

· 标准与规范 ·

中国狼疮肾炎诊治和管理指南(2025 版)

中国狼疮肾炎诊治和管理指南工作组 国家肾脏疾病临床医学研究中心

通信作者:刘志红,东部战区总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心,南京 210016,

Email:zhliunj@vip.163.com

【摘要】 自 2019 年第 1 版《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》发布以来,国内外在狼疮肾炎诊断、治疗和管理方面取得很多研究进展,获得了大量新的循证医学证据,有必要对该指南进行更新。为此,国家肾脏疾病临床医学研究中心组建由多学科专家组成的指南工作组制订了《中国狼疮肾炎诊治和管理指南(2025 版)》,采用推荐意见分级的评估、制订与评价(GRADE)分级对证据质量和推荐意见强度进行分级,以“推荐意见”及“实践建议”的形式来呈现。新版指南重点更新了狼疮肾炎的诱导和维持治疗、特殊类型和难治性狼疮肾炎的治疗,增加了狼疮肾炎患者管理及并发症的评估和治疗,以期为临床医师在治疗决策和疾病管理方面提供指导和参考。

【关键词】 狼疮肾炎; 诊断; 治疗; 管理; 指南

基金项目:国家自然科学基金专项项目(32141004);国家重点研发计划(2021YFC2501302)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN217)

Chinese guideline for the diagnosis, treatment and management of lupus nephritis (2025)

Working Group for the Chinese Guideline for the Diagnosis, Treatment and Management of Lupus Nephritis; National Clinical Research Centre for Kidney Diseases

Corresponding author: Liu Zhihong, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing 210016, China, Email: zhliunj@vip.163.com

【Abstract】 Since the first edition of "Chinese guideline for the diagnosis and treatment of lupus nephritis" launched in 2019, extensive clinical research has been conducted both domestically and internationally regarding the diagnosis, treatment and management of lupus nephritis, yielding substantial new evidence. Therefore, it is necessary to update the guideline. To this end, a guideline working group consisting of multidisciplinary experts was convened and the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system were employed to rate the quality of evidence and the strength of recommendations, in the form of "Recommendation" and "Practical point". The "Chinese guideline for the diagnosis, treatment and management of lupus nephritis (2025)" focused on updating the induction and maintenance treatment of lupus nephritis, and the treatment of special classes and refractory lupus nephritis. It also included the management of patients with lupus nephritis and the assessment and treatment of relevant complications. The current guideline aims to provide guidance and reference for clinicians in treatment decision-making and disease management.

【Key words】 Lupus nephritis; Diagnosis; Treatment; Management; Guideline

Fund program: Special Funds of the National Natural Science Foundation of China (32141004); National Key Research and Development Program of China (2021YFC2501302)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN217)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250327-00748

收稿日期 2025-03-27 本文编辑 郭瑞

引用本文:中国狼疮肾炎诊治和管理指南工作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心.中国狼疮肾炎诊治和管理指南(2025 版)[J].中华医学杂志,2025,105(22):1783-1819. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250327-00748.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



中国狼疮肾炎(LN)诊断和治疗指南编写组于2019年首次发布《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》并得到广泛关注^[1],对提高我国LN诊治决策的科学性和规范性起到了重要的推动作用。近5年多来,国内外在系统性红斑狼疮(SLE)及LN的发病机制、诊断和评估、治疗和管理等方面开展了大量的相关研究,获得了更多的循证医学证据^[2-7];多种新型免疫抑制药物,尤其是靶向生物制剂获批用于LN^[8],治疗方案和管理策略不断革新,有效提高了LN的疗效,改善了远期人肾预后。为此,全球改善肾脏预后组织(KDIGO)^[9]、欧洲抗风湿病联盟(EULAR)^[10]相继更新了LN和SLE指南,中华医学会风湿病学分会也对SLE指南进行了更新^[11]。

LN为高度异质性疾病,我国LN具有与西方国家不同的疾病特点及治疗转归^[12]。随着多项我国临床试验及全球临床研究中亚洲/中国人群数据的公布,我国临床实践的治疗目标亦随之发生变化,出现了分层达标理念,治疗策略越来越精细;同时,我国对指南制订的理念、方法和技术亦在不断发展完善^[13-14]。因此,有必要基于最新的研究证据,采用更规范的指南制订方法,对我国LN的实践指南进行更新。由国家肾脏疾病临床医学研究中心组织多学科专家在2019版指南的基础上,不仅更新了诊疗进展,也关注了疾病的全过程及整体管理;以临床问题为导向,实用性更强;以最新的循证医学研究为依据,遵循了明确的证据审查和评价过程;在借鉴现有国内外SLE及LN指南基础上,结合我国临床实践,增加了临床实践要点,重点关注成人LN,制订了《中国狼疮肾炎诊治和管理指南(2025版)》(以下简称“本指南”)。

第一部分 指南制订方法

本指南的设计与制订严格遵循《世界卫生组织指南制订手册》^[15]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[13],并参照卫生保健实践指南的报告条目(RIGHT)^[6]及指南研究与评价工具II(AGREE II)^[17]的相关条目进行。

1. 指南发起机构:本指南由东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心发起制订并组织撰写,兰州大学健康数据科学研究院提供指南的方法学指导。指南制订工作于2024年1月启动,2025年2月定稿。

2. 指南工作组建立:本指南成立了多学科工作组,由肾脏病学、风湿病学、感染病学、循证医学等领域专家组成。指南工作组包括工作组组长、核心专家组、专家组、证据评价组和秘书组。证据的检索和分级由兰州大学健康数据科学研究院完成。所有工作组成员均填写了利益冲突声明表,经指南工作组判定后,未见与本指南相关的经济和非经济利益冲突。

3. 指南注册与计划书撰写:本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE, <http://www.guidelines-registry.org>)上注册并上传计划书(注册号:PREPARE-2024CN217)。

4. 指南使用者与应用的目标人群:本指南适用于接诊对象包含LN患者的医疗机构,指南的使用人群为临床医师、临床药师和护师。指南的目标人群为成人SLE和LN患者。

5. 临床问题的遴选和确定:首先核心专家组和证据评价组通过系统查阅LN领域已发表的指南和系统评价,在《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》^[1]的基础上,通过归类、去重、合并,汇总了101个初始问题;结合LN相关领域的专家访谈,重点归纳了38个临床问题,以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行调研和评分。重要性评分采用5分制Likert量表(1~5分:问题重要性递增),同时请临床医师补充其认为重要的临床问题,最终按照重要性排序结果及专家意见,遴选出纳入本指南的13个临床问题。

6. 证据的检索:证据评价与撰写组对最终纳入的临床问题,按照人群、干预、比较和结局(PICO)原则对其进行解构,并根据解构的问题检索PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、International Clinical Trial Registry Platform、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统等中英文数据库(SinoMed)。同时,在英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)、苏格兰校际指南网络(SIGN)、美国风湿病学会(ACR)、EULAR和亚太抗风湿病联盟(APLAR)等官方网站,检索LN相关指南,并补充检索Google Scholar等其他网站。检索时间为从建库至2024年1月,语言限制为中文或英文,研究类型为系统评价或荟萃分析、随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究等,对于纳入的文献进一步追溯其参考文献,并在指南制订过程中进行针对性补充检索,及时纳入最新发表的高质量文献。



7. 证据的评价与分级:证据组运用系统评价偏倚风险评价工具(AMSTAR)^[18]对纳入的系统评价和荟萃分析进行偏倚风险评价,使用Cochrane偏倚风险评价工具^[19](ROB,针对RCT研究)、诊断准确性研究的质量评价工具^[20](QUADAS-2,针对诊断准确性试验研究)、纽卡斯尔-渥太华量表^[21](NOS,针对观察性研究)等对相应类型的原始研究进行方法学质量评价;评价过程由两人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价(GRADE)方法^[22]对证据体和推荐意见进行分级(表1)。对部分无直接证据支持的临床问题,依据专家临床经验,形成基于专家共识的推荐意见,本文以“实践建议”进行陈述。推荐意见与实践建议汇总见附表1(请扫描文章首页二维码查看)。

