【临床研究】

艾拉莫德联合硫酸羟氯喹对原发性干燥综合征患者红细胞沉降率、辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞免疫失衡的影响

刘凌云[1]，杨海蓉[2]，潘林香[2]，朱卫翔[3]

（1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二一医院药剂科，湖南长沙 410003；
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二一医院肾内科，湖南长沙 410003；3. 中南大学湘雅三医院药剂科，湖南长沙 410013）

摘要：目的 探讨艾拉莫德联合硫酸羟氯喹对原发性干燥综合征（primary Sjogren's syndrome，pSS）患者红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）免疫失衡的影响。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2023 年 12 月于我院接受治疗的 pSS 患者 199 例，采用随机数表法分为试验组（n ＝ 100，硫酸羟氯喹＋艾拉莫德）和对照组（n ＝ 99，硫酸羟氯喹）。比较两组治疗前后临床疗效、ESR、Th17、Treg、唾液流率、泪液流率、泪膜破碎时间、EULAR SS 患者报告指数（EULAR Sjogren's syndrome patient reported index，ESSPRI）、EULAR SS 疾病活动指数（EULAR Sjogren's syndrome disease activityindex，ESSDAI）评分及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，试验组总有效率高于对照组（91.00% *vs* 79.80%，P ＜ 0.05）。两组 ESR、Th17 水平较前显著降低（P ＜ 0.05），且试验组低于对照组（P ＜ 0.05）；两组 Treg 水平较前明显升高（P ＜ 0.05），且试验组高于对照组。两组唾液流率、泪液流率、泪膜破碎时间较前明显升高（P ＜ 0.05），且试验组高于对照组（P ＜ 0.05）。两组 ESSPRI、ESSDAI 评分较前明显降低（P ＜ 0.05），且试验组低于对照组（P ＜ 0.05）。治疗期间，试验组和对照组不良反应发生率无显著差异（3.00% *vs* 5.05%，P ＞ 0.05）。**结论** 艾拉莫德联合硫酸羟氯喹对 pSS 疗效较佳，可有效改善 ESR、Th17/Treg 免疫失衡。

关键词： 艾拉莫德；硫酸羟氯喹；原发性干燥综合征；红细胞沉降率；辅助性 T 细胞 17；调节性 T 细胞

中图分类号： R593.2　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188（2024）10-1030-006

引用： 刘凌云, 杨海蓉, 潘林香, 等. 艾拉莫德联合硫酸羟氯喹对原发性干燥综合征患者红细胞沉降率、辅助性T细胞17/调节性T细胞免疫失衡的影响[J]. 世界临床药物, 2024, 45（10）: 1030-1035. DOI：10.13683/j.wph.2024.10.005

Effects of iguratimod combined with hydroxychloroquine sulfate on erythrocyte sedimentation rate and immune imbalance of helper T cell 17/regulatory T cell in patients with primary Sjogren's syndrome

LIU Lingyun[1], YANG Hairong[2], PAN Linxiang[2], ZHU Weixiang[3]

（*1. Department of Pharmacy, 921 Hospital, PLA Joint Logistic Support Force, Changsha 410003, Hunan Province, China;*
2. Department of Nephrology, 921 Hospital, PLA Joint Logistic Support Force, Changsha 410003, Hunan Province, China;
3. Department of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of iguratimod combined with hydroxychloroquine sulfate on erythrocyte sedimentation rate（ESR）and immune imbalance of helper T cell（Th）17/regulatory T cell（Treg）in patients with primary Sjogren's syndrome（pSS）. ***Methods*** A total of 199 pSS patients treated in our hospital from January 2019 to December 2023 were selected and divided into experimental group（n＝100, hydroxychloroquine sulfate＋iguratimod）and control

