

編號：CCMP95-TP-025

應用丹七六味合方於全身性紅斑性狼瘡 患者以協助類固醇之遞減並預防疾病之 復發

陳忠仁

長庚大學中醫系

摘 要

全身性紅斑性狼瘡(Systemic lupus erythematosus)是一項嚴重的慢性全身性自體免疫疾病，好發於生育期的女性(15~45 歲)。雖然目前的十年存活率已提昇至 80~90%，然而本病罕能根治，絕大部份的病人常須終生治療，且大部份的病人需長期的類固醇治療。而且本病平均每兩年有一次復發之機率，因此如何能減少類固醇之用藥，並防止本病之復發，是一值得深思之課題。

目前在現代醫學裡，雖然有抗瘡藥及免疫抑制劑之應用，以協助上述問題之解決，然而效果仍是有限，而且又有一定之副作用，因此如何自傳統中醫藥裏，找尋良方，和現代醫學相配合，使其長保安康，乃是患者、家屬及醫療人員的共同夢想。

本研究群集合了免疫學、中醫學與藥學三方的專家，共同擬定了丹七六味合方，期盼本方能有效協助類固醇用量之遞減，減少全身性紅斑性狼瘡的復發。此研究為一雙盲隨機分組之對照研究，收錄輕中度(SLEDAI 2 分~12 分)之患者，區分為安慰劑組與實驗組，經治療後，評估比較類固醇之遞減量與疾病復發率。而收錄之單位共有兩處，其一為高雄長庚醫院風濕過敏免疫科(西醫窗口)，另一為高雄醫學大學中和紀念醫院中醫部(中醫窗口)。

本研究針對 502 被確定診斷為全身性紅斑性狼瘡病人，公開徵求志願者加入本研究計劃，迄今共有 58 人有意願加入研究，經過篩檢有 46 人符合收錄條件而進入研究之隨機任意雙盲分組。

迄今共有 27 名患者已完成三個月之中西合併醫療，其中併用 100%丹七六味合方之治療組有 13 名，併用 10%丹七六味合方之對照組有 14 名。

經統計分析，治療組顯示出如下趨勢：第四補體有微幅上升、抗雙鏈去氧核醣酸抗體也有微幅下降且全身性紅斑性狼瘡活性指數也呈現較大幅度之下降，對照組則有 2 名復發，同時類固醇用量也沒有增加且沒有疾病之復發。

整體而言，對於目前使用西醫治療全身性紅斑性狼瘡患者併用丹七六味合方之治療，對於病情之穩定以預防疾病之復發，具有正面之貢獻。

關鍵詞：全身性紅斑性狼瘡、類固醇、復發、丹七六味合方

Number: CCMP95-TP-025

Application of Dan-Chi-Liu-Wei Combination in SLE Patients to Taper Steroid and to Prevent Disease Flare

Chung-Jen Chen

Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a severe chronic systemic autoimmune disease predominantly involving child-bearing woman (15-45 years old). Though the ten years survival rate in SLE patients has been improved up to 80%-90%, there is rare cure. Most patients of SLE need long-term treatment of steroids and may suffer from disease flare about once every other year. Therefore, to taper the dosage of steroid and to prevent disease flare is a critical issue to date.

To date, antimalarial drugs and immunosuppressive agents have been used to resolve the above problems, but with limited effect and a lot of toxicity and complications. Therefore, we try to find a good way from traditional Chinese medicine (TCM) to help patients to get long-term health (including less steroid and less disease flare).

Our research team including Immunologists, TCM expert and Pharmacy specialist to design the Dan-Chi-Liu-Wei combination, which is expected to be beneficial to taper steroid and to decrease the disease flare of SLE.

In this randomized clinical trial, among 502 cases with SLE, 58 volunteers were screened. Then, 46 cases fulfilled criteria for study were enrolled. After 3 months of study, 4 cases were dropped out. Finally, 27 cases including 14 cases in control group and 13 cases in treatment group were analyzed.

After 3 months of integration therapy with Dan-Chi-Liu-Wei combination, there is no evident toxicity upon liver or kidney. However, there is a trend with mildly increased C4 level, decreased anti-dsDNA, decreased SLEDAI score, stable dosage of steroid in the treatment group compared to control group.

More importantly, there were two cases (14%) with disease flare in control group and none (0%) in treatment group.

