

DOI: 10.12037/YXQY.2022.08-05

达标治疗 改善预后——系统性红斑狼疮诊治进展

李娟¹, 张卓莉² (1. 海南医学院第一附属医院 风湿免疫科, 海南海口 570100; 2. 北京大学第一医院 风湿免疫科, 北京 100034)

【摘要】 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种慢性自身免疫性疾病, 好发于育龄期女性, 临床异质性大, 可以有皮肤黏膜、肌肉骨骼、肾脏、肺脏、心血管系统、神经精神系统、血液系统等病变。近些年国内外在 SLE 的分类标准、病情评估及治疗等方面的研究取得了较多进展, 为临床医生更好地管理患者、改善患者预后带来了更多证据性强的指导。本文将对近年来在 SLE 诊断及治疗方面的进展进行总结和阐述。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 早期诊断; 达标治疗策略; 药物进展

Treat-to-Target strategies to improve prognosis-advances in the management of systemic lupus erythematosus

Li Juan¹, Zhang Zhuoli² (1. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, Hainan, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Corresponding author: Zhang Zhuoli, E-mail: zhuoli.zhang@126.com

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that occurs mostly in women of childbearing age. SLE has large clinical heterogeneity with skin, mucous, kidney, lung, musculoskeletal, cardiovascular, neuropsychiatric, as well as hematological system involvement. In recent years, great progresses have been achieved in early diagnosis, disease assessment and treatment. These have also brought some new evidence-based guidance, which helps clinicians to improve patients management and prognosis improvement of SLE. In this review, we will summarize the recent progresses in the diagnosis and treatment of SLE.

【Keywords】 Systemic lupus erythematosus; Early diagnosis; Treat-to-target strategies; Drug development

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是典型的自身免疫性疾病, 特征是多系统、多器官受累及血清中有多种自身抗体。SLE 的临床表现轻重不一, 可以是皮肤黏膜病变, 也可以出现重型危及生命的血液系统、肾脏、肺脏、心血管系统的病变。随着对 SLE 的认识及治疗方式的快速进展, SLE 患者的预后有了较大的改观, 10 年生存率从 20 世纪 50 年代的 63.2% 上升到 2000 年的 91.4%^[1], 我国近 10 年内最新数据为 95%^[2]。其中肾脏及神经精神系统受累是显著影响预后的因素, 起病时高龄、感染、溶血性贫血、血小板减少及肺动脉高压等均是预后不良的危险因素。尽管 SLE 患者的 10 年生存率有显著提高,

但标准化死亡率仍比普通人群高 2~3 倍^[3], 其全因和特定原因死亡率一直显著高于普通人群^[4]。近年来有关 SLE 的分类标准、达标治疗理念都有很大发展, 不断有新药上市, 另外新的管理指南、专家共识或推荐等都为 SLE 的治疗带来了突破性的进步。

1 SLE 新的分类标准

诊断 SLE 既往多采用美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 1997 年分类标准 (ACR 1997)^[5] 或者 2012 年系统性狼疮国际协助组 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) 标准 (SLICC-2012)^[6]。其中 ACR 1997 诊断 SLE 的敏感性和特异性分别

为95%和85%。SLICC标准分为临床标准11条和免疫学标准6条,满足其中4条标准,包括至少一条临床标准和一条免疫学标准,可分类为SLE,临床和免疫学标准是累积的,无需同时符合,修订后的版本提高了诊断的敏感性。

