

风湿免疫疾病(系统性红斑狼疮)超药品说明书用药专家共识

(广东省药学会风湿免疫用药专家委员会)

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,我国患病率为30.13~70.41/10万,以20~40 a的育龄女性多见。该病以血清中出现抗核抗体为代表的多种自身抗体及多系统、多器官受累为主要特征,具有极高的异质性,临床表现多样,预后差异较大。目前SLE可通过综合评估疾病活动性及脏器受损情况,制定个体化、合理的治疗方案,可使大多数病人达到病情缓解。

临床上治疗SLE的常用药物包括糖皮质激素(简称激素)、免疫抑制剂、丙种球蛋白和生物制剂。目前国内常用的免疫抑制剂主要包括环磷酰胺(CTX)、吗替麦考酚酯(MMF)、硫唑嘌呤、环孢素(CsA)、他克莫司(FK506)、甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特(LEF)、雷公藤以及抗疟药、沙利度胺、达那唑等,其中抗疟药中的氯喹因副作用大,国内已极少用于临床治疗SLE。生物制剂包括利妥昔单抗、贝利单抗(Belimumab, anti-BAFF)。

本文总结了国内临床常用的治疗SLE药物的药品说明书外用法,其中泼尼松龙片及国外指南提到的贝利单抗均尚未在国内上市,故未纳入本文的讨论中。

1 SFDA已批准的说明书含有SLE适应证的药品

国内说明书含有SLE适应证的药品见表1。需要注意的是,不同药物狼疮适应证的内涵不同。例如环孢素、来氟米特仅有狼疮性肾炎(Lupus Nephritis, LN)的适应证而无SLE适应证。美国Thomson Healthcare MICROMEDEX数据库仅推荐环孢素治疗LN,而无用于治疗SLE其他表现的依据及其等级。2010年国内SLE诊断及治疗指南^[1]指出由于环孢素无明显骨髓抑制作用,常用于SLE合并血小板减少性紫癜的治疗。另外,并非所有相同成分的药品都有类似的狼疮适应证,如进口CTX针剂安道生(Endoxan)说明书有SLE适应证,国产注射用CTX的说明书无SLE适应证;成分同为环孢素的强盛、新赛斯平(口服溶液)有LN适应证,而新山地明、环孢素胶囊和新赛斯平(胶囊)的说明书

则无LN适应证;成分同为来氟米特的爱若华有LN适应证,而关平、妥抒的说明书则无LN适应证。

表1 国内说明书有SLE适应证的药品

类型	成分(化学名)	有SLE适应证的药品(别名)	无SLE适应证的药品(别名)
1 糖皮质激素	醋酸可的松	醋酸可的松片	
	醋酸泼尼松	醋酸泼尼松片、强的松	
	泼尼松龙	氢化泼尼松注射液 [△] 、赖德 [△] 利君 [△] 、强的松龙 ^{*△}	
	甲基泼尼松龙	美卓乐、尤金、甲强龙、米乐松	
	曲安奈德 [*]	痛息通、康宁克通-A [△]	醋酸曲安奈德注射液
	地塞米松	地塞米松磷酸钠注射液 [△] 、地塞米松钠注射液 [△] 、息洛安 [△]	利美达松
	倍他米松	得宝松 ^{*△}	川欣
2 免疫抑制剂	硫唑嘌呤	依木兰、硫唑嘌呤片	
	环磷酰胺	安道生	注射用环磷酰胺
	环孢素	强盛 [§] 、新赛斯平(口服溶液) [§]	新山地明、环孢素胶囊
新赛斯平(胶囊)	来氟米特	爱若华 [§]	关平、妥抒
3 抗疟药	羟氯喹	纷乐、赛能	
4 植物药	雷公藤	昆明山海棠片	雷公藤片、昆仙胶囊雷公藤多苷片 [§]
	达那唑	达那唑胶囊	

