

· 临床研究 ·

咖啡酸片联合泼尼松、羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的临床疗效

孟德钊¹, 王国如², 李鞠¹, 李慧¹, 李永胜¹, 李芳¹, 刘姗姗¹, 王凯¹, 刘娟¹

1. 南京医科大学附属淮安第一医院免疫风湿科, 江苏 淮安 223300;

2. 南京医科大学附属淮安第一医院药剂科, 江苏 淮安 223300

摘要: **目的** 观察咖啡酸片联合泼尼松、羟氯喹在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)治疗中的疗效。**方法** 研究对象为 2014 年 6 月至 2015 年 6 月门诊及住院确诊 SLE 且有白细胞减少、血小板减少, 临床资料完备的 60 例患者, 随机分为治疗组 30 例和对照组 30 例。对照组给予泼尼松联合硫酸羟氯喹口服治疗, 治疗组在对照组基础上加用咖啡酸片口服治疗。观察两组患者治疗后的白细胞、血小板变化情况, 并进行疗效对比。**结果** 治疗组和对照组患者治疗前外周血白细胞计数 $[(1.97 \pm 0.78) \times 10^9/L \text{ vs } (2.06 \pm 0.76) \times 10^9/L, P > 0.05]$ 和血小板计数 $[(49.23 \pm 21.10) \times 10^9/L \text{ vs } (44.00 \pm 19.77) \times 10^9/L, P > 0.05]$ 比较, 差异均无统计学意义。治疗 2 周起两组患者白细胞计数和血小板计数即明显升高(P 均 < 0.01), 治疗 4 周进一步升高(P 均 < 0.01), 差异均有统计学意义; 且治疗组治疗 4 周时白细胞计数 $[(7.48 \pm 2.42) \times 10^9/L \text{ vs } (5.21 \pm 1.88) \times 10^9/L, P < 0.01]$ 和血小板计数 $[(128.70 \pm 52.55) \times 10^9/L \text{ vs } (102.50 \pm 35.70) \times 10^9/L, P < 0.05]$ 均高于对照组, 差异有统计学意义。**结论** 咖啡酸片配合免疫治疗对 SLE 外周血细胞减少有良好的短期疗效, 优于单用泼尼松联合硫酸羟氯喹治疗。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 咖啡酸片; 泼尼松; 硫酸羟氯喹; 白细胞减少; 血小板减少

中图分类号: R 593.24⁺1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)10-1401-04

Efficacy of caffeic acid tablets combined with prednisone and hydroxychloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus

MENG De-qian*, WANG Guo-ru, LI Ju, LI Hui, LI Yong-sheng, LI Fang, LIU Shan-shan, WANG Kai, LIU Juan

*Department of Rheumatology, The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu 223300, China

Corresponding author: WANG Guo-ru, E-mail: hasyywgr@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of caffeic acid tablets with prednisone and hydroxychloroquine in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 60 patients who were confirmed SLE with leukopenia and thrombocytopenia from June 2014 to June 2015 were selected and divided into treatment group and control group randomly ($n=30$, each). The control group was given prednisone combined with hydroxychloroquine sulfate orally. The treatment group was given caffeic acid tablets orally on the basis of the control group treatment. The numeration changes of leukocytes and platelets before and after treatment were compared between the two groups, and the curative effect was compared also. **Results** Before the treatment, there were no significance differences in white blood cells (WBC) $[(1.97 \pm 0.78) \times 10^9/L \text{ vs } (2.06 \pm 0.76) \times 10^9/L, P > 0.05]$ and platelets (PLT) $[(49.23 \pm 21.10) \times 10^9/L \text{ vs } (44.00 \pm 19.77) \times 10^9/L, P > 0.05]$. The WBC and PLT increased significantly in two groups after 2 weeks of treatment (all $P < 0.01$), and further increased after 4 weeks of treatment (all $P < 0.01$). And the WBC $[(7.48 \pm 2.42) \times 10^9/L \text{ vs } (5.21 \pm 1.88) \times 10^9/L, P < 0.01]$ and PLT $[(128.70 \pm 52.55) \times 10^9/L \text{ vs } (102.50 \pm 35.70) \times 10^9/L, P < 0.05]$ in treatment group were significant higher than those in control group after 4 weeks of treatment. **Conclusion** Caffeic acid tablets combined prednisone and hydroxychloroquine have a better short-term effect on peripheral blood cell reduction in SLE than prednisone combined with hydroxychloroquine sulfate alone.

