

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.14.012

甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征疗效 及对免疫球蛋白水平的影响

李传静, 李锐, 刘汉忠, 成传芳, 赵涛

(武汉科技大学附属孝感医院风湿科, 湖北 孝感 432000)

摘要:目的 探讨甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征(pSS)的疗效及对血清免疫球蛋白水平的影响。方法 选择医院2015年1月至2017年1月收治的pSS患者68例,采用盲法随机数字表法分为对照组(予甲泼尼龙治疗)和研究组(在对照组治疗基础上加用艾拉莫德),各34例,均持续治疗12周。结果 治疗后,两组患者免疫球蛋白G(IgG)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、干燥综合征患者报告指数(ESSPRI)评分均明显降低,唾液流速率(SFR)明显升高,且研究组变化幅度更大($P < 0.05$);研究组总有效率为88.24%,明显高于对照组的67.65% ($\chi^2 = 4.191, P < 0.05$);两组药品不良反应发生率相当(26.47%比29.41%, $\chi^2 = 0.073, P > 0.05$)。结论 甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗pSS,可有效降低血清免疫球蛋白和相关指标水平,显著提高临床疗效和改善预后,药物安全性高,值得临床推广。

关键词:原发性干燥综合征;甲泼尼龙;艾拉莫德;免疫球蛋白;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)14-0035-03

Clinical Effect of Methylprednisolone Combined with Iguratimod in the Treatment of Primary Sjogren's Syndrome and Its Effect on the Levels of Serum Immunoglobulin

Li Chuanjing, Li Rui, Liu Hanzhong, Cheng Chuanfang, Zhao Tao

(Department of Rheumatology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei, China 432000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of methylprednisolone combined with iguratimod in the treatment of primary Sjogren's syndrome(pSS) and its effect on the levels of serum immunoglobulin. **Methods** Totally 68 patients with pSS admitted to our hospital from January 2015 to January 2017 were selected and divided into the control group(treated with methylprednisolone) and the study group(treated with methylprednisolone combined with iguratimod) by the blind and random number table method, 34 cases in each group. The two groups were treated for 12 weeks. **Results** After treatment, the levels of immunoglobulin G(IgG), erythrocyte sedimentation rate(ESR), rheumatoid factor(RF) and Euler Sjogren's Syndrome Patient Reported Index(ESSPRI) scores in the two groups were significantly decreased, while the saliva flow rates(SFR) in the two groups were significantly increased, and the changes in the study group was more significant ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group was 88.24%, which were significantly higher than 67.65% of the control group ($\chi^2 = 4.191, P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence rates of adverse drug reactions between the two groups (26.47% vs. 29.41%, $\chi^2 = 0.073, P > 0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with iguratimod in the treatment of patients with pSS can effectively reduce levels of serum immunoglobulins and related indexes, and significantly improve the clinical effect and prognosis, it has high drug safety, which is worthy of clinical promotion.

Key words: primary Sjogren's syndrome; methylprednisolone; iguratimod; immunoglobulin; clinical effect

原发性干燥综合征(pSS)为自身免疫性疾病,可累及肾、肺、神经系统及消化系统等多个脏器系统,并引起全身器官受累,以肌肉无力、全身酸痛、干咳、胸闷、癫痫、软瘫、慢性腹泻等为主要临床表现^[1]。本病好发于绝经期后或中老年女性,因临床表现多样化,早期无典型临床表现,故易被误诊误治^[2]。目前,其发病机制尚不明确,但B细胞多克隆性免疫增生是引起多种自身抗体、免疫球蛋白增多的重要原因。临床尚缺乏pSS的特效治疗方案,早期有学者研究表明,甲泼尼龙、硫酸羟氯喹对本病有一定疗效,但总体疗效欠佳^[3]。现阶段被广泛应

用于类风湿关节炎治疗的药物艾拉莫德,临床借鉴其抑制B细胞活化从而减少免疫球蛋白生成的机制^[4],将其应用于治疗pSS。本研究中对此展开了临床对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2012年美国风湿病学会分类标准的有关pSS诊断标准^[5];患者及其家属对本研究知情,自愿签署知情同意书;血清免疫球蛋白G(IgG) $> 16 \text{ g/L}$ 。

排除标准:纳入研究前3个月内应用过生物制剂或

免疫抑制剂;视网膜疾病或心律失常;慢性感染性疾病、糖尿病或移植排斥反应;既往接受过头颈部放射治疗。

病例选择与分组:选取医院2015年1月至2017年1月收治的原发性干燥综合征患者68例,采用盲法随机分为对照组和研究组,各34例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 34$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,个月)
研究组	15/19	40.05 $\pm$ 3.16	41.19 $\pm$ 3.12
对照组	14/20	40.02 $\pm$ 3.15	42.15 $\pm$ 3.16
χ^2/t 值	0.060	0.039	1.261
P 值	0.806	0.969	0.212

