

《医师报》特别策划“MDT·解码狼疮”栏目第一期线上开启 生物制剂治疗狼疮性肾炎 未来已来

“普及狼疮多学科治疗理念，碰撞多学科治疗智慧”6月6日，《医师报》策划主办的“MDT 解码狼疮”第一期活动举办。会议共吸引26万余人在《医师报》直播平台、《医师报》头条号、新浪微博等平台在线观看。大会主席、广东省人民医院院长余学清教授在开幕式致辞中指出，狼疮性肾炎（LN）是系统性红斑狼疮（SLE）重要的合并症。经过几代人的努力，LN治疗有了很大的进展，包括缓解率、愈后，其中治疗药物也从激素、细胞毒药物升级到目前的生物制剂。近日，正在召开的欧洲抗风湿病联盟（EULAR）年会上，关于生物药物贝利尤单抗的一项高质量全球多中心Ⅲ期研究入选大会口头报告，显示了其对于LN良好的治疗效果。大会主席、北京协和医院内科学系主任张奉春教授介绍：“6年前，贝利尤单抗的一项纳入500例患者的东北亚研究也显示了药物应用后具有降低狼疮患者双链DNA水平、增加补体水平的效果，并且其中LN患者症状也得到改善，激素剂量降低。随着临床医生和患者对药物的认识逐步增加，会使更多患者受益。”

生物制剂治疗狼疮性肾炎 完全缓解率更高

中华医学会肾脏病学分会常委兼副秘书长、中山大学附属第一医院肾内科副主任陈巍教授首先介绍了在2020EULAR年会上进行口头报告的BLISS-LN研究。这项研究是截至目前全球最大规模的活性狼疮肾炎随机、对照Ⅲ期研究，研究目的是为了评估注射用贝利尤单抗治疗活性LN的有效性和安全性。中国有15个中心参与研究，贡献79例患者。该研究是继全球3项多中心Ⅲ期临床研究BLISS-52、BLISS-76、东北亚研究之后，贝利尤单抗治疗活性狼疮性肾炎的

又一项关键证据。

研究显示，104周，贝利尤单抗+标准治疗组较安慰剂+标准治疗组有更多患者达到主要终点PERR（43.0%与32.3%，OR：1.55，95%CI：1.04~2.32，P=0.0311）。贝利尤单抗组有更多患者达到关键次要终点，差异均有统计学意义。与对照组相比，接受贝利尤单抗组患者达到并维持PERR和CRR的比例更高，接受贝利尤单抗治疗组显著减少104周内肾脏相关事件的发生风险。安全性终点上，贝利尤单抗和安慰剂组相当。

这两个指标是 狼疮性肾炎危险因素

张奉春教授提示，SLE患者抗原抗体结合的复合物会沉积在肾脏，因此肾脏是狼疮最容易受累的器官。20世纪80年代以前，狼疮患者主要死亡原因是终末期尿毒症。随着药物的出现，反而由于大量的激素和免疫抑制剂的使用，SLE患者生存期延长的同时，感染成为死亡率第一位原因。LN的治疗目标是恢复肾功能，但100%恢复较难，所以追求最大限度的缓解是至关重要的。

北京大学国际医院肾内科部主任、北京大学国际医院科研教育部主任于峰教授介绍，由于肾脏血流丰富，所以狼疮患者肾脏受累比例很高，病理上近100%，临床近50%狼疮患者一生中会出现LN。LN发生发展的关键节点是致肾脏病自身抗体的形成，包括两种，抗双链DNA抗体、抗cEQ抗

体，没有LN症状的患者，这两种抗体早期出现则肾脏受累危险度增加。狼疮患者临床随访时需要定期化验肾功能，除了关注肾小球滤过率还应关注肾小管功能，如低比重尿、不明原因低钾血症等。

中国医院管理协会血液净化分会副主委、上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科主任倪兆慧教授介绍，相比于风湿科，肾内科治疗的狼疮患者肾脏受累严重的较多，危重症较多、发展为终末期肾衰竭患者较多。治疗LN患者需要分期分型分阶段治疗，让患者尽快达到诱导缓解，对远期预后非常重要。维持阶段主要目的是防止复发、保存长期肾功能。一些临床指标对于判断肾功能及复发至关重要，肾脏方面，如蛋白尿、肾功能、血肌酐、肾小球的滤过率等；SLE方面，如补体、自身抗体等。



