

利妥昔单抗克隆抗体治疗难治性重症狼疮肾炎的应用研究

易亮¹, 罗福漳^{1*}, 邓朝蓬¹, 吴秉毅²

(¹南方医科大学附属南海医院肾内科, 广东 佛山 528200; ²珠江医院血液科, 广东 广州 510282)

[摘要] 目的: 比较利妥昔单抗克隆抗体(RTX)与环磷酰胺(CTX)静脉冲击诱导治疗难治性重症狼疮肾炎(LN)的临床疗效。方法: 27例经肾活检诊断为Ⅲ+V、Ⅳ+V型的活动性LN患者, 分为2组。RTX组(12例): 糖皮质激素甲基强的松龙500 mg 静脉冲击治疗3 d联合环磷酰胺0.8 g 静脉冲击治疗2次(0、2周)后, 尽快在8周内使激素减量至较小剂量(≤ 10 mg/d)维持, 利妥昔单抗(375 mg/m²)分别于第0、2、4、6周, 每2周使用1次, 共4次。CTX组(15例): 甲基强的松龙500 mg 静脉冲击治疗3 d后, 按标准激素疗程维持治疗, 联合每月使用环磷酰胺0.8 g 静脉冲击维持治疗1次。比较两组治疗3、6个月后的临床疗效。评价分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR)及无效(NR)。结果: 治疗3个月时, RTX组的有效率明显高于CTX组(75.0% vs 26.7%, $P < 0.05$)。治疗6个月时, RTX组的完全缓解率高于CTX组(66.7% vs 20%, $P < 0.05$), RTX组有效率高于CTX组(83.3% vs 53.3%, $P > 0.05$); RTX组24 h尿蛋白定量下降, 狼疮活动指数(SLEDAI)评分减少, 血清白蛋白、C3、C4增加, CD19⁺ B细胞百分比下降, 比CTX组差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而且出现不良反应较CTX组无增加。结论: 与传统CTX组相比, 利妥昔单抗具有快速有效地诱导难治性重症LN缓解、不良反应少、安全性好等优点。

[关键词] 狼疮肾炎; 利妥昔单抗克隆抗体; 环磷酰胺; 诱导治疗

[中图分类号] R692.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)08-1102-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20140820

系统性红斑狼疮(SLE)是自身免疫功能紊乱导致以免疫炎症为突出临床表现的弥漫性结缔组织病, 表现为B细胞活化增殖、T细胞功能异常、血清中出现多种自身抗体, 多系统、多脏器受累。其中肾脏受累最为常见, 临床上有狼疮肾炎(LN)表现者高达75%。目前国内外对LN的治疗已有很大的进展, 特别是随着大剂量糖皮质激素及细胞毒类药物的应用, 其预后得到明显改善, 但易复发, 复发后有逐渐加重的趋势, 部分患者治疗无效或不能维持缓解。而且传统疗法容易继发感染及药物的毒副作用限制了其临床的广泛应用。近年来, 国内外报道利妥昔单抗克隆抗体(rituximab, RTX)用于SLE的治疗, 并取得较好疗效。Looney等^[1]的临床试验证实, RTX能使大部分难治性重症SLE患者病情缓解。本研究前瞻性观察比较RTX治疗难治性重症LN的疗效、不良反应及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

2010年1月~2013年1月在佛山市南海区人民医院肾内科住院LN患者27例, 诊断均符合2009

年红斑狼疮国际临床协作组(SLICC)修订的SLE分类标准^[2], 肾活检病理类型为Ⅲ+V型、Ⅳ+V型, 排除以下对象: 近3个月来接受环磷酰胺(CTX)等细胞毒药物或环孢素等治疗, 伴严重并发症, 如感染、中枢神经系统症状、持续性肝功能异常、糖代谢异常、孕妇。将27例患者分为2组: CTX组15例, 其中男3例, 女12例, 年龄15~50岁, 肾活检病理类型为LNⅣ+V型5例, LNⅢ+V型10例。RTX组12例, 其中男2例, 女10例, 年龄17~63岁, 肾活检病理类型LNⅣ+V型4例, LNⅢ+V型8例。2组在病理类型、临床特征、性别、年龄、病程等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院临床伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

