

· 指 南 ·

## 解读 2012 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟狼疮肾炎治疗指南

王 立, 张 文<sup>#</sup>

(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 风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730)

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 狼疮肾炎

中图分类号: R593.22 文献标志码: C 文章编号: 1673-8705(2013)01-0001-04

2013 年伊始, 回顾刚刚过去的 2012 年, 全球的风湿病学界取得了诸多的成就和进步, 其中最大贡献之一是美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 针对狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 的治疗和管理推出了各自的指南<sup>[1-2]</sup>。这些指南均基于全面系统的文献复习和严谨细致的统计学分析, 条理清晰的从诊断、治疗到随诊、妊娠管理等方面进行了陈述和总结, 每条推荐意见均由临床经验丰富的专家共同讨论达成共识。其中 EULAR 的建议是由欧洲肾脏病学会及透析和移植协会共同制订的。本文将对上述两个指南进行简要解读和对比。

### 诊断标准

LN 定义为临床和实验室特点符合 ACR 标准, 即蛋白尿持续  $>0.5 \text{ g/d}$  或大于 (++) , 和 (或) 细胞管型包括红细胞管型、血红蛋白管型、颗粒管型、管状管型或混合管型。有研究推荐, 单次尿蛋白肌酐比  $>50 \text{ mg/mmol}$  可以替代  $24 \text{ h}$  尿蛋白定量; “活动性尿沉渣” (除外感染  $>5$  个红细胞/高倍镜视野,  $>5$  个白细胞/高倍镜视野) 可以替代细胞管型。LN 最佳标准仍是肾组织活检证实的免疫复合物介导的肾小球肾炎<sup>[2]</sup>。

### 肾脏活组织检查指征

ACR 认为, 凡临床有活动性 LN 证据的初治患

者, 若无明确禁忌, 均应进行肾脏病理检查。尤其以下几种情况更应行肾脏活组织检查: 无明显诱因 (如败血症、低容量、药物等因素) 的血肌酐升高;  $24 \text{ h}$  尿蛋白定量  $>1.0 \text{ g}$ ; 连续 2 次以上尿蛋白  $\geq 0.5 \text{ g/d}$ , 合并血尿 ( $\geq 5$  红细胞/高倍视野) 或细胞管型 (推荐等级 C 级: 专家共识)。

EULAR 也认为, 临床表现、血清学及实验室检查可能无法准确预测肾脏组织学特点, LN 肾脏穿刺指征应放宽, 所有肾脏受累的征象, 尤其是反复  $24 \text{ h}$  尿蛋白  $\geq 0.5 \text{ g}$ , 以及肾小球源性血尿和 (或) 细胞管型等, 都可以成为肾脏穿刺的指征。但对于肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)  $<30 \text{ ml/min}$  的患者, 肾脏穿刺需慎重, 成人肾脏须大于 9 cm 才可考虑。穿刺最好在发病后的 1 个月内、使用免疫抑制剂之前进行。然而, 如果由于各种原因无法进行穿刺, 不能因此延误大剂量糖皮质激素的使用。

### 肾脏病理分析和评判

近年来比较公认的国际肾脏病学会/肾脏病理学会 (ISN/RPS) 2003 年 LN 分类标准 (表 1) 也被 ACR 和 EULAR 一致推荐使用。但 EULAR 客观地指出了, 该分类系以肾小球病变为主, 尚存在一定的局限性, 应同时分析小管间质病变及与抗磷脂抗体相关的血管损伤等病变。

#通信作者 电话: 010-69158795, 电子邮件: zhangwen91@sina.com

**表1 国际肾脏病学会/肾脏病理学会2003年狼疮肾炎分类标准**

分型/名称	特点
I型/轻微系膜型狼疮肾炎 (minimal mesangial LN)	光镜正常, 免疫荧光见系膜轻微免疫复合物沉积。
II型/系膜增殖型狼疮肾炎 (mesangial proliferative LN)	光镜系膜细胞增殖, 基质增多, 免疫荧光见免疫复合物沉积限于系膜区。
III型/局灶增殖型狼疮肾炎 (focal LN)	内皮细胞增殖, 免疫复合物沉积于内皮下, <50% 肾小球受累。III(A): 活动性损害; III(A/C): 活动性及慢性损害; III(C): 慢性损害。
IV型/弥漫增殖型狼疮肾炎 (diffuse LN)	内皮细胞增殖, 免疫复合物沉积于内皮下, ≥50% 肾小球受累, 分为弥漫节段性(IV-S)或弥漫小球性(IV-G)LN。IV(A): 活动性损害; IV(A/C): 活动性及慢性损害; IV(C): 慢性损害。
V型/膜型狼疮肾炎 (membranous LN)	肾小球毛细血管祥基底膜增厚, 免疫复合物上皮细胞下沉积。
VI型/硬化型狼疮肾炎 (advanced sclerotic LN)	90% 以上肾小球硬化, 无活动性病变。

