



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.017

· 临床诊治经验与教训 ·

枸杞黄颗粒治疗未分化结缔组织病的疗效观察

林文珣 宋优 刘晓晶 罗芷筠 胡慧 杜戎

[关键词] 枸杞黄颗粒; 未分化结缔组织病; 类风湿因子; 免疫球蛋白

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] B

未分化结缔组织病(UCTD)是一组具有系统性自身免疫性疾病的临床和血清学表现,但不符合特定结缔组织病(CTD)诊断标准的疾病^[1]。大多数患者表现为关节症状、干燥症状、皮疹、光过敏等一个或多个症状。随时间进展,部分患者转化为明确的CTD,包括系统性红斑狼疮、系统性硬化症等^[2]。早期治疗干预达到延缓或中止部分患者转化为CTD将很大程度减轻患者经济、心理负担。因此不断深入对UCTD的研究,拓展相应治疗手段意义重大。本研究主要比较枸杞黄颗粒与经典药物羟氯喹治疗UCTD的疗效,现总结如下。

对象与方法

1. 对象:2021年9月~2022年9月于我科门诊诊断为UCTD的患者24例,诊断标准参照国内UCTD相关标准^[3]。纳入标准:(1)就诊时具有关节症状、口干、眼干、雷诺现象等症状中的一种或多种表现;(2)伴抗核抗体(ANA)阳性、血清免疫学异常,符合UCTD活动期表现。排除标准:(1)正在参加其他药物治疗研究;(2)对治疗药物过敏;(3)精神障碍或严重心脏、肝脏、肾脏、造血系统、内分泌系统疾病。根据治疗药物不同将患者分为对照组12例和试验组12例,其中对照组男1例(8.3%),女11例(91.7%),年龄<40岁7例(58.3%),年龄≥40岁5例(41.7%),关节症状10例(83.3%),雷诺现象1例(8.3%),干燥症状0例,其他症状1例(8.3%);试验组男0例,女12例(100.0%),年龄<40岁7例(58.3%),年龄≥40岁5例(41.7%),关节症状6例(50.0%),雷诺现象3例(25.0%),干燥症状1例(8.3%),其他症状2例(16.7%)。两组患者性别、年龄、症状比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方案:对照组患者使用硫酸羟氯喹200 mg/d口服治疗;试验组患者使用枸杞黄颗粒每次2袋、每日2次口服治疗。两组患者治疗随访时间均为3个月。所有患者病情均属于轻症,故均未使用糖皮质激素治疗。

(2)疗效评估:根据治疗前后患者临床症状及血清免疫学指标变化情况判定疗效。显效:患者症状消失、ANA滴度或类

风湿因子(RF)分型(RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM)水平降至正常;有效:患者症状改善、ANA滴度或RF分型水平下降;无效:患者症状、ANA滴度及RF分型水平均无改善。总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%。

(3)观察指标:包括治疗前后患者血清免疫学指标、肝肾功能、ANA、RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM等,监测有无肝肾功能损害不良反应发生。

3. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者疗效比较:对照组显效1例,有效9例,无效2例,总有效率为83.3%;试验组显效0例,有效10例,无效2例,总有效率为83.3%。两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 两组患者治疗前后免疫学指标、肝肾功能及RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM水平比较:治疗前两组患者免疫学指标、肝肾功能及RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后对照组患者ALT水平低于同期试验组($P<0.05$),治疗后两组患者免疫学指标、其余肝功能指标、肾功能及RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者治疗前后免疫学指标、肝肾功能、RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM水平及各指标差值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者治疗前后免疫学指标、肝肾功能、RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM水平及各指标差值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1、2。

3. 药物不良反应发生情况:对照组和试验组患者均无明显肝肾功能损害。

讨论

UCTD在症状和血清学表现上与结缔组织病具有相似性。目前普遍认为UCTD是某一CTD的早期阶段^[4]。已有研究表明免疫调节异常可能在UCTD转变为自身免疫性疾病的发展阶段发挥重要作用^[5]。调节性T淋巴细胞有助于维持免疫稳态和自我耐受性、抑制免疫反应的激活,下调已建立的免疫应答^[6]。国外一项探讨UCTD患者外周T淋巴细胞亚群及调节性T淋巴细胞分布的研究结果显示,与健康人比较,UCTD患者CD4⁺、CD25⁺、叉头样转录因子3(FoxP3)⁺调节性T淋巴细胞

