

儿童风湿病诊断及治疗专家共识(二)

全国儿童风湿病协作组(北京 100045)

儿童系统性红斑狼疮

1 概述

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种侵犯多系统和多脏器全身各结缔组织的自身免疫性疾病。血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体和多系统受累是SLE的两个主要特征。患儿体内存在多种自身抗体和其他免疫学改变。临床表现多样,除发热、皮疹等共同表现外,因受累脏器不同而表现不同。几乎各种自身免疫性疾病的临床表现均有可能发生在SLE患者身上。该病常常先后或同时累及泌尿、神经、心血管、血液、呼吸等多个系统,有潜在的致命性。15%~20%的系统性红斑狼疮患者会在儿童期发病,相对成人而言,儿童患者临床表现更重,脏器损害出现更快,如不积极治疗,儿童SLE的预后远比成人严重。

2 临床表现

儿童SLE可见于小儿的各个年龄时期,但5岁以前发病者很少,至青春期中明显增多,但也可见于新生儿。发病的平均年龄是12~14岁。女性多于男性,男女之比为1:4.3。本病在我国的患病情况有逐年增多的趋势,仅次于幼年特发性关节炎,居小儿结缔组织病中的第2位。

SLE的特点为多器官、多系统损害。临床表现多样,首发症状各异。除少数病例呈急性起病外,早期表现多为非特异性的全身症状,如发热、全身不适、乏力、体重减轻、关节酸痛等;也可以某一系统或某一器官的征象为早期表现,如皮疹、雷诺氏现象、口腔溃疡、脱发、淋巴结肿大、贫血、紫癜、抽搐、间质或实质性肺炎等。也可能以某一项或几项实验室指标异常为早期表现,如蛋白尿或血尿、末梢血象一系或多系降低、不明原因血沉增快、γ球蛋白增高、肝功能某一项或几项数据异常,心电图异常等。上述某一特殊表现可能单独持续数月至数年,而无其他系统表现。

2.1 全身症状

绝大多数患儿有发热,可表现为不同热型,高热或低热,持续或间歇发热。其他表现有食欲不振、乏力和体质下降。SLE患儿出现发热,可能是SLE活动的表现,但应除外感染因素,尤其是在免疫抑制剂治疗中出现的发热,更需警惕。疲乏是SLE常见但容易被忽视的症状,常是疾病活动的先兆。

2.2 皮肤黏膜症状

70%患儿可见皮肤症状。典型的蝶型红斑仅见于约50%的病例,皮疹位于两颊和鼻梁,为鲜红色的红斑,边缘清晰,伴有轻度浮肿,很少累及上眼睑。有时可伴毛细血管扩张、鳞屑状脱屑。炎性渗出加重时可见水疱、痂皮。这种红斑消退后一般不留瘢痕,但有时可留有棕色色素沉着。其他皮肤表现有红色斑疹、丘疹、急性丹毒样或大疱样皮疹、糜烂、结痂和出血性紫癜等。手掌、足底和指趾末端常有红斑。口腔黏膜、牙龈、硬腭、软腭可出现红斑和溃疡,类似溃疡也可出现于鼻黏膜。此外,患儿还可出现脱发、雷诺氏征,指(趾)坏疽等。患儿常有光敏感,暴晒后皮疹加重或出现新的皮疹。小儿盘状狼疮较成人少见。也有约10%~20%病例在整个病程中不出现皮疹。SLE皮疹无明显瘙痒,明显瘙痒则提示过敏,免疫抑制剂治疗后的瘙痒性皮疹应注意有无真菌感染。接受激素和免疫抑制剂治疗的SLE患儿,若出现不明原因局部皮肤灼痛,有可能是带状疱疹的前兆。在免疫抑制剂和(或)抗生素治疗后出现的口腔糜烂,应注意口腔真菌感染。

2.3 肌肉骨骼症状

约70%~80%病例有关节症状,表现为关节炎或关节痛。50%的病例起病时有关节炎,可见于腕、肘、肩、膝、踝以及手指关节。可为游走性,也可呈持续性,但很少引起关节破坏和畸形。糖皮质激素治疗中的SLE患儿出现髋关节区域隐痛不适,需注意无菌性股骨头坏死。部分患儿可出现肌痛和肌无力,少数可有肌酶谱的增高。对于长期服用糖皮质激素的患儿,要除外激素所致的肌病。

2.4 心脏症状

心包、心肌、心内膜均可受累。其中以心包炎为多见,但心包填塞者少见。约10%病例出现心肌炎,轻者仅见心电图异常,表现为异位搏动及各种传导阻滞,重症出现心脏扩大和心力衰竭。心内膜炎常与心包炎同时存在。疣性心内膜炎常发生在二尖瓣,可出现二尖瓣和主动脉瓣狭窄和闭锁不全,在相应部位可听到杂音,应与感染性心内膜炎鉴别。近年来已注意到冠状动脉病变,表现为冠状动脉炎,甚至发生心肌梗死。