注:^{*}仅限于肌注或关节腔注射,不能用于静脉注射;[△]适应证为红斑狼疮;[▲]适应证为盘状红斑狼疮、播散性红斑狼疮;[§]适应证为盘状红斑;仅有LN适应证;[§]植物药成分复杂,各种制剂成分、作用和副作用均可能不一样,使用时应予以考虑。

2 国内说明书外用法治疗 SLE 的药物

目前国内治疗 SLE 属于说明书外用法的风湿免疫科药品主要有地塞米松片、口服 CTX、MMF、MTX、LEF、FK506、沙利度胺、苯丁酸氮芥、长春新碱以及利妥昔单抗等(表 2)。

2.1 地塞米松

激素是 SLE 治疗的基础,其剂量依据患者病情的轻重程度而异^[1]:①对于轻度活动的患者,通常选用小剂量激素(泼尼松 $\leq 10 \text{ mg/d}$ 或其它等效剂量的激素);②对于中度活动的患者,选择个体化激素治疗,通常泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或其它等效剂量的激素,需联用免疫抑制剂;③对于重度活动的患者,激素的标准剂量是泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或其它等效剂量的激素,病情稳定后 2 周或疗程 8 周内开始减量,需联用免疫抑制剂;④对于狼疮危象,通常需大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗,即 $500 \sim 1\,000 \text{ mg/d}$,采用静脉缓慢滴注的方式,连续 3 d 为一个疗程,疗程间隔期 5 ~ 30 d,疗程和间隔长短视具体病情而定,间隔期和冲击后继治疗按照重度活动的激素使用原则。2012 年美国风湿病学会年会(ACR)关于 LN 的诊疗指南^[2]推荐 III 型/IV 型 LN 患者诱导期治疗起始即可使用甲基泼尼松龙冲击治疗 3 d(C 级证据),其后续以 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 再逐渐减量(同重度活动)。该指南还指出由于不同 LN 患者之间肾炎和肾外表现变异较大,目前尚无足够证据用于推荐激素减量计划。目前 SLE 激素减量可参考国内指南^[1],即初以每 1 ~ 2 周减 10% 的速度缓慢减量,减至泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后,减药速度按病情适当调慢,如病情允许,维持治疗剂量应 $< 10 \text{ mg/d}$ 的泼尼松或其它等效剂量的激素。为规范管理中到高剂量激素(相当于 $7.5 \sim 100 \text{ mg}$ 泼尼松或其它等效剂量的激素)治疗风湿免疫病及降低常见不良反应的发生率,2013 年欧洲抗风湿联盟(EULAR)基于临床证据及专家共识提出了治疗风湿免疫病的 9 项推荐,分为教育与预防、剂量/风险效益评估和监测三部分^[3]。9 项推荐包括:①向患者(包括其家人、看护者、医疗保健专业人员)解释中/高剂量激素的治疗目的及潜在风险;②采取措施降低激素治疗的潜在风险,包括饮食、规律运动和适当的伤口护理;③糖皮质激素诱导骨质疏松症(GIOP)的高危人群或患者应得到适当的防治;④患者(包括其家人、看护者、医疗保健专业人员)应被告知如何防治激素引起的下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制;⑤向全科医生提供优质的资源,以提升对接受中/高剂量激素治疗的患者的临床管理;⑥开始中/高剂量激素治疗前,需评估那些易引起不良事件的合并

症,包括糖尿病、葡萄糖耐量异常、心血管疾病、消化性溃疡、反复感染、免疫功能受抑、青光眼(或存在危险因素)以及骨质疏松等。存在上述合并症的患者需严格进行风险-效益评估;⑦选择合适的起始剂量以达到治疗反应,注意剂量不足的风险;⑧激素维持治疗需定期随访,综合考虑治疗反应、剂量不足的风险以及不良反应来调整剂量;⑨所有患者都应监测有临床意义的不良反应。治疗医生应注意糖尿病、高血压、体重增加、感染、骨质疏松性骨折、骨坏死、肌病、眼睛问题、皮肤问题以及神经心理学不良反应等^[3]。

