

· 诊治指南 ·

系统性红斑狼疮诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概述

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。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 的两个主要临床特征。对于 SLE 的诊断和治疗应包括如下内容:①明确诊断;②评估 SLE 疾病严重程度和活性;③拟订 SLE 常规治疗方案;④处理难控制的病例;⑤抢救 SLE 危重症;⑥处理或防治药物不良反应;⑦处理 SLE 患者面对的特殊情况,如妊娠、手术等。其中前 3 项为诊疗常规,后 4 项常需要有经验的专科医生参与和多学科的通力协作。

2 临床表现

SLE 好发于生育年龄女性,多见于 15~45 岁年龄段,女:男为 7~9:1。在美国多地区的流行病学调查报告,SLE 的患病率为 14.6~122/10 万人;我国大样本的一次性调查(>3 万人)显示 SLE 的患病率为 70/10 万人,妇女中则高达 113/10 万人。SLE 临床表现复杂多样。多数呈隐匿起病,开始仅累及 1~2 个系统,表现轻度的关节炎、皮疹、隐匿性肾炎、血小板减少性紫癜等,部分患者长期稳定在亚临床状态或轻型狼疮,部分患者可由轻型突然变为重症狼疮,更多的则由轻型逐渐出现多系统损害;也有一些患者起病时就累及多个系统,甚至表现为狼疮危象。SLE 的自然病程多表现为病情的加重与缓解交替。

2.1 SLE 常见临床表现

鼻梁和双颧颊部呈蝶形分布的皮疹是 SLE 特征性的改变;SLE 的皮肤损害包括光敏感、脱发、手足掌面和甲周红斑、盘状红斑、结节性红斑、脂膜炎、网状青斑、雷诺现象等。SLE 口或鼻黏膜溃疡常见。对称性多关节疼痛、肿胀,通常不引起骨质破坏。发热、疲乏是 SLE 常见的全身症状。

2.2 SLE 重要脏器累及的表现

2.2.1 狼疮肾炎(LN):50%~70%的 SLE 患者病程中会出现临床肾脏受累,肾活检显示几乎所有 SLE 均有肾脏病理学改变。LN 对 SLE 预后影响甚大,肾功能衰竭是 SLE 的主要死亡原因之一。世界卫生组织(WHO)将 LN 病理分为 6 型:I 型为正常或微小病变;II 型为系膜增殖性;III 型为局灶节段增殖性;IV 型为弥漫增殖性;V 型为膜性;VI 型为肾小球硬化性。病理分型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。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 慢性指标。

2.2.2 神经精神狼疮:轻者仅有偏头痛、性格改变、记忆力减退或轻度认知障碍;重者可表现为脑血管意外、昏迷、癫痫持续状态等。在除外感染、药物等继发因素的情况下,结合影像学、脑脊液、脑电图等检查可诊断神经精神狼疮。以弥漫性的高级皮层功能障碍为表现的神经精神狼疮,多与抗神经元抗体、抗核糖体 P 蛋白(Ribosomal P)抗体相关;有局灶性神经定位体征的神经精神狼疮,又可进一步分为 2 种情况:一种伴有抗磷脂抗体阳性;另一种常有全身血管炎表现和明显病情活动,在治疗上应有所侧重。横贯性脊髓炎在 SLE 不多见,表现为下肢瘫痪或无力伴有病理征阳性。脊髓的磁共振检查有助明确诊断。

2.2.3 血液系统表现:贫血和(或)白细胞减少和(或)血小板减少常见。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,Coomb's 试验阳性。SLE 可出现白细胞减少,但治疗 SLE 的细胞毒药物也常引起白细胞减少,需要鉴别。血小板减少与血清中存在抗血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关。部分患者在起病初期或疾病活动期伴有淋巴结肿大和(或)脾肿大。

