

沙利度胺治疗系统性红斑狼疮临床疗效分析

王 俊¹, 杨新斌² (1. 陕西省商南县医院内科 726300; 2. 第四军医大学西京医院呼吸内科, 西安 710032)

【摘要】 目的 通过对比沙利度胺与泼尼松联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的临床疗效, 探讨沙利度胺治疗系统性红斑狼疮的治疗效果。**方法** 选取风湿免疫科收治的系统性红斑狼疮患者 56 例, 分为两组, 其中对照组 28 例, 予糖皮质激素联合环磷酰胺常规治疗; 试验组 28 例, 单予沙利度胺治疗。治疗结束后, 对比治疗前后红斑狼疮患者皮疹情况、血常规、肾功能及免疫指标。**结果** (1) 治疗后两组患者皮疹均得到消退, 对比临床疗效, 试验组明显优于对照组, 且试验组患者的皮疹消失时间比对照组明显减少, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (2) 治疗后试验组白细胞、淋巴细胞、血小板计数及血红蛋白水平均较对照组明显提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (3) 治疗后两组患者肾脏功能均改善, 且试验组尿蛋白较对照组下降, 血浆清蛋白试验组较对照组明显上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (4) 治疗后, 试验组较对照组 ANA 滴度及抗 ds-DNA 抗体下降明显, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 沙利度胺能够明显改善系统性红斑狼疮皮疹病情, 修复肾脏损伤, 纠正贫血等血液疾病, 通过有效清除免疫反应细胞来修复自身免疫耐受, 治疗效果显著, 值得临床推广。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 沙利度胺; 环磷酰胺

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.033 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3378-03

Analysis of clinical efficacy of thalidomide in treatment of systemic lupus erythematosus WANG Jun¹, YANG Xinbin² (1. Department of Internal Medicine, Shangnan County Hospital, Shangnan, Shaanxi 726300, China; 2. Department of Respiratory Internal Medicine, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of thalidomide in treating systemic lupus erythematosus (SLE) by comparing the clinical effects between thalidomide and prednisone combined with cyclophosphamide for treating SLE. **Methods** 56 patients with SLE in the rheumatism and immunology department of our hospital were selected and randomly divided into two groups. 28 cases in the control group were treated with the conventional therapy of glucocorticoid combined with cyclophosphamide, while 28 cases in the experimental group were given only the thalidomide treatment. After treatment, the skin rash situation, blood routine, renal function and immune indexes were compared between before and after treatment in the two groups. **Results** (1) After the treatment, the skin rashes in the two groups were disappeared, but the effect in the experimental group was significantly superior to the control group, moreover the skin rash disappearance time in the experimental group was obviously decreased compared with the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (2) The counts of white blood cell (WBC), platelets and lymphocytes and hemoglobin level after treatment in the experimental group were significantly increased compared with the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (3) The renal function after treatment in the two groups was improved, moreover the urinary protein level in the experimental group was decreased compared with the control group and the serum albumin level was increased obviously, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (4) The titer of ANA and anti-ds-DNA antibody level after treatment in the experimental group were decreased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Thalidomide can obviously improve the skin rash situation in SLE, repairs the renal injury, corrects anemia and other blood diseases, repairs the autoimmune tolerance by effectively removing immunoreactive cells, the treatment effect is remarkable, which is worth the clinical promotion.

【Key words】 systemic erythematosus lupus; erythematosus; thalidomide; cyclophosphamide

系统性红斑狼疮 (systemic erythematosus lupus, SLE) 是一种人体自身免疫性疾病, 临床上多以弥漫性免疫炎症发生于结缔组织为主^[1]。该病与患者的多个组织器官联系密切, 临床表现较多, 其中以损伤患者肾脏为主, 同时亦可见并发神经病变、血液学疾病及免疫学异常。病程迁延反复, 好发于 15~50 岁女性, 男女比率为 1.7 : 9^[2]。常规治疗以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主, 但临床研究显示治疗效果往往不佳。近年来不少研究表明, 临床上使用沙利度胺治疗系统性红斑狼疮患

者, 通常情况下可达到较好的治疗效果, 并能够改善各个系统脏器功能。但一直以来沙利度胺被作为二线或三线药物治疗系统性红斑狼疮^[3]。为了明确沙利度胺治疗效果, 作者通过对比观察沙利度胺与泼尼松联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的临床疗效, 探讨沙利度胺治疗系统性红斑狼疮的治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2009~2012 年于陕西省商南县医院因患