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81900497)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿免疫科

通讯作者:杜戎, E-mail: dudurong2003@126.com

表 1 两组患者治疗前后免疫学指标及肝肾功能比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别		例数	IgE (IU/ml)	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)	ALT (U/L)
对照组	治疗前	12	29.10 (14.30,109.10)	11.30 (9.77,14.20)	2.04 (1.59,3.12)	1.00 (0.80,1.25)	0.71 (0.63,0.91)	0.19 (0.16,0.26)	16.00 (12.00,33.00)
	治疗后	12	24.30 (8.79,109.25)	11.70 (10.50,16.00)	2.75 (1.70,3.21)	1.15 (0.84,1.25)	0.71 (0.64,0.93)	0.18 (0.14,0.26)	12.00 (9.00,23.00)
	治疗后-治疗前	12	0.24 (-29.21,5.39)	0.20 (-0.93,1.20)	0 (-0.26,0.10)	-0.03 (-0.18,0.06)	0.01 (-0.06,0.03)	-0.01 (-0.04,0.01)	3.00 (1.00,9.00)
试验组	治疗前	6	32.10 (22.00,121.73)	14.50 (12.95,17.70)	2.88 (2.19,3.08)	1.03 (0.83,1.33)	0.84 (0.79,0.88)	0.24 (0.22,0.24)	27.50 (21.75,31.75)
	治疗后	6	20.25 (16.85,97.29)	13.80 (12.60,14.00)	2.22 (2.06,2.87)	0.94 (0.78,1.12)	0.84 (0.77,0.97)	0.23 (0.21,0.27)	24.00 (17.50,29.75) ^a
	治疗前-治疗后	6	12.85 (2.36,30.09)	1.10 (-0.25,3.00)	0.28 (0.09,0.41)	0.07 (0.02,0.17)	0.01 (-0.01,0.03)	0.01 (-0.00,0.03)	1.50 (-3.00,6.75)

组别		例数	AST (U/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	总胆红素 (μmol/L)	直接胆红素 (μmol/L)	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)
对照组	治疗前	12	21.00 (13.00,30.00)	45.30 (43.50,47.10)	30.00 (28.40,32.50)	12.30 (9.90,19.20)	5.60 (4.70,7.90)	63.00 (56.70,66.30)	3.40 (2.90,4.80)
	治疗后	12	16.00 (13.00,24.00)	45.00 (42.70,46.00)	29.20 (28.20,33.60)	11.40 (9.80,17.00)	5.70 (5.10,6.70)	58.90 (55.50,62.60)	3.70 (2.80,4.70)
	治疗前-治疗后	12	3.00 (-1.00,6.00)	2.00 (-0.50,2.20)	-0.10 (-1.00,1.40)	0.10 (-3.20,2.00)	0.30 (-0.20,1.60)	3.20 (-1.70,6.10)	-0.30 (-0.70,1.00)
试验组	治疗前	6	24.50 (18.0,26.50)	44.20 (42.58,45.00)	31.30 (30.33,33.40)	11.55 (7.47,13.22)	4.25 (3.38,5.12)	54.45 (51.70,60.95)	4.00 (3.45,4.40)
	治疗后	6	21.50 (17.25,26.50)	43.65 (42.35,44.58)	29.60 (28.60,34.20)	11.30 (10.15,11.78)	4.15 (3.75,4.62)	56.40 (54.08,59.55)	3.65 (3.60,4.50)
	治疗前-治疗后	6	-2.00 (-2.75,1.75)	0.05 (-1.20,0.70)	1.55 (0.33,1.88)	-0.40 (-2.98,2.10)	-0.30 (-0.73,0.50)	-1.90 (-3.55,-1.52)	0.23 (-1.19,0.80)

注:试验组仅 6 例患者有完整的治疗前后免疫学指标及肝肾功能资料;与同期对照组比较,^a $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后 RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM 水平比较
[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别		例数	RF-IgA	RF-IgG	RF-IgM
对照组	治疗前	5	3.9 (2.0,26.8)	2.0 (2.0,33.3)	25.6 (15.4,29.1)
	治疗后	5	3.6 (2.0,28.3)	16.2 (2.0,82.6)	9.1 (8.5,18.6)
	治疗后-治疗前	5	0 (-1.5,1.9)	0 (-39.4,0)	7.0 (3.8,12.7)
试验组	治疗前	5	9.7 (4.2,31.8)	2.0 (2.0,2.0)	82.5 (35.2,84.5)
	治疗后	5	9.3 (2.0,10.3)	2.0 (2.0,2.0)	47.5 (31.6,61.5)
	治疗前-治疗后	5	0.9 (0.4,2.2)	0 (0,0)	9.8 (3.6,37.0)

