

系统性红斑狼疮临床研究进展

张静,董晓蕾,蔡辉

(中国人民解放军南京军区南京总医院中西医结合科,江苏 南京 210002)

摘要:系统性红斑狼疮(SLE)是一种具有高度变异性病程和预后的系统性自身免疫性疾病。SLE的管理对于临床医生来说仍是挑战,关于该病的临床及治疗等仍有待澄清。该文意在将近一年有关SLE临床方面的文献进行概述总结。

关键词:系统性红斑狼疮;临床表现;合并症;治疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.007

Clinical research advances in systemic lupus erythematosus

ZHANG Jing, DONG Xiaolei, CAI Hui

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing General Hospital of
Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with a highly variable course and prognosis. The management of the disease is still a clinical challenge for the treating physicians, and the disease clinical manifestations and therapy remain to be elucidated. In this paper, the recent literature of SLE clinical manifestations and therapy are reviewed.

Key words: Systemic lupus erythematosus; Clinical manifestations; Comorbidities; Therapy

系统性红斑狼疮(SLE)是以多种自身抗体导致不同靶器官损害为特点的慢性复发-缓解性自身免疫病,本病异质性极强,临床表现多样化,对诊断尤其是早期诊断存在极大挑战^[1]。多系统均可涉及,包括皮肤(慢性和急性临床表现)和关节(从持续的关节炎到关节痛),更为严重的疾病状态可能是涉及肾损害或中枢神经系统损害^[2]。本文意在将近一年的关于SLE临床表现、合并症及治疗新的知识进行概述总结。

1 临床表现

SLE的临床谱在患者中存在高度和广泛的差异

通信作者:蔡辉,男,教授,主任医师,研究方向:风湿免疫疾病的中西医结合治疗, E-mail: njzy_caihui@163.com

性。特别是幼年SLE与成人迟发型SLE患者相比,在临床表现和血清学上均明显不同。

此外,在疾病的自然病程中多系统损害和功能缺失普遍存在。发病年龄>50岁为系统损害和病死率的独立危险因素^[3]。Doria等^[4]研究发现SLE患者的医疗成本与疾病的严重程度、活动度相关。低补体血症和高度疾病活动度为药物治疗成本的主要驱动因素。

1.1 神经系统损害 神经精神狼疮(NPSLE)包含着广泛的神经学和精神学的综合征。国外研究发现^[5],SLE患者神经精神(NP)事件的发生率是可变的,NP事件好发于病程早期,并随着时间的推移影响患者的生活质量。虽非SLE引起的NP事件比SLE引起的更为多见,但后者预后较好。

[23] MCMAHON CG, LAMONT JV, CURTIN E, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30 (2): 267-274.

[24] SOHMIYA K, TANAKA T, TSUJI R, et al. Plasma and urinary heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in coronary occlusion and reperfusion induced myocardial injury model [J]. J Mol Cell Cardiol, 1993, 25 (12): 1413-1426.

[25] 褚沛, 张翠杰, 巩亚奇, 等. 心脏型脂肪酸结合蛋白在急性心肌

梗死早期诊断中的临床应用价值[J]. 中国急救医学, 2009, 29 (2): 156-158.

[26] 张健, 李春盛. 心型脂肪酸结合蛋白在心肌梗患者介入治疗中的意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (6): 612-615.

[27] NIIZEKI T, TAKEISHI Y, ARIMOTO T, et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients [J]. J Card Fail, 2007, 13 (2): 120-127.

(收稿日期:2016-11-10)

Bortoluzzi 等^[6]研发并证实了一种新的运算法,可根据评分鉴定 NPSLE 是否发生。在 228 例 SLE 患者中研究结果证实可有效的鉴定 NP 的发生。

1.2 狼疮性肾炎 Mavragani 等^[7]以临床和实验室参数为基础,开发了一组预测模型,目的在于评估狼疮性肾炎(LN)亚型的风险。年轻患者中,增殖性 LN(Ⅲ/Ⅳ)与骨骼肌肉表现、初发高血压、抗 dsDNA 抗体、白细胞增加、管型尿、血肌酐升高、蛋白尿密切相关。而老年患者中,V 型 LN 与颊部红斑、蛋白尿、补体 C3 正常、血尿密切相关。

