

## 利妥昔单抗治疗狼疮肠系膜血管炎并改善肠道损伤的回顾性研究

王蓓<sup>1,2</sup>,程功<sup>1</sup>,李浩<sup>1</sup>,王乃迪<sup>1</sup>,赵亚云<sup>1,3</sup>,冯瑞玲<sup>1</sup>,金月波<sup>1</sup>,何菁<sup>1</sup>

(1 北京大学人民医院风湿免疫科,北京 100044; 2 贵州省黔东南州人民医院风湿免疫科,凯里 556000;

3 河北省中医院风湿病科,石家庄 050000)

**[摘要]** **目的:**通过比较利妥昔单抗治疗狼疮肠系膜血管炎(LMV)患者前后的临床表现、免疫指标、影像学以及人脂多糖结合蛋白(LBP)的变化,分析该治疗的临床有效性以及对肠道损伤的缓解作用。**方法:**回顾性分析2011年1月至2023年5月在北京大学人民医院风湿免疫科诊断为系统性红斑狼疮(SLE)继发LMV并使用利妥昔单抗治疗的患者共10例,分析其临床特点、实验室检查结果、疗效及预后,并且测定治疗前后的肠道损伤标志物LBP水平。**结果:**10例LMV患者经利妥昔单抗治疗后,临床症状明显改善,腹痛减轻或消失( $P=0.003$ ),胃肠壁增厚水肿减轻或消失( $P=0.000$ ),肠梗阻/肠穿孔解除( $P=0.025$ ),IgG降低( $P=0.032$ ),补体C3回升( $P=0.047$ ),B淋巴细胞百分比下降( $P=0.022$ ),SLEDAI评分下降( $P=0.005$ ),LMV缓解率100%,复发率10%。利妥昔单抗治疗后LBP浓度显著下降[( $8.94 \pm 6.37$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  vs ( $2.89 \pm 3.21$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P=0.04$ ]。**结论:**利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗可有效改善狼疮肠系膜血管炎患者血清免疫学指标、影像学及肠道损伤,具有良好的临床疗效,LBP有望成为狼疮肠系膜血管炎肠道损伤的评估及监测指标。

**[关键词]** 利妥昔单抗;狼疮肠系膜血管炎;肠道损伤;人脂多糖结合蛋白**[中图分类号]** R969.4;R977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2257-07

## A retrospective study of rituximab for treatment of lupus mesenteric vasculitis and improvement of intestinal damage

WANG Bei<sup>1,2</sup>, CHENG Gong<sup>1</sup>, LI Hao<sup>1</sup>, WANG Nai-di<sup>1</sup>, ZHAO Ya-yun<sup>1,3</sup>, FENG Rui-ling<sup>1</sup>, JIN Yue-bo<sup>1</sup>, HE Jing<sup>1</sup>

(1 Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044,

China; 2 Department of Rheumatology and Immunology, Qiandongnan People's Hospital, Guizhou

Province, Kaili 556000, China; 3 Department of Rheumatology, Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the clinical efficacy of rituximab by comparing the changes of clinical manifestations, immunological features, imaging tests and human lipopolysaccharids-binding protein (LBP) before and after rituximab treatment in patients with lupus mesenteric vasculitis (LMV). **Methods:** A total of 10 patients diagnosed with secondary LMV of systemic lupus erythematosus (SLE) in the Department of Rheumatology and Immunology of Peking University People's Hospital from January 2011 to May 2023 who were treated with rituximab were enrolled. Their clinical characteristics, laboratory results, efficacy and prognosis data were analyzed, and the level of intestinal injury marker LBP before and after treatment was analyzed. **Results:** The clinical symptoms of

**[基金项目]** 国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作”(2022YFE0131700);国家自然科学基金面上项目(82071813);北京大学人民医院研究与发展基金(RDZH2022-03);河北省中医药管理局科研计划项目(2021039)

**[作者简介]** 王蓓,女,主治医师,主要从事风湿免疫病临床研究。联系电话:(0855)8218256,E-mail:17716655736m@sina.cn。共同第一作者:程功,男,博士研究生,主要从事风湿免疫病临床研究。联系电话:(010)88326452,E-mail:chenggong@bjmu.edu.cn。

**[通讯作者]** 金月波,女,博士研究生,主要从事系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫病发病机制与临床研究。联系电话:(010)88326452,E-mail:xianglifer@163.com。何菁,女,博士生导师,教授,主任医师,主要从事系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫病发病机制与临床研究。联系电话:(010)88326452,E-mail:hejing1105@126.com。

