

本文引用:张玉兰,李琴,王福祖,张文广,周春言,李积军.泻心汤联合小剂量沙利度胺对白塞病口腔黏膜病变患者的疗效及安全性分析[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1179-1183.

泻心汤联合小剂量沙利度胺对白塞病口腔黏膜病变患者的疗效及安全性分析

张玉兰,李琴,王福祖,张文广,周春言,李积军*
(青海省中医院风湿科,青海 西宁 810000)

〔摘要〕 **目的** 探讨泻心汤联合小剂量沙利度胺对白塞病口腔黏膜病变患者的疗效及安全性。**方法** 选择2014年1月至2017年12月本院接诊的白塞病口腔黏膜病变患者80例进行研究。采用随机数字表法将患者分为两组,每组各40例。对照组给予沙利度胺片4片/晚,待口腔溃疡愈合后降至1~2片/晚,观察组采用沙利度胺2片/晚基础上加以泻心汤加减,早晚各服1次,待溃疡痊愈后沙利度胺减至1片/晚,最终控制在1片/晚,3次/周。两组均以3个月为1个疗程。对比两组患者疗效、溃疡发作频次、溃疡总间歇时间、血清炎症因子、血沉、免疫功能、安全性指标。**结果** 观察组缓解率为95.0%,明显高于对照组的80.0%($P<0.05$)。两组患者治疗后各炎症因子与免疫功能指标均明显下降($P<0.05$),但除IgG两组差异无统计学意义($P>0.05$),其他各炎症因子及免疫功能指标干预后观察组水平均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者溃疡发生次数均明显下降($P<0.05$),但两组差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者溃疡总间歇时间明显延长($P<0.05$),但观察组延长更为明显($P<0.05$)。对照组不良反应发生率为20.0%,明显高于观察组的5.0%($P<0.05$)。**结论** 泻心汤联合小剂量沙利度胺较单独使用沙利度胺治疗白塞病可明显提高疗效,延长溃疡总间歇时间,其机制可能与改善免疫、降低炎症因子水平有关,还可降低不良反应的发生率。

〔关键词〕 白塞病;口腔黏膜;泻心汤;沙利度胺

〔中图分类号〕R256.39

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.10.020

Analysis of Efficacy and Safety of Xiexin Decoction Combined with Low-Dose Thalidomide in Behcet's Disease Patients with Oral Mucosal Lesions

ZHANG Yulan, LI Qin, WANG Fuzu, ZHANG Wenguang, ZHOU Chunyan, LI Jijun*

(Department of Rheumatism, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining, Qinghai 810000, China)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the safety and efficacy of Xiexin Decoction combined with low-dose thalidomide in Behcet's disease patients with oral mucosal lesions. **Methods** A total of 80 patients with oral Behcet's disease admitted to our hospital from January 2014 to December 2017 were selected for study. Patients were divided into two groups using a random number table method, with 40 cases in each group. In the control group, thalidomide tablets were given 4 tablets every night. After the oral ulcers healed, they were taken 1-2 tablets every night. The patients in the observation group were additionally given Xiexin Decoction once every morning and evening on the basis of 2 tablets of thalidomide every night, and after recovery of ulcer, the dosage of thalidomide was reduced to one tablet every night, three times every week. The course of the two groups was for three months. The efficacy, the frequency of ulcers, total ulcer duration, serum inflammatory factors,

〔收稿日期〕2018-04-25

〔基金项目〕青海省卫生和计划生育科研项目(2017-wjzdx-42)。

〔作者简介〕张玉兰,女,本科,主治医师,主要从事中西医结合风湿免疫研究。

〔通讯作者〕*李积军,男,本科,主任医师,E-mail:zhrngjea276@163.com。

ESR, immune function, and safety indicators of the two groups of patients were compared. **Results** The remission rate of the observation group was 95.00%, which was significantly higher than that in the control group (80.00%) ($P < 0.05$). The inflammatory factors and immune function of the two groups decreased significantly after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups except IgG intervention ($P > 0.05$). The levels of other inflammatory factors and immune function after intervention in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The frequency of ulcers in both groups decreased significantly after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the total duration of ulceration was significantly prolonged ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was 20.00%, which was significantly higher than the 5.00% in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Xiexin Decoction and low-dose thalidomide can significantly improve the efficacy of treatment of Behcet's disease and prolong the total intermittent time compared with thalidomide alone. Its mechanism may be related to the improvement of immunity and the reduction of inflammatory factors, and it can also reduce adverse reactions.

