

左旋咪唑联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的临床研究

郭 君, 朱世为, 廖 东, 罗泉芳, 陈钦玘, 唐琳洁, 文 健, 王 薇

广西壮族自治区南溪山医院 血液与风湿免疫科, 广西 桂林 542100

摘 要: **目的** 探讨左旋咪唑联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的临床疗效。**方法** 选取2013年2月—2016年2月在广西壮族自治区南溪山医院治疗的系统性红斑狼疮患者70例, 根据治疗方法的差别分为对照组(35例)和治疗组(35例)。对照组患者口服硫酸羟氯喹片, 200 mg/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服盐酸左旋咪唑片, 50 mg/次, 2次/d。两组患者均治疗6个月。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清炎症因子、血清补体和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平以及SLEDAI评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组患者的总有效率分别为80.00%、97.14%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IL-4、IL-6及IFN- γ 水平均显著降低, IL-2水平明显升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述血清炎症因子指标明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清C1q、C3、C4水平明显增加, β_2 -MG水平明显降低, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述补体和 β_2 -MG水平显著优于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者SLEDAI评分明显降低($P < 0.05$); 且治疗组SLEDAI评分比对照组更低($P < 0.05$)。**结论** 左旋咪唑联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮具有较好的临床疗效, 可有效改善患者临床症状和血清学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸左旋咪唑片; 硫酸羟氯喹片; 系统性红斑狼疮; 临床疗效; 炎症因子; 血清补体

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)10-1976-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.037

Clinical study on levamisole combined with hydroxychloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus

GUO Jun, ZHU Shi-wei, LIAO Dong, LUO Quan-fang, CHEN Qin-pin, TANG Lin-jie, WEN Jian, WANG Wei

Department of Hematology and Rheumatology, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 542100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of levamisole combined with hydroxychloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus. **Methods** Patients (70 cases) with systemic lupus erythematosus in Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from February 2013 to February 2016 were divided into control (35 cases) and treatment (35 cases) groups according to different treatment. Patients in the control group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 200 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Levamisole Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 50 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum inflammatory factors, serum levels of complement and β_2 -MG, and SLEDAI score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.00% and 97.14%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the IL-4, IL-6 and IFN- γ level in two groups was significantly decreased, but IL-2 level was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And these serum inflammatory factors in the treatment group were obviously better than those the control group ($P < 0.05$). After treatment, the C1q, C3 and C4 level in two groups was significantly increased, but β_2 -MG level was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum level of complement and β_2 -MG in the treatment group was obviously better than that the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SLEDAI score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). And the SLEDAI score in the treatment group was obviously lower than that the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levamisole combined with hydroxychloroquine has good clinical curative effect in treatment of systemic lupus

收稿日期: 2017-03-01

作者简介: 郭 君 (1980—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为风湿病学。Tel: 18589944998 E-mail: gjxqgj@163.com

erythematosus, can effectively improve the clinical symptoms and serological indicators, which has a certain clinical application value.

Key words: Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; Levamisole Hydrochloride Tablets; systemic lupus erythematosus; clinical efficacy; inflammatory factors; serum complement

系统性红斑狼疮是一种自身免疫性疾病,具有起病隐匿、进展慢和反复发作等特点,由于体内有大量致病性自身抗体和免疫复合物而造成组织损伤,临床上可出现各个系统和脏器损伤表现,对患者身心健康具有严重危害^[1]。羟氯喹可增强溶酶体稳定性,减少体内炎症因子水平,从而缓解体外淋巴细胞反应^[2]。左旋咪唑具有增强免疫力作用、提高宿主对细菌和病毒的抵抗力等作用^[3]。因此,本研究对系统性红斑狼疮患者采用左旋咪唑联合羟氯喹进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2013年2月—2016年2月在广西壮族自治区南溪山医院接受治疗的70例系统性红斑狼疮患者为研究对象,所有患者均符合系统性红斑狼疮诊断标准^[4]。其中男18例,女52例;年龄20~48岁,平均年龄 (28.72 ± 1.28) 岁;病程1~18个月,平均病程 (5.31 ± 1.14) 个月。

排除标准:(1)近期应用过类似药物治疗者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)伴有其他风湿病、心率失常等疾病者;(4)对本研究药物过敏者;(5)未签署知情协议书者。

1.2 药物

硫酸羟氯喹片由Sanofi-Aventis SA生产,规格0.2 g/片,产品批号130112、150108;盐酸左旋咪唑片由广东华南药业集团有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号130104、150213。

1.3 分组及治疗方法

入选患者根据治疗方法的差别分为对照组(35例)和治疗组(35例),其中对照组男8例,女27例;年龄20~46岁,平均年龄 (28.68 ± 1.22) 岁;病程1~16个月,平均病程 (5.27 ± 1.11) 个月。治疗组男10例,女25例;年龄20~48岁,平均年龄 (28.79 ± 1.31) 岁;病程1~18个月,平均病程 (5.36 ± 1.17) 个月。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予小剂量激素、保护胃黏膜、补钙等治疗。对照组患者口服硫酸羟氯喹片,200 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服盐酸左旋

