

免疫球蛋白联合吗替麦考酚酯胶囊治疗重症系统性红斑狼疮的疗效观察

李姝玉¹, 包瑾芳²

1. 上海国际医学中心 风湿免疫科, 上海 200121

2. 上海市第一人民医院 肾内科, 上海 200121

摘要:目的 探讨免疫球蛋白联合吗替麦考酚酯胶囊治疗重症系统性红斑狼疮的临床疗效。方法 选择2013年12月—2014年12月上海国际医学中心收治的重症系统性红斑狼疮的患者80例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组口服吗替麦考酚酯胶囊, 起始剂量为3粒/次, 2次/d; 3个月后为2粒/次, 2次/d; 6个月后根据患者的病情用量为2~3粒/d, 同时不使用其他免疫抑制剂。治疗组患者在对照组的基础上静脉注射静注人免疫球蛋白(pH 4) 0.4 g/kg, 1次/d, 连续使用3 d, 每月重复1次。两组治疗时间为6~12个月。观察两组治疗前后系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)、血清白蛋白、24 h尿蛋白、IgG、血肌酐(Scr)的变化情况。比较两组ANA阳性例数、A-dsDNA阳性例数、贫血例数的变化情况。结果 治疗后, 两组SLEDAI评分、24 h尿蛋白、IgG、Scr水平均显著降低, 血清白蛋白升高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组SLEDAI评分、24 h尿蛋白、IgG、Scr低于对照组, 血清白蛋白高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组ANA阳性例数、A-dsDNA阳性例数、贫血例数均显著减少, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组治疗后ANA阳性例数、A-dsDNA阳性例数、贫血例数少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组不良反应发生率分别为82.5%、47.5%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 免疫球蛋白联合吗替麦考酚酯胶囊治疗重症系统性红斑狼疮具有良好的效果, 能够改善患者的病情, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 静注人免疫球蛋白(pH 4); 吗替麦考酚酯胶囊; 系统性红斑狼疮; 疾病活动指数

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)11-1838-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.036

Clinical observation of immunoglobulin combined with Mycophenolate Mofetil Capsules in treatment of severe systemic lupus erythematosus

LI Shu-yu¹, BAO Jin-fang²

1. Department of Rheumatoid Immune, Shanghai International Medical Center, Shanghai 200121, China

2. Department of Kidney, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of immunoglobulin combined with Mycophenolate Mofetil Capsules in treatment of severe systemic lupus erythematosus. **Methods** Patients (80 cases) with severe systemic lupus erythematosus in Shanghai International Medical Center from December 2013 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in the control group were *po* administered with Mycophenolate Mofetil Capsules, starting dosage of 3 grains/time, twice daily; After 3 months, 2 grains/time, twice daily; the dosage was adjusted to 2 — 3 grains/d according to the illness state after 6 months, and other immunosuppressants were not used. The patients in the treatment group were *iv* administered with Human Immunoglobulin (pH 4) for Intravenous Injection on the basis of the control group, 0.4 g/kg, once daily, consecutive for 3 d, repeat once monthly. The patients in two groups were treated for 6 — 12 months. The changes of SLEDAI, serum albumin, 24 h urinary protein, IgG, and Scr in two groups before and after treatment were compared. The changes of ANA positive cases, A-dsDNA positive cases, and anemia cases in two groups were compared. **Results** After treatment, SLEDAI, 24 h urinary protein, IgG, and Scr in two groups were significantly reduced, and serum albumin in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, SLEDAI, 24 h urinary protein, IgG, and Scr

收稿日期: 2016-01-15

作者简介: 李姝玉(1980—), 主治医师, 研究方向是风湿免疫科疾病的诊疗。Tel: 18121257141 E-mail: shly01@163.com

in the treatment group were lower than those in the control group, and serum albumin was higher than that in the control, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). ANA positive cases, A-dsDNA positive cases, and anemia cases in two groups were reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, ANA positive cases, A-dsDNA positive cases, and anemia cases in the treatment group were less than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in the control and treatment groups were 82.5% and 47.5%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Immunoglobulin combined with Mycophenolate Mofetil Capsules has clinical curative effect in treatment of severe systemic lupus erythematosus, can improve the patient's condition, which has a certain clinical application value.

