

· 临床研究 ·

常用免疫抑制剂治疗对系统性红斑狼疮患者淋巴细胞亚群的影响

杜转敏¹, 杨毛吉¹, 窦娟娟¹, 胡永鹏¹, 冯杰¹, 王轶²

1. 兰州市第二人民医院风湿免疫科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院风湿免疫科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 探究常用免疫抑制剂治疗对系统性红斑狼疮(SLE)患者淋巴细胞亚群的影响。**方法** 选取2012年6月至2013年6月收治的100例SLE患者,随机分为两组,每组50例,对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗的基础上给予常用免疫抑制剂治疗。采用流式细胞仪检测两组患者外周血T细胞、B细胞和NK细胞比例,将检测结果进行比较。**结果** 观察组CD3⁺T细胞明显高于对照组($P > 0.05$),观察组CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺比值明显高于对照组($P < 0.05$),观察组CD3⁺CD4⁺细胞明显高于对照组($P < 0.05$),而观察组CD3⁻CD19⁺B细胞明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 采用常用免疫抑制剂治疗SLE患者可有效调节Th/Ts比例,选择性抑制B细胞,使SLE患者外周血淋巴细胞各亚群比例趋于平衡。

关键词: 免疫抑制剂; 系统性红斑狼疮; 淋巴细胞亚群; 流式细胞仪

中图分类号: R 593.24⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)03-0327-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多系统、多器官并有多自身抗体出现的自身免疫性疾病。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^[1]。临床上可出现各个系统和脏器损伤的表现,如皮肤、关节、浆膜、心脏、肾脏、中枢神经系统、血液系统等等^[2]。该病在世界范围内均有出现,患病率为4/10万~25/10万,我国的患病率为70/10万~75/10万。女性发病明显多于男性,约为10:1,育龄妇女为发病高峰,老人及儿童也可患病^[3]。目前临床上主要根据SLE患者病情及并发症情况使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂(如环磷酰胺和吗替麦考酚酯等)进行治疗^[4]。本研究进一步探究常用免疫抑制剂治疗对SLE患者淋巴细胞亚群的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取2012年6月至2013年6月收治的100例SLE患者,其中男54例,女46例;年龄12~67(34.3±2.4)岁。按随机抽签法分为两组。对照组50例,其中男28例,女22例;年龄13~67(34.5±2.3)岁。观察组50例,其中男26例,女24例;年龄12~66(34.3±2.7)岁。所有患者均符合SLE国际临床协作组(SLICC)2009年修订标准^[5]。排除系统性硬化、肌炎或其他自身免疫疾病,

或过去的6个月已经给予免疫抑制剂或糖皮质激素治疗的SLE患者。两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。且均在知情下签署知情同意书,自愿接受治疗并参与本研究。

1.2 治疗方法 对照组采用常规治疗的方法。观察组在常规治疗的基础上采用常用免疫抑制剂治疗,具体方法^[6]:一般选用泼尼松 $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,4~6周后若病情缓解则逐渐减量;环磷酰胺的剂量为 1.0 g 加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注,每月1次,维持6个月;霉酚酸酯前3个月为每次 0.75 g ,每天2次,6~9个月后减量。清晨以EDTA-K2抗凝管抽取各组患者空腹静脉血 2 ml 备用。

1.3 流式细胞术检测患者外周血淋巴细胞亚群比例^[7-9] 每个患者采集 $150\text{ }\mu\text{l}$ 血液,平均分配至3个采样管中。第1个采样管中加入异硫氰酸荧光素耦联CD4单克隆抗体、多甲藻黄素-叶绿素-蛋白质复合物耦联CD3单克隆抗体和聚乙烯耦联CD8单克隆抗体各 $5\text{ }\mu\text{l}$;第2个采样管中加入FITC耦联CD3单克隆抗体和PE耦联CD19抗体各 $5\text{ }\mu\text{l}$;第3个采样管中加入FITC耦联CD3单克隆抗体和PE耦联CD16CD56单克隆抗体各 $5\text{ }\mu\text{l}$ 。样本在室温下放置 0.5 h 后,加入FACS红细胞裂解液(美国BD公司产品),静置 6 min 。用PBS缓冲液洗2次,应用流式细胞仪的数据分析软件(v5.7.2)分析各组患者淋巴细胞亚群比率。

表 1 常用免疫抑制剂治疗对 SLE 患者淋巴细胞亚群的影响

组别	例数	CD3 ⁺ T 细胞	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 细胞	CD3 ⁺ CD4 ⁺ 细胞	CD3 ⁻ CD19 ⁺ B 细胞
		($\bar{x} \pm s$)	[M (最小值~最大值)]	($\bar{x} \pm s$)	[M (最小值~最大值)]
观察组	50	72.3 ± 11.5	0.87(0.61~1.18)*	42.8 ± 12.7*	17.1(10.0~27.10)*
对照组	50	67.2 ± 10.8	0.65(0.48~0.94)	35.1 ± 10.1	22.4(15.2~33.25)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析。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;偏态资料用中位数(M)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组 CD3⁺ T 细胞明显高于对照组($P > 0.05$),观察组 CD3⁺ CD4⁺/CD3⁺ CD8⁺ 细胞比值明显高于对照组($P < 0.05$),观察组 CD3⁺ CD4⁺ 细胞明显高于对照组($P < 0.05$),而观察组 CD3⁻ CD19⁺ B 细胞明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