2019年欧洲抗风湿联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)联合ACR发布了新的SLE分类标准(EULAR/ACR 2019)^[7]。该标准采用评分系统,共含有22条不同权重的标准,分为7个临床领域和3个免疫学领域。入组标准为抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)阳性(HEp-2细胞免疫荧光法 $\geq 1:80$),若患者的权重积分 ≥ 10 分,则可分类为SLE。在一项使用早期(发病中位时间48个月)SLE队列的研究中,对比了ACR 1997、SLICC-2012和EULAR/ACR 2019分类标准的敏感性和特异性,结果发现这3种分类标准的敏感性分别是85.7%、91.3%和88.6%,特异性分别是93.0%、93.8%和97.3%。SLICC-2012和EULAR/ACR 2019分类标准的敏感性高于ACR 1997, EULAR/ACR 2019标准对于早期SLE患者的特异性较高。在没有被分类的患者中,有43.3%~60%的患者不列颠群岛狼疮评估小组(British Isles Lupus Assessment Group, BILAG)评分为中/重度表现^[8]。这提示我们在临床中对一些重要脏器病变的患者要鉴别有无SLE。在一项随访10年的SLE队列中,研究者对比了这3种分类标准对脏器损伤和死亡率的预测能力,结果发现EULAR/ACR 2019分类标准与肾脏损伤及SLICC/ACR损伤指数(SLICC/ACR damage index, SDI)评分显著相关,在非诊断性自身抗体阴性的患者中EULAR/ACR 2019评分越高预示脏器损伤比例越高^[9]。提示对于EULAR/ACR 2019分类标准中总分较高的患者,要警惕疾病进展严重的可能。

2 SLE治疗策略及新药研究进展

2.1 SLE治疗策略进展 SLE的治疗原则是早期、个体化治疗,最大限度地延缓疾病进展,降低脏器损害,改善预后^[10]。SLE治疗目标是达到缓解或低疾病活动度,预防和减少复发,尽可能减少疾病的并发症或死亡率,尽可能减少药物的

毒副作用,实现长期缓解^[11]。为了实现这些目标,学术界近年来提出了达标治疗(Treat to target)这一理念^[12]。

《2019年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》^[11](简称2019 EULAR指南)对SLE疾病完全缓解的定义是系统性红斑狼疮疾病活动度指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)为0,停用糖皮质激素(简称激素)及免疫抑制剂,可以使用抗疟药。其实这一目标较难实现,常见的是临床缓解而血清学活动,低疾病活动度更加现实。研究显示低疾病活动度在减少器官累积损害、预防复发等方面与缓解相当^[13,14]。此外,狼疮国际协作组也提出了SLE缓解的定义(definitions of remission in SLE, DORIS)^[15],分为带药缓解和停药缓解。二者的相同点是SLEDAI临床项目为0分、医生整体评估(Physician's Global Assessment, PGA) ≤ 0.5 、BILAG-2004评分为D/E(各系统的病情由重到轻分为A~E 5个等级)、欧洲共识狼疮活动测量(European Consensus Lupus Activity Measurements, ECLAM)评分为0、均可使用抗疟药。停药缓解要求停用激素及任何免疫抑制剂,而带药缓解要求泼尼松 $\leq 5\text{mg/d}$,允许稳定剂量且耐受良好的免疫抑制剂。

2019 EULAR指南对SLE低疾病活动度的定义是SLEDAI ≤ 4 、PGA ≤ 1 、泼尼松 $\leq 7.5\text{mg/d}$ 、免疫抑制剂剂量稳定,可使用抗疟药。此外,目前广泛认同和接受的标准还有由亚太狼疮协作组(Asia-Pacific Lupus Collaboration, APLC)提出的狼疮低疾病活动状态(lupus low disease activity state, LLDAS)^[15]。LLDAS的定义包括:SLEDAI-2000 ≤ 4 且主要脏器(肾脏、中枢神经系统、心肺、血管炎)无活动性表现、无溶血性贫血及胃肠受累;无新发狼疮活动性表现;PGA ≤ 1 ;泼尼松剂量 $\leq 7.5\text{mg/d}$;稳定剂量的免疫抑制剂及生物制剂^[16]。研究表明基线时合并抗磷脂综合征或狼疮抗凝物阳性的SLE患者,达到LLDAS或DORIS缓解需要更长的时间^[17],在重型活动性狼疮患者诱导治疗的12个月内,越快达到LLDAS者,激素的累积剂量越低^[18]。

