

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.021

他克莫司联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮临床研究*

黄美琼, 刘 赞[△], 陈维飞, 邢诒喜, 梁 金, 刘军麟, 裴 华, 李志路

(海南医学院第二附属医院风湿科, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨他克莫司联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮(SLE)的临床疗效及对患者单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平和免疫相关指标的影响。方法 选取医院2019年4月至2020年10月收治的SLE患者160例,按随机数字表法分为对照组和联合组,各80例。两组患者均予对症治疗,并口服他克莫司胶囊,联合组患者加予利妥昔单抗注射液静脉滴注。结果 联合组总有效率为91.25%,显著高于对照组的72.50%($P < 0.05$)。与对照组比较,联合组患者治疗后的血清免疫球蛋白(Ig)A, IgG, IgM, MCP-1水平均显著降低, T淋巴细胞亚群中 CD_4^+ 水平、 CD_4^+ / CD_8^+ 均显著升高($P < 0.05$)。两组患者的并发症发生率及不良反应发生率均无显著差异($P > 0.05$)。结论 他克莫司联合利妥昔单抗治疗SLE,能有效改善临床症状,提高患者免疫功能,降低MCP-1水平。

关键词: 系统性红斑狼疮; 他克莫司; 利妥昔单抗; 单核细胞趋化蛋白-1; 免疫指标

中图分类号: R969.4; R979.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)16-0083-03

Clinical Study of Tacrolimus Combined with Rituximab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

HUANG Meiqiong, LIU Zan, CHEN Weifei, XING Yixi, LIANG Jin, LIU Junlin, PEI Hua, LI Zhilu

(Department of Rheumatology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of tacrolimus combined with rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) and its effect on the level of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and immune-related indicators.

Methods A total of 160 patients with SLE admitted to the hospital from April 2019 to October 2020 were selected and divided into the control group and the combined group according to the random number table method, with 80 cases in each group. The patients in the two groups were treated with symptomatic treatment and Tacrolimus Capsules, on this basis, the patients in the combined group were given an intravenous drip of Rituximab Injection. **Results** The total effective rate in the combined group was 91.25%, which was significantly higher than 72.50% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the levels of serum immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM and MCP-1 were significantly lower, the CD_4^+ level, CD_4^+ / CD_8^+ in T lymphocyte subsets were significantly higher in the combined group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of complications and adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tacrolimus combined with rituximab in the treatment of SLE can effectively improve clinical symptoms and immune function, and it also can reduce MCP-1 level.

Key words: systemic lupus erythematosus; tacrolimus; rituximab; monocyte chemoattractant protein-1; immune index

系统性红斑狼疮(SLE)属自身免疫性疾病^[1-2],典型症状为红斑、皮疹、肌肉关节疼痛、淋巴结增大等,甚至累及心、肺等,同时损伤神经和血液系统^[3]。临床治疗SLE主要以糖皮质激素、免疫抑制剂等方案为主^[4]。他克莫司治疗SLE可有效降低复发率和减少严重感染风险^[5]。利妥昔单抗属生物制剂,可减少激素类药物使用量^[6]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是控制单核细胞和巨噬细胞迁移的关键蛋白,有研究表明MCP-1与SLE发病及发展相关^[7]。为此,本研究中探讨了他克莫司联合利妥昔单抗治疗SLE的临床疗效及对血清中MCP-1和免疫相关指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[8]诊断标准;年龄20~50岁;羟氯喹、糖皮质激素治疗效果欠佳;病程2~26个月;肝功能、心肺功能未见异常。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:伦[2018]06号),患者签署知情同意书。

排除标准:妊娠期或哺乳期;就诊前3个月内曾使用过免疫抑制剂;先天性心脏病、精神疾病等。

病例选择与分组:选取医院2019年4月至2020年10月收治的SLE患者160例。按随机数字表法分为对照组和联合组,各80例。两组患者一般资料比较,差异无

*基金项目:海南省重点研发计划项目[ZDYF2019166]。

第一作者:黄美琼,女,大学本科,主治医师,研究方向为风湿病的诊治,(电子信箱)yimei499663920@163.com。

[△]通信作者:刘赞,女,大学本科,教授,研究方向为风湿病的诊断,(电子信箱)13036087586@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 80$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 80$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(月)		SLE疾病活动度(例)	
		范围	均值($\bar{X} \pm s$)	范围	均值($\bar{X} \pm s$)	中度	重度
对照组	15/65	20~50	35.58 $\pm$ 7.96	2~24	13.45 $\pm$ 2.52	66	14
联合组	14/66	25~48	36.06 $\pm$ 7.20	4~26	13.52 $\pm$ 2.56	70	10
χ^2/t 值	0.042		0.400		0.174	0.784	
P值	0.837		0.690		0.862	0.376	

