

· 论 著 ·

贝利尤单抗联合环孢素治疗难治性系统性红斑狼疮继发免疫性血小板减少 1 例并文献复习

秦梅杰¹, 田茂露², 杨宇齐², 查 艳², 袁 静²

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563003; 2. 贵州省人民医院 肾内科, 贵州 贵阳 550002)

摘 要: **目的** 探讨贝利尤单抗治疗难治性系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并顽固性血液系统损害的疗效。**方法** 回顾性分析贵州省人民医院收治的 1 例以顽固性血液系统损害为主要表现的 SLE 病例的诊治过程。**结果** 患者为青年女性, SLE 病史 1 年余, 因皮下瘀斑伴腹痛 10 天入院, 住院后明确诊断 SLE 合并难治性血液系统损害, 在环孢素等基础治疗上加用贝利尤单抗维持治疗后, 患者病情明显改善, 且未见不良反应。随访 1 年余, 患者激素用量已减至最低维持量, 无复发。**结论** 贝利尤单抗联合环孢素治疗为难治性 SLE 继发免疫性血小板减少的治疗提供了新选择, 更多的临床应用证据有待长期的大样本病例研究观察、评估。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 紫癜, 血小板减少性, 特发性; 抗体, 单克隆

中图分类号: R593.241 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2022)06-0544-04
doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2022.06.012

Literature review on treatment of immune thrombocytopenia secondary to refractory systemic lupus erythematosus with belimumab combined with cyclosporine: A case report and literature review

Qin Meijie¹, Tian Maolu², Yang Yuqi², Zha Yan², Yuan Jing²

1. Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China; 2. Department of Nephrology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding author: Yuan Jing, Email: yuanjinger@126.com

ABSTRACT: **Objective** To explore the effects of belimumab on systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with refractory hematological damage. **Methods** A SLE patient mainly featured with refractory hematological damage admitted to Guizhou Provincial People's Hospital was retrospectively analyzed. **Results** The female patient with more than 1 year history of SLE was admitted to hospital for sub dermal ecchymosis complicated with abdominal pain lasting 10 days, was clearly diagnosed as SLE with refractory blood system damage after hospitalization. The patient's condition was significantly improved without adverse reactions after maintenance therapy with belimumab in addition to basic treatment including cyclosporine. The patient was followed up for more than 1 year, the glucocorticoid dosage was minimized, and no recurrence of disease was found. **Conclusion** Combination of belimumab with cyclosporine in the treatment of refractory SLE secondary immune thrombocytopenia provides a new treatment option, and more clinical efficacy remains to be observed and evaluated in the long term.

KEY WORDS: lupus erythematosus, systemic; purpura, thrombocytopenia, idiopathic; antibodies, monoclonal

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以致病性自身抗体产生和免疫复合物形成并介导多系统损伤的自身免疫性疾病。其中, 血液系统受累仅次于肾脏受累, 自身免疫性血小板减少症是 SLE 常见的血液学表现, 10%~15% 的患者存在血小板减少^[1], 严重威胁患者生命。现报道 1 例难治性 SLE 继发免疫性血小板减少的病例, 并通过相关文献探讨贝利尤单抗联合

环孢素治疗 SLE 合并顽固性血液系统损害的临床疗效。

1 临床资料

患者女, 26 岁, 因“皮下瘀斑伴腹痛 10 天”于 2020-11-25 入院。现病史: 10 天前患者无明显诱因出现全身多发皮下瘀斑, 牙龈出血, 剑突下疼痛、近端指间关节及腕关节疼痛, 新发面部皮疹, 颞部头发变少。2 天前患者感剑突下疼痛加重伴心悸、乏力、恶心、呕吐胃内容物, 间断发热 (最高体温 39.8℃), 于 2020-11-25 收入院。既往史: 6 年前因间断发热 1 月余就诊于我院血液科并诊断为“成人 Still 病”, 予口服“激素、羟氯喹”治疗, 病情稳定后停药。1 年余前因怀孕 1 月于外院妇科终止妊娠后, 偶感四肢关节疼痛于我院门诊检查发现抗核抗体—核颗粒型、

