

糖皮质激素冲击阶梯减量疗法治疗狼疮危象的短期疗效观察

陈淑颖 陈瑞林 林泽英 黄文辉

【摘要】 目的 观察糖皮质激素（激素）冲击阶梯减量疗法对狼疮危象的短期临床疗效。**方法** 采用回顾性研究方法，将 58 例狼疮危象患者分为 A 组 28 例和 B 组 30 例，其中 A 组采用激素冲击阶梯减量疗法，B 组采用传统激素冲击疗法，治疗 6 周后观察 2 组的临床疗效及不良反应。**结果** 治疗后，A、B 组有效率分别为 71% 和 53%，比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。A 组复发率为 4%，低于 B 组的 28%（ $P < 0.05$ ）。A 组激素冲击治疗达到完全缓解或部分缓解所用时间短于 B 组（ $P < 0.01$ ）。2 组治疗后的 ESR 和 SLE 病活动指数评分（SLEDAI）比较差异均比治疗前降低（ P 均 < 0.05 ），其中 A 组的 ESR 和 SLEDAI 均低于 B 组（ P 均 < 0.05 ）。A 组患者使用激素达到病情缓解的累积剂量高于 B 组（ $P < 0.05$ ）。2 组发生不良反应者总发生率比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），其中 A 组电解质紊乱发生率高于 B 组（ $P < 0.05$ ），2 组的感染及其他不良反应发生率比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。**结论** 激素冲击阶梯减量治疗狼疮危象起效快、复发率低。

【关键词】 狼疮危象；糖皮质激素；冲击疗法；阶梯减量

Observation of short-term efficacy of gradient-decreasing dose of methylprednisolone pulse therapy in treatment of lupus crisis Chen Shuying, Chen Ruilin, Lin Zeying, Huang Wenhui. Department of Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Corresponding author, Huang Wenhui, E-mail: gyhwh@126.com

【Abstract】 Objective To observe the short-term efficacy of the gradient-decreasing dose of methylprednisolone pulse therapy in the treatment of lupus crisis. **Methods** In this retrospective study, 58 patients diagnosed with lupus crisis were divided into groups A ($n = 28$) and B ($n = 30$). In group A, gradient-decreasing dose of methylprednisolone pulse therapy was delivered. In group B, conventional methylprednisolone pulse therapy was adopted. Clinical efficacy and adverse events were statistically compared between two groups after 6-week therapy. **Results** After corresponding therapy, effective rate did not significantly differ between groups A (71%) and B (53%) ($P > 0.05$). In group A, the recurrence rate was 4%, significantly lower compared with 28% in group B ($P < 0.05$). The time to complete or partial remission in group A was significantly shorter than that in group B ($P < 0.01$). ESR and systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) in both groups were significantly decreased following corresponding therapy (both $P < 0.05$). ESR and SLEDAI in group A were considerably lower compared with those in group B (both $P < 0.05$). The incidence of adverse events did not significantly differ between two groups ($P > 0.05$). The incidence of electrolyte disorders in group A was significantly higher than that in group B ($P < 0.05$). The incidence of infection and other adverse events did not significantly differ between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone pulse therapy at a gradient-decreasing dose is an efficacious therapy of lupus crisis with low recurrence rate.

【Key words】 Lupus crisis; Glucocorticoid; Pulse therapy; Gradient-decrease

SLE 是由自身免疫介导的广泛累及全身系统的复杂慢性炎症疾病，狼疮危象是指部分 SLE 患者出现的短期内危及生命的狼疮表现，包括神经精神

性狼疮、急进性肾炎、严重自身免疫性溶血性贫血、严重狼疮性肝炎、严重狼疮性肺炎/肺泡出血、重度血小板减少等^[1]。大剂量糖皮质激素（激素）

冲击可快速改善病情，但传统激素冲击方案常于用药减量后出现病情反跳及不良反应^[2]。为能更好地发挥激素控制病情的作用，本研究使用激素冲击阶梯减量方法对患者进行治疗，观察其疗效和安全性，现将结果总结分析如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2009 年 9 月至 2014 年 9 月我科收治的 58 例狼疮危象患者。入组患者均符合 1997 年美国风

