

· 临床研究 ·

# 羟氯喹在系统性红斑狼疮治疗中的应用体会

许诚<sup>1</sup>, 葛成芹<sup>2</sup>

1. 淮安市第二人民医院风湿免疫科, 江苏 淮安 223002; 2. 淮安市同济医院, 江苏 淮安 234001

**摘要:** **目的** 探讨羟氯喹在系统性红斑狼疮治疗中的有效性和安全性。**方法** 选择 2013 年 4 月至 2015 年 4 月收治的 68 例轻、中度系统性红斑狼患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组和对照组各 34 例。对照组给予小剂量泼尼松联合甲氨蝶呤治疗, 观察组给予同样小剂量泼尼松联合羟氯喹治疗, 治疗 6 个月后比较两组患者的临床疗效、不良反应发生率及血脂代谢情况。**结果** 治疗 6 个月时, 观察组基本治愈率显著高于对照组 (52.94% vs 29.41%,  $\chi^2 = 4.101, P < 0.05$ )。对照组治疗前后血脂水平无明显变化 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 治疗后血清白蛋白 (ALB)、补体 3 (C3) 水平均升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。观察组治疗后血清 ALB、C3、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平均上升 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 且显著高于对照组治疗后 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ); 总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均下降 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 且显著低于对照组治疗后 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。观察组治疗 3、6 个月时激素日用量均低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 激素累积用量治疗 6 个月时明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。两组不良反应发生率相近 ( $P > 0.05$ )。**结论** 在小剂量泼尼松治疗的基础上加用羟氯喹可显著提高系统性红斑狼疮的临床疗效, 可改善患者的血脂代谢, 且未增加不良反应的发生。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 泼尼松; 羟氯喹; 血脂代谢; 有效性; 安全性

**中图分类号:** R 593.24<sup>+</sup>1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0797-03

系统性红斑狼疮为自身免疫性疾病的一种, 起病隐匿, 进展缓慢, 病情呈缓解交替及反复发作的变化过程, 由于机体存在体液免疫和细胞免疫功能障碍, 可产生多种抗体, 在发病初期可累及 1、2 个脏器官或系统, 随着病情进展能够累及肾脏、关节、浆膜、皮肤以及中枢神经系统。目前, 多数研究认为其发病机制可能为免疫复合物的形成, 但具体作用机制目前尚未完全清楚<sup>[1]</sup>。其遗传学研究有了很大的进展, 目前已知多种遗传基因与人类系统性红斑狼疮易感性有关联<sup>[2]</sup>。羟氯喹为抗疟药的一种, 系风湿免疫性疾病常用药物, 具有免疫抑制、减少血栓形成、抗炎、光线滤过等作用, 目前已成为系统性红斑狼疮治疗的主要临床用药<sup>[3]</sup>。本研究分析羟氯喹在系统性红斑狼疮治疗中的有效性和安全性, 并观察其对患者血脂代谢的影响, 旨在为临床治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院 2013 年 4 月至 2015 年 4 月收治的 68 例系统性红斑狼患者作为研究对象, 均符合《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》中的诊断标准<sup>[4]</sup>。入选标准: (1) 狼疮疾病活动指数 (SLEADI) 5~14 分; (2) 轻、中型患者, 入组前停用免疫抑制剂

类药物至少 6 个月, 停用非甾体类消炎药至少 2 周; (3) 无用药禁忌证。排除标准: (1) 严重心、肝、肾功能障碍或凝血功能障碍; (2) 重型患者; (3) 合并其他风湿性疾病; (4) 伴有严重感染; (5) 对本研究用药过敏; (6) 由胆道疾病、甲状腺功能减退、肾脏疾病、糖尿病、高血压、高脂血症等疾病引起的血脂代谢异常。根据随机数字表法分为观察组和对照组各 34 例。观察组男 5 例, 女 29 例; 年龄 22~58 (38.2 ± 9.7) 岁; 病程 7 个月~4 年, 平均 (2.3 ± 0.7) 年; 病情程度: 轻型 19 例, 中型 15 例。对照组男 3 例, 女 31 例; 年龄 21~56 (37.9 ± 8.6) 岁; 病程 8 个月~5 年, 平均 (2.4 ± 0.9) 年; 病情程度: 轻型 18 例, 中型 16 例。两组患者一般资料差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