8. 推荐意见的形成:核心专家组、秘书组基于证据评价组提供的国内外证据汇总表,同时考虑我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见,分别于2024年4月24日和9月6日对专家组进行两轮德尔菲法推荐意见调查,共收集到80条反馈建议,于2024年10至12月进行工作组面对面讨论并进一步修改。

9. 指南的外审和批准:推荐意见达成共识后,证据评价组与核心专家组参考RIGHT撰写指南初稿,撰写完成后交由外审专家对指南全文进行审阅并提出反馈意见,根据反馈意见对全文进行修改和完善后形成指南终稿,提交指南工作组组长批准。

10. 指南的传播与实施:指南发布后,工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)除正式版指南之外,编写并发表“指南(摘要版)”;(2)在专业期刊、学术会议、医学继续教育平台、微信公众号推文中对本指南进行介绍和解读;(3)有计划地在我国部分省、市组织《中国狼疮肾炎诊治和管理指南(2025版)》推广专场,帮助临床医师及所有与LN患者相关的群体充分了解并正确应用本指南;(4)本指南不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据。

11. 指南的更新:本指南工作组中将在指南发表后,每年对新发表的证据进行动态追踪与评价,计划在3~5年内对推荐意见进行更新,更新方法参考国际指南更新的方法学^[23]。

表1 GRADE证据质量与推荐强度分级

分级	说明
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE为推荐意见分级的评估、制订与评价

第二部分 LN的诊断、治疗和管理

一、LN的筛查与评估

推荐意见1:所有SLE患者应定期筛查尿液指标[包括尿试纸条法、尿沉渣检查、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、尿蛋白/肌酐比值(uPCR)]及血清肌酐(SCr)和估算肾小球滤过率(eGFR),以早期识别肾脏是否受累;有明确肾脏损伤时推荐肾活检病理检查。(1C)

早期识别SLE患者的肾脏是否受累有助于及时调整治疗方案,控制病情发展,减轻肾脏损伤。为了更准确地识别肾脏的早期受累情况,国际组织也在持续更新和完善LN早期筛查的生物标志物。常规尿液分析(尿试纸条法、尿沉渣检查)、uPCR、SCr和eGFR被相关指南列为早期筛查指标^[9]。目前暂无LN指南推荐使用ACR作为LN的筛查指标,但国内外肾病指南已将ACR作为诊断慢性肾脏病(CKD)的标准之一^[24-25],众多研究亦证实ACR在评估CKD方面具有重要价值^[26-27]。LN作为CKD的病因之一,应将尿白蛋白检测纳入LN患者的评估和管理^[5]。

首次确诊SLE或SLE复发的患者均应定期检查尿液和肾功能(SCr及eGFR),筛查频次目前尚缺乏相关证据,建议疾病处于活动期或具有较高LN发病倾向(如男性、疾病持续活动、早发SLE及血清学指标活动等)的患者,至少1个月评估1次;疾病处于稳定期的患者,每3~6个月评估1次^[11, 28]。

SLE患者出现以下异常检查结果时,即可诊断为LN:(1)蛋白尿持续>0.5 g/24 h,或随机尿检查尿蛋白阳性(低比重尿1+,任意比重尿≥2+),或

uPCR>500 mg/g (50 mg/mmol); (2) 活动性尿沉渣 [除外尿路感染后, 尿白细胞>5 个/高倍视野 (HPF), 尿红细胞>5 个/HPF], 或红细胞管型, 或白细胞管型; (3) 不明原因 eGFR 下降^[1, 9]。LN 的临床表现与肾组织病理类型间缺乏紧密联系, 肾活检对于明确肾脏病理类型, 制定后续治疗方案具有重要作用。筛查发现明确肾脏损伤时, 推荐肾活检病理检查, 进一步明确 LN 的病理类型及其活动性。考虑到肾活检为侵入性检查, 难以频繁用于疾病监测, 无明确肾脏损伤时不推荐肾活检。

推荐意见 2: LN 病理类型推荐 2018 年修订的国际肾脏病学会/肾脏病理学会 (ISN/RPS) 分型标准 (1C); 建议增加狼疮足细胞病和血栓性微血管病 (TMA) 两个病理类型, 并关注肾小球新月体、足细胞、肾小管-间质和肾血管等特殊病变 (2C)。

LN 的病理分型目前普遍采用在 2003 年 ISN/RPS 分型标准基础上于 2018 年修订的分型标准 (附表 2, 请扫描文章首页二维码查看) 及肾组织活动指数 (AI) 和慢性指数 (CI) (附表 3, 请扫描文章首页二维码查看)^[29-30]。狼疮足细胞病和狼疮 TMA 这两个病理类型可能会影响患者的治疗和预后, 建议增加狼疮足细胞病和狼疮 TMA 两个特殊病理类型 (附表 4, 请扫描文章首页二维码查看)^[1]。国际上对 LN 的特殊病理改变给予了高度重视, 提出应将影响治疗和预后有价值的病变包括在 LN 的病理分型中, 如肾小球新月体、足细胞病变、TMA、血管炎和肾小管间质病变^[30]。

二、LN 的治疗

(一) 治疗原则和目标

推荐意见 3: LN 患者免疫抑制治疗方案的选择应根据患者的个体特征、肾脏损伤指标、肾外器官损伤及其严重程度、合并症、药物相关并发症、药物可及性、免疫抑制治疗的反应性、药物基因组学等情况进行个体化选择。(1C)

LN 的免疫抑制治疗方案有多种, 包括糖皮质激素 (以下简称“激素”) 联合环磷酰胺 (CYC) 或吗替麦考酚酯 (MMF)、激素联合 MMF 和他克莫司 (Tac) 的多靶点方案, 以及激素联合 MMF 或 CYC 和贝利尤单抗 (Belimumab, BEL) 的三联免疫抑制方案等, 应综合考虑患者的年龄、生育意愿、肾功能和尿蛋白水平等肾损伤临床指标、肾脏组织学类型及 AI 和 CI 等病理特征、肾外器官损伤、合并症、药物相关并发症、免疫炎症水平、营养状态、药物可及性及药物基因组学等因素, 以个体化方案平衡疗效与

药物不良反应^[31-32]。

LN 需要长期治疗, 药物不良反应显著影响 LN 患者的预后和生活质量, 特别是影响年轻患者生长发育、生殖功能和骨骼健康等。研究显示, 激素和其他免疫抑制药物的累积毒副作用, 如激素相关骨质疏松症和高血糖, CYC 导致性腺毒性和恶性肿瘤, 钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNIs) 的肾毒性等, 是患者发生不良事件的重要原因^[33-35]。药物代谢酶基因多态性可影响免疫抑制药物 (如 Tac) 的代谢和药理作用, 导致血药浓度的个体差异^[36]。因此, 在治疗过程中需监测药物浓度, 并根据血药浓度调整剂量, 以提高治疗效果及降低药物不良反应。

推荐意见 4: LN 的治疗应遵循从诱导到维持长期、连续治疗的原则; 诱导治疗的目标是尽快获得肾脏缓解, 力求达到完全肾脏缓解 (CRR), 并争取实现组织学缓解; 获得缓解后应继续维持治疗以保持肾脏持续缓解, 预防 LN 复发, 并减少药物相关不良反应。(1C)

