

· 临床 ·

芪黄健脾滋肾颗粒干预系统性红斑狼疮心功能受累的临床疗效

李云飞¹, 庞利君¹, 束龙武¹, 付皖兰¹, 尚双双¹, 李明², 黄传兵^{2*}

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230031;

2. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

【摘要】 目的:探讨芪黄健脾滋肾颗粒治疗系统性红斑狼疮(SLE)心功能受累的临床疗效及安全性。**方法:**选取安徽中医药大学附属第一医院风湿免疫科2021年6月至2022年12月的SLE心功能受累的患者62例,随机分为对照组和观察组(每组各31例),对照组给予甲泼尼龙片及硫酸羟氯喹片治疗,观察组在对照组治疗措施基础上加用芪黄健脾滋肾颗粒冲剂,经12周治疗,对比两组治疗效果、心功能指标[左心房舒张末期径(LADd)、左心室舒张末期内径(LVDd)、左室后壁厚度(LVPWTd)、舒张早期峰值血流速度(E峰)、舒张晚期峰值血流速度(A峰)、舒张早期与晚期峰值血流速度比值(E/A)、每搏输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、B型利钠肽(BNP)]、血管损害指标[一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(Hcy)]、炎症指标[红细胞沉降率(ESR)、超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、抗双链DNA(dsDNA)抗体、疾病活动度(SLEDAI)评分、症状体征改善情况及不良反应发生情况。**结果:**经治疗,对照组患者总有效率为67.74%(21/31),观察组患者总有效率为87.09%(27/31),观察组患者总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.203, P<0.05$),且两组不良反应的发生率差异无统计学意义。与本组治疗前比较,对照组LVDd、LVPWTd、BNP、ET-1、VEGF、Hcy水平均明显降低($P<0.05$),E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS指标均明显升高($P<0.05$);观察组LADd、LVDd、LVPWTd、A峰、BNP、NO、ET-1、VEGF、Hcy水平明显降低($P<0.05$),E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS指标明显升高($P<0.05$)。两组患者心悸、胸闷、呼吸困难、水肿等症状积分均明显降低($P<0.05$),ESR、Hs-CRP、ds-DNA、SLEDAI水平均降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组LADd、LVDd、LVPWTd、A峰、BNP指标降低,心悸、胸闷、呼吸困难、水肿等症状积分明显降低($P<0.05$),E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS指标升高($P<0.05$);NO、ET-1、VEGF、Hcy水平明显降低($P<0.05$);ESR、Hs-CRP、ds-DNA、SLEDAI水平降低更加明显($P<0.05$)。**结论:**芪黄健脾滋肾颗粒联用硫酸羟氯喹、甲泼尼龙可显著改善SLE累及心脏损害患者的多项指标和症状、体征,具有一定的临床应用价值。

【关键词】 系统性红斑狼疮(SLE); 心功能受损; 芪黄健脾滋肾颗粒; 临床研究

【中图分类号】 R242; R2-031; R287; R259; R593.24+1; **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2023)22-0104-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20240891

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231012.0955.001>

【网络出版日期】 2023-10-13 15:11:28

Clinical Efficacy of Qihuang Jianpi Zishen Granules in Treating Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus

LI Yunfei¹, PANG Lijun¹, SHU Longwu¹, FU Wanlan¹, SHANG Shuangshuang¹,

LI Ming², HUANG Chuanbing^{2*}

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

【收稿日期】 2023-06-05

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82104782);安徽高校协同创新项目(GXXT-2021-085);国家重点研发计划项目(2018YFC1705500);安徽省高校自然科学基金重点项目(KJ2021A0556)