Taken together, Dan-Chi Liu Wei combination is beneficial for SLE patients to have a more stable status and to be free of disease flare.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, steroid, flare, Dan-Chi-Liu-Wei combination

壹、前言

全身性紅斑性狼瘡(Systemic lupus erythematosus)是一項嚴重的慢性全身性自體免疫疾病，好發於生育期的女性(15~45 歲)。雖然目前本病的十年存活率已可提昇至 80~90%，然而本病罕能根治，絕大部份的病人常須終身治療，且其中大部份的病人仍需使用適當劑量的類固醇以控制病情；而且平均而言，大約每兩年有一次病情發作之機率，因此如何能減少類固醇之使用劑量，並減少本病之發作，乃是一個有意義之課題。

目前在現代醫學裡，雖然有抗瘡藥及免疫抑制劑之應用，可以協助類固醇之遞減及減少本病之發作，然而其效果仍有不足之處，且又有一定之副作用，因此如何自傳統中醫藥裏，找尋良方，和現代醫學相配合，使病人能達到長期穩定以及減少類固醇之用量，乃是患者、家屬及醫療人員一致的梦想。

貳、材料與方法

此研究為一雙盲隨機分組之對照研究，首先評估病人，而後篩檢病人，篩檢合格後才能收錄，進入隨機分組。

一、病人：

(一)收錄標準

1. 符合美國風濕病學會制定之 1997 SLE 分類標準 4 項以上者(表一)
2. 狼瘡之活性在輕度至中度之間，以 SLEDAI 計分法[8]在 $\geq 2 \sim \leq 12$ 之間(表二)
3. 類固醇 prednisolone 使用之劑量每天在 20mg 以下者

(二)排除標準

1. 懷孕
2. ≤ 18 歲
3. ≥ 60 歲
4. 腎功能不全($\text{CRTN} \geq 1.4$)

二、病人之分組與收案：

(一)收錄病人，依照亂數表予以隨機分組(實驗組與對照組)

(二)實驗組給予併用丹七六味合方 6 個月

對照組給予併用 10%之丹七六味合方 6 個月

說明：因 10%之丹七六味合方未達治療之有效濃度，且保有中藥之口感。

(三)收案分兩處，西醫窗口在高雄長庚風濕免疫科門診，中醫窗口在高雄醫附設醫院中醫部門診。經上述評估符合上述收錄標準者領取西藥時後，同時給予中藥，中藥之給予由藥局依處方簽核發

三、免疫指標評估：在服藥前一週內及服藥第三個月及服藥第 6 個月，抽血測定 CBC, ESR, C3, C4, antids-DNA 及 urine routine 及 BUN、CRTN、AST、ALT。

四、SLEDAI 評估：在服藥前一週內及服藥第三個月，第六個月依檢驗指標和臨床表現，計算 SLEDAI Score。

五、Disease flare (疾病復發)之判定：SLEDAI score 增加超過 3 分以上，即判定為疾病發作[9]

六、藥品丹七六味合方：

本研究所擬之丹七六味合方，乃依古有之丹七散與六味地黃丸兩

者相配合，取其效用相輔相成，以達滋養肝、脾、腎，並兼活血化瘀之功。因為過去吾等之觀察，發現 70% 以上的病人，皆有中醫辨證之肝、腎虛損之情形，且半數以上皆有瘀血之症，此與現代醫學所見 SLE 病人常有 HPA Axis 之功能不足，並常合併抗磷酯抗體及心血管硬化 [10,11] 是相吻合的。

劑型說明：

(一) 六味地黃丸劑型：濃縮細粒劑

出自宋朝錢乙，由熟地黃、牡丹皮、山茱萸、茯苓、山藥、蜂蜜、澤瀉製成，本研究治療組使用每次 2.7g，每天三次。

(二) 丹七散(複方丹參片)劑型：丸劑

由丹參、三七、冰片、聚乙二醇製成，每丸 25mg，每次 5 丸，每天三次。

(三) 藥品保存：由藥局保存於室溫中

七、副作用評估：

下列副作用納入紀錄分析：

1. 過敏反應
2. 腹脹
3. 腹痛
4. 便秘
5. 腹瀉
6. 水腫
7. 頭痛
8. 肝功能異常
9. 腎功能異常
10. 血液學異常

八、統計分析：以 SPSS software 11.5 分析，由統計專家負責分析。

參、結果

成果預估

一、病人

針對 502 公開徵求志願者，其中有 58 人有意願而接受篩檢測試，而後有 46 人符合收錄條件而進入研究（表一）。在進入研究的病人，依亂數表予以隨機分組，迄今有 4 名退出研究，有 42 名仍繼續參與研究，其中服藥滿 3 個月以上有 27 名。