LN 是由循环或原位免疫复合物沉积在肾组织中引起的肾损伤, 被视为一类 CKD, 是终末期肾病 (ESKD) 的病因之一^[37]。我国一项大样本队列长期随访研究显示, LN 患者 10 年和 20 年肾存活率仅为 87.9% 和 68.3%^[38]。国内另一项研究显示 LN 患者的中位生存期仅为 17.3 年, CKD 进展对长期生存构成威胁^[39]。诱导治疗期, 控制肾组织活动性炎症, 早期实现 CRR 的患者通常具有较好的远期肾脏预后^[9], 6 个月内实现 CRR 的患者更少复发且肾结局更佳, 而部分肾脏缓解 (PRR) 者则复发率较高。因此, 应争取在 6 个月内控制肾组织活动性病变。目前, LN 治疗反应的评估主要基于蛋白尿、eGFR 等临床指标, 以达到临床缓解作为主要目标。但研究发现增生性 LN 缓解的临床指标与组织学结果并不一致^[40], 即使治疗达到临床 CRR, 重复肾活检肾组织病变仍可能活动^[41]。故本指南建议将肾组织学缓解 (即 AI=0) 作为治疗目标之一, 力求达到临床与组织学的双重缓解, 以更好地保护肾功能。

我国研究显示, 维持治疗不足 3 年是导致 ESKD 或死亡的独立危险因素^[34], 多个指南建议维持治疗至少 3 年^[1, 9], 但长期使用激素和免疫抑制剂会累积毒副作用, 导致感染、心血管并发症等^[42-44]。免疫抑制剂的联合疗法可减少激素和免疫抑制剂的用量。此外, LN 肾损伤进展不仅受疾病活动的影响, 治疗药物的累积毒性也是重要因素之一^[45]。因此, 平衡药物的疗效与不良反应成为治



疗成功的关键,也是各类指南的核心理念。

推荐意见 5: 治疗期间需要评估 SLE 的活动性和器官损害,以低疾病活动度(LLDAS)和(或)缓解为最佳目标。(1C)

在治疗 LN 的同时关注患者的疾病活动性极为重要。建议使用 SLE 疾病活动指数(SLEDAI-2K)评估 SLE 活动度,其评分分级为轻度(SLEDAI-2K $\leq$ 6 分)、中度(SLEDAI-2K 7~12 分)和重度(SLEDAI-2K $>$ 12 分)。对于疾病活动期的 SLE 患者,建议每个月评估 1 次活动度,处于稳定期的患者,每 3~6 个月评估 1 次,若复发则应按活动性 LN 处理^[9]。SLE 国际合作组损伤指数(SDI)对 12 个器官系统独立评分,是国际公认的评估 SLE 器官慢性损害的有效工具,为判断 SLE 患者预后提供了依据。研究表明,尽早实现疾病缓解[DORIS(SLE 疾病缓解定义标准)缓解的定义^[46]:(1)疾病活动:医师全面评估(PGA)评分 <0.5 ,SLEDAI-2K=0;(2)治疗药物:泼尼松 ≤ 5 mg/d,使用抗疟药物及稳定的免疫抑制药物(包括生物制剂)]或 LLDAS[定义为:(1)疾病活动:PGA 评分 ≤ 1 ,SLEDAI-2K ≤ 4 ,且主要器官系统无疾病活动(无发热、无溶血性贫血、无胃肠道疾病活动等),无新发 SLE 疾病活动;(2)治疗药物:泼尼松 ≤ 7.5 mg/d,维持使用耐受性良好的免疫抑制药物以及获批的生物制剂],能够显著降低器官损伤风险,且维持缓解时间越长,累积器官损伤的风险越小^[10]。对 LN 患者而言,将达成疾病缓解/LLDAS 状态和肾脏保护作为治疗目标,可在最大程度上预防和减少累积器官损伤,提高患者的生存率和生活质量。

实践建议 1: LN 需要多学科协作、个体化管理,包括患者教育和医患共同决策,同时考虑患者个人和社会经济成本。

LN 作为一种涉及多个系统的复杂疾病,需要风湿科、肾脏科、产科、精神心理科等多学科协作,并强调患者在治疗决策中的重要性,从而提高治疗依从性。在制定治疗决策时,应充分尊重患者的个人偏好,并结合其教育程度、疾病为患者及家庭带来的负担、疾病对社会层面可能产生的影响、不同治疗方案的经济成本尤其是生物靶向制剂的治疗费用,权衡治疗获益与治疗成本,进行个体化选择,以确保治疗方案既符合患者的实际情况,又能最大程度提高治疗效果。

(二)激素和羟氯喹(HCQ)的应用

推荐意见 6: 激素的使用根据肾脏及肾外器官

损伤的类型、活动度、严重程度及合并症等综合评估制定。增生性 LN 的初始治疗通常在使用推荐疗程甲泼尼龙静脉冲击(250~500 mg/d,连续 1~3 d)后序贯口服低剂量激素方案(2C)。治疗后如患者肾脏和肾外器官损伤指标持续改善,激素应逐渐减量,并在 24 周时减至 5 mg/d 以下(2C);CRR 持续 12 个月以上,在 MMF 和 HCQ 或生物制剂维持治疗下可尝试停用激素(2B)。

激素能发挥快速抗炎和免疫抑制作用,有效控制疾病活动的症状和组织损伤。因此,目前 LN 的初始治疗方案中均使用激素。对增生性 LN(伴或不伴 V 型)患者,推荐先行甲泼尼龙 250~500 mg/d 静脉滴注 1~3 d,后续口服泼尼松 0.5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹或以下^[9-10]。如存在严重活动性病变(如新月体、TMA 等)伴急性肾功能损伤,或伴严重肾外脏器损伤的患者,甲泼尼龙冲击剂量可加至 500~1 000 mg/d,或延长甲泼尼龙冲击疗程(见推荐意见 12)。对 II 型和 V 型 LN,通常使用口服激素治疗,根据蛋白尿、肾功能及肾外损伤严重程度选择合适的激素剂量。

2022 年之前,国际和国内指南普遍推荐泼尼松 ≤ 7.5 mg/d 作为理想的维持剂量及疗效的评估标准之一。近年的临床试验尝试在治疗 6 个月内将激素减至 5 mg/d 以下(附表 5,请扫描文章首页二维码查看)^[9],未见复发风险显著上升,且器官损害和感染风险显著降低^[47-48]。多中心 RCT 及霍普金斯狼疮队列研究也支持低剂量激素治疗方案可降低感染率及与激素相关的长期损伤^[49-51]。BEL 和利妥昔单抗(RTX)等生物制剂有助于实现激素低剂量维持,甚至完全停用。来自中国的真实世界研究和其他研究表明,联合 BEL 治疗能降低激素剂量,减少激素相关不良反应,但亦应注意激素过快减量带来疾病复发的风险^[48-49, 52-53]。基于此,本指南建议如果患者症状和临床指标持续改善,可考虑在治疗 3~6 个月将激素减量至最小的维持剂量。

激素能否完全停用仍存在争议。对 CRR 持续 12 个月以上的患者,可尝试逐步停用激素,但需继续使用 MMF、HCQ,或联合生物制剂(如 BEL)等维持治疗。一项前瞻随机对照非劣效研究($n=333$)发现大部分稳定期 SLE 患者在停用激素甚至停用激素和 HCQ 半年后病情依然维持稳定^[54]。另一项荟萃分析发现停用低剂量激素可能增加复发风险,但不增加严重复发风险^[55]。未来有待更多循证证据来进一步明确个体化停用激素的条件。

推荐意见 7: 除非存在禁忌,推荐所有 LN 患者



接受 HCQ 治疗,最大剂量不超过 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,同时综合考虑疾病复发和视网膜毒性风险进行个体化用药(1B);HCQ 治疗前及治疗期间定期进行眼科检查,如果出现视网膜病变或视野缺损,即停用 HCQ(1C)。

HCQ 通过抑制溶酶体活性、干扰抗原呈递、抑制自噬等机制,发挥免疫调节、抗炎和抗血栓作用,是治疗 LN 最常用的药物之一,有助于减缓 SLE 的全身炎症反应,从而间接改善 LN 患者的预后^[56]。