2.5 肾脏症状

狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)不仅是儿童SLE最常见和最严重的危及生命的主要原因之一,也是影响远期生命质量的关键。与成人相比,儿童更易发生肾损害。临床出现肾脏受累者约占50%~80%,其中约22%病例发展为肾功能衰竭。狼疮肾脏损害多发生在肾外症状出现的同时或

起病2年内,少数患儿狼疮肾炎的症状可出现于肾外症状之前。狼疮肾炎的病理分型(表1)对于估计预后和指导治疗有积极的意义:通常Ⅰ型和Ⅱ型预后较好,Ⅳ型和Ⅵ型预后较差。各型间可互相转换,Ⅰ型和Ⅱ型有可能转变为较差的类型,Ⅳ型经过免疫抑制剂的治疗,也可以有良好的预后。肾脏病理还可提供LN活动性的指标,如肾小球细胞增殖性改变、纤维素样坏死、核碎裂、细胞性新月体、透明栓子、金属环、炎性细胞浸润、肾小管间质的炎症等均提示LN活动;而肾小球硬化、纤维性新月体,肾小管萎缩和间质纤维化则是LN的慢性指标。活动性指标高者,肾损害进展较快,但积极治疗可以逆转;慢性指标提示肾脏不可逆的损害,药物治疗只能减缓而不能逆转慢性指标的继续恶化。

表1 国际肾脏病学会/肾脏病理学会狼疮性肾炎(LN)分型(2003年)

分型	病理表现
Ⅰ	轻微系膜性LN(光镜正常,免疫荧光和电镜可见系膜区免疫复合物沉积)
Ⅱ	系膜增殖性LN
Ⅲ	局灶性LN(<50%的小球受累。应列出活动性、硬化性病变及其程度)
Ⅳ	弥漫节段性(Ⅳ-S)或弥漫性球性(Ⅳ-G)LN(≥50%的小球受累。应列出纤维素样坏死,新月体及其程度)
Ⅴ	膜性LN(如合并Ⅲ型Ⅳ型LN,应予分别诊断)
Ⅵ	晚期的硬化性LN(≥90%的小球表现为球性硬化,且不伴残余的活动性病变)

临床判定是否转型(由Ⅱ型向Ⅲ型或Ⅳ型的转变)的依据是临床症状和体征的加重,即出现严重的蛋白尿、血尿、肾功能减低和高血压。狼疮肾炎的临床表现可以是无症状的蛋白尿和(或)血尿(Ⅰ、Ⅱ型)、急性肾炎综合征及急进型肾炎(Ⅳ型)、慢性进展性肾炎(Ⅲ)、肾病综合征(Ⅴ)和终末期肾病(ESRD)(Ⅵ)。其中以Ⅵ型临床症状最为严重。狼疮肾炎临床表现一旦出现持续的氮质血症、血肌酐 $\geq 88.7 \mu\text{mol/L}$ (发病2个月内)、内生肌酐清除率明显下降、大量蛋白尿、红细胞管型和蜡样管型或有持续性高血压[舒张压 $> 12 \text{ kPa}$ (90 mm/Hg), > 4 个月],均提示肾脏损害严重,预后不良。

2.6 神经和精神症状

神经精神损害也是儿童SLE的严重并发症。其发生率约为20%~50%。其临床症状可发生在SLE病程的任何时期,以疾病早期发生最为多见。其临床表现多种多样,主要表现为:①中枢神经系统的弥漫性脑功能障碍(35%~60%),以器质性脑病综合征为代表。患儿表现为意识障碍、定向力障碍、智能倒退、记忆力减低、计算不能等,可伴有异常行为如冲动、伤人、自伤、幻觉、妄想和木僵等。②局灶性脑功能障碍(10%~35%),以癫痫和脑血管意外为主。其症状为癫痫大发作、头痛、嗜睡、眩晕、视物模糊等。还可出现颅神经麻痹、舞蹈样动作、震颤、偏

瘫、失语等。③周围神经损害较少见,表现为多发性神经炎等。

患儿脑脊液中蛋白和细胞数可轻度增高。70%~90%患儿脑电图有异常,颅脑CT和磁共振成像(MRI)可检查出局灶病变、梗死、萎缩、颅内出血等异常改变。神经系统狼疮的血清学诊断比较困难。相关的抗体中抗神经元抗体、抗淋巴细胞毒抗体、抗神经丝抗体及抗核糖体P蛋白抗体在致病性和临床诊断中有一定的价值。

2.7 肺部及胸膜症状

临床及亚临床肺胸膜病变是儿童时期SLE常见的表现。最常见为胸膜炎伴积液,国外报道发生率为50%。胸腔积液可为单侧或双侧,一般为少量至中等量,胸腔积液的性质一般为渗出液。儿童(尤其是女性)的渗出性浆膜腔积液,除结核外应注意SLE的可能性。