Hernandez-Molina 等^[8]随访了 90 例肾活检 LN 患者,评估急性血栓性微血管病(aTMA)和慢性血管病(cTMA)的存在。发现 12.2% 存在慢性血管病,3% 存在急性血栓性微血管病。随后的 4 年随访中,28% 的 cTMA 组和 62% 非 cTMA 组免于透析,而 aTMA 与透析相关。

2 合并症

SLE 可出现多种并发症包括疾病的并发症和治疗相关的不良事件。而心血管并发症为在 SLE 中主要的致残和致死原因之一。

事实上,SLE 患者冠状动脉疾病的发病率较正常人群高出 2~10 倍,而在年轻患者中发病率更高。传统及非传统危险因素均会引起更高的患病率^[9]。周围动脉闭塞性疾病主要表现为动脉粥样硬化,且预后不佳,此相较于其他危险因素在 SLE 患者中发病率更高。周围动脉闭塞性疾病风险在年轻 SLE 女患者诊断后的第 1 年尤为明显^[10]。

Kiani 等^[11]研究发现女性 SLE 患者,特别是年龄在 45~54 岁之间,冠状动脉钙化的患病率明显高于对照组,但并未发现冠状动脉钙化和 SLE 活动、持续时间、低补体、抗 dsDNA 之间关系的有力证据。

Ruiz-Limon 等^[12]研究 SLE 患者中使用氟伐他汀预防动脉粥样硬化的潜在发病机制,发现使用氟伐他汀 1 个月后可减少疾病的活动、血脂水平、氧化状态和血管炎。

Ajeganova 等^[13]发现骨密度(BMD)与颈动脉内膜中层厚度的关系。心血管疾病危险因素(高血压、吸烟、血脂异常、糖尿病和氧化应激)与增加的低骨密度风险相关。

近期一项关于癌症风险与 SLE 之间关系的荟萃分析表明两者之间存在着密切的联系。研究发现^[14]SLE 患者中发生非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、白血病和一些非血液系统恶性肿瘤如喉、肺、肝脏、阴道和甲状腺恶性肿瘤比一般人

群的发病率高。最高评估风险发生在 SLE 诊断第 1 年和病程 20 年以上的患者中。Kim 等^[15]报道称高级别的宫颈不典型增生和宫颈癌在全身炎症性疾病女性患者(包括 SLE 和类风湿关节炎)中发病风险增加。这些结果表明 SLE 患者可作为 HPV 疫苗的目标人群。

SLE 中另一种常见的并发症为纤维肌痛,研究发现白人 SLE 患者纤维肌痛发病率要高于一般人群,特别是在疾病的后期。在这些患者中抑郁、光敏性、口腔溃疡和继发性干燥综合征均与纤维肌痛的进展相关^[16]。

近年来,维生素 D 缺乏在系统性自身免疫性疾病包括 SLE 中具有重要的作用。Dell'ara 等^[17]发现意大利 SLE 患者维生素 D 水平未达到正常值,提示病情活动和维生素 D 密切相关。

3 治疗

目前关于 SLE 有效的治疗方法越来越多。可以为 SLE 患者提供更好的帮助。

3.1 抗疟药物(AMs) AMs 在 SLE 中的治疗作用已被公认且在过去的几年也越来越受到关注。有研究发现确诊 SLE 后 AMs 早期使用增加^[18]。

一项回顾性研究表明^[19],种族、性别、吸烟与羟氯喹(HCQ)血药浓度无关,抗酸剂或抑制剂或 CYP 酶诱导剂和 HCQ 之间未发现药物相互作用。研究还表明低血 HCQ 浓度是依从性差的 SLE 患者的客观指标。视网膜病变是 AMs 主要的并发症,其具有剂量和时间依赖性。建议安全剂量为 $<6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

在一组队列研究中发现^[20],SLE 患者应用羟氯喹可降低罹患糖尿病的风险,且呈剂量依赖性:累积 HCQ 剂量 $\geq 129 \text{ g}$ ($200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 1.8 年)。应用高剂量糖皮质激素增加了糖尿病的发生风险,而同时服用羟氯喹可降低此风险。

3.2 传统的免疫抑制剂 霉酚酸酯(MMF)和环磷酰胺(CYC)对 SLE 特别是合并肾脏受累者有效。Fassbinder 等^[21]近期研究对比了上述药物在 LN 患者中细胞和血清学作用,显示 MMF 可引起浆母细胞和浆细胞快速减少,而 CYC 却对这些 B 细胞亚群无显著影响。此外 MMF 明显影响自由轻链,而 CYC 无影响。这些结果表明虽然药物有着类似的作用,但却有着不同的机制。