目前有国内 SLE 适应证的口服激素包括醋酸可的松、醋酸泼尼松和甲基泼尼松龙,静脉用激素包括甲基泼尼松龙注射液和地塞米松注射液。醋酸泼尼松龙注射液、曲安奈德注射液和复方倍他米松注射液虽有国内红斑狼疮的适应证,但其用法仅限于肌注或关节腔注射,不能用于静脉使用。地塞米松片国内说明书适应证为“主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。如结缔组织病,严重的支气管哮喘,皮炎等过敏性疾病,溃疡性结肠炎,急性白血病,恶性淋巴瘤等”,未专门列出 SLE(表 2)。由于地塞米松属于长效类激素,长期口服对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响较大,目前指南^[1]已不主张长期使用地塞米松等长效和超长效激素用于治疗 SLE。

2.2 免疫抑制剂

2.2.1 口服 CTX CTX 是治疗重症 SLE 的有效药物之一,尤其是在 LN 和血管炎的患者中,CTX 与激素联合治疗能有效地诱导疾病缓解,阻止和逆转病变的发展,改善远期预后。目前普遍采用的标准 CTX 冲击疗法^[1]是从经典的美国国立卫生研究院(NIH)方案演变而来的,即每次使用 CTX $0.5 \sim 1.0 \text{ g/m}^2$ 体表面积静脉滴注,每 3 ~ 4 周 1 次;多数患者 6 ~ 12 个月后病情缓解,其后每 3 个月 1 次,维持 1 ~ 2 年。2012 年 ACR 关于 LN 的诊疗指南^[2]推荐 CTX 作为 III 型/IV 型 LN 患者诱导期的一线免疫抑制剂之一,其用法除前述 CTX 冲击疗法外,还有低剂量 CTX 方案,即欧洲方案,每次静脉用 CTX 0.5 g ,每 2 周 1 次,共 6 次。2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)关于 LN 治疗的指南^[4]推荐的 III 型和 IV 型 LN 诱导治疗除前述 2 种静脉用 CTX 方案外,还增加了口服 CTX 方案,即 $1.0 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 150 mg/d),诱导缓解一般 2 ~ 4 个月。目前国内临床还有 CTX 0.2 g 隔天 1 次静脉注射的小剂量脉冲疗法。

进口 CTX 注射剂(安道生)说明书有 SLE 适应证,国产 CTX 注射剂的说明书无 SLE 适应证。口服的环磷酰胺片及复方环磷酰胺片(每片均含 CTX 成分 50

mg) 均无 SLE 适应证。CTX 有骨髓抑制的风险,使用前后建议监测血象,尤其白细胞。对于胃肠道反应明显者,可在 CTX 治疗前应用中枢止呕药物。CTX 治疗后建议多饮水,以加速 CTX 排泄及降低出血性膀胱炎的风险。不建议长期使用 CTX,主要由于其对性腺的抑制(尤其是女性卵巢功能衰竭)以及少见的远期致癌作用,应向患者告知风险。SLE 病情缓解后进入巩固维持治疗阶段,可改用其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、MMF 等维持治疗,预防复发。

2.2.2 MMF MMF 可抑制嘌呤从头合成途径,从而抑制淋巴细胞活化。MMF 是多个指南推荐的另一种可用于 III 型/IV 型 LN 患者诱导期治疗的一线免疫抑制剂^[2,4],也就是说,MMF 治疗 LN 的地位与 CTX 相当,也可用于经 CTX 治疗而病情未能缓解者。2012 年 ACR 关于 LN 的诊疗指南^[2]提到由于非裔和拉美裔的美国 LN 患者对静脉用 CTX 的反应较白人和亚裔人差^[5-7],因此建议非裔和拉美裔的美国 III 型/IV 型 LN 患者首选 MMF 作为诱导期治疗药物^[7];并且对于无增殖型病变的单纯 V 型 LN 伴肾病范围蛋白尿($>3 \text{ g}/24 \text{ h}$)患者,推荐使用激素(泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或其它等效剂量的激素)联合 MMF 诱导治疗(A 级证据)。与 CTX 不同的是,MMF 不仅可用于 LN 诱导缓解期,还可用于巩固治疗期^[2,4]。然而,值得注意的是,随着 MMF 剂量增加,感染的风险也随之增加,因此 ACR 指南特别指出,亚裔人 MMF 的剂量(建议每日 MMF 不超过 2 g)要低于非亚裔人(建议每日不超过 3 g ,C 级证据)^[2]。另外 2008 年 EULAR 关于 SLE 治疗推荐^[8]对于治疗无反应或激素不能减至较低维持量的 SLE 患者,MMF 是可选用的免疫抑制剂之一^[8]。

