

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

牛东燕¹, 梁卓文², 杨元花¹

1. 西安630医院 风湿科, 陕西 西安 710089

2. 西京医院脊柱 外科, 陕西 西安 710032

摘要: **目的** 评价小剂量甲泼尼龙联合甲氨蝶呤和羟氯喹治疗轻中度系统性红斑狼疮(SLE)患者的疗效及安全性。**方法** 96例轻到中度系统性红斑狼疮患者,按患者就诊时间分为观察组和对照组,各48例。两组患者均给予甲氨蝶呤和羟氯喹;对照组加用双氯芬酸钠(75 mg/次,2次/d),观察组加用甲泼尼龙(4 mg/次,2次/d),两组均治疗12周。比较两组患者的疗效和不良反应发生情况。**结果** 两组患者经过12周的治疗,观察组有效率为91.67%,明显高于对照组的64.58%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者间狼疮疾病活动指数(SLEDAI)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、补体C3水平相比,差异均无统计学意义;治疗后,两组患者的SLEDAI积分、ESR、CRP、补体C3水平均较治疗前明显改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组比对照组改善更明显,两组间各指标相比差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组相比,观察组的不良反应发生率低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 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疗效显著,安全性高,值得推广。

关键词: 甲泼尼龙; 系统性红斑狼疮; 甲氨蝶呤; 安全性

中图分类号: R979.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0611-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.021

Efficacy and safety of low-dose methylprednisolone combined with methotrexate and hydroxychloroquine on treating systemic lupus erythematosus

NIU Dongyan¹, LIANG Zhuowen², YANG Yuanhua¹

1. Rheumatology Department, Xi'an 630 Hospital, Xi'an 710089, China

2. Spine Surgery Department, Xijing Hospital, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of low-dose methylprednisolone combined with methotrexate and hydroxychloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** 96 patients with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus in our hospital from April 2012 to April 2017 were divide into control group and observation group according to visitiving time, 48 cases in each group. All the patients were given hydroxychloroquine and methotrexate therapy, while the control group was given meloxicam (7.5 mg/time, 2 times/d) in addition, and the observation group was given methylprednisolone (4 mg/time, 2 times/d) in addition. The clinical efficacy and adverse events were compared after the treatment. **Results** The score of SLEDAI, CRP, ESR, levels of C3 after the treatment were significantly better as compared with that before treatment in both groups ($P < 0.05$). And the efficiency and incidence of adverse reactions of the observation groups were significantly better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low-dose methylprednisolone combined with methotrexate and hydroxychloroquine on treating systemic lupus erythematosus was safe, effective and worth to be promoted in clinical.

Key words: Methylprednisolone; systemic lupus erythematosus; methotrexate; safety

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)损害多个系统的器官,且具有高度异质性^[1],因此,治疗时需要根据患者具体情况制定个性化治

疗方案,并且在随访中根据患者的治疗效果及时调整治疗方案。系统性红斑狼疮常采用激素进行治疗,但长期大剂量应用激素类药物容易引起患者出现严

收稿日期: 2017-10-16

第一作者: 牛东燕(1983—),男,本科,主治医师,研究方向为风湿病。E-mail: liuxiaohui_3686@163.com

重的不良反应,其中感染^[2]已经成为该病的主要死亡原因之一。所以,应尽早控制轻中度患者病情,降低患者激素使用剂量,尽可能维持病情稳定。近年来,有研究证实甲氨蝶呤和羟氯喹联合应用有助于降低激素用量^[3],且不影响治疗效果。本研究拟采用小剂量激素联合甲氨蝶呤和羟氯喹治疗方案对96例轻中度系统性红斑狼疮患者进行治疗,并对该治疗方案的有效性及其安全性进行分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2012年4月—2017年4月于西安630医院接受治疗的SLE患者96例,均为女性,年龄13~60岁,病程7个月~7年。入选患者临床诊断均符合美国风湿病学会的SLE诊断标准。所有患者按就诊顺序随机分入观察组和对照组,每组48例。观察组平均年龄(34.23±4.21)岁,病程(2.88±0.44)年,轻型21例,中型27例;对照组平均年龄(35.10±2.32)岁,病程(3.00±0.36)年,轻型19例,中型29例。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 入选及排除标准