SLE肺损害可为轻度的无症状的肺浸润,也可严重到危及生命。根据肺部病变性质,可分为急性狼疮性肺炎、广泛性肺泡出血及慢性间质性肺纤维化等。急性狼疮性肺炎及广泛性肺泡出血发生率低,但常呈暴发型而迅速死亡。急性狼疮肺炎的表现是:急性发热、呼吸困难、咳嗽及胸痛。X线可见双肺弥漫性斑片状浸润。但诊断狼疮肺炎时必须与其他肺部感染相鉴别。广泛性肺泡出血须与特发性肺含铁血黄素沉着症鉴别。严重肺出血可迅速死亡。SLE还可出现肺动脉高压、肺梗死、肺萎缩综合征(shrinking-lung syndrome)。后者表现为肺容积的缩小,横膈上升,盘状肺不张,呼吸肌功能障碍,而无肺实质、肺血管的受累,也无全身性肌无力、肌炎、血管炎的表现。

2.8 消化系统症状

患儿可有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等。剧烈腹痛须与急腹症相鉴别。少数患儿可发生无菌性腹膜炎,出现腹痛和腹水。偶可发生肠道坏死性血管炎而致肠坏死或穿孔,需外科手术治疗。活动期SLE可出现肠系膜血管炎,其表现类似急腹症,甚至被误诊为胃穿孔、肠梗阻而需行手术探查。当SLE有明显的全身病情活动,有胃肠道症状和腹部阳性体征(反跳痛、压痛),除外感染、电解质紊乱、药物因素、合并其他急腹症等继发性因素之后,应考虑本病。SLE肠系膜血管炎尚缺乏有力的辅助检查手段,腹部CT可表现为小肠壁增厚伴水肿,肠袢扩张伴肠系膜血管强化等间接征象。SLE还可并发急性胰腺炎。

2.9 肝脾及淋巴结

约75% SLE患儿肝脏肿大,半数病例有肝功能异常,部分伴有黄疸者系因狼疮性肝炎或溶血所致。约25%患儿脾脏肿大。半数病例(尤其是危重患者)可有浅表淋巴结肿大,无压痛。

2.10 血液系统症状

SLE患儿常出现贫血和(或)白细胞减少和(或)血小板减少。贫血可能为慢性病贫血或肾性贫血。短期内出现重度贫血常是自身免疫性溶血所致,多有网织红细胞升高,Coombs试验阳性。SLE本身可出现白细胞减少,治疗SLE

的细胞毒药物也常引起白细胞减少，需要鉴别。SLE 的白细胞减少，一般发生在治疗前或疾病复发时，多数对激素治疗敏感；细胞毒药物所致的白细胞减少，其发生与用药相关，恢复也有一定规律。血小板减少与血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关。

2.11 眼部症状

SLE 患儿的眼部受累包括结膜炎、葡萄膜炎、眼底改变、视神经病变等。眼底改变包括出血、视乳头水肿、视网膜渗出等，视神经病变可以导致突然失明。SLE 伴有继发性干燥综合征时可表现为眼干，常有血清抗 SSB、抗 SSA 抗体阳性。

2.12 血管炎表现

SLE 血管炎多侵犯小血管。狼疮危象(lupus crisis)是由广泛急性血管炎所致急剧发生的全身性疾病，常常危及生命。儿童较成人尤易发生危象，可表现为：①持续高热，用抗生素治疗无效。②暴发或急性发作，出现以下表现之一者：全身极度衰竭伴有剧烈头痛；剧烈腹痛，常类似急腹症；指尖的指甲下或指甲周围出现出血斑；严重的口腔溃疡。③肾功能进行性下降，伴高血压。④出现狼疮肺炎或肺出血。⑤严重神经精神狼疮的表现。

2.13 免疫学异常

抗核抗体谱(ANAs)和其他自身抗体是诊断 SLE 的筛查指标。对 SLE 的诊断敏感性为 95%，特异性相对较低为 65%。70% SLE 病例 ANA 滴度 > 1 : 640。ANAs 包括一系列针对细胞核中抗原成分的自身抗体。其中，SLE 抗双链 DNA(ds-DNA)抗体检测的特异性 95%，敏感性为 70%，它与疾病活动性及狼疮性肾炎有关；抗 Sm 抗体检测的特异性高达 99%，但敏感性仅 25%，该抗体的存在与疾病活动性无明显关系，仅有 25% ~ 40% 的患者抗 Sm 抗体阳性；抗核小体抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体对 SLE 也具有较高的特异性。抗单链 DNA、抗组蛋白、抗 RNP、抗 SSA 和抗 SSB 等抗体可出现于 SLE 和其他自身免疫性疾病，特异性较低。抗 SSA 和抗 SSB 抗体与继发干燥综合征、新生儿狼疮有关。其他 SLE 的自身抗体包括：与抗磷脂抗体综合征