目前国内外使用 MMF 治疗 SLE 属于说明书外用法,而美国 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库仅推荐 MMF 治疗 LN,而无用于治疗 SLE 其他表现的依据及其等级。国内 MMF 的药品包括骁悉、顺友、赛可平、扶异、吗替麦考酚酯分散片等,常用剂量为 $1 \sim 2 \text{ g}/\text{d}$,分 2 次口服^[2]。MMF 常见的副作用包括消化道症状、血液系统损害和感染。消化道症状主要是与剂量有关的恶心、呕吐、腹泻,多呈自限性,停药后可恢复;严重者可出现胰腺炎和出血性胃炎。血液系统损害常表现为贫血和白细胞减少,其中贫血常发生于 MMF 治疗后 30 d 内,通常在 1 周后缓解;白细胞减少一般出现在治疗后 30 ~ 180 d,但多无临床意义。常见感染包括尿路感染、系统感染、巨细胞病毒感染、疱疹病毒感染等,个别患者可能发生严重的威胁生命的感染。

2.2.3 MTX 2008 年 EULAR 推荐^[8]对于治疗无反应或激素不能减至较低维持量的 SLE 患者,MTX 也是可选

用的免疫抑制剂之一。2010 年国内指南^[1]指出,对于轻度活动的 SLE 患者使用 MTX 需权衡利弊;对于中度活动的 SLE 患者,MTX 推荐剂量为 $7.5 \sim 15 \text{ mg}/\text{周}$,主要用于关节炎、肌炎、浆膜炎和皮肤损害为主者。MTX 可口服或注射给药。目前国内注射用 MTX 可用于静脉注射、肌肉注射、鞘内注射等,国外说明书尚有皮下注射的用法。皮下注射 MTX 生物利用度高而副作用更低^[9]。目前 SFDA 及 FDA 均未批准 MTX 用于治疗 SLE, Thomson 有效性级别 ClassIIa,推荐级别 ClassIIIb,证据强度 B 级(表 2)。MTX 常见的副作用包括胃肠道反应、口腔粘膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制,偶见 MTX 所致的肺炎和肺纤维化。

2.2.4 FK506 FK506 是比 CsA 有效 $10 \sim 100$ 倍的神经营调蛋白抑制剂,对传统治疗效果不佳的增殖型狼疮肾炎和狼疮膜性肾病有效。2012 年 KDIGO 关于 LN 治疗指南^[4]提出激素联合 FK506 和 MMF 多靶点治疗可作为备选的 LN 起始治疗方案,但证据十分有限。有前瞻性试验^[10]显示 FK506 诱导 LN 完全或部分缓解的疗效(≥ 6 个月)与 CTX 冲击疗法相当。FK506 治疗 SLE 属于说明书外用法,且美国 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库亦未查到 FK506 治疗 SLE 的依据及其等级。国内 FK506 药品为普乐可复,常用剂量为 $3 \sim 6 \text{ mg}/\text{d}$ 。FK506 可能导致剂量相关的可逆性中毒性肾损害和血压升高,但发生率低于 CsA,其他有报导的不良反应包括儿童心肌病、焦虑、抽搐、谵妄和震颤、糖尿病以及高脂血症。

