

· 标准与讨论 ·

糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识

中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组

糖皮质激素(以下简称激素)在我国应用广泛,但存在临床使用不合理现象。使用不当,既包括使用过度,即在不应该使用激素时使用;也包括使用不足,即在应该使用激素时未用,或者在应该使用大剂量激素时使用小剂量。无论是使用过度,还是使用不足,均会给患者的健康造成损害。我国系统性红斑狼疮(SLE)的患病率较高,大样本的一次性调查(超过3万人)显示,我国SLE患病率为70/10万人,妇女中则高达113/10万人^[1]。不同医生使用激素治疗SLE存在差异,因此亟需规范激素在SLE中的应用,根据不同病情,尽量制定简单、规范、合理的激素应用原则,使更多患者获益。

一、激素治疗SLE的基本原则

激素治疗SLE的基本原则包括:(1)对诱导缓解和长期维持治疗,起始剂量应该足量,之后缓慢减量,长期维持;(2)评估SLE的严重程度和活性,拟定个体化治疗方案;(3)评估是否存在激素使用的相对禁忌证,对存在相对禁忌证的患者,根据病情需要严格评估使用激素的必要性;(4)对有肝功能损害的患者建议使用泼尼松龙或甲泼尼龙;(5)治疗期间观察疗效,评估脏器功能;(6)监测激素使用期间可能出现的并发症,及时调整治疗方案。

二、激素的用法与剂量

激素的用法包括全身应用(静脉注射和口服)和局部应用(局部皮肤外敷、关节腔注射、眼内注射等)。根据病情需要,激素可选择晨起顿服、隔日给药或每日分次给药。激素可分为4个剂量范围:(1)小剂量:泼尼松 ≤ 7.5 mg/d(甲泼尼龙 ≤ 6 mg/d);(2)中剂量:泼尼松7.5~30 mg/d(甲泼尼龙6~24 mg/d);(3)大剂量:泼尼松30~100 mg/d(甲泼尼龙 $> 24 \sim 80$ mg/d);(4)冲击疗法:甲泼尼龙500~1 000 mg/d,静脉滴注,连用3 d^[2-4]。激素剂量越大,疗效越显著,同时副作用也越大。激素犹如一柄双刃剑,如何在追求疗效的同时,最大限度减少激素的副作用是临床医生最关注的问题之一。

三、激素在SLE治疗中的应用

(一)SLE病情严重程度及狼疮危象的定义^[5]

1. 轻型SLE:指SLE诊断明确,重要靶器官(包括肾脏、血液系统、呼吸系统、心血管系统、消化系统、中枢神经系统)未受累。

2. 中、重型SLE:指有重要脏器受累并影响其功能。(1)肾脏受累:肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾病综合征;(2)血液系统受累:溶血性贫血、粒细胞减少、血小板减少、血栓性血小板减少性紫癜;(3)神经系统受累:抽搐、意识障碍、昏迷、脑卒中、横贯性脊髓炎、单神经炎或多神经炎、精神症状、脱髓鞘综合征;(4)消化系统受累:肠梗阻、肠系膜血管炎、急性胰腺炎;(5)呼吸系统受累:肺泡出血、肺动脉高压、肺炎、肺间质纤维化等;(6)心血管系统受累:心包填塞、心肌炎等;(7)其他:皮肤血管炎、严重皮肤损害、肌炎等。

3. 狼疮危象的定义:危及生命的急重症SLE称为狼疮危象,主要临床表现包括:(1)急性肾小球肾炎;(2)严重中枢神经系统损害;(3)严重溶血性贫血;(4)严重血小板减少性紫癜;(5)严重粒细胞缺乏症;(6)严重心脏损害;(7)严重狼疮性肺炎或肺泡出血;(8)严重狼疮性肝炎;(9)严重血管炎等。

(二)轻型SLE的治疗^[6-8]

1. 轻型SLE的治疗,激素并非首选治疗药物。

2. 首先应用非甾体消炎药、抗疟药等,治疗无效后可考虑使用激素。

3. 治疗皮肤黏膜病变可短期局部应用激素,但面部应尽量避免使用强效激素类外用,即使使用也不应超过1周。

4. 激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d,或甲泼尼龙 ≤ 8 mg/d)有助于控制病情,通常副作用较小。

