

从我国系统性红斑狼疮的诊治现状寻找可能的解决方案 ——来自《中国系统性红斑狼疮发展报告 2020》的启示

田新平^{1 2}, 李梦涛^{1 2}, 曾小峰^{1 2}

中国医学科学院北京协和医院¹ 风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室
² 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 曾小峰, E-mail: xiaofeng.zeng@cstar.org.cn

【摘要】 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 已逐渐成为我国常见的慢性自身免疫性疾病。据估计, 目前我国 SLE 患者约 100 万人, 具有患者人数多、病情重、并发症发生率高、社会与经济负担重以及对生育影响大的特点。由于我国风湿免疫病学科建设起步晚, 全国发展极不均衡, 风湿免疫病专业从业人员在数量和质量上均不能满足 SLE 患者的需求, 导致我国 SLE 诊治的规范化程度不足, 患者的临床缓解率和长期存活率均低于世界发达国家。此外, 由于 SLE 患者缺乏对疾病的正确认知, 目前我国尚缺乏完善的慢病管理体系, 造成 SLE 患者治疗依从性低、治疗效果差的现状。因此, 通过覆盖全国的 SLE 诊治协作网, 充分发挥国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心的引领作用, 促进风湿免疫病专科发展, 建立完善的慢病管理体系, 充分利用国家发展风湿免疫科的相关政策, 促进临床与基础研究成果的快速转化以及开展高质量的临床研究是可能的解决方案。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 年度报告; 慢病管理; 疾病负担; 学科建设

【中图分类号】 R593.24; R593.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)02-0169-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0020

Finding Possible Solutions for the Management of Systemic Lupus Erythematosus from the Current Situation and Challenges in China

TIAN Xinping^{1 2}, LI Mengtao^{1 2}, ZENG Xiaofeng^{1 2}

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Ministry of Science & Technology, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZENG Xiaofeng, E-mail: xiaofeng.zeng@cstar.org.cn

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) has become a common chronic autoimmune disease in China. It is estimated that there are about 1 million SLE patients in China. SLE in China has the characteristics of a large patient volume, high complication rate, heavy social and economic burden, and a great adverse impact on fertility. However, since rheumatology is the youngest subspecialty of internal medicine in China, and the distribution of rheumatologists is very uneven across the country, neither the quantity nor the quality of

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2501301-5); 北京市科学技术委员会资助项目 (Z201100005520022, Z201100005520023, Z201100005520025, Z201100005520026, Z201100005520027); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-42M-1-005)

引用本文: 田新平, 李梦涛, 曾小峰. 从我国系统性红斑狼疮的诊治现状寻找可能的解决方案——来自《中国系统性红斑狼疮发展报告 2020》的启示 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (2): 169-173. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0020.

rheumatologists could meet the needs of SLE patients in China. This leads to the inadequate standardization of the management, and the rates of remission and long-term survival of SLE patients in China lower than in the advanced nations. On the other hand, in China, SLE patients generally lack the knowledge of the disease, and the current system of managing chronic diseases is far from perfect. All these have led to poor compliance with treatments and a low response rate. Therefore, the solutions for these difficulties and challenges might be setting up a nation-wide network for research and management of SLE, bringing the leadership of the National Clinical Research Center for Dermatological and Immunological Diseases of China into full play, facilitating the development of rheumatology in China, building up a well-organized system for the management of chronic diseases, fully utilizing the policy for specialty development of government administrations, speeding up translational research and conducting high quality clinical studies.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; annual report; chronic disease management; burden of disease; disciplinary development

Funding: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2501301-5); Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z201100005520022, Z201100005520023, Z201100005520025, Z201100005520026, Z201100005520027); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-005)

Med J PUMCH, 2022, 13(2): 169-173

作为常见慢性系统性风湿免疫病的代表,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种青年女性高发、慢性、系统性自身免疫性疾病,以患者血液中存在大量自身抗体和多器官受累为突出临床特征,以疾病缓解与复发交替为病程特点,临床表现复杂、异质性强,易造成肾脏、血液及神经系统等重要脏器损害,是一种严重威胁我国国民健康的重大慢性疾病。我国SLE的患病率约为30/10万~70/10万^[1],居世界第二位。据此估算,目前我国约有100万SLE患者,SLE已成为我国常见的自身免疫性疾病之一^[2]。但由于我国风湿免疫科学科成立较晚,风湿免疫科专科医生数量严重不足,广大基层医生对SLE的诊断和治疗认知不足,造成我国SLE治疗的规范化程度不够,加之公众既存在“谈狼色变”的现象,又较多对疾病治疗的依从性差,使疾病长期处于活动状态,导致受累脏器的不可逆损伤以及脏器损害的长期累积,最终造成患者死亡率高。