2.2.4 心脏、肺部表现:SLE 常出现心包炎,表现为心包积液,但心包填塞少见。可有心肌炎、心律失常,重症 SLE 可伴有心功能不全,提示预后不良。SLE 可出现疣状心内膜炎(Libman-Sack 心内膜炎),目前临床少见。可有冠状动脉受累,表现为心绞痛和心电图 ST-T 改变,甚至出现急性心肌梗死。除冠状动脉炎可能参与了发病外,长期使用糖皮质激素加速了动脉粥样硬化和抗磷脂抗体导致动脉血栓形成,可能是冠状动脉病变的另 2 个主要原因。肺部方面常出现胸膜炎,如合并胸腔积液其性质多为渗出液。狼疮性肺炎的放射学特征是阴影分布较广、易变;SLE 所引起的肺间质性病变主要是处于急性和亚急性期的肺间质磨玻璃样改变和慢性肺间质纤维化,表现为活动后气促、干咳、低氧血症,肺功能检查常显示弥散功能下降。肺动脉高压和弥漫性出血性肺泡炎是 SLE 重症表现。

2.2.5 消化系统表现:SLE 可出现肠系膜血管炎、急性胰腺炎、蛋白丢失性肠炎、肝脏损害等。

2.2.6 其他表现:还包括眼部受累,如结膜炎、葡萄膜炎、眼底改变、视神经病变等。SLE 常伴有继发性干燥综合征,有外分

泌腺受累,表现为口干、眼干,常有血清抗 SSB、抗 SSA 抗体阳性。

2.3 免疫学异常

主要体现在抗核抗体谱 (ANAs) 方面。免疫荧光抗核抗体 (IFANA) 是 SLE 的筛选检查,对 SLE 的诊断敏感性为 95%,特异性为 65%。除 SLE 之外,其他结缔组织病的血清中也常存在 ANA,一些慢性感染和健康人群也可出现低滴度的 ANA。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 (dsDNA) 抗体的特异性 95%,敏感性为 70%,它与疾病活动性有关;抗 Sm 抗体的特异性高达 99%,但敏感性仅 25%,该抗体的存在与疾病活动性无明显关系;抗核小体抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、抗组蛋白、抗 u1RNP、抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体等也可出现于 SLE 的血清中。其他自身抗体还有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、抗 β₂GPI 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等。另外,SLE 患者还常出现血清类风湿因子 (RF) 阳性,高 γ 球蛋白血症和低补体血症。SLE 的免疫病理学检查包括皮肤狼疮带试验,表现为皮肤的表皮真皮交界处有免疫球蛋白 IgG 和补体沉积,对 SLE 具有一定的特异性。LN 肾脏免疫荧光多呈现多种免疫球蛋白和补体成分沉积,称为“满堂亮”。

3 诊断要点

3.1 有多系统受累表现和有自身免疫的证据,应警惕狼疮

早期不典型 SLE 可表现为:原因不明的反复发热,抗炎退热治疗往往无效;多发和反复发作的关节痛和关节炎,往往持续多年而不产生畸形;持续性或反复发作的胸膜炎、心包炎;抗生素或抗结核治疗不能治愈的肺炎;不能用其他原因解释的皮疹、网状青紫、雷诺现象;肾脏疾病或持续不明原因的蛋白尿;血小板减少性紫癜或溶血性贫血;不明原因的肝炎;反复自然流产或深静脉血栓形成或脑卒中发作等。对这些可能为早期不典型 SLE 的表现,需要提高警惕,避免诊断和治疗的延误。

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 1)。该分类标准的 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。其敏感性和特异性分别为 95% 和 85%。需强调的是,患者病情的初始或许不具备分类标准中的 4 条,随着病情的进展方出现其他项目的表现。11 条分类标准中,免疫学异常和高滴度抗核抗体更具有诊断意义。一旦患者免疫学异常,即使临床诊断不够条件,也应密切随访,以便尽早作出诊断和及时治疗。

3.3 SLE 病情活动性和病情轻重程度的评估

3.3.1 活动性表现:各种 SLE 的临床症状,尤其是新近出现的症状,均可能提示疾病的活动。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、白细胞尿),血管炎,关节炎,肌炎,发热,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,抗双链 DNA (dsDNA) 抗体滴度增高,血三系减少(需除外药物所致的骨髓抑制),红细胞沉降率 (ESR) 增快等。国际上通用的几个 SLE 活动性判断标准包括:英国狼疮评估小组 (BILAG)、SLE 疾病活动指数 (SLEDAI)、系统性狼疮活动程度检测 (SLAM) 等,其中以 BILAG 和 SLEDAI 最为常用。