注:对照组和试验组均仅 5 例患者有完整的治疗前后 RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM 资料

百分比及绝对数量均减少,血清干扰素(IFN)- γ 、IL-10 水平均显著升高,且在 CTD 患者中,IFN- γ 、IL-10 水平呈进一步升高^[7]。患者免疫紊乱的程度很可能与维持 UCTD 阶段或进展为 CTD 有关。针对 UCTD 患者,临床上一般建议采用对症治疗和免疫调节剂治疗^[8]。羟氯喹是治疗风湿性疾病的基础药物,对无禁忌证的系统性红斑狼疮患者,推荐长期使用羟氯喹作为基础治疗^[9]。类风湿关节炎及原发性干燥综合征也推荐采用羟氯喹辅助免疫调节治疗^[10-11]。但羟氯喹具有一定不良反应,

包括胃肠道功能障碍、皮肤损害、神经系统不良反应、心脏毒性及眼底病变等,其中视网膜损害几乎不可逆。UCTD 治疗病程长,长期应用羟氯喹可能增加不良反应发生概率,给患者造成严重心理、经济负担。

本研究采用槐杞黄颗粒作为免疫调节剂治疗 UCTD。槐杞黄颗粒可改善辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 免疫失衡状态,调节机体的免疫功能^[12]。已有大量研究表明槐杞黄颗粒在免疫性疾病中有确切疗效,且不良反应少。槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征可使 CD3、CD4、自然杀伤(NK)细胞、IgG、IgA、IgM 水平升高,而使 CD8 水平明显下降^[13]。在过敏性紫癜性肾炎患者中,槐杞黄颗粒能在一定程度上使 Th17 细胞数量和 IL-17 水平下调,使调节性 T 淋巴细胞表达上调,减轻患儿的肾脏损害^[14]。槐杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童系统性红斑狼疮能够有效降低患者 B 淋巴细胞数量,使血清 B 淋巴细胞激活因子(BAFF)、IL-10 水平降低,减轻免疫紊乱^[15]。槐杞黄颗粒可调节免疫性血小板减少症患儿体内淋巴细胞亚群趋向平衡状态,尤其对 T 淋巴细胞作用更明显^[16]。槐杞黄颗粒联合氯雷他定治疗变应性鼻炎可显著提升患儿细胞免疫功能,减轻炎症反应,降低复发概率^[17]。本研究通过比较羟氯喹和槐杞黄颗粒治疗 UCTD 的疗效发现,槐杞黄颗粒治疗 UCTD 的有效率与羟氯喹相当,且未出现明显肝肾不良反应。在临床上存在羟氯喹用药禁忌、不耐受等 UCTD 患者群体中,槐杞黄颗粒不失为一种可替代药物。但本研究中槐杞黄颗粒治疗组患者治疗



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.018

• 病例报告 •

核苷类药物致继发性 Fanconi 综合征、低磷性骨软化症合并 甲状旁腺激素减少一例

王玉莹 刘翠萍

[关键词] 阿德福韦酯; Fanconi 综合征; 低磷性骨软化症; 低甲状旁腺激素

[中图分类号] R575.1 [文献标识码] B

患者,男,60岁,因“肝硬化16年,左侧肋骨疼痛7年,加重1个月”于2020年7月1日就诊于山东第一医科大学第一附属医院。患者自诉近7年反复出现左侧肋骨疼痛,近1个月疼痛加重,予骨化三醇治疗,但因其依从性较差,仅在肋骨疼痛时服用,疼痛缓解便自行停药。门诊以“肝硬化、肋骨疼痛原因待查”收入我科。既往史:乙肝病史32年、肝硬化16年,9年前开始口服抗病毒药物拉米夫定,8年前加用阿德福韦酯10 mg/d。6年前曾检测甲状旁腺激素(PTH)14.75 pg/ml(15.00~65.00 pg/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同),血钙正常,轻度低磷、低尿酸,继续口服拉米夫定、阿德福韦酯。无异环磷酰胺、氨基糖甙类和雷尼替丁等药物使用史,无糖尿病、高血压及自身免疫

