

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 02. 010

甲基泼尼松龙联合环磷酰胺治疗对 SLE 患者细胞因子、免疫球蛋白、补体水平的影响及疗效分析

李 力,徐 照,吴春叶,赵晶晶,刘 静[△]

(中国人民解放军第二五四医院中医免疫风湿科,天津 300142)

摘 要:目的 探讨甲基泼尼松龙联合环磷酰胺治疗对系统性红斑狼疮患者细胞因子、免疫球蛋白、补体水平的影响及其疗效研究。**方法** 选择该院于 2014 年 5 月至 2016 年 5 月收治的系统性红斑狼疮患者 92 例,分成对照组(46 例)与观察组(46 例)。对照组给予甲基泼尼松龙进行治疗,观察组在对照组的基础上加用环磷酰胺进行治疗,两组均以 90 d 为 1 个疗程。观察并记录治疗前后两组患者血清单核细胞趋化蛋白-4(MCP-4),白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),免疫球蛋白 A、G、M(IgA、IgG、IgM),抗双链 DNA 抗体(抗 ds-DNA 抗体),以及补体 C3、C4 水平的变化情况,同时对比两组患者的临床疗效。**结果** 治疗 1 个疗程后两组患者细胞因子 MCP-4、IL-4、IL-6、TNF- α ,免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 及抗 ds-DNA 抗体,补体 C3、C4 水平均明显改善,且观察组的上述指标水平均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组的治疗总有效率为 93.5%,明显高于对照组的 76.1%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲基泼尼松龙联合环磷酰胺治疗能够明显改善系统性红斑狼疮患者血清细胞因子、免疫球蛋白及补体水平,且疗效显著,值得临床推广应用。

关键词:甲基泼尼松龙; 环磷酰胺; 系统性红斑狼疮; 细胞因子; 免疫球蛋白
中图法分类号:R593.24 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)02-0176-04

Study of methylprednisolone combined with cyclophosphamide therapy on systemic lupus erythematosus patients with cell factor, immunoglobulin, complement levels

LI Li, XU Zhao, WU Chunye, ZHAO Jingjing, LIU Jing[△]

(Department of Rheumatism, No. 254 Hospital of People's Liberation Army, Tianjin 300142, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of methylprednisolone combined with cyclophosphamide on treatment of systemic lupus erythematosus patients with cell factor, immunoglobulin, complement levels and its effect. **Methods** 92 patients with systemic lupus erythematosus(SLE) in our hospital from May 2014 to May 2016 were randomly divided into control group ($n=46$) and observation group ($n=46$). The control group was given methylprednisolone treatment, and the observation group on the basis of the control group was treated with cyclophosphamide, two groups were in 90 d for a course of treatment. Observe and record the two groups before and after treatment of serum monocyte chemoattractant protein-4 (MCP-4), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), immunoglobulin A, G, M (IgA, IgG, IgM), anti-double stranded DNA antibody (anti-ds-DNA antibody), and the change of complement C3, C4 level, and compared the clinical efficacy of the two groups. **Results** After treatment of two groups of patients, IL-4 cytokines MCP-4, IL-6, TNF- α , immunoglobulin IgA, IgG, IgM and anti-ds-DNA antibodies, complement C3 and C4 levels were significantly improved, and the indexes of the observation group were significantly better than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); After treatment the total effective rate, in the observation group (93.5%) was significantly higher than that in the control group (76.1%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** methylprednisolone combined with cyclophosphamide therapy can significantly improve systemic lupus patients serum cell factor, immunoglobulin and complement levels, and the effect is significant, thus is worth a wide application.

