

甲氨蝶呤联合羟氯喹和泼尼松治疗系统性红斑狼疮对患者部分炎症指标的影响

黄林燕, 朱万寿, 刘小莲, 成红青, 何智莹, 张岳汉

(广东省高州市人民医院风湿免疫科, 广东 高州 525200)

【摘要】 目的 观察羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤对系统性红斑狼疮部分炎症指标的影响。**方法** 研究对象为2018年6月至2019年6月入院的62例系统性红斑狼疮患者, 参考随机数字表法分为两组, 分别为对照组与研究组, 每组各31例。对照组选用泼尼松联合羟氯喹治疗, 研究组联用羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤治疗, 比较两组治疗前后炎症因子、肝肾功能指标、免疫功能指标水平变化。**结果** 研究组较对照组治疗后C反应蛋白、血沉、免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M与肝肾功能指标水平更低, 白细胞计数与补体C₃、C₄水平更高, 差异均具统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗系统性红斑狼疮具有显著疗效, 可有效缓解患者炎性应激反应, 促使其免疫功能快速恢复及改善补体水平, 且减少对肝肾功能的影响, 值得推广应用。

【关键词】 甲氨蝶呤; 羟氯喹; 泼尼松; 系统性红斑狼疮; 免疫功能

中图分类号: R751.05; R593.24¹ 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.03.021

系统性红斑狼疮是一种风湿免疫性疾病, 女性患者人数明显多于男性, 临床上以脱发、关节疼痛、乏力及体温异常等为主要症状, 对患者身心健康有严重影响^[1]。现阶段, 临床治疗系统性红斑狼疮多选用药物方式, 如羟氯喹、泼尼松等。其中, 泼尼松作为一种糖皮质激素药物, 具有抗过敏、抗炎及抗免疫等功效, 羟氯喹具有修复受损皮肤功效, 但长期应用糖皮质激素可能出现不良反应, 疗效不佳。甲氨蝶呤作为一种免疫抑制剂, 可调节异常免疫功能, 其在系统性红斑狼疮治疗中的应用受到了广泛关注^[2-3]。笔者选取62例系统性红斑狼疮患者作为研究对象, 分析羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗对系统性红斑狼疮部分炎症指标的影响。结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为2018年6月至2019年6月入院的62例系统性红斑狼疮患者。纳入标准: ①与系统性红斑狼疮分类标准^[4]相符者; ②治疗前近3个月无激素、免疫抑制剂治疗史者; ③知情并签署知情同意书者; ④系统性红斑狼疮分类标准中病情程度为轻型(SLEDAI < 10分)、中度活动型狼疮[SLEDAI (10 ~ 14)分]者。排除标准: ①伴有严重精神病症者; ②对本研究使用药物过敏者; ③处于哺乳期或者妊娠期者; ④伴发其他类型风湿性病症者; ⑤合并重要脏器功能不全者, 如肾脏、肝脏等。参考随机数字表法分为两组, 每组各31例。对照组: 男性7例, 女性24例, 年龄(23 ~ 64)岁, 平均年龄(43.52 ± 7.94)岁, 病程(4 ~ 47)个月, 平均病程(26.82 ± 5.14)个月; 研究组男性与女性患者分别为8/23例, 年龄(22 ~ 64)岁, 平均年龄(43.28 ± 7.72)岁, 病程(4 ~ 47)个月, 平均病程(26.82 ± 5.14)个月。两组一般情况无差异, 有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法 对照组联用羟氯喹、泼尼松治疗, 即口服羟氯喹(上海上药中西制药有限公司, 国药准字H19990263), 每次口服0.2g, (0.2 ~ 0.4) g/d; 泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字H33021207), 每次口服(5 ~ 10) mg, (10 ~ 60) mg/d, 当患者病情稳定后逐渐减少用药剂量, 以每周减少5mg用药量为标准, 并以用药量(5 ~ 10) mg/d为止, 1个疗程为3个月, 共1个疗程。研究组联用羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤治疗, 即羟氯喹、泼尼松使用剂量、方法与对照组完全一致; 同时, 口服甲氨蝶呤(上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字H31020644), 每次口服10mg, 1次/周, 1个疗程为3个月, 共1个疗程。

