【应用评价】 ·综 述·

利妥昔单抗应用于儿童系统性红斑狼疮治疗的研究进展

蒋文良
（重庆医科大学附属第一医院大足医院儿科，重庆 402360）

摘要：儿童系统性红斑狼疮（cSLE）患者的治疗进展迅速，生物靶向治疗的采用逐渐增多。其中，利妥昔单抗通过消耗 B 淋巴细胞可显著改善 cSLE 患者的预后。本文回顾相关文献资料，综述 cSLE 的临床特点以及利妥昔单抗治疗 cSLE 的相关机制、临床应用及患者预后等，为临床诊断和治疗提供参考。

关键词：利妥昔单抗；儿童系统性红斑狼疮（cSLE）；临床应用；临床特点
中图分类号：R72；R593.2^{+}4；R979.1^{+}9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)12-0864-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.014

Updates of rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus

JIANG Wen-liang
(*Department of Pediatrics, Dazu Hospital, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402360, China*)

Abstract: As a biological targeting drug used for childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) treatment, the rituximab is an important drug, which can improve the prognosis of cSLE through depleting B cells. This review describes the clinical characteristics of cSLE and its treatment applied with rituximab, to provide a reference for clinical practice.

Key words: rituximab; childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE); clinical application; clinical characteristics

中国儿童系统性红斑狼疮（cSLE）约占 SLE 患者的 15% ～ 20% [1]，与成人相比，cSLE 病程进展更快，多器官受损表现常较早，预后较差 [2]。复杂的病情变化加上儿童处于生长发育的特殊阶段，临床用药需更为谨慎。既往研究资料表明，糖皮质激素的长期应用可加重心脏冠状动脉损伤并增高骨关节事件的相关风险 [3-4]，免疫抑制剂长期使用具有一定的毒性作用，可能影响患儿心理及生殖系统的发育。

近年来，随着系统性红斑狼疮（SLE）免疫病理方面研究的深入，既往非特异性药物 / 特异性药物单一或联合治疗的模式逐渐被淘汰，取之以免疫抑制或免疫调节和生物靶向免疫调控主导的治疗新模式 [5]。SLE 生物靶向治疗的发展，逐渐成为一个大家族，其中利妥昔单抗（rituximab）是首个用于治疗 SLE 的生物制剂，其通过对 B 淋巴细胞耗竭起到免疫调节的作用，改善患者预后。2017 年 cSLE 诊治的欧洲循证推荐（SHARE 倡议）建议在疗程的第 1 天及第 15 天分别使用利妥昔单抗每次 750 mg/m^2（单次总剂量不超过 1 g）或每次 375 mg/m^2（每周 1 次，总共 4 次）（证据等级 3，证据强度 C，通过率 100%）[6]。本文探讨 cSLE 的临床特点及利妥昔单抗治疗 cSLE 的相关机制、临床应用与患者预后等。

收稿日期：2018-09-11；**修回日期：**2018-09-26
作者简介：蒋文良，副主任医师，研究方向：儿科相关疾病的诊断与治疗。

1　cSLE 的临床特点

cSLE 通常较成人 SLE(aSLE) 更为严重及复杂，初诊时，儿童神经和肾脏受累的频率更高、活动度更高。不仅如此，诊断时最常见的 cSLE 特征为颧部皮疹、关节炎、血液学异常和狼疮性肾炎，其中血液学异常和狼疮性肾炎儿童明显高于成人。最近一项大规模的 SLE（其中 cSLE 患者 133 例和 aSLE 患者 979 例）临床研究也发现，平均随访 6 ～ 7 年，cSLE 患者的 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI) 较 aSLE 更高，但两者间评估损伤的指标系统性红斑狼疮国际合作诊所 (SLICC)/ 美国风湿病学会 (ACR) 损伤指数 (SDI) 差异无统计学意义 ($P = 0.797$)，cSLE 的标准化死亡率 [18.8%，95% 可信区间 (CI)：8.6 ～ 35.6] 显著高于 aSLE(2.9%，95%CI：2.1 ～ 3.9)，同时溶血性贫血及抗磷脂抗体的存在使 cSLE 患者的早期死亡风险增加的幅度明显大于 aSLE 患者 [7]。这与我国一项针对成人及儿童 SLE 临床研究的结果大致相符 [1]。