湿病学会的 SLE 分类标准，且 SLE 病活动指数（SLEDAI）评分 14 分以上。排除合并活动性感染或妊娠者。本研究采用回顾性研究的方法，将 58 例患者按治疗方法分为激素冲击阶梯减量疗法组（A 组）及传统激素冲击疗法（B 组），2 种冲击治疗方案在实施前均已征得患者的知情同意。治疗前，2 组患者的性别构成、年龄、病程、SLEDAI 评分及具体狼疮危象类型分布比较差异均无统计学意义（*P* 均 >0.05），见表 1。

表 1 治疗前 2 组狼疮危象患者的一般资料比较				
项 目	A 组（28 例）	B 组（30 例）	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别（例）			0.005	0.943
男	2	2		
女	26	28		
年龄（岁）	32.1 ± 13.7	30.6 ± 12.3	0.443	0.659
病程（d）	23.3 ± 13.8	19.2 ± 14.0	0.657	0.514
SLEDAI 评分（分）	20.0（19.0 ~ 27.5）	22.0（18.0 ~ 28.0）	-0.109	0.913
狼疮危象类型（例）			2.207	0.698
狼疮脑病	11	9		
严重血小板减少	1	1		
急性肾炎	7	12		
急性自身免疫性溶血性贫血	4	2		
严重狼疮性肺炎/肺泡出血	2	4		
严重狼疮性肝炎	3	2		

二、治疗方法

A 组予静脉输注甲泼尼龙，起始剂量为 500 ~ 1 000 mg/d，每 3 ~ 5 d 用药剂量按约 50% 呈阶梯式递减；诱导缓解后予泼尼松 1 mg/（kg · d）口服^[3]。B 组按传统大剂量甲泼尼龙冲击治疗，即静脉输注甲泼尼龙 500 ~ 1 000 mg/d，连续 3 ~ 5 d，后改为口服泼尼松 1 mg/（kg · d），若病情复发再重复甲泼尼龙 500 ~ 1 000 mg/d 冲击 3 ~ 5 d，疗程视病情而定^[4]。另外，入组患者均进行综合治疗，严重狼疮性肺炎或肺泡出血患者加用环磷酰胺治疗（按美国国立卫生研究院方案，即环磷酰胺每月 1 次，每次 0.5 ~ 1.0 g/m²，连续 6 个月，后改为每 3 个月 1 次）^[5]。狼疮脑病加用丙种球蛋白及环磷酰胺冲击。急性肾炎加用环磷酰胺处理，尿毒症患者进行血液透析。严重溶血性贫血者加予丙种球蛋白及输注洗涤红细胞治疗。

三、疗效评价标准

治疗 6 周后，按以下标准评价 2 组患者的疗

效：①完全缓解指 SLEDAI 评分 <5 分，血红蛋白、血小板、肝功能及 B 型尿钠肽经治疗后在正常值范围内，尿蛋白 <0.5 g/24 h，肾功能正常或接近正常，严重狼疮性肺炎或肺泡出血患者的 X 线或 CT 提示肺渗出病灶完全吸收；②部分缓解指 SLEDAI 评分 5 ~ 14 分，血红蛋白 >60 g/L，血小板 >50 × 10⁹/L，肝功能及 B 型尿钠肽正常或接近正常（异常者的异常值在治疗后较治疗前减少 >50%），尿蛋白 ≥0.5 g/24 h，但较治疗前减少 >50%，肾功能正常或接近正常（异常者的异常值在治疗后较治疗前减少 >50%），严重狼疮性肺炎或肺泡出血患者的 X 线或 CT 提示肺渗出病灶吸收 >50%；③无效指 SLEDAI 评分 >14 分，各种危象的临床表现无明显缓解，病情加重或死亡，尿蛋白、血红蛋白、血小板、肝肾功能及 B 型尿钠肽与治疗前比较无改善甚至恶化；④复发指患者病情得到缓解后再次加重或死亡，SLEDAI 评分 >14 分。以完全缓解及部分缓解计为有效^[4]。

四、观察内容

分别记录 2 组狼疮危象患者的有效率、复发率、激素冲击治疗达到完全缓解或部分缓解所用时间（起效时间），以及治疗前、治疗 6 周后的 ESR 与 SLEDAI 评分变化，同时记录 2 组的使用激素达到病情缓解的累积剂量及治疗期间患者所发生的药物相关不良反应。