1.3 观察指标 观察两组治疗前后炎症因子(血沉、白细胞计数、C反应蛋白)、肝肾功能指标(尿素氮、血肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶)、免疫功能指标(免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、补体C₃及C₄)水平。两组患者均于治疗前与治疗后清晨空腹状态下抽取5ml外周静脉血液样本, 离心半径与离心转速分别为15cm、3 000r/min, 离心10min后分离血浆, 于-70℃冰箱内储存待测; 其中, 血沉、白细胞计数与肝肾功能指标选取日立7600-020型生化分析仪与上海荣盛生物公司提供的试剂盒进行检测, 操作严格按说明书进行; C反应蛋白选取ELISA法测定; 免疫功能指标选取美国贝克曼库尔特双光径免疫浊度分析仪配套试剂测定。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件处理数据, 分别行 t 检验与 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎症因子水平比较 两组治疗前炎症因子水平无差异($P > 0.05$); 两组治疗后C反应蛋白、血沉均降低, 白细胞计数均升高($P < 0.05$); 研究

组较对照组治疗后C反应蛋白、血沉更低,白细胞计数更高 ($P < 0.05$),详见表1。

2.2 两组肝肾功能指标水平比较 两组治疗前肝肾功能指标水平无差异 ($P < 0.05$); 两组治疗后较治疗前肝肾功能指标水平更高 ($P < 0.05$); 研究组较对照组治疗后肝肾功能指标水平更低 ($P < 0.05$),详见表2。

2.3 两组免疫功能指标水平比较 两组治疗前免疫功能指标水平无差异 ($P > 0.05$); 两组治疗后较治疗前免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M水平更低,补体C₃、C₄水平更高 ($P < 0.05$); 研究组较对照组治疗后免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M水平更低,补体C₃、C₄水平更高 ($P < 0.05$),详见表3。

3 讨论

系统性红斑狼疮作为一种免疫系统疾病,发生机理尚未明确,多与遗传、内分泌、环境及感染等一系列因素有关,临床上以体温异常、口腔溃疡、肌无力、关节肿胀疼痛、乏力及脱发等为主要表现,若治疗不及时极易对身体器官、骨骼及肌肉产生不良影响,严重者可出现严重病变,严重影响患者身心健康,因此应重视有效治疗^[5, 6]。

系统性红斑狼疮的病理改变以炎症反应为主,而血沉、白细胞计数、C反应蛋白作为常见炎症指标,可反映炎症反应改善情况;而尿素氮、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶作为常见肝肾功能指标,可用于辅助判断肝肾功能是否出现损伤,还可反映损伤程度。免疫功能指标与系统性红斑狼疮的发生、发展有着十分密切关联^[7]。相关研究^[8]表明,系统性红斑狼疮患者血清内的免疫球蛋白水平显著高于正常人群,且补体C₃、C₄水平显著更低,提示系统性红斑狼疮患者体内的免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M呈高表达。其表达水平越高,且补体C₃、C₄水平越低代表患者的病情严重程度则越高,因此应重视免疫球蛋白及补体C₃、C₄水平的有效控制。

本研究结果显示,研究组较对照组治疗后C反应蛋白、血沉更低,白细胞计数更高 ($P < 0.05$),提示羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗系统性红斑狼疮可进一步缓解患者机体炎症反应,可能与甲氨蝶呤可上调抗炎因子,并对促炎因子予以下调的作用有关。研究组较对照组治疗后肝肾功能指标水平更低 ($P < 0.05$),提示甲氨蝶呤可有效降低对患者肝肾功能产生的损伤,联用羟氯喹、泼尼松治疗安全性高。研究组较对照组治疗后免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白