3 讨论

糖皮质激素和免疫抑制剂等药物常用来控制 SLE 疾病的活动。淋巴细胞对药物的反应性在 SLE 患者疾病进展方面具有重要的作用,因此,为了提供个体化治疗,测定患者的耐药性显得尤为重要^[10]。因为 SLE 的疾病谱很广,每个人所表现的疾病程度及临床表现,损害的脏器各不相同,因此对 SLE 的治疗强调因人而异,同时要考虑到治疗风险与效益比,用药应个体化^[11]。本研究中免疫抑制剂一般需与激素合用,远期疗效优于单用糖皮质激素,但需达到一定累积量。糖皮质激素是治疗 SLE 的主要药物,尤其在其他药物疗效不佳或机体重要器官(如心、脑、肾等)受损的情况下更为首选,主要适用于急性活动期患者,特别是急性暴发性狼疮、急性狼疮性肾炎、急性中枢神经系统狼疮以及合并急性自身免疫性贫血和血小板减少性紫癜,糖皮质激素应用的剂量和方法必须根据患者的具体情况确定,通常有以下用法:冲击疗法、大剂量疗法、中剂量长程疗法和小剂量维持方法。研究发现,糖皮质激素进入靶细胞胞浆后可与胞浆内的糖皮质激素受体结合,从而进入细胞核内,上调或下调某些基因的转录活性。在淋巴细胞中,其可抑制活化蛋白-1(AP-1)及核因子(NF)- κ B 等转录因子,从而下调编码炎症性细胞因子的基因表达^[12]。

环磷酰胺在体外无抗肿瘤活性,进入体内后先在肝脏中经微粒体功能氧化酶转化成醛磷酰胺,而醛磷酰胺不稳定,在肿瘤细胞内分解成酰胺氮芥及丙烯

醛,酰胺氮芥对肿瘤细胞有细胞毒作用。环磷酰胺是双功能烷化剂及细胞周期非特异性药物,可干扰 DNA 及 RNA 功能,尤以对前者的影响更大,它与 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 合成,对 S 期作用最明显。其通常与糖皮质激素合用,主要用于狼疮性肾炎的治疗,其联合激素治疗 24 个月的疗效明显优于单用激素者^[13],常用量为每天 1~2.5 mg/kg 或每次 0.2 g 静脉注射,每周 2~3 次。近年来,环磷酰胺冲击疗法(即环磷酰胺 0.8~1.2 g,加入液体中静脉滴注,每 3~4 周 1 次),对减少肾组织纤维化有一定作用,被认为是稳定肾功能和防止肾功能衰竭的一种十分有效的方法。

另外,糖皮质激素可诱导肝脏葡萄糖醛酸转移酶的表达,从而提高 UDPGT 的活性,而后者是参与活性形式霉酚酸代谢的酶。在激素逐渐减量及撤药的过程中,血浆活性形式霉酚酸的浓度会逐渐增加,从而部分地补偿因撤药而致的有所降低的免疫抑制水平^[14]。

SLE 患者体内存在 T、B 细胞间或 T 细胞和 APC 间 CD28/CD80 共刺激信号传导异常,这种异常的信号传导可能在 SLE 发病机制中起着重要的作用。协同刺激分子 SLAM mRNA 在 SLE 患者 T 细胞表达增加,且同疾病活动度呈正比,其对细胞因子的分泌及 Th1/Th2 细胞的分化有重要作用^[15]。同时,为环磷酰胺或/和糖皮质激素治疗 SLE 的机制提供了新的、可能的理论依据。

综上所述,常用免疫抑制剂治疗 SLE 患者可有效调节 Th/Ts 比例,选择性抑制 B 细胞,使 SLE 患者外周血淋巴细胞各亚群比例趋于平衡。

参考文献

- [1] 武建国. SLE 和类风湿关节炎的新分类标准[J]. 临床检验杂志, 2013, 317(7): 481-483.
- [2] 张根豪, 苏利沙, 于若寒, 等. 常用免疫抑制剂治疗对 SLE 患者外周血淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(3): 236-237.
- [3] 刘涛, 赵令, 张彦东, 等. 环磷酰胺对儿童系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞亚群变化的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(6): 1168-1172.
- [4] 穆艳飞, 王彩虹, 罗静, 等. 系统性红斑狼疮患者 P-糖蛋白与淋巴细胞亚群的相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(5):

572 - 575.

