapine Combined with Double Shock in the Treatment of Lupus Encephalopathy

YAN Li-jun, SHI Zhe-qun, ZHANG Ge, WU Ping, WANG Zhi-guo, LIU Jing, FENG Jing (Tangshan Worker Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of breviscapine combined with double shock in the treatment of lupus encephalopathy. METHODS: 70 patients with lupus encephalopathy were randomly divided into control group and observation group. Control group was treated with Methylprednisolone sodium succinate for injection 500 mg for continuous 3 d, iv, once a day, Cyclophosphamide for injection 1.0 g in the 4th day, iv, and Methylprednisolone sodium succinate for injection 80 mg was used for maintaining treatment in the 5th day for continuous 15 d, once a day. Observation group was treated with Breviscapine for injection 50 mg for continuous 20 d based on the treatment of control group, iv, once a day. The SLE activity (SLEDAI) score, IL-1 β , IL-6, IL-8 and IFN- γ were observed, cases of neurological and psychological symptoms, the fatality rate and incidence of adverse reactions were recorded. RESULTS: After treatment, the SLEDAI, IL-1 β , IL-6, IL-8 and IFN- γ in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group ($P < 0.05$); the cases of neurological symptoms (except for aseptic meningitis) and psychological symptoms (except for auditory hallucinations) were significantly less than control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the mortality rate and incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Breviscapine combined with double shock has good efficacy and safety in the treatment of lupus encephalopathy, it can reduce the SLEDAI score, improve neurological and psychological symptoms.

KEYWORDS Breviscapine; Double shock therapy; Lupus encephalopathy; Efficacy; Safety

参考文献

- [1] 覃玉抓. 小儿急性化脓性扁桃腺炎的综合治疗措施效果观察与体会[J]. 吉林医学, 2011, 32(21): 4330.
- [2] 潘丽兰, 刘连臣, 郭建利. 小儿热速清口服液和蓝芩口服液治疗急性化脓性扁桃腺炎的疗效对比分析[J]. 河北中医药学报, 2014, 29(1): 46.
- [3] 国家中药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 111-112.
- [4] 苗明三, 李晏龄, 徐秋屯. 小儿热速清口服液的镇咳祛痰作用及对免疫功能的影响[J]. 河南中医, 1992, 12(4): 171.
- [5] 李延雪, 孙菲, 苏玉娟. 高效液相色谱法测定小儿热速清糖浆中黄芩苷含量[J]. 中国药业, 2012, 21(24): 56.
- [6] 肖永营, 施毅, 宋勇, 等. 阿莫西林-克拉维酸(14:1)片随机对照治疗呼吸道和中耳细菌性感染[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(3): 170.
- [7] 梁珊. 乳蛾清消饮治疗小儿急性化脓性扁桃腺炎42例[J]. 陕西中医, 2001, 22(5): 281.
- [8] 王贝贝, 王雪丽. 清开灵口服液辅助治疗小儿急性化脓性扁桃腺炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(9): 288.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 风湿免疫疾病以及内分泌疾病。电话: 0315-2821821

通信作者: 副主任医师。研究方向: 风湿免疫疾病以及内分泌疾病。电话: 0315-2821821

(收稿日期: 2015-05-23 修回日期: 2015-08-13)
(编辑: 陈 宏)

