

· 临床经验 ·

泼尼松与羟氯喹联合治疗轻型儿童系统性红斑狼疮临床观察

周纬,殷蕾,杨珍

(上海第二医科大学附属新华医院上海儿童医学中心内科 上海 200127)

[中图分类号] R593.24 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2005)06-0545-02

系统性红斑狼疮(SLE)是自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病。血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体和多系统累及是SLE的两个主要临床特征。SLE是一种高度异质性的疾病,评估SLE疾病严重程度和活动性,制订相应的治疗方案,已日益成为共识。因羟氯喹有抗光敏及稳定溶酶体膜的作用而用于SLE治疗,其不仅对SLE皮损及关节症状有效,还能提高整体疗效,减少皮质激素用量,并可在SLE病情控制,激素减量或停用时作维持用药^[1]。羟氯喹治疗儿童SLE报道甚少,现将我院2000年5月至2004年5月期间泼尼松联合羟氯喹治疗7例轻型儿童SLE情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

7例均为本院门诊及病房治疗患儿,均为女性,年龄4~16岁,平均 11.1 ± 4.2 岁。所有患儿符合美国风湿病学会1997年修订的SLE分类标准。所有患儿都详细询问病史,全面查体。实验室检查包括血常规、尿常规、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、肝肾功能、血清类风湿因子(RF)、抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(ds-DNA)、可提取性核抗原(ENA)、血清补体C3(C3)和24h尿蛋白定量检查。有关节炎表现者行关节X光摄片检查。

轻型SLE是指SLE诊断明确,虽有狼疮活动,但症状轻微,以光过敏、皮疹、关节炎或轻度胸膜炎为主要表现,SLE可累及的靶器官包括肾脏、血液系统、肺脏、心脏、消化系统、中枢神经系统功能正常或稳定。

1.2 SLE活动性判断标准

系统性红斑狼疮疾病活动性指数(SLEDAI)为

SLE活动性判断标准。SLEDAI < 5分为低度活动,5~10分为中度活动,>10分为高度活动^[2]。

1.3 治疗

泼尼松联合羟氯喹为基本治疗方案。羟氯喹剂量为每日5~6 mg/kg,连续服用,羟氯喹平均用药时间为 32.2 ± 10.8 月;泼尼松剂量初起每日1 mg/kg,分2次口服,治疗4~6周后,每隔2~3周减5 mg,以泼尼松5~10 mg隔日晨顿服维持治疗。

2 结果

2.1 症状体征

发热7例,体温均>38.5℃;颊部红斑6例;关节炎5例;浆膜炎4例;均无明显的内脏损害。SLEDAI积分为5~9分,为中度活动型SLE。

2.2 实验室检查

7例患儿外周血常规、CRP、尿常规、24h尿蛋白定量检查皆正常;ESR均增高;肝功能轻度异常1例;ANA阳性7例;抗ds-DNA抗体阳性6例;抗Sm抗体阳性2例;抗SSA/SSB抗体阳性1例;抗SSA抗体阳性1例;RF阳性2例。C3下降1例。5例伴有关节炎患儿关节X线检查均未见异常。

2.3 治疗结果

泼尼松联合羟氯喹治疗后,7例患儿体温在2~7d降至正常,浆膜炎1~5d内消退,颊部红斑、关节炎2~3周明显好转。ESR均2~4月恢复正常;1例肝功能轻度异常患儿治疗2周后肝功能正常;血RF阳性2例患儿分别于治疗后第5个月和第6个月转阴;血ANA滴度下降4例,分别为治疗后6个月、8个月、8个月和11个月;血抗ds-DNA抗体滴度下降3例,分别为治疗后5个月、8个月和12月;1例患儿血C3水平治疗3个月后恢复正常;血抗Sm抗体、抗SSA/SSB抗体均无明显变化。

[收稿日期]2005-06-05;[修回日期]2005-07-20

[作者简介]周纬(1964-),男,大学,副主任医师。主攻方向:儿童自身免疫性疾病。

2.4 随访观察

定期随访询问病史包括有无皮疹、恶心、呕吐和有无视物模糊、视力减退等眼病变,全面体检、实验室检查和每隔3~6个月眼科随访检查视力、眼底和视野。1例患儿随访37个月时出现血小板减少,血小板为 $19 \times 10^9/L$,PAIgG 77.5,PAIgA 29.2,PAIgM 50.3均增高,给予甲基泼尼松龙80 mg/d静脉滴注,治疗2 d后血小板恢复正常,以后泼尼松逐渐减量;1例患儿随访42个月时出现蛋白尿,24 h尿蛋白定量为1.7 g,停用羟氯喹,给予口服泼尼松每日2 mg/kg和环磷酰胺750 mg/m²每月1次静脉滴注治疗,尿蛋白第3周转阴。其他患儿均无血常规、尿常规改变,所有患儿均无消化道不良反应,眼科检查无异常发现,肝肾功能亦未见异常。临床随访观察时间平均为 32.9 ± 11.1 月。