多项研究证实 HCQ 在 LN 中的有效性和安全性,HCQ 作为 LN 基础治疗已被多项国际指南和专家共识支持。除非存在禁忌证,SLE 及 LN 患者均应使用 HCQ 或等效抗疟药^[9]。在实际应用中,HCQ 的使用应个体化,综合考虑疾病复发风险和视网膜毒性风险,并定期进行眼科检查。西班牙 RELESSER 登记研究($n=1\,092$)发现,使用抗疟药的 LN 患者 CRR 率更高^[57]。2023 年一项系统评价和荟萃分析^[58]($n=809$)发现,激素联合 HCQ 治疗 SLE 的皮疹较单用激素治疗的效果更好,能显著降低不良反应发生率,并有效改善 SLEDAI、红细胞沉降率和 C 反应蛋白等炎症指标。2021 年一项 SLE 队列研究($n=2\,446$)显示,抗疟药的使用与 SLE 患者的总死亡率降低有关,且 HCQ 剂量和使用时间与死亡风险降低呈线性关系,表明 HCQ 对 SLE 患者长期生存有保护作用^[59]。

HCQ 的剂量建议不超过 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,同时,需根据患者视网膜病变发生的其他风险因素(如 eGFR、使用他莫昔芬等)调整 HCQ 的剂量。eGFR $< 30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 或透析患者,HCQ 剂量不超过 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,以避免 HCQ 的视网膜毒性作用^[60-61]。一项病例对照研究发现长期使用 HCQ 患者的视网膜病变患病率为 7.5%,日剂量超过 5 mg/kg 或使用超过 10 年显著增加视网膜病变风险^[62]。为早期识别 HCQ 的视网膜毒性,美国眼科学会(2016)^[63]和英国皇家眼科协会(2020)^[64]推荐在开始 HCQ 治疗的第 1 年进行眼科检查,肾功能下降、HCQ 剂量 $> 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、HCQ 治疗时间超过 5 年的患者应每年行眼科检查,使用敏感的筛查技术[如频域光学相干断层成像(SD-OCT)和 10-2 视觉测试]监测视网膜病变。一旦发现视网膜病变,应立即停用 HCQ 或其他抗疟药。但亦应注意低剂量 HCQ ($2\sim 3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)可能无法达到有效的血药浓度而影响治疗效果^[65],有条件单位可监测 HCQ 血药浓度以更合理地调整剂量。

(三)不同类型 LN 的免疫抑制治疗

1. I 型/II 型 LN

实践建议 2: I 型 LN 建议以 SLE 肾外表现指导激素和免疫抑制治疗。

I 型 LN 是 SLE 的早期肾损伤,临床无蛋白尿或其他肾脏损伤的表现。肾组织病理肾小球形态学正常或仅轻微系膜病变,免疫荧光或电镜检查可见肾小球系膜区免疫沉积物。I 型 LN 远期预后良好,治疗主要是控制 SLE 的整体活动和肾脏保护,早期识别和处理任何病情恶化的迹象,以防止病情进展,出现更严重的肾脏损害。

实践建议 3: II 型 LN:表现为非肾病性蛋白尿时,建议以 SLE 肾外表现指导激素和免疫抑制治疗;表现为肾病综合征或肾病性蛋白尿时,需考虑狼疮足细胞病,并参照狼疮足细胞病治疗(参见特殊类型 LN 治疗)。

II 型 LN 临床主要表现为蛋白尿伴或不伴镜下血尿,肾功能正常,少部分表现为单纯镜下血尿,或因急性肾小管间质损伤导致的急性肾损伤(AKI)。II 型 LN 的远期肾脏预后并不乐观,10 年肾脏存活率仅 88.7%^[38]。激素或激素联合免疫抑制剂治疗 II 型 LN 缓解率高,但复发及复发后 LN 组织学类型转型的发生率高。2022 年一项纳入 104 例中国 II 型 LN 患者的研究显示,接受激素或激素联合免疫抑制剂治疗,缓解率 100%;中位随访 77.5($IQR\ 58\sim 116.5$)个月,69 例(66.3%)复发,其中肾脏复发 37 例(35.6%),单用激素治疗的累积复发率远高于激素联合免疫抑制剂治疗($P<0.01$);16 例复发后重复肾活检,其中的 14 例发生组织学转型^[66]。因此,II 型 LN 需要加强维持治疗,降低复发率及病情进展的风险。

临床表现为肾病综合征、肾活检光镜仅为轻度系膜增生时,应进行电镜检查明确是否狼疮足细胞病或早期 V 型 LN。如为狼疮足细胞病,治疗参照本指南实践建议 11。

2. III/IV 型(伴或不伴 V 型)LN 的诱导治疗

推荐意见 8: 活动性 III/IV 型(伴或不伴 V 型)LN 的诱导治疗推荐选择以下一种免疫抑制方案:(1)激素联合 MMF(1B);(2)激素联合 MMF 和 Tac(多靶点方案)(1B);(3)激素联合静脉注射环磷酰胺(IV-CYC)(1B);(4)激素联合 MMF 或 IV-CYC 和 BEL(1B)。

活动性 III/IV 型(伴或不伴 V 型)LN 是一种进展性疾病,需要及时有效的免疫抑制治疗控制肾组



织的免疫炎症性病变,阻断肾损伤的进展和肾组织纤维化的形成。自 20 世纪 70 年代以来,Ⅲ/Ⅳ型 LN 的治疗方案不断更新,从单用激素、激素联合 IV-CYC 或 MMF 或 Tac、到 MMF 联合 Tac(多靶点方案)及 MMF 或 IV-CYC 联合 BEL 的三联免疫抑制方案^[50, 67-68]。针对不同靶点免疫抑制剂的联合方案成为控制 LN 活动的治疗新策略,以提高治疗缓解率,降低复发率,通过降低激素和其他免疫抑制剂的剂量而减少药物相关不良事件。

CYC 是除激素外最早用于治疗增生型 LN 的免疫抑制剂,显著提高了 LN 患者的人肾存活率。鉴于 CYC 增加不孕不育和恶性肿瘤的风险,以及目前有更多可选择的治疗药物,大多数 LN 尤其是育龄期患者更愿意选择 MMF 或其他方案,而非 CYC 进行初始治疗。但在有严重肾功能损伤,或肾脏慢性病变重,或伴狼疮危象的重症 LN 患者,IV-CYC 仍然是有效的治疗选择^[10, 69-70]。

多项 RCT 研究证明激素联合 MMF 治疗 LN 的缓解率不劣于或优于 IV-CYC^[67, 71-72],自 21 世纪初 MMF 已成为Ⅲ/Ⅳ型 LN 最常用的标准治疗方案,不良反应发生率低于 IV-CYC,被国内外 LN 相关指南均作为推荐的治疗方案^[1, 9-10]。由激素联合 MMF 和 Tac 组成的多靶点方案则显著提高了Ⅲ/Ⅳ型(伴或不伴 V 型)及 V 型 LN 患者的治疗疗效,不良反应发生率无增加,在现有推荐的诱导治疗方案中获得的 CRR 率最高^[73]。

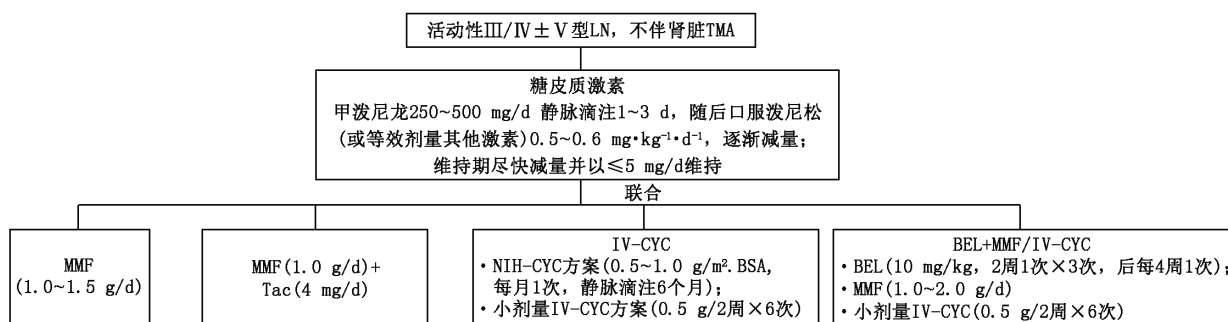
BEL 是第 1 个获批治疗 SLE 及 LN 的生物制剂,在 MMF 或 IV-CYC 作为标准治疗(SOC)基础上联合 BEL 也显著提高了Ⅲ/Ⅳ型(伴或不伴 V 型)LN 的肾脏缓解率,减少了激素剂量,降低了肾脏不良结局事件或死亡及 LN 复发的风险^[49-50]。活动性Ⅲ/Ⅳ型(伴或不伴 V 型)LN 推荐的诱导治疗方案见图 1。