有关的抗磷脂抗体(包括抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物)；与溶血性贫血有关的抗红细胞抗体；与血小板减少有关的抗血小板抗体；与神经精神性狼疮有关的抗神经元抗体等。SLE 患者还常出现血清类风湿因子阳性、高 γ 球蛋白血症和低补体血症。LN 的肾脏免疫荧光多呈现多种免疫球蛋白和补体成分沉积，被称为“满堂亮”。

3 诊断要点

3.1 诊疗思路

正确的临床思维指导对拟订 SLE 的诊疗方案至关重要。诊疗思路中有 3 个重要环节需要把握：①明确 SLE 诊断：多系统受累和有自身免疫证据是 SLE 诊断的两条主线。由于 SLE 临床表现复杂多样，早期 SLE 表现可以不典型。在此情况下免疫学异常和高滴度抗核抗体有重要参考价值。当患者免疫学异常，而临床诊断不够条件时，应密切随访，以便尽早做出诊断和及时治疗。②病情活动性评估：对治疗方案的拟订和预后判断均十分关键。③病情轻重程度(重要脏器功能损害程度)按 SLE 累积损害指数评估。

3.2 诊断标准

目前普遍采用美国风湿病学会 1997 年推荐的 SLE 分类标准(表 2)。作为诊断 SLE 分类标准的 11 项中，符合 4 项或 4 项以上者，在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后，可诊断 SLE。其敏感性和特异性均 > 90%。

3.3 SLE 病情活动性和轻重程度的评估

3.3.1 SLE 活动性表现 各种 SLE 的临床症状，尤其是新近出现的症状，均可提示疾病的活动。与 SLE 相关的多数实验室指标，也与疾病的活动有关。提示 SLE 活动的主要表现有：中枢神经系统受累(可表现为癫痫、精神病、器质性脑病、视觉异常、颅神经病变、狼疮性头痛、脑血管意外等，但需排除中枢神经系统感染)，肾脏受累(包括管型尿、血尿、蛋白尿、脓尿)，血管炎，关节炎，肌炎，皮肤黏膜表现(如新发红斑、脱发、黏膜溃疡)，胸膜炎、心包炎，低补体血症，DNA 抗体滴度增高，不明原因的发热，外周血 3 系减少(需除外药物所致的骨髓抑制)，血沉增快等。

表 2 美国风湿病学会推荐的 SLE 分类标准(1997 年)

项 目	表 现
1 颊部红斑	固定红斑 ,扁平或隆起 ,在两颧突出部位
2 盘状红斑	片状隆起于皮肤的红斑 ,黏附有角质脱屑和毛囊栓 ;陈旧病变可发生萎缩性瘢痕
3 光敏感	对日光有明显的反应 ,引起皮疹 ,从病史中得知或医师观察到
4 口腔溃疡	经医师观察到的口腔或鼻咽部溃疡 ,一般为无痛性
5 关节炎	非侵蚀性关节炎 ,累及 2 个或更多的外周关节 ,有压痛 ,肿胀或积液
6 浆膜炎	胸膜炎或心包炎
7 肾脏病变	尿蛋白 > 0.5 g/24 h 或 +++ ,或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)
8 神经病变	癫痫发作或精神病变 ,除外药物或已知的代谢紊乱
9 血液学疾病	溶血性贫血 ,或白细胞减少 ,或淋巴细胞减少 ,或血小板减少
10 免疫学异常	抗 ds-DNA 抗体阳性 ,或抗 Sm 抗体阳性 ,或抗磷脂抗体阳性(后者包括抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物阳性、或至少 6 个月的梅毒血清试验假阳性的三者中具备一项阳性)
11 抗核抗体	在任何时候和未用药物诱发“ 药物性狼疮 ”的情况下 ,抗核抗体滴度异常

为更好的评价疾病的活动度,国际上制定了一些标准化的可重复应用的评分标准,常用的有SLE疾病活动性评分(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)(表3),对儿童SLE的活动性评估有较高的敏感性。其他如BILAG(british isles lupus assessment group)评估及SLAM(systemic lupus activity measure)也有较好的临床应用。

