

· 短篇论著 ·

免疫吸附治疗系统性红斑狼疮合并弥漫性出血性肺泡炎
二例的疗效分析及文献复习

白淑蓉 王涛 魏萌 王瑛 郭东阳 朱军

【摘要】 目的 探讨免疫吸附(IA)在系统性红斑狼疮(SLE)合并弥漫性出血性肺泡炎(DAH)中的治疗疗效。**方法** 对2例经支气管镜肺泡灌洗诊断的SLE合并DAH患者的临床表现、影像学、肺功能、免疫指标、血常规及预后进行回顾分析,并复习相关文献。**结果** 2例患者均经IA联合激素免疫抑制剂治疗后得到临床缓解,随访3个月,均未复发。**结论** IA是SLE合并DAH时有效安全的治疗方法。

【关键词】 红斑狼疮,系统性; 肺泡炎,外源性变应性; 免疫吸附

弥漫性出血性肺泡炎(diffuse alveolar haemorrhage, DAH)是一种少见的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的并发症,近年来相关报道虽有所增多,但发病率仍较低,为0.52%~5.7%^[1-2]。SLE合并DAH的发病率虽较低,但因其病情凶险,死亡率高,受到临床医师的广泛关注,就其治疗手段也进行了大量的探讨。血液净化治疗如血浆置换已被应用于SLE及合并DAH时,但随着多个随机病例对照研究(RCT)结果的公布,显示血浆置换在SLE治疗中并无额外的好处^[3-5],在其合并DAH治疗时亦得到了相似的结果^[1,6-8],人们开始探讨其他的血液净化治疗方式。免疫吸附(immunoadsorption)因其血浆治疗量较血浆置换大、清除率高等优势,在SLE的治疗中得到了肯定的疗效^[9-11],亦被应用于狼疮危象的治疗,如合并DAH时。本文就此治疗措施进行探讨,观察并了解免疫吸附在SLE并发DAH中的救治效果及安全性。

一、资料与方法

1. 一般资料:2例患者均为女性,年龄、体重分别为例1:21岁、40 kg;例2:26岁、50 kg,均出现咯血。其中例1患者以咯血为首发症状,例2患者在治疗6个月时出现咯血,其临床表现见表1。

表1 2例患者临床症状及体征

一般情况及临床表现	例1	例2
病史	1年	3年
体重	40 kg	50 kg
确诊SLE与DAH发生时间	以DAH起病	6个月后
发病前治疗方案	无	Pre + CTX
咯血	有	有
呼吸困难	有	有
发热	有	无
心悸	有	有
关节痛	无	无
雷诺氏征	有	无
面部红斑	有	无

2. 治疗经过及观察指标:2例患者给予激素、免疫抑制剂

(甲基强的松龙500~1000 mg/d冲击治疗3 d后逐渐减量到1 mg/kg维持,例1患者冲击2次,例2患者冲击1次,CTX 1 g冲击,1次/2周)、大剂量免疫球蛋白治疗(免疫吸附治疗后10 g/d,静脉滴注,共3 d)、免疫吸附治疗(珠海健帆生物科技股份有限公司DNA280吸附柱,低分子肝素抗凝,血流量180~200 ml/min,每次治疗2 h)。在治疗过程中密切观察血常规、生化指标、免疫学指标、尿常规、Coombs 试验、外周血红细胞形态、胸部CT等实验室指标及临床症状体征。

二、结果

1. 临床症状与体征:激素免疫抑制剂冲击治疗过程中,部分症状缓解,体温正常,心率下降至80~95次/min,面部红斑变淡,雷诺氏征消失,咯血明显减少,呼吸困难减轻,但在甲基强的松龙减量过程中,咯血再次加重,心率上升。联合免疫吸附后,上述症状消失。

2. 实验室检查:经过激素免疫抑制剂治疗后,白细胞及血小板明显上升,在减量过程中血小板较前有所下降,但均较治疗前升高,免疫系列无明显变化,联合免疫吸附后,血红蛋白上升,免疫球蛋白G明显下降,具体变化见表2,3。