基金项目: 贵州省科学技术基金——长链非编码 RNA Cdat 1 通过调控 CaMK II/AMPK/NF-κB 信号通路影响糖尿病肾病慢性纤维化(黔科合基础[2019]1194 号); 贵州省卫健委科学技术基金——长链非编码 RNA Cdat 1 在糖尿病肾病中的作用及其机制研究(gzwmkj2019-1-107)

通信作者: 袁静, Email: yuanjinger@126.com

抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A 抗体等自身抗体强阳性,明确诊断“SLE”。后于我院门诊定期复诊,规律服用甲泼尼龙片 8 mg, 1 次/d、羟氯喹 0.1 g, 2 次/d,受新型冠状病毒肺炎疫情影响,最后一次门诊复诊时间为 2020 年 7 月 23 日,当时患者无不适,复查血常规、肝肾功能、补体正常,血沉、C 反应蛋白轻度升高,继续口服激素及羟氯喹。入院体格检查:体温 36.7℃,心率 86 次/min,呼吸 20 次/min,血压 125/76 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),贫血貌,颜面可见散在皮疹,全身皮肤黏膜多发皮下瘀斑,双侧颞部头发较稀疏,心肺腹查体无特殊,双下肢无水肿。辅助检查(2020-11-26):白细胞计数 $11.48 \times 10^9/L$,红细胞计数 $1.34 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $16.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 42.0 g/L,中性粒细胞百分比 79.1%,中性粒细胞绝对数 $9.08 \times 10^9/L$;外周血破碎红细胞、凝血六项未见异常;C 反应蛋白 82.66 mg/L;总胆红素 30.3 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 12.0 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 18.3 $\mu\text{mol/L}$,谷丙转氨酶及谷草转氨酶未见异常;乳酸脱氢酶 982 U/L,肌酐 55 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 350 $\mu\text{mol/L}$ 。床旁胸片示双肺纹理清晰,肺内未见明显实质性病变。

入院后,给予甲强龙冲击治疗 3 天,剂量分别为:300 mg,500 mg,800 mg、口服环孢素 75 mg, 2 次/d、口服硫酸羟氯喹片 0.2 g, 2 次/d、酚磺乙胺止血、保护胃黏膜等治疗,并密切监测生命体征。动态复查相关检验指标:白细胞计数 $10.27 \times 10^9/L$,红细胞计数 $1.57 \times 10^9/L$,血红蛋白 51.0 g/L,血小板计数 $5.0 \times 10^9/L$,血沉 25.00 mm/小时,补体 C3 0.85 g/L,补体 C4 0.14 g/L,24 小时尿蛋白 0.11 g,抗人球蛋白抗 IgG 阴性(-),抗人球蛋白抗 C3 阴性(-),狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体 IgG、IgM(-),抗 SS-A 抗体阳性(+++),抗 ds-DNA 抗体 1:10, Ro-52 阳性(+++),抗 SS-B 抗体阳性(++),抗 Scl-70 抗体弱阳性,抗组蛋白抗体弱阳性,抗线粒体 M2 型抗体弱阳性,抗核抗体—核颗粒型 1:3 200,抗核抗体—胞浆颗粒型 1:100;抗中性粒细胞胞浆抗体阴性,行 SLE 疾病活动型指数(SLEDAI-2000)评分为 14 分(低补体、抗 ds-DNA 抗体阳性、血小板减低、脱发、关节痛、皮疹、发热)。入院时患者及家属表示既往骨髓穿刺排除原发性骨髓病变,诊断 SLE,拒绝行骨髓穿刺检查。为避免延误救治,患方知情同意后,针对 SLE 危象立即启动激素冲击联合环磷酰胺及人免疫球蛋白静脉滴注方案治疗。给予静脉输注环磷酰胺 0.4 g,并输注人免疫球蛋白 20 g 连续 5 天调节免疫。激素冲击治疗 3 天后,甲强龙调

整为 40 mg/d,静脉滴注,并输注洗涤红细胞及血小板对症改善贫血及血小板减低。

2020-11-30(入院第 5 天)复查白细胞计数 $11.68 \times 10^9/L$,红细胞计数 $1.80 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 60.0 g/L,血小板计数 $6.0 \times 10^9/L$,于 2020-12-01(入院第 6 天)开始配合使用血浆置换辅助治疗共 4 次,清除循环中异常自身抗体,皮下注射重组人血小板生成素 7 500 U 共 3 次。经积极治疗 8 天,疗效不佳,考虑难治性 SLE 合并血液系统损害。

