

羟氯喹联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮的临床研究

曹丽¹, 孙燕^{2*}, 张静³, 曹雷⁴

1. 榆林市第二医院 肾病内科, 陕西 榆林 719000
2. 陕西省人民医院 肾病血透中心, 陕西 西安 710068
3. 西安市华山中心医院 肾内科, 陕西 西安 710043
4. 榆林市星元医院 新生儿科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 研究羟氯喹联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮的临床疗效。**方法** 选择2017年1月—2019年12月榆林市第二医院的系统性红斑狼疮患者71例作为研究对象。用抽签法随机将患者分为对照组(36例)和观察组(35例)。对照组iv利妥昔单抗注射液, 100 mg/次, 1次/周。观察组在对照组基础上口服硫酸羟氯喹片, 0.4 g/次, 2次/d。两组均治疗4周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分、24 h尿蛋白、血肌酐、血清白蛋白和炎症因子水平。**结果** 治疗后, 观察组的有效率为91.43%, 明显高于对照组的69.44 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的SLEDAI评分、血肌酐及24 h尿蛋白水平明显降低, 血清白蛋白水平明显升高 ($P < 0.05$); 且观察组的SLEDAI评分、血肌酐及24 h尿蛋白水平明显低于对照组, 血清白蛋白水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白介素(IL)-4、IL-17和单核细胞趋化蛋白-4(MCP-4)水平明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组的血清IL-4、IL-17和MCP-4水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 羟氯喹联合利妥昔单抗能改善系统性红斑狼疮患者的免疫功能, 降低血清IL-4、IL-17和MCP-4水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 羟氯喹; 利妥昔单抗; 系统性红斑狼疮; 系统性红斑狼疮疾病活动指数; 24 h尿蛋白; 血肌酐; 血清白蛋白; 炎症因子

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1836-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.029

Clinical study of hydroxychloroquine combined with rituximab in treatment of systemic lupus erythematosus

CAO Li¹, SUN Yan², ZHANG Jing³, CAO Lei⁴

1. Department of Nephrology, Yulin No.2 Hospital, Yulin 719000, China
2. Renal Disease Hemodialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China
3. Department of Nephrology, Huashan Central Hospital, Xi'an 710043, China
4. Department of Neonatal, Xingyuan Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To study the effect of hydroxychloroquine combined with rituximab on the patients with systemic lupus erythematosus. **Methods** A total of 71 patients with systemic lupus erythematosus in Yulin No.2 Hospital from January 2017 to December 2019 were selected as study subjects. Patients were randomly divided into control group (36 cases) and observation group (35 cases) by lottery. Patients in the control group were iv administered with Rituximab Injection, 100 mg/time, once per week. Patients in the observation group *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets on the basis of control group, 0.4 g/time, twice daily. Both groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical effects were observed, and SLEDAI score, the levels of 24 h urinary protein, serum creatinine and albumin, and inflammatory factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 91.43%, which was significantly higher than 69.44% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, SLEDAI score, serum creatinine and 24 h urinary protein levels were

收稿日期: 2020-04-22

基金项目: 陕西省重点研发项目(2018SF-168)

第一作者: 曹丽(1986—), 女, 陕西横山人, 本科, 主治医师, 研究方向为肾病诊疗。E-mail: yrlili1986@sina.com

*通信作者: 孙燕(1980—), 女, 河南省郑州人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为肾脏病学。E-mail: 176219039@qq.com

significantly decreased, but serum albumin levels were significantly increased in two groups ($P < 0.05$). And the SLEDAI score, serum creatinine and 24 h urine protein levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, but serum albumin levels were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of IL-4, IL-17 and MCP-4 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and serum IL-4, IL-17 and MCP-4 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydroxychloroquine combined with rituximab can improve the immune function of patients with systemic lupus erythematosus, and reduce the serum levels of IL-4, IL-17 and MCP-4, which has certain clinical application value.

Key words: hydroxychloroquine; rituximab; systemic lupus erythematosus; SLEDAI; 24 h urine protein; serum creatinine; serum albumin