二、藥物不良反應

在治療組與對照組中，並未發現明顯之藥物不良反應。

三、肝腎之安全性

不論是治療組或對照組，在 0 個月和 3 個月之肝功能或腎功能皆無明顯變化，顯示丹七六味合方之安全性（表二、表三）。

四、全身性紅斑性狼瘡之疾病活動度指標(SLEDAI)，在對照組中 SLEDAI 由 3.71 ± 2.46 改善至 3.43 ± 1.83 ；然而治療組則有更明顯之改善 SLEDAI 由 4.15 ± 1.91 進步至 3.38 ± 0.96 （表二、表三、圖二）。

五、補體之變化

在對照組中，C3 由 76.14 ± 16.46 下降至 71.71 ± 17.75 ，代表病情有輕度之惡化，然而治療組 C3 則由 76.69 ± 18.96 至 76.00 ± 15.73 ，無太大差異，兩者具有顯著之不同，C4 在對照組有下降趨勢（表二、表三、圖三、圖四）。

六、抗雙縷去氧核醣酸抗體

在對照組中，抗去氧核醣酸抗體由 52.62 ± 103.87 上升至 62.02 ± 101.62 ，相反的治療組則由 59.88 ± 113.14 下降至 56.37 ± 113.69 。（圖五）。

七、類固醇之使用(prednisolone 之劑量)

在對照組中，prednisolone 之劑量自 $8.57 \pm 3.36 \text{mg/day}$ 增加至 $8.93 \pm 4.35 \text{mg/day}$ ，然而治療組之 prednisolone 劑量則維持穩定 $7.69 \pm 3.88 \text{mg/day}$ 至 $7.69 \pm 3.88 \text{mg/day}$ （圖六）。

八、疾病之發作

在對照組中，有 2 名疾病復發，而治療組則無。

肆、討論

本研究之推動確實遇到了不少阻力，由於諸多報章雜誌一再報導中藥之腎病變，使很多病人裹足不前，目前大約在 100 患者只有 30 名有意願參加。因此迄今，我們 150 名患者裡，才能招募到 58 名病患進入篩檢。

另一個難處是只有一半的人能服到治療組之中藥，有另一半則服到對照組之中藥，因此，在收案時也有不少病人不願意加入。

無論如何，這個研究應是本國在全身性紅斑性狼瘡之中西醫合作治療史上第一個前瞻性雙盲、隨機、對照研究，而且顯示出中西醫合作治療上的一定療效，而沒有肝腎毒性。

從我們目前的資料分析可以看出，併用丹七六味合方治療的病人，其中，第四補體也有輕度的改善，而且抗去氧核糖酸抗體也有下降的趨勢，這些指標變化顯示了丹七六味合方對免疫功能的改善有一定的作用，也因此，可看到疾病活性的改善較對照組為明顯，因此，丹七六味合方的併用是具有正面意義的。

目前看來，治療組較對照組似有較佳之療效，也可以說對照組的病人是較委屈的一群了。在未來，隨著研究的結束而公佈，這群病人的心情將會沮喪的，屆時，我們能否有補償或回饋她們的方法呢？是否能把剩餘的治療組用藥分給他們呢？是值得去思考的一件事。

伍、結論與建議

對於輕度至中度的全身性紅斑性狼瘡病人，丹七六味合方能改善第四補體及抗雙鏈去氧核糖酸抗體等血清學指標，並能較明顯降低全身性紅斑性狼瘡的疾病活性，並且有避免類固醇加量之趨勢，整體而言，丹七六味合方配合現代醫藥的使用對全身性紅斑性狼瘡患者具有正面意義。