因一线药物治疗不佳,于 2020-12-04(入院第 9 天)排除生物制剂禁忌后,予利妥昔单抗 500 mg 静脉滴注以诱导 B 淋巴细胞凋亡。2020-12-07(入院第 12 天)复查血小板计数 $14.0 \times 10^9/L$,2020-12-09(入院第 2 周)复查血小板计数 $11.0 \times 10^9/L$,示顽固性血小板减低,对激素、环磷酰胺、环孢素、丙种球蛋白及血浆置换等多种治疗手段短期应答不佳,遂行骨髓穿刺细胞学检查,髓象:①增生活跃;②粒系百分率增高,形态大致正常;③红系百分率减低,少数成熟红细胞嗜多色性红细胞,个别泪滴状红细胞及盔形红细胞,可见红细胞碎片(占 3.5%);④淋巴百分率减低,形态大致正常;⑤全片未见巨核细胞,血小板散在少见。外周血象:①白细胞总数大致正常;②粒细胞百分率增高,见个别幼稚粒细胞;③成熟红细胞形态同骨髓所见;④淋巴百分率减低,形态大致正常;⑤血小板散在少见。未见血液系统肿瘤等原发性血液系统疾病所致血小板减少表现,随即开始第 2 轮激素冲击治疗,甲强龙 500 mg,连续 3 d。患者血小板重度减低,随时可能出现颅脑及内脏出血而危及生命,治疗过程中应答不佳。患者卧床状态,间断咳嗽,考虑为感染高风险人群,与患者及家属沟通暂停环磷酰胺,并于 2020-12-15 将利妥昔单抗更换为相对安全的贝利尤单抗(10 mg/kg,前 3 次每 2 周给药 1 次,随后每 4 周给药 1 次),用药 3 d 后复查:白细胞计数 $10.03 \times 10^9/L$,血红蛋白 86.0 g/L,血小板计数 $33.0 \times 10^9/L$,予出院(图 1)。嘱患者离院后卧床休息,避免日晒、劳累、情绪激动等加重疾病的诱因,切忌自行停药或减量,每半月复查血常规、补体等相关指标。

患者离院后,规律输注贝利尤单抗,于 2021-12-30(第 1 次返院)复查白细胞计数 $8.49 \times 10^9/L$,血红蛋白 135.0 g/L,血小板计数 $292.0 \times 10^9/L$,补体 C3 1.29 g/L,补体 C4 0.27 g/L(后期随诊见图 2)。现维持使用甲泼尼龙片 2 mg, 1 次/d,硫酸羟氯喹片 0.2 g, 1 次/d,环孢素 25 mg 1 次/d,贝利尤单抗在病情稳定 9 个月后,因经济原因由每 4 周给药 1 次调

整为 8 周 1 次,规律监测,患者病情控制良好,未出现感染、高血压、血糖异常等不良反应。

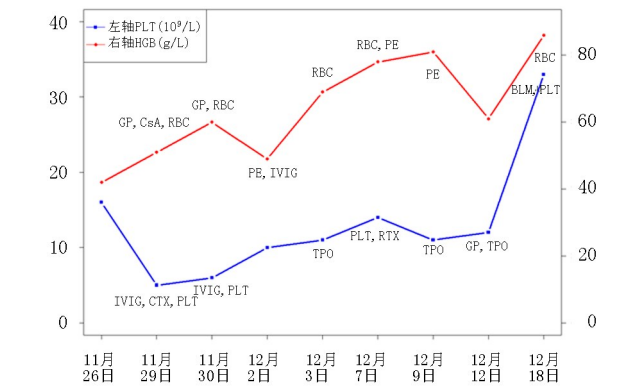


图 1 住院期间血红蛋白、血小板变化情况 注:GP:激素冲击;CsA:环孢素;IVIG:免疫球蛋白;CTX:环磷酰胺;PE:血浆置换;TPO:血小板生成素;RBC:输注红细胞;PLT:输注血小板;RTX:利妥昔单抗;BLM:贝利尤单抗

