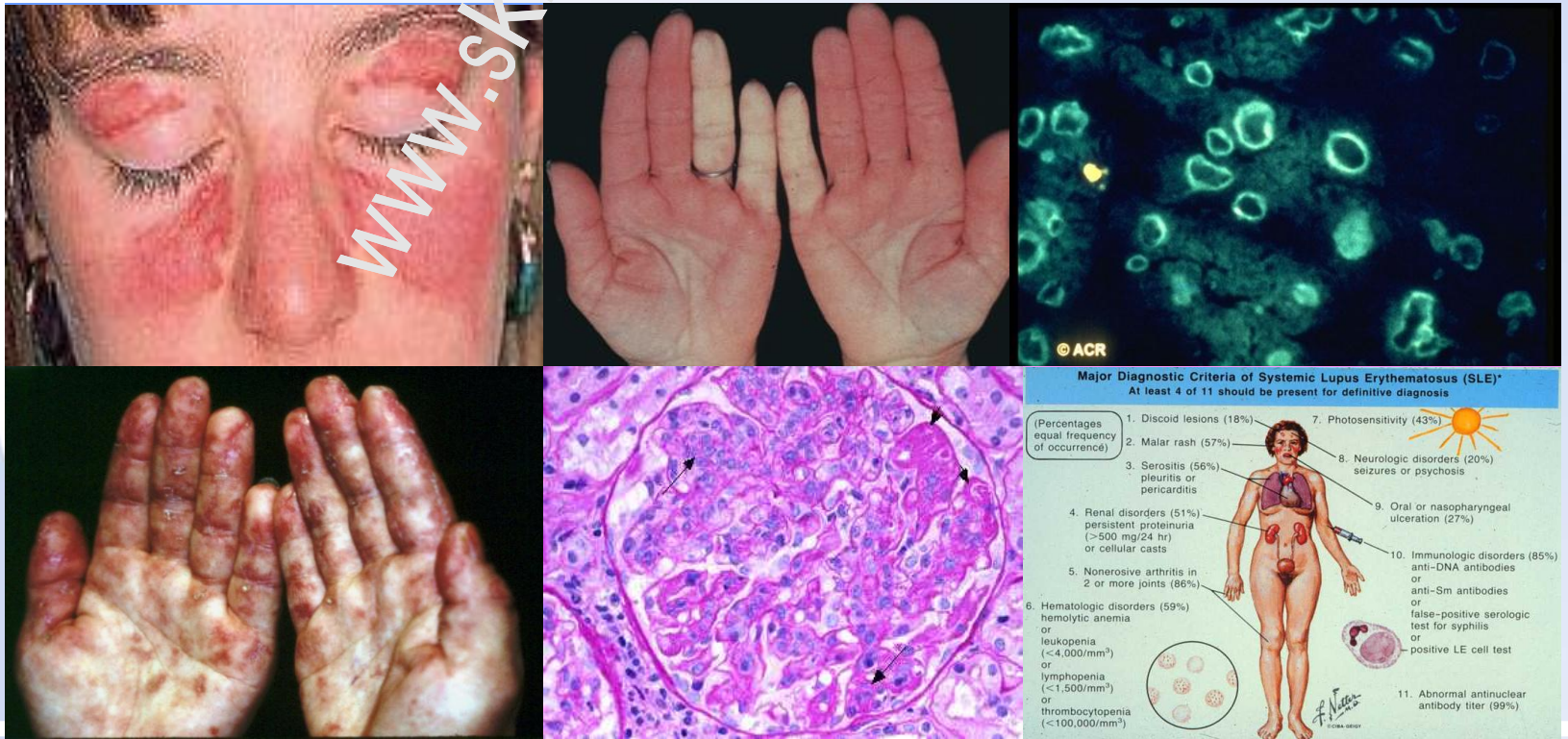


银屑病皮损的治疗进展

www.skin-disease.cn

概 念

❖ **SLE**是自身免疫介导的，以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病。



SLE的特征

血清内出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体

多系统
多器官
受累

SLE自身抗体

自身抗体	阳性率 (%)	临床意义
ANA	98	筛查，多次阴性可除外 SLE
抗Smab	15-30	SLE 标记性抗体
抗dsDNAab	70	SLE 特异性抗体
抗RNP ab	40	SLE 非特异性抗体
抗ss-A ab (Ro)	30	SLE 非特异性抗体
抗ss-B ab (La)	10	干燥综合征
抗组蛋白ab	70	药物性狼疮
抗核小体抗体	85	早期诊断 SLE
抗磷脂ab	50	与血栓栓塞、血小板减少相关
抗核糖体p	20	与 NPLE 相关

