

•风湿免疫科专题

DNA 免疫吸附法联合西药在系统性红斑狼疮肾炎患者治疗中的应用与观察

余雪松¹, 沈俊², 徐友平²

(中国人民解放军南部战区海军第一医院肾内科, 广东 湛江 524005; 2. 泰康同济医院肾内科, 湖北 武汉 430050)

摘要: **目的** 探讨 DNA 免疫吸附法联合西药对系统性红斑狼疮肾炎患者肾功能与炎症因子水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2017 年 1 月至 2020 年 1 月中国人民解放军南部战区海军第一医院收治的 70 例系统性红斑狼疮肾炎患者分为对照组 (35 例) 与观察组 (35 例)。予以对照组患者糖皮质激素联合环磷酰胺治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合 DNA 免疫吸附法进行治疗, 两组患者均治疗 6 个月。将两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后肾功能、免疫功能及炎症因子指标进行比较。**结果** 治疗后, 观察组患者临床总有效率 (91.43%) 高于对照组 (71.43%); 与治疗前比, 治疗后两组患者血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr)、24 h 尿蛋白定量及血清免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均降低, 且观察组低于对照组; 治疗后, 两组患者补体 C3、C4 水平与治疗前比均升高, 且观察组高于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** DNA 免疫吸附法联合西药治疗系统性红斑狼疮肾炎可提高其临床治疗效果, 改善肾功能、机体内免疫功能及补体水平, 同时可降低机体内炎症因子水平, 且效果显著。

关键词: 系统性红斑狼疮肾炎; 免疫吸附法; 肾功能; 免疫功能; 炎症因子

中图分类号: R593.24

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0001.04

系统性红斑狼疮属于一种可累及全身多系统的自身免疫性疾病, 主要表现为患者机体内存在多种抗体, 且其治疗后并发症较多, 致死率较高, 严重威胁患者的身体健康。系统性红斑狼疮肾炎则是系统性红斑狼疮最为常见的并发症, 也是影响治疗效果与预后的重要因素。临床上常采用糖皮质激素联合环磷酰胺对系统性红斑狼疮肾炎进行治疗, 其中甲泼尼龙为常见的糖皮质激素药物, 具有抗炎、免疫抑制的作用, 而环磷酰胺是可作用于细胞周期 S 期的特异性烷化剂, 可对 DNA 合成过程产生影响, 且具有抑制机体内各种免疫反应、B 细胞增殖及抗体产生的作用, 两者联合使用可有效缓解患者临床症状, 但其治疗周期较长, 且不良反应较多^[1-2]。DNA 免疫吸附法属血液净化治疗的新技术, 可通过机械、电子装置清除血液中的大分子致病物质, 改善机体免疫状态, 从而达到治疗疾病的效果^[3]。本研究旨在对 DNA 免疫吸附法联合西药对系统性红斑狼疮肾炎患者肾功能与炎症因子水平的影响进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2017 年 1 月至 2020 年 1 月中国人民解放军南部战区海军第一医院收治的 70 例系统性红斑狼疮肾炎患者分为对照组 (35 例) 与观察组 (35 例)。对照组患者中男性 9 例, 女性 26 例; 年龄

28~46 岁, 平均 (34.64±5.18) 岁; 系统性红斑狼疮病程 4~11 年, 平均 (7.13±1.65) 年; 系统性红斑狼疮肾炎病程 3~7 年, 平均 (5.09±1.44) 年。观察组患者中男性 10 例, 女性 25 例; 年龄 27~45 岁, 平均 (34.53±5.12) 岁; 系统性红斑狼疮病程 5~12 年, 平均 (7.09±1.58) 年; 系统性红斑狼疮肾炎病程 2~8 年, 平均 (5.02±1.31) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《系统性红斑狼疮诊疗指南》^[4] 中的相关诊断标准者; 治疗前 2 个月未使用糖皮质激素或免疫抑制类药物进行治疗者; 尿检中 24 h 尿蛋白定量 ≥ 1 g 者等。排除标准: 合并肾脏恶性肿瘤者; 处于妊娠期或哺乳期妇女; 对本研究所使用药物存在药物禁忌证者; 伴有严重心、脑血管疾病者等。患者均自愿签署知情同意书, 且本研究经中国人民解放军南部战区海军第一医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 予以对照组患者糖皮质激素联合环磷酰胺, 其中甲泼尼龙片 (天津天药药业股份有限公司, 国药准字 H20020224, 规格: 4 mg/片) 服用剂量为 0.8 mg/(kg·d), 1 次/d; 将 0.5 g 注射用环磷酰胺 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H32026196, 规格: 0.5 g/支) 加入至 250 mL 0.9% 氯化钠溶液中进行静脉点滴, 1 次/2 周, 6 周后可依据患者病情程度改为每 4 周静脉