收稿日期： 2024-08-28
作者简介： 刘凌云，副主任药师，研究方向：临床合理用药和药学科普。
基金项目： 国家自然科学基金（2023JJ40420）

group（n＝99, hydroxychloroquine sulfate） by random number table method. Clinical efficacy, ESR, Th17, Treg, salivary flow rate, tear flow rate, tear film breaking time, and EULAR Sjogren's syndrome patient reported index（ESSPRI）, EULAR Sjogren's syndrome disease activity index（ESSDAI） and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. ***Results*** After treatment, the total effective rate of experimental group was higher than that of control group（91.00% *vs* 79.80%, P＜0.05）. The levels of ESR and Th17 in two groups were significantly lower than before（P＜0.05）, and those in experimental group were lower than those in control group（P＜0.05）. The level of Treg in both groups were significantly higher than before（P＜0.05）, and the experimental group was higher than the control group. The salivary flow rate, tear flow rate and tear film breaking time of the two groups were significantly increased（P＜0.05）, and the experimental group was higher than the control group（P＜0.05）. The scores of ESSPRI and ESSDAI in two groups were significantly lower than before（P＜0.05）, and the experimental group was lower than the control group（P＜0.05）. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the experimental group and the control group during treatment（3.00% *vs* 5.05%, P＞0.05）. ***Conclusion*** Iguratimod combined with hydroxychloroquine sulfate has better effect on pSS, and can effectively improve the immune imbalance of ESR and Th17/Treg.

Key words: iguratimod; hydroxychloroquine sulfate; primary Sjogren's syndrome; erythrocyte sedimentation rate; helper T cell 17; regulatory T cell

原发性干燥综合征（primary Sjogren's syndrome，pSS）是一种自身免疫性疾病，多发于中年女性群体，男女比例达 1 ∶ 9，临床主要表现为口干、眼干等，部分患者可出现腺体外表现，累及多器官、多系统，危及患者生命安全[1—2]。目前，临床尚无完全治愈 pSS 的方法，治疗多以减轻症状、预防病情进展为主。

自身免疫和炎症反应在 pSS 发病过程中十分重要。辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）免疫失衡可致病情加重，诱导 B 细胞增殖，造成局部组织炎症损伤[3]。PSS 常累及血液系统，导致红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）水平上升，故 ESR 可反映体内炎症活动。硫酸羟氯喹是治疗 pSS 的基础用药之一，在抗炎、抗感染等方面有一定效果，但单独使用效果往往不十分理想[4]。艾拉莫德是一种新型小分子抗风湿药物，可通过抑制 B 细胞活化而减少免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）产生，抑制免疫反应，改善机体免疫失衡[5]。现探讨艾拉莫德联合硫酸羟氯喹对 pSS 患者 ESR、Th17/Treg 免疫失衡的影响，为临床用药提供一定参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2019 年 1 月至 2023 年 12 月于我院接受治疗的 pSS 患者为研究对象。本研究经所有患者知情同意，经本院伦理委员会批准实施（2018kj-10）。

根据临床有效率计算样本量，采用均数计算公式 $n=[p_1\times(1-p_1)]+[p_2\times(1-p_2)]/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预试验中观察组有效率为 92%，对照组 74%，$n=[(0.92\times0.08)+(0.74\times0.26)]\times(1.96+1.28)^2/(0.92-0.74)^2$，计算得出 $n=86$ 例，两组最少需 172 例，考虑 20% 脱落率，实际入组 206 例，中途退出研究 7 例，最终完成研究 199 例。

纳入标准：①参照《原发性干燥综合征 2002 年国际分类（诊断）标准的临床验证》[6] 相关内容确诊 pSS，诊断要点包括 Schirmer 试验＜ 8 mm 滤纸湿 /min、孟加拉角结膜染色示有干燥性角结膜炎、腮腺唾液流量减低等。②年龄＞ 18 岁。③可完成基本交流与沟通。排除标准：①合并淋巴瘤、结节病等。②合并心脑血管疾病、造血疾病。③伴严重脏器疾病者或精神障碍。④妊娠期或哺乳期。

1.2 方法

根据随机算法编制的随机数表，该表通常包含0到9随机数字，根据试验需求确定要将数据分成的组数。将随机数表中的数字按顺序排列，并将其分为等量组，每组分配1个唯一的标识符或编号，如G1、G2、G3等。从随机数表中选择1组数字作为第1个随机样本，后根据这个模式继续选择，直至获得足够数量样本或试验数据，将所有受试者分为2组。

对照组予硫酸羟氯喹片（0.2 g/片，上海上药中西制药有限公司，20181119）早、晚餐后半小时口服，一日2次，每次200 mg。试验组在对照组治疗基础上加用艾拉莫德片（25 mg/片，海南先声药业有限公司，2018121）口服，一日2次，每次25 mg。两组均连续用药12周。

1.3 观察指标

主要指标：临床有效率[6]。显效：患者关节疼痛、口眼干燥等症状基本消失；有效：症状明显减轻；无效：症状无改善。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

