

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0033-05

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的药物治

【作者】 吴庆军 唐福林
中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院风湿免疫科 (北京 100730)
【中图分类号】 R543 【文献标识码】 B

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 包括韦格纳肉芽肿病 (WG)、显微镜下多血管炎 (MPA) 和 Churg - Strauss 综合征 (CSS) 3 种不同的临床病理综合征, 因血清学中抗中性粒细胞胞浆抗体阳性而得名, 其中蛋白酶 3-ANCA (PR3-ANCA) 多见于 WG, MPA 和 CSS 以髓过氧化物酶-ANCA (MPO-ANCA) 为主。临床上主要累及微动脉、毛细血管和微静脉等小血管, 出现皮肤、肾脏、肺脏、耳鼻喉、眼、周围神经等多系统损害。糖皮质激素与免疫抑制剂联合应用仍然是 AAV 的主要治疗方法, 多项大规模、多中心、随机、对照临床研究为 AAV 的治疗积累了循证医学依据。

AAV 的治疗分为诱导缓解和维持治疗两个阶段, 开始时应用强免疫抑制治疗尽快控制病情活动、延缓疾病进展和保护重要器官功能, 病情缓解后续用较弱的免疫抑制维持治疗以减少复发, 既有效控制疾病, 又避免严重的毒副作用, 建议依据疾病活动度和器官受累的严重程度选择治疗方案。欧盟血管炎研究组 (EUVAS) 定义的 WG 和 MPA 疾病状态的临床亚型见表 1^[1]。本文主要介绍治疗 AAV 常用药物的适应证、应用方案以及注意事项。

1 肾上腺糖皮质激素

糖皮质激素 (剂量相当于泼尼松 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 有强大的抗炎和免疫抑制作用, 是治疗活动性 AAV 的重要药物。需要强调的是, 不伴有重要器官受累的 CSS 和不伴随破坏性肉芽肿性病变的局限型 WG 患者, 单纯应用糖皮质激素往往足以控制病情活动; 而对有重要器官受累的活动性 AAV, 需要联合应用免疫抑制剂 (环磷酰胺最常用)。一般每日口服泼尼松 (龙) $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 4~6 周, 逐渐减量, 3 个月减至 $15\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 6 个月减至 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 维持治疗 (剂量 $\leq 7.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 18 个月。静脉甲泼尼龙冲击治疗 ($500 \sim 1000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 3d) 通常应用于重症血管炎, 尤其是存在快速进展性肾小球肾炎或弥漫性肺泡出血时。需要警惕其副作用, 如高血压、高血糖、低血钾、急性胃黏膜病变、精神异常、易并发感染等, 长期副作用有无菌性骨坏死、骨质疏松、早发动脉粥样硬化等。

2 环磷酰胺

环磷酰胺 (CTX) 的应用显著改善了 AAV 患者的预后。CTX 联用糖皮质激素是有重要器官受累的全身型 AAV 诱导缓解的标准治疗; CTX 也

表 1 EUVAS 临床研究中对 WG 和 MPA 患者疾病状态亚型的定义^[1]

| 临床亚组 | 耳鼻喉、肺之外的器官受累 | 危及重要器官功能 | 其他定义 | 血肌酐水平 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|------------------------|--------------|----------|-----------------------|---|
| 局限型 (Localized) | 无 | 无 | 无全身症状, ANCA 多阴性 | <120 |
| 早期系统型 (Early systemic) | 有 | 无 | 有全身症状, ANCA (+) / (-) | <120 |
| 全身型 (Generalized) | 有 | 有 | 有全身症状, ANCA (+) | <500 |
| 重型 (Severe) | 有 | 器官衰竭 | 有全身症状, ANCA (+) | >500 |
| 难治型 (Refractory) | 有 | 有 | 皮质激素联合环磷酰胺治疗无效 | 任何 |

是治疗存在危及生命的重症 AAV 的主要药物,通常联合应用血浆置换或静脉甲基泼尼松龙冲击治疗;伴有破坏性肉芽肿性病变的局限型 WG,甲氨蝶呤治疗无效的局限型或早期系统性 AAV,也需要应用环磷酰胺。CTX 的应用有每日低剂量口服方案($2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) (NIH 方案)和间歇静脉冲击治疗方案(每次 $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 间隔 2~3 周) (EUVAS 方案)两种方法。国外研究表明临床实践中上述方案治疗 3 个月缓解率约 80%, 6 个月达 90%^[2-5]。但是, CTX 在 AAV 的广泛应用因其严重的毒副作用而受到限制,包括感染、骨髓抑制相关的白细胞减低、不育(不孕)、出血性膀胱炎和膀胱癌危险增高 9~45 倍等^[2,3]。为减少继发感染的风险,需要依据血细胞计数、患者年龄和肾功能情况来调整剂量。因 CTX 长期毒性与累积剂量有关,建议对活动性 AAV 应用 CTX 治疗 3~6 个月,一旦诱导缓解,可以换用毒性较小的免疫抑制剂(如硫唑嘌呤或甲氨蝶呤)维持治疗。

