

我国学者发表系统性红斑狼疮治疗新模式 改良环磷酰胺小冲击方案被认可

▲ 本报记者 裘佳



张学武 教授

近日，北京大学人民医院风湿免疫科张学武和李春等在《临床风湿病学》(Clinical Rheumatology)杂志上发表“改良环磷酰胺小冲击”方案治疗狼疮性肾炎，得到国际同仁的认可。该方案治疗狼疮性肾炎的有效率达79.4%，与传统疗法相当。不良反应，特别是女性性腺抑制明显低于传统疗法。(Clin Rheumatol.2014;33:939)

狼疮性肾炎是系统

性红斑狼疮(SLE)最常见的并发症之一，约2/3 SLE患者在病程中会出现肾脏受累，10%~15%狼疮性肾炎患者最终会发展为终末期肾病。环磷酰胺作为治疗狼疮性肾炎的首选治疗药物，显著改善了狼疮性肾炎患者的预后。但近年来，高剂量环磷酰胺引起女性月经失调甚至闭经的不良反应引起广大风湿科医生的注意。很多女性患者因此拒绝应用环磷酰胺。

欧洲学者提出的环磷酰胺小冲击疗法，即0.5 g/次、1次/2周、连用6次，显著降低了月经失调的发生率，且受到越来越多的认可和应用。但小冲击方案中，环磷酰胺应用时间相对较短，患者停药后复发率相对较高。栗占国教授课题组根据两种治疗方案

的环磷酰胺小冲击治疗方案。该方案的具体应用方法为：诱导缓解期，环磷酰胺400 mg/次、1次/2周，应用6个月；维持治疗期，环磷酰胺400 mg/次、1次/月、连用6个月。总疗程为1年，总剂量为7.2 g。克服了传统方案治疗时间间隔长、单次剂量大，及小冲击治疗时间短、复发率高的缺点。

疗效上，改良的环磷酰胺小冲击治疗达到完全或部分缓解率为79.4%，与高剂量环磷酰胺疗效相当。达到完全缓解的平均时间为4.61±2.80个月，与高剂量组4.00±2.89个月相当。其他指标包括抗双链DNA转阴率、系统性红斑狼疮疾病活动度评分、24 h尿蛋白定量及血肌酐的下降、血白蛋白升高方面，改良环磷酰胺治疗

方案均与高剂量环磷酰胺相当。因此，改良环磷酰胺小冲击治疗方案与高剂量环磷酰胺疗效相当。

不良反应方面，改良的环磷酰胺小冲击治疗方案，患者月经失调发生率仅为11.5%，远低于高剂量组的28.6%。性腺毒性是影响环磷酰胺治疗的重要因素之一。文献报道，环磷酰胺致卵巢功能不全的发生率为10%~83%，主要取决于环磷酰胺应用的时间及累积量。Medeiros等人的研究显示，环磷酰胺累积量>10 g时，卵巢功能不全发生率增加3.2倍。而环磷酰胺小冲击疗法对女性性腺抑制明显低于传统疗法。此外，改良环磷酰胺小冲击治疗方案白细胞减少及胃肠道反应发生率也显著低于高剂量疗法。(表1)。

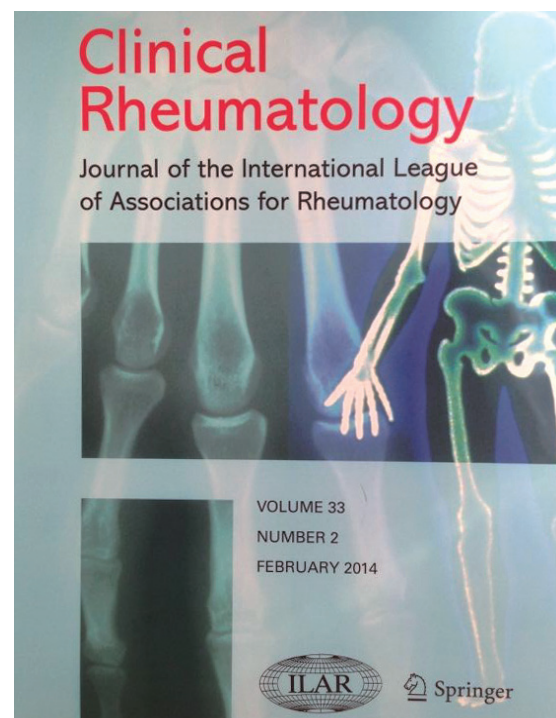


表1 环磷酰胺高剂量组与小冲击治疗组不良反应情况

不良反应	小冲击治疗组 (n=113例)	高剂量组 (n=112例)	P值
月经不调	13	32	0.001
恶心或呕吐	6	30	0.000
感染	20	25	0.386
带状疱疹	5	7	0.542
泌尿系感染	8	6	0.605
上呼吸道感染	7	10	0.438
肺炎	0	2	0.247
白细胞减少	11	22	0.036
终末期肾病	1	1	1.000
血肌酐升高2倍以上	1	1	1.000
药物性肝炎	3	6	0.333