10 LMV patients were significantly improved after rituximab treatment, abdominal pain lessened or disappeared ( $P = 0.003$ ), gastrointestinal wall thickening and edema alleviated or disappeared ( $P = 0.000$ ), intestinal obstruction/perforation relieved ( $P = 0.025$ ), IgG declined ( $P = 0.032$ ), complement 3 rebounded ( $P = 0.047$ ), the percentage of B lymphocytes decreased ( $P = 0.022$ ), and SLEDAI scores decreased ( $P = 0.005$ ). LMV remission rate was 100%, while the recurrence rate was 10%. LBP concentration decreased significantly after rituximab treatment [ $(8.94 \pm 6.37) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  vs  $(2.89 \pm 3.21) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P = 0.04$ ]. **Conclusion:** Rituximab combined with glucocorticoid therapy can effectively improve serum immunological features, imaging tests and intestinal damage in patients with lupus mesenteric vasculitis, and has good clinical effect. Human lipopolysaccharide-binding protein is expected to be an index for evaluating and monitoring intestinal injury in lupus mesenteric vasculitis.

**[Key words]** rituximab; lupus mesenteric vasculitis; intestinal injury; human lipopolysaccharide binding protein

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多系统受累的自身免疫病,其缓解率低、死亡率及致残率高,可影响包括胃肠道在内的多个器官系统,其中狼疮肠系膜血管炎 (lupus mesenteric vasculitis, LMV) 是 SLE 患者中一种少见但可能危及生命的严重并发症<sup>[1]</sup>。LMV 最常见的症状是急性腹痛、恶心和呕吐,许多表现与疾病活动有关,目前无特异的辅助检查,易被误诊或漏诊,尤其是当 LMV 为 SLE 首发表现时,其误诊率更高,容易延误治疗<sup>[2]</sup>。目前,针对 LMV 尚无公认的诊疗指南,大多数患者接受糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,最常用的免疫抑制剂是硫唑嘌呤、环磷酰胺和霉酚酸酯<sup>[3]</sup>,但 LMV 患者总体临床缓解情况仍欠理想,且长期的强免疫抑制治疗往往继发感染,造成预后不良<sup>[4]</sup>。除了传统免疫抑制剂外,近年来,生物制剂在 SLE 中的应用越来越广泛,以利妥昔单抗为代表的 B 细胞靶向治疗在 SLE 中的应用展现出了良好的前景<sup>[5]</sup>,但目前尚缺乏针对 SLE 患者肠系膜血管炎的临床有效性依据,且尚不清楚该治疗对于肠道损伤的改善作用,有待进一步的临床研究。

在疾病诊断和病情评估方面,目前尚没有 LMV 的特异性血清标志物。人脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 作为一种新型血清标志物,已被用于肠道损伤的病情评估。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分,是免疫系统的有效激活剂。多项研究表明,LPS 在体外和体内均可抑制肠上皮细胞的损伤修复<sup>[6-7]</sup>。而 LBP 是存在于人和动物血清中的一种糖蛋白<sup>[8]</sup>,可与 LPS 结合,将其呈递给 CD14 受体,形成 LBP-LPS-CD14 三元复合体,刺激单核-巨噬细胞分泌炎症因子,促使炎症反应的发生,进一步对机体造成损伤<sup>[9]</sup>。在炎症性肠病等疾病中,有研究

提示血清 LBP 浓度可以反映肠道损伤严重程度,可能是预测肠道损伤的潜在血清标志物<sup>[10-11]</sup>。

本研究通过比较利妥昔单抗治疗狼疮肠系膜血管炎患者前后的临床表现、免疫指标、影像学以及 LBP 的变化分析该药物的临床有效性以及对肠道损伤的缓解作用,报道如下。

## 资料与方法

### 1 研究对象

检索 2011 年 1 月至 2023 年 5 月在北京大学人民医院诊断为“系统性红斑狼疮合并肠系膜血管炎”并使用利妥昔单抗治疗的住院病例,共 10 例。具体用法为:利妥昔单抗  $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,每周 1 次,共 4 次,作为诱导缓解治疗。为比较肠道损伤标志物 LBP 在不同治疗后的变化,在同一时间段随机纳入与利妥昔单抗治疗组(即试验组)性别、年龄、疾病活动度匹配、有完整临床 LBP 检测数据,使用传统免疫抑制剂(环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、来氟米特等)联合糖皮质激素治疗的 LMV 的 7 例患者作为对照组。通过门诊随访或电话随访了解有无复发、复发时间以及生存时间。

### 2 方法

纳入标准:入选 SLE 患者符合 1997 年美国风湿病学会 (ACR) 修订的 SLE 分类标准<sup>[12]</sup>, LMV 的诊断需在满足 SLE 诊断标准基础上,存在腹痛、腹泻、恶性、呕吐等消化道症状,且符合下述条件:① 经激素和(或)免疫抑制剂治疗后上述消化道症状可缓解。② 腹部 CT 具备肠壁增厚或合并靶征、肠管节段性扩张、肠系膜血管影增粗等其中之一征象。③ 影像学检查排除如原发胃肠道疾病、急性胰腺炎、肿瘤等疾病<sup>[13]</sup>。