3 甲氨蝶呤 (MTX)

甲氨蝶呤治疗 AAV 的适应证为:不伴有破坏性肉芽肿性病变的局限型 WG 和早期系统性 AAV 的诱导缓解和维持治疗;全身型 AAV 的维持治疗。MTX 可以静脉注射、皮下注射或口服,常用剂量为每周 $0.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 最大剂量为每周 20~25mg。EUVAS 完成的一项前瞻性随机对照研究 (NORAM)^[6], 100 例不伴有危及生命或重要器官表现的 AAV 患者 (89 例为 WG), 随机分为 MTX (每周 20~25mg) 和每日口服 CTX ($2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 2 组, 结果显示 MTX 与 CTX 一样有效, 缓解率分别为 89.8% 和 93.5%。2 项随机开放性研究评价了口服 CTX 成功诱导 WG 缓解后, MTX 维持缓解的治疗效果^[7,8]。在一组 71 例观察平均 24 月的研究中, 26 例 (36%) 在平均 19 个月复发, 但是 61% (16/26) 复发时肾脏受累^[7]。Landford 等随访 42 例患者, 中位时间为 32 月, 复发 22 (52%)

例次^[8]。由于 MTX 经肾脏排泄, 血清肌酐 $> 150\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时应慎重, 以免增加毒性。

4 硫唑嘌呤 (AZA)

硫唑嘌呤 (AZA) 主要应用于 AAV 诱导缓解后的维持治疗。EUVAS 完成的 CYCAZAREM 研究显示 AZA 有阻止 AAV 患者病情复发的确切效果, 155 例 AAV (WG 占 61%), 经口服 CTX ($2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和泼尼松 3~6 个月诱导缓解后, 随机分为继续口服 CTX 和 AZA 两组, 12 月后 CTX 组亦改服 AZA 6 个月, 在 18 个月期间长疗程 CTX 组 AAV 复发率 (13.7%) 与短疗程组相似 (15.5%)^[9]。法国血管炎研究组进行前瞻性多中心随机对照研究: 比较 AZA ($2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和 MTX (每周 $0.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 维持治疗 114 例 WG 或 MPA (CTX 静脉冲击治疗诱导缓解), 初步结果提示两组疗效相似, 甲氨蝶呤治疗组副作用发生率偏高, 但没有统计学意义^[10]。

近来研究提示硫唑嘌呤通过激活 CD28 修饰 RAC-1 活化, 在分子水平诱导 T 细胞凋亡。有意义的是, 有文献报道对环磷酰胺、英夫利昔单抗 (infliximab) 和利妥昔单抗 (rituximab) 治疗无反应的难治性 WG (顽固性肉芽肿性表现, 尤其是球后疾病), 间歇静脉应用大剂量硫唑嘌呤 (1200mg 持续 24h, 每月 1 次, 冲击治疗的第 2 和第 3 周每日口服 100mg) 治疗有效^[11]。

5 来氟米特

一项 II 期开放性临床试验评价来氟米特对 AAV 维持治疗作用, 20 例 CTX 诱导缓解的 WG 患者应用来氟米特维持治疗 ($30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 在中位随访时间 21 月内, 仅 1 例重度复发 (需要应用环磷酰胺诱导治疗), 8 例轻度复发 (来氟米特剂量增加至 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗有效)^[12]。随后进行的一项多中心随机对照临床试验 (LEM), 比较来氟米特 ($30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 和甲氨蝶呤 (每周 20mg) 维持治疗 CTX 诱导缓解的 WG 患者, 结果显示重度复发率甲氨蝶呤组 ($n=7$) 显著高于来氟米特组 ($n=1$), 然而来氟米特组 4/26 患者因副作用

(高血压、周围神经病变和白细胞减少)退出^[13]。初步结果提示来氟米特用来维持治疗 WG 有前途,值得进一步研究。

6 霉酚酸酯

霉酚酸酯治疗 AAV 的资料有限,小规模开放性临床试验评价霉酚酸酯维持治疗 AAV 的安全性和疗效。Nowak 等研究 11 例随访 15 月仅 1 例复发^[14];而 Langfold 等发现 14 例患者,中位随访 18 月,6 例复发^[15]。2 项研究中诱导缓解应用 CTX 剂量和疗程,以及霉酚酸酯的剂量 ($2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) 相似;但糖皮质激素疗程不同,Langfold 等研究中糖皮质激素中位疗程 8 个月后完全停药^[15],Nowak 等应用 5mg 泼尼松维持治疗^[14]。2 项研究中霉酚酸酯的耐受性均较好,但在 5 例有终末期肾病的 AAV 患者,每日剂量超过 1g 则不能耐受,常见的不良反应包括贫血、白细胞减低和胃肠道症状。