表1 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血沉 (mm/h)		白细胞计数 ($\times 10^9/L$)		C反应蛋白 (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	31	29.73 ± 8.45	8.95 ± 3.26*	3.19 ± 0.43	5.23 ± 1.11*	17.87 ± 4.96	6.24 ± 2.05*
对照组	31	30.08 ± 8.62	13.57 ± 4.48*	3.17 ± 0.45	4.46 ± 0.49*	17.73 ± 4.58	7.83 ± 2.58*
t		0.129	3.429	0.144	2.838	0.093	2.158
P		0.898	0.001	0.887	0.007	0.927	0.037

注:比较治疗前,*表示 $P < 0.05$ 。

表2 两组肝肾功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿素氮 (mol/L)		血肌酐 (mol/L)		谷草转氨酶 (U/L)		谷丙转氨酶 (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	31	4.01 ± 1.82	5.58 ± 1.81	79.41 ± 14.25	116.28 ± 20.03	27.07 ± 8.81	49.32 ± 10.38	28.63 ± 8.85	47.36 ± 10.75
对照组	31	4.12 ± 1.77	7.53 ± 3.51	80.64 ± 13.38	144.16 ± 23.22	27.46 ± 8.75	72.14 ± 15.03	28.51 ± 8.92	70.01 ± 15.94
t		0.194	2.208	0.281	4.066	0.140	5.587	0.043	5.268
P		0.847	0.033	0.779	0.000	0.889	0.000	0.966	0.000

表3 两组免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	免疫球蛋白A (g/L)		免疫球蛋白G (g/L)		免疫球蛋白M (g/L)		补体C ₃ (mg/L)		补体C ₄ (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	31	3.95 ± 0.63	3.32 ± 0.34*	21.69 ± 5.52	12.23 ± 3.86*	2.57 ± 0.43	1.80 ± 0.21*	0.39 ± 0.08	0.87 ± 0.16*	0.11 ± 0.02	0.33 ± 0.08*
对照组	31	3.98 ± 0.65	3.69 ± 0.43*	21.53 ± 5.41	17.01 ± 4.08*	2.61 ± 0.48	2.17 ± 0.29*	0.40 ± 0.09	0.66 ± 0.13*	0.10 ± 0.03	0.20 ± 0.05*
t		0.148	3.018	0.093	3.806	0.278	4.621	0.374	4.556	1.240	6.163
P		0.883	0.005	0.927	0.001	0.783	0.000	0.712	0.000	0.223	0.000

注:比较治疗前,*表示 $P < 0.05$ 。

白M水平更低,补体C₃、C₄水平更高($P < 0.05$),提示羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗系统性红斑狼疮可有效改善患者免疫功能,主要原因在于泼尼松作为一种糖皮质激素类药物,可有效抑制免疫应答,减轻炎症反应,其通过对结缔组织增生予以抑制,以控制细胞膜通透性,使炎性渗出减少,还可对毒性物质及组胺的释放予以抑制^[9];羟氯喹作为一种喹诺酮类药物,可对淋巴细胞产生阻滞,减轻炎症反应,维持淋巴细胞、细胞膜溶酶体等稳定,进而发挥免疫调节、消炎作用,促使受损皮肤快速修复;甲氨蝶呤作为一种二氢叶酸还原酶拮抗剂,具有不良反应少、使用便捷、价格低廉等优势,可调节机体异常免疫功能,还可有效控制系统性红斑狼疮的皮损,降低长时间应用激素治疗所引起的血脂异常等不良状况发生率。甲氨蝶呤辅助羟氯喹、泼尼松治疗系统性红斑狼疮可进一步提升疗效,三种药物联用具有协同效应,不仅可以进一步控制疾病,还可以降低复发率,减少对肝肾功能产生的损伤,提升患者炎症反应、免疫功能改善效果^[10]。

综上所述,羟氯喹、泼尼松、甲氨蝶呤联合治疗系统性红斑狼疮具有显著疗效,可有效缓解患者炎性应激反应,促使其免疫功能快速恢复及改善补体水平,且减少对肝肾功能的影响,值得推广应用。