SLE 的 临床表现

全身症状
皮肤症状
血液系统
肾脏系统

心血管系统
呼吸系统
神经、
精神症状
关节肌肉症状

SLE主要临床症状 (Kelly)

症状	阳性率 (%)	症状	阳性率 (%)
疲劳	80-100	胃肠道症状	38
发热	>80	呼吸道症状	90~98
消瘦	>60	心血管症状	46
关节痛	~95	淋巴系统损害	~50
皮肤损害	>80	中枢神经症状	25~75
肾脏病变	~50		

SLE的病因迄今未明，发病机制复杂，其病理改变几乎可发生于人体任何系统、器官、组织或细胞，每一具体患者由于遗传因素、诱发因素、起病缓慢、病程长短、治疗经过不同表现各异。



SLE的难治性

SLE之所以难治:

一是因为迄今为止尚无特异性诊断方法，免疫检测尚未统一；

二是SLE本身临床表现复杂、多变，缺乏统一的循证医学证实有效的治疗标准。

糖皮质激素的剂量、用法及免疫抑制剂的选择基本还是经验性的。

早期诊断

近二十年来SLE的预后有了明显改善，使其十年存活率已提高至85%以上，主要归功于早期诊断、合理治疗，使我们对SLE的认识有了根本性改变，多年前认为SLE是不治之症，转变为目前的慢性炎症性自身免疫病。

早期诊断、合理治疗可长期缓解。

诊断

1 颊部红斑

2 盘状红斑

3 光过敏

4 口腔溃疡

5 关节炎

6 浆膜炎

SLE

7 肾脏病变

8 神经病变

9 血液学异常

10 免疫学异常

11 ANA (+)

1997年ARA SLE分类标准

治疗

宣教

- ① **SLE**是慢性炎症性自身免疫病，并非不治之症。
- ② 长期坚持合理治疗，病情可以长期缓解，可从事正常人生活、工作。
- ③ **SLE**是高度异质性疾病，应早诊早治，个体化治疗。

对症治疗

祛除各种危险因素
保护各器官，维持正常功能

免疫治疗

- ① 免疫增强—轻症或缓解期可用中药扶正祛邪
- ② 免疫抑制—糖皮质激素+CTX+HCQ
→CTX →AZA
→MMF →CsA
→FK506 →生物制剂
- ③ 免疫重建

治疗前评估

迄今对SLE发病机理尚未完全阐明，故此病尚不能根治。

- 1、调节免疫功能
- 2、抑制炎症功能
- 3、改善脏器功能

在治疗前一定要详细评估病人的疾病活动和脏器受累严重程度。



LN的治疗策略

诱导缓解

->

维持缓解治疗

↑
尽快控制炎症

↑
长期保护肾功

减少副反应



调整平衡(一)



调整平衡二



轻型SLE的治疗

治疗目的

去除诱因，
减轻症状，
预防内脏损害

治疗药物

PMC方案（小
剂量糖皮质激素
MTX、HCQ）

DLE的治疗

- ❖ 外用或局部糖皮质激素
- ❖ **HCQ 200mg Bid(三个月)**
→ **200mg Qd**
- ❖ 沙力度胺 **25-50mg Bid**
- ❖ 氨苯砞 **50mg Bid**
- ❖ **MTX/CsA/FK506**
- ❖ 避免日光及射线



SCLE治疗

- ❖ 外用或局部皮质激素制剂
- ❖ **HCQ 0.2 Bid, 3个月, 0.2 qd 维持沙力度胺 50mg bid → 50mg qd**
- ❖ 中小剂量泼尼松**20-40mg/d**治疗有效减量
- ❖ 避日光
- ❖ 禁用光感性药物

