

[文章编号] 1007-0893(2023)24-0125-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.24.039

他克莫司联合环磷酰胺治疗对 SLE 患者疾病活动情况及炎症因子的影响

刘喆 刘新 吴洋洋

(驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000)

[摘要] 目的: 他克莫司联合环磷酰胺治疗对系统性红斑狼疮 (SLE) 患者疾病活动情况及炎症因子的影响。方法: 选取 2019 年 10 月至 2020 年 1 月于驻马店市中心医院就诊的 85 例 SLE 患者, 采用随机数表法分为观察组和对照组, 其中观察组 43 例, 对照组 42 例。两组患者均予以环磷酰胺与糖皮质激素常规治疗, 观察组同时加用他克莫司治疗。比较两组患者临床疗效、血常规指标、炎症指标、免疫指标、病情严重程度。结果: 观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者外周血红细胞分布宽度 (RDW)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者血清白细胞介素 (IL)-2 水平高于对照组, IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者血清免疫球蛋白 (Ig) A、IgM、IgG 水平低于对照组, CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者 SLE 疾病活动指数评分低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 他克莫司联合环磷酰胺治疗可以降低 SLE 患者的炎症因子水平, 调节免疫功能从而减轻症状反应。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 他克莫司; 环磷酰胺**[中图分类号]** R 593.24¹ **[文献标识码]** B

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 多发于年轻女性, 是一种系统性自身免疫性疾病, 临床症状复杂, 暂无治愈方案, 严重时可导致全身各处受免疫攻击甚至死亡^[1]。常规用药是给予糖皮质激素与环磷酰胺冲击的方案, 但因激素存在耐受降低, 环磷酰胺具有细胞毒性且副作用明显, 常导致患者服药依从性不高从而影响疗效^[2-3]。他克莫司为免疫抑制剂, 能调节免疫功能, 从而减轻炎症反应^[4]。目前他克莫司应用于 SLE 的研究较少, 因此本研究分析他克莫司联合环磷酰胺治疗对 SLE 患者疾病活动情况及炎症因子的影响, 以期临床治疗提供参考依据, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2020 年 1 月于驻马店市中心医院就诊的 85 例 SLE 患者, 采用随机数表法分为观察组和对照组, 其中观察组 43 例, 对照组 42 例。观察组患者男性 6 例, 女性 37 例; 年龄 21 ~ 58 岁, 平均 (38.65 ± 5.21) 岁; 病程 3 个月 ~ 5 年, 平均 (2.73 ± 0.63) 年; SLE 疾病活动指数^[5]评分 22 ~ 34 分, 平均 (28.32 ± 3.61) 分。对照组患者男性 7 例, 女性 35 例; 年龄

32 ~ 53 岁, 平均 (48.29 ± 2.57) 岁; 病程 3 个月 ~ 5 年, 平均 (2.57 ± 0.81) 年; SLE 疾病活动指数评分 21 ~ 32 分, 平均 (27.54 ± 3.43) 分。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (2023-12-KY001)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 患者临床表现和辅助检查均符合红斑狼疮相关疾病诊疗标准^[6]; (2) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 临床资料不完整; (2) 罹患其他免疫疾病; (3) 急慢性感染类疾病者; (4) 妊娠期及哺乳期妇女; (5) 配合依从较差者。

1.3 方法

两组患者均进行常规治疗, 给予糖皮质激素: 醋酸泼尼松片 (浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33021207) 口服, 10 mg · 次⁻¹, 4 次 · d⁻¹, 疗程时长为 6 个月, 停药前每日用量递减 5 mg, 直至停药。并将注射用异环磷酰胺 (海南锦瑞制药有限公司, 国药准字 H20113420) 与 500 mL 5% 葡萄糖注射液混合后静脉滴注, 剂量为 0.5 ~ 1.0 g · 次⁻¹, 每 3 周 1 次。当累计超过 8 ~ 12 g 时改成每 3 个月 1 次。观察组患者同时加用

[收稿日期] 2023-10-16**[作者简介]** 刘喆, 男, 主治医师, 主要研究方向是风湿免疫相关疾病的治疗。

他克莫司胶囊（杭州中美华东制药有限公司，国药准字 H20084514）口服，0.07~0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，保持血药浓度为 5~10 ng·L⁻¹，疗程时长为 6 个月。