Key words: Lupus erythematosus, systemic; Caffeic acid tablets; Prednisone; Hydroxychloroquine; Leukopenia; Thrombocytopenia

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多系统受累为主要表现的自身免疫性疾病,以产生多种自身抗体为特点,临床表现多种多样,育龄女性好发,病情预后差异较大,年轻的患者死亡率高,成年起病者预后较好^[1-3]。近年来,SLE 生存率得到很大提高,这主要得益于 SLE 患者能得到早期诊断和早期治疗。SLE 血液系统损害常见,如白细胞减少、血小板减少及贫血,是 SLE 预后不良的一个独立危险因素^[4-5]。SLE 伴外周血细胞减少的发病机制复杂多样,包括感染、药物、免疫因素等,治疗以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主,但如何减少激素、免疫抑制剂的副作用却是个难题^[6]。我们尝试使用咖啡酸片联合泼尼松、硫酸羟氯喹治疗 SLE 伴外周血细胞减少的患者取得了较好疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象为 2014 年 6 月至 2015 年 6 月本院门诊及住院的,确诊 SLE 且有白细胞减少、血小板减少,临床资料完备的 60 例患者。本研究经院伦理委员会批准并遵循院伦理委员会制定的伦理学标准进行,所有患者均自愿参加研究。

1.2 入组标准 入组全部患者均符合 1997 年美国风湿病学会 (ACR) 制定的 SLE 诊断标准。所有患者均未经糖皮质激素及免疫抑制剂治疗或已停药 3 月以上,有白细胞和血小板减少症状者。

1.3 排除标准 有下列情形之一者,均排除出本研究:(1)对所用药物过敏者;(2)合并其他自身免疫性疾病者;(3)合并严重心脑血管疾病、肝病、肾病、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病、造血系统疾病、精神疾病患者;(4)急慢性感染、活动性结核病及恶性肿瘤患者;(5)外周血白细胞计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数低于 $10 \times 10^9/L$ 者;(6)资料不完整者。

1.4 治疗分组 将 63 例有白细胞、血小板减少的 SLE 患者随机分为治疗组 31 例、对照组 32 例。治疗组中,男性 3 例,女性 28 例;年龄 (39.4 ± 17.6) 岁;治疗前白细胞计数 $(1.97 \pm 0.78) \times 10^9/L$;血小板计数 $(49.23 \pm 21.10) \times 10^9/L$ 。对照组中,男性 3 例,女性 29 例;年龄 (37.3 ± 14.1) 岁;治疗前白细胞计数 $(2.06 \pm 0.76) \times 10^9/L$;血小板计数 $(44.00 \pm 19.77) \times 10^9/L$ 。两组性别、年龄、治疗前白细胞、血小板计数比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。研究过程中治疗组脱落 1 例,对照组脱落 2 例,故进入研究统计两组均为 30 例。

1.5 治疗方法 对照组予硫酸羟氯喹 (商品名:纷乐,上海中西制药有限公司) 0.2 g ,每日 2 次口服^[7],

联合泼尼松 (浙江仙琚制药股份有限公司) $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日晨 1 次口服。治疗组在此基础上加用咖啡酸片 (山东德州德药制药有限公司) 0.2 g ,每日 3 次口服。所有患者均同时口服相同的钙片、骨化醇、胃黏膜保护药物。治疗前及治疗第 2、4 周进行血常规、生化全套等检查,观察白细胞、血小板计数的变化,并记录不良反应。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用成组设计的 t 检验,治疗前后不同时点的比较采用重复测量资料方差分析及两两比较的 LSD- t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后白细胞计数变化的比较 两组患者治疗前外周血白细胞计数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组白细胞计数均显著升高,治疗 2 周时高于治疗前,治疗 4 周时高于治疗 2 周,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01);治疗 2 周与 4 周时治疗组白细胞计数均显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血小板计数变化的比较 两组患者治疗前外周血血小板计数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组血小板计数均显著升高,治疗 2 周时高于治疗前,治疗 4 周时高于治疗 2 周,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01);治疗 2 周与 4 周时治疗组血小板计数均显著高于对照组,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者治疗 4 周不良反应的情况 所有入组患者均无心肝肺肾功能损害、高血压、过敏反应等严

表 1 两组患者治疗前后白细胞计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
治疗组	30	1.97 ± 0.78	$3.62 \pm 1.77^*$	$7.48 \pm 2.42^{* \#}$
对照组	30	2.06 ± 0.76	$2.92 \pm 0.95^*$	$5.21 \pm 1.88^{* \#}$
t 值		0.382	2.170	4.095
P 值		0.705	0.038	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与治疗 2 周比较, # $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗前后血小板计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
治疗组	30	49.23 ± 21.10	$78.17 \pm 26.82^*$	$128.70 \pm 52.55^{* \#}$
对照组	30	44.00 ± 19.77	$62.07 \pm 23.92^*$	$102.50 \pm 35.70^{* \#}$
t 值		0.996	2.620	2.534
P 值		0.328	0.014	0.017