**1.2 方法** 两组均给予小剂量泼尼松治疗, 第 1 周予泼尼松 0.5~1.0 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 口服治疗, 病情稳定后每周逐渐减量 5%~10%, 直至维持剂量。对照组加用甲氨蝶呤, 每周 1 次, 每次 10 mg。观察组加用羟氯喹, 每天 2 次, 每次 200 mg, 用药 2 周后根据患者病情调整剂量, 每天在 200~400 mg 之间。两组患者病情稳定后以维持剂量继续用药至少 6 个月, 6 个月后评价两组患者的临床疗效。

**1.3 观察指标** 比较两组患者的临床疗效, 并观察患者治疗前后血清白蛋白 (ALB)、补体 3 (C3) 及血脂水平变化情况。参照《糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识》中的临床疗效标准进

行评价<sup>[5]</sup>。基本治愈:治疗后患者发热、面部红斑、关节疼痛等症状、体征均基本消失,尿蛋白等检验指标均恢复至正常水平;有效:治疗后患者症状、体征明显减轻,检验指标明显好转;无效:治疗后患者症状、体征无明显改善甚至加重;总有效率 = 基本治愈率 + 有效率。分别于治疗前后抽取患者静脉血 5 ml,通过全自动生化分析仪分析血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、ALB 和 C3 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验;计数资料以频数和百分率表示,采用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗 6 个月时,观察组总有效率稍高于对照组,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.548, P > 0.05$ );基本治愈率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.101, P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组激素用量比较 观察组治疗 3、6 个月时激素日用量均低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ );激素累积用量治疗 3 个月时与对照组相当( $P > 0.05$ ),治疗 6 个月时低于对照组( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 两组血清 ALB、C3 及血脂水平比较 对照组治疗前后血脂水平无明显变化( $P$  均  $> 0.05$ ),血清 ALB、C3 水平治疗后较治疗前升高( $P < 0.05, P < 0.01$ )。观察组治疗后血清 ALB、C3、HDL-C 水平较治疗前均上升( $P$  均  $< 0.01$ ),且显著高于对照组治疗后( $P < 0.05, P < 0.01$ );TC、LDL-C 水平均下降( $P$  均  $< 0.05$ ),且显著低于对照组治疗后( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较 ( $n = 34$ ,例)

组别	基本治愈	有效	无效	基本治愈率(%)	总有效率(%)
观察组	18	15	1	52.94	97.06
对照组	10	18	6	29.41	82.35
$\chi^2$ 值				4.101	2.548
$P$ 值				$< 0.05$	$> 0.05$

表 3 两组患者血清 ALB、C3 及血脂水平比较 ( $n = 34, \bar{x} \pm s$ )

组别	TG (mmol/L)		TC (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		C3 (g/L)		ALB (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.98 ± 0.43	1.76 ± 0.36 *	4.85 ± 0.77	4.41 ± 0.73 *	1.12 ± 0.45	1.38 ± 0.56 **	3.38 ± 0.57	2.59 ± 0.49 **	0.69 ± 0.38	1.45 ± 0.71 **	28.05 ± 4.84	37.34 ± 5.78 **
对照组	2.01 ± 0.45	1.97 ± 0.52	4.83 ± 0.79	4.81 ± 0.78	1.15 ± 0.47	1.09 ± 0.41	3.34 ± 0.61	3.39 ± 0.58	0.72 ± 0.35	1.02 ± 0.49 **	28.17 ± 4.76	31.89 ± 5.05 *
$t$ 值	0.281	1.936	0.106	2.183	0.269	2.436	0.279	6.144	0.338	2.906	0.103	4.140
$P$ 值	0.779	0.057	0.916	0.032	0.789	0.017	0.781	0.000	0.736	0.005	0.918	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者激素用量比较 ( $n = 34, \text{mg}, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗时间	激素累积用量	激素日用量
观察组	治疗 3 个月	1476.8 ± 35.2	12.35 ± 2.21 *
	治疗 6 个月	1789.6 ± 68.4 **	9.24 ± 3.87 *
对照组	治疗 3 个月	1506.4 ± 32.1	14.23 ± 4.51
	治疗 6 个月	2653.2 ± 76.9	11.26 ± 4.04

