

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.045

◇ 药物与临床 ◇

大剂量羟氯喹治疗系统性红斑狼疮 并发难治性血小板减少 1 例

袁国龙¹, 徐亮², 牛林¹, 李兴¹, 岳璟¹, 孙红丽¹, 李双一¹, 马斌¹, 齐姗¹作者单位:¹阜阳市人民医院风湿免疫科, 安徽 阜阳 236000;²皖南医学院附属弋矶山医院风湿免疫科, 安徽 芜湖 241001

通信作者: 徐亮, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为风湿免疫性疾病, E-mail: xuliang_57@sohu.com

摘要:目的 观察大剂量羟氯喹联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮并发难治性血小板减少病人的治疗效果及其不良反应。方法 2010年9月13日收住阜阳市人民医院系统性红斑狼疮并发难治性血小板减少病人1例, 对大剂量糖皮质激素、丙种球蛋白以及多种免疫抑制剂治疗无效, 应用大剂量羟氯喹(硫酸羟氯喹 0.6 g/d)联合糖皮质激素(醋酸泼尼松 20 mg/d)治疗。结果 大剂量羟氯喹联合激素对此例系统性红斑狼疮并发难治性血小板减少显示出良好的治疗效果并可以长期维持血小板数量, 且未见明显不良反应发生。结论 大剂量羟氯喹成功治疗1例系统性红斑狼疮并发难治性血小板减少。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 血小板减少; 羟氯喹

High dose hydroxychloroquine treat a patient with systemic lupus erythematosus complicated with refractory thrombocytopenia

YUAN Guolong¹, XU Liang², NIU Lin¹, LI Xing¹, YUE Jing¹, SUN Hongli¹, LI Shuangyi¹, MA Bin¹, QI Shan¹Author Affiliations: ¹Department of Rheumatology, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China;²Department of Rheumatology, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect and side effects of high dose hydroxychloroquine combined with glucocorticoid in the treatment of a patient with systemic lupus erythematosus complicated with refractory thrombocytopenia. **Methods** A large dose of hydroxychloroquine (hydroxychloroquine sulfate 0.6 g daily) combined with glucocorticoid (prednisone acetate 20 mg daily) was used to treat a patient with refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus who resisted high-dose glucocorticoid, immunoglobulin and many immunosuppressants. **Results** High dose of hydroxychloroquine combined with glucocorticoid in the treatment of systemic lupus erythematosus complicated with refractory thrombocytopenia showed a good effect and maintained the number of platelets for a long time without obvious adverse reactions. **Conclusion** A case of systemic lupus erythematosus complicated with refractory thrombocytopenia was successfully treated with high dose hydroxychloroquine.

Key words: Lupus erythematosus, systemic; Thrombocytopenia; Hydroxychloroquine

系统性红斑狼疮(SLE)是一种系统性自身免疫性疾病。大部分血小板减少多为轻、中度, 出血倾向不明显, 部分可合并顽固性重症血小板减少(血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$), 严重者可出现颅内出血危及生命。本例病人血小板减少原因排除药物因素、脾肿大和抗磷脂综合征。国外有研究报道约20% SLE并发血小板减少约4.9%并发严重血小板减少^[1], 我国多中心前瞻性研究报道约21.5% SLE病人并发血小板减少^[2]。也有研究提示约12%的SLE病人以血小板减少为初始发病表现, 血小板减少在SLE明确诊断之前可以存在数个月到数十年^[3]。

1 病例资料

女, 28岁(1987年11月1日出生), 农民, 因“分娩后反复发热、全身酸痛1月”于2010年9月13日收住阜阳市人民医院风湿免疫科。病人2008年3月因“发热, 四肢瘀斑, 右膝关节肿痛”就诊外院(苏州医科大学第一附属医院皮肤科), 检查发现血小板减少, 抗核抗体阳性被诊断为“系统性红斑狼疮”, 予以泼尼松 30 mg, 每天1次治疗(余治疗不详), 病情好转但血小板减少反复发生。2010年8月于阜阳市人民医院妇产科分娩后再度出现发热伴全身关节肌肉酸痛, 2010年9月13日就诊阜阳市人民医院风湿免疫科并收住院。病程中无皮疹、脱发、