(1) 激素联合 MMF 方案

MMF 是一种广泛应用于预防器官移植排异反应及治疗自身免疫疾病的免疫抑制剂,是一种“前体药物”,它在体内被代谢转化为麦考酚酸(MPA)而发挥其免疫抑制作用。

比较 MMF 与 IV-CYC 治疗 LN 的国际多中心 RCT(ALMS)证实 MMF 治疗重型 LN 的疗效不劣于 IV-CYC^[67]。该研究纳入 370 例(其中包括我国在内的亚洲患者共 117 例)Ⅲ~V 型 LN 患者,随机接受激素联合 MMF(MMF 组)或激素联合 IV-CYC(IV-CYC 组)治疗。结果显示,治疗 24 周时,MMF 组与 IV-CYC 组的肾脏应答率[104/185 例(56.2%)比 98/185 例(53.0%)]、CRR 率及疾病活动性均无明显差异。该研究的亚组分析显示 MMF 的治疗反应存在种族差异:对西班牙裔患者,MMF 组的肾脏应答率显著高于 IV-CYC 组(60.9%比 38.8%),对亚洲患者未观察到 MMF 组的肾脏应答率与 IV-CYC 组存在差异(53%比 69%)。我国早期开展的小样本对照研究显示激素联合 MMF 治疗增生性 LN 的缓解率高于 IV-CYC^[71-72]。2018 年 Cochrane 数据库更新的免疫抑制剂治疗增生性 LN 的系统评价纳入了 74 项研究,包括 5 171 例 LN 患者,结果显示与 IV-CYC 相比,MMF 可能更能获得 CRR($RR=1.17$, $95\%CI:0.97\sim1.42$)^[74]。

ALMS 研究中 MMF 组和 IV-CYC 组在不良事件、严重不良事件或感染发生率方面均无明显差异,但 MMF 组死亡数(9 例)高于 IV-CYC 组(5 例)。MMF 组死亡的 9 例患者中 7 例死于感染,且均为亚洲患者,可能与该研究使用的 MMF 剂量(3.0 g/d)对亚洲患者而言过高有关^[67]。因此,MMF 在亚洲人群研究中使用的治疗剂量一般不超过 2.0 g/d。MMF 的主要不良反应是感染和胃肠道反应,如腹痛或腹泻,大多数患者能耐受。起始使用低剂量



注:TMA为血栓性微血管病;MMF为吗替麦考酚酯;Tac为他克莫司;IV-CYC为静脉注射环磷酰胺;NIH为美国国立卫生研究院;BSA为体表面积;BEL为贝利尤单抗

图1 活动性Ⅲ/Ⅳ型(伴或不伴 V 型)狼疮肾炎(LN)的诱导治疗流程图



MMF(如以 0.5 g/d 使用数日)可提高胃肠道的耐受性,数日后再次上调 MMF 至目标剂量,通常可在几周内达到目标剂量。MMF 的血药浓度个体差异大,且其血药浓度与 LN 的治疗反应和不良反应相关,因此,在治疗初期及治疗反应不理想时建议监测 MMF 血药浓度,以避免血药浓度过低影响疗效,或浓度过高增加不良反应。一项荟萃分析显示治疗反应组的 MPA 浓度(MPA 血药浓度-时间曲线下面积 0~12 h)显著高于治疗无反应组[(51.44±21.73) mg·h/L 比 (30.30±16.24) mg·h/L, 加权平均差(WMD)为 16.83 mg·h/L(95%CI: 10.59~23.06), $P<0.001$]。MPA 血药浓度 40~60 mg·h/L 时临床缓解率达 70%~80%,故建议 MPA 的目标浓度为 35~45 mg·h/L^[75]。

(2) 激素联合 MMF 和 Tac(多靶点)方案

CNI 既能通过抑制钙调磷酸酶阻碍白细胞介素-2(IL-2)等细胞因子的合成,从而抑制 T 细胞的增殖和分化,还能稳定细胞骨架,减轻足细胞损伤,从而减少蛋白尿。因此,CNI 除用于预防器官移植排异反应外,也广泛用于伴蛋白尿的免疫性肾小球疾病(包括 LN、足细胞病、膜性肾病等)的治疗^[76-77]。国内可用的 CNI 有 Tac 和环孢素(CsA)。伏环孢素(VCS)是 CsA 的一种改良衍生物,作用机制与 CsA 相似,药物作用更强,肾毒性低^[78],但尚未在国内开展研究。

由激素联合小剂量 MMF(1.0 g/d)和 Tac(4 mg/d)组成的多靶点方案是我国首创的 LN 治疗方案。RCT 研究证明多靶点方案显著提高了 LN 的治疗缓解率,肾功能保持稳定,不良事件无增加。一项国内多中心 RCT 纳入了 368 例病理类型为 III/IV 型(伴或不伴 V 型)和 V 型 LN 且 $SCr \leq 3$ mg/dl(1 mg/dl=88.4 μ mol/L)的患者,随机采用多靶点方案或激素联合 IV-CYC 方案诱导治疗。研究发现多靶点方案治疗组 24 周的累积 CRR 率显著高于 IV-CYC 方案(46% 比 26%, $P<0.001$),不良反应发生率两种方案无明显差异^[68]。一项纳入 8 项比较多靶点与 IV-CYC 方案临床试验的荟萃分析显示,与 IV-CYC 方案相比,多靶点方案更能获得 CRR($RR=1.94$, $P<0.001$),且胃肠道症状、肝功能异常、白细胞减少症和月经不规则等不良事件发生率显著降低,但新发高血压的发生率升高^[79]。另一项网状荟萃分析纳入了 53 项研究(其中诱导期研究 45 项,共 3 623 例 LN),评估 MMF+CNI、MMF、CNI、IV-CYC+MMF、IV-CYC、口服 CYC 等方案诱

导治疗增生性 LN 的疗效和安全性差异。结果显示,与 IV-CYC 方案比较,MMF+CNI 方案最能获得 CRR($OR=2.69$),其次是 CNI 方案($OR=1.74$)和 MMF 方案($OR=1.44$)。不良反应方面,MMF+CNI 方案发生卵巢衰竭的风险最低($OR=0.25$)^[73]。

多靶点方案中的 Tac 可被 CsA 或 VCS 替换^[80-81]。一项评估 VCS 联合 MMF 和激素三联方案疗效的国际多中心 RCT 研究(AURORA 1)纳入了 357 例 2 年内肾活检病理类型为 III/IV(伴或不伴 V)型及 V 型,且 $eGFR>45$ ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的 LN 患者。研究显示在第 52 周时,三联方案治疗组的 CRR 率显著高于激素联合 MMF 的二联方案(41% 比 23%),安全性良好^[81]。对 2 项联合 VCS 三联方案治疗 LN 的 RCT 研究(AURA-LV 和 AURORA 1)共 534 例 LN 进行整合分析,结果显示三联方案治疗 1 年的 CRR 率显著高于对照组(43.7% 比 23.3%),两组不良反应相似(91.4% 比 87.2%)^[82]。