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是涉及多个系统及器官的全身结缔组织性自身免疫疾病,伴随着多种临床表现,尤以神经系统和泌尿系统损害最为常见^[1]。狼疮脑病是指SLE患者出现神经系统的症候群以及精神异常的症状,主要包括神经系统综合征、中枢神经系统和周围神经系统症状等^[2]。目前,治疗狼疮脑病的主要方案是大剂量甲泼尼龙冲击疗法^[3]或甲泼尼龙合并环磷酰胺的双冲击疗法,但疗效并不理想^[4],且大剂量的激素治疗可能会加重神经、精神系统的症状^[5]。中医认为,活血化瘀药可通过改善微循环而在狼疮脑病的治疗中发挥积极作用^[6]。本研究中,笔者在双冲击疗法的基础上联合灯盏花素治疗狼疮脑病,并观察其疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院2011年10月—2014年10月收治的70例狼疮脑病患者。纳入标准:(1)均符合1982年美国风湿病协会的诊断标准^[7],并伴有以下症状之一:头痛、颅内压升高、无菌性脑膜炎、神经异常、脑中风综合征等;(2)均确诊为狼疮脑病。排除标准:(1)近期内接受过激素类药物; (2)高血压脑病、中枢神经系统感染或尿毒症;(3)伴有严重心、肺、肾、肝功能异常;(4)伴有其他严重疾病,如恶性肿瘤、心脏病、糖尿病;(5)对本研究所用药物过敏;(6)依从性差。将所有患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组男性10例,女性25例;年龄(34.74±13.85)岁,病程(13.82±2.67)h。观察组男性8例,女性27例;年龄(31.78±10.67)岁,病程(15.78±3.77)h。两组患者年龄、性别、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(南光化学制药股份有限公司,规格:500 mg)500 mg加入5%葡萄糖液500 ml中静脉滴注,每日1次,连用3 d,第4天给予注射用环磷酰胺(海正辉瑞制药有限公司,规格:0.5 g)1.0 g加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,第5天开始给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg进行维持治疗,每日1次,连用15 d;观察组患者在对照组治疗的基础上给予注射用灯盏花素(昆明龙津药业有限公司,规格:10 mg)50 mg加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,每日1次,连用20 d。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后系统性红斑狼疮活动性(SLEDAI)评分^[8]、白细胞介素(IL)1 β 、IL-6、IL-8、干扰素(IFN) γ ,记录神经症状和精神症状患者发生例数、病死率及不良反应发生情况。

SLEDAI评分标准:癫痫样发作、精神症状、器质性脑病、

视觉障碍、颅神经病变、狼疮头痛、脑血管意外、血管炎记8分;关节炎、肌炎、管型尿、血尿、蛋白尿、脓尿记4分;脱发、皮疹、黏膜溃疡、胸膜炎、心包炎、低补体、抗双链DNA抗体阳性率增加记2分;发热、血小板减少、白细胞减少记1分。分数越高,表明症状越明显。神经症状包括癫痫、脑血管病、头痛、认知障碍、无菌性脑膜炎;精神症状包括缄默、兴奋、幻听、恐惧、抑郁、焦虑。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后SLEDAI评分比较

治疗前,两组患者SLEDAI评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者SLEDAI评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后SLEDAI评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 1 Comparison of SLEDAI between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

指标	对照组($n=35$)		观察组($n=35$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SLEDAI	12.73±2.71	5.8±2.01*	13.78±1.96	3.9±1.58**

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

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者发生神经症状例数比较

观察组患者(除无菌性脑膜炎外)发生癫痫、脑血管病、头痛、认知障碍例数均少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者发生神经症状例数比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of neurological symptom cases between 2 groups [case(%)]

组别	n	癫痫	脑血管病	头痛	认知障碍	无菌性脑膜炎
对照组	35	10(28.57)	6(17.14)	12(34.29)	9(25.71)	1(2.85)
观察组	35	5(14.28)	3(8.57)	6(17.14)	5(14.28)	1(2.85)

2.3 两组患者发生精神症状例数比较

观察组患者(除幻听外)发生缄默、兴奋、恐惧、抑郁、焦虑例数均少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者发生精神症状例数比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of psychological symptom cases between 2 groups [case(%)]

组别	n	缄默	兴奋	幻听	恐惧	抑郁	焦虑
对照组	35	6(17.14)	7(20.00)	3(8.57)	7(20.00)	10(28.57)	7(20.00)
观察组	35	3(8.57)	4(11.42)	1(2.85)	3(8.57)	5(14.28)	4(11.42)

2.4 两组患者治疗前后IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 比较

治疗前,两组患者IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4(排除死亡患者后的数据)。

表4 两组患者治疗前后IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 比较($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Tab 4 Comparison of IL-1 β , IL-6, IL-8 and IFN- γ between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	n	时间	IL-1 β	IL-6	IL-8	IFN- γ
对照组	28	治疗前	18.47 \pm 3.68	23.57 \pm 6.32	158.31 \pm 32.58	24.68 \pm 2.51
		治疗后	15.28 \pm 4.63*	17.47 \pm 4.79*	83.68 \pm 12.09*	18.00 \pm 1.06*
观察组	30	治疗前	19.84 \pm 1.46	22.62 \pm 5.78	184.79 \pm 16.89	23.64 \pm 2.41
		治疗后	12.49 \pm 3.58**	14.78 \pm 1.86**	44.69 \pm 14.69**	11.56 \pm 1.47**