滴注1次,需治疗6个月。观察组患者在对照组的基础上联合DNA免疫吸附法进行治疗:采用DNA免疫吸附柱(珠海健帆生物科技股份有限公司,型号:DNA280)、血液灌流机(健帆生物科技集团股份有限公司,型号:JF-800A)及体外循环设备进行吸附治疗,将吸附柱动、静脉与无菌血流回路导管连接后进行垂直固定,采用500 mL 5%葡萄糖注射液灌满吸附柱,静置30 min(静置期间,每隔10 min用手轻拍并转动吸附柱1~2 min,使吸附剂颗粒达到饱和后,采用4 000 mL肝素氯化钠溶液(500 mL中含肝素20 mg)至上而下预冲吸附柱吸附系统,流量为50~100 mL/min,用手轻拍并转动吸附柱,直至将空气排尽,最后以500 mL肝素氯化钠溶液(含肝素100 mg)闭式循环30 min,以使吸附柱充分肝素化。于双侧髂静脉通路深静脉穿刺成功后,立刻静脉注射肝素,剂量为1 mg/kg体质量,灌流期间静脉注射肝素16~20 mg/h,并于结束前30 min停用肝素。血液通路采用深静脉穿刺留置导管,开动血泵,起始速度为80~100 mL/min,随后可调至100~150 mL/min。吸附结束后采用空气回血法回血,并于20 mL 0.9%氯化钠溶液中加入25 mg鱼精蛋白缓慢静脉注射以中和肝素,单次吸附时间为2~3 h,可间隔3 d后进行下次DNA免疫吸附治疗,根据患者耐受程度与血清学指标行DNA免疫吸附治疗2~3次。

1.3 观察指标 ①临床疗效。两组均依据《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[5]中的相关标准进行评估,完全缓解:24 h尿蛋白定量<0.3 g,血清白蛋白>35 g/L,血清肌酐(Scr)值50~110 μmol/L;部分缓解:24 h尿蛋白定量0.3 g~2 g,血清白蛋白30~35 g/L,Scr值111~130 μmol/L;未缓解:24 h尿蛋白定量>2 g,血清白蛋白<30 g/L,Scr>130 μmol/L。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。②肾功能指标。两组分别于治疗前后抽取空腹状态下静脉血5 mL,使用3 000 r/min的转速离心10 min,取血清,采用全自动生化分析仪检测血尿素氮(BUN)、Scr水平;两组分别于治疗前后收集连续24 h尿液并混匀,采用尿液自动分析仪检测24 h尿蛋白定量。③免疫功能、补体C3及C4水平,血液采集、血清制备方式同

②,采用散射比浊法检测血清免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)水平、补体C3及C4水平。④炎症因子指标。血液采集、血清制备方式同②,采用酶联免疫吸附实验法检测血清白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.4 统计学方法 应用SPSS 21.0统计软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 与对照组比,治疗后观察组患者临床总有效率升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总有效
对照组	35	8(22.86)	17(48.57)	10(28.57)	25(71.43)
观察组	35	11(31.43)	21(60.00)	3(8.57)	32(91.43)
χ^2 值					4.629
P 值					<0.05

2.2 肾功能指标 治疗后,两组患者Scr、BUN水平、24 h尿蛋白定量与治疗前比均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 免疫功能指标 治疗后,两组患者血清IgM、IgA、IgG水平与治疗前比均降低,且观察组低于对照组;治疗后,两组患者补体C3、C4水平与治疗前比均升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 炎症因子指标 治疗后,两组患者血清IL-6、IL-8、TNF-α水平与治疗前比均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

系统性红斑狼疮肾炎是系统性红斑狼疮通过自身免疫性抗体所引起的肾脏炎性改变,可对患者肾功能造成损害,且患者会出现血尿、蛋白尿、水肿等症状,对患者身体健康、生活质量影响较大。目前临床上多采用西医药物对系统性红斑狼疮肾炎患者进行治疗,其中糖皮质激素联合环