咪唑片,50 mg/次,2次/d。两组患者均治疗6个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

基本治愈:经过治疗后患者面部红斑、发热及关节痛等临床症状及体征完全消失,实验室相关检测指标均恢复正常范围;有效:经过治疗后患者相关临床症状、体征及实验室相关检测指标均较前明显好转;无效:经过治疗后患者相关临床症状、体征较前没有好转甚至加重。

总有效率=(基本治愈+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 SLEDAI 评分^[6] 从癫痫发作、精神症状、器质性脑病、视觉障碍、颅神经病变、狼疮性头痛、脑血管意外、脉管炎、关节炎、肌炎、管型尿、血尿、蛋白尿、脓尿、脱发、新出现皮疹、黏膜溃疡、胸膜炎、发热、血小板减少、白细胞减少等方面进行评分,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。

1.5.2 血清炎症因子和蛋白水平 采用放射性免疫法测量两组患者治疗前后血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平,采用免疫透射比浊法检测C1q水平,采用免疫速率散射比浊法测定C3、C4水平。采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清IL-2、IL-4、IL-6及 γ -干扰素(IFN- γ)水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、情绪改变、嗜睡、头昏、头痛、共济失调等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据分析,两组患者治疗前后血清细胞因子水平及SLEDAI评分的比较采用 t 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本治愈12例,有效16例,无效7例,总有效率为80.00%;治疗组患者基本治愈20例,有效14例,无效1例,总有效率为97.14%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者血清炎症因子比较

治疗后, 两组患者血清 IL-4、IL-6 及 IFN- γ 水平均显著降低, 而 IL-2 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组上述血清炎症因子指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清补体和 β_2 -MG 水平比较

治疗后, 两组患者血清 C1q、C3、C4 水平明显增加, 而 β_2 -MG 水平明显降低, 同组治疗前后比

较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者血清补体和 β_2 -MG 水平显著优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 SLEDAI 评分比较

治疗后, 两组患者 SLEDAI 评分均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组 SLEDAI 评分比对照组更低, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	12	16	7	80.00
治疗	35	20	14	1	97.14*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组患者血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

组别	观察时间	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	41.35 $\pm$ 9.45	65.77 $\pm$ 9.86	9.75 $\pm$ 2.18	56.42 $\pm$ 9.49
	治疗后	73.13 $\pm$ 11.48*	47.28 $\pm$ 6.41*	6.31 $\pm$ 0.65*	37.84 $\pm$ 8.34*
治疗	治疗前	41.37 $\pm$ 9.43	65.73 $\pm$ 9.82	9.72 $\pm$ 2.14	56.36 $\pm$ 9.47
	治疗后	90.74 $\pm$ 11.51* [▲]	34.54 $\pm$ 6.35* [▲]	4.25 $\pm$ 0.63* [▲]	28.27 $\pm$ 8.25* [▲]

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

表 3 两组患者血清补体和 β_2 -微球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

Table 3 Comparison on serum levels of complement and U β -2-MG between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=35$)

组别	观察时间	C1q/(mg·L ⁻¹)	C3/(mg·L ⁻¹)	C4/(mg·L ⁻¹)	β_2 -MG/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	175.67 $\pm$ 36.87	445.39 $\pm$ 67.41	84.31 $\pm$ 24.75	4.86 $\pm$ 0.45
	治疗后	203.52 $\pm$ 21.18*	624.73 $\pm$ 81.94*	142.63 $\pm$ 27.48*	2.46 $\pm$ 0.18*
治疗	治疗前	175.63 $\pm$ 36.84	445.35 $\pm$ 67.37	84.27 $\pm$ 24.73	4.83 $\pm$ 0.43
	治疗后	232.47 $\pm$ 21.26* [▲]	712.45 $\pm$ 82.62* [▲]	165.74 $\pm$ 27.52* [▲]	1.84 $\pm$ 0.13* [▲]

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

表 4 两组患者 SLEDAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on SLEDAI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SLEDAI 评分/分	
		治疗前	治疗后
对照	35	9.35 $\pm$ 0.57	5.87 $\pm$ 0.36*
治疗	35	9.37 $\pm$ 0.55	4.12 $\pm$ 0.32* [▲]

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

2.5 不良反应情况比较

两组在治疗过程中均无皮疹、情绪改变、嗜睡、头昏、头痛、共济失调等药物不良反应情况发生。

3 讨论

系统性红斑狼疮是一种累及多系统、多器官并有多种自身抗体出现的自身免疫性疾病, 其临床表现复杂, 病程迁延反复, 具有较高的发病率和死亡率, 其发病机制尚未完全明确, 可能与免疫、感染、