7 甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲异噁唑

前瞻性研究表明甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲异噁唑 (960mg 每日两次口服) 对局限型 WG (病变仅限于上呼吸道,且没有快速进展的趋势和破坏性病变) 的诱导缓解和维持治疗均有效,但对上呼吸道以外器官受累无效^[16,17]。

8 肿瘤坏死因子阻滞剂

目前曾应用于 AAV 治疗的抗 TNF- α 制剂有依那西普和英夫利昔单抗 (infliximab)。一项随机、安慰剂对照研究 (Wegener's granulomatosis etanercept trial; WGET) 评价依那西普对 WG 的治疗效果:研究对象为 180 例不伴有危及生命的表现的 WG 患者,基础治疗为皮质激素联合 CTX 或 MTX,诱导缓解率和疾病复发率在依那西普治疗组和对照组无统计学差异^[18]。尽管 WGET 结果令人失望,英夫利昔单抗与依那西普的作用机制不同,前者可以成功诱导克隆病 (Crohn's disease) 病情缓解,而后者未证实有效。小规模开放性临床研究显示英夫利昔单抗对难治性 AAV 有一定效果,需要警惕并发严重感染^[19-21]。

9 美罗华 (Rituximab)

B 淋巴细胞在慢性炎症性自身免疫性疾病中可以产生自身抗体、细胞因子、抗原递呈细胞、与抗原递呈细胞和 T 淋巴细胞相互作用,是潜在的治疗靶点。一项前瞻性开放性临床研究评价了美罗华对难治性 AAV 治疗价值:11 例 AAV 中 10 例为 WG,均应用 CTX 治疗无效或有禁忌,服用大剂量皮质激素 (泼尼松 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),部分还接受静脉甲泼尼龙冲击治疗或血浆置换,每周应用美罗华 ($375\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 共 4 周,均成功诱导缓解,外周血 B 细胞清除和 ANCA 滴度下降^[22]。但是 Aries 等报道,在以肉芽肿性病变为主的难治性 WG 中,多数患者应用美罗华不能显著改善病情。鉴于非常有限且部分矛盾的研究结果,美罗华在 AAV 应用价值需要大规模、随机、对照研究进一步评价。

10 脱氧司加林

脱氧司加林 (15-Desoxyspergualin) 有免疫抑制作用,在日本用来治疗复发性肾脏移植排斥反应。在一项开放性研究中应用脱氧司加林 6 个疗程,20 例难治性 AAV (其中 WG 19 例) 中 75% 临床有效^[23]。

11 其他

除上述药物外,一项多中心、随机对照研究 (MEPEX) 表明对重型 AAV 患者 (血清肌酐 $> 500\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 血浆置换组较静脉甲基泼尼松龙冲击组有更高的肾功能恢复率、更多患者脱离透析治疗,两组患者总的死亡率仍较高^[24]。抗胸腺球蛋白 (ATG) 能够快速祛除 T 淋巴细胞,一项前瞻性开放研究中静脉输注抗胸腺球蛋白 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 共 10d, 15 例难治性 WG 患者中 13 例成功诱导缓解^[25]。

目前 AAV 的推荐治疗方案详见表 2、3 和 4。需要指出,国内尚没有治疗 AAV 的前瞻性、多中心、随机、对照临床研究,循证依据均来至国外研究,临床实践中仅供参考。

表 2 AAV 诱导缓解的推荐方案

| 药物 | 疾病分期 | 用法用量 | 证据分级 | 推荐等级 |
|-------------|-------|---|------|------|
| 环磷酰胺 (每日口服) | 全身型 | $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服 | Ib | A |
| 环磷酰胺 (静脉冲击) | 全身型 | $(15-20)\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 静脉滴注, 每 3 周 1 次 | Ia | A |
| 氮甲嘌呤 | 早期系统型 | $0.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周静脉注射、皮下注射或口服 | Ib | A |
| 复方新诺明 | 局限型 | $2 \times 960\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服 | IIa | A |
| 血浆置换 | 重型 | $(40-60)\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 4-7 | Ib | A |

表 3 AAV 维持缓解的推荐方案

| 药物 | 用法用量 | 证据分级 | 推荐等级 |
|-------|--|------|------|
| 硫唑嘌呤 | $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日口服 | Ib | A |
| 氮甲嘌呤 | $0.3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每周静脉注射或口服 | Ib | A |
| 来氟米特 | $(30-40)\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ | Ib | A |
| 复方新诺明 | $2 \times 960\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服 | Ib | A |
| 霉酚酸酯 | $2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ | IIc | B |