【第一作者】 李云飞,在读硕士,从事中医药防治风湿免疫性疾病研究,E-mail:1427847657@qq.com

【通信作者】 *黄传兵,博士,主任医师,从事中医药防治风湿免疫性疾病研究,E-mail:chaunbinh@163.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of Qihuang Jianpi Zishen granules in the treatment of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). **Method:** A total of 62 SLE patients with cardiac involvement treated in the Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from June 2021 to December 2022 were randomized into control and observation groups ($n=31$). The control group was treated with methylprednisolone tablets and hydroxychloroquine sulfate tablets, and the observation group with Qihuang Jianpi Zishen granules on the basis of the therapy in the control group. After 12 weeks of treatment, the two groups were compared in terms of the therapeutic effect, cardiac function indicators [left atrial end-diastolic diameter (LADd), left ventricular end-diastolic diameter (LVDd), left ventricular posterior wall thickness (LVPWTd), peak blood flow velocity in early diastolic period (peak E), peak blood flow velocity in late diastolic period (peak A), E/A ratio, stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening rate (LVFS), and B-type natriuretic peptide (BNP)], vascular damage indicators [nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), and homocysteine (Hcy)], inflammation indicators [erythrocyte sedimentation rate (ESR) and hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP)], anti-double-stranded DNA (dsDNA) antibodies, disease activity index (SLEDAI) score, mitigation of symptoms and signs, and occurrence of adverse reactions. **Result:** The total response rate in the observation group was 87.09%, which was higher than that (67.74%) in the control group ($P<0.01$), and the incidence of adverse reactions had no significant difference between the two groups. After treatment, the control group showed lowered LVDd, LVPWTd, BNP, ET-1, VEGF, and Hcy ($P<0.05$) and increased E peak, E/A ratio, SV, LVEF, and LVFS ($P<0.05$). In the observation group, LADd, LVDd, LVPWTd, peak A, BNP, NO, ET-1, VEGF, and Hcy decreased ($P<0.05$), while peak E, E/A ratio, SV, LVEF and LVFS increased ($P<0.05$) after treatment. The treatment in both groups decreased the scores of palpitation, chest tightness, dyspnea, and edema ($P<0.05$), reduced ESR, Hs-CRP, ds-DNA, and SLEDAI ($P<0.05$). After treatment, the observation group had lower LADd, LVDd, LVPWTd, peak A, BNP, and scores of palpitation, chest tightness, dyspnea, and edema ($P<0.05$) and higher peak E, E/A ratio, SV, LVEF, and LVFS ($P<0.05$) than the control group. In addition, the observation group had lower NO, ET-1, VEGF, Hcy, ESR, Hs-CRP, ds-DNA, and SLEDAI than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Qihuang Jianpi Zishen granules combined with hydroxychloroquine sulfate and methylprednisolone can improve multiple indicators and mitigate the symptoms and signs of SLE patients with cardiac involvement, demonstrating a clinical application value.

[Keywords] systemic lupus erythematosus; impaired cardiac function; Qihuang Jianpi Zishen granules; clinical study

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统受累的身
体免疫性结缔组织疾病,大量自身抗体沉积心包、
心肌、心内膜及冠状动脉等部位形成促炎环境,从
而导致心脏损害疾病的发生,SLE患者死亡的常见
原因可见于心血管疾病^[1]。近年来,超过一半以上
的SLE患者心功能受损,具体包括心室结构及
功能的损害,当SLE患者发生心律失常、心包炎、心
肌炎、瓣膜疾病及早发动脉粥样硬化引起的冠状动
脉疾病和心力衰竭等问题时,尤其伴随心功能不全
的严重的SLE患者,通常提示预后不良^[2-4]。中医认
为SLE病程日久累及心脏,“脾肾两虚”是其基础病
机,侵心者则以心之气阴两虚为主,如《金匱要略·

脏腑经络先后病脉证第一》述:“夫治未病者,见肝
之病,知肝传脾,当先实脾”。中医治疗该病重视养
心滋肾,健脾养阴以达既治已病也治未病之效^[5]。
有相关研究证明益气养阴的中药方对于SLE心功
能受损的患者在治疗上具有积极的作用^[6]。因此针
对SLE心功能受损从中医层面拓展相关治疗方法、
改善患者预后具有重要意义。有研究表明炎性细
胞因子可诱导氧化应激,通过直接诱导心肌细胞中
线粒体活性氧的产生,从而损害心肌细胞线粒体,
并进一步增加炎性细胞因子的水平,导致心肌受损
形成恶性循环,而抑制炎性细胞因子可能会改善心
功能^[7]。课题组前期研究表明芪黄健脾滋肾颗粒在