表3 临床SLEDAI评分表

积分	临床表现
8	癫痫发作:最近开始发作的,除外代谢、感染、药物所致
8	精神症状:严重紊乱干扰正常活动。除外尿毒症、药物影响
8	器质性脑病:智力的改变伴定向力、记忆力或其他智力功能的损害并出现反复不定的临床症状,至少同时有以下2项:感觉紊乱、不连贯的松散语言、失眠或白天嗜睡、精神运动性活动↑或↓。除外代谢、感染、药物所致
8	视觉障碍:SLE视网膜病变,除外高血压、感染、药物所致
8	颅神经病变:累及颅神经的新出现的感染、运动神经病变
8	狼疮性头痛:严重持续性头痛,麻醉性止痛药无效
8	脑血管意外:新出现的脑血管意外。应除外动脉硬化
8	脉管炎:溃疡、坏疽、有触痛的手指小结节、甲周碎片状梗死、出血或经活检、血管造影证实
4	关节炎:2个以上关节痛和炎性体征(压痛、肿胀、渗出)
4	肌炎:近端肌痛或无力伴CPK↑,或肌电图改变或活检证实
4	管型尿:HB、颗粒管型或RBC管型
4	血尿: >5 RBC/HP,除外结石、感染和其他原因
4	蛋白尿: >0.5 g/24 h,新出现或近期↑
4	脓尿: >5 WBC/HP,除外感染
2	脱发:新出现或复发的异常斑片或弥散性脱发
2	新出现皮疹:新出现或复发的炎症性皮疹
2	黏膜溃疡:新出现或复发的口腔或鼻黏膜溃疡
2	胸膜炎:胸膜炎性胸痛伴胸膜摩擦音、渗出或胸膜肥厚
2	心包炎:心包痛及心包摩擦音或积液(心电图或超声心动检查证实)
2	低补体:CH50 C3 C4低于正常范围的最低值
2	抗ds-DNA抗体:滴度增高
1	发热: >38℃
1	血小板下降:低于正常范围的最低值
1	白细胞下降: <3 × 10 ⁹ /L

注: SLEDAI的理论总积分为105分,0~4分基本无活动;5~9分轻度活动;10~14分中度活动;≥15分重度活动

3.3.2 SLE轻重程度的评估 轻型SLE为: SLE诊断明确或高度怀疑,临床病情稳定, SLE可累及的靶器官(包括肾脏、血液系统、肺脏、心脏、消化系统、中枢神经系统、皮肤、关节)功能正常或稳定,呈非致命性,无明显SLE治疗药物的毒副作用。重型SLE: 指有重要脏器累及并影响其功能的情况,包括,①心脏: 冠状动脉血管受累,疣状心内膜炎,心肌炎,心包填塞,恶性高血压;②肺脏: 肺动脉高压,肺出血,肺炎,肺梗死,肺萎缩,肺间质纤维化;③消化系统: 肠系膜血管炎,急性胰腺炎;④血液系统: 溶血性贫血,粒细胞减少(WBC < 1 000 /mm³),血

小板减少(<50 000 /mm³),血栓性血小板减少性紫癜,动静脉血栓形成;⑤肾脏: 肾小球肾炎持续不缓解,急进性肾小球肾炎,肾病综合征;⑥神经系统: 抽搐,急性意识障碍,昏迷,脑卒中,横贯性脊髓炎,单神经炎/多神经炎,精神性发作,脱髓鞘综合征;⑦其他: 包括皮肤血管炎,弥漫性严重的皮损、溃疡、大疱,肌炎,非感染性高热有衰竭表现等。狼疮危象: 指急性的危及生命的双重SLE,包括急进性狼疮性肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重的狼疮性肺炎、严重的狼疮性肝炎、严重的血管炎等。

4 治疗原则及方案

治疗的目的在于力争短期内抑制自身免疫反应和炎症,恢复和维持损伤脏器的功能和预防组织的损害,消除感染及其诱因以及促使免疫调节功能的恢复。同时应维持儿童和青少年时期正常生长和发育的需要。

4.1 一般治疗

4.1.1 患者宣教 正确认识疾病,消除恐惧心理,理解规律用药的意义,强调长期随访的必要性。避免过多的紫外线暴露,使用防紫外线用品,避免过度疲劳,自我认识疾病活动的征象,配合治疗、遵从医嘱,定期门诊。

4.1.2 对症治疗和去除各种影响疾病预后的因素 急性期应卧床休息,加强营养,避免日光暴晒。缓解期应逐步恢复日常活动及学习,但避免过劳。积极防治感染,避免服用诱发狼疮的药物(磺胺、胍苯达嗪、普鲁卡因酰胺、保泰松、对氨基水杨酸等)。局部皮肤损害可涂抹泼尼松软膏。控制高血压。

4.2 药物治疗

SLE目前还没有根治的办法,但恰当的治疗可以使大多数患者达到病情的完全缓解。强调早期诊断和早期治疗,以避免或延缓不可逆的组织脏器的病理损害。

4.2.1 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 对SLE患儿的发热、乏力、皮疹、肌痛、关节痛和胸膜炎等轻症临床表现有效。但本类药物易致胃和十二指肠溃疡及肝功能损害,需要注意;同时还可引起肾小球滤过率降低,血清肌酐上升,诱发间质性肾炎,故合并肾脏损害者应慎用。