有系统性红斑狼疮而入院进行治疗的患者中选取 56 例,分为试验组和对照组,每组 28 例。试验组中男 10 例、女 18 例,平均(34.5±7.8)岁;对照组中男 7 例、女 21 例,平均(32.6±4.5)岁。选取的患者患有系统性红斑狼疮至少 2 个月以上,且不超过 3 年。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在进行试验之前,征求患者本人意愿,需自愿参与并签署知情同意书方可进行试验。

1.2 诊断标准 参考 2003 年系统性红斑狼疮诊治指南^[3]: (1)颊部红斑,(2)盘状红斑,(3)光过敏,(4)口腔溃疡,(5)关节炎,(6)浆膜炎,(7)肾脏病变,(8)神经病变,(9)血液学疾病,(10)免疫学异常,(11)抗核抗体阳性。患者具有 11 项标准中 4 项或更多项、相继或同时出现,即可确诊。

1.3 排除标准 患有重症肝胆及肾脏疾病患者;患有恶性肿瘤患者;患有神经性系统病症以至无法配合完成试验或影响试验数据的患者。

1.4 治疗方法 对照组给予泼尼松(武汉欣欣佳丽生物科技有限公司)联合环磷酰胺(山西振东泰盛制药有限公司)治疗,予泼尼松 1 mg/kg 每天一次口服治疗,最大剂量不超过 60 mg/d,连续治疗 4 周后给予规律减量,每周减 2.5 mg,减至 10 mg/d 维持治疗,环磷酰胺按 750 mg·m⁻²连用 4 周后减量至每周 400 mg 静脉注射或 100 mg 每周口服治疗。试验组给予口服沙利度胺片(江苏省常州制药有限公司),初始剂量予 100~150 mg/d,2 周后根据疗效酌情减量到 75~100 mg/d,1 个月后减量到 50~75 mg/d,维持量 12.5~25 mg/d,疗程 12 个月。治疗过程中观察皮疹消退情况及消退时间比较,治疗 8 个月后比较两组血常规各项指标、肾脏功能、免疫学指标。注意事项:在服药治疗期间,尽量使患者远离辛辣生冷等刺激性食物,严禁烟酒,尽可能使患者心情保持平稳。

1.5 观察指标及检测方法

1.5.1 红斑及皮疹消退^[4] 有效:皮疹面积消退 50% 及以

上,各项理化检查指标好转。无效:皮疹面积消退小于 50%,或各项理化指标检查无明显变化。

1.5.2 血常规各项指标 观察治疗前后白细胞计数,淋巴细胞计数,血小板计数,血红蛋白的指标变化情况。

1.5.3 肾功能情况 尿常规中红细胞、24 h 尿蛋白以及血浆清蛋白改变情况。

1.5.4 免疫系统情况 测试 ANA 滴度及抗 ds-DNA 抗体两项,ANA 滴度应用间接免疫荧光法,测试 1:100、1:320、1:1 000 及 1:3 200 滴度。抗 ds-DNA 抗体采用金标免疫荧光法,测定 1:2、1:4、1:8 及 1:16 滴度。实验室参照的标准是 LRR 标准。

1.6 统计学处理 实验中全部数据均录入 SPSS19.0 软件中进行记录分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 皮疹恢复情况比较 两组患者在接受治疗后皮疹均有明显改善,且试验组患者改善情况明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在皮疹改善时间方面,治疗组明显小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 血常规各项指标比较 治疗后试验组血常规有所改善,与对照组比较,试验组白细胞、淋巴细胞、血小板计数均得到明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组在贫血方面进行比较,试验组改善情况明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 治疗后两组患者皮疹恢复比较情况

组别	<i>n</i>	有效[<i>n</i> (%)]	消退时间($\bar{x}\pm s$,d)
试验组	28	27(96.43) [△]	180.9±11.2 [△]
对照组	28	23(82.14)	294.7±15.3

注:与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

表 2 治疗前后两组患者血常规指标比较情况($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	白细胞计数(个/mm ³)	淋巴细胞计数(个/mm ³)	血小板计数($\times 10^4$ /mm ³)	血红蛋白(g/L)
试验组	28	治疗前	3 478.6±28.5	665.4±15.5	7.8±1.6	78.9±8.6
		治疗后	6 700.4±36.2 [△]	1 465.4±10.67 [△]	13.6±2.3 [△]	120.2±14.3 [△]
对照组	28	治疗前	3 299.6±38.5	689.7±9.7	6.9±1.0	80.7±9.7
		治疗后	3 364.85±27.4	887.4±12.6	10.3±0.9	98.2±11.1