临床上取得显著的疗效,具有降低血清炎症因子、改善血液系统损害等作用,与激素等药物联用发挥增效减毒之效^[8-10]。本次研究以芪黄健脾滋肾颗粒为基本方联合甲泼尼龙片、硫酸羟氯喹片,初步观察其对于SLE累及心脏损害的患者的疗效及安全性,为芪黄健脾滋肾颗粒治疗SLE心功能受损提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准执行(审批号2022AH-07)。本研究选择了安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科的62例SLE心功能受累的患者,时间跨度在2021年1月至2022年12月。根据前期研究结果,本临床试验采用优效性设计,样本量 $n_1=n_2=[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)]\{[(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})/(p_1-p_2-\delta)]^2\}$, δ 取值0.034;治疗前后匹配比例为1:1,取检验水平 $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$,根据前期研究基础,芪黄健脾滋肾颗粒联合西药治疗的有效率是90%,西药组有效率是77%,考虑不超过10%的退出失访率,样本量定为31对,共62例。对照组接受甲泼尼龙片及硫酸羟氯喹片治疗,观察组在对照组治疗措施基础上加用芪黄健脾滋肾颗粒冲剂,治疗持续12周,比较两组在治疗效果、心功能指标及症状体征改善情况及不良反应发生情况等方面的差异。其中,对照组31例患者,男性1例,女性30例;年龄18~60岁,平均年龄为(42.23±10.61)岁,病程4~20年,平均病程为(10.42±3.14)年;观察组31例患者,男性1例,女性30例;年龄18~60岁,平均年龄为(40.35±10.11)岁,病程为6~20年,平均病程为(11.19±2.93)年。两组患者在一般资料方面差异无统计学意义,资料具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 2019年欧洲抗风湿联盟(EULAR)/美国风湿病学会年会(ACR)制定的SLE分类标准^[11];常规心电图、动态心电图或超声心动图发现ST-T段改变、室性或室上性心律失常,或发现有心肌损伤(例如心房或心室扩大、心肌肥厚、室壁运动异常或收缩舒张功能障碍)、心包积液、心脏瓣膜结构伴或不伴功能改变、收缩期肺动脉压力≥25 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)者,或者X射线发现心影增大;同时需要排除其他原因所致。

1.2.2 中医诊断标准 以《实用中医风湿病学》^[12]和《中医病证诊断疗效标准》^[13]为依据确定SLE(气阴两虚型)患者的辨证要点。主证为神疲体倦、心悸短气、胸闷、面色红斑;次证为腰膝酸痛、盗汗潮

热、食少纳呆、失眠多梦、口眼干燥、呼吸困难、水肿、小便短黄,大便干结。若出现≥3个主证,其次参考患者出现的次证,结合舌淡红,苔薄白,脉细数可辨为气阴两虚型。

1.3 病例选择标准

1.3.1 纳入标准 ①满足上述SLE所有诊断条件者;②年龄18~60岁;③疾病活动度(SLEDAI)评分5~20分;④对本研究知情且同意,签订知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①先天性心脏病、糖尿病、高血压、冠心病、原发性心肌疾病、甲状腺功能亢进症等诊断;②合并其他结缔组织病、风湿性疾病或其他严重系统性疾病;③近1个月内参加其他临床试验;④妊娠期或哺乳期女性,或有生育计划的女性。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 采用硫酸羟氯喹片(HCQ,上药中西药有限公司,国药准字H19990263,规格0.1 g)每次2粒,2次/d,和甲泼尼龙片(MP,天药药业有限公司,国药准字H20020224,规格4 mg)0.4 mg·(kg·d)⁻¹联用,治疗过程中,应根据患者病情进行激素剂量的减撤,治疗疗程达12周。

1.4.2 观察组 采用HCQ(每次2粒,2次/d)+MP 0.4 mg·(kg·d)⁻¹+芪黄健脾滋肾颗粒(10 g/袋,药物组成为黄芪、熟地黄、山药、麸炒白术、覆盆子、盐菟丝子、金樱子、茯苓,由安徽中医药大学第一附属医院制剂中心提供。皖药制备字Z20220041000,批号20200823),10 g/次,2次/日,疗程为3个月。