RTX组: 糖皮质激素甲基强的松龙500 mg 静脉冲击治疗3 d后, 口服泼尼松, 剂量为0.6 mg/(kg·d), 4周后每1~2周减5 mg, 在8周内使激素减量至较小剂量(≤ 10 mg/d)维持, 联合使用环磷酰胺0.8 g 静脉冲击治疗2次(0、2周), 同时应用利妥昔单抗克隆抗体(375 mg/m²)分别于第0、2、4、6周, 每2周使用1次, 共4次。CTX组: 应用传统糖皮质激素甲基强的松龙500 mg 静脉冲击治疗3 d后, 按标

[基金项目] 佛山市科技局科技攻关项目(201108159)

*通信作者(Corresponding author), Email: Luo1844@126.com

准激素疗程维持治疗,即口服泼尼松,剂量为 1 mg/(kg·d),8 周后减量,每 1~2 周减 5 mg,至 0.5 mg/(kg·d)后,维持 6 个月,然后每 2 周减 2.5 mg,至 10 mg/d 维持,联合每月使用环磷酰胺 0.8 g 静脉冲击治疗 1 次(总量 150 mg/kg)。

1.2.2 观察指标

两组治疗 0、3、6 个月比较血常规、24 h 尿蛋白定量、肝肾功能、血清抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(A-dsDNA)、补体 C3、补体 C4、CD19⁺ B 细胞百分比及狼疮活动指数(SLEDAI)评分。观察不良反应,有无感染、肝脏损害、骨髓抑制、上消化道症状、继发糖尿病、脱发、月经紊乱。

1.2.3 疗效评价标准^[3]

完全缓解(CR):尿蛋白定量<0.5 g/24 h,血清白蛋白≥35 g/L,尿沉渣、肾功能正常,无肾外狼疮活动;部分缓解(PR):尿蛋白定量 0.5~1.5 g/24 h,尿蛋白下降超过基础值 50%,同时血清白蛋白≥30 g/L,血清肌酐(SCr)稳定,无肾外狼疮活动;无效(NR),尿蛋白定量>1.5 g/24 h,且下降值小于基础值 50%,或尿沉渣 RBC>10 个/HP,或血清白蛋白<30 g/L,或 SCr 升高超过基础值 50%。

1.3 统计学方法

以 SPSS17.0 软件包进行统计分析,计量资料以

($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 Fisher's 确切概率法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察指标比较

治疗前 C3、C4、SLEDAI 评分、Scr、24 h 尿蛋白、血红蛋白、血清白蛋白、CD19⁺ B 细胞百分比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3、6 个月后与治疗前相比,C3、C4、SLEDAI 评分、Scr、24 h 尿蛋白、血清白蛋白、CD19⁺ B 细胞百分比明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。RTX 组在治疗 3 个月后血红蛋白、血清白蛋白即升至正常。RTX 组与 CTX 组比较,治疗 3 个月及 6 个月,RTX 组 24 h 尿蛋白定量下降,SLEDAI 评分减少,血清白蛋白、C3、C4 增加,CD19⁺ B 细胞百分比下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。表 2 显示 2 组 ANA、A-dsDNA 阳性率,在治疗 3、6 个月与治疗前比较均下降,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 疗效比较

表 3 显示治疗 3 个月时,RTX 组的有效率(CR+PR)明显高于 CTX 组(75.0% vs 26.7%, $P = 0.021$),差异有统计学意义。治疗 6 个月时,RTX 组

表 1 两组 LN 患者各项指标比较

($\bar{x} \pm s$)