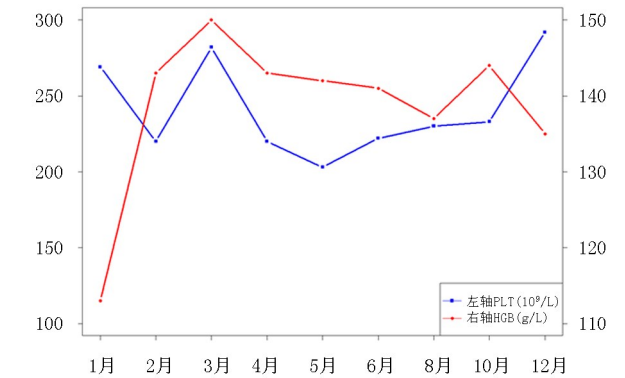


图 2 2021 年随访期间血红蛋白、血小板变化情况

2 讨论

SLE 是一种以多系统受累为临床特征的自身免疫性疾病,10%~15%的 SLE 病例出现血小板减少^[1],但导致血小板减少的机制尚未明确。有研究表明,体液免疫及细胞免疫均参与 SLE 合并血小板减少的发病过程^[2]。Baroni 等^[3]认为外周血小板的清除和血小板生成障碍可能是导致 SLE 患者血小板减少的原因之一。临床上,我们将对多种药物治疗效果不佳甚至无效的 SLE 继发血小板减少称之为难治性 SLE 继发血小板减少^[4]。《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》指出^[5],在明确 SLE 合并血液系统损害的情况下,应尽早予大剂量糖皮质激素冲击治疗,效果不佳者,可加用免疫抑制剂,包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素和霉酚酸酯。但存在危及生命的出血或血小板计数严重减低的患者的治疗反应差异很大^[6]。利妥昔单抗是一种消耗 B 淋巴细胞的抗

CD20 单克隆抗体,低剂量利妥昔单抗治疗 SLE 合并重度难治性血小板减少症的缓解率达 80%,可有效改善患者预后^[7-8],所以在上述治疗均无明显改善或存在危及生命的血液系统损害时,使用利妥昔单抗是一种安全、经济、有效的治疗措施^[5-6]。

SLE 患者清除异常 B 细胞的能力遭到了破坏,异常 B 细胞得以存活而致病。增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)和 B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)是 B 细胞分化成熟的关键因子,在 SLE 患者中 APRIL 和 BLyS 过度表达导致 B 细胞过度增殖分化^[9]。贝利尤单抗是一种完全人源化 IgG1-λ 单克隆抗体,能够与可溶性 BLyS 特异性结合,抑制异常 B 细胞增殖分化,减少自身抗体生成和免疫复合物沉积^[10]。贝利尤单抗是一种耐受性良好且已证实有效的药物,其安全性与安慰剂相当^[11],与现有的 SLE 治疗方法联合使用几乎没有明显的额外风险,是唯一被美国食品和药物管理局及欧洲药品管理局许可用于治疗活动性和难治性 SLE 的生物制剂^[10]。复旦大学的一项研究表明,在活动性原发性免疫性血小板减少症患者中,B 细胞活化因子(B-cell-activating factor, BAFF)及中性粒细胞活化增加,中性粒细胞通过干扰血小板上的 P-选择素(CD62P)而增加 BAFF 水平,两者相互作用使血小板减少、疾病活动度增加,贝利尤单抗的靶向 BAFF 治疗可以中断中性粒细胞的作用,是治疗免疫性血小板减少的潜在方法之一^[12]。一项对贝利尤单抗治疗狼疮性肾炎的国际研究二次分析发现,贝利尤单抗还能够显著降低 SLE 人群中肾脏相关事件、死亡事件和狼疮性肾炎的爆发风险^[13]。由 Urowitz 等^[14]进行的长期研究发现,治疗 5 年后,与安慰剂相比,贝利尤单抗显著降低了器官损害的发生率。使用贝利尤单抗的患者发生严重感染的可能性不高,但如果发生感染,可能会增加致命性感染的风险^[15]。所以,在治疗过程中动态监测各项炎症指标、对疾病发展做出预判及适当管理非常重要,确保在最小不良反应的情况下获得最佳的临床疗效。Kraaij 等^[16]经过 2 年的随访研究发现,对于严重难治性 SLE(包括狼疮性肾炎)患者早期使用甲强龙冲击治疗(1 mg/kg,最大 60 mg/d,逐渐减至维持剂量 ≤ 7.5 mg/d),予霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)进行早期免疫抑制并很快停用,可避免造成过度免疫抑制。第 0、2 周予利妥昔单抗1 000 mg 静脉注射,第 4、6、8 周予贝利尤单抗单抗 10 mg/kg 静脉注射,每 4 周治疗 1 次并维持至 104 周。此方案治疗后,所有抗 ds-DNA