(三)中度活动型SLE的治疗^[1, 8]

1. 中度活动型SLE的治疗一般分为2个阶段,即诱导缓解和维持治疗。建议激素联合免疫抑制剂治疗。

2. 诱导缓解治疗:激素用量通常为泼尼松 $0.5 \sim 1$ mg·kg⁻¹·d⁻¹(甲泼尼龙 $0.4 \sim 0.8$ mg·kg⁻¹·d⁻¹),晨起顿服,如需控制持续高热等急性症状时可分次服用。一般需同时加用免疫抑制剂。

3. 维持治疗:诱导缓解治疗4~8周后,激素以每1~2周减原剂量的10%的速度缓慢减量,减至泼尼松 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹(甲泼尼龙 0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)后,减药速度依病情适当减慢。

(1)如病情允许,维持治疗剂量:泼尼松 < 10 mg/d(甲泼尼龙 < 8 mg/d)。

(2)在减药过程中,如病情不稳定,可暂时维持原剂量不变或酌情增加剂量或加用免疫抑制剂联合治疗。

(四)重型SLE的治疗^[1, 4]

1. 重型 SLE 治疗尤其强调个体化方案,并需要联用其他免疫抑制剂。

2. 重型 SLE 治疗也分 2 个阶段,即诱导缓解和维持治疗。

(1) 诱导缓解: 激素用量通常为泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的标准剂量(甲泼尼龙 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),晨起顿服。Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ + Ⅲ型/Ⅴ + Ⅳ型狼疮性肾炎可考虑静脉滴注甲泼尼龙 500 ~ 1 000 mg,连续 3 d 冲击治疗。

(2) 维持治疗: 病情稳定后 2 周或疗程 8 周内,激素以每 1 ~ 2 周减原剂量的 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(甲泼尼龙 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),减药速度依病情适当减慢。

3. 在减药过程中,如病情不稳定,可暂时维持原剂量不变,或酌情增加剂量或加用免疫抑制剂联合治疗。

4. 可选用的免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、环孢素、他克莫司等。环磷酰胺是治疗重症 SLE 的一线药物之一,尤其是重症狼疮性肾炎和血管炎患者。

5. 在狼疮性肾炎的诱导缓解治疗中最为经典的方案为美国风湿病学会(ACR)方案和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)方案。

(1) ACR 方案: 静脉滴注环磷酰胺(500 ~ 1 000 mg/m²,每月 1 次,共 6 次,随后每 3 个月重复 1 次,共 2 年)联合甲泼尼龙冲击治疗(500 ~ 1 000 mg/d,连续 3 d),之后序贯泼尼松治疗($0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,逐渐减量)^[4]。这一方案由美国国立卫生研究院(NIH)的方案演变而来^[9]。

(2) EULAR 方案: 静脉滴注环磷酰胺(500 mg,每 2 周 1 次,共 6 次)联合甲泼尼龙冲击治疗($0.5 \sim 0.75 \text{ mg/d}$,连续 3 d),继之泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,4 周后逐渐减量,4 ~ 6 个月内减至泼尼松 $\leq 10 \text{ mg/d}$ 维持^[10]。

(五) 狼疮危象的治疗^[1]

1. 对狼疮危象,通常需大剂量甲泼尼龙冲击治疗,以帮助患者度过危象。

(1) 大剂量甲泼尼龙冲击治疗是指甲泼尼龙 500 ~ 1 000 mg,加入 5% 葡萄糖 100 ~ 250 ml,缓慢静脉滴注 1 ~ 2 h,每天 1 次,连续应用 3 d 为 1 个疗程。如狼疮危象仍未得到控制,可根据病情在冲击治疗 5 ~ 30 d 后再次冲击治疗。

(2) 冲击治疗后需口服泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (甲泼尼龙 $0.4 \sim 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),疗程约 4 ~ 8 周。