表 4 难治性 AAV 的推荐治疗方案

| 药物 | 用法用量 | 证据分级 | 推荐等级 |
|---------|---|------|------|
| 静脉丙种球蛋白 | $5 \times 400\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 静脉滴注 | Ib | A |
| 依那西普 | 25mg, 每周 2 次皮下注射 | IIc | B |
| 英夫利昔单抗 | $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 静脉滴注, 每月 2 次 | IIc | B |
| 美罗华 | $375\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 每周静脉滴注, 共 4 周 | III | B |
| 脱氧司加林 | $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ | IIc | B |
| 硫唑嘌呤 | 1200mg, 静脉滴注, 每月 1 次, 第 2,3 周口服 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ | III | B |
| 抗胸腺球蛋白 | $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 共 10d | III | C |

【参考文献】

- [1] Jayne D. Update on the European Vasculitis study Group (EU-VAS). Curr Opin Rheumatol, 2001, 13: 48-55
- [2] Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med, 1992, 116: 488-499
- [3] Reinhold - Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum, 2000, 43: 1021-1032
- [4] de Groot K, Adu D, Savage C. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16: 2018-2027
- [5] de Groot K, Jayne D, Tesar V, et al. Randomised controlled trial of daily oral versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis [abstract]. Kidney Blood Press Res, 2005, 28: 195
- [6] de Groot K, Rasmussen N, Bacon P, et al. Randomised trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum, 2005, 52: 2462-2469
- [7] Reinhold - Keller E, Fink C, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. Arthritis Care Res, 2002, 47: 326-332
- [8] Langford CA, Talar - Williams C, Barron KS, et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. Am J Med, 2003, 114: 463-469

- [9] Jayne D, Rasmussen N, Andrassey K, et al. A randomised trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003, 349: 36-44
- [10] Mahr A, Pagnoux C, Cohen P, et al. Treatment of ANCA - associated vasculitides: corticosteroid and pulse cyclophosphamide followed by maintenance therapy with methotrexate or azathiopurine: a prospective multicenter randomised trial (Wegent) [abstract]. *Kidney Blood Press Res*, 2005, 28: 194
- [11] Aries PM, Hellmich B, Reinhold - Keller E, et al. High - dose intravenous azathiopurine pulse treatment in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43: 1307-1308
- [12] Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*, 2004, 63: 339-340
- [13] Metzler C, Wagner - Bastmeyer R, Gross WL, et al. Leflunomide versus methotrexate for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis: unexpected high relapse rate under oral methotrexate. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64 (Suppl.): S85
- [14] Nowack R, Gobel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 1965-1971
- [15] Langford CA, Talar - Williams C, Sneller MC, et al. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 2004, 51: 278-283
- [16] Reinhold - Keller E, de Groot K, Rudert H, et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Q J Med*, 1996, 89: 15-23
- [17] Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim - sulfamethoxazole (co - trimoxazole) for the prevention of relapse of Wegener's granulomatosis. Dutch Co - Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*, 1996, 335: 16-20
- [18] The Wegener's granulomatosis Etanercept (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005, 352: 351-361
- [19] Lamprecht P, Voswinkel J, Lillenthal T, et al. Effectiveness of TNF - alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41: 1303-1307
- [20] Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF - alpha blockade with infliximab in anti - neutrophil cytoplasmic antibody - associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 717-721
- [21] Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti - TNF - alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitis: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41: 1774-1785
- [22] Keogh K, Wylam M, Stone J, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 262-268
- [23] Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, et al. 15 - deoxyaspergualin in patients with refractory ANCA - associated systemic vasculitis: a six - month open - label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 440-447
- [24] Gaskin G, Jayne D. Adjuvant plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA - associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: F-FC010
- [25] Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int*, 2004, 65: 1440-1448

(上接第25页)

- [20] 乔博义. 氟西汀协同治疗伴情绪障碍的慢性前列腺炎. *中华男科学杂志*, 2004, 10 (2): 145-146
- [21] 李宏军, 李汉忠, 郭应禄. 对男性更年期综合征的再认识. *中华医学杂志*, 2005, 85 (26): 1801-1802
- [22] 郭应禄, 李宏军主编. 男性更年期综合征. 北京: 中国医药科技出版社, 2005, 81-99
- [23] 杰德·戴尔蒙德著, 金光辉、徐新译. 度过男性更年期. 上海: 东方出版中心, 2003, 38-41
- [24] 李宏军, 李汉忠, 张学斌, 等. 男性更年期综合征的临床特点. *中华男科学杂志*, 2006, 20 (12): 39-42
- [25] Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, et al. Mirtazapine substitution in SSRI - induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (5): 356-360