1.4 观察指标

观察两组患者临床疗效、血常规指标、炎症指标、免疫指标、病情严重程度。（1）临床疗效。参考诊疗指南^[6]中相关标准，患者治疗后临床病症消退或基本痊愈，各项检验指标恢复正常为显效；临床病症较治疗前明显减轻，检验指标有所改善为有效；临床病症和检验指标均无改善为无效。总有效率 =（显效 + 有效） / 总例数 × 100%。（2）血液相关指标。①血常规指标：分别于治疗前后采集患者外周血 2 mL，采用全自动血细胞分析仪检测红细胞分布宽度（red cell distribution width, RDW）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）。②炎症指标：分别于治疗前后采集患者空腹静脉血样 5 mL，离心后取血清采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素（interleukin, IL）-2、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factorα, TNF-α）、γ干扰素（interferon-γ, IFN-γ）。③免疫指标：分别于治疗前后采集患者空腹静脉血样 5 mL，CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 采用流式细胞仪进行检测；免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）A、IgM、IgG 采用速率散射免疫比浊法进行检测。（3）病情严重程度。治疗前后采用 SLE 疾病活动指数^[5]评估患者疾病活动情况，轻度：≤ 6 分，中度：6~10 分（不包含 6 分、10 分），重度：≥ 10 分，评分越高则病情越严重。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为 95.35%，高于对照组的 80.95%，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 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	42	22(52.38)	12(28.57)	8(19.04)	34(80.95)
观察组	43	28(65.12)	13(30.23)	2(4.65)	41(95.35) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后血常规指标比较

治疗后，观察组患者 RDW、NLR 低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血常规指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	RDW/%	NLR
对照组	42	治疗前	15.40 ± 2.62	3.21 ± 2.34
		治疗后	14.21 ± 2.21	2.61 ± 0.92
观察组	43	治疗前	14.99 ± 2.46	3.08 ± 2.46
		治疗后	12.70 ± 1.96 ^b	1.63 ± 0.50 ^b

注：RDW—红细胞分布宽度；NLR—中性粒细胞与淋巴细胞比值。

与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后炎症指标比较

治疗后，观察组患者血清 IL-2 水平高于对照组，IL-10、IL-17、TNF-α、IFN-γ 水平低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-2/pg·mL ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	IL-17/ng·L ⁻¹	TNF-α/pg·mL ⁻¹	IFN-γ/pg·mL ⁻¹
对照组	42	治疗前	0.27 ± 0.09	70.28 ± 21.53	212.31 ± 56.31	48.12 ± 12.37	43.92 ± 11.62
		治疗后	0.32 ± 0.16	30.31 ± 4.02	193.36 ± 42.52	34.82 ± 11.51	17.80 ± 5.02
观察组	43	治疗前	0.28 ± 0.15	73.29 ± 22.64	207.42 ± 58.12	50.21 ± 10.04	41.82 ± 10.82
		治疗后	0.44 ± 0.22 ^c	27.55 ± 8.79 ^e	171.52 ± 51.02 ^e	21.55 ± 12.65 ^c	15.21 ± 3.01 ^c

注：IL—白细胞介素；TNF-α—肿瘤坏死因子 α；IFN-γ—γ 干扰素。与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.4 两组患者治疗前后免疫指标比较

治疗后，观察组患者血清 IgA、IgM、IgG 水平低于

对照组，外周血 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 4。

表 4 两组患者治疗前后免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA/g·L ⁻¹	IgM/g·L ⁻¹	IgG/g·L ⁻¹
对照组	42	治疗前	46.22 ± 4.81	0.79 ± 0.20	4.92 ± 1.71	2.95 ± 0.64	22.29 ± 5.12
		治疗后	56.62 ± 4.91	1.42 ± 0.16	4.45 ± 1.09	2.32 ± 0.67	18.56 ± 6.28
观察组	43	治疗前	45.24 ± 4.96	0.82 ± 0.21	4.83 ± 1.41	2.97 ± 0.69	23.43 ± 4.82
		治疗后	59.21 ± 5.29 ^d	1.53 ± 0.20 ^d	3.92 ± 1.27 ^d	1.92 ± 0.56 ^d	14.72 ± 5.32 ^d

注：Ig—免疫球蛋白。与对照组治疗后比较，^d*P* < 0.05。

2.5 两组患者治疗前后病情严重程度比较

治疗后，观察组患者 SLE 疾病活动指数评分低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者治疗前后病情严重程度比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	42	27.54 ± 3.43	12.26 ± 2.81
观察组	43	28.32 ± 3.61	7.51 ± 2.09 ^e