HCQ在LE治疗中具有重要和独特作用

- ❖ 过去把HCQ作为治疗SLE二线药，仅50% SLE病人使用→近年成为治疗SLE主要药物
- ❖ 美国近年研究证明：HCQ使SLE疾病严重度下降，糖皮质激素用量减少。对肾脏有保护作用，使SLE患者生命延长
- ❖ 英国荷兰研究证明HCQ对SLE患者内皮功能有保护作用，减少心血管并发症
- ❖ 美国匹兹堡大学研究表明HCQ有利于糖代谢，减少糖尿病的发生
- ❖ 加拿大研究表明HCQ可延缓SLE的进展

HCQ在LE治疗中的应用

- ❖ 治疗**LE**光敏反应和皮肤损害
- ❖ 治疗关节炎/肌炎
- ❖ 减少糖皮质激素的副反应与剂量，
降血糖、血脂、预防**OP**、癌症
- ❖ 延缓**SLE**的进展
- ❖ 长期使用延长**SLE**生命

重型 SLE 的治疗

治疗目的

1

迅速控制病情，
阻止或逆转内脏
损害，力求疾病
完全缓解（包括
血清学、症状和
受损器官的功能
恢复）

治疗分两个阶段

1

诱导缓解
巩固治疗

治疗药物

1

糖皮质激素
免疫抑制剂

免疫治疗

免疫治疗是在机体应答的全过程中，以人为的方法对其某阶段进行修饰和调节以达到预防、治疗和提高疗效等目的的方法。

免疫治疗
包括两大
方面

一是
免疫
调节

二是
免疫
重建

免疫调节

免疫抑制剂

免疫增强剂

www.skin-disease.cn

免疫抑制剂的分类

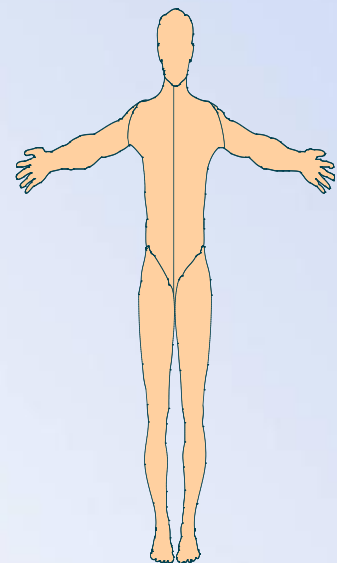
主要作用环节	代表性药物
影响抗原处理、表达及呈递	糖皮质激素、抗体、去氧精肌菌素
✘抑制细胞因子，共刺激分子	TNF- α 拮抗剂、IL-1受体拮抗剂 (均属生物制剂)
抑制细胞因子合成，信号传递	环孢素、他克莫司、西罗莫司
细胞毒药物	AZA、CTX、MTX、MMF、LEF

急进性狼疮性肾炎的治疗

1、超大剂量甲泼尼龙0.5-1g,
Qd ivgtt 连用3-5次为一疗程。

2、CTX冲击

美国NIH: 0.75-1.0g/m², Qm, 6次
欧盟推荐剂量0.5g/m² 二周1次, 6次
应注意CTX毒副作用。



联合用药多靶点治疗

MMF对III型、IV型LN，尤其合并血管炎的LN疗效优于CTX，而不良反应较少，但对IV+V型LN疗效不理想。

MMF+激素治疗6个月，完全缓解率仅20%。

FK506对此型LN完全缓解率仅为26.7%。

但MMF+FK506激素联合多靶点治疗CR率可达75%，而不良反应较少，临床安全性较好。

FK506 (Tacrolimus)

(他克莫司、普乐可复、福美欣)