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

2.4 两组不良反应发生率比较 两组患者均无肝肾功能、血液系统损害、股骨头坏死、过敏、视网膜病、腹痛等严重不良反应发生,不良反应多为轻度胃肠道反应,其中观察组轻度恶心呕吐 3 例,食欲不振 1 例,头晕 1 例,不良反应发生率 14.71%;对照组轻度恶心呕吐 2 例,腹泻 1 例,不良反应发生率 8.82%。两组不良反应发生率相近( $\chi^2 = 0.567, P > 0.05$ )。

## 3 讨论

目前,系统性红斑狼疮发病机制尚未完全明确,可能与免疫、性激素<sup>[6]</sup>、环境、感染、遗传等因素有关。国外研究认为,部分具有遗传特性的个体在感染、性激素分泌异常、环境刺激等因素参与或者共同作用下导致机体出现免疫功能异常改变、淋巴细胞活化及免疫复合物大量形成,且在各组织沉积,从而造成系统性红斑狼疮发生与发展。在系统性红斑狼疮治疗方面虽然有了许多新方案及新进展,但是糖皮质激素因具有免疫抑制、抗炎等作用,仍是治疗该病的主要药物<sup>[7]</sup>。我国的风湿病学科相对发达国家建立较晚,在药物剂量选择及路径选择等方面存在较大差异;而且大多数临床研究均显示,糖皮质激素对系统性红斑狼疮患者骨代谢有明显影响,部分严重患者甚至会出现肋骨、脊椎骨折等<sup>[8]</sup>。近几年,羟氯喹在自身性免疫疾病的治疗中得到了广泛应用。羟氯喹属于喹诺酮类抗炎药,主要成分为 4-氨基喹啉,可通过抑制细胞膜中溶酶体来增强溶酶体稳定性,同时对肿瘤坏死因子、白介素-1、淋巴细胞等起到阻滞作用,从而减少了体内炎症因子,使得体外淋巴细胞反应得到有效缓和,对多种自身免疫病具有较好的临床疗效<sup>[9]</sup>。同时,羟氯喹能够抑制紫外线暴露下造成的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活化<sup>[10]</sup>,对皮肤组织吸收紫外线进行调节,从而达到修复皮损的目的。

本研究中,观察组基本治愈率(52.94%)显著高于对照组(29.41%),表明在小剂量泼尼松基础上加用羟氯喹其临床疗效显著优于泼尼松联合甲氨蝶呤。刘晓燕等<sup>[11]</sup>研究显示泼尼松联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮合并妊娠较单用泼尼松疗效更优。本研究与其结果相近。同时本研究发现,在治疗3、6个月时,观察组激素日用量均低于对照组;治疗6个月时激素累积用量显著低于对照组,提示小剂量泼尼松联合羟氯喹可减少糖皮质激素药物使用剂量。糖皮质激素能够通过糖皮质激素受体的结合在系统性红斑狼疮中达到治疗的目的,但也通过其受体影响成骨细胞、破骨细胞及骨细胞的正常生物学功能,介导骨质疏松症<sup>[12]</sup>。因此,小剂量泼尼松联合羟氯喹有助于减轻系统性红斑狼疮患者的骨损伤。