4.2.2 抗疟药物 常用药物为羟氯喹,对控制皮肤损害、光敏感及关节症状有较好的效果,如与肾上腺皮质激素同时应用可减少肾上腺皮质激素的剂量。羟氯喹的剂量为5~6 mg/(kg·d),可1次或分2次服用,用药1~2个月疗效达到高峰。由于本药有蓄积作用,易沉积于视网膜的色素上皮细胞,引起视网膜变性而造成失明,因此,开始服用和以后每4~6个月,需要进行全面眼科检查。

4.2.3 肾上腺糖皮质激素 肾上腺糖皮质激素是治疗SLE的主要药物。儿童SLE一般均有主要脏器受累,如肾脏和中枢神经系统,而且病情变化快。因此,绝大多数患儿均

需以肾上腺糖皮质激素作为首选药物。

激素能较快地控制一般症状,不需太大量就可以收到疗效。对于发热、口腔炎、关节炎及胸膜积液等的剂量为 $0.5 \sim 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分次服。对于狼疮肾炎、急性溶血性贫血及中枢神经系统症状:开始剂量宜大,常用量为 $1.5 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,最大量为 $60 \text{ mg}/\text{d}$,分 $3 \sim 4$ 次服。维持用药至临床症状缓解,实验室检查(血沉、白细胞、血小板、网织红细胞、补体及尿蛋白)基本正常,一般为 $2 \sim 4$ 个月,最少不能 <4 周逐渐减量,初期每次可减 $5 \sim 10 \text{ mg}$,以后为 $2.5 \sim 5 \text{ mg}$,待病情稳定后以最小维持量如 $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{d}$,长期维持。

在长期用药过程中应注意激素的不良反应,如严重细菌感染、肺结核扩散、真菌感染或病毒感染。此外,还可见高血压、骨质疏松、股骨头无菌性坏死、生长发育停滞、消化道出血、白内障、糖尿病和精神症状等,应引起高度警惕和重视。用激素的同时应加服维生素D和钙剂,如合并有结核感染,应同时服用异烟肼。

对于严重的狼疮肾炎,如弥漫增殖性肾炎及中枢神经系统症状可用甲基泼尼松龙冲击疗法,剂量为 $15 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$,每次最大量为 1 g ,每日1次,连续3d,然后改用泼尼松口服。必要时每隔 $3 \sim 5 \text{ d}$ 后再重复1个疗程。大剂量甲基泼尼松龙冲击的不良反应为高血压和心律失常。因此,需每隔 15 min 监测血压和心率。

病程中观察疾病活动度的症状和体征,如皮疹加重、关节肿痛和大量脱发;实验室指标为血沉加快、白细胞和(或)血小板减少、溶血性贫血(血色素下降、网织红细胞增高及Combs试验阳性)和补体降低。而抗核抗体(ANA)、抗Sm、RNP、SS-A、SS-B抗体只是SLE的诊断指标,而不是观察疾病活动度和判断疗效的指标。

4.2.4 免疫抑制剂 常用药物为环磷酰胺、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤等。由于此类药物对SLE的活动控制不如激素迅速,因此,不提倡作为治疗SLE的单一或首选药物。

4.2.4.1 环磷酰胺(CTX) CTX是细胞周期非特异性细胞毒药物,可直接作用于DNA导致细胞死亡。其对体液免疫的抑制作用较强,能抑制B细胞增殖和抗体生成,且抑制作用较持久,对各类SLE均有效,特别是对有严重肾损害如弥漫增殖性肾炎、中枢神经系统和肺损害的SLE患者,早期与激素联合使用是降低病死率和提高生命质量的关键。CTX静脉冲击治疗是减少肾脏纤维化、稳定肾功能和防止肾功能衰竭的一种有效方法。其剂量为 $0.5 \sim 1 \text{ g}/\text{m}^2$,最大量为 $1 \text{ g}/\text{次}$,每月1次,连用 $6 \sim 8$ 次。首次剂量为 $0.5 \text{ g}/\text{m}^2$,如无不良反应,第2个月可增至 $0.8 \sim 1 \text{ g}/\text{m}^2$ (最大量为 1 g)。第8次后改为每3个月1次,维持 $1 \sim 3$ 年。同时将泼尼松渐减量。

急性肾功能衰竭当肌酐清除率(Ccr) $<20 \text{ ml}/\text{min}$ 时,可在甲基泼尼松龙冲击获得缓解后,再行CTX冲击治疗;冲击时应充分水化(每日入量 $>2000 \text{ ml}/\text{m}^2$)。对近2周内有过严重感染,或 $\text{WBC} <4 \times 10^9/\text{L}$,或对CTX过敏,或

2周内用过其他细胞毒等免疫抑制剂,有重症肾病综合征表现,血清白蛋白 $<2 \text{ g}/\text{L}$ 者,应慎用CTX。

由于儿童SLE的发病高峰在 $11 \sim 15$ 岁,因此,治疗前应考虑青春期发育的问题。目前,在狼疮肾炎,应用CTX冲击治疗尿蛋白消失后可用硫唑嘌呤维持。甲氨蝶呤(MTX)与硫唑嘌呤可分别与激素联合应用,对控制SLE的活动及减少激素用量有较好的作用。但这二者不适于重症狼疮肾炎和中枢神经系统狼疮的治疗。