誌謝

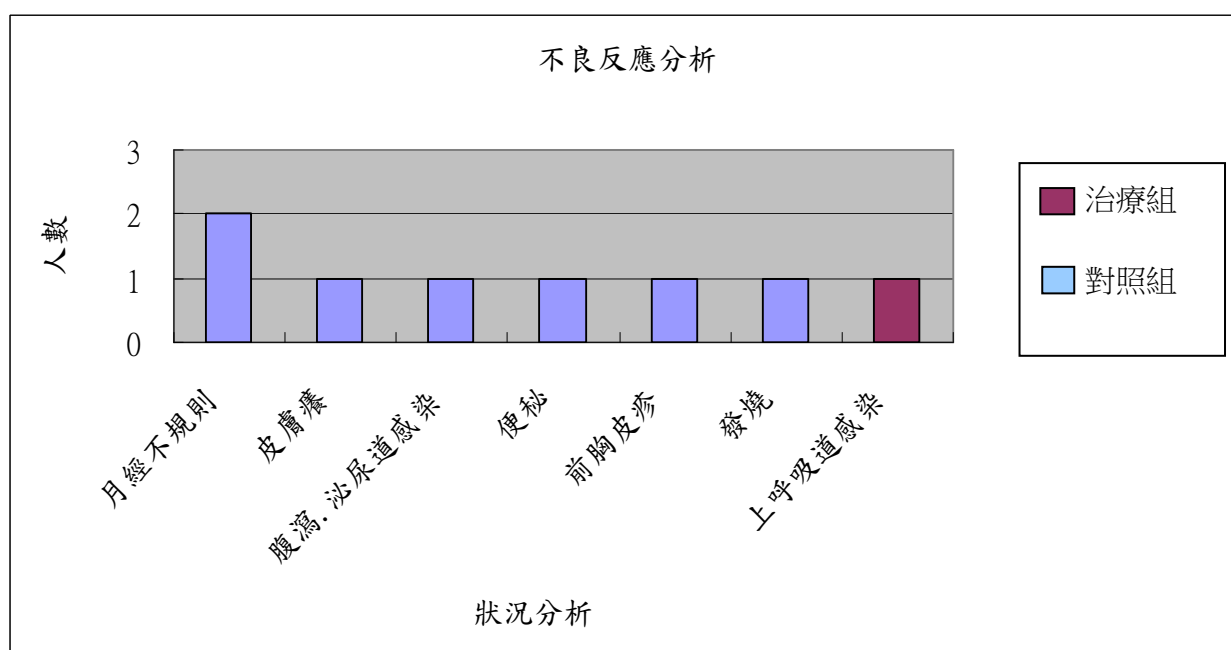
本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP95-TP-025 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、圖表

表一、病患基本資料

	Female (N=42)	Male (N=4)	Total (N=46)
Age	35.68±9.06	36.67±6.35	35.53±8.85
Systolic BP	109.66±13.17	120±28.28	110.22±13.85
Dystolic BP	69.43±9.99	87±18.38	70.38±10.95
HR(bpm/min)	77.2±8.84	70±2.83	76.81±8.76
BH(cm)	159.43±4.57	167±2.12	159.92±4.92
BW(kg)	53.29±7.54	70.25±12.37	54.2±8.55
BMI(kg/m ²)	20.85±3.28	22.42±5.51	21.04±3.41
Prednisolone(mg/day)	8.17±3.2	9.38±1.3	7.9±3.1
SLEDAI(Scroces)	3.7±2	6.7±5.1	3.9±2

圖一、不良反應分析



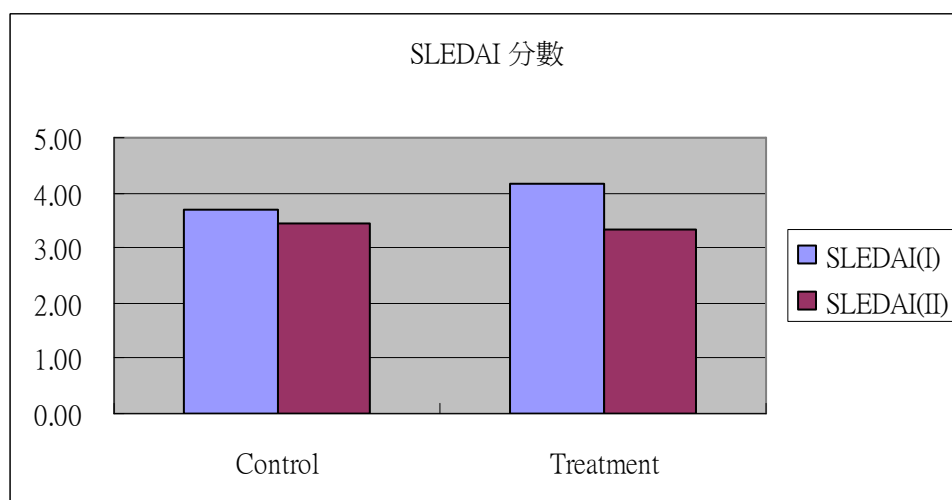
表二、治療組檢驗數值對照表(滿三個月 N=13)