(3) 病情控制后激素应逐渐减量,直至达到控制病情的最小剂量,以避免长期大量使用激素所产生的严重不良反应。

2. 对重症神经精神狼疮,包括横贯性脊髓炎在内,在排除中枢感染的情况下,可鞘内注射地塞米松 10 mg/甲氨蝶呤 10 mg,每周 1 次,共 3 ~ 5 次^[5, 11]。

3. 甲泼尼龙冲击疗法只能解决急性期的症状,后续治疗必须继续应用激素,并与其他免疫抑制剂配合使用。在大剂量激素冲击治疗前、治疗期间、治疗后应密切观察激素的

副作用,包括有无感染、消化道出血、糖尿病、股骨头坏死等并发症的发生。

(六) 妊娠及哺乳期患者的治疗

1. SLE 患者妊娠的禁忌证:(1) 过去 6 个月内严重的 SLE 复发,如活动性狼疮性肾炎等;(2) 虽接受治疗但有严重先兆子痫或 HELLP 综合征;(3) 严重肺动脉高压(预计肺动脉收缩压 > 50 mmHg 或出现症状);(4) 严重限制性肺疾病(用力肺活量 < 1 L);(5) 慢性肾衰竭(血肌酐 > 247.8 $\mu\text{mol/L}$)^[12]。

2. 妊娠前及妊娠期患者激素的应用^[1, 5, 12-13]:

(1) 妊娠前无重要脏器损害,病情稳定 1 年或 1 年以上,细胞毒免疫抑制剂停药半年,激素仅用泼尼松 $\leq 10 \text{ mg/d}$ 维持时不影响妊娠。

(2) 妊娠期间应慎用激素,应用最低有效剂量,最好泼尼松 < 20 mg/d。

① 如出现病情活动时,重度危及生命则需立即终止妊娠。

② 如病情评估后仍可继续妊娠,则酌情加大激素剂量(泼尼松 $\leq 30 \text{ mg/d}$),建议使用泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙,不推荐使用地塞米松和倍他米松。

③ 妊娠 3 个月内使用激素可能增加胎儿唇腭裂风险,因此不推荐妊娠 3 个月内使用中高剂量激素^[14]。

④ 长期使用激素进行治疗的患者在分娩时应使用应激剂量。

⑤ 疾病复发时可考虑静脉滴注甲泼尼龙冲击治疗。

(3) 妊娠后期,为促进胎肺成熟,可选用地塞米松。

3. 哺乳期,泼尼松 20 ~ 30 mg/d 时相对安全,建议服用激素后 4 h 以上再哺乳。补充钙和维生素 D 至哺乳期结束。

4. 胎儿狼疮综合征中先天性心脏传导阻滞的处理: 胎儿狼疮综合征最常见的心脏表现为先天性心脏传导阻滞,其发病率和病死率较高。氟化激素(地塞米松和倍他米松)经胎盘给药能改善先天性心脏传导阻滞胎儿的生存率,但这些药物也带来更高的宫内生长迟缓和早产风险。

5. 预防抗磷脂抗体引发的病态妊娠: 约 1/4 ~ 1/2 的 SLE 患者体内存在抗磷脂抗体,暴露于抗磷脂抗体的 SLE 患者妊娠面临的主要问题是病态妊娠的风险增加。抗凝治疗是最主要的预防手段,激素与阿司匹林联用可降低病态妊娠风险,但要考虑母体并发症的发生。

(七) 激素的不良反应^[1]

1. 激素治疗 SLE 疗程长,应注意保护下丘脑-垂体-肾上腺轴,建议避免使用对下丘脑-垂体-肾上腺轴影响较大的地塞米松等长效和超长效激素。

2. 长期或大剂量或不规范使用激素,可诱发及加重感染,导致骨质疏松和股骨头无菌性坏死,消化道溃疡,神经精神失常,高血压,糖尿病,高脂血症,水钠潴留,低血钾,青光眼,库欣综合征等一系列不良反应,严重时甚至导致患者死亡。