Key words: methylprednisolone; cyclophosphamide; systemic lupus erythematosus; cytokines; immunoglobulin

作者简介:李力,男,副主任医师,主要从事中西医结合治疗多种免疫系统、肾脏疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:liujing1986yiyi@163.com。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种常见的全身性自身免疫疾病,好发于青年女性,主要累及患者的皮肤黏膜、肌肉、骨骼、肾脏等器官系统,严重者甚至还可危及患者的心、肺、血液等,是一种具有严重危害性的疾病^[1-2]。目前临床上关于 SLE 发病机制的研究尚无明确结论,但有研究表明,SLE 患者普遍存在着单核细胞趋化蛋白-4(MCP-4)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子,IgA、IgG、IgM 等免疫球蛋白,以及补体 C3、C4 水平异常表达的现象,且这些细胞因子、免疫球蛋白、补体在 SLE 的发生及发展中发挥着不可或缺的作用^[3-5]。此外,有研究证实抗双链 DNA(抗 ds-DNA)抗体作为 SLE 特异性抗体,其滴度与疾病的活动性及严重程度关系密切,ds-DNA 抗体的产生以及抗原抗体复合物的形成是导致 SLE 患者多个靶器官受损的关键所在^[6]。本研究采用甲基泼尼松龙联合环磷酰胺治疗 SLE,旨在探讨其对与疾病密切相关的细胞因子、免疫球蛋白、补体等血清学指标的影响,并分析其临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2014 年 5 月至 2016 年 5 月收治的 SLE 患者 92 例作为研究对象,分成两组,每组 46 例。所有入选患者均符合 1997 年美国风湿病学会(ARA)制定的 SLE 诊断标准,同时均处于疾病活跃期。排除合并其他严重心、肺、肾功能疾病,其他免疫系统疾病、精神或神经系统疾病不能配合治疗者,对相关药物过敏、治疗前 3 个月内使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者,以及怀孕或哺乳期妇女。对照组男 3 例,女 43 例;年龄 19~65 岁,平均(33.4 $\pm$ 0.6)岁;平均病程(2.8 $\pm$ 0.6)年;系统性红斑狼疮病情活动度(SLEDAI)评价中度 37 例,重度 9 例。观察组男 4 例,女 42 例;年龄 20~64 岁,平均(32.9 $\pm$ 2.4)岁;平均病程(2.9 $\pm$ 0.8)年;SLEDAI 评价中度 38 例,重度 8 例。两组患者性别组成、年龄、病程等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。此研究经本院伦理委员会批准,患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 对照组给予甲基泼尼松龙(浙江仙琚制药股份有限公司)口服治疗,初始剂量为 10~20 mg/d,连续治疗 8 周后视患者病情酌情用药剂量至 4~8 mg/d,而后维持该剂量进行治疗。观察组给予

甲基泼尼松龙联合环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司)治疗,其中甲基泼尼松龙的用法、用量与对照组一致,而环磷酰胺用法、用量为按体表面积每次给药 200~400 mg/m²,溶于 50~100 mL 0.9% NaCl 溶液静脉滴注治疗,每 2 周给药 1 次。两组疗程均为 90 d。

1.3 观察指标 于治疗前及治疗 1 个疗程后抽取两组患者的清晨空腹静脉血,分离其血清。采用酶联免疫吸附试验检测两组患者的血清 MCP-4、IL-4、IL-6 及 TNF- α 水平;采用免疫透射比浊法检测患者的血清 IgA、IgG、IgM、C3 及 C4 水平;采用间接免疫荧光法检测患者血清抗 ds-DNA 抗体水平。此外,观察记录治疗期间两组患者临床症状、体征的变化情况。