	0 個月	3 個月	P vale
SLEDAI	4.15±1.91	3.38±0.96	0.250
C3	76.69±18.96	76.00±15.73	0.699
C4	16.15±6.43	16.62±7.67	0.455
Anti-dsDNA	59.88±113.14	56.37±113.69	0.293
BUN	13.88±4.99	13.20±4.90	0.366
CRTN	0.89±0.11	0.93±0.18	0.375
GOT	18.62±3.88	22.08±7.88	0.163
GPT	17.15±6.69	21.07±12.15	0.286
ESR	36.77±31.78	24.54±23.90	0.203
Prednisolone	7.69±3.88	7.69±3.88	-

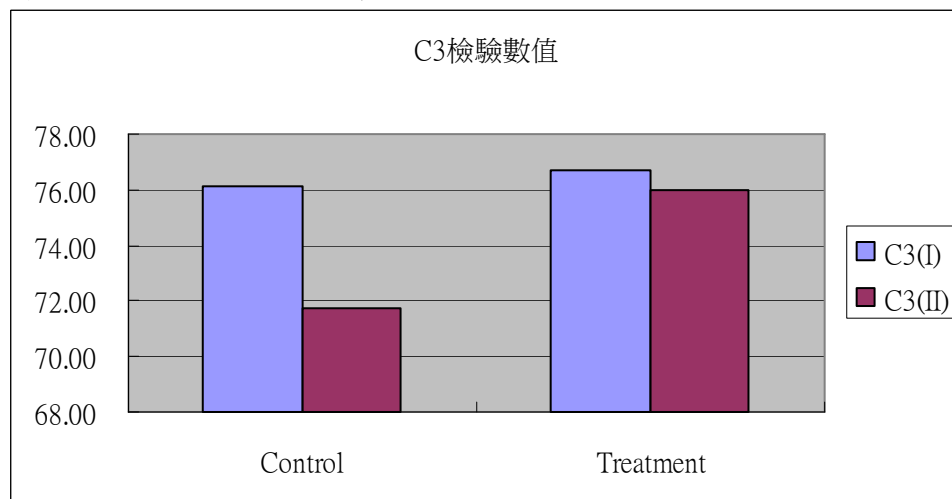
表三、對照組檢驗數值對照表(滿三個月 N=14)

	0 個月	3 個月	P vale
SLEDAI	3.71±2.46	3.43±1.83	0.781
C3	76.14±16.46	71.71±17.75	0.175
C4	17.50±9.70	16.07±8.46	0.224
Anti-dsDNA	52.62±103.87	62.02±101.62	0.426
BUN	13.69±4.48	12.95±3.27	0.626
CRTN	0.84±0.14	0.83±0.13	0.813
GOT	18.79±4.28	18.00±2.96	0.582
GPT	14.50±8.17	15.07±5.62	0.420
ESR	43.57±29.49	31.86±22.95	0.060
Prednisolone	8.57±3.36	8.93±4.35	0.750