3. 激素应用的不良反应与其剂量和疗程相关,需要定期

观察评估,保证疗效与安全性,提高 SLE 治疗存活率及预后。

(冷晓梅 曾小峰 执笔)

共识组成员名单(按姓氏汉语拼音排序):陈进伟(中南大学湘雅二医院风湿科);崔刘福[开滦(集团)有限责任公司医院风湿科];戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿科);方勇飞(第三军医大学西南医院风湿科);胡绍先(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿科);黄慈波(卫生部北京医院风湿科);黄烽(解放军总医院风湿科);冷晓梅(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李彩凤(北京儿童医院风湿科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李芹(云南省第一人民医院风湿科);李向培(安徽省立医院风湿科);李小霞(首都医科大学附属宣武医院风湿科);李洋(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿科);李志军(蚌埠医学院第一附属医院风湿科);林玲(汕头大学医学院附属第一医院风湿科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿科);刘湘源(北京大学第三医院风湿科);刘毅(四川大学华西医院风湿科);吕昭萍(昆明医学院第一附属医院风湿科);马丽(中日友好医院风湿科);邵凤民(河南省人民医院风湿科);宋红梅(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);陶怡(广州医学院第二附属医院风湿科);王国春(中日友好医院风湿科);王吉波(青岛大学医学院附属医院风湿科);王美美(东南大学附属中大医院风湿科);王轶(兰州大学第二医院风湿科);王友莲(江西省人民医院风湿科);王振刚(首都医科大学附属北京同仁医院风湿科);伍沪生(北京积水潭医院风湿科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿科);徐建华(安徽医科大学第一附属医院风湿科);杨静(四川省绵阳市中心医院风湿科);杨岫岩(中山大学附属第一医院风湿科);袁国华(川北医学院附属医院风湿科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);詹锋(海南省人民医院风湿免疫科);张凤肖(河北省人民医院风湿科);张缪佳(江苏省人民医院风湿科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵敏(广西医科大学附属第一医院风湿科);郑祥雄(福建医科大学附属协和医院风湿科);郑毅(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿科);周彬(四川省人民医院风湿科)

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: 342-346.

[2] van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69: 1913-1919.

[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: 1905-1913.

[4] 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: 797-808.

[5] 陈华, 张文. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮治疗中的应用 [J]. 内科理论与实践, 2008, 3: 175-179.

[6] Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus [J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 6.

[7] Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment [J]. Am J Clin Dermatol, 2009, 10: 365-381.

[8] 徐传辉, 栗占国. 系统性红斑狼疮的循证医学治疗 [J]. 临床内科杂志, 2011, 28: 729-731.

[9] Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis [J]. Lancet, 1992, 340: 741-745.

[10] Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71: 1771-1782.

[11] Dong Y, Zhang X, Tang F, et al. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus [J]. Chin Med J (Engl), 2001, 114: 764-766.

[12] Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8: 710-718.

[13] Clowse ME. Lupus activity in pregnancy [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2007, 33: 237-252, v.

[14] Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003, 67: 968-970.

(收稿日期:2014-03-10)

(本文编辑:胡朝晖)

脑血管病与神经免疫进展研讨班通知

由海军总医院神经内科承办的“脑血管病与神经免疫进展研讨班”将于2014年8月21—24日在山西省太原市举办。研讨班聘请国内资深的神内科、病理科、影像科专家,对近年脑血管病(含皮层静脉血栓、深静脉血栓等疾病)、神经免疫疾病(含抗NMDA受体抗体相关脑炎、脱髓鞘病等)、颅内占位病变影像鉴别诊断等进行专题讲座,并进行论文交流及疑难病例研讨(可携带病例资料现场答疑)。该会议为国家级医学继续教育项目[2014-03-07-015(国)],授予国家级I类学分10分,欢迎神经内外科、病理科、影像科医师踊跃投稿及报名。

联系地址:北京市海淀区阜成路6号 海军总医院神经内科,邮编:100048;联系人:戚晓昆 邱峰 张凤群;联系电话:010-68780622,18600310609,18600310751;传真:010-68780622;Email:15810390858@163.com。

报名截止日期:2014年7月15日。