近期,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, NCRC-DID)发布了我国第一个SLE发展报告——《中国系统性红斑狼疮发展报告2020》(下文简称“发展报告”),该发展报告是NCRC-DID与国家风湿病数据中心(Chinese Rheumatism Data Center, CRDC)共同发起、组织编纂,本着“摸家底、找差距、定方向、促发展”的宗旨,全面展现了我国SLE最新的流行病学资料、临床特征、疾病诊治、学科资源和建设现状,揭示了

我国SLE诊治中面临的机遇和挑战,并对学科未来的发展前景进行了展望,旨在为国家卫生管理部门制订卫生政策与资源配置提供依据,为提升我国风湿免疫病专科医务人员的SLE规范化治疗水平和医疗质量提供参考,为普及大众对SLE的科学认知和防治提供指导。从这份发展报告中,既看到了我国风湿免疫病的现状以及存在的重大问题与挑战,也从中找到了现存问题的可能解决方案。

1 我国SLE患者的临床特点

我国SLE患者呈现出“人口众多、病情重、疾病负担重、合并症发生率高、对生育造成严重影响”的特点。2009年,北京协和医院风湿免疫科牵头建立了“中国系统性红斑狼疮研究协作组(Chinese SLE Treatment and Research group, CSTAR)”,通过覆盖全国的注册平台,对我国SLE患者的流行病学特征进行了“摸底”。来自CSTAR的数据显示,我国SLE患者的平均发病年龄为30.7岁,女性与男性比例高达12:1^[3-4],诊断时的平均年龄为31.6岁,其中年龄<18岁的患者占比4.58%,18~40岁者占比79.56%;受教育水平低、当地医疗水平差、日晒时间长以及居住在中国南方的患者疾病严重程度更高^[5]。我国SLE患者肾脏受累(45.02%比27.9%)、血液系统异常(37.2%比18.2%)发生率均显著高于欧洲患者;我国SLE患者肺动脉高压和间质性肺疾病的发病率分别为3.8%和4.2%,亦均显著高于

欧洲患者^[6]。此外,我国男性 SLE 患者较女性患者病情更重,疾病活动度评分更高,肾脏病变、血管炎和神经精神性狼疮的发生率均高于女性患者,且男性患者合并症的发生率更高,生存率更低,预后更差^[7]。

SLE 给患者及其家庭带来了沉重的经济负担。CSTAR 数据显示,患者每月用于疾病的支出约为 1000~5000 元,其中药费占比 59.49%,居第 1 位;检查费占比 19.07%,居第 2 位。而我国 49.45% 的 SLE 患者无固定工作,收入无保障;38.69% 的患者家庭月收入为 3001~6000 元,25.64% 的患者家庭月收入为 3000 元及以下,91.15% 的患者认为当前的治疗费用给自己造成了负担。此外,75.82% 的患者认为当前的健康状况或多或少地影响了他们的社会活动,52.46% 的患者认为患病使其丧失了吸引力或自信,甚至 27.01% 的患者表示患病后遭到了歧视,许多患者因为疾病失去了工作机会,甚至失去了组建家庭、孕育下一代的机会。中国香港地区一项针对 SLE 患者的横断面研究显示^[8],患者在 SLE 确诊的最初 2 年内即出现了工作障碍,患病 5 年后工作残障的累积发生率为 36%;即使在疾病缓解 10 年后,仍有 37% 的患者由于疾病造成的直接或间接后果而丧失了工作能力,部分患者曾因患病而被就职单位辞退,一些患者由于患病而无法就业。