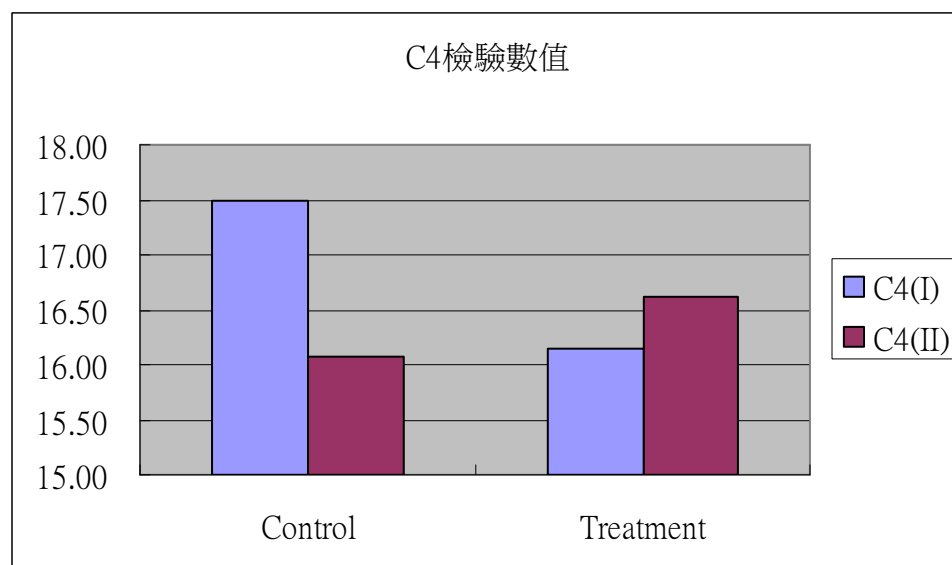
圖二、SLEDAI 分數比較



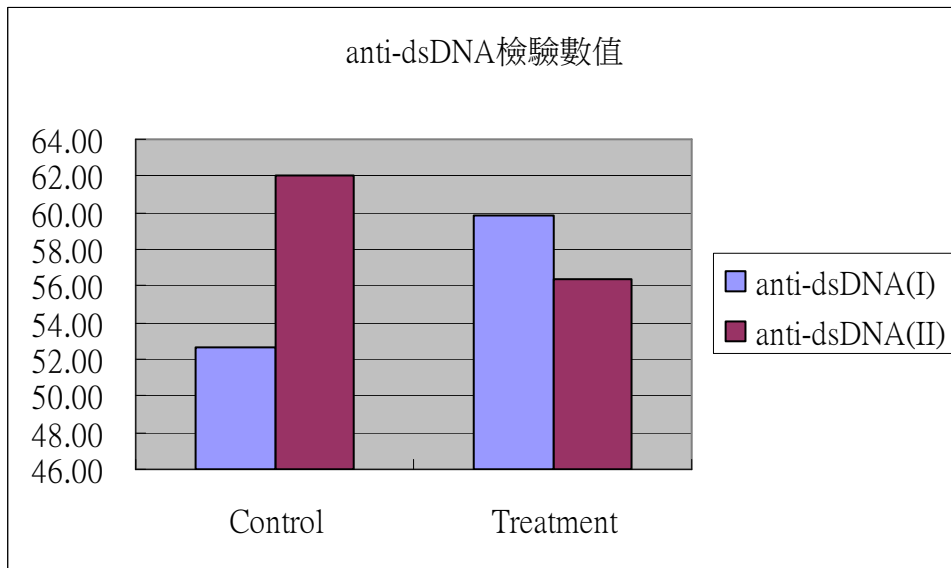
圖三、C3 檢驗數值比較



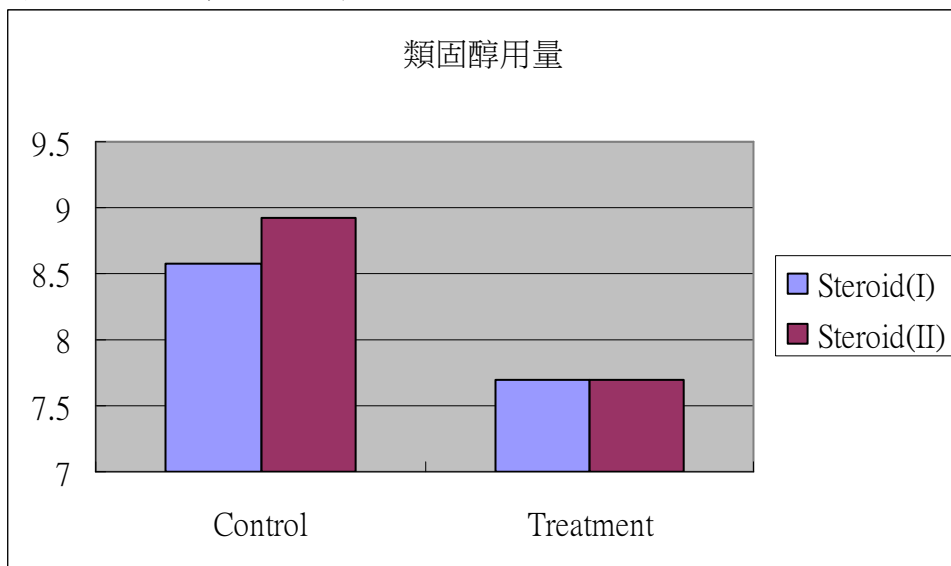
圖四、C4 檢驗數值比較



圖五、抗去雙縷氧核醣酸抗體之比較



圖六、類固醇用量比較



表四、The 1997 revised criteria for the classification of SLE

()	1.	Malar rash : Fixed malar erythema, flat or raised
()	2.	Discoid rash : Erythematous-raised patches with keratotic scaling and follicular plugging ; atrophic scarring may occur in older lesions
()	3.	Photosensitivity : Skin rash as an unusual reaction to sunlight, by patient history or physician
()	4.	Oral ulcers : Oral or nasopharyngeal ulcers, usually painless, observed by physician
()	5.	Arthritis : Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
()	6.	Serositis : a. Pleuritis (convincing history of pleuritic pain or rub heard by physician or evidence of pleural effusion) OR b. Pericarditis (documented by ECG, rub, or evidence of pericardial effusion)
()	7.	Renal disorder : a. Persistent proteinuria (> 0.5 g/d or $> 3+$) OR b. Cellular casts of any type
()	8.	Neurologic disorder : a. Seizures (in the absence of other causes) OR b. Psychosis (in the absence of other causes)
()	9.	Hematologic disorder : a. Hemolytic anemia OR b. Leukopenia ($< 4,000$ /ml on two or more occasions) OR c. Lymphopenia ($< 1,500$ /ml on two or more occasions) OR Thrombocytopenia ($< 100,000$ /ml in the absence of offending drugs)
()	10.	Immunologic disorder : a. Anti-double-stranded DNA OR b. Anti-Sm OR c. Positive finding of antiphospholipid antibodies based on (1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, (2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or (3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
()	11.	Antinuclear antibody : An abnormal titer of antinuclear antibody (ANA) by immunofluorescence or an equivalent assay at any time and in the absence of drugs known to be associated with “drug-induced lupus syndrome.”

Chart no. : _____

Date of Visit : _____

M.D. : _____

Patient's Name : _____

(Enter weight in SLEDAI Score column if descriptor present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight	SLEDAI Score	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious, or drug causes. Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytooid bodies, retinal hemorrhages, serous exudates or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casis	Heme-granular or red blood cell casts.