疾病缓解定义为胃肠道症状消失、肠壁水肿改

善,经 CT 扫描证实。短期不良结局包括死亡或住院期间需要手术干预的肠梗阻、肠穿孔等严重不良事件<sup>[3,14-15]</sup>。长期随访的终点定义为患者缓解出院后,随访至 LMV 复发或死亡。

回顾分析指标:收集患者的病史资料,包括性别、年龄、病程、合并疾病、症状与体征、实验室检查结果、影像学资料及治疗过程。入组患者的实验室检查包括一般检验:血常规(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白、血小板计数)、尿常规、肝功能、肾功能,免疫检验:红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白、补体、T/B/NK 淋巴细胞亚群、抗核抗体(ANA)、抗 dsDNA、抗 Sm、抗核小体抗体(AnuA)、抗 rRNP、抗磷脂抗体等。计算 SLE 疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI)。

肠道损伤标志物:使用华美生物 LBP Elisa 试剂盒(货号:CSB-E09629h)检测利妥昔单抗治疗 LMV 前后 LBP 的浓度。具体方法如下:分别设标准品孔、待测样本孔,每孔分别加标准品或待测样本 100  $\mu\text{L}$ ,37  $^{\circ}\text{C}$  温育 2 h 后弃去液体,每孔加生物素标记抗体工作液 100  $\mu\text{L}$ ,37  $^{\circ}\text{C}$  温育 1 h 后洗板 3 次。每孔加辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 100  $\mu\text{L}$ ,37  $^{\circ}\text{C}$  温育 1 h 后洗板 5 次。依序每孔加底物溶液 90  $\mu\text{L}$ ,37  $^{\circ}\text{C}$  避光显色 20 min,最后依序每孔加终止溶液 50  $\mu\text{L}$  终止反应。在反应终止后 5 min 内用酶标仪在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。

### 3 统计学处理

数据均采用 SPSS 26.0 软件处理。计量资料满足正态分布则以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用独立样本  $t$  检验;不满足正态分布则以中位数与四分位间距 [ $M(Q1, Q3)$ ] 表示,采用秩和检验;计数变量则以  $n(\%)$  表示,使用卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 临床资料

我院在 2011 年 1 月至 2023 年 5 月诊断为 SLE 合并 LMV 并使用利妥昔单抗联合常规激素治疗的住院病例共 10 例。10 例 LMV 患者中 2 例白细胞降低,7 例外周血淋巴细胞  $< 1.1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,8 例 24 h 尿蛋白大于 0.15 g,3 例 CRP 升高,6 例 ESR 升高,6 例 IgG 升高,8 例补体下降,7 例  $\text{CD}_4^+$  T 细胞下降,8 例 B 淋巴细胞下降,SLEDAI 评分 4 例轻度活动,2 例中度活动,4 例重度活动;影像检查:9 例均有肠壁增

厚水肿,6 例肠系膜渗出或索条影,2 例累及泌尿系统平滑肌,2 例肠梗阻伴肠穿孔。利妥昔单抗组患者在使用利妥昔单抗前的基线治疗为:环磷酰胺 5 例,吗替麦考酚酯 3 例,环孢素 1 例,硫唑嘌呤 1 例。甲泼尼龙冲击治疗 7 例,常规剂量糖皮质激素治疗( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 等效剂量泼尼松)3 例。7 例对照组患者中 2 例白细胞降低,5 例外周血淋巴细胞  $< 1.1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,5 例 24 h 尿蛋白大于 0.15 g,7 例 CRP 均正常,3 例 ESR 升高,1 例 IgG 升高,7 例补体均下降,3 例  $\text{CD}_4^+$  T 细胞下降,4 例 B 淋巴细胞下降,SLEDAI 评分 3 例轻度活动,3 例中度活动,1 例重度活动;影像检查:7 例均有肠壁增厚水肿,5 例肠系膜渗出或索条影,1 例累及泌尿系平滑肌,2 例肠梗阻,无肠穿孔。对照组患者治疗为:环磷酰胺 5 例,吗替麦考酚酯 1 例,环孢素 1 例,甲泼尼龙冲击治疗 4 例,常规糖皮质激素治疗( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 等效剂量泼尼松)3 例。

### 2 利妥昔单抗治疗 LMV 前后临床症状分析

以利妥昔单抗诱导缓解治疗 4 次后的 3 个月内作为观察时间段进行疗效评估。10 例 LMV 患者使用利妥昔单抗治疗后腹痛减轻或消失( $P = 0.003$ ),胃肠壁增厚水肿减轻或消失( $P = 0.000$ ),肠梗阻/肠穿孔解除( $P = 0.025$ ),其他症状治疗前后无明显统计学差异,见表 1。