3.3.2 病情轻重程度的评估:轻型 SLE 指诊断明确或高度怀疑者,但临床稳定且无明显内脏损害。所有系统 BILAG 评分为 C 或 D 类,SLEDAI 积分 < 10 分。中度活动型狼疮是指有明显重要脏器累及且需要治疗的患者,BILAG 评分 B 类 (≤ 2 系统),或 SLEDAI 积分在 10~14 分。重型 SLE 是指狼疮累及重要脏器,任何系统 BILAG 评分至少 1 个系统为 A 类和(或) > 2 系统达到 B 类者,或 SLEDAI ≥ 15 分。具体而言包括:①心脏:冠状动脉血管受累、Libman-Sacks 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(白细胞 < 1 × 10⁹/L),血小板减少 (< 50 × 10⁹/L)、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、急性肾小球肾

表 1 美国风湿病学会 1997 年推荐的 SLE 分类标准

1. 颊部红斑	固定红斑,扁平或高起,在两颧突出部位
2. 盘状红斑	片状高起于皮肤的红斑,黏附有角质脱屑和毛囊栓;陈旧病变可发生萎缩性瘢痕
3. 光过敏	对日光有明显的反应,引起皮疹,从病史中得知或医生观察到
4. 口腔溃疡	经医生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	尿蛋白定量(24 h) > 0.5 g 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,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 dsDNA 抗体阳性,或抗 Sm 抗体阳性,或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、至少持续 6 个月的梅毒血清试验假阳性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

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。

狼疮危象是指急性的危及生命的重症 SLE，如急性 LN、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、严重狼疮性肺炎或肺出血、严重狼疮性肝炎、严重的血管炎等。

4 治 疗

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，明白规律用药的意义，学会自我认识疾病活动的征象，配合治疗，遵从医嘱，定期随诊，懂得长期随访的必要性；避免过多的紫外光暴露，使用防紫外线用品，避免过度疲劳。

4.1.2 对症治疗和去除各种影响疾病预后的因素；如注意控制高血压，防治各种感染。

4.2 药物治疗

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。SLE 是一种高度异质性的疾病，临床医生应根据病情的轻重程度，掌握好治疗的风险与效益之比。既要清楚药物的不良反应，又要明白药物给患者带来的生机。

4.2.1 轻型 SLE 的药物治疗：患者虽有疾病活动，但症状轻微，仅表现光过敏、皮疹、关节炎或轻度浆膜炎，而无明显内脏损害。药物治疗包括：①非甾体抗炎药(NSAIDs)：可用于控制关节炎。应注意消化道溃疡、出血、肾和肝功能等方面的不良反应。②抗疟药：可控制皮疹和减轻光敏感，常用氯喹 0.25 g，每日 1 次，或羟氯喹 0.2~0.4 g/d。主要不良反应是眼底病变，用药超过 6 个月者，应每半年检查眼底。有心动过缓或有传导阻滞者禁用抗疟药。③沙利度胺：对抗疟药不敏感的顽固性皮损可选择，常用量 50~100 mg/d，1 年内有生育意向的患者禁用。④可短期局部应用激素治疗皮疹，但脸部应尽量避免使用强效激素类外用剂，一旦使用，不应超过 1 周。⑤小剂量激素(泼尼松 ≤ 10 mg/d)有助于控制病情。⑥权衡利弊，必要时可用硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等免疫抑制剂。应注意轻型 SLE 可因过敏、感染、妊娠生育、环境变化等因素而加重，甚至进入狼疮危象。

4.2.2 对中度活动型 SLE 的治疗：个体化糖皮质激素治疗是必要的，通常泼尼松剂量 0.5~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹。需要联用其他免疫抑制剂，如：①甲氨蝶呤：为二氢叶酸还原酶拮抗剂，通过抑制核酸的合成发挥细胞毒作用。剂量 7.5~15 mg，每周 1 次。主要用于关节炎、肌炎、浆膜炎和皮肤损害为主的 SLE。其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，偶见甲氨蝶呤导致的肺炎和肺纤维化。②硫唑嘌呤：为嘌呤类似物，可通过抑制 DNA 合成发挥淋巴细胞的细胞毒作用。用法 1~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹，常用剂量 50~100 mg/d。不良反应包括：骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害等。少数对硫唑嘌呤