Zabotti 等^[22]评估霉酚酸(MPA)药代动力学,MMF 为优化狼疮肾炎的维持治疗,目标血药浓度为 $\text{MPA-AUC}_{0-12 \text{ h}} 45 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$,可提高疗效

和减少副作用。

3.3 生物制剂 利妥昔单抗(RTX),是一种I型抗CD20单克隆抗体(mAb),可以诱导类风湿关节炎(RA)和SLE的不完整B细胞衰竭。Reddy等^[23]体外研究表明,II型mAb比I型mAb可更有效的加速RA和SLE患者中的血清B细胞衰竭,发现利妥昔单抗内化可影响衰竭效率,FcγR II b和B细胞受体可调节此内化过程。RTX内化可能是SLE患者的抵抗机制。因此II型mAb被认为是非传统的B细胞衰竭剂。

国外多中心临床研究评估SLE患者使用RTX有效性和安全性,结果发现再次使用RTX,不良事件发生率上升,尤其是输液反应和感染^[24]。在一组非标准治疗的年轻SLE患者中,发现RTX可减少疾病活动性以及糖皮质激素累积剂量^[25]。

一组回顾性研究表明RTX治疗引起的淋巴细胞减少与B细胞衰竭时间延长及预后良好相关^[26]。同时有研究发现RTX对慢性皮肤红斑狼疮患者无效^[27]。

贝利木单抗是一种完全人源化单克隆抗体,可阻止B淋巴细胞刺激因子。一项前瞻性多中心观察性研究评估了贝利木单抗在临床实践中的安全性和有效性,也是第1次将这些因素在儿童患者中评估。研究还发现在使用6个月贝利木单抗各种种族SLE患者中,均具有很好的耐受性且临床和实验室预后均得以改善。类似的改善也在儿童SLE患者中发现。在这种情况下,大约35%患者在使用贝利木单抗后能够终止类固醇的治疗^[28]。

4 新疗法概述

4.1 阿塞西普 APRIL-SLE随机试验研究在预防中重度SLE患者疾病活动上阿塞西普的有效性和安全性。75 mg组和安慰剂组在疾病活动度和疾病初发方面并无明显差异;但是150 mg组与安慰剂组存在差异,但是试验因安全问题被终止。两种剂量的阿塞西普与总蛋白水平、抗dsDNA抗体减少、C3、C4水平增加相关^[29]。

4.2 Blisibimod Blisibimod为B细胞活化因子抑制剂,Furie等^[30]将抗双链DNA或抗核抗体阳性,SELENA-SLEDAI评分 ≥ 6 分的547例SLE患者随机分为安慰剂组或3种剂量水平的Blisibimod组,24周后测量,终点事件为SLE反应指数-5(SELENA-SLEDAI分数下降 ≥ 5 分)。研究发现Blisibimod可显著减少蛋白尿,显著改变抗双链DNA抗体、补体C3、C4水平,与安慰剂组对比,无明显不良事件

或感染(4/280和3/266),死亡(4/280和3/266)和恶性肿瘤(2/280和2/266)的报道。II期pearl-sc研究发现,确定了易耐受、有效和方便剂量的Blisibimod(200 mg,每周1次),也确定了可能从Blisibimod治疗获益的人群(重症SLE;SELENA-SLE-DAI ≥ 10 和接受GC),并定义了在第三阶段试验中要评估的终点事件。

4.3 硼替佐米 硼替佐米,一种蛋白酶体抑制剂,在一组开放的标签研究中,Alexander等^[31]发现硼替佐米可诱导活动性难治性系统性红斑狼疮临床相关的浆细胞衰竭,还观察到硼替佐米可明显减少外周血和骨髓浆细胞的数量(50%),以及单核细胞Siglec-1表达显著下降。

5 结语

SLE是一种多因素所引起的自身性免疫疾病,其发病的机制还未获得明确的阐述。新型免疫抑制剂、生物治疗等治疗方法已经初步显示出了显著的治疗效果,但是这些治疗方法还需要大量的实验研究和临床研究进一步证实。随着研究的不断深入,SLE的治疗将会不断地被发展和完善,也希望基因治疗可以为SLE的彻底治愈带来希望,使SLE的治疗进入一个崭新的研究阶段。