FK506联合小剂量强的松能
有效降低V型LN的蛋白尿，
升高血清白蛋白。

FK506联合CTX是诱导治疗IV型LN的一种有效免疫抑制剂。
起效快，不良反应低。

FK506联合MMF及激素的多靶点疗效明显提高难治性LN的疗效。

FK506的优点

FK506是1984年日本首次提取，是继CsA后发现的又一种新的强效免疫抑制剂，其作用机制与CsA相似但其抑制淋巴细胞活化作用较CsA强10-100。

FK506可抑制IL-2,3,4,5, INF- γ 、TNF- α 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的转录，并可抑制IL-2、IL-7受体。

FK506和CsA相比另一优势是肝脏毒性小。

FK506不良反应

感染、高血压、高血糖，其发生与剂量、血药浓度相关，大多在服药一个月内发生，一般减药或降低浓度，不良反应即缓解或消失。

多靶点联合用药不良反应未见增加，相反在胃肠道症状发生率低于**MMF**，血肌酐增高和血糖增高发生率低于单用**FK506**，高血压发生率与单用**FK506**接近，但在使用钙通道阻滞剂后能得到有效控制。

来氟米特 (LEF)

对一些难治性LN试用LEF治疗有效，首剂50-100mg/日连用3-5天，减量至20-40mg/日维持，病情稳定后再减量至10-20mg/日，主要副反应为胃肠道症状及肝功改变。



免疫球蛋白(IGIV)冲击治疗

用于危重LN、难治性LN、LN并发血小板减少、LN并发妊娠且出现抗磷脂抗体综合征者、体质极差并发严重感染者。

IGIV(400mg.kg⁻¹.d⁻¹)，连用3-5天一疗程。

病情改善后仍应选用免疫抑制剂。

(有条件者可每月一次，连用二年。)

血浆置换 (PP与免疫吸附疗法)

适用于重型肾病综合征、急进性肾炎、合并抗磷脂抗体综合征、特发性血小板减少性紫癜者，对上述治疗无效或有禁忌症者有效，但只能作为诱导缓解的辅助治疗。



造血干细胞移植 (HSCT)

- ❖ 治疗重症LN，用正常的造血干/祖细胞代替患者的病态造血干/祖细胞，重建其免疫和造血功能，可能会成为治疗难治性LN的重要手段。
- ❖ 欧洲报告68例SLE患者HSCT治疗，2/3患者移植后随访一年显示病情缓解，1/3患者复发，但复发病情较移植前轻且对原来无效的药物治疗有效。

神经精神性狼疮

一类病人表现为精神症状：认知障碍、思维混乱、妄想、幻觉、行为异常、抑郁、焦虑、惊恐、躁狂、木僵等



另一类表现为神经系统定位症状，其临床表现轻重不等，其发病原因-是**SLE**直接侵犯中枢神经系统，二是继发于其他脏器损害或药物不良反应

神经精神狼疮分类标准

1999年ACR提出了神经精神狼疮分类标准

- 1 急性炎性脱髓鞘性多神经病（格林-巴列综合症）
- 2 无菌性脑膜炎
- 3 自主神经紊乱
- 4 脑血管疾病
- 5 脱髓鞘综合症
- 6 头痛
- 7 单神经病（单发/多发）
- 8 运动失调（舞蹈病）
- 9 重症肌无力
- 10 脊髓病
- 11 颅神经病
- 12 神经丛病
- 13 多发性神经病
- 14 癫痫发作和癫痫病
- 15 谵妄（急性精神紊乱状态）
- 16 焦虑
- 17 认知障碍
- 18 情绪紊乱
- 19 精神病

NPSLE的治疗

1

甲基强的松龙
1mg/kg/日，
重症500-
1000mg/日冲
击3-5天

2

大剂量丙种
球蛋白冲击
400mg/kg/
日，3-5天

3

鞘内注射
MTX10mg+地
塞米松10mg/
次，反复稀释
缓慢鞘内注射
每周一次

NPSLE的治疗

4

免疫抑制剂：
CTX/MMF/
CsA/FK506/
等酌情选用

5

免疫吸附/
血浆置换

6

对 症
治 疗

7

对上述治疗无
效的**NPSLE**
可考虑使用
RTX治疗

日本报告10例难治性NPSLE用RTX治疗28天后临床与实验室指标均有显著改善，其中5例疗效超过一年且安全性好

严重的血小板减少

SLE病人发生血小板减少几率约为**7%-52%**，重症**SLE**多有中度血小板减少，血小板减少可在**SLE**病程中任何阶段发生，糖皮质激素对**SLE**合并血小板减少的疗效较好。