2019 EULAR 指南中对狼疮肾炎的治疗目标也做出了具体的定义,包括部分缓解和完全缓解,二者均要求血肌酐的升高不超过基线的10%。部分缓解指尿蛋白较基线下降 $>50\%$ 且 $<3.5\text{g}/24\text{h}$,完全缓解指尿蛋白 $<0.5\text{g}/24\text{h}$,达到完全缓解所需要的时间较部分缓解更长,研究表明达到缓解的时间越短患者长期肾功能状态的维持越好。

2.2 SLE 治疗药物方面的进展

2.2.1 传统药物治疗 SLE 的新认识及合理使用

治疗 SLE 的传统药物有激素、抗疟药羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)及免疫抑制剂,后者包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、环磷酰胺、钙调蛋白酶抑制剂等。免疫抑制剂的使用可以减少激素的累积使用量及预防疾病复发,控制疾病活动及提高临床缓解率。HCQ 疗效不佳(单药或与激素联合)或泼尼松不能减量至 $7.5\text{mg}/\text{d}$ 时,可加用免疫抑制剂。若有脏器损伤,在初始治疗时即加用免疫抑制剂。环磷酰胺可作为严重危及脏器功能或危及生命的 SLE 的初始治疗或作为其他免疫抑制剂无效的挽救治疗。除上述治疗以外,还要关注并治疗相关的并发症,包括心血管疾病、感染、骨质疏松、卵巢早衰、癌症等。建议患者保持健康的生活方式、适度运动、避免日晒、戒烟等。

目前共识认为激素的应用剂量及途径取决于脏器损伤种类及严重程度,应采用控制疾病所需的最低剂量。SLE 轻度活动者,在 HCQ 或非甾体抗炎药疗效不佳时,可考虑使用小剂量激素(泼尼松 $\leq 10\text{mg}/\text{d}$);对中等活动的 SLE 患者,可使用泼尼松 $0.5\sim 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 联合免疫抑制剂治疗;SLE 重度活动者,使用大剂量激素[泼尼松 $\geq 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]联合免疫抑制剂治疗,病情稳定后逐渐减量激素;狼疮危象者,可使用甲泼尼龙冲击联合免疫抑制剂治疗。病情长期稳定者,可逐渐减停激素。

对无禁忌的 SLE 患者,推荐长期使用 HCQ 作为基础治疗,建议每日最大剂量为 400mg 。在基线、用药第5年及以后每年进行眼底筛查。对于发生视网膜病变高风险患者建议每年进行眼科

检查。

SLE 皮肤受累的一线用药有:外用药(激素、钙调蛋白酶抑制剂)、抗疟药和/或全身应用激素。对疗效不佳或大剂量激素依赖者,可加用甲氨蝶呤、MMF。SLE 相关重度血小板减少($<30\times 10^9/\text{L}$)一线治疗有中/大剂量激素和/或静脉免疫球蛋白,免疫抑制剂可选择 MMF 或环孢素,环孢素的骨髓抑制风险最小。

如存在狼疮性肾炎,建议完善肾脏穿刺可以指导药物选择、优化治疗方案。I 型或 II 型狼疮肾炎患者,如果尿蛋白水平较低,建议根据肾外表现来选择免疫抑制剂;如果出现肾病综合征,可以按照肾脏微小病变来治疗,维持治疗考虑低剂量激素联合免疫抑制剂。对于活动性 III 型或 IV 型,伴或不伴膜性肾病者,推荐诱导期治疗使用激素联合环磷酰胺或 MMF;对于合并肾病水平蛋白尿的患者,可使用多靶点方案,即激素+MMF+钙调蛋白酶抑制剂(他克莫司或环孢素),维持期治疗尽量减少激素,免疫抑制剂优选 MMF 或硫唑嘌呤。免疫抑制剂需要更长时间维持治疗,建议在狼疮肾炎完全缓解后维持 $3\sim 5$ 年。对于中国 SLE 患者,使用 MMF 的诱导剂量为 $1.5\sim 3.0\text{g}/\text{d}$,维持剂量为 $0.5\sim 1.5\text{g}/\text{d}$ 。对于单纯 V 型狼疮肾炎患者,激素剂量往往更低,联合 MMF 或同时他克莫司,使用肾素血管紧张素抑制剂。