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

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.5 两组患者病死率比较

对照组有7例患者死亡,病死率为20.00%;观察组有5例患者死亡,病死率为14.28%;两组患者病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

组别	n	院内感染	消化道出血	高血压	胸闷	总发生率,%
对照组	35	3(8.57)	1(2.85)	4(11.42)	2(5.71)	28.57
观察组	35	3(8.57)	2(5.71)	2(5.71)	2(5.71)	25.71

3 讨论

狼疮脑病是SLE患者中枢神经系统受累的表现,而神经症状、精神症状是狼疮脑病的重要表现,该病发病机制十分复杂,目前认为是由于患者体内自身的多种抗原与抗体结合形成免疫复合物^[1],引起血管炎症,从而引起血脑屏障受损,病变部位缺血坏死,形成局部微小脑梗死灶。SLE为自身免疫相关的结缔组织疾病,且免疫炎症贯穿于整个疾病的发生与发展。狼疮脑病患者血浆和脑脊液中的炎症因子,包括IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 显著增高,其中IL-1 β 可诱发局部炎症;IL-6可使血管扩张及血管通透性增加,导致脑组织水肿,引起神经、精神症状;IL-8可增加血脑屏障的通透性;IFN- γ 可促发SLE并加重病情。

有研究表明,甲泼尼龙可通过影响抗体的生成、抑制血管壁以及多种器官的炎症反应,但使用大剂量激素治疗狼疮脑病可进一步加重狼疮脑病的症状^[2]。环磷酰胺主要通过抑制淋巴细胞作用,抑制特异性抗体的生成、消除T淋巴细胞介导的免疫,降低相关炎症反应。二者联合的双冲击疗法,可抑制血管和器官的炎症反应,改善临床症状,由于联用时比单用的剂

量更小、用药时间更短,故不良反应较少,患者预后更好^[9]。

中医认为,狼疮脑病主要由于瘀血阻络、气血逆乱所致^[10],血瘀是其主要的病理原因,故中医治疗狼疮脑病以活血化瘀为主^[11]。灯盏花素是从灯盏花中提取并精制而成,除具有扩张血管、增加动脉流量、减少血小板、改善微循环的作用外,还具有改善脑部循环及脑部症状的作用。

本研究结果显示,治疗后,两组患者SLEDAI评分、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者神经症状(除无菌性脑膜炎外)和精神症状(除幻听外)的发生例数均少于对照组,差异均有统计学意义。两组患者病死率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

综上所述,灯盏花素联合双冲击疗法治疗狼疮脑病疗效和安全性均较好,可降低SLEDAI评分,改善神经症状、精神症状。由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 左晓霞,胡燕青,游运辉,等.老年系统性红斑狼疮的诊断及治疗[J].中国现代医学杂志,2011,11(5):89.
- [2] 朱利君,李祝红,黄敏.大剂量甲基强的松龙冲击疗法治疗重症系统性红斑狼疮的疗效观察与护理[J].护理实践与研究,2012,9(9):61.
- [3] 王吉耀.内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:1118-1120.
- [4] 张宛哲,王建生,赵瑛瑛,等.甲基强的松龙冲击联合鞘内注射地塞米松及甲氨蝶呤治疗狼疮脑病疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(11):84.
- [5] 江从军,刘贞富.神经精神性狼疮的研究进展[J].医学综述,2007,13(6):446.
- [6] 沈思钰,张永文,董晓蕾,等.活血化瘀在神经精神狼疮中的作用机制[J].安徽中医学院学报,2006,25(6):3.
- [7] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11):1271.
- [8] 胡玲,胡健蓉,贾金平.灯盏花素对大鼠子宫缺血再灌注损伤的实验研究[J].当代医学,2011,17(6):31.
- [9] 曾卫东,左晓霞,游运辉,等.500 mg 甲基强的松龙及鞘内注射甲氨蝶呤加地塞米松治疗狼疮脑病的临床观察[J].中国现代医学杂志,2004,14(16):125.
- [10] 冯春清,杨湘薇.中西医结合治疗狼疮脑病的观察和护理[J].中国民族民间医药,2011,4(2):76.
- [11] 许冰,王玲玲,王占奎.鞘内注射结合中医疗法治疗狼疮脑病2例[J].四川中医,2012,30(10):126.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-07-18)

(编辑:陈宏)