[**Keywords**] Behcet's disease; oral mucosa; Xiexin Decoction; thalidomide

白塞病也称“贝赫切特综合征”,是一种以全身性免疫系统功能紊乱为表现的血管炎,可累及口腔、皮肤、关节肌肉、眼睛、心脏等多个脏器,主要表现为口腔及会阴部的反复溃疡及下肢结节性红斑、食管溃疡等^[1-2]。该病病因尚未完全清楚,大部分研究认为可能与遗传、感染、生活环境而导致的细胞免疫及体液免疫的失常导致嗜中性粒细胞功能亢进^[3]有关。现代医学对于该病的治疗主要采用抗炎、免疫抑制、激素、免疫调节等药物,虽然起效快,但停药后容易复发,长期用药导致不良反应发生率增加,生物制剂疗效虽较好,但治疗费用高昂大部分患者无法承受^[4]。传统医学认为白塞病属于“狐惑病”的范畴,认为该病是湿毒之气所为,属本虚标实证,主要以湿热毒结证最为常见^[5]。泻心汤出自于医圣张仲景所著的《金匱要略》,由大黄、黄连、黄芩三味药物组成,主要用于三焦积热口舌生疮、外证疮疡等,与白塞病的典型症状相一致。目前对于泻心汤联合沙利度胺治疗白塞病的报道较少,因此本文开展相关研究旨在为白塞病的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月至2017年12月本院接诊的白塞病口腔黏膜病变患者80例进行研究。纳入标准:(1)西医诊断符合《白塞病诊治指南(草案)》^[6]中白塞病的相关诊断,中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》^[7]中狐惑病的相关诊断且辨证符合湿热毒结证;(2)年龄在18岁及以上;(3)智力正常,可与医护人员进行正常交流;(4)患者已获知情同意。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)心、肝、肾等严重疾

病患者;(3)怀孕期或哺乳期妇女;(4)有药物过敏史的患者;(5)已绝经或月经紊乱的女性患者;(6)内分泌疾病的患者;(7)长期抽烟、酗酒的患者。采用随机数字表法将患者分为两组,每组各40例。其中对照组男性22例,女性18例;年龄25~63(38.75 ± 12.83)岁;病程1~7(3.15 ± 2.08)年。观察组男性19例,女性21例;年龄22~61(37.10 ± 12.07)岁;病程1~6(2.85 ± 2.29)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

用药前向女性患者说明沙利度胺具有强烈的致畸作用,在用药过程中应采取避孕措施。对照组给予沙利度胺片(常州制药厂有限公司生产,批准文号:国药准字H32026129,规格25 mg/片),4片/晚,待口腔溃疡愈合后降至1~2片/晚。观察组则给予沙利度胺2片/晚加以泻心汤加减治疗,基本方:大黄10 g,黄芩、黄连各5 g。下肢结节红斑者加以猫爪草15 g,连翘12 g;五心烦热者加知母12 g,黄柏6 g;口腔溃疡者加以红藤30 g,苦参15 g。以上药物加水800 mL,煎至约250 mL,早晚各服1次,待溃疡痊愈后沙利度胺减至1片/晚,最终控制在1片/晚,3次/周。两组均以3个月为1个疗程。

1.3 观察指标

对比两组患者疗效、溃疡发作频次、溃疡总间歇时间、血清炎症因子、血沉、免疫功能、安全性指标。(1)疗效评价标准 完全缓解:患者口腔溃疡、外阴溃疡完全愈合,实验室各指标恢复正常;部分缓解:口腔及外阴溃疡部分愈合,或新发溃疡次数较治疗前下降50%以上;无缓解:用药患者症状无明显改善,新发溃疡次数仍未减少。(2)临床观察指标:

