

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.019

雷公藤多苷联合泼尼松对 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞的影响及其疗效

李广科, 李娟, 袁耀, 赵亚伟, 王格

(河南省漯河市中心医院/漯河医学高等专科学校第一附属医院风湿免疫科 462000)

摘要:目的 探讨雷公藤多苷联合泼尼松对系统性红斑狼疮(SLE)患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞的影响及其疗效。方法 选取该院 2014 年 12 月至 2016 年 10 月接诊的 100 例 SLE 患者作为研究对象,按随机数字表法分为两组,每组 50 例。观察组采用雷公藤多苷联合泼尼松进行治疗,对照组仅采用泼尼松进行治疗,分析两组患者使用不同的药物方案对 CD4⁺CD25⁺T 细胞的影响,对比两组患者治疗前后的 SLE 活动指数(SLE-DAI)评分、临床疗效及治疗后的不良反应。结果 两组患者治疗前的 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗后 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平明显升高,并且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前的 SLE-DAI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组和对照组治疗后评分明显降低,并且观察组患者的 SLE-DAI 评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的总有效率为 92%,高于对照组的 74%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后在肝功能异常、恶心呕吐、肺炎、上呼吸道感染、白细胞计数下降方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组患者治疗后出现月经紊乱 9 例,对照组出现 2 例,观察组发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 雷公藤多苷联合泼尼松治疗 SLE,能够提高 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平,可保护、恢复 SLE 患者的器官损伤,治疗后出现少数不良反应,并且对月经周期有一定的影响,但均在可控范围内,值得临床应用。

关键词:雷公藤多苷; 泼尼松; 系统性红斑狼疮; CD4⁺CD25⁺T 细胞

中图分类号:R446.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)06-0798-04

Influence of tripterygium glycosides combined with prednisone on CD4⁺CD25⁺T cells in patients with systemic lupus erythematosus and its curative effect

LI Guangke, LI Juan, YUAN Yao, ZHAO Yawei, WANG Ge

(Department of Immunology, Luohe Municipal Central Hospital/First Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe, Henan 462000, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of tripterygium glycosides combined with prednisone on the CD4⁺CD25⁺T cells in the patients with systemic lupus erythematosus(SLE) and its curative effect. **Methods** One hundred cases of SLE in this hospital from December 2014 to October 2016 were selected as the research subjects and randomly divided into the two groups, 50 cases in each group. The observation group adopted the therapy of tripterygium glycosides combined with prednisone, while the control group only adopted prednisone treatment. The influence of different medication schemes on CD4⁺CD25⁺T cells was analyzed in the two groups, and the SLE activity index(SLE-DAI) score, clinical effect and adverse reactions after treatment were compared between the groups. **Results** The CD4⁺CD25⁺T cell level before treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$), the level of CD4⁺CD25⁺T cells after treatment in the two groups was significantly increased compared with that before treatment, moreover the observation group was significantly higher than the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); the SLE-DAI score before treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$), the score after treatment in the observation group and control group was significantly decreased, moreover the score in the observation group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); the total effective rate after treatment in the observation group was 92%, which in the control group was 74%, the effective rate in the observation group was obviously higher than that in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); in the aspects of liver function abnormality, nausea-

a and vomiting, pneumonia, upper respiratory tract infection and white blood cell count after treatment had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$); nine cases in the observation group appeared menstrual disorder after treatment and there were 2 cases of menstrual disorder in the control group, the incidence rate of the observation group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Tripterygium glycosides combined with prednisone in the treatment of SLE can increase the $CD4^+ CD25^+$ T cell level, can protect and restore the organ damage in the patients with SLE, few adverse reactions appear after treatment, moreover has a certain influence on the menstrual cycle, but which is in the controllable range, and this treatment scheme is worthy of clinical promotion and application.

Key words: tripterygium glycosides; prednisone; systemic lupus erythematosus; $CD4^+ CD25^+$ T cells