两组临床根据患者病情,激素渐减撤,并适当应用利尿剂、洋地黄类药物、解痉平喘、 β 受体阻滞剂、纠正电解质和酸碱失衡等药物对症治疗。

1.5 观察指标及评价标准

1.5.1 心脏功能评定 参照纽约心脏病学会(NYHA)分级标准,在治疗前对于纳入的患者进行心功能分级。常规检查脑钠肽(BNP)、使用十二导联常规心电图、iE ELITE型超声诊断仪(荷兰Philips公司)测量心功能各参数指标:左心房舒张末期径(LADd)、左心室舒张末期内径(LVDd)、左室后壁厚度(LVPWTd)、舒张早期峰值血流速度(E峰)、舒张晚期峰值血流速度(A峰)、舒张早期与晚期峰值血流速度比值(E/A)、每搏输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、B型利钠肽(BNP)。各参考指标由不同操作者连续测量2次,取平均值。免疫荧光法检测血清BNP水平。清晨抽取两组患者空腹静脉血,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测BNP(武汉基因美科技有限公司,货号

JYM0218Mo)。

1.5.2 心脏相关症状、体征评分标准 由专业人员依据《中药新药临床研究指导原则》中的标准^[14],依据评分表由风湿免疫科医师和心血管内科医师共同判定。根据其无、轻、中、重的程度计以0分、2分、4分和6分。

1.5.3 血管损害指标 检测治疗前后一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(Hcy)。清晨抽取两组患者空腹静脉血,ELISA测定VEGF(货号JYM0540Mo)、NO(货号JYM0218Mo)、ET-1(货号JYM0112Mo),以上试剂盒均由武汉基因美科技有限公司提供;采用HITACHI7600-020全自动生化分析仪检测Hcy水平。

1.5.4 炎症指标、SLEDAI评分 检测治疗前后患者红细胞沉降率(ESR)、超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、抗双链DNA(dsDNA)抗体、SLEDAI评分。以2002年美国联同加拿大SLE研究中心确定的SLEDAI-2K的评价标准^[15]为参考依据。其中包含了9大系统,纳入了24项临床指标,参照GLADMAN等^[16]制订的判断标准,即对两组患者的9大系统进行评分,评分下限定为0分,上限为105分;≥15分为活动比较严重;10~14分为活动度中等情况;5~9分为活动较轻微;0~4分为病情基本无活动类患者。采用魏式法检测ESR;采用HITACHI7600-020型全自动生化分析仪检测Hs-CRP水平;使用纳博克6500化学发光检测仪及安徽欣乐生物有限公司抗dsDNA抗体检测试剂盒(批号20230225)完成定量检测。

1.5.5 疗效评定标准 在疗程结束后,根据NYHA分级标准对纳入研究的患者进行心功能评估。评

价标准为显效,治疗后心功能等级比治疗前提高2级或者能够达到心功能Ⅰ级,心脏相关症状、体征评分<8分;有效,心功能提高1级但未达到心功能Ⅰ级标准,临床症状、体征评分为8~16分,各项检查结果有所改善;无效,心功能未见改善或恶化,心脏相关症状、体征评分为16~24分。

1.5.6 安全性评价 观察患者是否出现胃肠道症状,如恶心、呕吐等;或有其他不适,如头晕头痛等;监测患者肝肾功能,如谷氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐等;比较两组临床不适的发生率。

1.6 统计学方法 研究数据分析采用SPSS 25.0进行,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,对于符合正态性的数据,组间比较使用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料用频数(%)表示,采用 χ^2 检验比较疗效指标,检验水平为0.05, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心脏形态、功能指标比较

研究结果显示,与本组治疗前比较,对照组患者LVDd、LVPWTd、BNP指标明显降低,E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS指标明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者LADd、LVDd、LVPWTd、A峰、BNP指标明显降低($P<0.05$),E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS指标明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者LADd、LVDd、LVPWTd、A峰、BNP指标明显降低,E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS指标明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后心脏相关症状、体征积分比较

研究结果显示,与本组治疗前比较,两组患者心悸、胸闷、呼吸困难、水肿等症状积分均明显降

表1 两组患者治疗前后心脏形态、功能指标比较($\bar{x}\pm s, n=31$)

Table 1 Comparison of cardiac morphology and function indexes between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=31$)