病病史,无重金属镉等接触史,无相关家族病史。体格检查:BP 116/73 mmHg。胸廓对称,肝病面容,肝掌阳性,胸骨无压痛,左侧第2~4肋骨压痛阳性,胸廓挤压痛阳性。实验室检查:无机磷0.58 mmol/L(0.87~1.45 mmol/L),尿酸113.0 μmol/L(202.3~416.5 μmol/L),碱性磷酸酶157.00 U/L(45.00~125.00 U/L),肌酐113.00 mol/L(59.00~104.00 μmol/L),25羟总维生素D 62.5 nmol/L(<25 nmol/L缺乏,25~75 nmol/L不足,75~250 nmol/L正常,>250 nmol/L毒症),钾、钙、镁、空腹血糖、糖化血红蛋白均在正常范围。收入院后予护肝药、拉米夫定、阿德福韦酯、骨化三醇对症治疗。2020年7月7日实验室检查结果:尿常规:尿糖(+),尿蛋白(-),24 h尿蛋白定量541.50 mg(0~120.00 mg),24 h尿葡萄糖测定55.40 mmol(0~5.00 mmol),24 h尿钠离子定量240.54 mmol(40.00~220.00 mmol),24 h尿钙离子定量18.81 mmol(2.50~7.50 mmol),24 h尿无机磷定量

作者单位:250014 济南,山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院健康管理中心(王玉莹),老年医学科(刘翠萍)
通讯作者:刘翠萍,E-mail:liucui ping0915@126.com

前后免疫球蛋白及 RF-IgA、RF-IgG、RF-IgM 水平比较差异均无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关,枸杞黄颗粒对于免疫功能的影响及机制有待进一步研究。由于本研究患者例数较少,观察时间尚短,且因许多患者未能完成所有相关检查,将来有待在更大样本患者中长期观察枸杞黄颗粒在治疗 UCTD 中的作用。

参 考 文 献

- [1] Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines [J]. RMD Open, 2018, 4(Suppl 1): e000786.
- [2] Dyball S, Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, et al. Predicting progression from undifferentiated connective tissue disease to definite connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(11): 103184.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 混合性结缔组织病诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(1): 42-44.
- [4] 沈友轩, 刘晓华. 白芍总苷对未分化结缔组织病球蛋白血症影响的临床研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(1): 39-41.
- [5] Nakken B, Bodolay E, Szodoray P. Cytokine Milieu in Undifferentiated Connective Tissue Disease: a Comprehensive Review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 49(2): 152-162.
- [6] Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, et al. The role of the T cell in autoimmune inflammation [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(Suppl 2): S4-S14.
- [7] Szodoray P, Nakken B, Barath S, et al. Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease [J]. Int Immunol,

- 2008, 20(8): 971-979.
- [8] 莫颖倩, 严青, 叶霜, 等. 未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1119-1127.
- [9] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [11] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-276.
- [12] 李微娜, 王晓雪, 郝恒瑞. 枸杞黄颗粒联合 GINA 阶梯方案治疗儿童支气管哮喘对细胞、体液免疫及炎症因子的影响 [J]. 中药材, 2022, 45(7): 1760-1764.
- [13] 唐学兵, 赵波, 黄高贵, 等. 枸杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征免疫功能的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(11): 29.
- [14] 周杜鹏, 吴小川, 王复娟, 等. 枸杞黄对紫癜性肾炎患儿 Th17/Treg 细胞免疫失衡的调节作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(5): 352-356.
- [15] 杨永昌, 刘蕾, 赵成广, 等. 枸杞黄颗粒辅助治疗儿童系统性红斑狼疮对血清 BAFF 和 IL-10 及免疫功能的影响 [J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(2): 152-156.
- [16] 杨玉瑶, 韩娟, 林鸣, 等. 枸杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效观察 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(3): 122-126.
- [17] 杨莉丽, 李吉磊, 王盼盼, 等. 枸杞黄联合氯雷他定对变应性鼻炎患儿细胞免疫功能影响 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(10): 1978-1982.

(收稿日期: 2022-11-15)

(本文编辑: 周三凤)