敏感者用药短期就可出现严重脱发和造血危象，引起严重粒细胞和血小板缺乏症，轻者停药后血象多在 2~3 周内恢复正常，重者则需按粒细胞缺乏或急性再生障碍性贫血处理，以后不宜再用。

4.2.3 重型 SLE 的治疗：治疗主要分 2 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，但应注意过分免疫抑制诱发的并发症，尤其是感染。常用药物包括：①糖皮质激素：通常重型 SLE 的激素标准剂量是泼尼松 1 mg/kg，每日 1 次，病情稳定后 2 周或疗程 8 周内，开始以每 1~2 周减 10% 的速度缓慢减量，减至泼尼松 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 后，减药速度按病情适当调慢；如果病情允许，泼尼松维持治疗的剂量尽量 < 10 mg。在减药过程中，如果病情不稳定，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。可选用的免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等，联合应用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导致的严重不良反应。SLE 的激素疗程较长，应注意保护下丘脑-垂体-肾上腺轴，避免使用对该轴影响较大的地塞米松等长效和超长效激素。激素的不良反应除感染外，还包括高血压、高血糖、高血脂、低钾血症、骨质疏松、无菌性骨坏死、白内障、体质量增加、水钠潴留等。治疗开始应记录血压、血糖、血钾、血脂、骨密度，胸部 X 线片等作为评估基线，并定期随访。②环磷酰胺：是主要作用于 S 期的细胞周期非特异性烷化剂，通过影响 DNA 合成发挥细胞毒作用。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，是治疗重症 SLE 的有效的药物之一，尤其是在 LN 和血管炎的患者中，环磷酰胺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环磷酰胺冲击疗法是：0.5~1.0 g/m² 体表面积，加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注，每 3~4 周 1 次。多数患者 6~12 个月后病情缓解，而在巩固治疗阶段，常需要继续环磷酰胺冲击治疗，延长用药间歇期至约 3 个月 1 次维持 1~2 年。由于各人对环磷酰胺的敏感性存在个体差异，年龄、病情、病程和体质使其对药物的耐受性有所区别，所以治疗时应根据患者的具体情况，掌握好剂量、冲击间隔期和疗程，既要达到疗效，又要避免不良反应。白细胞计数对指导环磷酰胺治疗有重要意义，治疗中应注意避免导致白细胞过低，一般要求白细胞低谷 ≥ 3.0×10⁹/L。环磷酰胺冲击治疗对白细胞影响有一定规律，1 次大剂量环磷酰胺进入体内，第 3 天左右白细胞开始下降，7~14 d 至低谷，之后白细胞逐渐上升，至 21 d 左右恢复正常。对于间隔期少于 3 周者，应更密切注意血象监测。大剂量冲击前需查血常规。除白细胞减少和诱发感染外，环磷酰胺冲击治疗的不良反应包括：性腺抑制(尤其是女性的卵巢功能衰竭)、胃肠道反应、脱发、肝功能损害，少见远期致癌作用(主要是淋巴瘤等血液系统肿瘤)，出血性膀胱炎、膀胱纤维化和长期口服而导致的膀胱癌。③霉酚酸酯(MMF)：为次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂，可抑制嘌呤从头合成途径，从而抑制淋巴细胞活化。治疗 LN 有效，能够有效地控制 IV 型 LN 活动；其

不良反应总体低于环磷酰胺,但尚不能替代环磷酰胺。其常用剂量为 1~2 g/d,分 2 次口服。值得注意的是随着 MMF 剂量的增加,感染风险也随之增加。④环孢素:可特异性抑制 T 淋巴细胞产生白细胞介素(IL)-2,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。对 LN(特别是 V 型 LN)有效,环孢素剂量 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次口服。用药期间注意肝、肾功能及高血压、高尿酸血症、高血钾等,有条件者应测血药浓度,调整剂量,肌酐较用药前升高 30%,需要减药或停药。环孢素对 LN 的总体疗效不如环磷酰胺冲击疗法,对血液系统累及的治疗有其优势。