无效者可加用达那唑，**200mg**，一日**3**次，或静注长春新碱**2mg/周**，连用四周。

对重度血小板减少者尤其合并感染者可用**HD-IVIg**冲击治疗，约**50%**有效，但其作用不持久。

严重的血小板减少

常规治疗无效者可考虑CsA、FK506、RTX；
CsA3-5mg/kg.d，同时联合激素+羟氯喹+达那唑
可能对较顽固的SLE合并血小板减少者有效；

FK506作用机制与CsA相似，其抑制淋巴细胞活化作用较CsA强10-100倍，对狼疮肾炎与狼疮性血小板减少均有较好的疗效与其他免疫抑制剂联合用药。

上述治疗仍无效的顽固性SLE
伴有小板减少可用RTX治疗。



噬血细胞综合征 (HPS)

SLE
是
HPS
病因
一，
特征
表现为

1

高热、衰竭

2

肝、脾、淋巴结肿大

3

肝功能异常

4

凝血功能障碍

5

骨髓见分化成熟的组织细胞增生伴活跃的吞噬血细胞现象

HPS的临床类型

- 1 血液病型：以发热、全血细胞减少或1-2系血细胞减少为主；占45%
- 2 淋巴结肿大：以发热、淋巴结肿大为主，外周血可见异常淋巴细胞；占31%
- 3 关节炎型：长期发热伴多发性关节炎（痛）、多种疹；占8%
- 4 肝炎型：高热、黄疸、肝大、肝功损害、血清学检查有HAV、HBV、EBV、CMV等一种或多种病毒感染依据

HPS的临床类型

- 5 肾炎型：高热、水肿、血压升高、蛋白尿和或/血尿等肾脏受累表现
- 6 神经型：有NS受累的各种表现，亦可呈进行性脑病，发热可有可无
- 7 肺炎型：发热、咳嗽、X线检查可见肺浸润
- 8 混合型：以上各型的不同形式组合

重视HPS的早诊、早治

HPS常继发于感染、肿瘤、自身免疫病。**SLE**出现HPS时病情凶险，病死率高，因此早期诊断，早期治疗是关键。当**SLE**经常规治疗仍全血细胞减少或某一成分明显减少时应检查骨髓像或组织活检，发现噬血现象，即应积极使用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

狼疮性肾炎伴血栓性血小板减少性紫癜

文献报告其发生率为3.8%-23%，起病急，进展快，常常以急进性肾炎起病，迅速进展成少尿或无尿，临床表现除SLE症状外，突出表现为血栓性微血管性溶血性贫血、急性肾功能不全、血小板减少、中枢神经系统病变和发热等典型TTP五联征中至少三项以上。

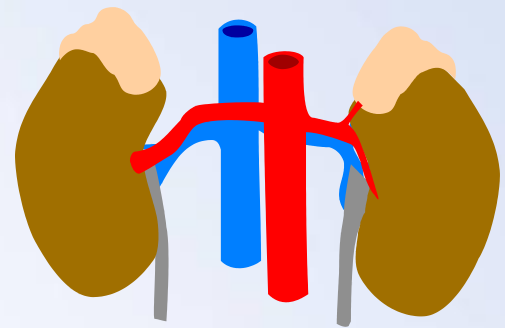
狼疮性肾炎伴血栓性血小板减少性紫癜

目前认为小血管内皮损伤和/或功能障碍可能其疾病基础。传统治疗包括糖皮质激素、血浆输注、抗血小板聚集、脾切除等，疗效差病死率高达**80%**。

近二十年来使用大剂量血浆置换（每次**40-80ml/kg**）可使其存活率提高达**80%-95%**，血浆置换仍无效者**RTX**仍可有效。也可二者联合治疗。

弥漫性肺泡出血 (DAH)