2　利妥昔单抗治疗 SLE 的作用机制

在 SLE 的发展中，存在着许多核心事件，这些事件包括在细胞凋亡期间自身抗体的产生增加、细胞碎片的清除减少等。随后的疾病活动和组织损伤由自身抗体、免疫复合物和补体激活介导，涉及许多细胞因子和干扰素途径 [8-9]。B 淋巴细胞在这些过程中起着十分关键的作用，介导了疾病的发生 [10]。

利妥昔单抗作为一种人鼠嵌合型单克隆抗体，能通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体介导的细胞毒作用及诱导细胞凋亡抑制细胞增生，靶向作用于循环系统中 $CD20^+$ 的 B 淋巴细胞（在人体中利妥昔单抗靶向作用范围为前 B 淋巴细胞 - 成熟 B 淋巴细胞），耗竭这些细胞，一方面使循环系统中浆细胞减少，使其分泌的对多个系统正常细胞具有免疫作用的抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体、抗磷脂抗体和抗核抗体减少；另一方面，通过间接作用于 T 淋巴细胞，使其亚群改变，进而抑制细胞免疫，以达到治疗的目的 [11]。

3　利妥昔单抗治疗 cSLE 的临床应用及预后

目前，对于利妥昔单抗应用于临床治疗 SLE 是否有效仍存在一定的争议。2017 年 SHARE 倡议推荐使用利妥昔单抗治疗 cSLE，并认为在基于 5 项临床研究的结果所提出的推荐剂量及疗程下应用利妥昔单抗是安全、有效的 [12]。来自 3 个 SLE 临床网络中心 (FLEUR、IMIDIATE、FAI2R) 的 59 位 SLE 专家对如何使用生物制剂治疗 SLE 的推荐意见 [12] 也认为，利妥昔单抗治疗 SLE 是有效的，尤其在合并严重并发症的情况下，并推荐难治性及激素依赖性红斑狼疮，累及肾脏或中枢神经系统或出现严重的自身免疫性血小板减少，首选利妥昔单抗，同时重叠综合征的患者（如狼疮合并类风湿关节炎）也可以选用利妥昔单抗。对于如何判定利妥昔单抗的疗效及其停用时机，该研究认为，利妥昔单抗可与糖皮质激素联用，可通过观察 SLE 活动度是否下降，及口服糖皮质激素是否可以停用，或减量≥初始剂量的 50%，或最终剂量是否≤ 1 mg/10 kg 泼尼松或其等效剂量，来判断其是否起效。然而，另两项临床研究可能由于各种因素的影响，其结果显示，利妥昔单抗治疗 SLE 的疗效并未达到预期 [13]。一项随机对照的 III 期临床研究 (LUNAR)，共评估了 144 例活动性增生性狼疮性肾炎患者使用利妥昔单抗（除泼尼松和霉酚酸酯外）的疗效及安全性，结果显示，对比安慰剂组和利妥昔单抗组间的主要及次要疗效终点，差异无统计学意义，同时两组对治疗的反应率也差异不明显。另一项 EXPLORER 研究主要涉及利妥昔单抗应用于非肾脏性 SLE 临床疗效的评估，主要纳入中、重度非肾性 SLE 患者，结果发现，利妥昔单抗组与安慰剂组差异无统计学意义。

尽管部分临床研究的结果显示，利妥昔单抗治疗 SLE 效果不满意，然而许多病例报告及部分开放性研究结果与之相悖，如一项纳入 1 112 例 SLE 患者的荟萃分析的结果显示，利妥昔单抗治疗 SLE 及狼疮性肾炎疗效可靠 [14]。在利妥昔单抗治疗 cSLE 方面，大部分研究结果认为其有效且安全。一项包