入选标准:颜面部伴有蝶形红斑,狼疮疾病活动指数(SLEDAI)小于10分;无肾脏或其他严重内脏累及;无用药禁忌证。排除标准:重症患者;严重肝肾功能障碍;重症感染患者;激素过敏者;由肾病、甲状腺功能减退、高血压等疾病引起的脂代谢异常。本研究通过了伦理委员会审批,患者均签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,规格0.1g,生产批号:120103、140301、160114),2次/d,0.2g/次;甲氨蝶呤片(通化茂祥制药有限公司,规格2.5mg,生产批号:

111004、036131104、151102)10mg/次,每周1次;在此基础上同时给予双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊(Temmler Werke GmbH,规格75mg,生产批号:99366、117482、119981),剂量75mg/次,2次/d。共治疗12周。

观察组患者在给予硫酸羟氯喹片、甲氨蝶呤片(剂量同对照组)的基础上,给予甲泼尼龙片(Pfizer Italia Srl生产,规格4mg,生产批号:P145A、V608A、Z808A),初始剂量4mg/次,2次/d,治疗4周后减为1次/d,剂量不变,治疗满8周后减为2mg/次,1次/d,治疗12周后停用激素。

1.4 观察指标及疗效标准

观察并比较两组治疗效果及治疗前和治疗12周后检测红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、狼疮疾病活动指数(SLEDAI)、补体C3水平。

疗效判定标准:痊愈为患者的皮疹全部消退;有效为患者的皮疹大部分消退;无效为患者的皮疹未出现消退。

$$\text{有效率} = (\text{痊愈} + \text{有效}) / \text{本组例数}$$

1.5 不良反应

观察并比较两组肝功能异常、白细胞数量减少、恶心、呕吐、肠胃不适、血压及血糖升高等不良反应情况。

1.6 统计分析

采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效对比

两组患者经过12周的治疗,观察组有效率为91.67%,明显高于对照组的64.58%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗后临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy after treatment between two groups

分组	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	48	14	21	13	64.58
观察	48	19	25	4	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 治疗前后SLEDAI积分及临床指标比较

治疗前,两组患者间SLEDAI积分、ESR、CRP、

补体C3水平相比,差异均无统计学意义;治疗后,两组患者的SLEDAI积分、ESR、CRP、补体C3

水平均较治疗前明显改善, 同组治疗前后比较差异更明显, 两组间各指标相比差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组比对照组改善 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 SLEDAI 积分及临床指标比较

Table 2 Comparison on SLEDAI scores and clinical indicators before and after treatment between two groups

组别	时间	SLEDAI 积分	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	补体 C3/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	9.52±1.11	26.58±2.37	17.55±1.97	0.54±0.12
	治疗后	5.20±0.85*	16.36±2.21*	9.45±1.01*	0.69±0.18*
观察	治疗前	9.58±1.02	26.17±2.55	17.18±1.77	0.56±0.11
	治疗后	3.19±0.44*#	9.66±2.14*#	5.37±0.78*#	0.88±0.19*#

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

2.3 不良反应发生情况比较

两组患者在治疗中均未出现口腔真菌感染和肾功能损伤等不良反应。对照组出现 4 例胃肠不适, 2 例肺部感染和 2 例白细胞减少, 观察组患者仅出现 2 例白细胞减少。观察组患者不良反应发生率 (4.17%) 明显小于对照组 (16.67%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

SLE 是一种病因不明的自身免疫性疾病^[4], 临床上以女性发病率较高^[5]且易复发, 患者的临床表现多为皮肤损害^[6], 文献报道 55%~85% 的患者出现不同程度的皮肤损害^[7], 并可累及多个器官和系统。以往临床治疗多采用糖皮质激素, 但长期大量应用激素类药物会导致患者出现继发感染、消化道溃疡等多种并发症, 且停药时间较长。严重影响患者的身心健康和生活质量^[8]。报道显示, 感染是 SLE 的主要死亡原因^[9], 发展中国家更显著。该疾病的感染相关的病死率可能与过量激素类及免疫抑制剂的应用相关^[10]。因此, 对于轻中度的患者应合理的控制激素应用剂量, 以此来达到合理用药, 预防感染, 提高患者生存率和生活质量的目的。