3. 胸部CT检查:激素免疫抑制剂治疗后胸部CT示斑片影较前有所吸收,但在减量后胸部CT网格状斑片影再度加重,经联合免疫吸附后,斑片影明显吸收,减淡,见图1A~1D(例1患者)。

4. 随访:2例患者均随访3个月未再出现咯血、呼吸困难,胸部CT见图1E(例1患者)。

三、讨论

早于1904年Osler报道了SLE合并弥漫性肺泡出血,男女比例为1:4,以女性为著。此后陆续对其进行了相关报道,其发病率不一,我国台湾单中心报道的发病率为0.53%^[2],北京协和医院Shen等^[12]回顾了2004~2009年的2133例SLE中合并DAH的29例患者,其发病率为1.36%,国外报道的发病率最高为5.7%^[1]。与其低发病率相反,在SLE合并DAH时,病死率却较高,在早期的文献报道中高达90%,随着治疗方案的个体化,近年报道的死亡率较前有所下降,但仍高达60%^[12-13]。

SLE合并DAH时临床症状不一,其特点为^[12,14]:(1)临床症状:可表现为咯血、缺氧、呼吸困难、咳嗽、发热等,但并非所有的患者都出现咯血或以咯血起病;(2)常为多脏器受累:最常受累的器官为肾脏和造血系统,还见于神经系统、胃肠道、心脏、肝脏等器官;(3)血红蛋白快速下降:48 h下降>5 g/L,有时与咯血

表2 例1患者治疗经过及实验室检查结果

治疗方法 及临床指标	住院时间									
	入院(2010-07-25)	07-29	08-06	08-07	08-10,08-18	08-20	08-23	08-26	09-01	12-01
血液净化方式							IA	IA		
MP(mg/d)		1000 × 3 d		500 × 3 d	200/120/80 各 3 d					
免疫球蛋白(g/d)					1 × 5 d					
强的松(mg/d)			40			40	40	40	40	35
环磷酰胺(g/2周)			1				1			
霉酚酸酯(g/d)									1.5	1.5
Hb(g/L)	50	57	46	59	54	50	59	69	111	125
PLT(×10 ⁹)	50	99	29	67	84	40	90	146	190	184
ANA	1:3200		1:3200		1:3200			1:3200	-	-
ds-DNA	3+		3+		3+			-	-	-
Sm	3+		3+		3+			-	-	-
CRP(mg/L)	6.15							3.22		2.14
C3(g/L)	0.12						0.33	0.39		0.9
C4(g/L)	0.01						0.02	0.03		0.12
抗心磷脂抗体	+							-		
Coombs	-									

注:IA:免疫吸附;MP:甲基强的松龙

表3 例2患者治疗经过及实验室检查结果

治疗方法 及临床指标	住院时间							
	入院(2011-03-30)	04-02	04-07	04-10	04-12	04-15	04-20	07-20
血液净化方式					IA	IA		
MP(mg/d)		1000 × 3 d						
强的松(mg/d)	35		40			40	40	35
霉酚酸酯(g/d)			1.5					
Hb(g/L)	64	64	60	57	66	79	92	115
PLT(×10 ⁹)	80	74	49	46	94	121	120	112
ANA	1:3200		1:3200			1:800		-
ds-DNA	3+		3+			-		-
Sm	3+		-			-		-
CRP(mg/L)	8.21					1.58		3.22
C3(g/L)	0.7					1.4		
C4(g/L)	0.09					0.12		
抗心磷脂抗体	-							
Coombs	-							

注:IA:免疫吸附;MP:甲基强的松龙

量不相一致;(4)肺部影像学提示为片状或弥漫性的渗出性病变;(5)支气管肺泡灌洗液显示出血或有含铁血黄素肺泡巨噬细胞。在DAH诊断时,结合以上特点并不难诊断,但需排除其他引起肺出血的疾病(严重的凝血功能障碍、肺栓塞、急性肺水肿、特发性含铁血黄素沉着症、Goodpasture综合征等)。