溃疡发作频次与溃疡总间歇时间为治疗周期内口腔溃疡的发作频次及间隔时间。(3)实验室指标:在治疗前及疗程结束后抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,对炎症因子指标 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8,免疫功能指标 IgA、IgG、IgM 和血沉进行检测。(4)安全性指标:治疗期间对患者肝肾功能、血常规、尿常规、大便常规进行检测,并记录服药过程中的不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组缓解率为 95.0%,明显高于对照组的 80.0% ($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.2 两组患者实验室疗效指标比较

两组患者治疗前各炎症因子与免疫功能指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组患者治疗后各炎症因子与免疫功能指标均明显下降 ($P < 0.05$),且

表 1 两组患者疗效对比 [例(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	无缓解	缓解率
观察组	40	26(65.0)	12(30.0)	2(5.0)	38(95.0)
对照组	40	22(55.0)	10(25.0)	8(20.0)	32(80.0)
χ^2 值					4.114
<i>P</i> 值					0.043

观察组除 IgG 外,其他各炎症因子及免疫功能指标均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结果见表 2-3。

2.3 两组临床观察指标比较

治疗前两组患者溃疡发生次数及溃疡总间歇时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后两组患者溃疡发生次数均明显下降 ($P < 0.05$),但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后两组患者溃疡总间歇时间明显延长 ($P < 0.05$),但观察组延长更为明显 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

2.4 安全性评价指标

两组患者治疗后肝肾功能、三大常规等实验室安全指标均未出现具有临床意义的改变。对照组共发生疑似不良反应 8 例,包括:手麻 6 例、嗜睡 1 例、口干及皮肤干燥 1 例;观察组疑似不良反应 2 例,包

表 2 两组血清炎症因子对比

($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别		CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
观察组	治疗前	25.31±8.19	41.02±11.62	291.03±31.94	392.27±83.85
	治疗后	12.17±4.26	19.27±9.05	103.75±32.70	106.51±57.24
	<i>t</i> 值	5.914	6.283	4.125	8.719
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	26.03±9.36	40.81±9.73	285.73±29.51	384.05±76.19
	治疗后	17.29±9.22	27.83±8.11	201.75±19.28	251.94±42.08
	<i>t</i> 值	3.285	4.104	2.715	3.911
	<i>P</i> 值	0.003	0.000	0.031	0.001
治疗后组间对比 <i>t</i> 值		-2.720	-3.182	-3.528	4.017
治疗后组间对比 <i>P</i> 值		0.030	0.009	0.005	0.000

表 3 两组患者免疫功能指标及血沉对比

($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别		IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	血沉/(mm·h ⁻¹)
观察组	治疗前	3.20±1.35	1.64±0.75	14.08±3.19	29.08±3.28
	治疗后	2.08±1.32	0.91±0.32	9.75±2.68	18.37±2.71
	<i>t</i> 值	3.718	4.109	5.117	3.881
	<i>P</i> 值	0.008	0.000	0.000	0.009
对照组	治疗前	3.11±1.29	1.71±0.81	13.92±2.85	27.81±3.49
	治疗后	2.58±0.97	1.48±0.27	10.38±3.06	22.61±3.15
	<i>t</i> 值	2.919	3.314	2.823	2.915
	<i>P</i> 值	0.010	0.006	0.020	0.010
治疗后组间对比 <i>t</i> 值		-2.613	-2.792	-1.904	-2.572
治疗后组间对比 <i>P</i> 值		0.035	0.029	0.298	0.043

表4 两组临床观察指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	溃疡发作频次/次		溃疡总间歇时间/d	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	3.21±1.39	1.15±0.85*	42.29±13.92	67.16±9.84*
对照组	40	3.10±1.32	1.06±0.97*	41.63±12.04	54.79±8.13*
t 值		1.911	1.758	2.253	4.039
P 值		0.215	0.309	0.109	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