### 治疗目标或终点

LN治疗的最终目标为长期保护肾脏功能, 预防疾病复发, 避免治疗相关的损害, 改善生活质量, 提高生存率。应尽量达到完全缓解, 即尿蛋白肌酐比<50 mg/mmol(尿蛋白<0.5 g/d), 且肾功能正常或接近正常(GFR在正常范围±10%以内)。部分缓解定义为蛋白尿降低≥50%和肾功能正常或接近正常。治疗目标最好在治疗开始后6个月内达到, 最迟不能超过12个月。

### 治疗策略

治疗可分两阶段进行, ACR称为诱导缓解和维持缓解, EULAR则命名为初始治疗和后续治疗。

#### I型和II型LN

ACR推荐I型和II型LN患者一般不需要免疫抑制剂治疗(C级)。EULAR认为尿蛋白>1 g/d的II型LN患者若存在肾小球源性血尿, 可单用低到中剂量激素(泼尼松0.25~0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)或联合应用硫唑嘌呤(azatharaprine, AZA)1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。另外, 对于出现电镜足细胞病(微小病变)或间质性肾炎的I型LN患者, 也可考虑单用糖皮质激素或与免疫抑制剂联合治疗。

#### III型和IV型LN

ACR推荐所有III型和IV型LN的诱导缓解期均可予0.5~1 g/d的大剂量激素冲击治疗3 d, 之后行序贯泼尼松0.5~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>治疗, 几周后逐渐减量

至最小有效维持量。同时选择环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)或霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)治疗, CTX剂量可采用500~1 000 mg/m<sup>2</sup>体表面积, 1次/月静脉输注, 共6个月; 或500 mg, 每2周1次静脉输注, 共12次。MMF使用剂量则根据人种不同进行选择, 2~3 g/d口服(亚洲人剂量为2 g/d), 治疗6个月。6个月后评估疗效, 如病情改善, 则可改为MMF 1~2 g/d或AZA 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>维持治疗。如病情未改善, 则可行第2轮大剂量激素冲击治疗、重新序贯和减量, 同时将CTX及MMF方案互换, 剂量同上, 再治疗6个月; 如仍未缓解, 可考虑应用利妥昔(抗CD20)单抗、贝利单抗(belimumab, anti-BLyS/BAFF)或钙调磷酸酶抑制剂(如环孢素A或他克莫司等)等二线治疗方案。

与ACR观点不同, EULAR建议可先给予III型和IV型LN患者甲泼尼龙500~750 mg/d治疗3 d, 之后序贯泼尼松0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>共4周, 在之后的4~6个月期间, 将激素用量减至≤10 mg/d维持。部分严重的肾病或肾外狼疮序贯剂量可提高至0.7~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 前3个月治疗无改善者推荐再次激素冲击治疗。

关于免疫抑制剂的用法, EULAR和ACR基本一致, 但是由于EULAR主要针对欧洲白种人, 因此MMF的推荐剂量为3 g/d, CTX则采取小剂量用法(每2周500 mg静脉输注1次)。在部分有不良预后因素(如急性肾功能恶化, 病理提示有严重细胞性新月体及纤维素样坏死等)的患者, 可加大CTX使用剂量, 如静脉用0.75~1 g/m<sup>2</sup>体表面积共6个月或口服2~2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>共3个月。如无上述预后不良因

素, AZA  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  也可用于有 MMF 和 CTX 禁忌的患者作为初始治疗, 但复发率往往更高。经初始治疗 6 个月如患者病情改善, 则进入后续治疗阶段, 可改为 MMF 2 g/d 或 AZA  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  联合小剂量泼尼松 5~7.5 mg/d 治疗, 维持至少 3 年。随后如病情持续稳定, 可首先考虑停用激素。对于初始治疗无改善者, 可将 MMF 和 CTX 方案互换, 或直接给予利妥昔单抗。EULAR 还指出, MMF 对非洲裔患者更加有效, 且可以用于 GFR <30 ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 的患者。

#### V型 LN

对于合并Ⅲ型或Ⅳ型的 V 型 LN, 治疗推荐与单纯的Ⅲ型或Ⅳ型一致。

对于单纯的 V 型 LN, ACR 和 EULAR 一致认为诱导缓解治疗首选 MMF(2~3 g/d) + 泼尼松(0.5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>), 6 个月后如改善则改用 MMF 1~2 g/d 或 AZA  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  维持治疗, 如无改善改用 CTX、钙调磷酸酶抑制剂或利妥昔单抗。

#### VI型 LN

以替代治疗为主, 不推荐积极应用激素和免疫抑制剂治疗, 激素和免疫抑制剂依照患者其他脏器受累情况使用。EULAR 指南中提及了替代治疗方式的选择: 仍在使用免疫抑制剂的患者尽量避免腹膜透析, 以避免增加感染发生率; 而对于抗磷脂抗体阳性的患者, 如采取血液透析应警惕血管通路血栓形成。另外, 如考虑行肾移植术, 需选择患者狼疮活动度在较低水平至少 3~6 个月的时机进行。