2.2.5 沙利度胺 沙利度胺能够抑制炎症细胞的趋化和吞噬作用,抑制 TNF- α 、IL-8 和 IL-12 等细胞因子的表达,稳定溶酶体膜,阻止中性粒细胞释放过氧化物,具有免疫抑制、抗炎、抑制血管生成等作用。2010 年国内指南^[1]推荐沙利度胺可用于对抗疟药不敏感的顽固性皮损。临床已证实沙利度胺可有效治疗包括皮肤型红斑狼疮在内的多种伴潜在自身免疫发病机制的炎症性皮损^[11]。国内沙利度胺的商品名有反应停、爱然等,常用量为 $50 \sim 100 \text{ mg}/\text{d}$ 。常见不良反应包括困倦、头晕、便秘、外周神经病变等,其中外周神经病变可能不可逆,一旦出现必须停药。该药有严重的致畸作用,故对育龄患者,无论女性还是男性,使用时均须避孕,停药 3 ~ 6 个月方可计划怀孕。

2.2.6 苯丁酸氮芥 苯丁酸氮芥为芳香族氮芥衍生物,属烷化剂,可破坏细胞 DNA 的复制。有文献报道在无对照的临床试验中观察到糖皮质激素联合苯丁酸氮芥对难治性 V 型狼疮肾炎有效^[12]。国内苯丁酸氮芥的商品名为留可然,常用量为 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 8 ~ 12 周。常见不良反应有骨髓抑制、恶心、呕吐、血管神经水

肿、癫痫、运动紊乱、肝功能损伤、不育等。苯丁酸氮芥治疗狼疮性肾炎属于说明书外用法,且美国 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库亦未查到相应的依据及其等级,国内外指南均未将其列入常规治疗方案,应在无替代方案时方予以考虑,并向患者告知风险,征得知情同意。

2.2.7 长春新碱 长春新碱可抑制微管蛋白的聚合而影响纺锤体微管的形成,使有丝分裂停止于中期,还可干扰蛋白质代谢及抑制 RNA 多聚酶的活力,并抑制细胞膜类脂质的合成和氨基酸在细胞膜上的转运。有文献报道激素联合长春新碱治疗 SLE 合并重症血小板减少有效率 62%^[13]。常用量为 $0.03 \sim 1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{w}^{-1}$ 静注,最大剂量 2 mg 4 周 1 疗程。常见不良反应包括神经系统毒性,累及外周神经、内脏神经系统、脑神经;骨髓抑制、消化道反应较轻,局部组织刺激及脱发等。长春新碱治疗 SLE 合并血小板减少属于说明书外用法,且美国 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库亦未查到相应的依据及其等级,国内外指南均未将其列入常规治疗方案,应在无替代方案时方予以考虑,并向患者告知风险,征得知情同意。

2.3 丙种球蛋白

静脉注射大剂量免疫球蛋白 (IVIG) 不仅对 SLE 本

身具有免疫治疗作用,还具有非特异性抗感染作用,对于使用大剂量免疫抑制剂的患者有一定防治感染的作用。2010 年国内指南^[1]将 IVIG 作为重度活动型狼疮的治疗药物之一,尤其对重症血小板减少性紫癜有效,剂量为 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,连续 3~5 d 为 1 个疗程。

2.4 利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种抗 CD20 的嵌合人/鼠单克隆抗体,能清除 B 细胞,使多数患者出现至少持续 4~12 月的外周血 B 淋巴细胞减少,但其治疗效果并不完全与 B 细胞清除相关。2012 年 ACR 指南^[2]建议,在诱导治疗 6 个月后肾炎未得到改善甚至恶化的 LN 患者,或 CTX 和 MMF 治疗均失败的患者,可考虑使用利妥昔单抗。已有一些非对照性试验中被用于常规治疗无法达到病情缓解的多种 SLE 表现(肾、中枢神经系统、血细胞减少、浆膜炎、抗磷脂抗体综合征)。诱导缓解的治疗方案为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 体表面积,静注,每周 1 次,共 4 周;或 1000 mg ,静注 2 周后重复 1 次^[14]。其常见不良反应包括发热、寒战、头痛、乏力、皮疹、恶心、呕吐、喉头水肿、低血压等,常于首次用药后 30~120 min 内出现,缓慢输注或暂停输注可缓解。严重不良反应少见,少数患者可于首次输注时出现原有心绞痛或心衰加重。