Key words: Human Immunoglobulin (pH 4) for iv injection; Mycophenolate Mofetil Capsules; systemic lupus erythematosus; SLEDAI

系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,患者的临床表现较为复杂,主要以多系统受累为特征。女性的发病率较高,且随着社会的发展,早期、轻型和不典型的发病率逐年增高^[1]。有些症状较轻的患者出现“一过性”发作的情况,经过短暂的病程之后,症状可能会完全消失。系统性红斑狼疮的发病主要由多种因素引起,可能与遗传、性激素、环境等因素相关^[2]。现代专家多认为,具有遗传因素的个体在性激素、感染、环境等因素的共同刺激下能够导致个体的免疫功能异常,其中细胞的活化会刺激个体产生大量的自身抗体,形成免疫复合物,这些复合物在各组织中发生沉积,直接导致系统性红斑狼疮的发生和进展。淋巴细胞过度活化被认为是致病性自身抗体产生的主要原因,也可能是发病机制的中心环节^[3]。吗替麦考酚酯胶囊是临床上治疗红斑狼疮的常用药,患者口服吗替麦考酚酯胶囊后,能够在体内水解成活性代谢产物霉酚酸,该代谢产物通过阻止嘌呤核苷酸合成途径中的关键限速酶次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶,从而降低鸟嘌呤核苷酸的合成,因而能抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖和功能^[4]。注射免疫球蛋白是一种被动的免疫治疗方法,是将抗体通过免疫球蛋白输给患者,从而增加患者的免疫力,使之从较低或没有免疫的状态转变到暂时的免疫保护状态,大剂量静注免疫球蛋白冲击治疗重症系统性红斑狼疮有一定的效果^[5]。因此本试验采用丙种球蛋白联合吗替麦考酚酯胶囊治疗重症系统性红斑狼疮,取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月—2014 年 12 月上海国际医学中心风湿免疫科就诊的重症系统性红斑狼疮患者 80 例,其中男 7 例,女 73 例;年龄 18~70 岁,平

均年龄(38.2±5.7)岁;病程 1~11 年,平均病程(2.7±4.2)年。患者主要出现的器官损害为:肾脏病变 36 例,血管炎 28 例,中枢神经系统病变 16 例,心肌病变 11 例,溶血性贫血 10 例,紫癜 9 例,肺病 8 例,视网膜病 2 例。所有患者均签署知情同意书。

入选标准:患者年龄在 18 周岁以上;患者符合系统性红斑狼疮分类标准^[6];患者出现一个或以上重要脏器损伤。

排除标准:患者出现严重的肝肾功能损害;患者有严重的药物过敏史;血 IgA 水平低下,且合并高黏滞血症或感染细菌、病毒等情况。

1.2 药物

静注人免疫球蛋白(pH 4)由山西康宝生物制品股份有限公司生产,规格 2.5 g/瓶;产品批号 20130522535;吗替麦考酚酯胶囊由上海罗氏制药有限公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 20130612025。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将入选患者随机分成对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组男 3 例,女 37 例;年龄 18~69 岁,平均年龄为(38.1±5.5)岁。治疗组男 4 例,女 36 例;年龄 18~70 岁,平均年龄为(38.3±5.9)岁。两组患者的性别组成、年龄、病情等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均进行基础治疗,根据患者的病情严重程度给予相应剂量的皮质类固醇。对照组患者口服吗替麦考酚酯胶囊,起始剂量为 3 粒/次,2 次/d;3 个月后将为 2 粒/次,2 次/d;6 个月后将根据患者的病情调整用量为 2~3 粒/d,同时不使用其他免疫抑制剂。治疗组患者在对照组的基础上静脉注射静注人免疫球蛋白(pH 4) 0.4 g/kg,1 次/d,连续使用 3 d,每月重复 1 次。两组治疗时间为 6~12 个月。