口腔溃疡,无雷诺现象,无习惯性流产史。查体:全身皮肤无皮疹和出血点,双髋关节内外旋受限,双侧4字征阳性。实验室检查:血白细胞 $5.2 \times 10^9/L$,血小板 $1 \times 10^9/L$,尿常规正常,肝肾功能正常,血沉 56 mm/h ,C反应蛋白 8.9 mg/L 。抗核抗体(IF法) $1:320(+)$ 均质型,抗可溶性抗原显示:抗酸性核蛋白抗体(+),抗核糖核蛋白抗体/酸性核蛋白抗体(+),抗SSA抗体(+), $C_3:0.4 \text{ g/L}$ (正常值 $0.9 \sim 1.8 \text{ g/L}$), $C_4:0.031 \text{ g/L}$ (正常值 $0.1 \sim 0.4 \text{ g/L}$),IgG 21.3 g/L (正常值 $7.6 \sim 16.6 \text{ g/L}$),抗心磷脂抗体、 $\beta_2\text{GPI}$ 抗体、狼疮抗凝物均阴性,血凝正常。胸片正常,骨髓细胞学检查:取材、涂片、染色良好;骨髓增生活跃,其中粒系占64.5%,红系占19.0%,各阶段粒细胞形态大致正常;成熟红细胞大小不等;淋巴细胞占15.0%,形态正常;全片共见巨核细胞82个,分类25个其中幼稚巨核细胞3个,成熟无血小板形成者20个,成熟有血小板形成者2个,血小板少见;结果提示:血小板生成减少骨髓象。双髋关节MRI显示双侧股骨头无菌性坏死。

入院后予以糖皮质激素(甲强龙 80 mg ,每天1次,静脉滴注 $\times 2$ 周后减量为泼尼松 50 mg ,每天1次口服),联合大剂量静注丙种球蛋白(20 g 每天1次 $\times 3 \text{ d}$),硫酸羟氯喹(0.2 g ,每天1次),治疗3周后,复查血小板计数较治疗前略有回升达 $10 \times 10^9/L$,之后加用硫唑嘌呤 100 mg ,每天1次,治疗2月,期间一直应用泼尼松 50 mg ,每天1次,多次检查血小板仍在 $10 \times 10^9/L$ 左右。后将泼尼松递减至 20 mg ,每天1次,再加用环磷酰胺 0.5 g 每半月静脉注射1次,持续治疗3个月血小板仍未见显著上升,遂停用硫唑嘌呤以及环磷酰胺改为环孢素 75 mg ,每天2次,治疗3月继续联合使用激素泼尼松 20 mg ,每天1次,血小板数量仍未见明显上升。后再停用环孢素,重新加用硫唑嘌呤 50 mg ,每天1次并联合硫酸羟氯喹 0.3 g ,每天2次(告知病人应用硫酸羟氯喹 0.3 g ,每天2次可能会出现严重的眼部及视神经系统等不良反应,取得病人同意并签署知情同意书),治疗2个月后血小板计数有明显回升达 $60 \times 10^9/L$,此时将泼尼松减量至 15 mg ,每天1次,继续应用硫酸羟氯喹 0.3 g ,每天2次治疗,1个月后血小板回升至 $80 \times 10^9/L$,之后维持治疗3个月(泼尼松递减至 7.5 mg ,每天1次,并于2011年6月18日停用硫唑嘌呤),期间查血小板计数一直稳定于 $80 \times 10^9/L$ 以上。2011年7月16日查血小板 $82 \times 10^9/L$,因股骨头坏死于2012年1月20日行右侧髋关节置换术,术后门诊随访,2012年3月血小板 $96 \times 10^9/L$,泼尼松减至 5 mg ,每天1次,硫酸羟氯喹减

至 0.2 g ,每天2次(硫酸羟氯喹 0.3 g ,每天2次,共8个月);2012年9月查血小板 $10^2 \times 10^9/L$,将硫酸羟氯喹减量为 0.3 g ,每天1次,泼尼松维持原剂量;2012年12月血小板 $260 \times 10^9/L$,硫酸羟氯喹减量至 0.2 g ,每天1次,维持治疗至今。病程中定期检查眼底、视力及视野等未见明显异常,期间未加用其它免疫抑制剂,血小板计数稳定在 $100 \times 10^9/L$ 以上。

2 讨论

血小板生成涉及到骨髓造血干细胞到巨核祖细胞增值分化成为巨核细胞进而生成血小板的系列过程,血小板生成素(TPO)与其受体(c-MpL)结合发挥重要调控作用,SLE的自身免疫对其攻击导致血小板减少的发生。研究提示骨髓中血小板生成受损,血小板在脾脏中的储留,外周血小板的破坏为SLE并发血小板减少的主要原因^[4]。本病人对常规剂量糖皮质激素联合大剂量丙种球蛋白以及常规剂量羟氯喹和各种免疫抑制剂治疗反应不佳。改用大剂量羟氯喹治疗后血小板回升明显,且能较长时间维持在正常水平。