表 2 国内药品说明书外用法用于治疗 SLE 的药品^{*}

药品名称	国内已批准的适应证	规格	用法用量	依据及其等级 ^{**} (国外说明书、Thomson 有效性、推荐级别和证据强度)
醋酸地塞米松片	主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。如结缔组织病,严重的支气管哮喘,皮炎等过敏性疾病,溃疡性结肠炎,急性白血病,恶性淋巴瘤等。此外,本药还用于某些肾上腺皮质疾病的诊断-地塞米松抑制试验。	0.75 mg/片	参照泼尼松的用量 (0.75 mg 地塞米松相当于 5 mg 泼尼松)	美国 FDA 已批准地塞米松片用于治疗成人、儿童原发性或红斑狼疮导致的肾病综合征(非尿毒症期)。成人: Thomson 有效性级别 Class IIa,推荐级别 Class IIa,证据强度 Category B; 儿童: Thomson 有效性级别 Class IIb,推荐级别 Class IIb,证据强度 Category B。
环磷酰胺片/复方环磷酰胺片	适用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、淋巴细胞白血病、神经母细胞瘤、卵巢癌、乳腺癌以及各种肉瘤及肺癌等。	每片含环磷酰胺 50 mg	CTX 成分 $1.0 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 $150 \text{ mg}/\text{d}$)	美国 FDA 未批准 CTX 用于治疗成人 SLE。Thomson 有效性级别 Class IIa,推荐级别 Class IIb,证据强度 Category B。
吗替麦考酚酯	适用于接受同种异体肾脏或肝脏移植的患者中预防器官的排斥反应。	片剂: $0.5 \text{ g}/\text{片}$; 分散片: $0.25 \text{ g}/\text{片}$; 胶囊: $0.25 \text{ g}/\text{粒}$	$1 \sim 2 \text{ g}/\text{d}$, 分 2 次口服	美国 FDA 未批准 MMF 用于治疗成人、儿童 LN。成人: Thomson 有效性级别 Class IIa,推荐级别 Class IIa,证据强度 Category B; 儿童: Thomson 有效性级别 Class IIa,推荐级别 Class IIa,证据强度 Category B。