性激素、遗传及环境等因素有关^[7]。临床上对其治疗的方法较多,但临床效果报道不一。所以,寻找安全有效治疗措施是极为重要的。

羟氯喹为喹诺酮类抗炎药物,以4-氨基喹啉为主要成分,其可通过抑制细胞膜中溶酶体,来增强溶酶体稳定性,并可阻滞IL-1、肿瘤坏死因子及淋巴细胞等,促使体内炎症因子减少,从而缓解体外淋巴细胞反应。此外,该药还具有抑制紫外线暴露下所导致的CD⁴⁺ T细胞活化,进而调节皮肤组织对紫外线的吸收,而发挥修复皮损作用^[2]。左旋咪唑具有增强免疫力作用,可诱导早期前T细胞分化成熟为功能性T细胞,激活巨噬细胞和粒细胞抑制因子,诱生内源性干扰素,诱导IL-18的合成,激活NK细胞,从而产生提高免疫作用,它本身无抗微生物作用,但可提高宿主对细菌和病毒的抵抗力^[3]。因此,本研究对系统性红斑狼疮采用左旋咪唑联合羟氯喹进行治疗,取得了满意效果。

系统性红斑狼疮的发生与发展同体内细胞因子有着密切关系。IL-2是Th1细胞分泌的一种免疫增强因子,参与机体免疫调节^[8]。IL-4具有激活B细胞活化、增殖和调节抗体同种型转换效应的作用^[9]。IL-6是有着多种细胞功能的一种白细胞趋化因子,具有促进炎症反应的作用^[10]。IFN- γ 是由单核细胞、淋巴细胞产生的一种细胞因子,具有影响细胞生长、分化和调节免疫功能等作用^[11]。本研究中,治疗后两组患者血清IL-4、IL-6及IFN- γ 水平均降低,而IL-2水平均增加。说明左旋咪唑联合羟氯喹可有效降低机体炎症反应。C1q为补体经典途径的起始成分,可与多种配体相结合,具有激活补体途径,调整炎症反应,清除病原体、免疫复合物及凋亡细胞等作用^[12]。C3是由单核细胞、巨噬细胞等合成的一种 β 球蛋白,参与机体补体的激活,其水平有助于系统性红斑狼疮诊断^[13]。C4是补体经典激活途径的一个重要组分,它的测定有助于系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病诊断^[14]。 β_2 -MG是HLA I类分子的 β 链,在机体淋巴细胞及肿瘤细胞中广泛存在,在免疫应答中有着重要作用^[15]。本研究中,治疗后两组患者血清C1q、C3、C4水平明显增加,而 β_2 -MG水平明显降低。说明左旋咪唑联合羟氯喹可有效提高机体免疫力。此外,对照组和治疗组总有效率分别为80.00%、97.14%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者SLEDAI评分均降

低,且治疗组降低更显著($P<0.05$)。说明左旋咪唑联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮效果确切。

综上所述,左旋咪唑联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮具有很好的临床疗效,可有效改善患者临床症状及血清学指标,值得推广应用。

参考文献

- [1] 王侠生,廖康煌.杨国亮皮肤性病学[M].上海:上海科学技术文献出版社,2005:537.
- [2] 张江林,黄烽.羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用[J].解放军药学报,2000,16(2):85-88.
- [3] 姚楨.左旋咪唑的免疫学药理作用[J].日本医学介绍,1983,4(4):9-11.
- [4] 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(5):342-346.
- [5] 孙传兴,张学庸,李焕章,等.临床疾病诊断治愈好转标准[M].北京:人民军医出版社,1998:137-138.
- [6] Gladman D D, Ibañez D, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [7] 许森,郑智.中西医结合治疗系统性红斑狼疮的临床分析[J].安徽医学,2010,31(8):945-946.
- [8] 王颖,尉晓冬,宋为民,等.系统性红斑狼疮的中医辨证分型与白介素2、白介素10的关系研究[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2005,4(2):63-65.
- [9] 邹吉敏,袁宝军,苗丽娟,等.SLE患者血清IL-4、IL-10的检测及意义[J].中国煤炭工业医学杂志,2006,9(2):178-179.
- [10] Umare V, Pradhan V, Nadkar M, et al. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, and IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 20(14): 385297.
- [11] 张江淮,陈伟,丁琼,等.系统性红斑狼疮患者血清TGF- β 、IFN- γ 、IL-10的检测意义[J].安徽医学,2010,31(7):736-738.
- [12] 罗静,郭琿,王彩虹,等.抗C1q抗体与系统性红斑狼疮疾病活动及狼疮肾炎的关系[J].中国临床免疫和变态反应杂志,2011,5(2):102-108.
- [13] 张淑娟,谭国珍,朱妮娅.系统性红斑狼疮患者皮损中C3沉积与病情活动的关系[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(5):389-390.
- [14] 俞晓洁,潘立勇,陈永健.系统性红斑狼疮患者血清补体C3和C4水平及相关因素探讨[J].中国卫生检验杂志,2010,20(10):2511-2513.
- [15] 孙凌云,邬秀娣,冯学兵,等.系统性红斑狼疮患者尿 β_2 -微球蛋白水平[J].中华风湿病学杂志,2001,5(1):26-28.