除经济负担外,SLE 的合并症给患者带来的负担同样很重。来自 CSTAR 的数据显示,0.84% 的患者出现脑卒中,0.80% 的患者出现脆性骨折,1.17% 的患者发生缺血性骨坏死(包括骨梗死和股骨头坏死),0.85% 的患者合并冠心病(其中 38.33% 的患者发生心肌梗死,61.67% 的患者出现心绞痛),0.69% 的患者发生恶性肿瘤。CSTAR 的数据还显示,我国 SLE 患者不良妊娠结局的总发生率为 10.89%,远高于北京地区普通人群的 6.6%;22.32% 的 SLE 患者发生早产,而北京地区普通人群早产的发生率仅为 5.3%^[9-10];5.56% 的 SLE 患者由于疾病和产科异常进行引产。此外,34.85% 的 SLE 孕妇以非自然分娩的方式终止妊娠。从这些数据可以看出,我国 SLE 患者的胎儿丢失率和妊娠并发症发生率高于普通人群。

2 我国 SLE 管理现状与存在的问题

多项针对 SLE 患者的调查结果显示,我国 SLE 患者对疾病相关知识了解不足,缺乏获取疾病知识的正确途径,对治疗药物相关知识认知不足的现象较为

突出。一项针对 SLE 患者服药相关知识和行为认知的调查结果显示^[11],仅 42% 的患者对 SLE 疾病知识回答全部正确,仅 17% 的患者对 SLE 日常护理知识回答全部正确。SLE 患者对疾病认知不足的另一突出表现是不能对自身的疾病状况作出正确评估,14.5% 的患者难以对自己当前的疾病轻重情况作出判断,即使疾病处于稳定或缓解状态,也仅有 30% 的患者认为自己的身体状况较好。

由于 SLE 临床表现多样,缺乏特异性,因此大多数患者不能正确选择就诊科室,加之部分临床医生对 SLE 缺乏足够的认识,从而导致患者得不到及时诊断,在一定程度上造成诊断延误。2008 年的一项多中心调查研究表明,我国 SLE 患者首次就诊选择风湿免疫科的比例仅为 35.3%,患者从出现 SLE 临床症状至明确诊断的中位时间为 0.5 个月,23.7% 的患者需 1 年以上时间才被确诊。

风湿免疫病专科是我国内科学中成立最晚的专科,许多医院,尤其是基层医院尚未设立风湿免疫病专科,风湿免疫病专业知识普及率低。因此,一些临床工作者,尤其是基层医务人员,对 SLE 的临床特点、诊断、药物、疗效评估、预防管理等存在认知不足和滞后,加之无法进行相关实验室检查,致使误诊、漏诊现象严重,尤其是早期 SLE 的诊断率低,使患者错过了最佳治疗时间。一项针对 225 名社区全科医生的调查研究显示^[12],社区医生对 SLE 疾病相关知识回答的总体正确率仅为 47.0%,SLE 诊断的回答正确率仅为 28.3%,SLE 治疗的回答正确率为 58.4%,患者管理相关知识的回答正确率为 49.0%。据此不难想象,我国 SLE 患者的治疗规范程度极不尽如人意,主要表现为糖皮质激素的使用患者人数多、剂量大、使用时间长,而作为背景治疗药物的羟氯喹,服用率仅为 73.21%,这些因素均在一定程度上导致我国 SLE 的治疗效果差、长期并发症发生率高。此外,我国风湿免疫病专业从业人员的专业水平参差不齐,一些人员对 SLE 的规范化治疗认识不足,存在用药不规范和疾病监测不利等问题,导致治疗不能得到及时调整;加之患者对疾病的认知度低、治疗依从性差,很多患者不能按时规律随访,很容易出现治疗中断、疾病复发或加重,这些因素均导致我国 SLE 患者的疾病缓解率低于国际水平。

来自 CSTAR 的数据显示,我国仅 0.76% 的 SLE 患者能够达到无药物治疗疾病完全缓解,而国际报道的无药物治疗完全缓解率已从 1982 年的 2.5% 升至 2019 年的 16%。CSTAR 的数据还显示,

我国 SLE 患者队列中,仅 2.47% 能够达到药物治疗临床缓解,而国际报道 SLE 患者药物治疗的临床缓解率已从 2014 年的 2.1% 升至 2019 年的 22.9%。近 5 年间,国际报道的 SLE 患者随访至少 5 年仍处于疾病缓解的比例为 21.1%~70%。但 CSTAR 的数据显示,我国 SLE 患者的断面药物治疗临床缓解率为 32.95%。显而易见,我国 SLE 的治疗水平与国际水平之间存在至少 5 年的差距。