临床研究显示,血脂代谢异常、吸烟、肥胖、高血压等因素可通过氧化应激反应、炎症反应等导致血管内皮细胞功能及结构发生改变,促进动脉粥样硬化形成<sup>[13]</sup>;在动脉硬化病变发生及发展过程中,LDL进入血管壁内并内修饰,当被巨噬细胞吞噬之后以泡沫细胞存在,不断堆积后逐渐形成动脉粥样硬化斑块。相关研究指出,系统性红斑狼疮患者TG、LDL-C水平高于健康人群,HDL-C低于健康人群,且随着患者病情程度的加重,患者血脂代谢紊乱程度越严重。丁发明等<sup>[14]</sup>研究报道,系统性红斑狼疮患者动脉僵硬度显著增高,其中平均动脉压、年龄、血脂异常等因素为动脉僵硬度增高的独立危险因素。因此,在治疗过程中积极改善患者的血脂代谢异常具有重要意义。本研究中,治疗后观察组血清ALB、C3、HDL-C水平显著高于对照组,TC、LDL-C水平显著低于对照组,而对照组治疗前后血脂水平并无明显改善,表明羟氯喹可显著改善患者的血脂代谢,这与全瑛等<sup>[15]</sup>的研究结果基本一致。其作用机制可能为羟氯喹可抑制内源性胆固醇酯水解,增加了循环LDL-C、TC等的清除,从而使得LDL-C、TC水平显著降低。同时,羟氯喹并未增加不良反应的发生。表明其具有较好的安全性。

综上所述,在小剂量泼尼松治疗的基础上加用羟氯喹可显著提高系统性红斑狼疮患者的临床疗效、改善患者的血脂代谢,且未增加不良反应的发生。但本研究样本量偏少,可能会对研究结果的准确性造成一定影响,下一步可扩大样本量,延长观察时间,探讨氯

喹对该病患者远期预后的影响。

## 参考文献

- [1] 饶慧,肖娟娟,曾清华,等.来氟米特联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对血清IL-8和IL-10水平的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6874-6876.
- [2] Barañska M, Rychlik-Sych M, Kaszuba A, et al. Genetic polymorphism of CYP2D6 in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis[J]. Autoimmunity, 2016 Jan 20. [Epub ahead of print].
- [3] 司慧敏,王红,张华勇,等.系统性红斑狼疮患者羟氯喹血药浓度及安全性研究[J].中华风湿病学杂志,2015,19(10):678.
- [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] 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组.糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识[J].中华内科杂志,2014,53(6):502-504.
- [6] Maselli A, Conti F, Alessandri C, et al. Low expression of estrogen receptor  $\beta$  in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor  $\alpha$  antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus[J]. Biol Sex Differ, 2016, 7:3.
- [7] Moya FB, Pineda Galindo LF, García de la Peña M. Impact of Chronic Glucocorticoid Treatment on Cardiovascular Risk Profile in Patients with Systemic Lupus Erythematosus[J]. J Clin Rheumatol, 2016, 22(1):8-12.
- [8] 余家静,李志军.系统性红斑狼疮患者发生骨质疏松的危险因素及其防治对策[J].医学综述,2015,21(14):2541-2543.
- [9] 闫琳敏,张海艇,林玮,等.自身免疫性疾病患者长期使用羟氯喹治疗的安全性[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2015,9(4):262-266.
- [10] 陈学琴,汪国生,张敏,等.羟氯喹抑制紫外线诱导的系统性红斑狼疮CD4+T细胞白细胞介素-10和干扰素- $\gamma$ 的表达[J].中华风湿病学杂志,2011,15(6):365-368.
- [11] 刘晓燕,李焱,李沛颖.泼尼松联合羟氯喹治疗系统性红斑狼疮合并妊娠效果观察[J].人民军医,2015,58(6):673-674.
- [12] 黄艳茹,袁伟杰.糖皮质激素通过糖皮质激素受体介导骨质疏松症的分子机制[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(1):61-64.
- [13] 刘丽,张婷婷,叶益聪,等.系统性红斑狼疮患者心血管疾病危险因素分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(9):753-758.
- [14] 丁发明,叶益聪,李梦涛,等.系统性红斑狼疮患者动脉僵硬度及其相关危险因素的研究[J].中华心血管病杂志,2015,43(1):56-61.
- [15] 全瑛,王宇.系统性红斑狼疮羟氯喹的应用与患者血脂的相关分析[J].陕西医学杂志,2013,42(7):822-823.

收稿日期:2016-02-26 修回日期:2016-03-11 编辑:周永彬