1.2 方法

对照组患者口服甲泼尼龙片(Pfizer Italia Srl,进口药品注册证号H20110064,规格为每片4 mg),8 mg/次,晨起顿服,1次/天,持续给药12周;另口服硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格为每片0.1 g),0.2 g/次,2次/天。研究组患者在对照组患者治疗基础上加服艾拉莫德片(先声药业有限公司,国药准字H20110084,规格为每片25 mg),25 mg/次,2次/天,持续给药12周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

血清学指标:治疗前后采用速率散射比浊法检测IgG,采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR),采用免疫比浊法检测类风湿因子(RF),试剂盒由宁波医杰生物科技有限公司提供。

临床疗效^[6]:治疗后,眼干、口干及关节肿痛等症状消失或显著改善,生化指标趋于正常,泪液分泌(Schirmer)实验值 $> 7 \text{ mm}/5 \text{ min}$,为显效;治疗后,上述症状改善,生化指标好转,Schirmer实验值为 $4 \sim 7 \text{ mm}/5 \text{ min}$,为有效;治疗后,未达到显效、有效标准或病情加重,为无效。总有效=显效+有效。

预后:采用咀嚼刺激法检测治疗前后唾液流速率(SFR),pSS患者报告指数(ESSPRI)评分,后者包括干燥症状、躯体疲劳、疼痛、精神倦怠等项,每项0~10分,评分越高表明干燥症状越严重。

药物安全性:比较两组药品不良反应发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件处理。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者预后指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 34$)

组别	SFR(mL/min)		ESSPRI评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	0.50 $\pm$ 0.14	1.56 $\pm$ 0.41*	7.33 $\pm$ 1.01	2.74 $\pm$ 0.71*
对照组	0.51 $\pm$ 0.15	1.01 $\pm$ 0.25*	7.24 $\pm$ 1.02	5.20 $\pm$ 0.86*
t 值	0.284	6.678	0.366	12.862
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 34$]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	16(47.06)	14(41.18)	4(11.76)	30(88.24)*
对照组	12(35.29)	11(32.35)	11(32.35)	23(67.65)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.191$,* $P < 0.05$ 。

表4 两组药品不良反应发生情况比较[例(%), $n = 34$]

组别	胃肠道不适	肝功能异常	皮疹	皮肤瘙痒	合计
研究组	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	5(14.71)	9(26.47)*
对照组	4(11.76)	1(2.94)	2(5.88)	3(8.82)	10(29.41)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.073$,* $P > 0.05$ 。

3 讨论

pSS是危害性仅次于系统性红斑狼疮的结缔组织疾病,以泪腺及唾液腺受累最常见,浆细胞及淋巴细胞浸润,自身免疫机制损伤外分泌腺,炎症细胞因子干扰信号传导导致腺体分泌不足等是其主要病理基础^[7]。pSS由于常累及多脏器、多腺体,且在疾病进展中伴有B细胞克隆性增生,血清中免疫球蛋白水平明显高于类风湿关节炎及系统性红斑狼疮患者,易增加淋巴瘤患病风险。既往研究表明,pSS患者患淋巴瘤的风险是健康人群的5~16倍^[8]。因此,早期有效治疗(目前多使用羟氯喹和甲泼尼龙)尤为重要,在改善患者关节和肌肉痛、口眼干燥等症状方面有一定效果,但疗效不佳。近年来,新型药物艾拉莫德因治疗类风湿关节炎疗效显著而逐渐被应用于pSS的治疗^[9]。

郭梦洋等^[10]的研究表明,pSS患者机体免疫功能指标免疫球蛋白存在明显异常表达。江维等^[11]的研究则表明,艾拉莫德联合低剂量激素、羟氯喹、溴己新治疗pSS临床效果更佳。而姜德训等^[12]的研究表明,糖皮质激素联合艾拉莫德可有效降低患者血清IgG水平,临床疗效明显。本研究结果显示,研究组患者治疗后血清相关指标水平及ESSPRI评分降低较对照组明显,SFR升高较对照组明显,且总有效率明显高于对照组,表明联合用药临床疗效及预后效果更佳,这与其明显降低IgG,ESR,RF水平有关,与既往文献报道相符。

