

## 羟氯喹联合六味地黄丸治疗系统性红斑狼疮活动合并妊娠患者疗效观察

曹智君, 叶志中, 高建华, 陈新鹏, 何伟珍, 孔卫红

(深圳市第四人民医院香蜜湖风湿病分院 广东医学院风湿病研究所, 广东 深圳 518040)

**【摘要】** 目的 应用泼尼松、羟氯喹和六味地黄丸联合治疗系统性红斑狼疮活动合并妊娠, 观察其疗效、安全性及妊娠结局。方法 32例SLE活动合并妊娠患者, 根据治疗方案分为激素组(12例)、羟氯喹组(11例)和中西医结合组(9例)。观察患者妊娠结局、胎儿结局和狼疮活动情况。结果 妊娠6个月和妊娠末期羟氯喹组和中西医结合组SLEDAI评分较激素组下降明显( $P < 0.05$ ), 治疗性终止妊娠率、早产率和胎儿宫内发育迟缓率也比激素组要低, 但差异无统计学意义。新生儿体重、1 min和5 min Apgar评分羟氯喹组和中西医结合组均高于激素组, 但差异无统计学意义。三组耐受性良好, 不良反应发生率, 无眼部损害和畸胎等严重不良反应。结论 泼尼松、羟氯喹和六味地黄丸中西医结合治疗SLE活动合并妊娠患者有显著的疗效和良好的安全性。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮; 妊娠; 羟氯喹; 六味地黄丸; 中西医结合

**【中图分类号】** R714.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)07-012-03

**Effect of Hydroxychloroquine and Liuwei Dihuang Wan in the treatment of systemic lupus erythematosus complicated with pregnancy.** CAO Zhi-jun, YE Zhi-zhong, GAO Jian-hua, CHEN Xin-peng, HE Wei-zhen, KONG Wei-hong. Xiangmihu Rheumatology Branch, the Fourth People's Hospital of Shenzhen (Shenzhen Rheumatology Institute of Guangdong Medical College), Shenzhen 518040, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To examine clinical efficacy, safety, and pregnancy outcomes in pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE) treated with prednisone, Hydroxychloroquine (HCQ) and Liuwei Dihuang Wan. **Methods** Thirty-two pregnant SLE patients were divided into three groups based on treatment: glucocorticoid group (12 cases), HCQ group (11 cases) and integrated traditional and western medicine group (9 cases). The pregnancy outcomes, fetal outcomes, and lupus activity during pregnancy were evaluated. **Results** Compared with glucocorticoid group, SLEDAI scores significantly reduced in HCQ group and integrated traditional and western medicine group at six months of pregnancy and the end of pregnancy. The rates of therapeutic abortion, premature delivery and intrauterine growth retardation were slightly lower in HCQ group and integrated traditional and western medicine group than glucocorticoid group, with no statistically significant difference. Newborn weight, one minute

基金项目: 深圳市医学重点学科建设经费资助(编号: 2005C10)

作者简介: 曹智君(1960—), 女, 湖南省株洲市人, 副主任医师, 本科。

并抑郁的COPD的患者的疗效及生活质量<sup>[8]</sup>。本研究表明文拉法辛缓释片在治疗COPD合并焦虑抑郁障碍患者时, 其疗效显著优于黛力新, 不良反应多以口干、嗜睡等为主, 多为第一周出现无需特殊处理继续治疗多可消失, 不良反应显著少于黛力新。

综上所述, 文拉法辛缓释片能较快的控制COPD伴焦虑、抑郁患者症状, 从而有利于其肺功能的改善, 疗效好, 耐受性好, 值得临床应用。

### 参考文献

[1] 王丽芳. 黛力新联合心理干预对慢性阻塞性肺疾病抑郁焦虑症状的疗效[J]. 临床医药, 2009, 18(11): 76-77.

[2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺

疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 8-17.

[3] 中华医学会精神科分会. 编中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 51.

[4] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 中国行为医学科学, 2001, 3: 122-123.

[5] 张明园. 编精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 121-126.

[6] 任蕾李, 庆云杜, 井波, 等. 三种肺康复方式联合干预老年COPD患者焦虑抑郁的效果等[J]. 临床肺科杂志, 2008, 9(13): 1123-1124.

[7] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.

[8] 王丽芳. 黛力新联合心理干预对慢性阻塞性肺疾病抑郁焦虑症状的疗效[J]. 临床医药, 2009, 9(11): 76-77.