硫酸羟基氯喹是氯喹的一个乙基被一个羟乙基所替代,与氯喹相比硫酸羟氯喹的治疗作用相近但副作用显著下降。研究表明氯喹可以通过剂量依赖的方式抑制以及分解抗原抗体复合物^[5],体外实验显示羟氯喹可以通过剂量依赖的方式阻断与T细胞受体相交联的钙依赖信号途径而阻断T细胞的激活^[6]。硫酸羟基氯喹可调节细胞内以及细胞内各类酶体的pH值,起到稳定细胞内容酶体以及抑制胞内酶活性的作用,还可以降低巨噬细胞活性起到抗炎以及减少抗原递呈的作用^[7],另外硫酸羟氯喹还可以通过caspase/Bcl-2/bax途径诱导B细胞凋亡^[8]。本例病人可能是大剂量羟氯喹起到上述的免疫抑制的作用改善了巨核细胞和血小板的生成,但具体治疗机制尚不清楚。Blasco^[9]曾报道单独应用羟氯喹成功治疗一例SLE并发难治性血小板减少症病人,病人曾对大剂量激素、丙种球蛋白以及脾切除术均无明显疗效。Khellaf等^[10]对40例成人SLE合并血小板减少病人以及ANA阳性的血小板减少病人研究发现硫酸羟氯喹安全有效,近期Roche等^[11]对46例儿童免疫相关性的血小板减少病人(SLE合并血小板减少、ANA阳性并发血小板减少以及抗磷脂综合征)研究发现平均 $6.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗量的硫酸羟氯喹有明显疗效。由于本例为个案报道,不足以说明大剂量羟氯喹对SLE合并的顽固难治性重症血小板减少有明显治疗作用,但作为一种探索性手段,在注意药物不良反应下可以谨慎试用。

参考文献

- [1] FERNANDEZ M, ALARCON GS, APTE M, et al. Systemic lupus erythematosus in multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(2): 614-621.
- [2] 姜楠, 赵久良, 李梦涛, 等. CSTAR注册研究: 初治系统性红斑狼疮相关血小板减少症的临床特点[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(2): 101-105.
- [3] MESTANZA-PERALTA M, ARIZA-ARIZA R, CARDIEL MH, et al. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(5): 867-870.
- [4] FAYYAZ A, IGOE A, KURIEN BT, et al. Haematological manifestations of lupus [J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000078. DOI: 10.1136/lupus-2014-000078.
- [5] EDWARDS JM, MOULDS JJ, JUDD WJ. Chloroquine dissociation of antigen-antibody complexes. A new technique for typing red blood cells with a positive direct antiglobulin test [J]. *Transfusion*, 1982, 22(1): 59-61.
- [6] GOLDMAN FD, GILMAN AL, HOLLENBACK C, et al. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties [J]. *Blood*, 2000, 95(11): 3460-3466.
- [7] SAVARINO A, BOELAERT JR, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(11): 722-727.
- [8] LAGNEAUX L, DELFORGE A, DEJENEFFE M, et al. Hydroxychloroquine-induced apoptosis of chronic lymphocytic leukemia involves activation of caspase-3 and modulation of Bcl-2/bax/ratio [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(5): 1087-1095.
- [9] BLASCO LM. Hydroxychloroquine alone for severe immune thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2013, 22(7): 752-753.
- [10] KHELLAF M, CHABROL A, MAHEVAS M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(2): 194-198.
- [11] ROCHE O, ALADJIDI N, RAKOTONJANAHARY J, et al. Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(5): 79-81.

(收稿日期: 2018-06-10, 修回日期: 2018-09-05)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.046

◇ 药物与临床 ◇

微生态制剂预防先天性巨结肠术后小肠结肠炎疗效观察

刘如意, 侯广军, 张飞, 徐科

作者单位: 郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院小儿普外科, 河南 郑州 450018

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(152102310006)

摘要: **目的** 观察微生态制剂(双歧杆菌乳杆菌三联活菌)预防先天性巨结肠术后小肠结肠炎的临床效果。**方法** 选取2014年8月至2017年12月郑州儿童医院先天性巨结肠术后患儿86例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组各43例, 对照组采用常规处理, 观察组采用微生态制剂防治, 比较治疗后两组小肠结肠炎发生情况和肠道菌群变化情况。**结果** 观察组治疗后小肠结肠炎发生率为4.7%(2/43), I期1例, II期1例。对照组治疗后小肠结肠炎发生率为18.6%(8/43), I期4例, II期3例, III期1例, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组杆菌总数为 (236.33 ± 26.94) fu/g, 球菌总数为 (88.73 ± 9.11) fu/g, 球菌杆菌比值为 $(1.58 \pm 0.26)\%$, 对照组为 (104.59 ± 10.53) fu/g, (51.60 ± 5.45) fu/g, $(2.98 \pm 0.29)\%$, 观察组杆菌总数、球菌总数多于对照组, 球菌杆菌比值少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 微生态制剂能预防先天性巨结肠手术后小肠结肠炎的发生, 调控肠道菌群, 改善预后, 值得推广。

关键词: 先天性巨结肠; 小肠结肠炎; 有益菌种; 乳杆菌属; 微生态制剂; 防治效果

Observation on the effect of microecological preparations on preventing perioperative enterocolitis of congenital megacolon

LIU Ruyi, HOU Guangjun, ZHANG Fei, XU Ke

Author Affiliation: Department of Pediatric General Surgery, The Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450018, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of microecological preparations (bifidobacteria lactobacillus trifecta) in preventing perioperative enterocolitis of congenital megacolon. **Methods** From August 2014 to February 2017, 86 cases of children