表2 两组患者肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Scr(μmol/L)		BUN(mmol/L)		24 h尿蛋白定量(g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	167.28±15.57	132.65±11.06*	10.78±2.03	8.19±1.49*	4.41±0.57	1.36±0.14*
观察组	35	165.30±16.65	85.29±10.58*	10.81±2.06	5.74±1.26*	4.40±0.56	0.78±0.12*
t 值		0.514	18.306	0.061	7.428	0.074	18.609
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。Scr:血清肌酐;BUN:血尿素氮。

表 3 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	例数	IgA		IgM		IgG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	3.78±1.00	3.31±0.84*	2.61±0.79	1.97±0.63*	19.68±5.14	16.03±4.11*
观察组	35	3.81±1.03	2.89±0.79*	2.59±0.78	1.40±0.57*	19.77±5.19	11.45±3.02*
<i>t</i> 值		0.124	2.155	0.107	3.969	0.073	5.313
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	C3		C4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	0.49±0.07	0.69±0.09*	0.12±0.04	0.17±0.05*
观察组	35	0.50±0.06	0.86±0.10*	0.13±0.05	0.23±0.07*
<i>t</i> 值		0.642	7.476	0.924	4.126
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。IgA：免疫球蛋白 A；IgM：免疫球蛋白 M；IgG：免疫球蛋白 G。

表 4 两组患者炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(ng/L)		IL-8(μg/L)		TNF-α(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	46.98±7.63	25.56±5.78*	52.65±8.18	31.46±7.68*	49.54±12.06	32.78±8.67*
观察组	35	45.89±7.65	16.03±5.23*	51.67±8.26	19.21±7.32*	49.53±12.16	11.06±5.03*
<i>t</i> 值		0.597	7.233	0.499	6.831	0.003	12.820
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。IL-6：白细胞介素-6；IL-8：白细胞介素-8；TNF-α：肿瘤坏死因子-α。

磷酸胺具有抗炎、拮抗 T 淋巴细胞增殖的作用，可缓解患者临床症状，但其抗炎作用欠佳，且部分患者治疗后预后差，复发率较高^[6-7]。

作为近年来一种具有高度选择性的新型血液净化疗法，DNA 免疫吸附法可选择性或特异地清除血液中的致病物质，通过体外循环，以抗原、抗体或某些具有特定物理化学亲和力的物质作为配基与载体结合，制成吸附柱，从而发挥净化血液，清除系统性红斑狼疮肾炎患者体内免疫复合物、免疫球蛋白的作用，可有效降低机体内肌酐、尿素氮及尿液中 24 h 尿蛋白定量水平^[8]。本研究中，与对照组比，治疗后观察组患者临床总有效率升高，Scr、BUN 水平及 24 h 尿蛋白定量均降低，提示 DNA 免疫吸附法联合西药可提高系统性红斑狼疮肾炎临床治疗效果，改善患者肾功能，且治疗效果较好。

研究发现，机体内免疫功能、补体及炎症因子水平与系统性红斑狼疮肾炎病情的发生、发展过程关系密切，其中免疫功能紊乱为系统性红斑狼疮肾炎患者发病的中心环节，患者机体内均存在 IgM、IgA、IgG 异常表达，其水平持续升高，可促进患者病情进一步发展；补体 C3、C4 为体液中具有酶活性的糖蛋白，为临床诊断系统性红斑狼疮的特异性指标，其在正常人群机体内含量较为丰富^[9]；IL-6 具有刺激炎性细胞活化与分化的作用，可加剧对系统

性红斑狼疮患者靶器官的炎性损伤，加快系统性红斑狼疮肾炎的病情发展过程；IL-8 由单核细胞产生，系统性红斑狼疮肾炎活动期可导致 IL-8 大量释放，进而加重肾脏炎症反应；TNF-α 则为临床上广泛应用的细胞因子，其水平可在机体受到外界细菌、病毒刺激时显著升高^[10]。本研究中，与对照组比，治疗后观察组患者血清 IgM、IgA、IgG、IL-6、IL-8、TNF-α 水平均降低，补体 C3、C4 水平均升高，提示 DNA 免疫吸附法联合西药治疗系统性红斑狼疮肾炎可改善患者机体内补体水平、免疫功能，降低炎症因子水平，进而缓解患者病情。分析其原因可能为 DNA 免疫吸附法可通过特异性吸附作用去除血液中的内源性致病因子，如自身抗体、炎症因子，减少患者机体内的补体消耗，进而发挥改善患者机体内免疫功能、补体水平，降低机体内炎症因子水平的作用^[11]。

综上，DNA 免疫吸附法联合西药治疗系统性红斑狼疮肾炎可提高其临床治疗效果，改善患者肾功能、机体内免疫功能及补体水平，同时可降低机体内炎症因子水平，且效果显著，值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] 张杏珍, 周志宏. 他克莫司联合甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎的疗效分析及安全性评价 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1342-1344.