艾拉莫德主要药理作用机制为抑制环氧合酶-2,

表5 两组患者血清相关指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 34$)

组别	IgG(g/L)		ESR(mm/h)		RF(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	23.48 ± 2.69	13.26 ± 1.01*	53.23 ± 11.36	16.36 ± 6.56*	65.83 ± 12.36	18.36 ± 5.36*
对照组	23.98 ± 2.70	16.57 ± 1.46*	54.38 ± 11.40	22.68 ± 8.27*	65.84 ± 12.40	25.60 ± 7.92*
t 值	0.765	10.872	0.417	3.491	0.003	4.414
P 值	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

有效减少炎症组织中前列腺素产生,抑制缓激肽释放;可有效抑制单核细胞产生炎症因子表达和抗原特异性T细胞增殖,通过抑制B淋巴细胞活化,有效降低血清中IgG水平^[13];还可有效抑制B细胞免疫球蛋白,从而有效降低RF水平。此外,其可通过T淋巴细胞或巨噬细胞介导间接作用于pSS患者的T淋巴细胞及B淋巴细胞,从而有效改善临床症状,降低ESR水平^[14]。研究组患者预后更佳,是因为艾拉莫德可有效抑制腺体胆碱酯酶活性,改善患者涎腺外分泌功能,增加其泪液和唾液分泌,有效改善其临床症状^[15],并通过有效降低pSS患者血清IgG,ESR,RF水平,达到提高临床疗效及改善患者预后的目的。此外,本研究中还发现,联合用药并未增加药品不良反应,两组药物安全性相当,这与既往文献报道相符^[16]。

综上所述,甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗pSS疗效明确,这与其有效降低免疫球蛋白水平有一定关系,且安全性高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 黄翠平,青玉凤,魏 锦,等. 原发性干燥综合征合并血小板减少患者的临床特点及其发病机制分析[J]. 山东医药, 2015,28(12):88-90.
- [2] 文中华,李淑琳,张玉明,等. 原发性干燥综合征干眼的中西医结合治疗临床研究[J]. 眼科新进展,2015,35(12):1166-1169.
- [3] 王 立,曾小峰. 重视原发性干燥综合征及其并发症的治疗[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(6):325-328.
- [4] 朱 琦,宋经略,徐云芝,等. 艾拉莫德对类风湿关节炎临床疗效及T辅助细胞亚群调节作用的研究[J]. 中华风湿病学杂志,2016,26(2):93-99.
- [5] 魏 攀,卢松鹤,付静雅,等. 原发性干燥综合征2012年美国

风湿病学会分类标准的临床验证[J]. 北京大学学报(医学版), 2014,46(2):306-310.

- [6] 姜德训,白云静,赵丽萍,等. 艾拉莫德联合治疗原发性干燥综合征临床效果观察[J]. 临床误诊误治,2016,29(8):90-93.
- [7] 穆春晓. ANA及抗ENA抗体联合检测对自身免疫病诊断价值分析[J]. 中国药业,2012,21(Z2):171-172.
- [8] 陈进伟,毛 妮. 提高对原发性干燥综合征并发非霍奇金淋巴瘤早期诊断与治疗的认识[J]. 中华风湿病学杂志,2015, 19(12):793-795.
- [9] 张玉兰,李 琴,王福祖,等. 自拟生津汤联合艾拉莫德对原发性干燥综合征患者ACL及RF水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(17):3377-3380.
- [10] 郭梦洋,刘 旭. 原发性干燥综合征相关自身抗体及免疫指标结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(11): 1547-1549.
- [11] 江 维,赵 毅,林 辉,等. 艾拉莫德治疗原发性干燥综合征疗效观察[J]. 西部医学,2014,26(6):719-721.
- [12] 姜德训,白云静,赵丽萍,等. 艾拉莫德联合治疗原发性干燥综合征临床效果观察[J]. 临床误诊误治,2016,29(8):90-93.
- [13] 李连菊,王京旭. 艾拉莫德分别联合甲氨蝶呤和双醋瑞因对难治性类风湿关节炎患者相关指标的影响比较[J]. 中国药房,2017,28(6):769-772.
- [14] 孟 岩,李明远,罗德梅,等. 艾拉莫德片联合甲氨蝶呤片治疗老年类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017,33(12):1098-1101.
- [15] 金 彪. 艾拉莫德改善小鼠肺纤维化的作用及其机制研究[D]. 南京:南京大学,2015.
- [16] 徐 冬,吕晓伟,崔 鹏,等. 艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征患者疗效及安全性比较[J]. 疑难病杂志,2017,16(9): 915-918.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-06)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业在线投稿系统