指标	CTX 组(n=15)			RTX 组(n=12)		
	0 个月	3 个月	6 个月	0 个月	3 个月	6 个月
尿蛋白(g/24 h)	4.84 ± 2.74	2.63 ± 1.07*	2.01 ± 1.12**	4.80 ± 2.87	1.60 ± 0.89** ^Δ	0.90 ± 0.37** ^Δ
血清白蛋白(g/L)	23.43 ± 11.32	29.33 ± 11.48*	34.45 ± 6.76**	24.64 ± 10.46	37.64 ± 12.23** ^Δ	39.64 ± 8.75** ^Δ
Scr(μmol/L)	116.32 ± 36.57	96.36 ± 33.62*	93.32 ± 34.63*	110.43 ± 37.36	95.54 ± 32.45*	92.43 ± 37.46*
血红蛋白(g/L)	95.46 ± 16.49	102.3 ± 19.4*	110.37 ± 18.45*	96.72 ± 18.42	110.73 ± 16.65* ^Δ	114.72 ± 17.41*
C3(g/L)	0.36 ± 0.15	0.55 ± 0.14*	0.67 ± 0.15**	0.39 ± 0.18	0.72 ± 0.16** ^Δ	0.94 ± 0.13** ^Δ
C4(g/L)	0.10 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.03*	0.11 ± 0.02	0.15 ± 0.03* ^Δ	0.21 ± 0.04** ^Δ
SLEDAI 评分(分)	14.80 ± 2.55	11.60 ± 2.07*	8.00 ± 2.23**	14.40 ± 2.88	6.40 ± 2.30** ^Δ	4.20 ± 1.92** ^Δ
CD19+(%)	33.40 ± 4.62	26.40 ± 3.40	18.6 ± 4.04*	33.20 ± 4.20	20.20 ± 3.56** ^Δ	12.23 ± 2.786** ^Δ

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 CTX 组比较,^Δ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 A-dsDNA、ANA 阳性率比较

[n(%)]

指标	CTX 组(n=15)			RTX 组(n=12)		
	0 个月	3 个月	6 个月	0 个月	3 个月	6 个月
A-dsDNA	13(86.7)	8(53.3)	4(26.7)	10(83.3)	5(41.7)	3(25.0)
ANA	14(93.3)	9(60.0)	5(33.3)	11(91.7)	6(50.0)	3(25.0)

表 3 两组疗效比较

[n(%)]

时间	CR		PR		CR+PR	
	CTX 组	RTX 组	CTX 组	RTX 组	CTX 组	RTX 组
治疗后 3 个月	2(13.3)	3(25.0)	2(13.3)	6(50.0)	4(26.7)	9(75.0)
治疗后 6 个月	3(20.0)	8(66.7)	5(33.3)	2(16.7)	8(53.3)	10(83.3)

CR 高于 CTX 组(66.7% vs 20%, $P = 0.022$), 差异有统计学意义; RTX 组有效率高于 CTX 组(83.3% vs 53.3%, $P = 0.217 > 0.05$), 但两组间无统计学差异。

2.3 不良反应比较

CTX 组发生不良反应共有 12 例(呼吸道感染 3 例, 上消化道症状 3 例, 其余 6 例), RTX 组有 5 例(呼吸道感染 2 例, 上消化道症状 3 例)。但两组比较无明显统计学差异($P > 0.05$)。RTX 组未发现肝功能损害和骨髓抑制、脱发、月经紊乱等不良反应。