4	_____	Hematuria	> 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	_____	Proteinuria	> 0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	_____	Pyuria	> 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	New rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	_____	Increased DNA binding	> 25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	> 38°C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	< 100,000 platelets/mm ³ .
1	_____	Leukopenia	< 3,000 white blood cells/mm ³ . Exclude drug causes.

TOTAL
SLEDAI _____
SCORE

柒、參考文獻

1. Chen CJ, Lin KH, Lin SC, Tsai WC, Yen JH, Chang SJ, Lu SN, Liu HW. High prevalence of immunoglobulin A antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in adult patients with lupus with disease flare: case control studies. *J Rheumatol*. 2005 Jan;32(1):44-7.
2. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, Ibanez D, Gladman DD. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1467-72.
3. Liu W, Wang H, Yang XY. [Clinical observation on treatment of active systemic lupus erythematosus with haoqin qingdan decoction] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2006 May;26(5):448-50. Chinese.
4. Guo ZX, Yu WQ, Song BH. [Clinical observation on effect of yiqi yangyin principle on corticosteroid withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus at remission stage] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2002 Mar;22(3):172-4. Chinese.
5. Wen CP, Fan YS, Li XM. [Effect of langchuangding on serum soluble interleukin-2 receptor and neopterin level in patients of systemic lupus erythematosus] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2001 May;21(5):339-41. Chinese.
6. Ramgolam V, Ang SG, Lai YH, Loh CS, Yap HK. Traditional Chinese medicines as immunosuppressive agents. *Ann Acad Med Singapore*. 2000 Jan;29(1):11-6. Review.
7. Wang ZY. [Clinical and laboratory studies of the effect of an antilupus pill on systemic lupus erythematosus] *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1989 Aug;9(8):465-8, 452. Chinese
8. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.