参考文献:

- [1] 闵月. 糖皮质激素联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮效果观察[J]. 皮肤病与性病, 2018,40(6):834-835.
- [2] 刘永真. 他克莫司胶囊联合醋酸泼尼松龙片治疗系统性红斑狼疮效果分析[J]. 皮肤病与性病, 2018,40(3):313-314.
- [3] 李娟, 黄兴永, 王晶晶, 等. 甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮疗效及安全性的Meta分析[J]. 中南药学, 2020,18(7):1247-1251.
- [4] 杨航, 刘毅. 2019年EULAR/ACR系统性红斑狼疮分类标准解读——先“入围”再“分类”, 诊断治疗更精准[J]. 西部医学, 2019, 31(11):1643-1645.
- [5] 霍爱鑫, 李静, 刘宇宏, 等. 血浆置换联合小剂量环磷酰胺、糖皮质激素治疗重型系统性红斑狼疮的临床效果[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2018,16(4):14-17.
- [6] 文锐, 李芊, 覃娇, 等. 环磷酰胺联合泼尼松在系统性红斑狼疮治疗中的疗效及安全性探讨[J]. 医学理论与实践, 2018,31(17):2596-2598.
- [7] 李广科, 李娟, 赵亚伟, 等. 小剂量激素联合甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2018,29(20):3240-3242.
- [8] 钟仕卿, 李群苑. 甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮的实验室检查结果及临床疗效分析[J]. 广州医药, 2017,48(2):92-95.
- [9] 时祥音. 环磷酰胺联合泼尼松治疗老年系统性红斑狼疮的临床分析[J]. 临床研究, 2018,26(3):99-100.
- [10] 牛东燕, 梁卓文, 杨元花. 小剂量甲泼尼龙联合甲氨蝶呤和羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及安全性分析[J]. 药物评价研究, 2018,41(4):611-614.

(上接第348页)

- [10] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组与特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(2):81-88.
- [11] Kim J, Kim H J, Lim D, et al. Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2016,13(12):1220.
- [12] Jung H K, Eunjeong K, Moon H C, et al. Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2015,26(4):352-358.
- [13] Kim H O, Kim J H, Cho S I, et al. Improvement of Atopic Dermatitis Severity after Reducing Indoor Air Pollutants[J]. Annals of Dermatology, 2013,25(3):292.
- [14] Lee J H, Kim J, Lee S W, et al. The clinical effects of hospitalization in a low pollutant room on atopic dermatitis[J]. Asia Pacific allergy, 2011,1(2):87-92.
- [15] Kim E H, Kim S, Lee J H, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children[J]. PloS one, 2015,10(3):e0119501.
- [16] Liu W, Cai J, Huang C, et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood atopic eczema in Shanghai, China[J]. Science of The Total Environ-

ment, 2016,572:34-42.

- [17] Lee J Y, Lamichhane D K, Lee M, et al. Preventive Effect of Residential Green Space on Infantile Atopic Dermatitis Associated with Prenatal Air Pollution Exposure[J]. International journal of environmental research and public health, 2018,15(1):102.
- [18] Yong C B. Can Plant Phenolic Compounds Protect the Skin from Airborne Particulate Matter?[J]. Antioxidants, 2019,8(9):379.
- [19] Burke K E. Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2018(172):123-130.
- [20] Paolo D P, Marco D. Beneficial Effects of Antioxidant Furfuryl Palmitate in Non-pharmacologic Treatments(Prescription Emollient Devices, PEDs) for Atopic Dermatitis and Related Skin Disorders[J]. Dermatology and Therapy, 2018,8(3):339-347.
- [21] Pablo d, Azahara R L, Yoshifumi I, et al. Fernblock® Upregulates NRF2 Antioxidant Pathway and Protects Keratinocytes from PM2.5-Induced Xenotoxic Stress[J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2020,2020(2):1-12.
- [22] Yi f G, Ping L, Jian P T, et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7 ys[J]. Scientific Reports, 2016,6(1):1483-1494.