1.4 检测指标

根据系统性红斑狼疮疾病活动指数 (SLEDAI) 的相关标准进行评分,判断用药前后患者的病情轻、重情况^[7],评分标准为:0~4分,基本无活动;5~9分,轻度活动;10~14分,中度活动;≥15分,重度活动。

使用间接免疫荧光法检测抗核抗体 (ANA);使用短膜虫基质片法检测抗双链 DNA 抗体 (A-dsDNA),使用滴度来表示试验结果,正常为阴性;使用免疫吸附法检测 IgG 和血肌酐 (Scr) 水平。患者在用药期间每月定期检测血、尿常规、采用间接免疫荧光法测定血清白蛋白、采用短膜虫基质片测定 24 h 尿蛋白总量、补体 C3 水平。根据贫血标准记录两组患者治疗前后贫血的例数。

1.5 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无胃肠道反应、脱发、尿路感染、带状疱疹等不良反应发生。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件对所得数据进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组观察指标比较

治疗后,两组患者 SLEDAI 评分、24 h 尿蛋白、IgG、Scr 水平均降低,血清白蛋白升高,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后治疗组 SLEDAI 评分、24 h 尿蛋白、IgG、Scr 低于对照组,血清白蛋白高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 ANA 阳性例数、A-dsDNA 阳性例数、贫血例数均显著减少,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗组治疗后 ANA 阳性例数、A-dsDNA 阳性例数、贫血例数少于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组观察指标比较

Table 1 Comparison on observational indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	SLEDAI 评分/分	血清白蛋白/(g·L ⁻¹)	24 h 尿蛋白/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	18.5 ± 7.51	17.1 ± 5.23	4.3 ± 2.41	25.6 ± 5.41
		治疗后	7.23 ± 3.34*	26.1 ± 8.24*	1.4 ± 1.31*	8.6 ± 1.41*
治疗	40	治疗前	18.6 ± 7.23	17.4 ± 6.22	4.5 ± 2.83	25.5 ± 5.83
		治疗后	5.01 ± 2.34* [▲]	28.4 ± 6.65* [▲]	1.1 ± 1.01* [▲]	6.5 ± 1.83* [▲]
组别	n/例	观察时间	Scr/(μmol·L ⁻¹)	ANA 阳性/例	A-dsDNA 阳性/例	贫血/例
对照	40	治疗前	144.6 ± 88.41	38	25	32
		治疗后	108.4 ± 54.23*	20*	5*	18*
治疗	40	治疗前	143.5 ± 82.83	38	25	32
		治疗后	104.1 ± 45.56* [▲]	17* [▲]	3* [▲]	12* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组发生胃肠道反应 12 例,脱发 11 例,尿路感染 9 例,带状疱疹 1 例,不良反应发生率为 82.5%;治疗组发生胃肠道反应 9 例,脱发 5 例,尿路感染 2 例,带状疱疹 3 例,不良反应发生率为 47.5%,治疗组不良反应发生率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

系统性红斑狼疮的传统治疗方法主要有糖皮质激素、免疫抑制剂等。糖皮质激素的毒性较多,主要有感染、血糖升高、精神病、体质量增加、高血

压、多汗、白内障等^[8];环磷酰胺毒性更强烈,且仅为短期有效,其主要副作用是致残,甚至致死性的感染,如带状疱疹、革兰阴性菌、卡氏肺囊虫等,其他的非感染性毒性包括恶性肿瘤、不孕不育、骨髓抑制、脱发、胃肠道反应等^[9]。吗替麦考酚酯胶囊是一种新型的免疫抑制剂,主要通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶来抑制嘌呤的代谢,阻止细胞增生。吗替麦考酚酯胶囊能够选择性抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,从而抑制机体体液免疫和细胞免疫反应,同时抑制单核细胞和淋巴细胞浸润,直接抑制炎症反应,因此,吗替麦考酚酯胶囊对免疫系统具有很