#### 其他

EULAR 推荐指出, 对于抗磷脂抗体综合征相关肾病(APS-associated nephropathy)患者, 需给予羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)和(或)抗凝、抗血小板治疗。ACR 提出血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)患者首选血浆置换治疗。

### 辅助治疗

因 HCQ 可减少肾病复发, 降低心血管事件, 改善预后而被推荐作为 LN 的基础治疗药物。

当患者 24 h 尿蛋白含量  $\geq 0.5 \text{ g}$ , 或尿蛋白肌酐比  $> 50 \text{ mg}/\text{mmol}$ , 或有高血压时, 应使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor,

ACEI) 或受体阻断剂(angiotensin receptor blockers, ARB), 并控制血压在 130/80 mm Hg 以下。

血低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)  $> 2.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dl) 时, 推荐使用他汀类药物。

EULAR 还对一些治疗细节做出陈述, 如钙剂和维生素 D 的补充, 预防接种需采用死疫苗, 血白蛋白  $< 20 \text{ g/L}$  或抗磷脂抗体综合征患者需抗凝治疗等。

### 随诊和预后

活动性 LN 在治疗期间应规律随诊, 初治或复发 2~4 个月内应 2~4 周随诊 1 次, 之后根据治疗反应调整随诊间隔。每次随诊需监测体重、血压、血肌酐、白蛋白、GFR、尿蛋白、尿沉渣、补体、抗双链 DNA、抗磷脂抗体、血脂等。其中血肌酐(或 GFR)、尿蛋白、血红蛋白和血压是 LN 长期预后的预测因素。每 3~6 个月全面评估全身狼疮活动度。

如病情恶化或对免疫抑制剂及生物制剂应答欠佳(尿蛋白降低  $< 50\%$ , 持续蛋白尿超过 1 年或 GFR 恶化等), 以及疾病复发, 都可考虑重复肾脏穿刺, 明确是否有组织学进展或变化, 以指导下一步治疗和预后。

### 妊娠管理

病情控制稳定的患者, 如尿蛋白肌酐比  $< 50 \text{ mg}/\text{mmol}$  持续 6 个月, 同时 GFR  $> 50 \text{ ml}/\text{min}$ , 且用药限于小剂量泼尼松、HCQ、AZA 和(或)钙调磷酸酶抑制剂者, 可允许尝试妊娠。妊娠期间, 患者每 4 周随诊 1 次, 每次随诊需由风湿免疫科医师和产科医师共同完成。

ACR 推荐对有生育要求的患者尽量选择 MMF 治疗, 因为大剂量的 CTX 可能导致患者停经和不孕, 研究显示经 18 个月 CTX 治疗, 25 岁以下有 12%、25 到 30 岁之间有 27%、31 岁以上有 62% 的患者停经<sup>[1]</sup>。但 MMF 也有致畸作用(美国食品药品管理局分级为 D 级), 医师在处方 MMF 前应确认患者未怀孕, 且怀孕前至少提前 6 周停止药物治疗。

妊娠期间如病情稳定, 则无需特殊治疗; 如病情轻度活动, 可加用 HCQ 200~300 mg/d; 如病情活动, 则需用糖皮质激素, 但应避免使用地塞米松、倍他米

松等可通过胎盘的药物，必要时加用 AZA  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗。EULAR 提出，如病情仍无法控制，可供选择的药物还包括钙调磷酸酶抑制剂、静脉用免疫球蛋白，或免疫吸附及血浆置换等。

### 儿童 LN 治疗

EULAR 推荐中还提出了针对儿童 LN 的治疗方针。与成人 LN 相比，儿童 LN 发病率更高，且病情常更严重，但诊断、治疗和随诊的原则与成人类似。随着患儿的成长，从儿科到风湿免疫专科的交接对于患者的预后非常重要。

### 总 结

纵观上述 ACR 和 EULAR 关于 LN 的诊疗指南，其阐述系统、细致，给了风湿免疫科医师清晰、明确和有据可循的临床指导，使之可在临床实践中进行参考。然而，这些诊疗指南主要以美国和欧洲的临床试验为基础，可能有些细节并不符合我国国情，如亚洲患者和欧美患者对不同药物的疗效和不良反应存在差异。此外，这两个诊疗指南只是针对 LN 制订，而系

统性红斑狼疮为多系统受累的疾病，患者可能存在肾脏以外多种脏器病变。因此，临床医务工作者应有选择地应用指南，充分结合患者的实际病情（如肾外病变、全身活动度等）和经济条件，为患者制定出更加可行和人性化的“个性化”治疗和随诊方案，切实让每个患者获益，真正提高其生存率和生活质量。

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Bertsias 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.

(2013-01-09 收稿)

# 解读2012年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟狼疮肾炎治疗指南



作者: 王立, 张文

作者单位: 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, 风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京, 100730

刊名: 中华临床免疫和变态反应杂志 **ISTIC**

CHINESE JOURNAL OF ALLERGY & CLINICAL IMMUNOLOGY

英文刊名:

年, 卷(期): 2013, 7(1)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhlcmyhbtfyzz201301001.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhlcmyhbtfyzz201301001.aspx)