一项纳入 4 项由激素联合 MMF 和 CNI 方案治疗 LN 临床试验的荟萃分析(936 例 LN)的结果显示,MMF 联合 Tac 或 VCS 诱导治疗的疗效优于 MMF 或 IV-CYC 方案,而且 MMF 联合 Tac(多靶点)方案的总体治疗反应最佳[最大累积排名曲线下面积(SUCRA)=0.942],获得 CRR 的概率最大;其次是 MMF 联合 VCS(SUCRA=0.558)^[83]。

CNI 具有潜在肾毒性,肾功能严重损伤或重度肾间质纤维化的患者应避免使用 Tac。同时,Tac 的药代动力学在个体间的差异较大,在治疗过程中需监测 Tac 谷浓度及 SCr 和 eGFR 变化,根据 Tac 谷浓度和肾功能变化调整 Tac 剂量。大多数临床试验中 Tac 谷浓度不超过 8~10 ng/ml^[68, 84]。CYP3A4 酶抑制剂如大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药物、钙离子拮抗剂、中成药[如五味子制剂(如五酯胶囊)、柴胡制剂、丹参酮胶囊、合心爽等]可增加 CNI 的血药浓度及肾毒性的风险,Tac 治疗时应避免同时使用 CYP3A4 酶抑制剂^[85]。

(3) 激素联合 IV-CYC 方案

激素联合 IV-CYC 方案是最早用于治疗 LN 的二联免疫抑制治疗方案,是 LN 常用的标准治疗方案之一,该方案的临床应用显著提高了患者的存活率和肾脏预后。2020 年一项荟萃分析纳入 18 项研究,共 1 989 例 III~V 型 LN 患者,结果显示对亚洲 LN 或基线尿蛋白低于 4 g/d 的患者,IV-CYC 方案的疗效优于 MMF 方案($SMD=0.30$)^[86]。ALMS 研究中 IV-CYC 方案组的 185 例 LN 患者中有 98 例(53.0%)



获得缓解,缓解率与MMF方案组无显著差异,表明IV-CYC仍是LN有效的治疗方案^[67]。

国际上IV-CYC方案有大剂量IV-CYC即美国国立卫生研究院(NIH)-CYC方案(CYC 0.5~1.0 g/m²体表面积,静脉滴注,每个月1次,6个月后改为每3个月1次,疗程12个月)及小剂量IV-CYC即Euro-CYC方案(CYC每半个月0.5 g,静脉滴注,共6次)。小剂量IV-CYC治疗LN的研究主要来自白种人及轻中度LN,研究证实小剂量IV-CYC治疗LN的疗效与NIH-CYC方案相当,但不良事件的风险降低^[87]。我国的临床试验常采用大剂量IV-CYC方案^[68,84],缺乏小剂量IV-CYC方案的临床研究,近年有短间隔低剂量(SILD)-CYC方案(即400 mg/2周,静脉注射,6个月后改每个月1次,共6个月)的前瞻性研究^[88-89],发现采用SILD-CYC方案与大剂量IV-CYC方案的疗效相当[CRR率:28%(30/107)比32.7%(35/107),PRR率:51.4%(55/107)比45.8%(49/107)],不良反应包括月经紊乱、胃肠道反应、白细胞减少和感染的发生率显著降低。但小剂量-CYC方案和SILD-CYC方案研究纳入的患者病情相对较轻,对伴有严重肾功能不全,或伴严重肾外器官损伤的重症LN患者,仍应优先选择大剂量IV-CYC方案。

(4)激素联合MMF或IV-CYC和BEL方案

BEL是一种针对B细胞活化因子(BAFF)的人源化IgG2λ单克隆抗体。BAFF是B细胞成熟和增殖中必不可少的细胞因子,刺激自身抗体的产生,还增强B细胞呈递抗原的能力。BEL阻断BAFF可以减轻自身免疫反应,而不干扰宿主的固有防御^[90]。临床试验证明在激素和MMF或CYC-硫唑嘌呤(AZA)(小剂量IV-CYC治疗后口服AZA)SOC基础上联合BEL可进一步提高肾脏应答率,成为增生性LN有效的治疗新方案。BEL治疗LN的国际多中心RCT(BLISS-LN)纳入448例Ⅲ/Ⅳ型(伴或不伴V型)和V型LN患者,随机接受SOC联合BEL或安慰剂治疗。在第104周时,联合BEL组的主要疗效肾脏应答[PERR,定义为uPCR<0.7 g/g,eGFR下降不超过基线的20%或eGFR至少≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,且未接受补救治疗](43%比32%; $P=0.03$)和CRR[定义为uPCR<0.5 g/g,eGFR下降不超过基线的10%或≥90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,并且未接受补救治疗](30%比20%, $P=0.02$)均显著高于安慰剂组^[50]。BLISS-LN东亚人群研究纳入了142例来自我国及韩国的LN患者,显示相对于BLISS-LN整体

研究人群,SOC联合BEL对东亚LN患者能获得更高的治疗应答率。在第104周时,PERR率和CRR率分别为53%和35%,而整体人群分别为43%和30%。联合BEL治疗还降低了肾脏相关事件或死亡风险^[49]。BLISS-LN研究的事后分析发现联合BEL治疗对新诊断或复发的LN均能提高疗效,SOC联合BEL治疗获得的PERR在新发(46.6%比37.2%)和复发(36.0%比22.7%)LN患者中均高于安慰剂^[91]。2023年一项荟萃分析($n=666$)显示与单用SOC比较,SOC联合BEL方案治疗显著提高肾脏应答率($P<0.001$)和CRR率($P<0.001$),而且联合BEL方案的严重治疗相关不良事件发生率更低,激素用量更少^[92]。

实践建议4:对表现为肾病综合征且肾功能受损不严重($\text{SCr} \leq 3 \text{ mg/dl}$)的患者优先选择多靶点方案。

Ⅲ/Ⅳ型伴V型LN患者通常表现为肾病综合征,IV-CYC或MMF方案治疗的缓解率低^[67]。对我国多靶点研究的亚组分析发现,多靶点方案治疗Ⅳ+V型的CRR率显著高于IV-CYC方案(45%比27%, $P=0.05$)^[68]。一项纳入8项临床试验共801例LN的荟萃分析也证实,多靶点方案诱导治疗不仅获得的CRR显著优于IV-CYC方案($RR=1.94$, $P<0.000\ 01$),而且亚组分析发现,与IV-CYC方案相比,多靶点方案治疗Ⅳ+V型($RR=2.29$, $P=0.000\ 4$)和Ⅳ型($RR=1.52$, $P=0.01$)LN在获得CRR上更具优势^[79]。多靶点方案研究中纳入的LN患者基线 $\text{SCr} \leq 3 \text{ mg/dl}$,激素+MMF+VCS方案研究(AURORA1)中纳入LN患者的 $\text{eGFR} \geq 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。因此,对伴有严重肾功能受损的LN患者,使用含Tac等CNIs的免疫抑制方案需慎重,权衡利弊。

实践建议5:对存在肾功能衰竭进展高风险的患者建议选择IV-CYC或MMF治疗

肾组织有新月体或襻坏死,伴eGFR明显下降的重症LN患者预后差。对ALMS试验中基线 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的严重LN的亚组分析及系统评价均发现MMF与IV-CYC诱导重症LN缓解的疗效相当,但长期结局提示NIH-CYC方案可更好地保护肾功能,且复发较少;而MMF方案复发和进展为ESKD的风险较高^[69-70]。