组别	时间	LADd/mm	LVDd/mm	LVPWTd/mm	E峰/ $m\cdot s^{-1}$	A峰/ $m\cdot s^{-1}$
对照组	治疗前	33.23±1.59	49.41±2.02	11.52±1.06	0.81±0.22	0.79±0.20
	治疗后	32.74±1.61	48.61±2.01 ¹⁾	10.61±1.05 ¹⁾	1.22±0.62 ¹⁾	0.77±0.15
观察组	治疗前	32.94±1.50	49.48±1.96	11.61±0.91	0.77±0.18	0.81±0.24
	治疗后	31.55±1.50 ^{1,2)}	47.52±1.84 ^{1,2)}	10.71±0.94 ^{1,2)}	1.57±0.61 ^{1,2)}	0.63±0.11 ^{1,2)}
组别	时间	E/A	SV/mL	LVEF/%	LVFS/%	BNP/ $ng\cdot L^{-1}$
对照组	治疗前	1.16±0.58	62.26±8.21	58.42±6.16	30.61±5.27	510.50±109.64
	治疗后	1.59±0.72 ¹⁾	65.23±8.07 ¹⁾	62.32±6.37 ¹⁾	30.39±5.23 ¹⁾	225.74±65.36 ¹⁾
观察组	治疗前	1.01±0.31	62.13±8.31	58.29±6.18	36.65±3.73	507.81±116.12
	治疗后	2.58±1.19 ^{1,2)}	69.77±7.77 ^{1,2)}	67.58±6.24 ^{1,2)}	39.94±3.51 ^{1,2)}	151.42±66.51 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表2-表4同)

低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者心悸、胸闷、呼吸困难、水肿等

症状积分明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后心脏相关症状、体征积分比较 ($\bar{x}\pm s, n=31$)

Table 2 Comparison of scores of heart-related symptoms and signs between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=31$)分

组别	时间	心悸	胸闷	呼吸困难	水肿
对照组	治疗前	3.55±2.17	3.81±2.02	3.42±2.01	3.42±2.32
	治疗后	2.52±2.13 ¹⁾	2.45±1.45 ¹⁾	2.58±2.01 ¹⁾	2.32±2.13 ¹⁾
观察组	治疗前	3.23±1.43	3.68±1.94	3.29±1.83	3.42±1.88
	治疗后	1.48±1.46 ^{1,2)}	1.68±1.38 ^{1,2)}	1.74±1.34 ^{1,2)}	1.42±1.28 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗前后血管损害相关指标比较 研究结果显示,与本组治疗前比较,对照组患者ET-1、VEGF、Hcy水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),观察组患者NO、ET-1、VEGF、Hcy水平

明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者NO、ET-1、VEGF、Hcy水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后血管损害相关指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=31$)

Table 3 Comparison of vascular damage related indexes between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=31$)

组别	时间	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	VEGF/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	Hcy/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	0.33±0.19	71.56±17.87	420.70±196.17	20.51±5.57
	治疗后	0.37±0.12	55.63±15.36 ¹⁾	113.24±58.11 ¹⁾	14.23±2.32 ¹⁾
观察组	治疗前	0.32±0.15	70.42±18.12	410.16±163.29	20.32±5.34
	治疗后	0.46±0.21 ^{1,2)}	45.75±15.36 ^{1,2)}	81.16±31.47 ^{1,2)}	10.17±2.45 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后炎症指标、SLEDAI评分比较 研究结果显示,与本组治疗前比较,两组患者ESR、Hs-CRP、ds-DNA、SLEDAI水平均明显降低,

差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者ESR、Hs-CRP、ds-DNA、SLEDAI水平降低更加明显($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后炎症指标、SLEDAI评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=31$)

Table 4 Comparison of inflammation index and SLEDAI score between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=31$)

组别	时间	ESR/ $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$	Hs-CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	抗dsDNA抗体/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	SLEDAI/分
对照组	治疗前	56.65±21.41	25.21±5.66	158.62±70.48	10.29±4.49
	治疗后	35.00±17.50 ¹⁾	19.52±3.89 ¹⁾	120.76±43.69 ¹⁾	6.39±2.43 ¹⁾
观察组	治疗前	52.48±17.83	24.67±6.03	150.27±67.56	9.55±3.84
	治疗后	27.03±9.93 ^{1,2)}	11.27±3.96 ^{1,2)}	97.61±37.24 ^{1,2)}	4.48±1.91 ^{1,2)}