3 讨论

SLE临床表现复杂多样,尽管儿童SLE病情往往较重,仍有部分患儿可较长时间处于轻型狼疮状态。SLE目前还没有根治的办法,但恰当的治疗可使大多数患儿达到病情的完全缓解。近20年来儿童SLE患儿预后已有极大地改善,与此同时,由于长期接受免疫抑制治疗,药物副作用就成为突出问题,有文献报道^[3],甚至半数以上患者是死于治疗的副作用。依据SLE疾病严重程度和活动性,制定合理的治疗方案,以达到治疗的最佳风险与效益之比为SLE治疗关键问题^[4]。目前多数学者主张轻型SLE的治疗以非甾体抗炎药、抗疟药和小剂量激素为主^[4~6]。

抗疟药物治疗风湿病的作用机制较为复杂,至今尚未完全明了^[7]。现认为该类药物通过改变细胞内溶酶体中的酸性微环境来影响细胞的功能,抗疟药本身是一种弱碱,当它进入酸性的亚细胞环境后能提高其pH值,从而影响原本依赖酸性环境的生理功能^[1]。Van等^[8]研究分析了羟氯喹和氯喹对外周血已活化单核细胞合成细胞因子的影响,发现羟氯喹及氯喹能同等地抑制由植物凝血素(PHA)所诱导的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素的合成,以及脂多糖诱导的TNF- α 和白细胞介素-6(IL-6)的合成,但对PHA诱导的IL-6无明显影响。此外,抗疟药还可影响细胞受体的功能、阻断细胞内蛋白质的合成与加工,影响自身抗体的形成,减少淋巴细胞的增殖,干扰自然杀伤细胞的功能和通过光照

保护机制减轻狼疮患者的皮损。Mavrikakis等^[9]随访526例羟氯喹(每日 <6.5 mg/kg)治疗6年患者,未见视网膜毒性反应,提示羟氯喹有较好的安全性。本组病例均为轻型SLE,SLEDAI积分为5~9分,属中度活动型SLE,用泼尼松联合羟氯喹治疗后,患儿体温恢复正常,浆膜炎、颊部红斑和关节炎症均明显好转,疾病的活动性下降,ESR降至正常、血RF转阴,血ANA滴度下降4例,血抗ds-DNA抗体滴度下降3例,血C3下降的1例患儿3个月后恢复正常,而与疾病活动关系不密切的Sm抗体和抗SSA/SSB抗体无明显变化。随访中,1例患儿37个月时出现血小板减少,1例42个月时出现蛋白尿,给予相应治疗后病情均得以控制,其他患儿病情稳定,持续缓解。所有患儿均无消化道不良反应,亦未见眼睛异常表现,肝肾功能正常。

我们体会泼尼松联合羟氯喹治疗轻型儿童系统性红斑狼疮,有较好的疗效和较高的安全性。定期随访、重复评估以及时发现疾病变化并给予相应治疗可达到较好的风险与效益比。

[参 考 文 献]

- [1] 叶益新,张江林,黄烽. 抗疟药. 见:蒋明,David YU,林孝义,朱立平. 中华风湿病学[M],北京:华夏出版社,2004,1738-1745.
- [2] Nossent JC. SLICC/ACR Damage Index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus; changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy, and prognosis[J]. J Rheumatol, 1998, 25(4):654-659.
- [3] Gloor JM. Lupus nephritis in children[J]. Lupus, 1998, 7(9):639-643.
- [4] 陈顺乐. 系统性红斑狼疮的治疗[J]. 中华风湿病杂志, 1999, 3(3):133-134.
- [5] Carreno L, Lopez-Longo FJ, Gonzalez CM, Monteagudo I. Treatment options for juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. Paediatr Drugs, 2002, 4(4):241-256.
- [6] 李彩凤,何晓琥. 儿童系统性红斑狼疮治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(2):73-75.
- [7] Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M. Antimalarials in systemic diseases[J]. Rev Clin Esp, 2005, 205(5):230-232.
- [8] van den Born BE, Dijkmans BA, de rooij HH. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interferon- γ production by peripheral blood mononuclear cells[J]. J Rheumatol, 1997, 24(1):55-60.
- [9] Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal[J]. Ophthalmology, 2003, 110(7):1321-1326.

(本文编辑:吉耕中)