1.5%-3.7%的SLE患者可发生DAH，多在病程4-5年出现，约占肺部并发症的22%，其组织病理学特征为免疫复合物沉积，多为中性粒细胞介导的肺毛细血管炎。有时早期诊断困难：



弥漫性肺泡出血 (DAH)

① 11%-22%的SLE以DAH为首发表现;

② 半数以上SLE发生DAH时并不咯血 ;

③ SLE合并DAH与疾病活动与否无关;

④ SLE常合并肺感染与DAH难鉴别均影响早期诊断SLE并发DAH早期病死率至少50%以上, 5年生存率仅为20%。

DAH的诊断

- ① 咯血，不同程度的呼吸困难
- ② 缺铁性贫血，**24h内HB降低 $>20\text{g/L}$** ，与咯血量不相称
- ③ 胸部x线：弥漫肺实变阴影
- ④ 肺功：限制性通气障碍，低氧血症伴过度通气，肺弥散功能增高超过基线值**30%**
- ⑤ 支气管肺泡灌洗为血性灌洗液，出血**48h**后噬含铁血黄素的巨噬细胞 $>20\%$ ，普鲁士蓝染色阳性
- ⑥ 除外呼吸道异物、支气管扩张、肿瘤、肺炎、结核、血栓栓塞、心衰等

DAH的治疗

1

充分
供氧

2

大剂量激素，
必要时用甲强
冲击治疗+
CTX冲击/或硫
唑嘌呤+免疫吸
附/或血浆置换

3

大剂量
IgIV冲
击治疗

4

常规治疗无
效者可用
RTX强化诱
导治疗

肺 A 高压

PAH是一种严重威胁生命的进展迅速的疾病，其特点是肺**A**压力和肺血管阻力进行性增加，最终导致右心衰竭和死亡。

SLE出现**PAH**的检出率**9.8%-26.7%**，右心导管检查可以获得准确的肺血流动力学信息，也是目前诊断**PAH**的金标准，但**SLE**病人很少做**RCC**检查，因此迄今尚缺乏**SLE**患**PAH**的资料。

肺A高压

目前多采用彩色多普勒超声心动图（UCG）作为一种无创检查方法，利用三尖瓣返流速度估测肺A收缩压，诊断PAH敏感性优于胸部X线和心电图，并且能够评价右心结构和功能。

肺A收缩压 $\geq 3.99\text{kpa}$ （ 30mmHg ）者为肺A高压。临床多表现活动后胸闷、气促、乏力、雷诺现象，实验室检查u1RNP抗体阳性者多见。

治疗

如能早期发现规律使用激素与免疫抑制剂治疗，PAP可长期保持稳定，还可对症氧疗、利尿抗凝治疗。

病情较重者可用血管扩张剂

- 1、钙离子拮抗剂：
硝苯地平适用
轻中度肺A高压
- 2、血管紧张素
转换酶抑制剂：早期使用可延迟肺
A高压的发生



治 疗

③前列环素及其类似物：**PGI**是内皮细胞产生的花生四烯酸代谢产物，是强有力的血管扩张剂，也可作为抗血小板凝集剂和平滑肌生长抑制剂。可改善症状和血流动力学，延长生命。短期用药有效率达**58%**，且随用药时间延长有效率增加，有依前列醇静滴，前列环素气雾剂吸入给药，伊洛前列环素可静点或吸入，是前列环素衍生物，强有力的血管扩张剂，曲前列环素长期皮下注射可改善肺**A**高压症状，提高存活率。

治 疗

④内皮素-1 (ET-1)受体拮抗剂-波生坦

⑤磷酸二酯酶抑制剂，西地那非。价格较前列环素类及ET-1受体拮抗剂便宜，可以选用。

研究表明免疫反应引起的血管内皮损伤以及血管紧张度的变化均在PAH的发生中起重要作用，因而为PAH的免疫抑制治疗提供强有力的依据。免疫抑制剂可选用CTX冲击治疗，无效者可试用美罗华或TNF- α 拮抗剂。