表 1 10 例 LMV 患者在利妥昔单抗治疗前后的临床症状变化  $n(\%)$

症状	临床症状变化		$n(\%)$
	治疗前	治疗后	
腹痛	6(60.0)	0(0.0)	0.003 <sup>b</sup>
腹泻	3(30.0)	0(0.0)	0.060
恶心	2(20.0)	0(0.0)	0.136
呕吐	2(20.0)	0(0.0)	0.136
胃肠壁增厚水肿	9(90.0)	1(10.0)	0.000 <sup>b</sup>
泌尿平滑肌受累	2(20.0)	1(10.0)	0.531
肠梗阻/肠穿孔	4(40.0)	0(0.0)	0.025 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$

### 3 利妥昔单抗治疗 LMV 前后实验室指标分析

10 例 LMV 的患者使用利妥昔单抗治疗后 IgG 下降( $P = 0.032$ ),补体 C3 回升( $P = 0.047$ ),SLEDAI 评分下降( $P = 0.005$ ),B 淋巴细胞百分比下降( $P = 0.022$ ),其他指标无明显统计学差异。以上结果显示利妥昔单抗治疗 LMV 总体疗效显著,见图 1 和表 2。

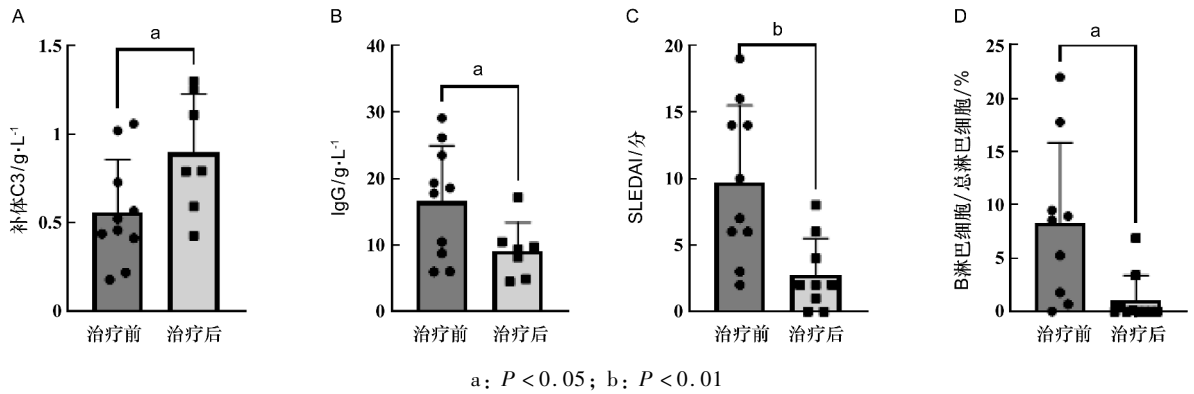


图 1 10 例 LMV 患者利妥昔单抗治疗前后实验室指标变化

表 2 10 例 LMV 患者在利妥昔单抗治疗前后的实验室指标变化  $\bar{x} \pm s$

实验室指标	治疗前	治疗后	P 值
WBC/ $10^9 \cdot L^{-1}$	4.607 ± 2.209	4.607 ± 2.209	1.000
LY/ $10^9 \cdot L^{-1}$	0.885 ± 0.710	1.146 ± 0.591	0.400
NEU/ $10^9 \cdot L^{-1}$	2.811 ± 1.799	3.516 ± 2.950	0.533
HGB/ $g \cdot L^{-1}$	105.400 ± 26.446	105.400 ± 26.446	1.000
PLT/ $10^9 \cdot L^{-1}$	200.100 ± 86.695	200.100 ± 86.695	1.000
ALB/ $g \cdot L^{-1}$	34.280 ± 4.401	34.280 ± 4.401	1.000
Ser/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	51.100 ± 14.027	51.100 ± 14.027	1.000
ESR/ $mm \cdot h^{-1}$	38.200 ± 40.625	28.500 ± 22.412	0.555
CRP/ $mg \cdot L^{-1}$	25.335 ± 43.224	5.612 ± 5.972	0.186
IgG/ $g \cdot L^{-1}$	16.592 ± 8.356	9.227 ± 4.224	0.032 <sup>a</sup>
IgM/ $g \cdot L^{-1}$	0.610 ± 0.447	0.423 ± 0.383	0.383
IgA/ $g \cdot L^{-1}$	2.285 ± 1.552	1.849 ± 1.322	0.554
C3/ $g \cdot L^{-1}$	0.563 ± 0.297	0.895 ± 0.333	0.047 <sup>a</sup>
C4/ $g \cdot L^{-1}$	0.129 ± 0.093	0.254 ± 0.154	0.053
Anti-dsDNA/IU·mL <sup>-1</sup>	47.760 ± 61.349	19.825 ± 44.721	0.298
Anti-RNP/RU·mL <sup>-1</sup>	3.926 ± 5.586	15.200 ± 37.867	0.463
AnuA/RU·mL <sup>-1</sup>	62.127 ± 111.265	1.409 ± 1.088	0.118
Anti-β2GPI/RU·mL <sup>-1</sup>	6.355 ± 5.858	5.290 ± 6.608	0.742
LAC	1.082 ± 0.181	1.020 ± 0.092	0.490
aCL/U·mL <sup>-1</sup>	6.890 ± 7.356	1.885 ± 1.431	0.063
T/%	81.676 ± 16.989	86.648 ± 10.983	0.454
B/%	8.294 ± 7.565	1.100 ± 2.296	0.022 <sup>a</sup>
NK/%	10.408 ± 10.297	9.365 ± 7.246	0.800
UTP/ $g \cdot L^{-1}$	0.277 ± 0.208	0.329 ± 0.272	0.653
SLEDAI	9.700 ± 5.794	2.778 ± 2.728	0.005 <sup>b</sup>