系统性红斑狼疮(SLE)是临床较为典型的一种自身免疫介导弥漫性结缔组织疾病^[1],其临床发病机制尚未完全明确。有研究表明,SLE的临床特征主要表现为免疫耐受异常、多个系统器官受累、出现自身抗体^[2]。据有关资料统计,近年来SLE的病死率已明显降低,20年的存活率为60%以上,5年的存活率为90%以上^[3],虽然其存活率有所提高,但是与健康人群相比,病死率也高出3倍^[4]。有研究证明,SLE患者,外周血 $CD4^+ CD25^+$ T细胞明显低于健康人。 $CD4^+ CD25^+$ T细胞的数量和功能异常,与SLE的发生、发展相关。 $CD4^+ CD25^+$ T细胞常表现出自身免疫是否正常,在正常情况下能保持平衡,维持机体免疫稳定,一旦失衡容易引发自身免疫疾病发生^[5]。大量临床研究发现,感染、肾衰竭是导致SLE患者死亡的主要原因。临床治疗SLE主要使用的药物有免疫抑制剂和糖皮质激素,糖皮质激素中的泼尼松较为常用。有研究报道称,雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎的效果显著,患者的耐受性较好。本研究主要采用雷公藤多苷联合泼尼松和单独使用泼尼松治疗SLE患者,观察两组不同用药方案治疗后患者对 $CD4^+ CD25^+$ T细胞影响及疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年12月至2016年10月本院接诊的100例SLE患者进行研究,入选的患者采用随机数字表法,均分为两组,观察组(50例)和对照组(50例)。对照组单独使用泼尼松进行治疗,观察组在对照组的基础上增加使用雷公藤多苷进行治疗。观察组男15例,女35例;年龄22~58岁,平均(34.2±6.8)岁;平均病程(5.8±2.5)年。对照组男18例,女32例;年龄22~63岁,平均(36.4±6.1)岁;平均病程(5.9±2.3)年。本研究取得本院伦理委员会的批准,所有参与研究的患者均签署知情同意书。纳入标准:符合临床SLE的诊断标准;排除标准:患有严重的心、肾、脑血管系统疾病者;处于哺乳期、妊娠期的女性;并发严重的感染者;不能接受整个研究用药疗程者;有相关药物过敏史的患者等。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。

1.2 仪器与试剂 检测使用的试剂:藻红素标记鼠抗人 $CD4$ (美国BD公司);异硫氰酸荧光素标记鼠抗人 $CD25$ (美国BD公司)。检测使用的仪器:流式细胞仪来自Beckman Coulter公司的Epics XL-MCL型流式细胞分析仪,操作过程均严格按说明书进行,根据WXPO32软件分析其检测的结果。

1.3 方法 对照组患者给予泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207)进行治疗,泼尼松的初始剂量为0.5 mg/(kg·d),在连续服用1个月后,逐渐减少药物的用量,并维持在每天10.0 mg。观察组患者在对照组的基础上,增加使用雷公藤多苷片(远大医药黄石飞云制药有限公司,国药准字Z42021212),雷公藤多苷每次20.0 mg,每天3次,采用口服。观察组泼尼松的用法与用量均与对照组相同。两组患者的治疗时间均为6个月,在治疗的过程中,记录并观察患者药物治疗后出现的不良反应情况。

$CD4^+ CD25^+$ T细胞检测:两组患者在治疗的前后采集5 mL的静脉血,采用离心法分离外周血单个核细胞,在血标本中分别加入20 μ L的藻红素,标记鼠抗人 $CD4$,20 μ L异硫氰酸荧光素,标记鼠抗人 $CD25$,并且设立同型管用于对比。将其混合后在阴凉处放置15 min,加入3 mL的红细胞裂解液,在37℃的温室放置15 min,离心弃去上清液,并用磷酸盐缓冲液洗涤3次,记录所有患者治疗前后的 $CD4^+ CD25^+$ T细胞变化。 $CD4^+ CD25^+$ T细胞均按照百分率表示。

1.4 观察指标 两组患者 $CD4^+ CD25^+$ T细胞治疗前后的变化情况比较;两组患者SLE活动指数(SLE-DAI)评分的变化情况比较;两组患者的疗效比较;两组患者治疗后的不良反应比较。

1.5 疗效评定标准 完全缓解:患者临床症状与体征消失;部分缓解:临床症状与体征减轻;无效:临床症状与体征无明显的好转。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

1.6 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统

计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞治疗前后变化情况比较 治疗前两组患者的 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平显著上升 ($P < 0.05$), 并且观察组患者的 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞治疗前后变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	50	13.5 ± 2.8	22.6 ± 5.9	15.133	0.000
对照组	50	12.8 ± 2.4	15.7 ± 3.2	5.126	0.000
t		1.342	7.269		
P		0.182	0.000		

2.2 两组患者 SLE-DAI 评分的变化情况比较 两组患者治疗前的 SLE-DAI 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 SLE-DAI 评分明显降低 ($P < 0.05$), 并且观察组患者的 SLE-DAI 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 SLE-DAI 评分的变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, 分$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	50	14.81 ± 4.14	5.85 ± 1.93	13.870 4	0.000
对照组	50	14.63 ± 5.10	7.28 ± 2.11	9.416 6	0.000
t		0.193	3.536		
P		0.846	0.000		