含 9 例 cSLE 患者的回顾性、单中心队列研究发现，接受利妥昔单抗治疗后，所有受试者均有 B 淋巴细胞耗竭现象，自身免疫性血小板减少症患儿（6 例）均对治疗有反应，自身免疫性溶血性贫血患儿（4 例）在 4 ～ 32 周达到完全反应，且所有患者均未发生严重感染，提示，利妥昔单抗治疗 cSLE 伴血液系统并发症患儿不仅有效且安全[15]。另一项纳入包含 398 例并发难治性血细胞减少症的 cSLE 患者（其中 24 例采用利妥昔单抗治疗）的回顾性分析表明，对于合并难治性血细胞减少症的 cSLE 患者，利妥昔单抗治疗患者耐受性良好，安全性佳[16]。

利妥昔单抗能改善 cSLE 患者血液系统并发症，还能改善患者狼疮性肾炎的病情及预后。一项对儿童期狼疮性肾炎或糖皮质激素抵抗 cSLE 患者的临床研究发现，利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗（每疗程给药 2 次，间隔 2 周），分别在研究开始时、6 个月及 18 个月后共进行 3 个疗程的治疗，60 个月后收集临床数据并进行分析，结果发现，所有临床参数均获得持续改善，平均 SLEDAI 显著降低（第 1 年 SLEDAI 1 ～ 10.1，5 年后 0 ～ 10.1，$P < 0.005$），糖皮质激素平均日用量明显减少（第 1 年为一日 12.7 ～ 29.7 mg，5 年后为一日 7.0 ～ 29.7 mg，$P < 0.005$），血液中 C_3 水平明显改善。该研究中并发症少（1 例受试者为中性粒细胞减少症），表明长疗程、系统性联用利妥昔单抗及环磷酰胺能减轻 cSLE 患者病情，减少糖皮质激素的用量，同时患者药物毒性作用也相对较小[17]。

利妥昔单抗对多重耐药的 cSLE 患者也有一定疗效。2017 年，一项临床回顾性研究表明利妥昔单抗用于多重耐药的 cSLE 患者有效，不过该研究的缺陷在于病例数过少，其结论的证据并不十分充分[18]。同年， Boteanu 等[19] 的一项纳入 9 例接受利妥昔单抗治疗的女性 cSLE 患者的回顾性研究表明，利妥昔单抗治疗可明显降低患者 SLEDAI 评分，减轻患儿皮疹及血液系统表现，除此之外，50% 患者狼疮性肾炎治疗完全有效，另外 50% 治疗部分有效，该研究同样支持利妥昔单抗可有效治疗 cSLE。

除上述国外研究对利妥昔单抗用于治疗 cSLE 呈支持态度，我国也有部分研究及病例报告肯定了利妥昔单抗用于 cSLE 的疗效。李建国等[20] 的利妥昔单抗治疗 1 例儿童狼疮肠系膜血管炎的病例报道提示，利妥昔单抗可用于难治性 cSLE 患者的治疗。周志轩等[21] 对 12 例 cSLE 患者进行的前瞻性临床研究表明，利妥昔单抗治疗后，所有患者均出现明显的 B 淋巴细胞消耗，且所有患儿皮肤表现和关节炎症状均得到改善，其中 6 例 cSLE 患者治疗后肾功能明显好转，其中仅 1 例患儿出现感染并发症。