WBC: 白细胞计数; LY: 淋巴细胞计数; NEU: 中性粒细胞计数; HGB: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; ALB: 白蛋白; Ser: 肌酐; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; IgG: 免疫球蛋白 G; IgM: 免疫球蛋白 M; IgA: 免疫球蛋白 A; C3: 补体 C3; C4: 补体 C4; Anti-dsDNA: 抗双链 DNA 抗体; Anti-RNP: 抗核糖体抗体; AnuA: 抗核小体抗体; Anti-β2GPI: 抗 β2 糖蛋白 I; LAC: 狼疮抗凝物; aCL: 抗心磷脂抗体; T: T 淋巴细胞计数; B: B 淋巴细胞计数; NK: NK 细胞计数; UTP: 24 h 尿蛋白定量; SLEDAI: 系统性红斑狼疮疾病活动度评分; a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$

图 1 提示, 利妥昔单抗治疗后补体 C3 水平显著升高(图 1A), IgG 水平显著下降(图 1B), SLEDAI

评分显著下降(图 1C), B 淋巴细胞比值下降(图 1B 和图 1D)。

#### 4 利妥昔单抗及传统免疫抑制剂治疗 LMV 前后 LBP 测定

10 例利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗患者中, 有 7 例在治疗前后均测定了 LBP 水平, 同一时间段, 与利妥昔单抗治疗组(即实验组)性别、年龄、疾病活动度匹配、有完整临床 LBP 检测数据, 并使用传统免疫抑制剂(环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、来氟米特等)联合糖皮质激素治疗的 7 例 LMV 患者作为对照组, 测定 LBP 水平, 并进行比较。结果显示: 实验组治疗前后 LBP 明显下降 [ $(8.94 \pm 6.37) \mu g \cdot mL^{-1}$  vs  $(2.89 \pm 3.21) \mu g \cdot mL^{-1}$ ,  $P = 0.04$ ], 对照组治疗前后 LBP 也有所下降, 但未达显著统计学意义 [ $(8.70 \pm 4.14) \mu g \cdot mL^{-1}$  vs  $(4.72 \pm 4.57) \mu g \cdot mL^{-1}$ ,  $P = 0.08$ ], 提示利妥昔单抗治疗的患者肠道损伤的改善更为显著, 见图 2 和图 3。

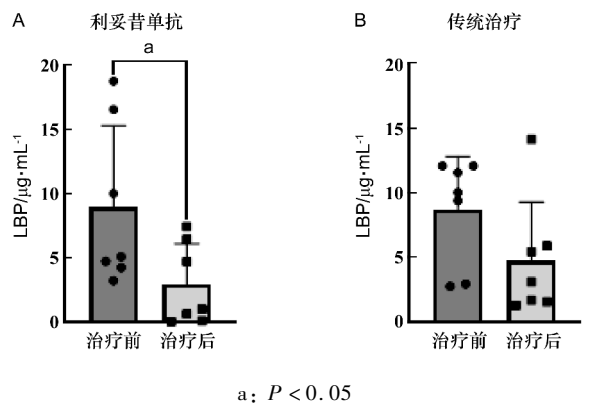


图 2 LMV 患者在利妥昔单抗及传统治疗前后 LBP 浓度测定

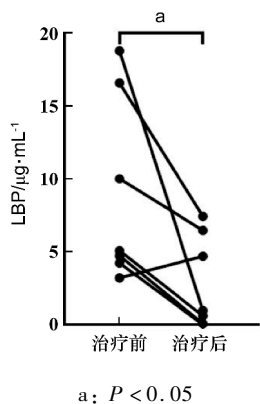


图3 7例LMV患者在利妥昔单抗治疗前后LBP浓度测定

图2比较7例利妥昔单抗治疗患者和7例传统治疗患者在治疗前后的LBP水平,可见两组在治疗后均有下降,但利妥昔单抗治疗组LBP下降更显著。图3连线比较同一患者在利妥昔单抗治疗前后的LBP水平,提示利妥昔单抗治疗患者LBP明显下降。