3 讨论

目前认为 B 淋巴细胞是狼疮发病的中心环节, 异常克隆 B 细胞在狼疮的发病机制中占有重要地位。RTX 是抗 CD20 单克隆抗体, 特异性针对异常克隆 B 细胞, 是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体, 该抗体与纵贯细胞膜的 CD20 抗原特异性结合后产生一系列免疫反应而导致异常克隆 B 细胞溶解。细胞溶解的可能机制包括补体依赖细胞毒性和抗体依赖细胞毒性, 可选择性抑制自身反应性淋巴细胞, 对机体正常的免疫功能没有明显的损害。当狼疮患者异常克隆 B 细胞功能受抑制时, 病理性自身抗体产生减少, 患者的临床症状会得到改善。国内外的研究进展提示 CD20 单抗对部分难治性重症狼疮有效^[4-5], 可以降低狼疮活动度, 改善狼疮患者临床症状。一项为期 7 年的开放性试验研究结果显示, RTX 能优先地清除异常克隆 B 细胞、降低抗 ds-DNA 抗体滴度、升高补体 C3^[6]。本研究以难治性重症 LN 为研究对象, 治疗 3 个月后, RTX 治疗组血清白蛋白、血红蛋白升至正常, 24 h 尿蛋白定量下降, SLEDAI 评分减少, C3、C4 增高, CD19⁺ B 细胞百分比下降, 均优于 CTX 组($P < 0.05$), 说明 RTX 组治疗难治性重症 LN 同 CTX 组相比, 能较快抑制异常克隆 B 淋巴细胞、降低蛋白尿、减少 SLEDAI 评分, 起效更快。在治疗疗效方面, 结果显示, 治疗 3 个月时, RTX 组总有效率 75.0%, 远高于 CTX 组的 26.7%($P < 0.05$)。治疗 6 个月时, RTX 组的完全缓解率高于 CTX 组($P < 0.05$), 表明使用利妥昔单抗能迅速有效控制难治性重症 LN 活动, 诱导狼疮肾炎的缓解。临床观察显示了利妥昔单抗在治疗难治性重症 LN 中的良好前景。

免疫抑制剂均有不良反应, 如感染、骨髓抑制、性腺抑制、肝功能异常等。李洁等^[7]使用 RTX 治疗近百例活动性狼疮患者的结果显示, 90% 的患者耐受性好, 约 10% 的患者在输注期间有轻度过敏反应, 个别患者发生严重的机会性感染。国外 Bang^[8]

等在回顾分析使用 RTX 治疗 39 例难治性狼疮患者中, 4 例患者出现轻度输液反应(皮疹或肌痛), 但并没有发现严重的输液反应。本文在研究 RTX 治疗期间未发现有严重的过敏反应, 出现呼吸道感染及上消化道症状与 CTX 组无明显差别, 未见肝功能损害和骨髓抑制、脱发、月经紊乱等不良反应。因此利妥昔单抗可作为治疗难治性重症 LN 更佳的选择。

综上所述, RTX 与传统疗法 CTX 治疗难治性重症 LN 比较, 具有起效快、不良反应少、安全性好的优点, 但价格昂贵。在传统的免疫抑制剂治疗无效或因其不良反应不能再使用这些免疫抑制剂时, 可作为一种有效的替代治疗手段。但是对于中长期的疗效及安全性方面, 仍需要多中心、大样本的随机对照研究。此外 RTX 使用剂量, 是否需要与其他药物进行联合治疗, 长期治疗的结果影响也需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 5-14
- [2] Petri M. Systemic lupus international collaborating clinic (SLICC): SLICC revision of the ACR classification criteria for SLE [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (Suppl 10): 895-896
- [3] 徐安平, 吕军, 梁艳仪, 等. 他克莫司治疗狼疮性肾炎的前瞻性研究[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2007, 28(6): 683-687
- [4] 系统性红斑狼疮的诊断和治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342-346
- [5] Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study[J]. *Lupus*, 2012, 21(10): 1063-1076
- [6] Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(4): 482-487
- [7] 李洁, 曾学军. 抗 20 单克隆抗体治疗活动性系统性红斑狼疮[J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(2): 206-209
- [8] Bang SY, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter Retrospective Analysis of the Effectiveness and Safety of Rituximab in Korean Patients with Refractory Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Autoimmune Dis*, 2012, 2012: 565039

[收稿日期] 2013-12-17