(收稿日期: 2011-11-03)

and five minute Apgar scores were higher but not significantly in HCQ group and integrated traditional and western medicine group. Patients in the three groups had similar complications. All the groups had no ophthalmic damage and fetal abnormality. **Conclusion** The treatment with prednisone, HCQ and Liuwei Dihuang Wan in pregnant women with SLE has significant curative effect and nicer security.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Pregnancy; Hydroxychloroquine; Liuwei Dihuang Wan; Integrated traditional and western medicine

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是临床常见的一种累及多脏器损害的自身免疫性疾病,好发于20~40岁的育龄妇女。处于稳定期的SLE患者怀孕容易诱发SLE活动,活动期SLE患者怀孕可能加重SLE病情。如何治疗SLE活动合并妊娠并保全胎儿一直是临床棘手问题。我们根据本院多年的临床经验,发现应用泼尼松、羟氯喹和六味地黄丸联合治疗SLE活动合并妊娠患者的疗效、安全性和妊娠结局均较好,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008-2011年在我院诊断明确的SLE活动合并妊娠患者32例,SLE诊断符合1982年美国风湿病学会(ACR)修订的SLE诊断标准。SLE活动按SLEDAI评分标准,总分小于或等于4分者为病情稳定期;大于4分者为病情活动期。入选患者年龄22~35岁,平均28.4岁;初产妇14例,经产妇18例;SLE病程3个月~12年,平均5.6年;孕期1.5~4个月,平均2.6月。

1.2 分组 根据治疗方案分为三组,激素组(12例)、羟氯喹组(11例)和中西医结合组(9例),激素组口服泼尼松10~17.5 mg 1次/d;羟氯喹组口服泼尼松10~17.5 mg 1次/d、羟氯喹200 mg 1次/d;中西医结合组口服泼尼松10~17.5 mg 1次/d、羟氯喹200 mg 1次/d,六味地黄丸9 000 mg 1次/d。

1.3 观察指标 妊娠期间除做常规孕期检查外,均定期每2个月查血分析,尿分析,肝、肾功能,血沉,C反应蛋白,血清免疫球蛋白,抗核抗体,抗dsDNA抗体,抗SSA抗体,抗SSB抗体,抗磷脂抗体,补体C3、C4,并观察临床表现,记录SLEDAI评分。患者每6个月查一次眼底。妊娠结束后记录婴儿状况。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0统计软件对数据进行处理,数据采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ ),采用 $t$ 检验或配对 $t$ 检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 SLEDAI评分 妊娠初期、妊娠6个月及妊娠末期激素组、羟氯喹组和中西医结合组的SLEDAI评分见表1。妊娠初期三组的SLEDAI评分未见明显差异,妊娠6个月和妊娠末期羟氯喹组和中西医结合组SLEDAI评分较激素组下降明显,SLE症状羟氯喹组和中西医结合组得到了较明显的改善,而羟氯喹组

和中西医结合组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 激素组、羟氯喹组和中西医结合组SLE患者妊娠各期的SLEDAI评分情况( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	妊娠初期	妊娠6个月	妊娠末期
激素组	7.83±2.17	7.67±2.61	6.50±2.81
羟氯喹组	7.82±2.14	5.55±2.11*	4.18±2.23*
中西医结合组	8.00±2.18	5.33±2.29*	3.89±2.03*

注:与激素组比较,\* $P<0.05$ 。

2.2 妊娠情况 激素组12例,正常妊娠8例,早产2例,治疗性终止妊娠2例;羟氯喹组11例,正常妊娠9例,早产1例,治疗性终止妊娠1例;中西医结合组9例,正常妊娠8例,早产1例。治疗性终止妊娠均见于SLEDAI评分10分以上,妊娠期改善不明显且有恶化者于28周前终止妊娠。

2.3 胎儿结局 激素组足月产8例,早产2例,其中胎儿宫内发育迟缓(Intrauterine growth retardation, IUGR)3例,1例胎儿出生时有短暂呼吸窘迫;出生时体重1 850~3 640 g,平均体重(2 510.00±566.53) g,新生儿出生时1 min和5 min Apgar评分分别为(8.10±0.99)分和(8.80±0.79)分。羟氯喹组足月产9例,早产1例,其中IUGR 1例;出生时体重1 890~3 710 g,平均体重(2 813.33±497.32) g,新生儿出生时1 min和5 min Apgar评分分别为(8.40±0.84)分和(9.00±0.50)分。羟氯喹组足月产9例,早产1例,其中IUGR 1例;出生时体重2 030~3 680 g,平均体重(2831.00±535.34) g,新生儿出生时1 min和5 min Apgar评分分别为(8.44±0.88)分和(9.10±0.57)分。三组间新生儿体重、1 min和5 min Apgar评分均差异无统计学意义,但总的看来,羟氯喹组和中西医结合组胎儿发育要好些。

2.4 不良反应 激素组、羟氯喹组和中西医结合组耐受性均良好,不良反应发生率分别为33.33%、27.27%和22.22%,差异无统计学意义,主要不良反应是胃肠道症状和上呼吸道感染,三组都没有眼部损害和畸胎等严重不良反应。

## 3 讨论

SLE是一种疑难的全身性的自身免疫性疾病,20世纪60年代以前SLE的5年生存率只有50%,更不用说SLE合并妊娠的生存率更低。SLE患者妊娠存在很大的风险性,由于妊娠期体内激素改变,雌激素水平升高,诱导多克隆B细胞活化,增加了自身抗