4 小结

近年来，随着对疾病特点认识得加深，cSLE 临床治疗的侧重点也相应有所调整，生物靶向治疗被反复提及，利妥昔单抗在 cSLE 治疗中的地位也有所升高。综合回顾最新指南及多项研究，可以初步认为，利妥昔单抗能有效辅助控制 cSLE 患者病情，改善其预后。尤其对于 cSLE 合并难治性及激素依赖性狼疮，累及肾脏或中枢神经系统或出现严重的自身免疫性血小板减少，可以考虑选用利妥昔单抗，推荐疗程的第 1 天及第 15 天分别每次使用 750 mg/m^2（单次总剂量不超过 1 g）或每次 375 mg/m^2（每周 1 次，总共 4 次）。

参考文献：

[1] Wu CY, Li CF, Wu QJ, *et al*. Chinese systemic lupus erythematosus treatment and research group registry Ⅸ: clinical features and survival of childhood-onset systemic lupus erythematosus in China[J]. Chin Med J(Engl), 2017, 130(11): 1276-1282.

[2] AI Rasbi AR, Abdalla E, Sultan R, *et al*. Spectrum of systemic lupus erythematosus in Oman: from childhood to adulthood[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(9): 1691-1698.

[3] Nayak I, Narendar K, Pa M, *et al*. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy against glucocorticoid induced atherosclerosis and hepatic steatosis in insulin resistant rats[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(7): FC06-FC10.

[4] Inoue Y, Mitsunaga K, Yamamoto T, *et al*. Early use of

alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2018, 16(1): 36-36.

[5] Sciascia S, Radin M, Roccatello D, *et al*. Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus[J]. F1000Res, 2018, doi: 10.12688/f1000research.13941.1.

[6] Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al*. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(11): 1788-1796.

[7] Joo YB, Park SY, Won S, *et al*. Differences in clinical features and mortality between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: a prospective single-center study[J]. J Rheumatol, 2016, 43(8): 1490-1497.

[8] Hiraki LT, Silverman ED. Genomics of systemic lupus erythematosus: insights gained by studying monogenic young-onset systemic lupus erythematosus[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43(3): 415-434.

[9] Hedrich CM, Smith E, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)-pathophysiological concepts and treatment options[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(4): 488-504.

[10] Malkiel S, Barlev AN, Atishafregoso Y, *et al*. Plasma cell differentiation pathways in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2018, 9: 427-427.

[11] Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 2891-2904.

[12] Kleinmann JF, Tubach F, Le GV, *et al*. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(6): 650-657.

[13] Favoino E, Prete M, Marzullo A, *et al*. CD20-mimotope peptide active immunotherapy in systemic lupus erythematosus and a reappraisal of vaccination strategies in rheumatic diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 52(2): 217-233.

[14] Alshaiki F, Obaid E, almuallim A, *et al*. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis[J]. Eur J Rheumatol, 2018, 5(2): 118-126.

[15] Hill Q A, Stamps R, Massey E, *et al*. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 177(2): 208-220.

[16] Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Hasenkamp J, *et al*. A molecular perspective on rituximab: a monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 97: 275-290.

[17] Thorbinson C, Oni L, Smith E, *et al*. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(3): 181-195.

[18] Alcobendas RM, Murias S, Remesal A, *et al*. Epidemiology, clinical characteristics and therapy approaches of a retrospective cohort of pediatric systemic lupus erythematosus in a tertiary centre[J]. Pediatric Rheumatol, 2017, 15(Suppl 2): S141-S141.

[19] Boteanu AL, Cañamero MAB, Jimenez AA, *et al*. Clinical and immunological characteristics of childhood-onset systemic lupus erythematosus patients treated with rituximab[J]. Pediatric Rheumatol, 2017, 15(Suppl 2): S144-S144.

[20] 李建国, 周志轩, 侯俊, 等. 儿童狼疮肠系膜血管炎 1 例报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(2): 129-133.

[21] 周志轩, 赖建铭, 扬丽萍, 等. 利妥昔单抗治疗儿童系统性红斑狼疮 12 例临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(8): 611-613.

（责任编辑：赵绪韬）

《世界临床药物》公众微博、微信号

公众微博
weibo.com/sjlcyw

公众微信
微信号:wcd-wcd