2.5 两组患者临床疗效观察比较 研究结果显示,对照组患者总有效率为67.74%(21/31),观察组患者总有效率为87.09%(27/31),观察组患者总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.203, P<0.05$)。见表5。

2.6 两组不良反应发生情况 观察组有1例患者自诉胃肠道症状,恶心、呕吐,对照组有2例患者出现临床不适,1例出现丙氨酸氨基转移酶升高,另1例则是头晕头痛。两组临床不适发生率相比较并无统计学意义。

表5 两组患者临床疗效比较

Table 5 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients

组别	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
观察组	17(54.84)	10(32.25)	4(12.90)	87.09 ¹⁾
对照组	8(25.81)	13(41.93)	10(32.25)	67.74

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

3 讨论

SLE是一种具有复发缓解性自身免疫病程的疾病,几乎可以影响身体的任何器官。其特征是自身抗体的产生、免疫复合物的形成和自身抗体的沉

积,导致全身炎症和组织损伤^[17]。SLE患者因心血管疾病导致的死亡被认为发生在2个高峰,确诊SLE最初3年内与疾病活动度及其不良后果有关,而4~20年内主要与心脏损伤、动脉粥样硬化有关,临床常见心悸、胸闷、呼吸困难、下肢水肿等表现^[18-19]。目前医学对SLE心功能受损的治疗仍以糖皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂等为主,但长期使用上述药物耗气伤阴,并伴随诸多不良反应,例如加重或诱发感染、代谢紊乱、骨质疏松、血脂升高、眼底视野损伤等。临床研究表明中医药在治疗SLE心功能损伤方面取得较好的疗效。因此,在临床中采用中西医结合治疗SLE心功能损伤具有良好的前景。

中医理论体系尚无与SLE相匹配的疾病名称,根据历代医书对“蝴蝶斑”“日晒疮”“阴阳毒”等的描述与其症状大致符合。SLE的发生本质上是因先天禀赋不足,复外感六淫之邪所致,SLE在疾病的不同发展阶段均伴有脾肾亏虚证候,因此认为“禀赋不足,脾肾两虚”是SLE的基础病机,侵心者则以心之气阴两虚为主,热毒、瘀血、痰饮为标,临床各证型多相兼为患,虚实夹杂,具体治疗当“损有余,补不足”,即使在急性发作期,也应兼顾本虚,主张顾护气阴。因气为心之用,心气充足才可化血充斥四肢百骸,濡养心脉。而SLE患者又可出现高热或长期低热,易耗气伤津,因此益气养阴可贯穿治疗全程,本次研究主要选取病程较长,气阴两虚的患者,结果表明芪黄健脾滋肾颗粒治疗SLE心功能受损的患者具有一定的疗效。纵观本方,补中有泻,以黄芪为君药,用以补益心气、生津养血、利水消肿;熟地黄养血滋阴、滋肾填精,与黄芪合用气阴双补,共为君药;茯苓健脾宁心利水,引邪下行为臣药,助君药补益心气,滋养心血;佐以覆盆子、菟丝子滋肾填精,使化血有源,如《类经·藏象类·藏象》张介宾所述:“精足则血足而发盛。”白术、山药健脾养胃,脾胃为气血生化之源,化生气血滋养心脏;最后以甘草调和诸药,减少药物不良反应,同时补益脾胃,全方共奏益气养阴,宁心健脾滋肾之效,从脾肾两脏出发,养先天、补后天,从而改善SLE患者的临床症状,提高人体免疫功能,以达到治疗疾病的目的。现代科学研究显示,黄芪中的活性成分黄芪苷和黄芪甙能够提高心肌收缩力和心输出量,从而改善心脏的代谢和功能,促进心肌细胞再生。对于降低心血管疾病风险、促进血管内皮细胞的修复具有重要的作用^[20]。茯苓中的活性成分茯苓酚能够降低体

内的血压、血脂、多糖等成分具有明显的抗氧化和抗炎作用,从而减少血管壁的氧化损伤^[21]。白术、山药中的活性成分可以扩张血管,促进血液循环,提高机体对缺氧的适应能力,抑制心肌细胞的坏死和凋亡,从而改善心脏功能,减轻心脏疾病的发生率^[22-23]。熟地黄具有升高人体血三系数值、改善人体免疫、抗炎之效,减少炎性细胞的浸润和活化,从而减缓心血管疾病的发展进程^[24]。三子(覆盆子、金樱子、菟丝子)均可降压降脂、抗氧化,另外,覆盆子、金樱子还具有抗血栓形成的作用,从而降低心血管疾病发生的风险。