3 我国 SLE 研究进展带来的启示

在过去的 20 年间,我国风湿免疫病学者与基础免疫学研究人员进行了大量的基础与临床研究,发现了一些在 SLE 发病中起重要作用的细胞亚群、肠道菌群在 SLE 发病中的可能作用、与疾病活动相关的新型生物标志物以及 SLE 诊治中新的影像学技术;同时开发了一些具有一定治疗潜能的药物靶点和新技术,这些研究成果使我国在 SLE 领域的研究水平向前迈进了一大步。我国风湿免疫病学者针对 SLE 患者重要脏器受累问题开展了一系列临床研究,如将霉酚酸酯用于狼疮肾炎的治疗,对于传统药物治疗效果不佳的狼疮肾炎患者,他克莫司联合霉酚酸酯的“双靶点”方案成为有效选择,这些里程碑式的研究成果为 SLE 的治疗进展作出了卓越贡献。根据已取得的成果,可以得出以下启示。

3.1 建立覆盖全国的专病研究协作,提升我国 SLE 整体研究水平

为带动全国 SLE 的研究水平,2009 年北京协和医院风湿免疫科以开展国家“十一五”科技支撑计划课题为契机,牵头国内 106 家医疗单位,组成了 CSTAR,对 SLE 患者进行注册、开展基于患者队列的临床研究。截至 2019 年 12 月 31 日,利用 CSTAR 覆盖全国的数据收集平台,建成了 25 147 例核心数据资料完整的患者队列。目前 CSTAR 已成为全球最大、中国唯一的一个多中心协作 SLE 研究组织,其宗旨为“举全国之力,同心协力开展 SLE 的临床和基础研究,与国际接轨,打造中国 SLE 研究的航空母舰,建立中国可持续发展的研究模式”,目前已开展多项 SLE 前瞻性和观察性研究,为探讨适合我国 SLE 患者临床特点及适合我国国情的治疗策略打下了坚实基础。目前以 CSTAR 署名发表的 SLE 相关系列科论论文共 13 篇,发表 SLE 相关 SCI 论文 100 余篇,获得国家及省部级奖励 27 项,揭示了我国 SLE 患者的流行病学、临床疾病特征和预后特点。CSTAR 及 CRDC 已成为中国风湿免疫病研究的

一个重要大数据平台,在临床、科研及教学方面正发挥着越来越重要的作用。

3.2 借助学会力量,大力推动学科建设

为改变我国风湿免疫病专科医师在数量和质量上均不能满足我国风湿免疫病患者医疗需求的现状,中华医学会风湿病学分会在全国开展了“一市一科一中心”项目,帮扶基层医院建设风湿免疫病专科、培养风湿免疫病专科人才、提高基层医务人员对风湿免疫病的认识和诊疗能力。2017 年在北京协和医院风湿免疫科、CRDC 的倡议下,成立了“中国风湿免疫病医联体联盟”,推广风湿免疫病诊疗规范。截至 2019 年 12 月,我国设立独立风湿免疫病专科的医院增加了 6.4%。在中华医学会风湿病学分会、中国医师协会风湿免疫专科医师分会和 CSTAR 的领导和组织协调下,积极响应国家建设“紧密型县域医共体”的号召,帮助县域医院建立和加强风湿免疫病专科建设,推广试点 SLE 患者全程管理,为建立覆盖全国的风湿免疫病慢病管理体系打下了坚实基础。

3.3 发挥国家临床医学研究中心的引领作用

2019 年 5 月,科技部、国家卫生健康委员会、中央军委后勤保障部、国家药品监督管理局联合发布文件,正式批准了依托北京协和医院成立我国首个国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(NCRC-DID)。北京协和医院风湿免疫科作为我国风湿免疫病的学科发源地,开辟了我国风湿免疫病临床研究的先河。作为 NCRC-DID 的依托单位,北京协和医院风湿免疫科近年来借助 CSTAR 和 CRDC 的研究网络,已建成了我国风湿免疫病研究协作网络,创建了中国风湿免疫病信息数据库、生物样本库、规范化培训和多学科交流平台,启动了中国风湿免疫病学界的多中心协作研究,发布了多个中国风湿免疫病诊治指南,建立了辐射全国的医联体联盟,取得了一系列丰硕的临床研究成果,在风湿免疫病的标准制订、人才培养、成果转化、学科建设中发挥了重要作用。可以预测,NCRC 的成立,将助力我国风湿免疫病学科快速发展,成为我国风湿免疫病领域研究能力快速提升的发动机和力量源泉。