统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予抗感染、补充钾钙、保护胃黏膜等常规治疗,并口服他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20094027,规格为每粒0.5 mg),每次2 mg,每日2次,治疗4~8周后根据患者病情适当调整用量,可减至每次1 mg,每日2次。联合组患者加予利妥昔单抗注射液(上海罗氏制药有限公司,国药准字J20170034,规格为每瓶100 mg:10 mL),初始用量为180 mg/m²,溶于5%葡萄糖注射液静脉滴注(并控制滴速),每周1次。两组均连续治疗6个月,可根据患者病情酌情调整用量。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血清学指标,采集患者治疗前后的空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,取上清液,采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白A, G, M(IgA, IgG, IgM)水平;采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清MCP-1水平。2)T淋巴细胞亚群,采用流式细胞仪检测患者治疗前后CD₄⁺及CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺/CD₈⁺。

疗效判定标准:显效,症状消失,各项指标正常;有

效,症状明显改善,各项指标有所改善;无效,症状无改善或加重,主要指标无变化。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者皮疹、狼疮性肾炎、溶血性贫血、关节炎等并发症发生情况,以及白细胞减少、胃肠道反应、肺部感染、血糖升高等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 80$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 80$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	33(41.25)	25(31.25)	22(27.50)	58(72.50)
联合组	44(55.00)	29(36.25)	7(8.75)	73(91.25)
χ^2 值				9.476
P值				0.002

表3 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, n = 80$)

Tab. 3 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 80$)

组别	CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35.78 $\pm$ 6.55	39.22 $\pm$ 7.13 [#]	41.49 $\pm$ 7.43	39.28 $\pm$ 6.67 [#]	0.86 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.21 [#]
联合组	35.50 $\pm$ 6.60	43.78 $\pm$ 7.58 [#]	41.46 $\pm$ 7.35	38.45 $\pm$ 6.84 [#]	0.86 $\pm$ 0.18	1.14 $\pm$ 0.23 [#]
t 值	0.269	3.919	0.026	0.777	0.000	4.021
P值	0.788	0.000	0.980	0.438	1.000	0.000

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。表4同。

Note:Compared with those before treatment,[#] $P < 0.05$ (for Tab. 3-4).

表4 两组患者免疫球蛋白与MCP-1水平比较($\bar{X} \pm s, n = 80$)

Tab. 4 Comparison of immunoglobulin and MCP-1 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 80$)

组别	IgA(g/L)		IgG(g/L)		IgM(g/L)		MCP-1(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.28 $\pm$ 0.62	2.52 $\pm$ 0.53 [#]	20.29 $\pm$ 5.23	15.48 $\pm$ 2.67 [#]	2.68 $\pm$ 0.64	1.88 $\pm$ 0.35 [#]	370.48 $\pm$ 240.65	165.48 $\pm$ 90.67 [#]
联合组	3.30 $\pm$ 0.60	2.08 $\pm$ 0.46 [#]	20.36 $\pm$ 5.15	12.95 $\pm$ 2.54 [#]	2.76 $\pm$ 0.72	1.42 $\pm$ 0.30 [#]	369.98 $\pm$ 241.08	93.48 $\pm$ 52.73 [#]
t 值	0.207	5.608	0.085	6.141	0.743	8.925	0.013	6.140
P值	0.836	0.000	0.932	0.000	0.459	0.000	0.990	0.000

表5 两组患者并发症及不良反应发生情况比较[例(%), $n = 80$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of complications and adverse drug reaction between the two groups [case (%), $n = 80$]

组别	并发症					不良反应				
	皮疹	狼疮性肾炎	溶血性贫血	关节炎	合计	白细胞减少	胃肠道反应	肺部感染	血糖升高	合计
对照组	2(2.50)	5(6.25)	2(2.50)	3(3.75)	12(15.00)	2(2.50)	3(3.75)	2(2.50)	1(1.25)	8(10.00)
联合组	4(5.00)	3(3.75)	1(1.25)	2(2.50)	10(12.50)	1(1.25)	1(1.25)	1(1.25)	2(2.50)	5(6.25)
χ^2 值					0.211					0.754
P值					0.646					0.385

3 讨论

SLE发病机制目前尚未完全明确^[9],长期服用羟氯喹和糖皮质激素类药物可导致视网膜病变。研究显示,免疫抑制剂可减少激素类药物的使用量,且可控制难治性或复发性SLE疾病活动度^[10-11]。他克莫司可通过抑制T细胞活化因子,进而抑制肿瘤坏死细胞的生长与增殖。郑玉洁等^[12]的研究表明,他克莫司外用治疗皮肤型红斑狼疮疗效较好。李智等^[13]的研究发现,他克莫司可有效改善SLE患者的症状。小剂量利妥昔单抗治疗顽固性狼疮性肾炎及血液系统受累,可较快控制病情,减少激素用量。温晓莹等^[14]的研究显示,利妥昔单抗治疗儿童SLE并狼疮性肾炎可安全控制免疫学指标,且不增加激素及免疫抑制剂用量,有利于缓解患者病情及改善免疫紊乱情况。曹丽等^[15]的研究表明,利妥昔单抗联合羟氯喹对SLE治疗效果明确,可提高免疫功能,降低血清白细胞介素(IL)-4、IL-17和MCP-1水平。MCP-1可趋化和激活单核细胞,对肾产生实质损伤,且可结合受体细胞表达趋化因子受体2,趋化和激活单核细胞及免疫细胞如记忆T淋巴细胞和自然杀伤细胞,促进炎症发展^[16]。