次要指标：①抽取患者晨空腹静脉血3 ml，离心处理后采用Westergren法（Precil XC-20型自动血沉仪，北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司）检测ESR，采用流式细胞术（贝克曼流式细胞仪，上海明古嘉电子科技有限公司）检测Th17、Treg。②通过唾液流率（使用酸刺激法测定，滴0.1 mol/L枸橼酸于舌背前部，使用吐取法收集分泌的唾液）、泪膜破碎时间（使用荧光素钠和裂隙灯钴蓝光，观察最后1次瞬目睁眼至角膜出现黑斑时间），观察口干眼干情况。③采用EULAR SS患者报告指数（EULAR Sjogren's syndrome patient reported index，ESSPRI）评估患者主观感受情况，采用EULAR SS疾病活动指数（EULAR Sjögren's syndrome disease activityindex，ESSDAI）评分评估患者各脏器功能，分值越高症状越严重。④观察、记录疗程中可能发生的不良反应，如胃肠道反应、肝功能异常、皮肤瘙痒等。

1.4 统计学分析

以SPSS24.0软件包处理，符合正态分布计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较使用独立样本t检验，不符合正态分布的计量资料采用中位数表示，计数资料以n(%)表示，χ^2检验，$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组中，男18例，女82例，年龄20～61岁，病程8～122个月；对照组99例，男16例，女83例，年龄20～62岁，病程8～120个月。两组一般资料无显著差异（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	体质量/kg	病程/个月
试验组（n=100）	18（18.00）/82（82.00）	55.81±15.63	48.62±12.84	63.11±10.72
对照组（n=99）	16（16.16）/83（83.84）	55.83±15.61	48.65±12.82	63.13±10.70
χ^2/t值	0.119	0.009	0.016	0.013
P值	0.730	0.993	0.987	0.989

2.2 两组疗效比较

治疗后，试验组显效37例（37.00%），有效54例（54.00%），无效9例（9.00%），总有效91例（91.00%）；对照组显效30例（30.30%），有效49例（49.49%），无效20例（20.20%），总有效79例（79.80%）。两组总有效率比较差异显著（$\chi^2=5.015$，$P<0.05$）。

2.3 两组ESR、Th17及Treg水平比较

治疗后，两组ESR、Th17水平较前均明显降低（$P<0.05$），且试验组低于对照组（$P<0.05$）；两组Treg水平较前均明显升高（$P<0.05$），且试

表 2 两组 ESR、Th17 及 Treg 水平比较

Table 2 Comparison of ESR, Th17 and Treg levels between the two groups

组别	ESR/mm·h^{-1}		Th17/%		Treg/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=100）	49.11±16.06	21.37±5.85*#	11.62±3.58	9.51±2.34*#	6.87±2.37	9.32±1.26*#
对照组（n=99）	48.67±15.72	27.45±7.13*	11.70±3.39	10.42±2.11*	6.77±2.91	7.45±1.13*
t值	0.195	6.579	0.162	2.880	0.266	11.018
P值	0.845	0.000	0.872	0.004	0.791	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

验组高于对照组（P < 0.05），见表 2。

2.4 两组唾液流率、泪液流率及泪膜破碎时间比较

治疗后，两组唾液流率、泪膜破碎时间明显增加（P < 0.05），且试验组高于对照组（P < 0.05），见表 3。

表 3 两组唾液流率、泪液流率及泪膜破碎时间比较

Table 3 Comparison of saliva flow rate, tear flow rate and tear film breaking time between the two groups

组别	唾液流率/ml·15 min^{-1}		泪膜破碎时间/s	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=100）	0.48±0.16	2.28±1.14*#	4.64±1.36	18.92±3.04*#
对照组（n=99）	0.51±0.12	0.97±0.55*	4.70±1.25	11.59±2.67*
t值	1.495	10.307	0.324	18.065
P值	0.136	0.000	0.746	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

2.5 两组 ESSPRI、ESSDAI 评分比较

治疗后，两组 ESSPRI、ESSDAI 评分明显降低（P < 0.05），且试验组低于对照组（P < 0.05），见表 4。

2.6 两组不良反应发生率比较

治疗期间，试验组发生 1 例胃肠道反应，1 例肝功能异常，1 例皮肤瘙痒，不良反应发生率为 3.00%（3/100）；对照组发生 2 例胃肠道反应，1 例肝功能异常，2 例皮肤瘙痒，不良反应发生率为 5.05%（5/99），两组无显著差异（χ^2 = 0.542，P = 0.462）。