研究者视角

北京大学人民医院风湿免疫科张学武：

近年来，小剂量环磷酰胺受到越来越多的关注。多项研究证实，低剂量环磷酰胺与高剂量环磷酰胺疗效相当，但感染的

不良反应发生率。我们的研究证实，两组在感染的不良反应上无显著差异。本研究高剂量组环磷酰胺不良反应与传统疗法相当，但改良小剂量组不良反应明显降低，可能的

原因为改良小剂量组累积量低且单次输入剂量小。

狼疮性肾炎的维持治疗也是学者关注的热点之一。维持治疗的药物包括硫唑嘌呤、霉酚酸酯及口服环磷酰胺。在上述三

种维持治疗的方案中，霉酚酸酯疗效最佳，与环磷酰胺疗效相当，但是其高昂的价格限制了其应用。本研究显示，静脉应用环磷酰胺作为维持治疗效肯定，复发率低。

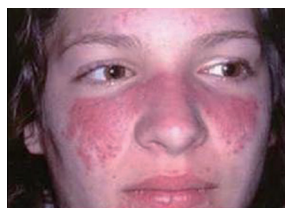
研究速递

美国系统性红斑狼疮再入院率高

一项研究发现，1/6狼疮患者在出院后一个月内再入院，其中以医疗服务水平低下的少数民族人口最常见。(Arthritis Rheum.2014年8月11日在线版)

每年，近1/4 SLE患者需住院治疗，且狼疮早期再入院率在各种疾病中排第六位，但高再入院率的原因尚未明确。发掘SLE早期再入院率及影响因素，可为提高初次门诊和住院治疗的医疗服务质量提供理论依据。

研究纳入2008-2009年间美国5个州31 903例狼疮住院患者，共进行55 936次住院治疗。其中，16.5%患者在出院30 d内



再入院。与白种人相比，黑人患者的再入院率比为1.18，拉丁裔患者为1.12。

多数30 d内再入院的狼疮患者具以下特点：年龄<65岁(82.6%)、女性(89.2%)、少数民族(54.9%)及有公共医疗保险(63.4%)。此外，其察尔森合并症指数得分更高(4.53与3.59)，用于评估死亡率的沃德指数分数也更高(3.83与2.89)。与再入院相关的疾病包括肾炎(OR=1.25)、

慢性肾衰(OR=1.61)、血小板减少(OR=1.17)、癫痫(OR=1.17)、癌症(OR=1.64)、慢性心衰(OR=1.40)。患者年龄与再入院率呈负相关，OR=0.98/年，年轻SLE患者更易出现病情加重。居住在乡镇也与再入院率负相关(OR=0.86)。有联邦医疗保险患者再入院率更高(OR=1.57)，但各州再入院率不同，纽约患者再入院率更低些。研究者认为，其原因是纽约SLE专病中心十分密集。

研究者认为，为进一步降低这种复杂疾病的再入院率，需对医疗护理流程作出进一步改进。

纤维肌痛患者或出现认知损害

一项新研究证实，纤维肌痛(FM)患者会出现客观认知功能和执行功能障碍，且独立于抑郁症状出现。(Arthritis Care Res. 2014年7月21日在线版)

研究者连续入组30例就诊于意大利都灵大学附属医院的FM女性患者，年龄18~70岁(平均年龄52.8岁)，至少接受过5年的正规教育。对照组由30例年龄和教育水平相当的女性组成，无风湿性疾病或慢性疼痛病史。所有受试者接受90 min的测试，包括疼痛、焦虑、抑郁、记忆功能、注意力的转移和更新、执

行能力等。患者采用癌症治疗认知功能评估量表进行认知功能障碍自我评定。

通过视觉模拟量表评估，FM患者的平均疼痛强度级别为6.68级，提示为中度疼痛；通过医院焦虑和抑郁量表评估，FM患者平均为18.2分，表明有严重焦虑和抑郁，而对照组平均为11.2分，为中度焦虑和抑郁。FM患者在情景记忆方面也提示有损害。

采用TMT测试注意力转移，在TMT测试A部分，两组无显著差异，但在B部分，即需要受试者在字母和数字间转换

时，FM患者平均得分明显高于对照组。在工作记忆测试中，FM患者反应时间明显长于对照组，但准确性无显著差异。通过纤维肌痛影响量表测量所示FM患者严重程度越高，患者对各认知域功能障碍的自我认知越显著。

研究者表示，与正常对照者相比，FM患者在长期记忆、工作记忆、注意力转移和更新，执行功能等方面均存在障碍，这些障碍反映在患者主诉中，独立于抑郁症状。研究者建议，在对纤维肌痛患者进行初次临床评估时应包括对认知功能损害的自评量表进行评估。