五、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组内治疗前后对比用配对 t 检验，组间对比用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数（最小值 ~ 最大值）表示，组间对比采用秩和检验；计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 种激素冲击治疗方案对狼疮危象患者的总体疗效比较

治疗 6 周后，A 组 28 例中，完全缓解 17 例、部分缓解 3 例，治疗有效率为 71%，复发 1 例（4%），为严重的溶血性贫血患者；B 组完全缓解 11 例、部分缓解 5 例，治疗有效率为 53%，复发 8 例（27%），其中严重的中枢神经系统损害 4 例、狼疮性肾炎 2 例、严重溶血性贫血患者 2 例。A、B 组有效率比较差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.716$ ， $P = 0.397$ ），A 组复发率低于 B 组（ $\chi^2 = 4.263$ ， $P = 0.039$ ）。2 组治疗无效的 15 例狼疮危象患者中，疾病转归为死亡或自动出院（随访自动出院患者

均为死亡）。此 15 例患者中，合并感染 11 例（73%），其中 A 组并发上呼吸道感染 4 例、肺炎 1 例、尿路感染 1 例；B 组并发上呼吸道感染 1 例、肺炎 3 例、结核性脑膜炎 1 例。

二、2 种激素冲击治疗方案对狼疮危象患者的起效时间比较

A 组 20 例治疗有效患者中，起效时间为（ 21.9 ± 6.6 ）d，短于 B 组 16 例治疗有效患者的（ 26.8 ± 7.6 ）d（ $t = 2.071$ 、 $P = 0.046$ ）。

三、治疗前后 2 组狼疮危象患者的 ESR 及 SLEDAI 评分比较

治疗前，2 组狼疮危象患者的 ESR 及 SLEDAI 评分比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。治疗 6 周后，2 组患者的 ESR 及 SLEDAI 评分均比治疗前降低（ P 均 < 0.01 ），其中 A 组患者的 ESR 及 SLEDAI 评分均低于 B 组（ P 均 < 0.01 ），见表 2。

四、2 种治疗方案的药物相关不良反应发生情况比较

A 组患者使用激素达到病情缓解的累积剂量为（ $5\,728 \pm 767$ ）mg，B 组为（ $2\,715 \pm 504$ ）mg，2 组比较差异有统计学意义（ $t = 3.097$ ， $P = 0.004$ ）。A 组出现 1 种不良反应 4 例、2 种及以上者 8 例，B 组出现 1 种不良反应 1 例、2 种及以上者 8 例，2 组发生不良反应者总发生率比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），A 组电解质紊乱发生率高于 B 组（ $P < 0.05$ ），2 组的感染及其他不良反应发生率比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表 3。

表 2 治疗前后 2 组狼疮危象患者的 ESR 及 SLEDAI 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）									
组 别	例数	ESR（mm/h）				SLEDAI 评分（分）			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
A 组	28	104 ± 41	29 ± 22	7.653	<0.001	20.0(19.0 ~ 27.5)	4.0(0 ~ 8.5)	-4.298	<0.001
B 组	30	108 ± 42	62 ± 43	5.495	<0.001	22.0(18.0 ~ 28.0)	14.5(4.0 ~ 20.0)	-3.625	<0.001
t/Z 值		-0.342	-3.720			-0.109	-2.904		
P 值		0.734	0.001			0.913	0.004		

表 3 2 种治疗方案的药物相关不良反应发生情况比较									例（%）
组 别	例数	不良反应	感染	电解质紊乱	高血压（新发）	糖尿病（新发）	上消化道出血	青光眼	
A 组	28	12（43）	8（29）	11（39）	5（18）	1（4）	1（4）	0（0）	
B 组	30	9（30）	6（20）	4（13）	4（13）	0（0）	0（0）	1（3）	
χ^2 值		1.037	0.581	5.087	0.226	-	-	-	
P 值		0.309	0.446	0.024	0.634	0.483 ^a	0.483 ^a	1.000 ^a	

注：^a Fisher 确切概率法

讨 论

狼疮危象的病理机制为重要脏器突发严重的免疫炎症,引起机体的急性损伤和功能障碍,抢救治疗通常需要大剂量甲泼尼龙冲击治疗^[6]。本研究显示,激素冲击阶梯减量疗法在狼疮危象患者治疗中,起效快,临床疗效良好,且复发率较传统冲击疗法低。