实例:①LN 的治疗:除了前述美国国立卫生院建立的经典的激素联合环磷酰胺方案外,还有欧洲抗风湿病联盟推出的环磷酰胺小剂量、短程(0.5 g, 2 周 1 次,共 7 次)诱导方案;另外,激素联合 MMF 也成为常用的诱导方案之一。LN 诱导缓解的标志为:在治疗后 6 个月内尿蛋白定量(24 h)<1 g 和血清肌酐水平下降;并可预示较好的预后。如诱导治疗效果不理想,应及时调整方案。在维持治疗阶段,有证据显示,由环磷酰胺转换为 MMF 或硫唑嘌呤的序贯治疗方案,在保证巩固疗效的基础上安全性更好,值得推荐。②SLE 合并血小板减少性紫癜的治疗:血小板<50×10⁹/L 通常是判定轻重的临界线,>50×10⁹/L 也成为可以接受的治疗目标;临床不宜过分追求血小板的完全正常化。血小板<20×10⁹/L,有自发出血倾向,需要积极治疗。常用激素剂量:1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。静脉输注大剂量人静脉用免疫球蛋白(IVIG)对重症血小板减少性紫癜有效,可按 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注,连续 3~5 d 为 1 个疗程。值得一提的是,IVIG 一方面对 SLE 本身具有免疫治疗作用,另一方面具有非特异性的抗感染作用,可以对大剂量免疫抑制所致的免疫力挫伤起到一定的保护作用,成为重症狼疮治疗的重要组成部分。还可静脉滴注长春新碱(VCR)1~2 mg/周,总量一般不超过 6 mg。环孢素由于无明显骨髓抑制作用,是常用的联合治疗药物。无骨髓增生低下者,还可试用环磷酰胺、硫唑嘌呤等其他免疫抑制剂。内科保守治疗无效,可考虑脾切除。③SLE 合并肺动脉高压:发生率为 5%~14%,是 SLE 严重的并发症。应根据心脏彩色多普勒超声和(或)右心导管肺动脉测压,并结合心功能分级(参照纽约心脏协会的心功能评定标准)和 6 min 步行距离进行评估。肺动脉高压的定义为平均肺动脉压静息状态>25 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)或运动状态>30 mm Hg,重度肺动脉高压压力>70 mm Hg。如合并有明确的其他引起肺动脉高压疾病,应给予相应处理(改善左心功能、瓣膜手术、氧疗、抗凝、抗感染)。对 SLE 引起的肺动脉高压,除了前述的激素、环磷酰胺等基础治疗外,还可选择使用钙通道阻滞剂、前列环素类似物、内皮素受体阻滞剂、5-磷酸二酯酶抑制剂治疗。

4.2.4 狼疮危象的治疗:治疗目的在于挽救生命、保护受累脏器,防止后遗症。通常需要大剂量甲泼尼龙冲击治疗,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治疗。大剂量甲泼尼龙冲击治疗通常是指:甲泼尼龙 500~

1000 mg,每天 1 次,加入 5%葡萄糖 250 ml,缓慢静脉滴注 1~2 h,连续 3 d 为 1 个疗程,疗程间隔期 5~30 d,间隔期和冲击后需给予泼尼松 0.5~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程和间隔期长短视具体病情而定。甲泼尼龙冲击疗法对狼疮危象常具有立竿见影的效果,疗程多少和间隔期长短应视病情而异。甲泼尼龙冲击疗法只能解决急性期的症状,疗效不能持久,必须与其他免疫抑制剂,如环磷酰胺冲击疗法配合使用,否则病情容易反复。需强调的是,在大剂量冲击治疗前、治疗中、治疗后应密切观察有无感染发生。①急性性肾小球肾炎:表现为急性进行性少尿、浮肿、蛋白尿或血尿、低蛋白血症、贫血、肾功能进行性下降、血压增高、高血钾、代谢性酸中毒等。B 超肾脏体积常增大,肾脏病理往往呈新月体肾炎。治疗包括纠正水电解质、酸碱平衡紊乱,低蛋白血症,防治感染,纠正高血压,心力衰竭等并发症,保护重要脏器,必要时需要透析支持治疗。在评估 SLE 活动性和全身情况及有无治疗反应指征的同时,应抓住时机行肾脏穿刺,判断病理类型和急性慢性指标,制定治疗方案。对明显活动、非肾脏纤维化或硬化等不可逆病变为主的患者,应积极使用激素(泼尼松≥1 mg·kg⁻¹·d⁻¹),或使用大剂量甲泼尼龙冲击疗法,同时用环磷酰胺冲击治疗。②神经精神狼疮:必须除外化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎、病毒性脑膜脑炎等中枢神经系统感染。弥漫性神经精神狼疮在控制 SLE 的基础药物上强调对症治疗,包括抗精神病药物;癫痫大发作或癫痫持续状态时需积极抗癫痫治疗,注意加强护理。抗心磷脂抗体相关神经精神狼疮,应加用抗凝、抗血小板聚集药物。有全身血管炎表现的明显活动证据,应用大剂量甲泼尼龙冲击治疗。中枢狼疮包括横贯性脊髓炎在内,可试用地塞米松 10 mg 或联用甲氨蝶呤 10 mg 鞘内注射,每周 1 次,共 2~3 次。