SLE合并感染

感染致SLE病死率在2.5%-67%。SLE早期死因主要是感染与LN，常见感染部位是呼吸道，皮肤粘膜和泌尿道，其次是中枢神经系统和消化道。主要病原体是细菌（77.4%）、真菌（13.5%）、病毒（24%），由于激素和免疫抑制剂的长期广泛使用，院内感染与深部真菌感染有明显上升趋势。

SLE合并感染

中枢神经系统感染是SLE死亡重要原因之一，主要有结核、真菌，由于感染与疾病活动难以鉴别，早期诊断、合理治疗是关键。



生物制剂

随着免疫学和分子生物学的发展，许多针对**SLE**发病的不同免疫应答过程开发出许多新型生物制剂正在临床试用阶段。

目前已有的靶向生物制剂主要针对**B**细胞的活化、抗**dsDNA**抗体的产生、**T-B**细胞之间的相互作用、细胞因子的激活与调节和补体的激活和沉积。

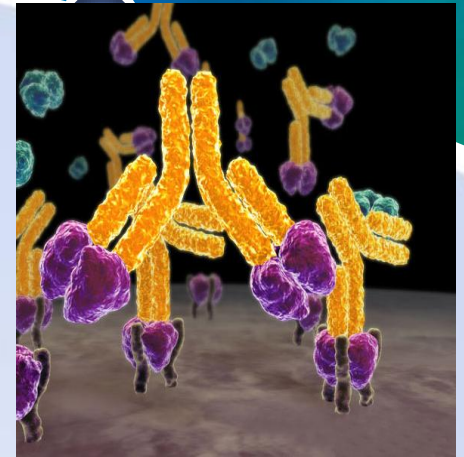
主要生物制剂

1 针对B细胞

- ① 抗CD₂₀单抗（利妥昔单抗，**rituximab**，美罗华）
- ② 抗B细胞刺激因子（**Blys**）单克隆抗体
- ③ 抗CD₂₂单抗—依帕珠（**epratuzumab**）

2 针对分泌抗dsDNA抗体的B细胞：
阿贝莫司（**abetimus**，LJP394）

主要生物制剂



2 针对分泌抗dsDNA抗体的B细胞：
阿贝莫司（**abetimus, LJP394**）

主要生物制剂

3
针对
T
细胞

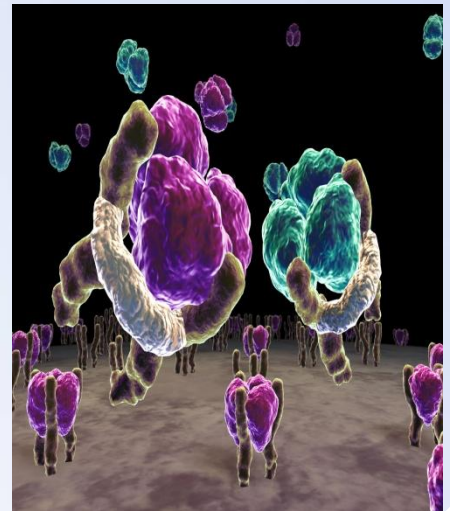
(1) 抑制T细胞共刺激信号:

① 抗CD₄₀ligand (CD₄₀L)

单克隆抗体

② CTLA₄-Ig

(2) 抗CD₄单克隆抗体



主要生物制剂

4 针对细胞因子抗体：抗IL-1、IL-6、IL-10

IL-15、IL-18抗体、干扰素拮抗剂、TNF- α 抑制剂等

5补体抗体：抗C5b抗体（Eculizumab）

以上均在临床试验中，迄今尚无一个生物制剂通过FDA批准应用于SLE的治疗。

中医药治疗



- ❖ SLE的病因与发病机制迄今尚未明确，目前认为SLE发病与遗传、性激素、免疫、环境等因素有关。
- ❖ SLE发病机制涉及固有免疫参与的免疫耐受的丧失、淋巴细胞的异常活化以及免疫效应阶段的组织病理损伤等免疫应答多个层面。因此对SLE的治疗仅针对某一环节的免疫异常调节其疗效都是暂时的，有限的。