本研究结果显示,联合组总有效率明显高于对照组,且并发症发生率、药品不良反应发生率均与对照组相当。他克莫司与细胞性蛋白质结合后在细胞内蓄积,能抑制T细胞活化及T辅助细胞依赖B细胞的增生。利妥昔单抗通过特异性结合B细胞膜表面抗原CD20,触发凋亡信号导致B细胞得以清除,减少自身抗体和促炎性因子^[17]。

本研究结果显示,两组患者治疗后的血清IgA、IgG、IgM、MCP-1水平均明显降低,且联合组明显低于对照组。他克莫司可抑制神经钙蛋白、抑制T细胞活化与增生,抑制MCP-1等细胞因子的转录,从而起到免疫抑制作用^[18]。利妥昔单抗可影响T细胞激活,发挥免疫抑制作用^[19]。T淋巴细胞亚群比例失衡是自身免疫性疾病的重要病理机制,本研究中两组患者治疗后的CD₄⁺水平、CD₄⁺/CD₈⁺均明显升高,CD₈⁺水平均明显降低,且联合组CD₄⁺水平及CD₄⁺/CD₈⁺更优,表明他克莫司联合利妥昔单抗具有免疫叠加效应,可以更好地调节T淋巴细胞亚群比例,改善SLE患者的免疫系统紊乱。

综上所述,他克莫司联合利妥昔单抗治疗SLE,能有效改善临床症状,提高患者免疫功能,降低MCP-1水平。

参考文献

- [1] 李莎莎,肖卫国. 趋化因子CXCL13与系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(12):1528-1532.
- [2] 孙婷,晏洪波. 大疱性系统性红斑狼疮的诊断及药物治

疗研究进展[J]. 实用医学杂志,2019,35(2):167-170.

- [3] 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.
- [4] 张索,刘冬舟. 系统性红斑狼疮脑病的研究进展[J]. 实用医学杂志,2020,36(3):414-419.
- [5] 张瑜琪. 多靶点治疗对难治性肾病综合征患者肾功能及免疫功能的影响[J]. 中国药业,2018,27(11):52-54.
- [6] 鲁盈,张丹君,潘峰. 利妥昔单抗在难治性系统性红斑狼疮及狼疮肾炎中的临床应用[J]. 浙江医学,2019,41(20):2133-2136.
- [7] 黄雨茜,张浩,张双,等. 维生素D受体与MCP-1在系统性红斑狼疮患者中的表达及意义[J]. 南方医科大学学报,2020,40(1):99-103.
- [8] 曾小峰,陈耀龙. 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.
- [9] 李军辉. 聚焦解决模式的心理干预对狼疮肾炎患者不良情绪及心理弹性的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2020,28(7):63-67.
- [10] 谢文慧,张卓莉. 治疗药物监测在系统性红斑狼疮治疗中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(1):87-90.
- [11] 刘霞,张丽丽,赵伟,等. 环磷酰胺对育龄系统性红斑狼疮患者卵巢功能影响的评价[J]. 中华医学杂志,2019,99(3):174-177.
- [12] 郑玉洁,林景荣. 羟氯喹口服联合他克莫司外用治疗线状皮肤型红斑狼疮一例[J]. 实用皮肤病学杂志,2019,12(3):186-187.
- [13] 李智,杨红俊,谢其冰. 白芍总苷胶囊联合他克莫司治疗系统性红斑狼疮的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(6):1513-1517.
- [14] 温晓莹,肖慧捷,王芳,等. 利妥昔单抗治疗儿童系统性红斑狼疮合并狼疮性肾炎5例临床观察[J]. 广东医学,2020,41(8):831-834.
- [15] 曹丽,孙燕,张静,等. 羟氯喹联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮的临床研究[J]. 药物评价研究,2020,43(9):179-182.
- [16] 袁佳利,刘静,夏艳辉,等. 单核细胞趋化蛋白-1与自身免疫性疾病研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(2):126-129.
- [17] 伍伟,何东初. 系统性红斑狼疮患者血清血小板反应蛋白1水平与病情严重程度的关系[J]. 中国医药导报,2020,17(2):93-96.
- [18] 俞韶华,马旗,党延玲. 他克莫司联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮疗效及对血清单核细胞趋化蛋白4、可溶性白细胞介素-2受体影响[J]. 临床军医杂志,2019,47(3):258-260.
- [19] 王惠萍,郑宇霞,段丽芬. 利妥昔单抗治疗小儿神经系统自身免疫病的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(2):93-97.

(收稿日期:2021-08-20;修回日期:2021-11-23)