对新月体型LN,IV-CYC和MMF两种治疗方案研究的数据有限。一项回顾性对照研究纳入52例新月体≥50%的Ⅳ型LN患者,结果显示12个月时,



MMF 组和 IV-CYC 组的总缓解率无明显差异(分别为 73.1% 和 69.6%),但与 IV-CYC 组比较,MMF 组的 CRR 率高(53.8% 比 26.1%),复发率(10.5% 比 43.8%)和感染发生率低^[93]。一项前瞻性开放研究纳入 20 例 IV 型 LN 伴非炎症坏死性肾血管病变,其中 9 例接受 MMF 治疗,11 例接受 IV-CYC 治疗。MMF 组和 IV-CYC 组的总缓解率无明显差异(66.6% 比 27.2%, $P=0.17$),MMF 组不良事件发生率低于 IV-CYC 组($P=0.028$)^[94]。

实践建议 6: 对免疫学高度活动的 III/IV 型(伴或不伴 V 型)患者,建议选择 MMF 联合 BEL 作为初始诱导方案。

BLISS-LN 研究显示,相较于安慰剂,SOC 联合 BEL 治疗组患者的抗双链 DNA(ds-DNA)和抗 C1q 抗体水平下降更显著,补体 C3 和 C4 水平升高更显著,恢复正常水平的比例更高。根据 IgG 血清浓度将自身抗体浓度标准化以校正蛋白尿相关效应后,第 104 周时,BEL 组和安慰剂组的抗 ds-DNA/IgG 比值分别降低了 58% 和 20%,抗 C1q 标准化浓度也观察到类似的降低^[50]。BLISS-LN 东亚人群亚组分析结果也显示对抗 ds-DNA、抗 C1q 阳性或低补体血症的 LN 患者,SOC 联合 BEL 组患者抗 ds-DNA 和抗 C1q 下降及补体升高的程度较 SOC 联合安慰剂组更显著^[49]。一项真实世界研究观察了 224 例 LN,结果显示 SOC 联合 BEL 较单用 SOC 在改善疾病活动性指标(如血清白蛋白和补体水平)、降低 B 细胞计数和免疫球蛋白水平及更早达到首次肾脏治疗反应等方面更显著^[95]。一项荟萃分析($n=666$)结果也显示与单用 SOC 治疗相比,SOC 联合 BEL 方案治疗的抗 ds-DNA 转阴率更高,补体 C3 和 C4 水平恢复正常的比例更高^[92]。合并 BLISS-52 和 BLISS-76 两项 RCT 研究的事后分析表明,与 SOC 治疗相比,疾病活动度高(SELISA-SLEDAI ≥ 10)、低补体血症、抗 ds-DNA 阳性和(或)在基线使用泼尼松的 SLE 患者采用 SOC 联合 BEL 治疗最有可能获得治疗应答^[96]。对基线 uPCR <3 g/g 的增生性 LN,SOC 联合 BEL 治疗能获得更高的 PERR($OR=2.44$)和 CRR($OR=1.20$),但对 uPCR ≥ 3 g/g 的患者,SOC 联合 BEL 治疗的 PERR 和 CRR 与安慰剂组比较获益不明显。对 V 型 LN,未观察到 SOC 联合 BEL 治疗额外获益^[97]。

此外,在 BLISS-LN 研究中,对总体人群及东亚人群的分析显示 MMF 联合 BEL 的治疗反应优于 IV-CYC 联合 BEL。MMF 联合 BEL 方案治疗获得的

PERR 率(46.3% 比 33.9%)和 CRR 率(34.1% 比 18.6%)均高于 IV-CYC 联合 BEL 方案^[50]。BLISS-LN 东亚人群研究也显示 MMF 联合 BEL 方案获得的 PERR($OR=2.19$)和 CRR($OR=2.24$)均优于安慰剂组,而 IV-CYC 联合 BEL 方案治疗获得的 PERR($OR=1.03$)和 CRR($OR=0.64$)较安慰剂组无明显差异^[49]。基于以上循证证据,本指南建议对免疫学高度活动,尤其是 uPCR <3 g/g 的 III/IV 型患者,优先选择 MMF 联合 BEL 方案作为诱导治疗方案。

研究显示,BEL 在 400 余例 LN 患者(中国 LN 患者约 100 例)联合治疗 2.5 年及 2 800 余例 SLE 患者(中国 SLE 患者 >500 例)最长 13 年治疗中(中国 SLE 患者最长治疗 6 年)安全性与标准治疗相当,且随着治疗时间延长,不良事件年发生率保持稳定或呈下降趋势,但仍需关注 BEL 更长期的安全性^[98-103]。

实践建议 7: 对有生育计划的患者,诱导治疗避免使用影响生育能力的免疫抑制剂。

LN 高发于育龄期女性,应重视患者生育功能的保护,在初始治疗时要尽可能避免使用影响生育的免疫抑制药物,尤其 CYC 和雷公藤制剂的高剂量暴露。一项系统评价和荟萃分析纳入 46 项研究,共 4 704 例 SLE 患者[年龄(31.5 ± 3.7)岁],结果显示 CYC 治疗及其累积剂量是影响生育的相关因素。发生卵巢早衰患者的 CYC 累积剂量显著高于无卵巢早衰患者,CYC 累积剂量 >10 g 是卵巢早衰的独立危险因素($HR=17.0$, $P=0.01$)^[104]。我国一项研究纳入 121 例 SLE 患者,54 例使用 CYC,67 例未使用 CYC,发现使用 CYC 的患者卵巢功能受损,且与 CYC 累积剂量相关^[105]。儿童患者如暴露于 CYC,导致生育功能障碍的风险更高,暴露剂量越大,不孕风险越高^[106]。男性患者接受 CYC 治疗也可导致无精或少精症^[107]。雷公藤制剂可导致闭经,卵巢功能损害^[108]。

接受 MMF 治疗患者月经异常的风险低^[86]。一项系统评价及荟萃分析纳入 24 项研究,结果显示 Tac 和 MMF 较 CYC 闭经或卵巢衰竭的发生率更低^[109]。另一项网状荟萃分析显示,与 IV-CYC 方案比较,MMF+CNI($OR=0.25$)、CNI($OR=0.31$)、AZA($OR=0.44$)和 MMF($OR=0.71$)方案发生卵巢衰竭的风险更低,口服 CYC 方案发生卵巢衰竭的风险最高($OR=7.79$)^[73]。但有研究发现,对于男性器官移植患者,Tac 可减少精子数量并降低其生育能力^[110]。目前尚无证据显示生物制剂影响生育能



力。2024 年一项研究显示泰它西普或 RTX 对育龄期 SLE 患者卵巢功能无影响^[111], BEL 或 VCS 对卵巢功能的影响尚不明确。

3. III/IV 型, 伴或不伴 V 型 LN 的维持治疗

推荐意见 9: III 型/IV 型 (伴或不伴 V 型) LN 诱导治疗获得肾脏缓解后推荐 MMF 维持。(1B)

高达 50% 的局灶性或弥漫性 LN 患者会在免疫抑制治疗减量或停药后复发, 因此在诱导治疗获得缓解后需要继续免疫抑制维持治疗。在 MMF 应用于 LN 治疗前, AZA 是最常用于维持治疗的免疫抑制剂, 但 AZA 维持治疗的复发率和不良反应发生率高。与 AZA 相比, MMF 维持可降低 LN 复发风险和不良事件的发生率。无论 MMF 诱导, 还是 IV-CYC 诱导后均推荐 MMF 维持方案。

ALMS 维持期研究中 227 例经 MMF 或 IV-CYC 方案诱导 6 个月获得治疗反应的患者被随机分配至 MMF 组 ($n=116$) 和 AZA 组 ($n=111$), 两组使用相同的激素治疗方案。结果显示, MMF 组患者在主要终点到治疗失败的时间 ($HR=0.44, P=0.003$), 以及到肾脏复发的时间和补救治疗的时间等指标均优于 AZA 组, MMF 组治疗失败率低于 AZA 组 [$16.4\% (19/116)$ 比 $32.4\% (36/111)$], 两组严重不良事件发生率无明显差异 (23.5% 比 33.3%), 但 MMF 组因不良事件停药率显著低于 AZA 组 (25.2% 比 $39.6\%, P=0.02$)。因此, 对诱导治疗反应良好的 LN 患者, MMF 在维持肾脏缓解和预防复发方面均优于 AZA^[112]。一项研究总结了 23 项荟萃及网状荟萃分析, 结果显示, 与 AZA 相比, 激素联合 MMF 方案维持治疗可以降低 LN 的复发、死亡、感染和进展为 ESKD 的风险^[113]。在一项纳入 53 项 RCT 研究的网状荟萃分析中, 共纳入 4 222 例增生性 LN, 维持治疗时间 25 个月 (IQR 12~48 个月), 结果显示在预防 LN 复发方面, MMF 优于 AZA, 而 CNIs 与 MMF 无显著差异, 且未显著优于 AZA。可见 MMF 是目前 LN 维持治疗最有效且安全的免疫抑制剂^[73]。