硫酸羟氯喹属于 4-氨基喹啉类化合物^[11], 是目前临床上应用广泛的治疗 SLE 的一线药物。临床上常与激素联合应用, 该药具有抑制关节炎、消除皮疹、抗凝及发挥免疫调节的作用。具有毒副作用较小, 使用方便, 价格便宜等优点, 尤其是对于 SLE 患者可以有效改善患者皮肤损害症状, 同时有助于降低激素类药物的用量, 减少激素的副作用, 适用于无明显脏器受累的轻到中度患者^[12]。甲氨蝶呤主要用于抗风湿, 其在控制 SLE 所导致的关节炎、皮疹等作用与硫酸羟氯喹疗效相当^[13]。文献报道 SLE

患者口服甲氨蝶呤能明显降低 SLEDAI 评分和降低激素使用量^[14]。推荐使用甲氨蝶呤用于治疗无肾脏受累的轻中度 SLE 患者, 特别是出现皮疹和关节炎的患者该方案可以尽快控制症状^[15]。本次研究发现小剂量激素联合甲氨蝶呤和羟氯喹治疗无明显脏器受累的轻到中度 SLE, 主要出现了胃肠道反应和轻微血液系统损害, 程度较轻且发生率较低, 经对症治疗后恢复, 证实了治疗方案的安全性。

综上所述, 小剂量甲泼尼龙联合甲氨蝶呤和羟氯喹治疗轻到中度 SLE 能更好的控制疾病进展, 降低复发, 延缓脏器损害, 临床疗效显著, 安全性较高, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 吕永梅. 中国汉族人 C4 基因拷贝数变异及与系统性红斑狼疮相关性分析研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.
- [2] 钮凌颖, 周康兴, 王 红. 系统性红斑狼疮患者合并感染临床特点及影响因素的分析 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(8): 1090-1092.
- [3] 金小红. 甲氨蝶呤联合激素、羟氯喹治疗轻、中度活动性系统性红斑狼疮患者的可行性研究 [J]. 当代医学, 2015, 21(32): 138-139.
- [4] 孙天水. B 细胞活化因子/增殖诱导配体系统与系统性红斑狼疮的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(14): 1769-1773.
- [5] 王 雪, 刘 名, 刘 津, 等. 妊娠合并系统性红斑狼疮的临床分析 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(11): 1939-1941.
- [6] 陈爱萍, 曹雪红. 中西医结合护理对系统性红斑狼疮患者皮肤损害的应用研究 [J]. 护理实践与研究, 2014, 11(11): 135-136.
- [7] 邱 林, 胖红雯, 石哲群, 等. 沙利度胺联合硫酸羟氯喹治疗系统性红斑狼疮难治性皮疹 [J]. 现代中西医结合

- 合杂志, 2012, 21(18): 2013.
- [8] 吴叶荣, 张海林, 张海云, 等. 系统化健康教育对系统性红斑狼疮患者生活质量影响的研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(6): 49-51.
- [9] 张羽, 杨静. 小剂量激素联合甲氨蝶呤、羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的临床观察 [J]. 西部医学, 2010, 22(11): 2081-2082, 2085.
- [10] 高二志, 杨茜, 李喆, 等. 系统性红斑狼疮并发新生隐球菌病 7 例分析并文献复习 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(10): 1081-1085.
- [11] 何黎, 杨小燕. 羟氯喹在皮肤科的应用 [J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(6): 325-326.
- [12] 陈芍, 李江涛, 张杰, 等. 硫唑嘌呤与羟氯喹联合糖皮质激素治疗轻中度系统性红斑狼疮的临床观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(4): 122-124.
- [13] 高登文. 小剂量甲氨蝶呤治疗系统性红斑狼疮的疗效及安全性观察 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(1): 127-128.
- [14] Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy [J]. Lupus, 2014, 23(3): 225-235.
- [15] Pegoreigosa J M, Coboibáñez T, Calvoalén J, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. Arthritis Care Res, 2013, 65(11): 1775-1785.