注:与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$ 。

2.3 肾功能情况比较 治疗后两组尿红细胞情况均有所改善,但差异无统计学意义;两组在尿蛋白与血浆清蛋白改善方面进行比较,试验组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后两组患者肾功能比较情况($n=28,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	尿红细胞(个)	尿蛋白(mg/24 h)	血浆清蛋白(g/L)
试验组	治疗前	11.2±3.8	193.5±18.2	35.4±5.6
	治疗后	2.6±0.5	60.3±9.2 [△]	43.2±7.4 [△]
对照组	治疗前	13.1±3.9	189.6±20.1	38.5±6.2
	治疗后	4.4±1.2	118.2±15.7	38.2±7.9

注:与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$ 。

2.4 免疫系统情况 治疗结束后两组 ANA 滴度阳性率均有所降低,与对照组相比,试验组患者相关指标下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后试验组抗-dsDNA 抗体滴度阳性率较对照组物降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见

表 4。

表 4 治疗前后两组患者免疫系统情况($n=28, \%$)

组别	时间	ANA 滴度阳性率	抗-dsDNA 抗体滴度阳性率
试验组	治疗前	100.0	87.4
	治疗后	45.7 [△]	36.9 [△]
对照组	治疗前	100.0	91.7
	治疗后	87.3	66.9

注:与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

3 讨 论

系统性红斑狼疮是一种常见的自身免疫性疾病,几乎均累及肾脏,称为狼疮性肾炎(LN),临床依据受累器官的部位和程度决定疾病的严重性^[5]。轻型患者仅表现为发热、皮疹,重症患者表现出脑受累病变,肾脏病变,常合并肺部或其他部位感染,高血压及糖尿病等则往往使病情加重。当前治疗主要以尽早采取措施为主,在首次治疗时期,尽可能彻底治愈该疾病,避免再次病发,根据个人具体病情拟定治疗方案以及治疗药物剂量,严格检测患者对服用药物的反应,在患者接受治疗过程中

保持对其进行本病的教育,消除心理压力,增加临床疗效,提高患者的生活质量^[6]。针对轻型系统性红斑狼疮治疗药物为抗疟药、非甾体抗炎药、糖皮质激素,若临床有需要,可以予以患者免疫抑制药;对病情严重者可予以糖皮质激素以及免疫抑制药^[7],例如:环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等。患者对使用糖皮质激素会出现一定程度的不良反应,例如血糖、血脂突然增高,出现感染、高血压、溃疡和骨质疏松等。免疫抑制药对系统性红斑狼疮明显的治疗作用,能够控制红斑及皮疹数量,减少激素应用剂量。但是在有良好疗效的同时,不可避免的不良反应也给患者造成一定的困扰,以骨髓抑制为主(当机体内的白细胞水平下降时,患者会出现肝损害、脱发、胃肠道反应、出血性膀胱炎、性腺抑制等)。

沙利度胺属于谷氨酸衍生物,是通过人工合成的一种口服药物。常规使用 25~400 mg/d,以 100~200 mg/d 开始酌情增加,可根据临时需要适当增加用量,用药 2.9~5.7 h 后药物浓度为峰值。在患者治疗起效后可适当减少药量,且在治疗后需长期服用低剂量的沙利度胺以防止复发^[8]。1956 年,在德国,沙利度胺被当作镇静剂投入使用,但并未作为处方药出现^[9]。1965 年,以色列皮肤病学家在选取沙利度胺对麻风病进行治疗时,意外发现沙利度胺对皮肤麻风症状有明显改善治疗的功能^[10],并通过这次意外发现,吸引了更多对于沙利度胺的关注。在 1997 年进行相关实验证明沙利度胺对系统性红斑狼疮具有确切的疗效,并在发表声明后被接下来的 200 项研究证实。Coelho 报道,沙利度胺对于治疗系统性红斑狼疮有显著的疗效,大多数患者均可得到有效治疗,在用于治疗各种类型的皮肤红斑狼疮,99% 患者可取得完全或部分缓解,在 2006 年开始正式允许治疗多发性骨髓瘤^[11]。此后,医学界认为沙利度胺并无毒性,且正式地投入针对皮肤病的治疗^[12],并逐渐应用于其他系统的疾病。本研究证实,经沙利度胺治疗皮疹病情均有所改善,试验组皮疹症状改善明显,且治疗组皮疹消退时间明显缩短,说明沙利度胺治疗系统性红斑狼疮症状改善明显。沙利度胺治疗组白细胞、淋巴细胞数以及血小板计数均得到明显提高,贫血病情明显改善,且治疗后尿红细胞情况有所改善,24 h 尿蛋白明显降低及血浆清蛋白得到明显改善,说明沙利度胺在改善贫血,纠正血液疾病的同时,能够恢复损伤的肾脏系统。试验亦证明,经沙利度胺治疗可降低 ANA 滴度阳性率及抗-dsDNA 抗体滴度阳性率,证实沙利度胺可有效清除免疫反应细胞来修复自身免疫耐受。