表 4 两组 ESSPRI、ESSDAI 评分比较（单位：分）

Table 4 Comparison of ESSPRI and ESSDAI scores between the two groups (unit: point)

组别	ESSPRI评分		ESSDAI评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=100）	7.01±1.72	2.78±0.83*#	13.17±2.63	6.54±1.62*#
对照组（n=99）	6.84±1.53	4.56±1.22*	12.92±3.04	8.46±1.90*
t值	0.736	12.044	0.621	7.673
P值	0.462	0.000	0.536	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05；较对照组，#P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P<0.05; *vs* the control group, #P<0.05.

3 讨论

PSS 是风湿免疫科较常见的疾病，主要特征为唾液腺、泪腺功能减退，临床可有口干、眼干等症状，并可累及肾、肺、神经系统、消化系统等，引起全身器官受累，严重威胁患者健康[7—8]。近年来，全球 pSS 发病率呈逐年上升趋势。据统计，我国 pSS 发病率为 0.3% ～ 0.9%，仅次于类风湿关节炎[9]。

硫酸羟氯喹具有抗炎、免疫调节及免疫抑制的作用，可抑制乙醇胆碱酯酶活性，有效缓解风湿疾病患者关节及肌肉疼痛，是临床治疗 pSS 的常用药物，但其无法完全改善全身干燥症状，疗效尚不稳定[10]。艾拉莫德是一种新型抗风湿药物，可帮助减少 Ig 合成，有抗炎、抑制 Ig 的作用[11]。

PSS 发病机制目前尚不明确，一般认为是感染、内分泌、遗传等多因素综合作用所致，及时、有效

的治疗对改善患者预后至关重要[12—13]。PSS 发病涉及免疫细胞、细胞因子和细胞外基质等多个环节，有学者认为其多以 T 细胞介导、B 细胞功能亢进所致[14]。ESR 是反映体内炎症活动的重要指标，受血浆、红细胞影响，pSS 常累及血液系统，导致 ESR 水平增加[15]。在抗原刺激后，Th17 能特异性分泌细胞因子白介素（interleukin，IL）-17，其由 T 细胞分化所得，与促炎细胞因子、急性期反应蛋白发生反应，破坏机体组织。Treg 是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群，在 pSS 中表达异常[16—17]。故而，临床可从改善 Th17/Treg 免疫失衡出发，为后续治疗开辟新思路。

本研究中，试验组 ESR、Th17 水平低于对照组，Treg 高于对照组，提示艾拉莫德联合硫酸羟氯喹可改善 pSS 患者免疫状态，可能因艾拉莫德可抑制炎症细胞因子，减轻机体炎性反应，还可通过抑制 B 细胞活化，减少 Ig 产生及细胞因子分泌，从而抑制免疫反应，改善机体免疫失衡。另外，试验组唾液流率、泪液流率、泪膜破碎时间均长于对照组，ESSPRI、ESSDAI 评分均低于对照组，提示艾拉莫德联合硫酸羟氯喹可改善 pSS 患者疾病活动情况，促进泪腺功能恢复。艾拉莫德联合硫酸羟氯喹治疗期间，未发生明显不良反应，说明艾拉莫德联合硫酸羟氯喹治疗 pSS 安全性较高。赵建青等[18]研究显示，艾拉莫德可减轻对外分泌腺体的浸润作用，改善 SS 患者临床症状，延缓疾病进展。刘玲等[19]提出，艾拉莫德可有效降低 SS 患者 IgG、类风湿因子水平，抑制 B 细胞活性，提高血小板计数（platelet count，PLT）水平，减轻炎症反应，且安全性佳。艾拉莫德联合甲泼尼龙亦能提高 pSS 临床疗效，改善免疫功能及炎症反应相关指标，降低干燥程度[20]。既往学者结论均与本研究类似。分析原因为硫酸羟氯喹通过抑制体内乙酰胆碱酯酶活性，改善干燥症状，而艾拉莫德可改善炎症因子水平，改善 Th17/Treg 免疫失衡，两种药物联合达到提升疗效的目的。

4 结论

综上所述，在 pSS 中予艾拉莫德联合硫酸羟氯喹疗效较佳，可有效改善 ESR、Th17/Treg 免疫失衡。

参考文献：

[1] 上官雪丽, 周牧之, 柳玉佳, 等. 燥痹汤联合硫酸羟氯喹片治疗原发性干燥综合征肺胃阴虚证临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(11): 173-177.