续表 2

甲氨蝶呤片/注射用甲氨蝶呤/甲氨蝶呤注射液	各型急性白血病 特别是急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和蕈样肉芽肿、多发性骨髓瘤; 头颈部癌、肺癌、各种软组织肉瘤、银屑病; 乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、睾丸癌。	片剂: 2.5 mg/片; 注射用粉剂: 5 mg、0.1 g、1 g; 注射液: 5 mg/1 mL、10 mg/1 mL、50 mg/5 mL、0.5 g/5 mL、1 g/10 mL、5 g/50 mL	7.5 ~ 15 mg/周, 口服、皮下注射、静脉注射	美国 FDA 未批准 MTX 用于治疗成人 SLE。Thomson 有效性级别 Class II a, 推荐级别 Class II b, 证据强度 Category B。
他克莫司	预防肝脏或肾脏移植术后的移植排斥反应。治疗肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植排斥反应。	0.5 mg/粒	3 ~ 6 mg/d	美国 FDA 未批准他克莫司用于治疗 SLE。MICROMEDEX 数据库中无他克莫司用于治疗 SLE 的评价。
沙利度胺	用于控制瘤型麻风反应症。	25 mg/片	50 ~ 100 mg/d	美国 FDA 未批准沙利度胺用于治疗成人 LE。Thomson 有效性级别 Class II a, 推荐级别 Class II b, 证据强度 Category B。
苯丁酸氮芥	1. 霍奇金病 2. 非霍奇金淋巴瘤 3. 慢性淋巴细胞白血病	2 mg/片	0.1 ~ 0.2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 持续 8 ~ 12 周	美国 FDA 未批准苯丁酸氮芥用于治疗 SLE。MICROMEDEX 数据库中无苯丁酸氮芥用于治疗 SLE 的评价。
长春新碱	急性白血病、霍奇金病、恶性淋巴瘤, 也用于乳腺癌、支气管肺癌、软组织肉瘤、神经母细胞瘤	1 mg	0.03 ~ 1.4 mg · m ² · w ⁻¹ 静注, 最大剂量 2 mg	MICROMEDEX 数据库中无长春新碱用于治疗 SLE 的评价, 只有长春新碱用于治疗免疫性血小板减少性紫癜的评价, 且只有儿童, 没有成人。儿童: 有效性等级 Class II b, 推荐级别 Class II b, 证据强度 Category C。美国 FDA 未批准长春新碱用于治疗儿童免疫性血小板减少性紫癜。
免疫球蛋白	1. 原发性免疫球蛋白缺乏症, 如 X 连锁低免疫球蛋白血症, 常见变异性免疫缺陷病, 免疫球蛋白 G 亚型缺陷病等; 2. 继发性免疫球蛋白缺陷病, 如重症感染、新生儿败血症等; 3. 自身免疫性疾病, 如原发性血小板减少性紫癜、川崎病。	0.5 g/10 mL、1 g/20 mL、1.25 g/25 mL、2.5 g/50 mL、5 g/100 mL、10 g/200 mL; IgG 含量为 5%	0.4 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 连续 3 ~ 5 d 为 1 个疗程	美国 FDA 未批准免疫球蛋白用于治疗成人 SLE。Thomson 有效性级别 Class II b, 推荐级别 Class II b, 证据强度 Category B。
利妥昔单抗注射液	1. 复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤(国际工作分类 B、C 和 D 亚型的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤)的治疗; 2. 先前未经治疗的 CD20 阳性 III ~ IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤, 患者应与标准 CVP 化疗(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松) 8 个周期联合治疗; 3. CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(DLBCL) 应与标准 CHOP 化疗(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) 8 个周期联合治疗。	100 mg/10 mL 500 mg/50 mL	375 mg/m ² 体表面积 静注, 每周 1 次, 共 4 周; 或 1 000 mg 静注, 2 周后重复 1 次。	美国 FDA 未批准利妥昔单抗用于治疗不能耐受免疫抑制剂治疗或治疗效果欠佳的成人、儿童 SLE。成人: Thomson 有效性级别 Class II b, 推荐级别 Class II b, 证据强度 Category B; 儿童: Thomson 有效性级别 Class II a, 推荐级别 Class II b, 证据强度 Category B。附加描述: 根据开放性试验和回顾性研究的结果, 利妥昔单抗能减轻传统免疫抑制剂治疗失败或不耐受的成人和儿童 SLE 患者的疾病严重程度。

注: * 临床提供证据来源^[1,2,4,8]; ** 证据等级分级来自美国 Thomson Healthcare MICROMEDEX 数据库

附:关于依据等级的说明

已批准的适应证:指我国国家食品药品监督管理局(SFDA)已批准的,在该药品说明书中明确列举的适应证。

依据等级:指该“药品说明书之外的用法”的循证医学证据情况,主要包括国内的临床诊疗指南和国际循证医学证据 2 部分内容。对“说明书之外的用法”在临床使用中的有效性、是否推荐和证据等级等 3 方面信息进行了详细的描述。Thomson 有效性等级包括治疗有效、证据支持有效、有效性具有争议和治疗无效 4 个等级,有效性等级是依次减弱,具体含义见表 3。推荐等级包括推荐使用、大多数情况下推荐使用、在某些情况下推荐使用、不推荐使用和不明确 5 个等级,推荐等级是依次减弱,具体含义见表 4。证据等级:包括 A 类、B 类、C 类和没有证据 4 类,证据等级是依次减弱,具体含义见表 5。