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与治疗 2 周比较, # $P < 0.01$ 。

重不良反应。实验组有 1 例患者出现恶心、上腹部隐痛不适、食欲下降,予护胃对症处理后好转。

3 讨论

SLE 是一种多系统受累、多脏器损害的自身免疫性疾病^[8]。血液系统受累常见,部分以血液系统损害为首发症状,临床医师认识不足,常易误诊^[9-11]。男性较女性患者更易出现血液损害,确诊的时间更晚^[12]。SLE 起病与基因密切相关,现在对基因与 SLE 血液系统损害关系的研究尚少,有报道认为系 5 号染色体(5p13.1)的 FYN(Fyn binding protein)等基因影响了 mRNA 的合成和稳定,导致蛋白表达异常、T 细胞信号转导改变,也有认为与 STK17A 基因(*OR* = 0.03)单体 TAGTC 密切相关,从而导致种族、性别发病的差异^[13-15]。16% 的 SLE 患者在 SLE 其它系统临床表现出现之前十年即可出现免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP),大约有 3% ~ 5% 的 ITP 会发展为典型的 SLE,具有高滴度抗核抗体的女性 ITP 患者更容易发展为 SLE。SLE 的血液系统损害临床特点主要有^[16-17]: SLE 可单独出现一系减少,也可出现二系减少或全血细胞减少,表现缺乏特异性,易误诊为血液病。SLE 贫血以慢性疾病性贫血最常见,主要表现为轻、中度贫血,与铁代谢紊乱导致的骨髓红系造血细胞功能异常有关;SLE 重度贫血常由自身免疫性溶血性贫血所致,Coombs' 试验常呈阳性,提示病情活动,年轻患者多见,与抗核抗体、抗双链脱氧核糖核酸抗体(抗 ds-DNA)升高及补体的降低密切相关。而儿童期起病的 SLE 血小板减少和溶血性贫血较成人更为常见^[18]。血小板减少是 SLE 预后的独立危险因素,它对治疗的反应可以预测 SLE 的转归^[19]。SLE 血液系统损害与疾病活动直接相关,患者治疗后可部分或完全恢复正常。

而 SLE 血液系统损害原因复杂^[20-21],简述如下:首先是免疫因素,包括体液免疫和细胞免疫。以血小板减少为例,血小板减少与抗体介导的细胞破坏、巨核细胞产生血小板功能障碍有关,主要抗体有:抗血小板膜糖蛋白抗体、抗磷脂抗体、抗血小板生成素(TPO)抗体、抗 TPO 受体(c-Mpl)抗体等。血小板减少尚与 T 细胞免疫异常有关,包括:血小板自身抗原与细胞毒性 T 细胞反应,血小板溶解;辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞失衡,Th1 细胞因子增多,Th1 细胞活化失控;CD8⁺ T 细胞抑制巨核细胞凋亡,从而抑制血小板的产生。而白细胞减少机制可能是粒细胞抗体导致骨髓产生过少及外周血破坏过多,肿瘤坏死因子介导的细胞凋亡增加等。其次为药物和感染因

素,如布洛芬、万古霉素、免疫抑制剂等药物的使用;一些微生物如真菌、巨细胞病毒、EB 病毒等可能通过分子模拟机制诱发外周血细胞减少。再次为合并血栓性微血管病,微血管血栓形成,促使血小板在微血管内聚集形成血栓,血小板消耗性减少。极少部分 SLE 与嗜血细胞综合征及骨髓受累有关。

SLE 伴血液系统损害治疗以糖皮质激素联合免疫抑制剂为其主要的治疗药物^[22-23]。但激素和免疫抑制剂均有较多副作用,尽量减少用量而又能较好地控制病情是医患的共同目标。

咖啡酸片的主要成分为咖啡酸,口服吸收迅速,在血液及肾脏有较高分布^[24-25]。在临床中咖啡酸片主要用于肿瘤放、化疗以及免疫性疾病引起的白细胞减少症、血小板减少症,咖啡酸有多种药理学作用^[26]。研究表明:咖啡酸片能促进造血干细胞、祖细胞的增殖分化,使内皮细胞增殖加快、促进表面黏附分子的表达,分泌各种造血细胞因子从而调控造血功能^[26-28]。咖啡酸既能通过提高白细胞 DNA 合成而促进粒细胞增殖、分化、成熟、释放,又能通过刺激巨核细胞合成蛋白以促进巨核细胞生长、成熟,增加巨核细胞数量,提升血小板,它还通过抗氧化、抗细胞凋亡作用来减少白细胞、血小板破坏。尚有研究发现,咖啡酸能活化血小板,增强止血和凝血功能^[29]。咖啡酸可显著升高 T 淋巴细胞亚群中的 T3、T4,提高 T4/T8 的比值,达到改善机体细胞免疫功能的作用,对抗血小板抗体所致的血小板破坏和巨核细胞损伤。咖啡酸片除了上述抗氧化、抗凋亡、升高白细胞及血小板作用以外,还有抗肿瘤、抗细菌、抗病毒、利胆、降血脂、活血化痰、镇咳、祛痰等作用^[27]。