3.4 国家政策助力学科发展

我国风湿免疫病学科建设起步晚、规模小,不仅从业医师数量少,在全国各医疗机构中的发展也极不均衡,医疗机构对风湿免疫病学科的发展重视不足现象普遍存在。为促进全国风湿免疫病学科的发展和建设,2019 年 10 月国家卫生健康委员会发布了《综合医院风湿免疫科建设与管理指南(试行)》和《综

合医院风湿免疫科基本标准指引（试行）》，为我国风湿免疫病学科的发展提出了具体要求，指明了发展方向。两个文件的出台，必将极大地推动我国风湿免疫病事业的快速发展。

4 小结

目前 SLE 的诊治趋势为早期诊治、个体化精准治疗，不仅关注短期疾病缓解，还提出了全面提升远期存活率的长远目标。首先，风湿免疫科作为一个弱小学科，应满足国内巨大 SLE 患者群体的临床服务需求，因此贯彻规范治疗，加强对基层医务工作者、患者的宣教是整体提升我国 SLE 诊治规范化水平的重要措施；其次，开展高质量的临床与基础研究是追赶国际先进水平的必由之路。因此，加强学科建设、整体提升 SLE 的研究水平是我国风湿免疫病学科面临的重大挑战和必须解决的重大问题。“两个文件”将在风湿免疫病学科建设与人才培养中发挥重要指导作用。NCRC-DID 将充分发挥国家科技创新基地的优势，搭建 SLE 综合研究生态体系，加强防治、研究和产业平台建设，加快 SLE 的新药研发，开展 SLE 的疾病防控及诊疗策略研究，促进临床科研成果的转化和应用研究，进一步助力我国包括 SLE 在内的风湿免疫病临床研究水平的快速提升，为改善我国居民整体健康水平作出新贡献，加快推进健康中国战略的实施。

作者贡献：田新平、李梦涛负责文献查阅、资料收集及论文撰写；曾小峰负责组织选题及论文审校。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32: 1706-1708.
- [2] Zhu TY, Tam LS, Lee VW, et al. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 1159-1167.
- [3] Zhang SQ, Han JW, Sun LD, et al. A single-nucleotide polymorphism of the TNFSF4 gene is associated with systemic lupus erythematosus in Chinese Han population [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31: 227-231.
- [4] Zhang Y, Yang J, Zhang J, et al. Genome-wide search followed by replication reveals genetic interaction of CD80 and ALOX5AP associated with systemic lupus erythematosus in Asian populations [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 891-898.
- [5] Cheng YJ, Li MT, Zhao JL, et al. Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) registry: VIII. Influence of socioeconomic and geographical variables on disease phenotype and activity in Chinese patients with SLE [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21: 716-724.
- [6] Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2013, 22: 1192-1199.
- [7] Zhang S, Su J, Li X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: V. gender impact on Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2015, 24: 1267-1275.
- [8] Mok CC. Epidemiology and survival of systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese [J]. *Lupus*, 2011, 20: 767-771.
- [9] Guillotin V, Bouhet A, Barnette T, et al. Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85: 663-668.
- [10] Liu JT, Zhao Y, Song YJ, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25: 261-266.
- [11] 霍春燕, 王丽. 系统性红斑狼疮患者服药相关知识和行为认知的调查 [J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19: 1023-1027.
Huo CY, Wang L. Investigation of medication knowledge and behavior of systemic lupus erythematosus patients [J]. *Zhonghua Xiandai Huli Zazhi*, 2013, 19: 1023-1027.
- [12] 王军霞, 沙悦, 陈嘉林. 北京市东城区全科医生对系统性红斑狼疮疾病认知的在线问卷调查 [J]. *中华全科医学*, 2019, 18: 832-836.
Wang JX, Sha Y, Chen JL. Online questionnaire survey on knowledge of systemic lupus erythematosus among general practitioners in Beijing Dongcheng district [J]. *Zhonghua Quanke Yixue*, 2019, 18: 832-836.

(收稿: 2022-01-12 录用: 2022-01-18 在线: 2022-01-18)

(本文编辑: 李玉乐)