1.4 疗效评价标准 治疗 1 个疗程后评价两组患者的临床疗效,以患者的症状、体征恢复正常或明显改善,血清学指标均恢复正常或明显改善为显效;以患者症状、体征有所改善,血清学指标均有所改善或部分改善为有效;以患者症状、体征无明显改善甚至加重,血清学指标无明显变化为无效^[7]。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学处理 研究资料均采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 One-way ANOVA 进行,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,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 两组患者治疗前后细胞因子水平比较 治疗后,两组患者的血清 MCP-4、IL-4、IL-6 及 TNF- α 水平均明显下降,且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后免疫球蛋白及抗 ds-DNA 抗体水平比较 治疗后两组患者的血清 IgA、IgG、IgM 及抗 ds-DNA 抗体水平均明显降低,且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后补体水平变化情况比较 治疗后两组患者的血清 C3、C4 水平均明显升高,且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率为 93.5%,对照组为 76.1%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者治疗前后血清 MCP-4、IL-4、IL-6 及 TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)						
组别	<i>n</i>	时间	MCP-4	IL-4	IL-6	TNF- α
对照组	46	治疗前	208.52 $\pm$ 14.17	7.57 $\pm$ 2.51	17.68 $\pm$ 5.43	50.25 $\pm$ 9.36
		治疗后	166.38 $\pm$ 15.45*	5.18 $\pm$ 0.73*	9.25 $\pm$ 2.84*	32.93 $\pm$ 6.82*
观察组	46	治疗前	211.63 $\pm$ 14.94	7.54 $\pm$ 2.45	18.02 $\pm$ 5.61	51.81 $\pm$ 9.54
		治疗后	135.71 $\pm$ 15.82*#	3.39 $\pm$ 0.64*#	5.48 $\pm$ 1.30*#	20.36 $\pm$ 5.77*#

注:与组内治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,# $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后血清 IgA、IgG、IgM 及抗 ds-DNA 抗体水平比较(±s)						
组别	n	时间	IgA(mg/mL)	IgG(mg/mL)	IgM(mg/mL)	抗 ds-DNA 抗体(IU/mL)
对照组	46	治疗前	3.52±0.61	20.31±3.55	2.57±0.37	250.65±81.71
		治疗后	3.10±0.42*	15.07±2.24*	2.11±0.23*	191.28±55.35*
观察组	46	治疗前	3.57±0.63	19.87±3.52	2.58±0.35	253.41±83.62
		治疗后	2.35±0.32*#	12.90±1.81*#	1.66±0.21*#	143.56±47.08*#

注:与组内治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,# $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后血清 C3、C4 水平比较(±s,μg/mL)				
组别	n	时间	C3	C4
对照组	46	治疗前	0.39±0.08	0.09±0.01
		治疗后	0.63±0.19*	0.20±0.06*
观察组	46	治疗前	0.41±0.09	0.08±0.02
		治疗后	0.89±0.20*#	0.33±0.09*#

注:与组内治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,# $P<0.05$

表 4 两组患者临床疗效比较[n(%)]					
组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	46	20(43.5)	15(32.6)	11(23.9)	35(76.1)
观察组	46	35(76.1)	8(17.4)	3(6.5)	43(93.5)*

注:与对照组相比,* $P<0.05$

3 讨 论

SLE 作为好发于青年女性中的一种自身免疫性结缔组织病,常累及患者的多个器官与组织,严重危害患者的生命健康^[8]。然而,目前临床上对 SLE 发病机制的研究尚未透彻,多数研究者认为 SLE 的发生可能与环境、遗传、自身免疫缺陷、细菌感染、病毒感染等因素密切相关^[9]。当前,SLE 临床治疗主要以激素类及免疫制剂类药物为主^[10]。甲基泼尼松龙作为一种糖皮质激素类药物,在 SLE 的治疗中可以起到缓解患者的炎性反应、抑制免疫应答及平衡耐受等多种功效,是 SLE 联合治疗中的常用药物之一^[11]。环磷酰胺作为一种针对 S 期细胞的特异性烷化剂,能够有效抑制细胞 DNA 的合成,对淋巴细胞的增殖及抗体的合成分泌均能起到较好的持续抑制作用,在 SLE 的治疗中可以起到积极的辅助功效^[12]。因此本研究采用甲基泼尼松龙联合环磷酰胺治疗 SLE,旨在探讨其对患者的细胞因子、免疫球蛋白、补体等相关血清学指标的影响,并分析其临床疗效。