强的调节作用^[10]。有实验结果显示, 吗替麦考酚酯胶囊能够抑制自身抗体的产生, 从而达到控制狼疮活动的作用。同时, 吗替麦考酚酯胶囊能够控制患者重要脏器的损害, 且对卵巢、肝细胞不产生影响, 因此没有卵巢、肝脏毒性作用^[11]。近年来, 静脉注射免疫球蛋白的免疫抑制作用得到重视, 有实验发现, 使用静脉注射免疫球蛋白治疗对系统性红斑狼疮受累的心血管系统或感染具有良好的疗效^[12]。由于系统性红斑狼疮患者免疫功能紊乱, 易诱发感染, 导致病情加重, 影响治疗效果, 使用免疫球蛋白进行静注治疗能够有效控制感染, 使病情发生好转。

通过试验发现, 两组患者的临床病情得到较好改善, 治疗组患者改善的更为明显。治疗组 SLEDAI 评分治疗前为 (18.6±7.23), 治疗后 (5.01±2.34), 评分大幅度降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 同时治疗组患者的血清蛋白由治疗前的 (17.4±6.22) g/L 升高到 (28.4±6.65) g/L, 说明治疗后患者的免疫力普遍得到提高。治疗组不良反应发生率也有大幅度降低, 对照组不良反应发生率 82.5%, 治疗组的不良反应发生率 47.5%, 说明免疫球蛋白能很好的拮抗吗替麦考酚酯胶囊的部分不良反应, 降低患者的不适感觉。免疫球蛋白联合吗替麦考酚酯胶囊治疗系统性红斑狼疮取得良好疗效, 可能与免疫球蛋白能够增强患者的免疫力, 保护患者的重要器官免受攻击有关, 同时加上吗替麦考酚酯胶囊能够起到抑制自身抗体的作用, 减少免疫球蛋白、血肌酐水平, 能有效控制系统性红斑狼疮的发生发展, 使患者病情迅速好转。

综上所述, 免疫球蛋白联合吗替麦考酚酯胶囊治疗重症系统性红斑狼疮具有良好的效果, 能够改善患者的病情, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 孟德钊, 孙凌云, 邹耀红, 等. 1958 例系统性红斑狼疮住院患者临床特征分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(11): 78-81.
- [2] 孙欣, 徐莉莉, 邓艳红, 等. 系统性红斑狼疮并发感染危险因素的 meta 分析 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(7): 828-835.
- [3] 唐倩, 杨阳, 陆前进, 等. MicroRNAs 在系统性红斑狼疮发病机制中作用的研究进展 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2014(5): 367-369.
- [4] 叶文玲. 霉酚酸酯药理作用的研究现状 [J]. 国际泌尿系统杂志, 1998(6): 281-284.
- [5] 刘红平, 魏家祥, 雷方. 大剂量静脉注射丙种球蛋白治疗重症红斑狼疮 44 例分析 [J]. 包头医学院学报, 2015, 31(8): 16-17.
- [6] Tan E M, Cohen A S, Fries J F, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis & Rheumatol*, 1982, 25(11): 1271-1277.
- [7] Gladman D D, Dominique I, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [8] 孙博文, 董碧蓉. 糖皮质激素临床滥用现状及合理应用原则 [J]. 现代临床医学, 2014, 40(2): 154-156.
- [9] 林琦, 魏蔚霞, 王庆文, 等. 环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的卵巢毒性及防治 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(11): 165-166.
- [10] 李淑慧, 李晓辉. 新型免疫抑制药物霉酚酸酯与他克罗姆的研究进展 [J]. 中国药业, 2002, 11(2): 41-43.
- [11] 禚晓燕, 梁子安, 杨爱成, 等. 免疫吸附联合激素和霉酚酸酯治疗重症狼疮性肾炎的疗效观察 [J]. 广西医学, 2014(3): 380-381, 387.
- [12] 黄志芳, 李新伦, 李红霞, 等. 静脉注射免疫球蛋白对重症系统性红斑狼疮的疗效及安全性 [J]. 临床荟萃, 2014(11): 1243-1245.