参考文献

- [1] BOURN R, JAMES JA. Preclinical lupus[J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(5): 433-439.
- [2] BENGTSOON AA, RÖNNBLOM L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians[J]. J Intern Med, 2017, 281(1): 52-64.
- [3] MARTÍNEZ-BARRIO J, OVALLES-BONILLA JG, LÓPEZ-LONGO FJ, et al. Juvenile, adult and late-onset systemic lupus erythematosus: a long term follow-up study from a geographic and ethnically homogeneous population[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(6): 788-794.
- [4] DORIA A, IACCARINO L, LA MONTAGNA G, et al. Clinical profile and direct medical cost of care of adults presenting with systemic lupus erythematosus in Italy[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(3): 375-384.
- [5] KO YJ, LEE YG, PARK JW, et al. A Comprehensive Rehabilitation Approach in a Patient With Serious Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus[J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(4): 745-750.
- [6] BORTOLUZZI A, SCIRÈ CA, BOMBARDIERI S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(5): 891-898.
- [7] MAVRAGANI CP, FRAGOULIS GE, SOMARAKIS G, et al. Clini-

- cal and laboratory predictors of distinct histopathological features of lupus nephritis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(21):e829.
- [8] HERNANDEZ-MOLINA G, GARCÍA-TREJO LP, URIBE N, et al. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(4):503-508.
- [9] FERNÁNDEZ-NEBRO A, RÚA-FIGUEROA Í, LÓPEZ-LONGO FJ, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER registry[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(29):e1183.
- [10] CHUANG YW, YU MC, LIN CL, et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(2):439-445.
- [11] KIANI AN, MAGDER LS, POST WS, et al. Coronary calcification in SLE: comparison with the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(11):1976-1981.
- [12] RUIZ-LIMON P, BARBARROJA N, PEREZ-SANCHEZ C, et al. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1450-1458.
- [13] AJEGANOVA S, GUSTAFSSON T, JOGESTRAND T, et al. Bone mineral density and carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: A controlled cross-sectional study[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17:84.
- [14] CAO L, TONG H, XU G, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0122964.
- [15] KIM SC, GLYNN RJ, GIOVANNUCCI E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: A population-based cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1360-1367.
- [16] TORRENTE-SEGARRA V, SALMAN-MONTE TC, RÚA-FIGUEROA Í, et al. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2 Suppl 96):S40-S47.
- [17] DALL'ARA F, ANDREOLI L, PIVA N, et al. Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(2):153-158.
- [18] NØRGAARD JC, STENGAARD-PEDERSEN K, NØRGAARD M, et al. Antimalarials in the treatment of systemic lupus erythematosus: A registry-based cohort study in Denmark[J]. *Lupus*, 2015, 24(3):299-306.
- [19] JALLOULI M, GALICIER L, ZAHR N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(8):2176-2184.
- [20] CHEN YM, LIN CH, LAN TH, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(7):1244-1249.
- [21] FASSBINDER T, SAUNDERS U, MICKHOLZ E, et al. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:92.
- [22] ZABOTTI A, BARALDO M, QUARTUCCIO L, et al. Optimizing the dose of mycophenolate mofetil for the maintenance treatment of lupus nephritis by therapeutic drug monitoring[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(1):171-174.
- [23] REDDY V, CAMBRIDGE G, ISENBERG DA, et al. Internalization of rituximab and the efficiency of B Cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(8):2046-2055.
- [24] IACCARINO L, BARTOLONI E, CARLI L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian multicentre registry[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(4):449-456.
- [25] WATSON L, BERESFORD MW, MAYNES C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE[J]. *Lupus*, 2015, 24(1):10-17.
- [26] DIAS SS, RODRIGUEZ-GARCIA V, NGUYEN H, et al. Longer duration of B cell depletion is associated with better outcome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(10):1876-1881.
- [27] VITAL EM, WITTMANN M, EDWARD S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6):1586-1591.
- [28] HUI-YUEN JS, REDDY A, TAYLOR J, et al. Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(12):2288-2295.
- [29] ISENBERG D, GORDON C, LICU D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11):2006-2015.
- [30] FURIE RA, LEON G, THOMAS M, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(9):1667-1675.
- [31] ALEXANDER T, SARFERT R, KLOTSCHKE J, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1474-1478.

(收稿日期:2016-10-09, 修回日期:2016-11-02)