抗体阳性患者转阴,抗 C1q、甚至可提取核抗原自身抗体明显下降并长期维持,在 2 年病程中阻止了 B 细胞的完全再生。

本例在应用激素、环磷酰胺、环孢素、丙种球蛋白、重组人血小板生成素及输注血小板、红细胞等多种治疗措施后,血小板、血红蛋白波动曲线均有增幅,但并没有恢复正常且不能长期维持,对药物短期应答不佳、存在感染高危风险,血小板持续低下引起内脏及颅内出血风险增高。患者入院 2 周,病情未见明显改善,患者及家属情绪紧张,未予利妥昔单抗第二疗程及足够的药物等待期。在前期治疗基础上,生物制剂方案由利妥昔单抗调整为更安全的贝利尤单抗,后复查血小板、红细胞较前明显回升。随访 1 年余,患者对贝利尤单抗的耐受性良好,激素、羟氯喹、环孢素已逐步减至最低维持剂量,贝利尤单抗调整为每 8 周使用 1 次,病情平稳,血小板长期维持稳定,未观察到不良事件发生,提示贝利尤单抗对 SLE 并发血液系统损害的治疗效果良好。一项 SLE 血液系统受累的相关分析指出,SLE 的病程长,蛋白尿、血尿、脱发、光过敏、关节症状为继发血液系统损害的高危因素,应及早发现,早期干预,以减少血液系统受累的发生率及病死率^[17]。贝利尤单抗联合环孢素的维持治疗方案为我们治疗 SLE 提供了新的思路,其确切疗效需要更多的临床试验研究证实。

参考文献:

[1] Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000078.

[2] Audia S, Mahevas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 620-632.

[3] Baroni Pietto MC, Lev PR, Glembotsky AC, et al. Pathogenic mechanisms contributing to thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Platelets*, 2021, 21:1-12.

[4] 龙现明, 蔡成森. 系统性红斑狼疮继发难治性血小板减少的临床特征分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(3):203-205.

[5] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3):172-185.

[6] Ilizaliturri-Guerra O, Uriarte-Botello R, Pineda-Sic RÁ, et al. Low-dose rituximab therapy in steroid-refractory thrombocytopenia due to systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(10):1717-1724.

[7] Yudhishdran J, Sivakumar J, Navinan MR, et al. Rituximab induced acute thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1):339.

[8] Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, et al. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1):159-163.

[9] Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1):3-19.

[10] Depascale R, Gatto M, Zen M, et al. Belimumab: A step forward in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(5):563-573.

[11] Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3):e025687.

[12] Xu P, Shao X, Ou Y, et al. Neutrophils contribute to elevated BAFF levels to modulate adaptive immunity in patients with primary immune thrombocytopenia by CD62P and PSGL1 interaction[J]. *Clin Transl Immunol*, 2022, 11: e1399.

[13] Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the belimumab international study in lupus nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(2):403-413.

[14] Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: A propensity score-matched comparative analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 372-379.

[15] Sheikh SZ, Scheinberg MA, Cheng-Chung Wei, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial[J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3: e122-e 130.

[16] Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS, et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results[J]. *Nephrol Dial Transplan*, 2021, 36(8):1474-1483.

[17] 冯秀媛, 闫慧明, 王永福, 等. 系统性红斑狼疮血液系统受累的相关性分析[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(23): 2086-2088.

收稿日期:2022-04-07 编辑:王晶璇