2.2.2 SLE 新型治疗药物进展

血清中多种自身抗体阳性是 SLE 的重要特征,尽管 SLE 的病因尚未明确,但是已知 B 细胞的异常激活在其发生发展中起重要的作用,因此,靶向 B 细胞的利妥昔单抗、贝利尤单抗、泰它西普目前成为 SLE 治疗的主要生物制剂。

B 细胞活化因子(B cell activating factor of the TNF family, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)是 B 细胞分化、成熟的关键因子。贝利尤单抗是以 BAFF 为靶点的人源化单克隆抗体,目前已在欧美及中国等多个国家获批用于 SLE 的治疗。2019 EULAR 指南推荐对于伴有肾外受累的 SLE 患者,给予标准治疗方案(激素+羟氯喹+/-免疫抑制剂)控制不佳(持续活动或频繁复发)或泼尼松无法减量

至 $\leq 7.5\text{mg/d}$ 时,可考虑联合贝利尤单抗治疗。此外,高疾病活动度(SLEDAI >10)、泼尼松 $>7.5\text{mg/d}$ 、血清学活动(低C3/C4、高抗dsDNA抗体)患者对贝利尤单抗反应较好,皮肤、肌肉骨骼受累、肾炎和血清学活动的患者治疗反应最佳。针对亚洲SLE人群的III期临床试验显示:贝利尤单抗治疗组的狼疮应答指数(SLE response index 4, SRI-4)显著高于安慰剂组,且严重复发的风险降低达50%,对于基线服用泼尼松 $>7.5\text{mg/d}$ 的SLE患者,贝利尤单抗可显著降低对糖皮质激素的依赖^[19]。2021年改善全球肾脏病预后组织(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南推荐:狼疮肾炎的常规治疗中,可在标准治疗的基础上加用贝利尤单抗。

泰它西普是我国自主研发的靶向BAFF和APRIL的融合蛋白,IIb期研究结果显示:泰它西普治疗组的SRI-4应答率显著高于安慰剂组,且严重复发的风险降低达56%,因此已经在我国获批用于SLE的治疗^[20,21]。一项5~18岁儿童难治性SLE的自身对照研究显示:泰它西普联合标准治疗可显著提高狼疮应答指数SRI-4,可降低激素使用剂量,对狼疮肾炎也有效^[22]。

利妥昔单抗是一种靶向CD20的单克隆抗体,虽然在针对非肾脏受累SLE患者的EXPLOREER和狼疮肾炎患者的LUNAR研究中均未达到其主要终点,但在重症难治性SLE患者中临床仍然使用。2019EULAR指南及2020中国SLE诊治指南^[10]均建议对于难治性SLE相关重度血小板减少患者可选择利妥昔单抗治疗。2021KDIGO指南的临床实践要点提出:对于持续活动或多次复发的狼疮肾炎患者,可以考虑利妥昔单抗治疗^[24]。

此外,2021年9月I型干扰素受体单克隆抗体Anifrolumab在美国获批用于正在接受标准治疗的成人中重度SLE患者^[23],目前正在我国临床观察中,未来有望为SLE患者的治疗带来更多选择。

3 全球不断推出有关SLE的管理指南、共识和诊疗规范

2008年EULAR首次推出了SLE管理指南,2010年中华医学会风湿病学分会发布了《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》,2012年KDIGO发布