中医药治疗

- ❖ SLE 是现代医学病名，它是随着现代免疫学的发展逐渐认识的疾病，其发病率有逐年增高的趋势
- ❖ 古代患病率更低，加之个体诊疗，多数医生恐终身也见不到一例SLE。
- ❖ 新中国成立后党的中医政策实施，城市大医院老中医进院工作，一批名老中医开始接触SLE这一疾病，并按中医辨证施治理论去实践、探索，积累了一些宝贵经验。



中医药治疗

五十年代末至六十年代初一批批西学中医生和正规中医药大学毕业的中医，在临床上采取辨病与辨证相结合方法，总结了各自不同医院所诊治SLE病人体会，并在吸取近代名老中医诊治经验基础上逐渐总结出SLE的症候分型，并就其病因、病机、辨证施治、单方、复方进行归纳探索，也进行了部分实验研究，进而指导临床实践。

中医药治疗

SLE是一种慢性自身免疫性炎症性疾病，病情常迁延反复，几乎不能彻底治愈，病人个体差异很大，多以对单纯中医治疗、中西医结合治疗结果的评价往往需要大样本、多中心的随机对照研究，且应有长期随访结果分析。迄今尚无这样的荟萃分析文献。因此也无循证医学证据供学习、参考。



中医药治疗

国际上将中医中药归属“补充替代医学”，许多国家都不同程度应用本国传统医学治疗疾病，一些成功的方法与药物往往被整合到现代医学中去了，中医学具有系统独特的理论与经验，有待深入的研究创新。



中医药治疗

运用传统中医病因病机学说去认识该种疾病，对以皮肤损害为主者参照“阴阳毒”、“丹疹”、“蝴蝶丹”、“日晒疮”等论治，对以关节肌肉症状为主者参照“痹症”论治，对以狼疮肾炎为主者参照“水肿”、“痰饮”论治，对以高热为主者参照“外感”、“温病”、热入营血、气血两燔论治，对以血小板减少表现出血者参照“血症”论治、、、。许多名老中医都积累了治疗SLE宝贵经验

辨证施治

- ❖ **赵炳南**治疗基本选方为《证治准绳》秦艽丸方加减以益气阴、调气血、活血化瘀、清热解毒、调补肝肾、养心安神为治则，分为五型，辨证施治基础上随症加减
- ❖ **朱仁康**将SLE分为六型论治，**赵锡武、张竟人、丁济南、**以及西学中专家**边天羽、**近代名医**张志礼、范永升、沈丕安、陈湘君**等在长期诊疗实践中都各有发挥。

单药研究

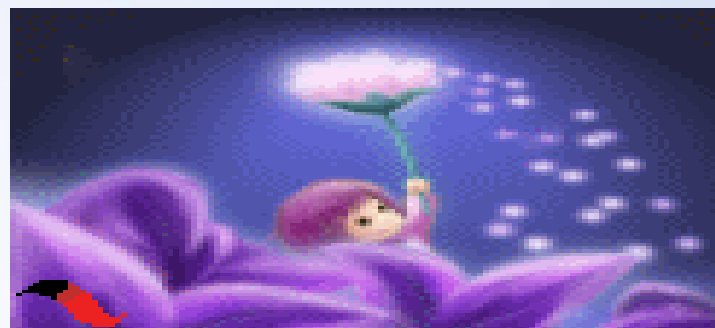
近四十年来主要集中在雷公藤、昆明山海棠上。实验研究表明，雷公藤具有消炎、抑制体液和细胞免疫，扩张血管，改善微循环和类激素样作用。临床研究主要用于轻症或缓解期SLE，对中、重症病人可与激素/免疫抑制剂联合应用，可减少后者的用量及副反应。

昆明山海棠的作用机理与临床应用情况与雷公藤相仿，只是其作用较雷公藤弱，副作用也较雷公藤少。

其他药物还有正清风痛宁，白芍总苷等。

中医药治疗

中医药治疗SLE的研究具有广阔天地，可以大有作为，但当前受方法学限制，很难做到多中心大样本随机对照研究，此前研究多系小样本非随机对照研究，因此很难形成让中、西医国内外均认可的循证医学资料。这也是我们今后努力方向。



Thank You !

www.skin-disease.cn