激素冲击阶梯减量疗法是将大剂量激素集中在短期内作用于机体,药物在体内达到较高的浓度,并利用其亲脂力快速扩散到达细胞浆内,通过与各脏器的甾体激素受体结合,对免疫细胞的三磷酸腺苷、生物膜及 DNA 表达产生影响,起到抑制单核细胞和 B 细胞的双重作用,减少了免疫复合物的形成及产生持续的负性炎症效应^[7-8]。传统冲击方案在每疗程用药后骤然减量,间隔期对抗原抗体结合的阻断作用减弱^[9]。A 组采用冲击后剂量呈阶梯式逐步缓慢减少的激素给药方案,稳定控制了免疫复合物的再次形成,减少了反跳现象和病情复发,避免了由此引起的机体脏器再次受损。本研究中,A 组的起效时间短于 B 组,治疗后 A 组狼疮危象患者的 ESR 及 SLEDAI 评分均低于对照组,表明 A 组的炎症状态受到更强、更快速的控制。

费允云等^[10]报道,各种并发症对狼疮危象患者的 5 年生存率影响明显。本研究中,治疗无效的 15 例狼疮危象中有 11 例合并感染。由此可见,控制用药并发的感染也是影响狼疮危象患者生存率的关键^[11-12]。本研究的 2 种疗法均采用大剂量激素冲击,引起患者机体抵抗力下降,容易发生感染相关并发症,但 2 组患者的感染率比较差异无统计学意义,可能是采用激素阶梯减量疗法起效较快,因此在用药累积剂量较大的情况下,减少了由于住院时间长导致医院内感染的几率^[13-14]。该疗法的并发感染率与传统疗法对比差异无统计学意义。在不良反应的比较中,A 组的电解质紊乱发生率高于 B 组,提示激素冲击阶梯减量疗法在临床应用中须注意对患者血电解质指标的监测,严格限钠、补钾。

综上所述,激素冲击阶梯递减疗法对狼疮危象

患者短期疗效明显,临床医师可在适当的情况下选择作为狼疮危象的治疗方案,其推广应用仍需增加样本量及长期随访作进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 栗占国,张奉春,曾小峰. 风湿免疫学高级教程. 北京:人民军医出版社,2014:102-107.
- [2] Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51 (7): 1145-1153.
- [3] 杨维刚. 甲泼尼龙冲击递减疗法治疗重症过敏性紫癜的效果观察. *中国医药指南*, 2014, 12 (13): 204-205.
- [4] 王新云,张云清,孙明珠. 激素冲击疗法联合免疫抑制剂治疗狼疮危象疗效观察. *山东医药*, 2013, 53 (39): 56-58.
- [5] 陈小建,施辛. 环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮方案探讨. *中国皮肤性病学杂志*, 2011, 25 (11): 899-902.
- [6] 马秀宁,贾刚,李小娟. 狼疮危象并文献综述. *中国医学装备*, 2014 (s2): 372.
- [7] 万琦,高清平,董莉. 糖皮质激素受体在系统性红斑狼疮发病机制和治疗中的研究进展. *内科急危重症杂志*, 2015, 21 (6): 460-462.
- [8] 杨宝峰,苏定冯. 药理学. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:333-339.
- [9] 谭焕源. 68 例系统性红斑狼疮复发因素临床分析. *当代医学*, 2012, 18 (16): 72-73.
- [10] 费允云,甘凤英,侯勇,李梦涛,张文,张烜,赵岩,曾小峰,张奉春. 近 25 年系统性红斑狼疮的死因构成回顾性研究. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16 (9): 596-600.
- [11] 史真真. 协和 10 年研究改写红斑狼疮患者生存率. *协和医学杂志*, 2011, 2 (1): 105.
- [12] Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (8): 1470-1476.
- [13] 侯成成,金欧,张曦,黄红月,李秋霞,魏秋静,古洁若. 系统性红斑狼疮患者合并感染的临床特点及危险因素分析. *新医学*, 2015, 46 (11): 743-747.
- [14] 韩永智,张友平,黄庚史,韩芳,刘广仁. 系统性红斑狼疮患者医院感染的危险因素与预防研究. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26 (16): 3732-3736.

(收稿日期:2016-09-24)

(本文编辑:林燕薇)