4.2.4.2 硫唑嘌呤 为嘌呤类拮抗剂,能干扰DNA、RNA和蛋白质的合成,从而抑制淋巴细胞的增殖。对于控制肾脏和中枢神经系统病变效果不及CTX冲击疗法,但对LN而言,常作为激素加CTX诱导缓解后的维持治疗用药。对浆膜炎、血液系统、皮疹等也具有较好治疗作用。用法:每日 $1 \sim 2.5 \text{ mg}/\text{kg}$,常用剂量 $50 \sim 100 \text{ mg}/\text{d}$ 。不良反应包括:骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等。少数患儿由于存在硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)多态性而对硫唑嘌呤极敏感者,用药短期就可出现造血危象,引起严重粒细胞和血小板缺乏症,轻者停药后血象多在 $2 \sim 3$ 周内恢复正常,重者则需按粒细胞缺乏症或急性再障处理。

4.2.4.3 甲氨蝶呤 为二氢叶酸还原酶拮抗剂,通过抑制核酸合成发挥细胞毒作用。主要用于关节炎、肌炎、浆膜炎和皮肤损害为主的SLE,长期用药耐受性较佳。剂量 $10 \sim 15 \text{ mg}/\text{m}^2$,每周1次。主要不良反应有胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制,偶见甲氨蝶呤肺炎。

4.2.4.4 环孢素A(CsA) 可特异性抑制T淋巴细胞和细胞因子的产生,从而降低淋巴细胞增殖发挥选择性的细胞免疫抑制作用,是一种非细胞毒免疫抑制剂。由于该药具有肾毒性和引起高血压,故在儿童SLE尚未广泛应用。

4.2.4.5 霉酚酸酯 又称吗替麦考酚酯,商品名为骁悉。为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶的抑制剂,可抑制嘌呤从头合成途径,从而抑制淋巴细胞活化。霉酚酸酯治疗系统性红斑狼疮作用较CTX稍差,但不良反应较CTX轻。对于中度以上SLE,可以选择皮质激素联合霉酚酸酯治疗,也可以作为CTX冲击治疗的后续治疗。尤其对于狼疮性肾炎有效,能够有效的控制IV型LN活动。霉酚酸酯的剂量为 $10 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分2次口服。霉酚酸酯不良反应较小,也常作为维持治疗之选。

4.2.4.6 来氟米特 通过抑制二氢乳清酸脱氢酶及酪氨酸激酶减少嘧啶的形成,致使DNA合成障碍,进而抑制淋巴细胞活性及由此而致的免疫反应。来氟米特能维持缓解狼疮性肾炎,减少尿蛋白,稳定肾脏功能,减少复发,同时还能逆转部分患者的肾脏病理,对难治性狼疮性肾炎有效,安全性良好。维持剂量依体质量而不同,体质量 $<20 \text{ kg}$,为 10 mg ,隔日服用;体质量 $20 \sim 40 \text{ kg}$,为 $10 \text{ mg}/\text{d}$ 服用;体质量 $>40 \text{ kg}$,为 $10 \sim 20 \text{ mg}/\text{d}$ 服用。其不良反应为肝功能损害、白细胞减低及感染。

4.3 靶向性生物制剂

20世纪90年代抗TNF- α 抑制剂(etanercept和

infliximab)在类风湿关节炎临床治疗取得成功,这为SLE的生物靶向治疗的发展铺平了道路。目前已有不少与SLE相关的生物制剂进入实验研究和临床试验。

4.3.1 针对B细胞靶向治疗

4.3.1.1 抗CD20单抗(Rituximab, RTX) CD20是一种膜蛋白,它作为钙通道亚单位在B细胞的激活和分化中起重要作用。它只表达于B细胞,而在前B细胞和浆细胞中没有表达。RTX是一种人鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体,它由鼠抗人CD20抗体的可变区和人IgG恒定区融合而成。RTX可以通过直接作用或通过诱导凋亡,清除CD20阳性的B细胞,从而减少抗体产生,抑制SLE的免疫病理损伤。临床研究发现其治疗效果良好,无严重不良反应。但早期应用研究表明,有30%患者产生人抗嵌合型抗体(human anti-chimeric antibodies, HACAs),使RTX治疗效果下降。近期的研究表明,RTX和CTX合用于治疗儿童系统性红斑狼疮取得了较好的效果。

4.3.1.2 抗CD22单抗(Epratuzumab) 与CD20不同,该药能够选择性抑制活化的B细胞。

4.3.1.3 抗BlyS(B淋巴细胞刺激剂)抗体 可以抑制B细胞存活。动物模型显示BlyS表达过高可致狼疮样病变,祛除BlyS则可消除SLE的发生。其临床和血清学的效果尚待验证。