括:腹泻2例。对照组不良反应发生率为20.0%(8/40),明显高于观察组的5.0%(2/40)($\chi^2=4.114, P=0.043$)

3 讨论

白塞病在口腔、生殖器、皮肤和眼部的特征较为明显,其中以反复性的口腔溃疡最为常见。沙利度胺也叫反应停,是一个争议性较强的药物,其最初作为防止妊娠呕吐的药物效果良好,但在其使用后欧洲出现了几千例的“海豹胎”,因此被停用。后经研究发现该药物可选择性抑制TNF- α 的表达,下调T细胞表面抗原,具有较强的体外淋巴细胞增殖抑制作用^[8-9]。自从1998年土耳其学者首次在一项双盲研究中发现沙利度胺对白塞病黏膜病变有肯定的疗效,可显著降低其复发率,同时对外阴溃疡也有确切的疗效以来,国内外学者进行了大量的研究均证实该药物对于口腔溃疡疗效确切,但其作用确切机制尚未完全阐释^[10]。传统医学认为该病属于狐惑病的范畴,在《金匱要略》中对狐惑病的描述为:该病状如伤寒、默默欲眠,目不得闭、蚀于喉为惑,蚀于阴为狐,与白塞病的临床表现极为相似,中医学认为该病主要是因感染虫毒湿热内结,日久不化所致,辨证主要以湿热毒结症为主^[11]。泻心汤常用于治疗湿热毒结症,其大黄、黄芩、黄连三味药物组成体现了仲景用药之精炼,原用于火热之邪结于中焦,胃气不和所引起的“火痞”,随着医学的不断发展被广泛运用于口腔黏膜病、功能性消化不良、化疗后遗症、胃食管反流性咽喉炎等疾病^[12]。并通过现代制剂技术以泻心汤为蓝本开发出了一清片、一清胶囊、三黄片、三黄胶囊等一系列的成方制剂。

本研究结果显示,观察组缓解率为95.0%,明显高于对照组的80.0%($P<0.05$),与相关研究结果相一致^[13]。虽然沙利度胺一度因“反应停事件”而撤出市场,后经药理学研究发现其药理作用除镇静、镇吐外,对皮肤病、风湿性疾病及癌症具有确切的疗效。

研究显示沙利度胺对于麻风病性红斑结节、HIV感染所致口腔黏膜溃疡及白塞病所致口腔溃疡均有显著的疗效。观察组在沙利度胺的基础上联合泻心汤使得患者的口腔黏膜病得到迅速控制,分析原因传统医学认为口腔黏膜病变病机的关键在于“火”,因此治疗上应注意清热泻火、凉血解毒。泻心汤中君药大黄,具有清热解毒、荡涤肠胃的作用,因其作用峻猛而被称为将军,加以黄连、黄芩清肺胃或加强对中上焦火热之邪的治疗。两组患者治疗后各炎症因子及免疫功能指标均明显下降($P<0.05$),但除IgG干预两组无显著性差异($P>0.05$),其他各炎症因子及免疫功能指标干预后观察组水平均明显低于对照组($P<0.05$)。分析原因:沙利度胺对于免疫功能具有双向调节的作用,同时其还可以选择性地抑制体内TNF- α 等炎症因子的释放、降低单核细胞核多核白细胞易感性及吞噬作用从而达到抗炎的目的。而观察组加以泻心汤,大量的研究证实大黄、黄连、黄芩具有广谱的抑菌、抗病毒的作用,病原微生物感染是其中的一个重要病因,感染后因T淋巴细胞被激活释放发炎介质导致出现口腔黏膜损伤的一系列病变^[14]。另外白塞病是血管炎的一种,在其病变部位有显著的中性粒细胞的浸润,产生大量的炎症因子而导致血管炎的加重,药理学研究发现泻心汤小鼠灌胃后可在其血液中检测到黄芩苷、大黄酸、小檗碱等活性成分,而上述成分被证实有抑制NO、TNF- α 等多种炎症因子的作用,同时上述成分还具有调节免疫、抗氧化、抗血栓等作用,从而使患者的免疫功能指标恢复至正常,延长溃疡总间歇时间^[15]。不良反应方面,对照组不良反应发生率明显高于观察组,与相关研究结果相一致^[16]。对照组不良反应中6例患者出现手麻,分析原因可能与沙利度胺的神经毒副作用有关。文献报道^[17]显示沙利度胺的神经毒性与其每日剂量有关,观察组的患者因用药剂量少,加上后期减量至每周仅服药3次,所以未出现手麻,对照组患者在出现手麻后采用减量或停药的方法均得到控制。观察组有2例患者出现腹泻,分析原因可能与方中泻下作用较强的大黄用量较大有关,但同时泻下也是大黄清热泻火“釜底抽薪”作用的体现,在适当减少大黄用量后腹泻均得到控制。