2.3 两组患者的疗效比较 观察组患者治疗后的总有效率为 92%, 对照组患者治疗后的总有效率为 74%, 观察组的疗效明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者的疗效对比 [$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
观察组	50	29(58)	17(34)	4(8)	46(92)
对照组	50	19(38)	18(32)	13(26)	37(74)
t		4.006 4	0.044 0	5.740 6	5.740 6
P		0.045 3	0.833 9	0.016 6	0.016 6

2.4 两组患者治疗后的药物不良反应比较 两组患者治疗后的在肝功能异常、恶心呕吐、肺炎、上呼吸道感染、白细胞计数下降等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者治疗后女性出现月经紊乱

9 例, 对照组出现 2 例, 观察组发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.005 1, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后药物不良反应比较 [$n(\%)$]

项目	观察组(n=50)	对照组(n=50)	χ^2	P
肝功能异常	2(4)	5(10)	1.382 5	0.239 7
恶心呕吐	1(2)	4(8)	1.894 7	0.168 7
肺炎	0(0)	1(2)	1.010 1	0.314 9
上呼吸道感染	5(10)	6(12)	0.102 1	0.749 3
白细胞计数下降	1(2)	2(4)	0.343 6	0.557 7
月经紊乱	9(18)	2(4)	5.005 1	0.025 3

3 讨 论

临床研究发现, SLE 的发病机制复制, 是由多种原因所导致^[5], 处于活动期的 SLE 患者, 其 T 细胞数量、功能都会下降。研究认为, T 细胞和 B 细胞异常活化、CD4⁺辅助 T 细胞异常分泌细胞因子、B 细胞异常活化分化为浆细胞, 是自身抗原失去耐受的主要机制^[6-7]。其中, T 细胞亚群 CD4⁺CD25⁺T 细胞具有维持自身免疫耐受、调节免疫应答的功能, CD4⁺CD25⁺T 细胞数量和功能下降, 会容易出现自身免疫性疾病^[6]。CD4⁺CD25⁺T 细胞具有免疫抑制功能^[7]。CD4⁺CD25⁺T 细胞以主动方式来维持免疫耐受, SLE 的发展、发生与其数量、功能异常密切相关^[8], CD4⁺CD25⁺T 细胞等多种免疫细胞功能异常, 会导致自身产生抗体, 由此形成的免疫循环复合物, 也会在患者的各个脏器沉积^[9]。

雷公藤多苷和其他雷公藤制剂相比, 其不良反应较少, 药物用量小。它对体液免疫、细胞免疫具有抑制作用, 具有抑制肾脏系膜细胞、基质增生, 抗炎和调节免疫的效果^[10-11], 临床常用于 SLE 治疗。研究表明, 雷公藤多苷属于中药提取物, 它是从雷公藤植物的根部提取的总苷^[12], 环氧二萜内酯类化合物是其主要的成分。雷公藤多苷能抑制 T 细胞的增殖反应, 其治疗 SLE 的机制较为复杂, 但都与糖皮质激素代谢间接或直接相关, 能增加皮质醇分泌, 刺激垂体肾上腺轴^[13]。有学者认为, 治疗 SLE 可采用雷公藤多苷联合糖皮质激素, 但其对肝脏造成的损伤不容忽视, 且药物的不良反应与用药剂量呈正比, 用药剂量越大, 不良反应越大, 剂量越小, 不良反应越小^[14-15]。大量的临床研究证明, 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗 SLE 都具有较好的疗效, 其起效快、安全性较高, 并且不良反应发生率^[16-18]。

本研究结果表明, 所有患者在治疗后的 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平均有明显上升, 并且雷公藤多苷联合泼尼松治疗的患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平明显高

于仅采用泼尼松治疗的对照组;所有患者治疗后 SLE-DAI 评分明显降低,并且联合泼尼松治疗的患者 SLE-DAI 评分显著高于单独使用泼尼松者;雷公藤多苷联合泼尼松治疗总有效率为 92%,高于单独使用泼尼松治疗总有效率(74%);两组患者治疗后都出现有不良反应,其中雷公藤多苷联合泼尼松治疗的女性患者月经紊乱的发生率高于仅采用泼尼松治疗的女性患者,说明雷公藤多苷对患者的月经周期有一定的影响。以上研究结果均与以往的报道相符。

综上所述,雷公藤多苷联合泼尼松治疗 SLE,能够提高 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平,可保护、恢复 SLE 造成的器官损伤,治疗后出现少数不良反应,并且对月经周期有一定的影响,但均在可控范围内,值得临床应用。

参考文献

[1] 刘谓,阎磊,朱清,等.雷公藤多苷联合醋酸泼尼松治疗中度活动型系统性红斑狼疮的疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(12):1234-1235.