在SLE合并DAH的治疗中,多种治疗方式被应用。传统的基础治疗包括大剂量激素、免疫抑制剂冲击治疗、大剂量的免疫

球蛋白封闭抗体及新型的治疗方式:抗CD20单抗^[15]、重组人活性凝血因子VII^[16]、血液净化治疗和近年来报道的间充质干细胞移植^[17]等多种治疗措施。其中血液净化治疗常被应用,报道较多的为血浆置换,但其疗效未得到肯定,可能与血浆治疗量不足,导致自身抗体在治疗后快速反弹有关。

免疫吸附是一种新型血液净化技术,是指以抗原-抗体或具有特定的物理化学亲和力的物质作为配基,与固相载体相结合

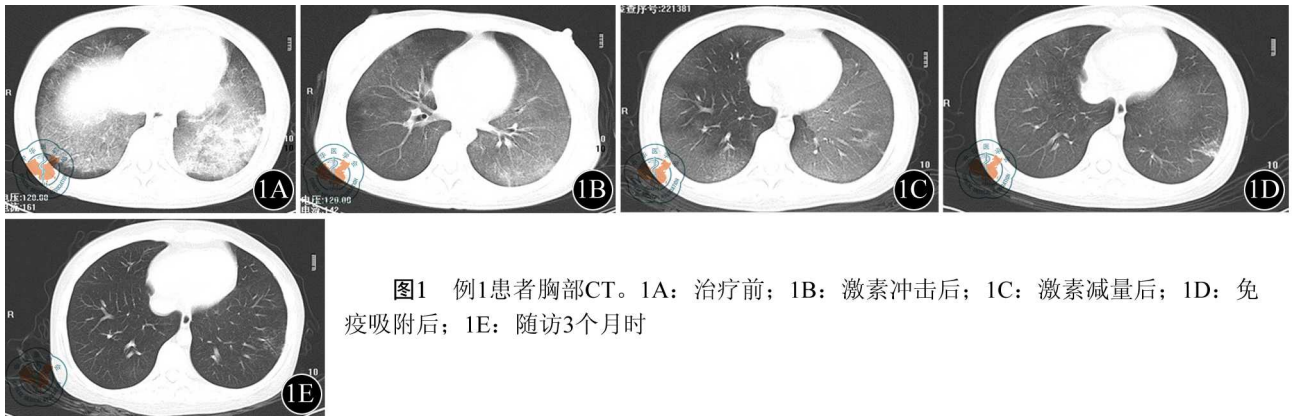


图1 例1患者胸部CT。1A: 治疗前; 1B: 激素冲击后; 1C: 激素减量后; 1D: 免疫吸附后; 1E: 随访3个月时

制成吸附柱,选择性或特异地清除血中致病物质,从而达到净化血液、缓解病情的目的。与血浆置换相比,免疫吸附最大的优势是每次血浆治疗量明显加大,可增加对有害自身抗体的清除,且对凝血功能影响较小,故被应用于免疫系统疾病的治疗中。根据吸附剂与被吸附物质间的作用原理,可将吸附剂分为生物亲和型和物化亲和型。其中 DNA 吸附、IgG 抗体吸附、C1q 吸附、葡萄球菌蛋白 A 吸附均属于生物亲和型,而苯丙氨酸吸附、硫酸葡聚糖吸附则属于后者。自 1979 年 Stummvoll 等^[9,18]将免疫吸附用于治疗重症 SLE 取得较好疗效后,被较多的应用于 SLE 的治疗中,其安全性及有效性均得到了证实。Biesenbach 等^[19]对不同的吸附柱在 SLE 治疗中起到的作用进行了对比,均能有效地降低 IgG、IgM、dsDNA、自身抗体、蛋白尿,其感染的发生率亦未增加。他指出免疫吸附的应用可能主要不在于不同吸附柱的选择,而在于是否能有效去除上述引起 SLE 活动的物质。遗憾的是,在传统治疗与免疫吸附等治疗至今仍没有大规模随机的对照研究。