表 3 有效性等级

等级	是否有效	含义
Class I	治疗有效 (Effective)	药物治疗方案对特定适应证的证据和(或)专家意见表明治疗有效
Class II a	证据支持有效 (Evidence Favors Efficacy)	药物治疗方案对特定适应证有效性证据和(或)专家意见存在分歧,但证据和(或)专家意见倾向有效
Class II b	有效性具有争议 (Evidence is Inconclusive)	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和(或)专家意见存在分歧,证据和(或)专家意见对其有效性存在争议
Class III	治疗无效 (Ineffective)	药物治疗方案对特定适应证的证据和(或)专家意见表明治疗无效

表 4 推荐等级

等级	是否推荐	含义
Class I	推荐(Recommended)	药物治疗方案已被证实有效,推荐使用
Class II a	大多数情况下推荐 (Recommended In Most)	药物治疗方案通常认为是有用的,在大多数情况下推荐使用
Class II b	在某些情况下推荐使用 (Recommended In Some)	药物治疗方案可能有效,在某些情况下推荐使用,但大多数情况下不推荐使用
Class III	在某些情况下推荐使用 (Not Recommended)	药物治疗方案没有效果,应避免使用
Class Indeterminate	不明确	

表 5 证据等级分类

等级	含义
Category A	证据基于以下证据:随机对照试验的荟萃分析;多个、设计良好、大规模的随机临床试验
Category B	证据基于以下证据:结论冲突的随机对照试验的荟萃分析;小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验;非随机研究
Category C	证据基于以下证据:专家意见或共识;个案报道或系列案例
No Evidence	没有证据

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-346.
- [2] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(6): 797-808.
- [3] Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(12): 1905-1913.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2: 139-274.
- [5] Dooley MA, Hogan S, Jennette C, et al. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans [J]. Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int, 1997, 51(4): 1188-1195.
- [6] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1103-1112.
- [7] Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(1): 128-140.
- [8] Bertolas G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(2): 195-205.

- [9] Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1549 – 1451.
- [10] Chen W, Tang X, Liu Q, *et al.* Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(2): 235 – 244.

- [11] Privette ED, Werth VP. Update on pathogenesis and treatment of CLE [J]. *Curr Opin Rheumatol*. 2013, 25(5): 584 – 590.
- [12] Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*. 2006, 36(2): 71 – 81.
- [13] 徐亮, 王元, 沈南, 等. 系统性红斑狼疮合并重症血小板减少的临床特征 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(12): 749 – 751.
- [14] van Vollenhoven RF, Parodis I, Levitsky A. Biologics in SLE: towards new approaches [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27(3): 341 – 349.

《风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识》起草专家组

参加本共识制定的专家: 戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院)、伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院)、陶怡(广州医科大学附属第二医院)、李天旺(广东省第二人民医院)、林昌松(广州中医药大学附属第一医院)、林小军(广州市第一人民医院)、罗日强(广东省人民医院)、潘云峰(中山大学附属第三医院)、孙尔维(南方医科大学附属第三医院)、王庆文(北京大学深圳医院)、肖长虹(南方医科大学中西医结合医院)、谢彤(广东医学院附属第一医院)、许韩师(中山大学附属第一医院)、于清宏(南方医科大学珠江医院)、曾华松(广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院)、陈孝(中山大学附属第一医院)、黄红兵(中山大学肿瘤防治中心)、何艳玲(广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院)、刘世霆(南方医科大学南方医院)、梅清华(广东省第二人民医院)、唐洪梅(广州中医药大学附属第一医院)、王若伦(广州医科大学附属第二医院)、魏理(广州医科大学附属第一医院)、吴琳(广州市第一人民医院)、吴晓松(暨南大学附属第一医院)、吴新荣(广州军区广州总医院)、杨敏(广东省人民医院)、张永明(中山大学附属第三医院)、莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院)、林茵(中山大学孙逸仙纪念医院)