- [5] 徐雪, 高香, 薛愉, 等. 地塞米松对系统性红斑狼疮患者外周血 T 细胞亚群的影响[J]. 现代免疫学, 2010, 30(5): 413 - 419.
- [6] 游弋, 郝飞, 邓永键. 系统性红斑狼疮患者 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞 SLAM 基因的表达分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(3): 207 - 209.
- [7] 苏利沙, 张根豪, 邓少丽, 等. 常用免疫抑制剂治疗对系统性红斑狼疮患者淋巴细胞亚群的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2014, 49(2): 236 - 239.
- [8] 杨亚敏, 李宝全. 系统性红斑狼疮患者 T 细胞亚群的变化[J]. 天津医药, 2010, 38(8): 674 - 676.
- [9] 梁志强. 系统性红斑狼疮患者外周血 CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low} Treg 和 CD4⁺ CD25⁺ Treg 水平测定及分析[J]. 山东医药, 2010, 50(51): 42 - 43.
- [10] 何德宁. 系统性红斑狼疮患者外周血 B 淋巴细胞亚型及其脂筏表达模式的研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2012.
- [11] 邹绚, 戴荣平, 董方田. 系统性红斑狼疮患者全身应用免疫抑制剂引发巨细胞病毒性视网膜炎一例[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(5): 462 - 463.
- [12] 冯莉, 赵令, 马宁, 等. 系统性红斑狼疮患者糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗前后外周血 NK 细胞和受体表达变化及其治疗作用机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(1): 159 - 163.
- [13] 王芬, 徐建华, 徐胜前, 等. 妊娠前应用免疫抑制剂对系统性红斑狼疮患者妊娠结局的影响[J]. 临床荟萃, 2010, 25(8): 699 - 701.
- [14] 周培媚, 路永红. 系统性红斑狼疮的治疗进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(6): 379 - 381.
- [15] 陆猛桂. 狼疮性肾炎免疫抑制治疗新进展[J]. 内科, 2014, 9(3): 343 - 345.

收稿日期: 2014 - 10 - 20 修回日期: 2014 - 11 - 25 编辑: 王宇

· 临床研究 ·

系统性红斑狼疮并发狼疮脑病的临床特点及预后分析

罗寰, 郑学军, 杨金良, 任占芬, 阮海玲, 陈苗苗
河北北方学院附属第一医院风湿免疫科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 研究系统性红斑狼疮(SLE)并发狼疮脑病(SLEE)的临床特点及患者的预后分析。**方法** 分析 2010 年 6 月至 2014 年 6 月收治的 SLE 患者 172 例, 以是否并发 SLEE 将患者分为并发 SLEE 组($n=45$)和未并发 SLEE 组($n=127$), 采用 Logistic 回归方法统计分析 SLE 并发 SLEE 的临床特征。**结果** 与未并发 SLEE 组比较, 并发 SLEE 组患者具有病程短、补体 C4 和 A/G 减少、丙氨酸氨基转移酶(AST)升高、门冬氨酸氨基转移酶(ALT)升高、尿素升高、肌酐升高、尿红细胞升高的特点($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。Logistic 回归分析发现 AST 升高、A/G 减少、肌酐升高和尿红细胞升高是 SLE 患者并发 SLEE 的高风险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。通过对患者预后结果分析发现, 临床表现为 1 项的患者预后最好, 出现癫痫、颅内高压、偏头痛者临床治疗有效率较高。45 例 SLEE 患者治疗有效率为 64.44%。**结论** AST 升高、A/G 减少、肌酐升高和尿红细胞升高是 SLE 患者并发 SLEE 危险因素, SLEE 患者临床表现越少则预后越好。

关键词: 系统性红斑狼疮; 狼疮脑病; 临床特点; 预后分析; 相关因素

中图分类号: R 593.24⁺1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)03 - 0329 - 03

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一组临床以高发于青年女性, 机体多器官系统受累的自身免疫性结缔组织疾病^[1-2]。当 SLE 患者累及中枢神经系统时即并发 SLE 脑病(systemic lupus encephalopathy, SLEE), SLEE 是 SLE 最为严重的并发症, 可危及患者生命^[3]。既往统计学研究发现, SLEE 是 SLE 致死的主要原因之一, 而 SLE 患者并发

SLEE 的发生率可高达 50% 以上^[4]。SLEE 具有发病急、治疗难、预后差和病死率高等特点^[5-7], 因此研究 SLE 患者并发 SLEE 的临床特点并进行预判具有重要意义。本文以我院收治的 SLE 患者为研究对象研究并发 SLEE 的临床特点及对 SLEE 患者预后进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 6 月至 2014 年 6 月我院收治的 SLE 患者 172 例, 其中男性 19 例, 女性 153 例; 年龄 11 ~ 78 岁。所有患者均符合 1997 年美国风湿