综上所述,沙利度胺能够明显改善系统性红斑狼疮皮疹病情,修复损伤肾组织,治疗狼疮性肾炎,纠正贫血等血液疾病,通过有效清除免疫反应细胞来修复自身免疫耐受,治疗效果显著,值得临床推广。

参考文献

- [1] 裘影影,李晶,尹筱莹,等.沙利度胺对系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞的免疫调节作用[J].中华风湿病学杂志,2010,14(3):157-160.
- [2] 王丹丹,孙凌云,邹耀红,等.沙利度胺治疗系统性红斑狼疮皮损的多中心临床观察[C].15 次全国风湿病学学术会议论文.太原:中华风湿病学杂志,2010:182-183.
- [3] 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(8):508-513.
- [4] 张文,李芹.五种系统性红斑狼疮活动指数的比较[J].中华风湿病学杂志,2001,5(1):35-38.
- [5] 罗朝峰,刘晶哲,刘建强,等.系统性红斑狼疮脑病治疗前后的临床与 MRI 表现[J].实用放射学杂志,2012,28(12):1866-1868.
- [6] 赵瑜,于清,叶萍,等.儿童与成人系统性红斑狼疮临床特点比较[J].临床儿科杂志,2012,30(12):1132-1134.
- [7] 洪文婷,林玲.从系统论的角度看系统性红斑狼疮分类标准的变迁[J].医学与哲学,2012,33(22):57-58.
- [8] 黄静芳,徐红星.系统性红斑狼疮患者自身抗体检测结果分析[J].检验医学,2012,27(11):975-976.
- [9] 赵宏丽,李桂珍,赵俊芳,等.系统性红斑狼疮患者 4 种尿微量蛋白检测结果分析[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(2):170-172.
- [10] 赵宏丽,赵俊芳,李孟娟,等.系统性红斑狼疮患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及其细胞因子的改变[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(7):581-583.
- [11] 陈小建,施辛.环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮方案探讨[J].中国皮肤性病学杂志,2011,25(11):899-902.
- [12] 周培璐,路永红.系统性红斑狼疮的治疗进展[J].中国皮肤性病学杂志,2009,23(6):379-381.

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-09-22)

(上接第 3377 页)

- [1] J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 48(26):1-22.
- [3] 杨朝菊,赵海利,谭鹤,等. CysC、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 在糖尿病早期肾损伤诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24):332-3329.
- [4] 傅林金,金容香,袁海琼.血清 CysC 和 U-mAlb/Cr 及 Hcy 在狼疮性微小肾损伤早期诊断中的价值[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(3):312-313.
- [5] HO LC, Sung JM, Tsai YS, et al. Cystatin C as a predictor for outcomes in patients with negligible renal function [J]. Blood Purif, 2014, 38(2):81-88.
- [6] Wu XJ, Dong ZQ, Lu QH. The role of cystatin C in vascular remodeling of balloon-injured abdominal aorta of rabbits[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(9):6225-6231.

- [7] Leelahavanichkul A, Souza AC, Street JM, et al. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarker to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(8):F939-F948.
- [8] Ayub S, Khan S, Ozair U, et al. Cystatin C levels in healthy kidney donors and its correlation with GFR by creatinine clearance[J]. J Pak Med Assoc, 2014, 64(3):286-290.
- [9] Taglier N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Ann Bid Clin, 2010, 8(5):517-529.
- [10] GhysL, Paeped, Smets P, et al. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine[J]. J Vet Intern Med, 2014, 28(4):1152-1164.

(收稿日期:2015-04-09 修回日期:2015-09-15)