有研究发现,SLE患者体内产生的自身抗体会与自身抗原结合,形成免疫复合物。这些复合物沉积在循环系统中,释放出多种细胞因子,引起免疫炎症反应。进而导致患者心功能受损,出现心脏的血管、心肌细胞、心包、瓣膜、传导系统等受损和病变^[25]。其损害程度与疾病活动度(SLEDAI评分)、动脉粥样硬化因子(NO、ET-1)密切相关。本研究发现观察组NO水平较对照组升高,ET-1较对照降低,均具有统计学意义。且SLE本身使用糖皮质激素治疗也会导致SLE患者的心血管损伤危险因素(如血脂升高、血压异常、糖代谢失调、肥胖等)明显升高,造成患者体内氧化失衡、慢性炎症反应、血管内皮功能障碍等,共同促进了动脉粥样硬化的发生和发展。SLE心脏受累时常见的瓣膜异常表现是反流,较少出现瓣膜的狭窄、脱垂或增厚,二尖瓣受累最常见,次为主动脉瓣^[26],心电图表现为心脏节律和传导异常。心脏彩超检查可发现心房或心室扩大、心肌肥厚、室壁运动异常或心脏收缩、舒张功能障碍,其中全心功能减退强烈支持心肌损害。SLE疾病是早发和高发冠状动脉疾病的独立危险因素,缺血性ST-T改变与冠状动脉受累有关^[27-28]。与狼疮持续时间、疾病活动度、ds-DNA抗体相关。心肌受损,表现为左心室顺应性减退,等容舒张时间延长,LVEF、舒张功能下降,E峰下降,舒张晚期左房收缩加强以补偿左室充盈量,A峰增大,E/A<1。超声心动图检查有助于心肌受损伴随的功能障碍和室壁增厚,可检测到LVFS顺应性降低,本研究结果显示治疗后观察组ds-DNA、SLEDAI评分、LADd、LVDd、LVPWTd、A峰、E峰、E/A、SV、LVEF、LVFS与对照组相比均有统计学差异。血管内皮生长因子是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,具有诱导内皮细胞迁移和增殖、增加血管通透性、调节血栓形成等重要作用。研究显示VEGF可通过

促进单核细胞趋化及斑块新生血管形成诱导动脉粥样硬化^[29]。Hcy是一种含硫氨基酸,可通过多种途径促进血管内皮损伤^[30]。有研究认为,脑钠肽(BNP)是一种含有32个氨基酸的肽,由心肌细胞合成分泌,能通过肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统实现对血压、血容量及水、钠的调控,减轻心脏前后负荷,BNP水平的异常升高在心室功能及血管损伤预测方面具有一定价值^[31-32]。对评估SLE引起的心脏损害、指导临床治疗、及判断疗效,具有重要的临床意义。此次研究结果显示治疗后观察组VEGF、BNP、Hcy水平与对照组相比差异均有统计学意义。

本研究发现,芪黄健脾滋肾颗粒与HCQ、MP联合口服对SLE合并心血管损害的治疗包括证候积分、疾病活动度、心血管损害、炎症指标等方面改善的作用优于纯西药观察组。尤其在心血管损害指标的改善上,此方从“先后天之本”入手,养心滋肾,健脾养阴,改善人体循环。在治疗过程中,SLE患者长期使用激素及抗疟药可出现一定的不良反应,辨证地配合上述养心滋肾,健脾养阴的中药复方不仅可以强化激素的疗效,还可以减轻西药产生的不良反应的发生,通过整体调节,改善患者临床症状(气阴两虚)、调节机体免疫、巩固疗效、减少疾病复发、降低激素使用剂量等。综上所述,采用芪黄健脾滋肾颗粒联合硫酸羟氯喹片与甲泼尼龙片治疗本病疗效显著,充分体现了中医药特色及优势,具有良好的临床应用价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] MAVROGENI S, KOUTSOGEORGOPOULOU L, DIMITROULAS T, et al. Combined brain/heart magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16(3): 178-186.
- [2] JHA S B, RIVERA A P, FLORES MONAR G V, et al. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease[J]. *Cureus*, 14(2): e22027.
- [3] TSELIOS K, UROWITZ M B. Cardiovascular and pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2017, 13(3): 206-218.
- [4] YAFASOVA A, FOSBØL E L, SCHOU M, et al. Long-term cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(14):

1717-1727.