近年来,随着免疫吸附在 SLE 治疗中的应用及其肯定的疗效,也被应用于合并 DAH 时,得到了较好的临床疗效。SLE 合并 DAH 时,属于狼疮危象之一,其发病机制与沉积于肺部小血管的免疫复合物所导致凋亡有关,清除上述物质可达到治疗的目的。我国南京军区总医院曾报道过一例经血浆置换无效的 DAH 在免疫吸附治疗 2 次后病情好转的病例,体现了免疫吸附治疗 DAH 的显著疗效^[20]。本文中 2 例患者均给予大剂量激素冲击及免疫抑制剂治疗,病情仅部分缓解,咯血仍未得到控制,免疫指标无变化,在激素减量过程中血红蛋白、血小板下降,心率升高,咯血量增加,呼吸困难再次加重,经 2 次免疫吸附治疗后,上述症状好转,化验检查血红蛋白回升,自身抗体、dsDNA、IgG、IgM、C3、C4 均较前下降,胸部 CT 提示双肺渗出性病吸收,在整个治疗过程中未出现感染、过敏等不良反应。

综上所述,免疫吸附是一种有效安全的 SLE 合并 DHA 时的治疗手段,但其治疗时机及治疗剂量仍需大规模的临床观察,以得到个体化的治疗方案。

参 考 文 献

[1] Cañas C, Tobón GJ, Granados M, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2007, 26:1947-1949.
 [2] Chang MY, Fang JT, Chen YC, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail*, 2002, 24:791-802.
 [3] Nakamura T, Ushiyama C, Ham M, et al. Comparative effects of plasma

pheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*, 2002, 57:108-113.

[4] Doria A, Piccoli A, Vesco P, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris)*, 1994, 145:307-311.
 [5] Wallace DJ, Goldinger D, Pepkowitz SH, et al. Randomized controlled trial of pulse synchronization cyclophosphamide apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher*, 1998, 13:163-166.
 [6] Hoshi K, Matsuda M, Ishikawa M, et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2004, 23:252-255.
 [7] Badsha H, Teh CL, Kong KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 33:414-421.
 [8] Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*, 2000, 6:424-429.
 [9] Stummvoll GH, Aringer M, Jansen M, et al. Immunoadsorption (IAS) as a rescue therapy in SLE: considerations on safety and efficacy. *Wien Klin Wochenschr*, 2004, 116:716-724.
 [10] Gaubitz M, Schneider KM. Immunoadsorption in systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy. *Ther Apher Dial*, 2003, 7:183-188.
 [11] Takahashi S, Wada N, Harada K, et al. Immunoadsorbent apheresis eliminates pathogenic IgG in childhood lupus nephritis. *Pediatr Int*, 2007, 49:817-821.
 [12] Shen M, Zeng X, Tian X, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus*, 2010, 19:1326-1330.
 [13] Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus*, 2011, 20:102-107.
 [14] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982, 25:1271-1277.
 [15] Nellessen CM, Pöge U, Brensing KA, et al. Diffuse alveolar haemorrhage in a systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: a case report. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23:385-386.
 [16] Pastores SM, Papadopoulos E, Voigt L, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: treatment with recombinant factor VIIa. *Chest*, 2003, 124:2400-2403.
 [17] Liang J, Gu F, Wang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for diffuse alveolar hemorrhage in SLE. *Nat Rev Rheumatol*, 2010:486-489.
 [18] Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64:1015-1021.

[19] Biesenbach P, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Immunoabsorption in SLE: Three different high affinity columns are adequately effective in removing autoantibodies and controlling disease activity. *Atheroscler Suppl*, 2009, 10:114-121.

合并弥漫性肺泡出血. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2006, 12:584-589.

(收稿日期:2012-03-01)

(本文编辑:张志巍)

[20] 解放军肾脏病研究所学术委员会. 免疫吸附治疗系统性红斑狼疮

白淑蓉, 王涛, 魏萌, 等. 免疫吸附治疗系统性红斑狼疮合并弥漫性出血性肺泡炎二例的疗效分析及文献复习[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(16):4882-4885.