体的产生及表达,同时催乳素作为一种免疫应答的刺激剂,也参与妊娠期间的免疫及炎症反应,从而诱发或加重SLE病情活动<sup>[1]</sup>。一般建议SLE患者病情缓解或稳定后才考虑妊娠,但随之新药物的开发,活动期SLE患者妊娠也可以得到很好的病情控制和胎儿安全。糖皮质激素是治疗SLE合并妊娠的主要药物。泼尼松、甲基泼尼松龙能被胎盘中含有的11- $\beta$ 去氢酶氧化为11- $\beta$ 酮形式从而灭活,剂量 $\leq 15$  mg/d对胎儿安全,剂量 $\leq 30$  mg/d时,短期服用对胎儿影响不大,较为安全。陈宏翔等<sup>[2]</sup>报道应用泼尼松可预防和控制SLE活动,促胎肺成熟,并且对新生儿无副作用,不会发生先天性畸形。而其他激素如地塞米松、倍他米松不能被胎盘氧化,在动物试验中已发现可对胎儿的脑发育造成不良影响,故不能用于此类患者。

甲氨蝶呤、环磷酰胺、来氟米特、环孢素等药物因可以造成胎儿生长发育的迟缓、畸形、死产、早产、流产,故在SLE合并妊娠的患者治疗中是明确禁用的<sup>[3]</sup>。非甾体抗炎药可致产程延长、畸胎、胎儿过度成熟及增加产后出血,妊娠期间也应避免使用。因此,SLE病情活动合并妊娠患者用药选择余地少,给治疗带来困难。羟氯喹是被美国FDA批准并推荐用来治疗SLE的抗疟药,羟氯喹治疗SLE的机理主要是能提高细胞浆内pH,抑制自身抗体形成,还能抑制血小板聚集和粘附。许多SLE患者在怀孕前服用羟氯喹<sup>[4]</sup>,该药可减少SLE复发,改善狼疮肾炎的预后,而且患者能很好地耐受,因此怀孕后仍应继续服用。资料显示羟氯喹不增加胎儿异常的发生率,不影响妊娠结局,相反,如果孕前服用羟氯喹,而怀孕时停用还会引起SLE复发或病情加重<sup>[5]</sup>。

中医认为,SLE患者多为先天素体肝肾阴亏,体质薄弱,阴虚内热,后天感染湿热毒邪,烈日曝晒,情志激惹,过度疲劳,妇女经产,饮食不节或药物过敏为诱发因素。临床上肝肾亏虚,阴虚火旺之证者多见。六味地黄丸由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、丹皮、茯苓这六味中药组成,是滋补肾阴的基础方剂,配伍组方上具

有“三补三泻”的特点,尤适于SLE患者;同时六味地黄丸有提高机体非特异性免疫的功能,促进淋巴细胞转化,促进免疫功能,增加激素调节等作用,亦可减轻免疫抑制引起的不良反应及抑制免疫功能亢进的作用<sup>[6-8]</sup>。

本研究通过观察32例SLE活动合并妊娠患者的狼疮症状改善情况及妊娠结局,发现羟氯喹组和中西医结合组患者在妊娠末期SLE症状得到很大改善,SLEDAI评分较激素组下降明显,差异有统计学意义。激素组的治疗性终止妊娠率、早产率和胎儿宫内发育迟缓率也比羟氯喹组和中西医结合组要高,三组间新生儿体重、1 min和5 min Apgar评分差异均无统计学意义,但总的看来,羟氯喹组和中西医结合组胎儿发育较激素组要好些。提示羟氯喹联合泼尼松治疗SLE活动合并妊娠比单纯应用泼尼松效果好,而羟氯喹联合泼尼松配合六味地黄丸中西医结合治疗SLE合并妊娠更有鲜明的特色和独特的优势,不但有明显的治疗效果,且能减少激素用量,减轻激素的不良反应,同时能提高正常妊娠率,改善胎儿宫内发育迟缓状况。

#### 参考文献

- [1] 余海燕,刘兴会.妊娠合并系统性红斑狼疮[J].实用妇产科杂志,2008,24(7):385-387.
- [2] 陈宏翔,吴志洪,涂亚庭,等.SLE与妊娠关系的研究进展[J].国际皮肤病学杂志,2008,34(4):221-223.
- [3] 吕昭萍.系统性红斑狼疮与妊娠[J].皮肤病与性病,2008,2(30):10-13.
- [4] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study [J]. Lupus, 2001, 10: 401-404.
- [5] Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(11): 3640-3647.
- [6] 翟小琳.中西医结合治疗系统性红斑狼疮35例临床观察[J].中医药导报,2009,14(6):83-84.
- [7] 张敏,门燕荣,李兴梅.中西医结合治疗系统性红斑狼疮的概况[J].中华实用中西医杂志,2008,21(8):623-625.
- [8] 李伟青,王智明.滋阴清热法治疗阴虚内热型SLE的疗效观察[J].中华实用中西医杂志,2010,23(4):24-25.

(收稿日期:2011-11-23)