4.3.1.4 B细胞耐受原(LJP-934) 为人工合成分子,可交联B细胞表面的抗dsDNA抗体,诱导免疫耐受。可延迟肾炎的发生,降低dsDNA抗体的滴度,且无明显不良反应。

4.3.2 针对T细胞的靶向治疗

4.3.2.1 抗CD40配体单抗(ruplizumab) CD40表达于抗原提呈细胞。动物实验表明,抗CD40抗体可减少狼疮肾炎的活动,但由于增加血栓栓塞事件,临床试验结果并不理想。

4.3.2.2 CTLA-4Ig 是一种鼠源的可溶性蛋白,可通过与T细胞表面CTLA-4的相互作用,阻断CD28-B7共刺激T细胞激活途径,已进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验阶段,初步效果良好,且不良反应少。

4.3.3 抗补体治疗 抗C5b单克隆抗体(Eculizumab),通过阻止C5a和C5b-C9的形成,有效阻断补体激活途径。早期临床研究证明其较为安全有效,但尚缺乏进一步的临床研究资料。

4.4 其他疗法

4.4.1 静脉用丙种球蛋白及血浆置换 静脉滴注大剂量丙种(免疫)球蛋白对SLE有一定治疗作用。主要用于:①重症SLE;②常规剂量的激素和(或)免疫抑制剂治疗无效;③作为联合治疗的一部分;④并发严重感染;⑤顽固性血小板减少的长期治疗。方法为:400 mg/(kg·d),连用2~5 d,以后酌情每月1次;或1 g/(kg·d) × 1 d。血浆置换

疗法对重症SLE可以使用。

4.4.2 造血干细胞移植(HSCT) 初步研究表明,HSCT治疗SLE效果肯定。不同预处理、去T细胞及联合免疫吸附/血浆置换等疗法在提高移植效果及减少复发方面已积累了一定的工作。由于存在一定风险及复发的可能,HSCT不应作为SLE的常规治疗,但对部分难治性SLE患者不失为可能的一种治疗选择。

4.4.3 免疫吸附 国外大量临床观察证明免疫吸附对治疗难治性SLE患者的疗效肯定。大量临床研究证明,在狼疮性肾炎(或难治性RA、干燥综合征)等的免疫吸附治疗中,适应证的选择十分重要,该治疗应仅用于经系统内科治疗无效、高球蛋白血症、高滴度抗体等的难治性患者。免疫吸附联合免疫抑制剂治疗才能取得远期效果,但不能滥用。

4.5 重型SLE的治疗

治疗主要分两个阶段,即诱导缓解和巩固治疗。诱导缓解目的在于迅速控制病情,阻止或逆转内脏损害,力求疾病完全缓解(包括症状、受损器官的功能和疾病活动性指标的恢复),但应注意过分免疫抑制诱发的并发症,尤其是感染、性腺抑制等。

肾上腺糖皮质激素:具有强大的抗炎作用和免疫抑制作用,是治疗SLE的基础用药。由于不同的激素剂量的药理作用有所侧重,病情不同、患者对激素的敏感性差异,因此临床用药要个体化。一般重型SLE的标准剂量是泼尼松2 mg/(kg·d),最大量60 mg/d,分2~3次口服,病情稳定后缓慢减量;如果病情允许,维持治疗的激素剂量泼尼松尽量<10 mg。在治疗过程中应同时或适时加用免疫抑制剂,如CTX、硫唑嘌呤等的其中之一,以便更快地诱导病情缓解和巩固疗效,并避免长期使用较大剂量激素而导致严重不良反应。SLE有重要脏器累及,甚至出现狼疮危象的情况下,可以使用较大剂量泼尼松 ≥ 2 mg/(kg·d),甚至使用甲基泼尼松龙冲击治疗,甲基泼尼松龙可用至30 mg/(kg·d),最大量1 g,每日1次,加入5%葡萄糖200~250 ml,静脉滴注1 h左右,连续3 d为1疗程,疗程间隔期为5~30 d,间隔期和冲击后需根据病情每日口服泼尼松维持治疗。甲基泼尼松龙冲击疗法对狼疮危象常具有立竿见影的效果,随后多需激素与环磷酰胺等联合免疫抑制治疗,否则病情容易反复。在大剂量激素冲击治疗前、或治疗中应密切观察有无感染发生。如有感染应及时给予相应的抗感染治疗。

4.6 狼疮危象的治疗

治疗目的在于挽救生命、保护受累脏器、减少后遗症。通常需要大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗,并通过针对受累脏器的对症治疗和支持治疗,以帮助患者度过危象。后续的治疗可按照重型SLE的原则,继续诱导缓解和维持巩固。

(待 续)