系统性红斑狼疮是具有全身性和弥漫性特点的一种自身免疫性疾病,好发于青年女性,主要累及机体的骨骼肌肉以及皮肤黏膜等多个系统,病情严重者会危害到心、血液和肺等器官^[1]。B细胞在系统性红斑狼疮的发病中具有重要的作用,而利妥昔单抗缓解病情的主要机制是与B细胞发生特异性的结合,当B细胞凋亡之后由身体清除,可产生较好的免疫抑制效果^[2-3]。羟氯喹是近年来临床上治疗系统性红斑狼疮应用较多的一种药物,具有抑制内源性胆固醇酯的水解作用,可改善患者的血脂代谢,疗效确切,安全性高^[4]。本研究将羟氯喹和利妥昔单抗联用于系统性红斑狼疮的治疗,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月—2019年12月榆林市第二医院的系统性红斑狼疮患者71例作为研究对象。其中男性6例,女性65例;年龄19~63岁,平均(26.58±5.21)岁;病程0.5~8年,平均(3.26±0.24)年;病理类型:经过肾脏活检,根据WHO国际肾脏病学会/肾脏病理学会(INS/RPS)狼疮性肾炎分型,活检病例分为:III型25例,IV型29例,V型17例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:均符合美国风湿病学会1997年制定的诊断标准^[5],患者均知情同意。排除标准:心肺功能不全者;恶性肿瘤患者;有沟通障碍者;排除有过敏史或对羟氯喹过敏的患者;合并白血病的患者。

1.3 分组和治疗方法

采用抽签法随机将患者分为对照组(36例)和观察组(35例)。对照组男3例,女33例;年龄19~63岁,平均(27.15±4.38)岁;病程0.5~8年,平均(3.31±0.25)年;病理类型:III型13例,IV型14例,V型9例。观察组35例,男3例;女32例;年龄19~

63岁,平均(26.73±5.14)岁;病程0.5~8年,平均(3.24±0.19)年;病理类型:III型12例,IV型15例,V型8例。两组的基线资料具有可比性。

两组入组后均给予糖皮质激素联合环磷酰胺治疗。对照组患者iv利妥昔单抗注射液(上海罗氏制药有限公司,国药准字J20170034,规格100 mg:10 mL/支,生产批号SH0051、SH0053、SH1919),100 mg/次,1次/周。观察组在对照组基础上口服硫酸羟氯喹片(上海中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格0.1 g/片,生产批号160908、181230、190705),0.4 g/次,2次/d。两组均治疗4周。且所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准^[6] 显效:患者的24 h尿蛋白水平和系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分明显降低,症状明显改善。有效:患者的SLEDAI评分及24 h尿蛋白水平有所降低,症状有所改善。无效:患者的SLEDAI评分、24 h尿蛋白水平和症状无改变。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 SLEDAI评分、24 h尿蛋白、血肌酐和血清白蛋白水平 采取SLEDAI-2000作为评分的标准^[7]:0~4分表示狼疮基本无活动;5~9分表示狼疮有轻微的活动;10~14分表示中度活动;≥15分表示重度活动。采集患者的24 h尿液,并抽取静脉血3 mL,采取阿里路URIT-8021AVet全自动生化分析仪检测24 h尿蛋白量、血肌酐和血清白蛋白水平。

1.4.3 炎症因子 治疗前后,抽取静脉血3 mL,并用ELISA法检测白细胞介素(IL)-4、IL-17、单核细胞趋化蛋白-4(MCP-4)水平,试剂盒均购自国药集团化学试剂公司。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0,两组间计量资料对比用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组的有效率为91.43%,明显高于对照组的69.44($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison of clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	36	16	9	11	69.44
观察	35	18	14	3	91.43*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组SLEDAI评分、24 h尿蛋白、血肌酐和血清白蛋白水平对比

治疗后,两组的SLEDAI评分、血肌酐及24 h尿蛋白水平明显降低,血清白蛋白水平明显升高($P < 0.05$);且观察组的SLEDAI评分、血肌酐及24 h尿蛋白水平明显低于对照组,血清白蛋白水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清IL-4、IL-17和MCP-4水平对比

治疗后,两组血清IL-4、IL-17和MCP-4水平明显降低($P < 0.05$),且观察组的血清IL-4、IL-17和MCP-4水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表2 两组的SLEDAI评分、24 h尿蛋白、血肌酐和血清白蛋白水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of SLEDAI score, 24 h urinary protein, serum creatinine, and serum albumin levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SLEDAI评分	24 h尿蛋白/g	血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血清白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	36	治疗前	14.39±2.57	3.49±1.07	143.29±13.78	17.25±3.14
		治疗后	10.67±1.59*	2.64±0.95*	113.42±12.24*	25.13±4.59*
观察	35	治疗前	14.26±3.14	3.48±1.12	142.15±14.69	17.38±2.94
		治疗后	8.14±1.25**	1.37±0.42**	104.78±10.14**	28.34±5.72**

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 两组血清IL-4、IL-17和MCP-4水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum IL-4, IL-17 and MCP-4 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-4/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-17/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MCP-4/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	36	治疗前	7.39±1.25	101.27±12.26	213.76±13.25
		治疗后	5.14±1.17*	70.63±10.19*	167.32±12.28*
观察	35	治疗前	7.41±1.36	102.25±11.54	214.65±14.89
		治疗后	3.46±0.78**	31.56±6.29**	138.42±10.73**