### 5 利妥昔单抗治疗LMV的短期及长期预后分析

经利妥昔单抗治疗的10例LMV患者短期缓解率100%,达到缓解的时间为 $(11.400 \pm 5.317)$  d。对上述患者进行长期随访,中位随访时间为550(105,1342) d,在随访期间1例(10%)患者复发,复发时间为168 d,2例(20%)肠梗阻伴肠穿孔患者需手术干预,在利妥昔单抗诱导缓解半年内这2例肠梗阻伴肠穿孔患者没有出现感染,10例患者中1例半年内出现肺部感染。

## 讨 论

LMV也称狼疮肠炎,并不常见,在所有SLE患者中,估计患病率在0.2%~14.2%<sup>[16-17]</sup>。LMV是胃肠道血管炎的常见表现<sup>[18]</sup>,主要症状包括急性腹痛、恶心、呕吐、腹泻、黑便、呕血和腹胀<sup>[19]</sup>,它是SLE最具破坏性的并发症之一,也是预后不良的重要因素,当严重的闭塞性损伤进展为肠缺血和小肠或大肠的潜在坏死时,进而可能演变为穿孔和出血,死亡率可高达50%<sup>[18,20]</sup>。在80%~85%的病例中,肠系膜上动脉受累,受影响的结构是回肠和空肠,累及大肠和直肠的病例较少<sup>[21]</sup>。LMV通常发生在疾病活动性高的患者中,如不列颠群岛狼疮评估组评分(BILAG)或SLEDAI评分升高的患者更易发生LMV<sup>[21-22]</sup>。

目前LMV诊断的金标准仍是CT扫描,它可以同时显示肠壁和腹部血管系统的异常改变。SLE合并LMV的患者最常见的CT表现是缺血性肠病<sup>[23]</sup>。典型的断层扫描表现为肠壁水肿、靶征、肠段扩张、肠系膜血管突出、肠系膜脂肪衰减增加和腹水<sup>[4,24]</sup>。及时诊断LMV对于预防危及生命的并发症如胃肠道穿孔、出血和败血症至关重要<sup>[25]</sup>。

本研究中10例LMV患者均有不同程度的消化道症状,其中1例以严重腹痛、腹泻、恶心、呕吐为狼疮的首发症状,院外以“肠胃炎”治疗半年余,最终经免疫学检查诊断SLE,糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗消化道症状逐渐缓解消失,影像学肠壁增厚、水肿得到改善,随访至目前未再复发。10例患者均处于SLE疾病活动期,具有严重并发症如肠穿孔的患者共2例,均有白细胞减少、低蛋白血症,与Yuan等<sup>[4]</sup>报道一致。

在许多SLE患者中,狼疮泌尿道受累似乎与LMV同时发生(约22.7%)<sup>[4,26]</sup>。在本研究中,我们发现20%的LMV患者伴有泌尿系平滑肌受累,与既往研究结果相似,治疗后复查影像学输尿管扩张、肾积水均得到改善。因此当发现LMV时,临床医生应注意是否同时存在狼疮泌尿道受累。

LMV目前尚没有专门的诊疗指南,糖皮质激素(口服或静脉注射)仍是一线治疗方法,通常表现出较好的短期应答<sup>[20,27]</sup>。在病情严重、其他器官受累或难治性病例中,可添加额外的免疫抑制药物如环磷酰胺、霉酚酸酯或利妥昔单抗<sup>[23,28-29]</sup>,有助于进一步控制病情及助减激素。B淋巴细胞已被证明在SLE中具有核心致病作用,而利妥昔单抗是一种针对B细胞特异性表面抗原CD20的嵌合小鼠/人单克隆抗体,CD20是一种被认为在B细胞周期起始和分化中起作用的整体膜蛋白<sup>[30]</sup>,使用利妥昔单抗清除B细胞是SLE的一种新型靶向治疗方法。事实上,利妥昔单抗自1997年被批准用于治疗非霍奇金淋巴瘤以来,它的应用已经扩展到其他恶性疾病以及已证实或推测起源于B细胞的自身免疫性疾病<sup>[31]</sup>。这些应用是基于利妥昔单抗长期深度清除非恶性B细胞的能力。B淋巴细胞活化在抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎的发病中亦具有重要作用,利妥昔单抗治疗ANCA相关性血管炎在临床研究中被证明安全有效,已获美国风湿病学会/血管炎基金会指南意见的推荐<sup>[32]</sup>。而目前在SLE领域,已有少数早期联合使用利妥昔单抗成功治疗