[2] 安永涛,方险峰.雷公藤多苷联合激素治疗系统性红斑狼疮的效果及其对单核细胞糖皮质激素受体的影响[J].广西医学,2015,43(5):620-622.

[3] 赵宏丽,赵俊芳,李孟娟,等.系统性红斑狼疮患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及其细胞因子的改变[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(7):581-583.

[4] 李毓阳,戴永江,邓斌,等.复方甘草酸苷对系统性红斑狼疮患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞的表达及损伤指数的影响[J].南方医科大学学报,2011,31(7):1285-1286.

[5] 詹淑霞,陈路,陆东庆. CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及 TGF-β1 与系统性红斑狼疮病情活动性关系的研究[J].临床和实验医学杂志,2012,11(4):250-251,253.

[6] 李茗芳,郝飞.系统性红斑狼疮患者调节性 T 细胞表型和功能的研究进展[J].实用医院临床杂志,2013,10(1):10-14.

[7] 郭露露,张缪佳,季晓辉,等.系统性红斑狼疮患者外周血

CD4⁺调节性 T 细胞 CD25⁺和 FOXP3⁺的表达及意义[J].江苏医药,2012,38(11):1307-1310.

[8] 李振彬,张秋媛,陈晶,等.雷公藤多苷联合人参皂苷对胶原诱导关节炎大鼠外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞和白介素-17 的影响[J].解放军医药杂志,2013,25(5):10-13.

[9] 谢长好,王元元,李志军,等.系统性红斑狼疮患者外周血 CD4⁺CD25⁺Tr 和 CD4⁺CD25^{low}T 细胞 PD-1 表达的分析及意义[J].中华微生物学和免疫学杂志,2012,32(2):119-123.

[10] 王元元,谢长好,孙美群,等.系统性红斑狼疮患者外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞 PD-1 的表达和意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(9):962-965.

[11] 徐庆雷,朱宝林,马小波,等.系统性红斑狼疮患者外周血 CD4⁺T 细胞来源瘦素水平及意义[J].现代检验医学杂志,2013,28(5):30-32.

[12] 魏菊屏,郝殿晋,樊欣娜.羟氯喹联合小剂量阿司匹林及泼尼松治疗妊娠合并系统性红斑狼疮疗效分析[J].河北医药,2015,37(15):2297-2299.

[13] 项勇刚,王凌云,曾宪涛,等.活动期系统性红斑狼疮患者调节性 T 细胞数量变化的 Meta 分析[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(11):1184-1189.

[14] 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,2015,65(6):673-674.

[15] 翟国丽,王兴强,徐红等.系统性红斑狼疮异常 T 细胞信号及其靶向治疗研究进展[J].实用医学杂志,2016,32(19):3274-3276.

[16] 张金仿.系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平研究[J].河北医药,2013,35(15):2252-2254.

[17] 陈国文.雷公藤多苷联合小剂量泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床观察[J].中医药导报,2012,19(12):45-46.

[18] 郭云柯,钱先,孙凌云,等.系统性红斑狼疮并发感染的特点及影响因素[J].广东医学,2012,33(17):2595-2597.

(收稿日期:2017-08-22 修回日期:2017-10-08)

(上接第 797 页)

[6] 吴贞华,毛小英,虞燕霏,等.造口访问对结肠造口患者生活质量的影响[J].中华现代护理杂志,2012,18(23):2742-2746.

[7] ZARIT S H, FEMIA E E, KIM K, et al. The structure of risk factors and outcomes for family caregivers: implications for assessment and treatment [J]. Aging Ment Health, 2010, 14(2):220-231.

[8] 王烈,杨小湜,侯哲,等.护理者负担量表中文版的应用与评价[J].中国公共卫生,2006,22(8):970-972.

[9] 王宁,孙婷婷,郑荣寿,等.中国 2009 年结直肠癌发病和死亡资料分析[J].中国肿瘤,2013,22(7):515-520.

[10] 王伦英,黄远丹,袁小芬,等.造口治疗师随访干预对结肠

造口患者生命质量的影响[J].中华现代护理杂志,2013,19(9):1005-1007.

[11] 杨秀秀,付菊芳,李秦,等.直肠癌结肠造口患者生活质量及影响因素研究[J].护理学报,2012,19(1):5-8.

[12] 顾静莲,闵海瑛,沈颖.支持性护理干预对精神分裂症患者照顾者的效果研究[J].护理管理杂志,2015,15(12):887-889.

[13] 梅银芝,田小下.支持性护理干预改善心血管神经症患者焦虑和抑郁的效果[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(24):136-137.

(收稿日期:2017-09-06 修回日期:2017-12-22)