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

3 讨论

系统性红斑狼疮的发病可能与环境、性激素及遗传等因素有关^[8]。研究发现,具有遗传因素的机体在感染、性激素、环境等多种因素的共同刺激下可以造成机体的免疫功能发生异常,而淋巴细胞的活化会促进机体生成大量的自身抗体,进一步形成免疫复合物,这些免疫复合物会在机体内的各个组织中不断沉积,从而引起系统性红斑狼疮疾病^[9]。因此,淋巴细胞的过度活化被认为是导致致病性自身抗体生成的重要原因之一,也可能是系统性红斑狼疮发病机制的中心环节^[10]。

利妥昔单抗是一种单克隆抗体,其可以通过与机体内的CD20抗原发生特异性的结合后,而导致B

细胞溶解。利妥昔单抗仅仅针对B细胞发挥作用,因此不会对机体内的健康细胞造成损伤,另外,还能大大增加淋巴细胞对于化疗后药物的敏感性^[11]。羟氯喹是4-氨基喹诺酮类的抗疟药,也是一种独特的抗风湿病药物,主要与免疫抑制及抗炎作用有关,其可以干扰自身抗原的加工和递呈,阻断T细胞的激活;抑制细胞因子IL-1和IL-6的产生^[12]。此外,羟氯喹还有光保护作用 and 降低胆固醇的作用,羟氯喹进入人体后可浓集于皮肤,并参与黑色素的代谢,抑制皮肤受紫外线照射后所出现的DNA变性。同时也能通过对浆膜受体的蛋白溶解作用或通过抑制内源性胆固醇酯的水解作用,升高低密度脂蛋白受体的水平,从而降低血浆胆固醇^[13]。本研

究发现,观察组的SLEDAI评分、血肌酐及24 h尿蛋白水平明显低于对照组,血清白蛋白水平高于对照组。表明将羟氯喹联合利妥昔单抗能产生协同作用,降低血肌酐、24 h尿蛋白水平,减轻系统性红斑狼疮疾病的严重程度。

Th2型细胞所分泌的细胞因子主要为IL-4等,可以有效介导体液免疫。Th17型细胞可通过分泌IL-17等因子,对前炎性细胞因子发挥促进效果,令其释放炎性因子,使炎症反应明显放大,IL-17在多种炎症反应疾病以及自身免疫性疾病中均有所参与^[14]。MCP-4在系统性红斑狼疮患者的神经和肾脏等多个系统的损伤、自身免疫组织损伤等过程中具有重要的作用^[15]。本研究中,观察组的血清IL-4、IL-17和MCP-4水平明显低于对照组,表明羟氯喹联合利妥昔单抗能更加有效的调控免疫功能和抑制炎症反应。

综上所述,羟氯喹联合利妥昔单抗能改善系统性红斑狼疮患者的免疫功能,降低血清IL-4、IL-17和MCP-4水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李圣楠,黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 6-10.
- [2] 樊贞瑜,叶霜,陆瑜. 利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮的研究进展 [J]. 内科理论与实践, 2008, 3(5): 354-357.
- [3] 李慧娟,陈樱花,胡伟新. 利妥昔单抗用于难治性狼疮性肾炎的治疗 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(1): 94-99.
- [4] 杨荣杰,郭芸. 羟氯喹在系统性红斑狼疮治疗中的进展 [J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(5): 649-652.
- [5] Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [6] 樊剑锋,沈颖. 系统性红斑狼疮治疗新方法疗效及评价 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(9): 663-666.
- [7] Gladman D D, Ibañez D, Urowitz M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.
- [8] 吴海竞,陆前进. 系统性红斑狼疮发病机制的研究进展 [J]. 皮肤科学通报, 2018, 35(3): 249-257.
- [9] 李池慧,郑冰,俞翀翌. 895例系统性红斑狼疮患者自身抗体检测结果的分析 [J]. 检验医学, 2018, 33(5): 463-465.
- [10] 林维,张卫茹,李通,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮脏器受累及疾病活动的相关性分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(3): 191-197.
- [11] 王伟铭. 利妥昔单抗在肾脏疾病中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(1): 52-53.
- [12] 陈适. 羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的现状和展望 [J]. 内科理论与实践, 2008, 3(3): 172-174.
- [13] 孟娟,路跃武,董馨,等. 长期羟氯喹治疗对系统性红斑狼疮患者血脂和左心室结构和功能的影响 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(13): 965-968.
- [14] 杨依骏,杜建钢,朱琴芳,等. 系统性红斑狼疮患者血清IL-10和IL-17水平检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 71-73.
- [15] 张杰,李江涛,杨南萍. 单核细胞趋化蛋白-4在系统性红斑狼疮中的表达及临床意义 [J]. 华西医学, 2013, 28(1): 32-35.