LMV 的个案报道<sup>[33-34]</sup>。在儿童 SLE 患者中的病例系列和系统文献综述也显示,利妥昔单抗对治疗胃肠道血管炎有益<sup>[35]</sup>。有研究表明传统免疫抑制剂治疗 LMV 的复发率可达 31.7%<sup>[36]</sup>。另外相比于传统免疫抑制剂治疗组,利妥昔单抗治疗组并不增加 SLE 患者感染风险<sup>[37,5]</sup>。本研究提示联合使用生物制剂如 B 细胞靶向药物利妥昔单抗可有效治疗 LMV、改善疾病结局及预防复发。

血清生物标志物如 LPS 在脊柱关节炎 (SPA)、炎症性肠病 (IBD) 中的应用均有报道,可评估肠道屏障损伤和微生物易位导致的慢性 T 细胞活化<sup>[38-39]</sup>。LPS 结合蛋白 (LBP) 是参与 Toll-样受体 4 (TLR4) 识别 LPS 的重要分子,它与 CD14 和髓样分化因子 2 (MD2) 协同导致 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎细胞因子的产生,参与免疫细胞浸润、组织炎症增加和组织稳态破坏。其血清浓度通常与 LPS 水平相关,当肠黏膜屏障受损时,肠道菌群中的 LPS 可易位入血,进而导致 LBP 水平的升高<sup>[40,11]</sup>。本研究证实使用利妥昔单抗治疗 LMV 的患者相较于传统免疫抑制剂治疗组,LBP 的下降统计学差异更为显著,说明前者不仅具有良好的临床疗效,对于改善肠道损伤更具有优势,而 LBP 有望成为 LMV 肠道损伤的评估及监测指标。治疗过程中动态监测免疫指标及肠道损伤标志物变化、影像学等有助于避免疾病复发及肠穿孔、肠出血等不良结局的发生。

综上所述,LMV 是 SLE 的严重并发症之一,病死率较高,早期识别、诊断和治疗至关重要,由于缺乏针对 LMV 的随机对照试验,治疗方案目前主要基于其他自身免疫性疾病肠道受累、其他形式的血管炎或病例报告的经验。本研究通过比较利妥昔单抗治疗 LMV 患者前后的临床表现、免疫指标、影像学以及 LBP 的变化,提示利妥昔单抗联合糖皮质激素能有效治疗 LMV 并改善疾病结局及预防复发。另外本研究也是目前已知第一个针对 LMV 肠道损伤标志物的研究,未来还需开展大规模的随机对照临床试验确证利妥昔单抗等 B 细胞靶向治疗对于 LMV 的总体临床疗效及安全性,并探索更多的治疗靶点,同时需寻找更多的血清生物学标志物用于 LMV 的病情评估以及监测。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] WANG H, GAO Q, LIAO G, *et al.* Clinico-laboratory features

and associated factors of lupus mesenteric vasculitis [J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(2): 1031-1042.