4.3 其他治疗

国内有临床试验提示来氟米特对增生性 LN 有效;国内外的研究进展提示利妥昔(抗 CD20 单克隆抗体)对部分难治性重症 SLE 有效,并可望成为新的 SLE 诱导缓解药物;血浆置换、自体干细胞移植不宜列入 SLE 诊疗常规,应视患者具体情况选择应用。

4.4 妊娠生育

妊娠生育曾经被列为 SLE 的禁忌证。而今大多数 SLE 患者在疾病控制后,可以安全地妊娠生育。一般来说,在无重要脏器损害、病情稳定 1 年或 1 年以上,细胞毒免疫抑制剂(环磷酰胺、甲氨蝶呤等)停药半年,激素仅用小剂量维持时(≤10 mg/d)方可怀孕。非缓解期的 SLE 妊娠生育,存在流产、早产、死胎和诱发母体病情恶化的危险。因此病情不稳定时不应怀孕。SLE 患者妊娠后,需要产科和风湿科医生双方共同随访诊治。出现病情活动时,还可以根据病情需要加大激素剂量,泼尼松龙经过胎盘时被灭活,但是地塞米松和倍他米松可以通过胎盘屏障,影响胎儿,故不宜选用;但在妊娠后期促胎肺成熟时可选用地塞米松。妊娠前 3 个月至妊娠期应用环磷酰胺、甲氨蝶呤等免疫抑制剂,可影响胎儿生长发育导致畸胎。对于有习惯性流产病史和抗磷脂抗体阳性的孕妇,主

张口服低剂量阿司匹林(50~100 mg/d),和(或)小剂量低分子肝素抗凝防止流产或死胎。

5 预 后

SLE 的预后与过去相比已有显著提高,1 年存活率 96%,5 年存活率 90%,10 年存活率已超过 80%。急性期患者的死亡原因主要是 SLE 的多脏器严重损害和感染,尤其是伴有严

重神经精神狼疮和急性 LN 者;慢性肾功能不全和药物(尤其是长期使用大剂量激素)的不良反应,包括冠心病等,是 SLE 远期死亡的主要原因。

(收稿日期:2009-12-23)

(本文编辑:臧长海)