了肾小球疾病(包括狼疮肾炎)的管理规范。这些指南得到普遍认可和接受,对临床诊治起到了很大的指导作用。

随着全球对SLE研究的不断深入,高质量治疗策略的研究结果及新型药物的不断出现,三大影响力较高的学术组织或机构再次对之前的管理规范进行更新:《2019年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》^[11]《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[10]《KDIGO 2021肾小球疾病管理指南》^[24]。此外,2019年中国狼疮肾炎诊断和治疗编写组发布了《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》^[25],2021年中华医学会风湿病学分会又颁布了SLE诊疗规范。这些SLE管理规范、推荐和指南的发布为医生的临床实践提供了更好指导,对进一步改善SLE患者的预后具有重要的推动作用。

4 小结

近年来全球多项有关SLE诊断、治疗策略及新药开发的高质量研究,推动了权威机构相继发布或者更新SLE的诊治管理指南,尤其是结合中国患者特点做出的一些有别于国外的指南,为我国风湿免疫科医生更好地管理狼疮患者指明了方向。SLE是一种高度异质性疾病,需要临床医生根据患者的实际情况制定个体化方案,尽早实现低疾病活动度,甚至缓解,密切随访,防止复发,以达到维持长期缓解的目的。新型生物制剂的出现为SLE治疗带来了新的选择和希望。

参考文献

- [1] MU L, HAO Y, FAN Y, et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2018, 27 (10): 1742-1752.
- [2] MAK A, CHEUNG MW, CHIEW HJ, et al. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus; meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 41 (6): 830-839.
- [3] JORGE AM, LU N, ZHANG Y, et al. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus; a general population-based study (1999-2014) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (2): 337-344.
- [4] BULTINK I, DE VRIES F, VAN VOLLENHOVEN RF, et al. Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (1): 207-216.

- [5] HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40 (9): 1725.
- [6] PETRI M, ORBAI AM, ALARCON GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (8): 2677-2686.
- [7] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (9): 1151-1159.
- [8] ADAMICHOV C, NIKOLOPOULOS D, GENITSARIDI I, et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (2): 232-241.
- [9] CARNEIRO AC, RUIZ MM, FREITAS S, et al. Comparison of Three Classification Criteria Sets for Systemic Lupus Erythematosus: A Study Looking at Links to Outcome and Mortality [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72 (11): 1611-1614.
- [10] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (3): 172-185.
- [11] FANOURIKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (6): 736-745.
- [12] VAN VOLLENHOVEN RF, MOSCA M, BERTSIAS G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (6): 958-967.
- [13] PETRI M, MAGDER LS. Comparison of Remission and Lupus Low Disease Activity State in Damage Prevention in a United States Systemic Lupus Erythematosus Cohort [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (11): 1790-1795.
- [14] ZEN M, IACCARINO L, GATTO M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (1): 104-110.
- [15] VAN VOLLENHOVEN R, VOSKUYL A, BERTSIAS G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (3): 554-561.
- [16] FRANKLYN K, LAU CS, NAVARRA SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (9): 1615-1621.
- [17] GAO D, HAO Y, MU L, et al. Frequencies and predictors of the Lupus Low Disease Activity State and remission in treatment-naïve patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (11): 3400-3407.
- [18] KIKUCHI J, HANAOKA H, SAITO S, et al. Lupus low disease activity state within 12 months is associated with favourable outcomes in severely active systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022.
- [19] ZHANG F, BAE SC, BASS D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (3): 355-363.
- [20] SHI F, XUE R, ZHOU X, et al. Telitacicept as a BlyS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43 (6): 666-673.
- [21] FAN Y, GAO D, ZHANG Z. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2022, 58 (1): 23-32.
- [22] SUN L, SHEN Q, GONG Y, et al. Safety and efficacy of telitacicept in refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A self-controlled before-after trial [J]. *Lupus*, 2022; 508135084.
- [23] DEEKS ED. Anifrolumab: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81 (15): 1795-1802.
- [24] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100 (4S): S1-S276.
- [25] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (44): 3441-3455.

收稿日期: 2022-06-04

本文编辑: 高超