•风湿免疫科专题

艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性
类风湿关节炎的效果观察

杨霞

(会宁县人民医院风湿免疫科, 甘肃 白银 730799)

摘要: **目的** 探讨艾拉莫德联合甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎患者炎症因子及红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)水平的影响。**方法** 选取会宁县人民医院2019年6月至2020年6月收治的难治性类风湿关节炎患者60例,按照随机数字表法分为对照组(30例)与观察组(30例)。对照组患者采用甲氨蝶呤治疗,观察组患者在对照组的基础上联合艾拉莫德治疗,两组患者均连续治疗4个月。对比两组患者治疗1、2、4、6周后的病情活动度变化,治疗前、治疗4个月后的血清炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)、ESR、RF水平及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗1、2、4、6周后两组患者的类风湿关节炎病情活动度评价表(DAS28)评分均逐渐降低,且治疗后各时间点观察组显著低于对照组;治疗4个月后,两组患者血清白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、VEGF及ESR、RF水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组(均 $P<0.05$);治疗期间观察组患者不良反应总发生率(3.33%)与对照组(13.33%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗可明显降低难治性类风湿关节炎患者体内炎症因子及ESR、RF水平,提升临床治疗效果,促进患者恢复。

关键词: 难治性类风湿性关节炎;艾拉莫德;甲氨蝶呤;炎症因子;红细胞沉降率;类风湿因子

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0004.04

类风湿性关节炎是以侵袭性关节炎为主要症状的自身免疫性疾病,好发于人体的手、腿等小关节部位,可呈对称性出现,临床常见表现有长时间的晨僵、肿胀、疼痛等,并随病情进展出现患侧关节畸形,严重者可导致关节功能丧失,发展为难治性类风湿性关节炎,影响患者的日常生活。目前临床对于难治性类风湿关节炎患者常使用抗风湿或非甾体类抗炎药物进行治疗,甲氨蝶呤作为抗风湿

药物中的一种,可通过抑制患者机体内的炎症因子来缓解症状,但药物起效较慢,且长期使用可使患者产生胃肠道不良反应^[1]。艾拉莫德作为一类新型的抗风湿药物,可在保护患者骨质的基础上控制病情发展,且对患者机体伤害较小^[2]。为增强难治性类风湿性关节炎的临床治疗效果,故本研究旨在探讨艾拉莫德联合甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎患者炎症因子及红细胞沉降率(ESR)、类风湿因

作者简介: 杨霞,大学本科,主治医师,研究方向:风湿免疫性疾病的治疗。

- [2] 强博,王祝娟. 甲泼尼龙联合环磷酰胺和他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2053-2056.
- [3] 汤春荣,王洁,林栩,等. 他克莫司与环磷酰胺联合免疫吸附法治疗老年系统性红斑狼疮肾炎的疗效及对炎症和免疫功能指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2783-2785.
- [4] 中华中医药学会. 系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(6): 146-148.
- [5] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 145-147.
- [6] 秦军建,邢艳芳,黄爱英. 他克莫司联合甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎肾病综合征的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2758-2760, 2765.
- [7] 白雪梅,李辉,李向东,等. 百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1181-1184.
- [8] 龙洁,王涛,朱长亮. 西药联合免疫吸附法治疗系统性红斑狼疮肾炎的效果及对炎症细胞因子和免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(24): 63-66.
- [9] 喻路,朱茵,肖均建. 免疫球蛋白联合白芍总苷对系统性红斑狼疮炎症作用及免疫功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 112-113.
- [10] 高杨,阮秀芳,安凌春. 肾脏替代治疗联合免疫吸附对狼疮肾炎患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(7): 419-422.
- [11] 郑擎,周莉明,黄宇,等. DNA 免疫吸附联合糖皮质激素、环磷酰胺对老年系统性红斑狼疮肾炎患者免疫功能及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6882-6884.