本研究结果显示,治疗后两组患者的血清 MCP-4、IL-4、IL-6 及 TNF-α 水平均明显下降,且观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者的血清 IgA、IgG、IgM 及抗 ds-DNA 抗体水平均明显下降,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者的血清 C3、C4 水平均明显升高,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后总有效率为 93.5%,对

照组为 76.1%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。该疗效的发挥与甲基泼尼松龙缓解患者的炎性反应、抑制免疫应答、平衡耐受等多种功效,以及环磷酰胺促进淋巴细胞的增殖及抗体的合成分泌密切相关。本研究结果与文献^[13-14]的研究结果类似,均显示出环磷酰胺对患者的细胞因子、免疫球蛋白及补体水平具有明显的改善作用。本研究结果说明,甲基泼尼松龙联合环磷酰胺在 SLE 的治疗中取得的疗效更为明显,可能与联合治疗在改善患者血清相关细胞因子、免疫球蛋白及补体水平方面的效果更为明显有关。

综上所述,甲基泼尼松龙联合环磷酰胺进行治疗能够明显改善 SLE 患者的血清细胞因子、免疫球蛋白、抗 ds-DNA 抗体及补体水平,疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

[1] DORIA A, GATTO M, IACCARINO L, et al. Value and goals of treat-to-target in systemic lupus erythematosus: knowledge and foresight[J]. Lupus, 2015, 24(4/5):507-515.

[2] 裘锦. 小剂量激素联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2012, 7(1):168-169.

[3] 张文兰, 胡同平, 王永福, 等. 类风湿关节炎及系统性红斑狼疮患者体液免疫指标的分析与比较[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2):261-262.

[4] 向守宝, 鲁巧云, 张彩云. 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分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4):400-402.

[5] 杨红俊, 李智, 韩芸, 等. 环磷酰胺联合人免疫球蛋白治疗 SLE 的临床疗效及对血清 IL-4 及 MCP-4 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(5):933-935.

[6] 宁军. 免疫吸附联合小剂量环磷酰胺和糖皮质激素治疗重症系统性红斑狼疮的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2012, 15(15):1754-1756.

[7] 陈书萍. 环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(20):2642-2643.

[8] STEEN S O, IVERSEN L V, CARLSEN A L, et al. The circulating cell-free microRNA profile in systemic sclerosis is distinct from both healthy controls and systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2015, 42(2):214-221.

[9] ALDERAAN K, SEKICKI V, MAGDER L S, et al. Risk factors for cataracts in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(4):701-708. (下转第 182 页)

和 LDH 检测结果明显高于肺良性病组和健康组,对临床早期筛查和鉴别诊断良恶性肿瘤具有一定的提示价值。进一步研究表明,转移性肺癌患者的 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 水平明显高于非转移性肺癌患者。本文以非转移性肺癌组为参考的 Logistic 回归分析亦说明 4 项标志物与肺癌发生转移有密切的关联,且 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测的 AUC 高于单项检测,表明 4 项肿瘤标志物联合检测对转移性肺癌具有一定的诊断价值。有研究表明 CA125、NSE 等单项检测存在一定的漏诊和误诊^[8-9],并且单项检测的灵敏度和特异度都不高,不能够满足临床需求。本文 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测结果的灵敏度高达 91.74%,明显优于任一单项检测,同时联合检测的特异度达到 74.48%,因此联合检测可以使转移性肺癌早期诊断的灵敏度和特异度达到一个较高的平衡点,减少漏诊和误诊率。目前,转移性肺癌的生存率低、预后差,常见转移方式有血行转移、淋巴转移等,晚期 NSCLC 的 30%~40% 转移部位为脑和骨^[10-11],当肺癌患者发生肺门、肺内、胸膜、纵隔和周围淋巴结转移时 NSE 和 CYfra21-1 检测结果异常增高,其次,发生脑和骨等多处转移的肺癌患者检测结果增高更明显,提示预后不良,严重影响患者预后生活质量,多数自然生存期不足 3 个月^[12]。此外,临床 IV 期和 T3/T4 期的 NSE、CYfra21-1 和 CEA 指标表达水平明显高于肺癌 I~III 期和 T1/T2 期,表明肿瘤标志物水平随着肺癌患者的 TNM 分期和临床分期的升高呈逐步异常增高,提示肿瘤标志物水平与肺癌的病情严重程度和是否发生转移具有一定的相关性,临床可以通过检测血清肿瘤标志物水平实时监测和观察肿瘤的大小、转移情况,可以反映恶性细胞的转化过程、是否累及周围组织和恶性积液等情况。越早诊断和鉴别治疗,越有利于精准化个体治疗,延长患者生存期,改善预后及生活质量。