- [2] 陈珊宇, 徐建华, 帅宗文, 等. 以肠系膜血管炎为首表现系统性红斑狼疮的诊断 [J]. *安徽医药*, 2008, 12(12): 1180-1182.
- [3] FRITTOLE RB, VIVALDO JF, COSTALLAT LTL, *et al.* Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *J Transl Autoimmun*, 2021, 4: 100106.
- [4] YUAN SW, YE YJ, CHEN DY, *et al.* Lupus mesenteric vasculitis: clinical features and associated factors for the recurrence and prognosis of disease [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(6): 759-766.
- [5] MERRILL JT, NEUWELT CM, WALLACE DJ, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1): 222-233.
- [6] CETIN S, FORD HR, SYSKO LR, *et al.* Endotoxin inhibits intestinal epithelial restitution through activation of Rho-GTPase and increased focal adhesions [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(23): 24592-24600.
- [7] QURESHI FG, LEAPHART C, CETIN S, *et al.* Increased expression and function of integrins in enterocytes by endotoxin impairs epithelial restitution [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4): 1012-1022.
- [8] ZWEIGNER J, GRAMM HJ, SINGER OC, *et al.* High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes [J]. *Blood*, 2001, 98(13): 3800-3808.
- [9] PARK BS, LEE JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e66.
- [10] LASZLO LAKATOS P, KISS LS, PALATKA K, *et al.* Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(3): 767-777.
- [11] COUFAL S, KVERKA M, KREISINGER J, *et al.* Serum TGF- $\beta$ 1 and CD14 predicts response to anti-TNF- $\alpha$  therapy in IBD [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 1535484.
- [12] HOCHBERG MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725.
- [13] CHNG HH, TAN BE, TEH CL, *et al.* Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy [J]. *Lupus*, 2010, 19(12): 1404-1413.
- [14] ZIZIC TM, CLASSEN JN, STEVENS MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa [J]. *Am J Med*, 1982, 73(4): 525-531.
- [15] MEDINA F, AYALA A, JARA LJ, *et al.* Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy [J]. *Am J Med*, 1997, 103(2): 100-105.
- [16] KRÖNER PT, TOLAYMAT OA, BOWMAN AW, *et al.* Gastrointestinal manifestations of rheumatological diseases [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(9): 1441-1454.
- [17] MARUYAMA A, NAGASHIMA T, IWAMOTO M, *et al.* Clinical characteristics of lupus enteritis in Japanese patients: the large intestine-dominant type has features of intestinal pseudo-obstruction [J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1661-1669.
- [18] JU JH, MIN JK, JUNG CK, *et al.* Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(5): 273-281.
- [19] LEE CK, AHN MS, LEE EY, *et al.* Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus; focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 547-550.
- [20] JANSSENS P, ARNAUD L, GALICIER L, *et al.* Lupus enteritis; from clinical findings to therapeutic management [J]. *Orpha-*

- net J Rare Dis*, 2013, 8: 67.
- [21] CALAMIA KT, BALABANOVA M. Vasculitis in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Dermatol*, 2004, 22(2): 148 - 156.
- [22] BREWER BN, KAMEN DL. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44(1): 165 - 175.
- [23] BYUN JY, HA HK, YU SY, *et al.* CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain: emphasis on ischemic bowel disease[J]. *Radiology*, 1999, 211(1): 203 - 209.
- [24] KOO BS, HONG S, KIM YJ, *et al.* Lupus enteritis: clinical characteristics and predictive factors for recurrence[J]. *Lupus*, 2015, 24(6): 628 - 632.
- [25] WANG YS, HUANG IF, FENG WB, *et al.* Recurrent lupus mesenteric vasculitis leading to gastrointestinal perforation and sepsis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(8): 440 - 441.
- [26] XU DY, LIN J. Urinary tract involvement in systemic lupus erythematosus: coexistence with lupus mesenteric vasculitis or intestinal pseudo-obstruction? [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44(4): e9.
- [27] TIAN XP, ZHANG X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(24): 2971 - 2977.
- [28] KO SF, LEE TY, CHENG TT, *et al.* CT findings at lupus mesenteric vasculitis[J]. *Acta Radiol*, 1997, 38(1): 115 - 120.
- [29] HILL PA, DWYER KM, POWER DA. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus due to intestinal smooth muscle myopathy[J]. *Lupus*, 2000, 9(6): 458 - 463.
- [30] TEDDER TF, ENGEL P. CD20; a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes[J]. *Immunol Today*, 1994, 15(9): 450 - 454.
- [31] LOONEY RJ, ANOLIK J, SANZ I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(3): 180 - 185.
- [32] CHUNG SA, LANGFORD CA, MAZ M, *et al.* 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8): 1366 - 1383.
- [33] ALSOLAIMANI R. Mesenteric vasculitis and urinary system involvement presenting As the initial manifestations of systemic lupus erythematosus treated successfully with glucocorticoids and rituximab: a case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(11): e31474.
- [34] AFTAB A, SALEEM N, ABBAS SF, *et al.* Dramatic response of lupus enteritis, nephritis, and pancytopenia to plasmapheresis and rituximab [J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2022, 2022: 3443141.
- [35] FOTIS L, BASZIS KW, FRENCH AR, *et al.* Mesenteric vasculitis in children with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(3): 785 - 793.
- [36] KWOK SK, SEO SH, JU JH, *et al.* Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody [J]. *Lupus*, 2007, 16(10): 803 - 809.
- [37] 何欣, 庄丽萍, 黎绮珊, 等. 利妥昔单抗抗原研药与生物类似药在 CHOP 联用方案中疗效及不良反应的回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1080 - 1084.
- [38] CICCIA F, GUGGINO G, RIZZO A, *et al.* Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1123 - 1132.
- [39] LUCHETTI MM, CICCIA F, AVELLINI C, *et al.* Gut epithelial impairment, microbial translocation and immune system activation in inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1): 92 - 102.
- [40] GHOSH SS, WANG J, YANNIE PJ, *et al.* Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(2): bvz039.

编辑: 杨青/接受日期: 2023 - 10 - 07