综上所述,泻心汤联合小剂量沙利度胺较单独使用沙利度胺治疗白塞病可明显提高疗效,延长溃

疡总间歇时间,其机制可能与改善免疫、降低炎症因子水平有关,还可降低不良反应的发生率。

参考文献:

- [1] GÜL A. Genetics of Behcet's disease lessons learned from genome-wide association studies.[J]. *Curr opin rheumatol*, 2014, 26(1):56.
- [2] YANG S S, PARK K M, YANG J P, et al. Peripheral arterial involvement in Behcet's disease: an analysis of the results from a Korean referral center [J]. *Rheumatol int*, 2013, 33 (8): 2101-2108.
- [3] NEVES F S, SPILLER F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behcet's disease.[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4):1206-1210.
- [4] TOYONAGA T, NAKASE H, MATSUURA M, et al. Refractoriness of intestinal Behcet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical therapies—our case experience and review of the literature.[J]. *Digestion*, 2013, 88(4):217-221.
- [5] 曲环汝,奚善君,曹左媛.83例白塞病临床特征及中医证候分布的回顾性分析[J].*江苏中医药*,2016,48(5):52-54.
- [6] 李向培.白塞病诊治指南(草案)[J].*中华风湿病学杂志*.2003,7(12):762-764.
- [7] 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,1994:102-105.
- [8] YANG C, SINGH P, SINGH H, et al. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease.[J]. *Aliment Pharm Therap*, 2015, 41 (11):1079-1093.
- [9] CHEN C H, HSU H H, HU R H, et al. Long-term therapy with thalidomide in hereditary hemorrhagic telangiectasia: case report and literature review[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 52(9):1436-1440.
- [10] LIM Y K, KEATING J P, STEELE R. Successful use of thalidomide in severe gastrointestinal Behcet's disease.[J]. *Anz J Surg*, 2015, 85(6):496.
- [11] 陈永,李亚明,管剑龙.白塞病的中西医结合病理机制[J].*中国中医基础医学杂志*.2018,24(1):28-30.
- [12] 梁晋川,袁丽,谭正怀.泻心汤临床研究进展[J].*中国药房*, 2011,22(31):2965-2968.
- [13] 刘怡欣,李昕怡.沙利度胺对白塞病黏膜病变的疗效分析[J].*华西医学*.2013,28(2):192-194.
- [14] 张沁舒,田由武,夏中和.夏中和治疗白塞病口腔溃疡临床经验[J].*中华中医药杂志*.2016,31(12):5109-5111.
- [15] 张保国,刘庆芳.甘草泻心汤药理研究与临床应用[J].*中成药*.2014,36(5):1048-1050.
- [16] ZHENG W, LI G, ZHOU M, et al. Renal involvement in Chinese patients with Behcet's disease: a report of 16 cases[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 18(8):892-897.
- [17] YONG C, YAN S, MA H F, et al. Infliximab associated with life-threatening lung infection in a patient with Behcet disease with intestinal and hematopoietic system involvement: A case report[J]. *Medicine*, 2017, 96(50):9202.

(本文编辑 马薇)