综上所述,咖啡酸片可以刺激粒细胞、巨核细胞增殖、分化、成熟、释放,抗氧化、抗凋亡从而升高白细胞及血小板计数。并通过升高 T 淋巴细胞亚群中的 T3、T4 发挥改善免疫的作用。本实验表明,咖啡酸片配合糖皮质激素及羟氯喹治疗对 SLE 外周血细胞减少有较好的短期临床疗效,优于单用激素及羟氯喹治疗。本研究 SLE 患者数量有限,但将咖啡酸片首次应用在 SLE 出现血液系统损害患者,具有一定的创新性和实用性。SLE 等自身免疫系统疾病患者,长期使用糖皮质激素可引起骨质疏松症、股骨头无菌性坏死、高血压病、糖尿病、继发感染、胃肠道黏膜损害等不良反应。联合使用咖啡酸片可以提高激素疗效,并减少激素用量。咖啡酸片安全有效,使用方便,价格合理,虽然其作用机制还未完全阐明,但该药仍值得在自身免疫系统疾病出现血液系统损害的患者中使用。

参考文献

- [1] Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups[J]. *Lupus*, 2016, 25(14):1542-1550.
- [2] Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(6):394-409.
- [3] Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects[J]. *An Bras Dermatol*, 2014, 89(1):118-125.
- [4] Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1):e000078.
- [5] Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(29):e4272.
- [6] Jordan N, D'Cruz D. Current and emerging treatment options in the management of lupus[J]. *Immunotargets Ther*, 2016, 5:9-20.
- [7] 许诚, 葛成芹. 羟氯喹在系统性红斑狼疮治疗中的应用体会 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(6):797-799.
- [8] Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside[J]. *Auto Immun Highlights*, 2014, 5(2):33-45.
- [9] Chaigne B, Chizzolini C, Perneger T, et al. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus-a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS)[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1):17.
- [10] Ighe A, Dahlström Ö, Skogh T, et al. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:3.
- [11] Liu CC, Kao AH, Manzi S, et al. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5(4):210-233.
- [12] Tan TC, Fang H, Magder LS, et al. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(4):759-769.
- [13] J de AS, C A, P SG, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Old and New Susceptibility Genes versus Clinical Manifestations [J]. *Curr Genomics*, 2014, 15(1):52-65.
- [14] Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 64:125-136.
- [15] Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, et al. Genetic Factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:745647.
- [16] Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59(2):345-364.
- [17] 张学增, 张育, 孙凌云, 等. 系统性红斑狼疮血液系统损害与疾病预后分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(2):101-104.
- [18] Mina R, Brunner HL. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(4):218.
- [19] Jung JH, Soh MS, Ahn YH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6):e2818.
- [20] 刘静, 洪永桃, 夏艳辉, 等. 系统性红斑狼疮伴血小板减少机制及治疗 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(8):560-563.
- [21] 任传永, 徐亮, 陆进明, 等. 系统性红斑狼疮合并自身免疫性血小板减少血清学研究 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(2):31-34.
- [22] Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(25):423-432.
- [23] 陈哲, 田新平. 系统性红斑狼疮相关血小板减少治疗现状 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2015, 9(1):61-66.
- [24] Yang G, Fu Y, Malakhova M, et al. Caffeic acid directly targets ERK1/2 to attenuate solar UV-induced skin carcinogenesis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(10):1056-1066.
- [25] 李晓红, 张倩倩, 李静, 等. 咖啡酸片联合中药治疗难治性免疫性血小板减少症 62 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(6):2938-2939.
- [26] 董春霞, 王梅芳, 陈剑芳, 等. 咖啡酸片治疗白细胞减少症的临床疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(12):1714-1715.
- [27] 陈娜飞. 咖啡酸片联合小剂量甲泼尼龙片治疗老年性免疫性血小板减少症的临床疗效观察 [J]. *临床荟萃*, 2013, 28(4):442-444.
- [28] 李颖, 单宁宁, 刘新, 等. 咖啡酸片促进初治急性白血病化疗中血细胞恢复的临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(5):423-424.
- [29] 秦平, 魏昱, 侯明, 等. 咖啡酸片治疗 103 例原发性免疫性血小板减少症患者的多中心临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(2):103-106.

收稿日期:2018-04-24 修回日期:2018-06-02 编辑:王国品