[2] 史潇璐, 袁晓玲, 高乃心, 等. 沙参麦冬汤联合硫酸羟氯喹治疗气阴两虚型原发性干燥综合征的疗效及对Th17/Treg免疫失衡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 676-680.

[3] Arriaga Escamilla D, Lakhani A, Antony S, *et al*. Dermatological manifestations in patients with chronic kidney disease: a review[J]. Cureus, 2024, 16(1): e52253.

[4] 孙蓬远, 高明利. 益气养阴通络方联合硫酸羟氯喹治疗气阴两虚型原发性干燥综合征的效果及安全性[J]. 中国医药, 2019, 14(7): 1011-1014.

[5] 孟德钎, 李鞠, 李永胜, 等. 艾拉莫德联合甲泼尼龙、硫酸羟氯喹对原发性干燥综合征合并间质性肺病的疗效[J]. 中国临床研究, 2023, 36(1): 85-89.

[6] 赵岩, 贾宁, 魏丽, 等. 原发性干燥综合征2002年国际分类(诊断)标准的临床验证[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(9): 537-540.

[7] 郝明月, 周晓莉, 乔平平, 等. 养阴通络方联合硫酸羟氯喹片对阴虚血燥证原发性干燥综合征患者细胞因子的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(4): 689-693.

[8] Bzioueche H, Tamelghaghet M, Chignon-Sicard B, *et al*. Ceramide AD™ restores skin integrity and function following exposure to house dust mite[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9234.

[9] 吉健华, 成洁. 艾拉莫德联合羟氯喹治疗干燥综合征患者的疗效及对B细胞表面分子表达的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(13): 14-17.

[10] Kwan Z, Han WH, Yong SS, *et al*. Dermatological issues among individuals receiving palliative care – a review[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2024, 41(8): 952-964.

[11] 梁爽, 姚胜, 高紫欣, 等. 艾拉莫德与羟氯喹治疗原发性干燥综合征有效性和安全性比较的系统分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(5): 591-598.

[12] Kirsner R, Andriessen A. An international evaluation of a ceramide-containing hydrating cleanser and moisturizing cream for the improvement of diabetes mellitus-related xerosis[J]. J Drugs Dermatol, 2023, 22(1): 65-73.
[13] 谢欢, 刘毅, 王健, 等. 硫酸羟氯喹联合白芍总苷及艾拉莫德治疗原发性干燥综合征[J]. 西部医学, 2020, 32(9): 1358-1362.
[14] 杨晔颖, 沈翌迪, 朱建辉. 润燥生津通络汤治疗原发性干燥综合征的临床疗效及对ESR、CRP和免疫球蛋白的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(11): 153-156.
[15] 冯林, 徐阳洋, 李明瑶. 硫酸羟氯喹治疗干燥综合征的疗效及对患者血清IL-17 ESR CRP IgG水平的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(2): 334-339.
[16] Yoshida Y, Hirama A, Hashimoto K, *et al*. Efficacy of a moisturizer for pruritus accompanied by xerosis in patients undergoing dialysis: a multicenter, open-label, randomized verification study[J]. J Dermatol, 2021, 48(9): 1327-1335.
[17] 马蕊. 一贯煎联合硫酸羟氯喹对干燥综合征肝肾阴虚证患者临床疗效及血清Th17/Treg比率变化影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 116-119.
[18] 赵建青. 艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征疗效及安全性比较[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21): 3627-3629.
[19] 刘玲, 汤艳华, 刘炬. 硫酸羟氯喹与艾拉莫德治疗干燥综合征的效果及安全性比较[J]. 中国当代医药, 2024, 31(9): 45-48.
[20] 刘莉, 陈其元, 尤新新. 艾拉莫德联合甲泼尼龙对干燥综合征患者的疗效及ESSDAI评分的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2023, 44(4): 317-320.

（编辑：虞　瑛）

广 告 索 引

封二　石药集团恩必普有限公司
封三　山东罗欣药业集团股份有限公司
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
1066、1103页：公益广告