综上所述,血清肿瘤标志物 NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 在转移性肺癌中呈异常高表达,且与不同器官组织转移情况和病情发展严重程度有一定的相关性。NSE、CYfra21-1、CEA 和 LDH 联合检测可以明显提高对转移性肺癌诊断的灵敏度和特异度,对

转移性肺癌的早期诊断、鉴别治疗和预后监测评估具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. Chinese J Cancer Res, 2014, 26(1): 48-58.
- [2] 王科, 张弓, 谢从华, 等. IV 期非小细胞肺癌姑息放疗的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 15-17.
- [3] XU L M, LI L Q, LI J, et al. Overexpression of miR-1260b in non-small cell lung cancer is associated with lymph node metastasis[J]. Aging Dis, 2015, 6(6): 478-485.
- [4] KAUL D, ANGELIDIS A, BUDACH V, et al. Prognostic indices in stereotactic radiotherapy of brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. Radiation Oncology, 2015, 10(1): 244-248.
- [5] ZHENG X, SCHIPPER M, KIDWELL K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(3): 603-611.
- [6] 许军生, 黄猛, 杨浩, 等. CEA 和 SCC 联合检测对肺癌诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 28(1): 44-45.
- [7] 尹竺晟, 戈伟, 罗卫. 肿瘤标志物在非小细胞肺癌患者诊断中的价值[J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 102-105.
- [8] 叶惠英, 韩珊珊, 叶亚丽. 糖类抗原 125 联合癌胚抗原对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 临床血液杂志, 2016, 29(6): 479-481.
- [9] JIANG A G, CHEN H L, LU H Y. The relationship between Glasgow Prognostic Score and serum tumor markers in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 1-6.
- [10] 姚舒洋, 王鑫, 李小雪, 等. 非小细胞肺癌首发骨转移患者的临床特征、治疗及预后分析[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(4): 1-4.
- [11] 梅芬, 卢忠心. 肺癌转移与血清肿瘤标志物水平的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 36(1): 96-98.
- [12] 张见龙, 李丽娜, 贺春雨, 等. 非小细胞肺癌脑转移治疗研究进展[J]. 河南医学研究, 2016, 25(9): 1586-1588.

(收稿日期: 2017-07-16 修回日期: 2017-10-12)

(上接第 178 页)

- [10] SINGH R G, USHA, RATHORE S S, et al. Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare [J]. Lupus, 2012, 21(11): 1214-1218.
- [11] 李学燕, 于海凤. 长春新碱、环磷酰胺与甲基泼尼松龙三联治疗系统性红斑狼疮临床分析[J]. 中国医学工程, 2014, 22(7): 22-25.
- [12] 胡煜琳, 刘代强. 糖皮质激素联合小剂量环磷酰胺治疗重症系统性红斑狼疮效果分析[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(2): 39-41.

- [13] 余静, 马玲. 环磷酰胺联合人免疫球蛋白治疗系统性红斑狼疮的疗效及其对患者血清 MCP-4 和 IL-4 的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(2): 175-177.
- [14] 姜帆, 周泓屹, 吴广明. 环磷酰胺联合泼尼松治疗老年性 SLE 对患者血清各指标影响及其疗效观察[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(2): 132-134.

(收稿日期: 2017-07-08 修回日期: 2017-10-27)