狼疮性肾炎患者惧怕 LN 进展为终末期肾衰竭

亚太医学生物免疫学会风湿免疫分会副主任委员、南方医科大学珠江医院风湿免疫科主任于清宏教授谈到，狼疮患者确诊狼疮后会产生恐惧心理，还会担心不良结局。目前狼疮治疗已取得很好的效果，但也还面临诸多问题。其一是疾病残留活动度问题；其二是复发；其三是糖皮质激素使用的副作用。如何在达成狼疮治疗目标的情况下让治疗药物副作用最小，使用最小量激素甚至停用激素是狼疮患者和医生共同面临的问题。BLISS-52/76/LN研究、东北亚研究给了我们很大的信心。

中华医学会肾脏病学分会常委、华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科主任徐钢教授介绍，约10%~30%增生性LN患者会进展到终末期肾衰竭，这取决于疾病严重程度、种族和经济因素、治疗依从性等。近十几年，药物的进展使LN患者总体预后大幅改善。进入到透析的LN患者，进入透析之前的三个月，死亡风险高，主要因为继发的感染，大剂量免疫抑制剂导致的不良反应等。肾移植可以改善LN所致终末期肾衰竭患者的生存。可根据实验室指标判断狼疮患者复发、肾脏损害等。

贝利尤单抗诱导和缓解期 都有效 激素减量是亮点

倪兆慧教授介绍，狼疮治疗疗程很长，诱导缓解治疗和维持治疗都至少需要9个月到12个月甚至更长，整个治疗需要约2年，BLISS-LN研究中贝利尤单抗参与了两个治疗过程。在诱导治疗阶段，贝利尤单抗可快速抑制B细胞相关的免疫炎症；维持治疗阶段，贝利尤单抗又可支持迅速减撤激素，防止疾病复发。

于峰教授说，在最新版2020KDIGO指南中，同样将激素减量提高到指南指导层面，BLISS-LN研究的理念和指南要求吻合。陈巍教授介绍，BLISS-LN研究中对于激素的使用相比于传统足量使用激素的方案来说，减量非常迅速，以60mg/d的初始剂量为例，到第12周，激素即可减为2粒。迅速减量减少了激素的不良反应。

Ⅱ型及以上 LN 患者 应早用贝利尤单抗

关于LN治疗，中国医师协会肾脏内科医师分会常委、空军军医大学西京医院肾脏科主任孙世仁教授介绍，指南指导下个体化治疗非常重要。LN患者治疗包括非特异性治疗，如羟氯喹，和特异性治疗，如免疫抑制剂。免疫抑制剂需要依据病理分型决定治疗方式。高级别分型初始都有活动性病变，此时分为诱导期和缓解期治疗。诱导期包括激素+环磷酰胺、激素+吗替麦考酚酯（MF）、多靶点方案等。维持期可以使用序贯硫唑嘌呤方案、MF方案等。此外，对于高级别分型狼疮还可选用生物制剂治疗。

中国医师协会风湿免疫科医师分会影像学分组副组长、上海交通大学医学院附属仁济医院南院风湿科副主任李挺教授介绍，前期已有三项贝利尤单抗的研

究，之所以BLISS-LN研究单独设计进行，是因为前三项研究虽然包含了16%左右的LN患者，但是未纳入疾病活动期的LN患者（蛋白尿≥6g、肌酐明显异常等）。前三项研究已观察到贝利尤单抗对于肾脏受累患者有一定的受益，所以需要单独设计针对LN患者，包括疾病活动期LN患者的前瞻性研究来明确药物治疗LN的有效性和安全性，以及药物使用方式的问题。

大会主席、中国医师协会肾脏内科医师分会副会长、上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科陈楠教授介绍，BLISS-LN研究显示，贝利尤单抗使用后完全缓解率提高，不良反应低。对于LN患者，肾活检后病理类型为Ⅱ期，系膜细胞增生时就可以用贝利尤单抗，容易治疗时建议尽早使用。