注：与对照组治疗后比较，^e $P < 0.05$ 。

3 讨论

SLE 为一种自身免疫性疾病，以损伤自身多种组织器官为主，目前发病机制研究显示其发病与遗传、激素、环境等多种因素相关，在多种诱导因素的相互刺激下，免疫系统激活体内调控炎症因子合成代谢的信号通路活化，致使炎症因子大量合成释放，同时释放的炎症因子又通过刺激免疫系统反应应答，抗体与相应自身抗原结合形成抗原复合物沉积于组织，导致组织器官受免疫攻击，形成损伤与再修复恶性循环，进一步加重病情^[7-8]。

本研究中，治疗后，观察组患者外周血 RDW、NLR 低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；RDW、NLR，指示着血液细胞的相对平衡^[9]。环磷酰胺能够作用于细胞分裂周期 S 期和 G2 末期，能抑制细胞增生有效减少血液循环中的淋巴 T、B 细胞^[10]，他克莫司抑制 B 细胞与效应 T 细胞增殖，所以淋巴细胞相对中性粒细胞减少，红细胞比例增高，血细胞平衡恢复^[11]。治疗后，观察组患者 IL-2 水平高于对照组，IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，这主要是因为环磷酰胺能够抑制血液中的淋巴细胞分泌细胞因子，他克莫司抑制 B 细胞与效应 T 细胞增殖，干扰钙调蛋白依赖的信号通路，促进调节 T 细胞增多并释放如血清 IL-2 等抗炎因子，抑制 IL-10 与其他炎症因子分泌^[12-14]。治疗后，观察组患者 IgA、IgM、IgG 水平低于对照组，CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；原因可能在于，SLE 与淋巴细胞中的 B 细胞亢进介导的免疫反应有关，他克莫司具有极强的免疫抑制作用，可抑制 B 细胞自身抗体的产生，纠正免疫失衡。本研究中，观察组患者临床总有效率高于对照组，治疗后，观察组患者 SLE 疾病活动指数评分低于对照组 ($P < 0.05$)，提示采用他克莫司治疗 SLE 可以改善患者的疾病活动度，且能够提高治疗疗效，分析原因可能与他克莫司的免疫抑制机制有关。

综上所述，他克莫司联合环磷酰胺治疗 SLE 对疾病活动情况的改善效果更好，能够调节免疫功能、降低炎症因子水平，从而可以更好地缓解症状。但本研究因选

取样本量较为有限，后续仍需进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1] 白杨, 杨晨曦, 刘小强, 等. 系统性红斑狼疮患者妊娠期间外周血中滤泡辅助性 T 淋巴细胞的变化及其意义 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2023, 49 (1): 166-172.
- [2] 田春颖, 黄洋, 孙璇, 等. 泼尼松联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性系统评价与 meta 分析 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38 (1): 75-81.
- [3] 李冠, 罗伟军. 甲基强的松龙联合环磷酰胺对系统性红斑狼疮患者炎症因子、易栓状态的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17 (4): 124-127.
- [4] 金琼, 孙银花, 陈庸越, 等. 低剂量 IL-2 辅助他克莫司治疗系统性红斑狼疮及对树突状细胞相关细胞因子、甲襞微循环的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (13): 1402-1405.
- [5] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59 (3): 172-185.
- [6] 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.
- [7] 田新平, 李梦涛, 曾小峰. 我国系统性红斑狼疮的诊治现状与未来发展方向: 来自中国系统性红斑狼疮发展报告 2020 年年度报告 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61 (6): 611-616.
- [8] 洪学志, 朱滨臻, 王亚慧, 等. 青蒿素调节 Tregs 中 NRP1/PTEN/Foxp3 信号通路减轻系统性红斑狼疮小鼠炎症反应的研究 [J]. 重庆医学, 2023, 52 (12): 1776-1782.
- [9] 张立娜, 安黎云, 郭奕阳, 等. RDW、MPV 与 NLR 在评价系统性红斑狼疮活动度中的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26 (5): 633-637.
- [10] SILD 队列研究组. 短间期小剂量环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮耐受性的多中心对照研究 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2022, 54 (6): 1112-1116.
- [11] 王成彬, 李莹, 于丹, 等. 系统性红斑狼疮患者他克莫司血药浓度监测与评价 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32 (11): 1121-1127.
- [12] 吴霞, 石帅, 陈庆云, 等. 白芍总苷联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮及对外周血 CD4⁺CD25⁺T 细胞表达水平的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19 (1): 52-56.
- [13] 刘艳玲, 赵巍, 王晶, 等. 他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对 T 淋巴细胞亚群影响研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38 (9): 1084-1088.
- [14] 阎志敏, 顾菁, 叶丽萍. 泼尼松、环磷酰胺联合川芎嗪注射液对系统性红斑狼疮患者免疫功能及其他相关因子水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25 (11): 834-838.