- [5] 陈凯,李正富,范永升. 范永升诊治系统性红斑狼疮心脏受累学术经验探析[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4): 2082-2085.
- [6] 杨科朋,张喜召,王新昌,等. 冠心宁方联合常规西药对系统性红斑狼疮患者左心功能的影响[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(4): 112-115.
- [7] LI Y, TAKEMURA G, OKADA H, et al. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 71(4): 684-694.
- [8] 李明,尚双双,李云飞,等. 芪黄健脾滋肾颗粒治疗脾肾亏虚型系统性红斑狼疮的临床疗效观察[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(2): 370-373.
- [9] 杨小静,黄传兵,刘轶菲. 健脾滋肾法对系统性红斑狼疮的疗效及患者生活质量的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(1): 77-81.
- [10] 刘思娣,黄传兵,石周珍,等. 健脾滋肾法对脾肾两虚型SLE疾病活动影响的研究[J]. *江西中医药大学学报*, 2020, 32(1): 35-39.
- [11] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 71(9): 1400-1412.
- [12] 路志正,焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:490-497.
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:20.
- [14] 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,2002:110-123.
- [15] GLADMAN D D, IBÁÑEZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [16] GLADMAN D D, UROWITZ M B, KAGAL A, et al. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(2): 377-379.
- [17] GUSTAFSSON J T, SVENUNGSSON E. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(2): 67-76.
- [18] SYMMONS D P, GABRIEL S E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(7): 399-408.
- [19] THOMAS G N, TAM L S, TOMLINSON B, et al. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A review of the causes and

- possible prevention [J]. Hong Kong Med J, 2002, 8 (1):26-32.
- [20] 王传来. 心血管疾病中应用中药黄芪治疗的临床药理作用[J]. 婚育与健康, 2023, 29(1):64-66.
- [21] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. J Adv Res, 2021, 34:43-63.
- [22] 闫梦晗, 李晓, 姜月华. 半夏白术天麻汤的临床应用及药理研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14):2265-2268.
- [23] JIN Y, LIU K, PENG J, et al. Rhizoma Dioscoreae Nipponicae polysaccharides protect HUVECs from H₂O₂-induced injury by regulating PPAR γ factor and the NADPH oxidase/ROS-NF- κ B signal pathway[J]. Toxicol Lett, 2015, 232(1):149-158.
- [24] 李发胜, 徐恒瑰, 李明阳, 等. 熟地多糖提取物对小鼠免疫活性影响[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(9):1109-1110.
- [25] BULEU F, SIRBU E, CARABA A, et al. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(6):249.
- [26] ASHRAFI R, GARG P, MCKAY E, et al. Aggressive cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: A case report and a comprehensive literature review [J]. Cardiol Res Pract, 2011, 2011:578390.
- [27] ESDAILE J M, ABRAHAMOWICZ M, GRODZICKY T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(10):2331-2337.
- [28] AL-ZAITI S S, KOZIK T M, PELTER M M, et al. Global ST-T wave changes: Ischemic vs nonischemic [J]. Am J Crit Care, 2017, 26(5):425-426.
- [29] MAZIDI M, REZAIE P, KENGNE A P, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? [J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11 (Suppl 1):S61-S64.
- [30] ZHANG M, LI F, WANG X, et al. MiR-145 alleviates Hcy-induced VSMC proliferation, migration, and phenotypic switch through repression of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Histochem Cell Biol, 2020, 153 (5):357-366.
- [31] 吴锐, 肖长水, 陈山. CRP、ESR、CKMB 和 BNP 联合检测评估川崎病患儿合并冠脉病变的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4):594-597, 601.
- [32] SHAO K, YUAN F, CHEN F, et al. Assessing myocardial involvement in systemic lupus erythematosus patients without cardiovascular symptoms by Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging: A correlation study on NT-proBNP [J]. Curr Med Imaging, 2023, 19(10):1124-1132.

[责任编辑 王鑫]