·病例报告·

原发性干燥综合征导致肺动脉高压未闭合卵圆孔分流一例

张尉华 佟倩 陈阳

患者女,56 岁。间断乏力、活动后呼吸困难 10 余年,加重 6 d 入院。院外诊断“先天性心脏病,房间隔缺损”。既往史:双下肢皮肤紫癜 20 年,自觉口、眼干燥 10 年。查体:血压 110/70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),口唇发绀,多发性龋齿,口舌黏膜干燥。心界明显向左侧扩大,心率 72 次/min,肺动脉瓣第二心音(P2)亢进,胸骨左缘 2~4 肋间收缩期 3/6 级粗糙吹风样杂音。肝肋下 3 cm,有触痛。双下肢可见紫黑色出血性皮疹,黄豆粒大小,成片,压之不褪色,并有凹陷性水肿。实验室检查:白细胞 3.0×10⁹/L,血小板 97×10⁹/L。尿蛋白(-)。红细胞沉降率(ESR)58 mm/1 h。γ-谷氨酰转肽酶 159 U/L,碱性磷酸酶 179 U/L,白蛋白 25.5 g/L,球蛋白 72.2 g/L。C 反应蛋白(CRP) 5.66 mg/L,类风湿因子(RF) 1470 U/ml。抗核抗体颗粒型 1:320(+),抗 SSA 抗体(+)。唇腺活检可见淋巴细胞浸润灶,Chisholm IV 级。心电图电轴右偏,V₁导联 Qr 型。胸部 X 线片示肺动脉段膨出,左心室段圆钝,心胸比例增大。心脏超声:右心房、右心室扩张,右心室壁增厚,肺动脉增宽,房间隔反常运动,房间隔中部回声分离,彩色多普勒超声可见右向左的蓝色血流信号,左上肢双氧水造影可见心房水平右向左分流,三尖瓣反流压差 75 mm Hg。右心导管检查肺动脉压为收缩压 91 mm Hg,舒张压 32 mm Hg,平均压 53 mm Hg。腹部超声:右肝斜径 153 mm。肺 CT 示:左肺下叶、右肺上叶、右肺高密度影。临床诊断为“原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome,pSS),自身免疫相关性肺动脉高压,慢性肺源性心脏病,心功能失代偿期,双侧肺炎”。给予经抗感染、改善心功能、降低肺动脉压等症治疗后呼吸困难缓解。

讨论 本病例因进行性加重的呼吸困难就诊,曾被诊断为“先天性心脏病,房间隔缺损”。入院后追问病史及详细查体后,发现其有双下肢皮肤紫癜,口、眼干燥,猖獗性龋齿,白

细胞减少,ESR 明显加快等,提示可能存在自身免疫性疾病,并最终确诊为 pSS^[1]。pSS 以侵犯外分泌腺体尤以涎腺、泪腺为主,同时可累及肝、肺、肾、血液以及关节、皮肤等多个器官或系统。pSS 在呼吸系统可以导致肺纤维化和慢性肺动脉高压。pSS 引起肺动脉高压可能与免疫球蛋白和免疫复合物在肺动脉壁的沉积、肺动脉血管内皮损伤、血栓素 A₂ 与前列环素的产生和代谢失衡和肺间质纤维化等多因素有关^[2]。本例中患者同时存在房间隔的连续性中断,为长期肺动脉高压导致右心房压力增高进而发生卵圆孔水平的分流。在健康人群中,约有 10%~20% 的人卵圆孔可以终生不闭合,称为未闭合卵圆孔。当右心房压力高于左心房的时候,卵圆孔处即可发生右向左的分流。这种分流在彩色多普勒超声上一般表现为细小的线状分流信号。心房水平的分流在一定程度上缓解了肺动脉高压,但是却使动脉血氧分压(PaO₂)进一步下降,加重了组织缺氧。有研究表明,对于重度肺动脉高压的患者,通过穿刺房间隔并球囊扩张介入心房水平的右向左分流可部分减轻右心负荷,较房间隔完整的肺动脉高压患者预后要好^[3]。这种未闭合卵圆孔的分流是否能给自身免疫疾病相关性慢性肺动脉高压患者带来远期的益处,仍需要进一步的临床观察。

参 考 文 献

- [1] 赵岩,董怡. 第八届干燥综合征国际专题会议纪要. 中华内科杂志, 2003, 42(2): 131-132.
- [2] Gallerani M, Govoni M, Ricci L, et al. A 49-year-old woman with dyspnea, palpitations and syncope. Int J Cardiol, 1996, 55: 67-78.
- [3] Moscucci M, Dairywala IT, Chetuti S, et al. Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided by a novel intracardiac echocardiographic transducer. Catheter Cardiovasc Interv, 2001, 52: 530-534.

(收稿日期:2009-06-10)

(本文编辑:霍剑)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-7480. 2010. 05. 017

作者单位:130021 长春, 吉林大学第一医院心血管病诊疗中心(张尉华、佟倩);吉林省人民医院肝病科(陈阳)

系统性红斑狼疮诊断及治疗指南中华医学会风湿病学分会



作者: [中华医学会风湿病学分会](#)

作者单位:

刊名: [中华风湿病学杂志](#) ISTIC PKU

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY](#)

年, 卷(期): 2010, 14(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201005016.aspx