推荐意见 10: 采用 MMF 联合 Tac (多靶点方案), 或 MMF 联合 BEL 诱导获得缓解者, 应继续原方案维持; 使用 IV-CYC 联合 BEL 方案诱导获得缓解后使用 MMF 联合 BEL 方案维持治疗。(1B)

多靶点 RCT 研究中对多靶点诱导-多靶点维持与 IV-CYC 诱导-AZA 维持治疗 LN 的疗效进行了比较。治疗 24 个月, 多靶点与 AZA 维持治疗的肾脏复发率无显著差异 (5.47% 比 $7.62\%, P=0.74$), 但多靶点维持治疗的不良事件发生率 (16.4% 比 44.4% ,

$P<0.01$) 及退出治疗的比例 (1.7% 比 $8.9\%, P=0.02$) 均显著低于 AZA。两组患者的 SCr 和 eGFR 水平保持稳定^[114]。

BLISS-LN 28 周开放标签研究纳入了 257 例 LN, 从开放标签基线到延长治疗研究第 28 周, 联合 BEL 治疗持续维持的 PERR 和 CRR 比例均升高, 且未出现新的安全性事件^[98]。意大利 BEL 治疗 LN 真实世界研究 (BeRLiSS) 中, 91 例 LN 患者中位随访 22.0 (12.0~36.0) 个月, 64 例 (70.3%) 达到 PERR。在治疗 6 个月时达到 PERR 的患者中, 86.7% 的患者在整个随访期间保持持续缓解^[115]。纳入两项 RCT ($n=489$) 的系统评价和荟萃分析评估了 SOC (MMF、IV-CYC 或 RTX) 联合 BEL 在维持治疗中的作用, 结果显示 SOC 联合 BEL 组获得 CRR 的概率是单用 SOC 组的 1.71 倍, 治疗无反应率降低了 34% 。两组治疗相关不良事件发生率无明显差别。因此, SOC 联合 BEL 有助于 LN 患者的持续肾脏缓解, 且不增加不良反应^[116]。BLISS-LN 事后分析显示 BEL 组 194 例患者中的 28 例 (14.4%), 安慰剂组 196 例中的 51 例 (26.0%) 分别出现了至少 1 次 LN 复发。与单用 SOC 相比, SOC 联合 BEL 治疗显著降低了 LN 的复发风险 ($HR=0.45$) 及 eGFR 持续下降 30% 或 40% 的风险, 并减缓了 eGFR 的年降幅。因此, SOC 联合 BEL 可降低 LN 复发和 eGFR 下降的风险。此外, 与 CYC-AZA 联合 BEL 相比, MMF+BEL 诱导并维持治疗的方案在降低肾脏相关事件或死亡风险、延长首次肾病复发时间、降低 eGFR 的年下降率和降低 uPCR 方面都有更好的获益^[97]。

日本一项回顾性观察性研究比较了 SOC+BEL 与 SOC 维持治疗 SLE 的疗效。纳入的患者均处于小剂量激素 (泼尼松 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 维持和 SELENA-SLEDAI 评分 <10 状态。基于倾向性评分的逆概率加权处理 (IPTW) 后 SOC 联合 BEL 组患者 110 例 (LN 占 47%), SOC 组 95 例 (LN 占 47.1%)。在随访 52 周时, SOC 联合 BEL 组 SLE 复发率 (6.4% 比 $16.8\%, P=0.001$)、LN 复发率 (2.5% 比 $10.5\%, P=0.014$) 和 SDI ($P<0.001$) 均显著低于 SOC 组, 激素减量并在 26 周内停用激素的比例 (21% 比 $2.9\%, P<0.001$) 也显著高于 SOC 组, 且停用激素后无患者复发。以上结果表明 SLE 和 LN 维持期使用 MMF 联合 BEL 方案能显著降低疾病复发率, 并有助于实现激素减停^[117]。

实践建议 8: 若无法使用 MMF, 可选择 AZA、Tac 或来氟米特 (LFM) 维持。



目前的证据均支持 MMF 用于维持治疗优于 AZA,但当患者无法耐受或无法获得 MMF,可用 AZA 或 Tac 代替 MMF 维持。2024 年一项纳入 10 项 RCT($n=884$)的荟萃分析显示,Tac 和 MMF 较 AZA 维持治疗 LN 的复发风险均更低,基于 SUCRA,MMF 降低复发风险最优,其次是 Tac 和 AZA。白细胞减少发生率 Tac 和 MMF 均显著低于 AZA。因此,在无法使用 MMF 或 AZA 时,Tac 可替代 MMF 或 AZA 用于 LN 维持治疗^[118]。但长期使用 Tac 需考虑个体化的风险(尤其肾毒性)与潜在的益处,应动态监测 eGFR 的变化,并减少药物暴露(监测血药浓度)。

LFM 是一种前体药物,其代谢产物可抑制嘧啶核苷酸的生物合成。国内一项多中心前瞻性开放标签研究纳入 270 例激素联合 IV-CYC 诱导治疗缓解的 LN,随机接受激素联合 LFM(20 mg/d)或 AZA(目标剂量 100 mg/d)维持治疗。36 个月时 LFM 与 AZA 维持治疗的复发率无明显差异(15.7% 比 17.8%),两组的不良事件发生率也无明显差异^[119]。因此,对无法使用 MMF、AZA 或 Tac 维持的患者,LFM 可作为一种替代选择。

4. V 型 LN 的治疗

实践建议 9: 根据患者基线尿蛋白水平制定 V 型 LN 患者分层诱导治疗方案:(1)蛋白尿 <1.0 g/24 h:建议根据 SLE 肾外表现,使用激素、HCQ 和一般性肾脏保护措施[如肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)、控制血压],动态观察尿蛋白变化;如治疗过程中肾损伤加重(如尿蛋白增加或肾功能减退),应启用免疫抑制治疗;(2)蛋白尿 1.0~3.5 g/24 h:建议使用激素联合一种其他免疫抑制剂(MMF、CNIs、IV-CYC);(3)蛋白尿 >3.5 g/24 h 或表现为肾病综合征:建议优先选择激素联合 MMF 和 Tac(多靶点方案),或初始治疗采用激素联合一种其他免疫抑制剂(如 CNIs、MMF 或 IV-CYC);如治疗反应不理想可切换为多靶点方案,或联合 RTX。

V 型 LN 也称膜性 LN,常表现为肾病综合征;光镜和免疫荧光或电镜检查显示弥漫或节段上皮侧免疫沉积物,伴或不伴系膜病变。作为一种比例相对较低的 LN 类型,目前治疗的循证证据有限,最佳治疗方法尚未确定^[120]。多个指南均建议对 V 型 LN 初始治疗根据蛋白尿的严重程度进行分层治疗^[1, 9, 121]。

对于蛋白尿 <1 g/24 h 者,通常预后良好,不需要针对肾脏进行特定的免疫抑制治疗,建议根据肾

外表现,使用一般性措施保护肾脏,包括使用 RAASi,并监测尿蛋白水平。持续大量蛋白尿是 V 型 LN 发生 ESKD、心血管疾病和血栓事件的高危因素,需要使用免疫抑制剂治疗控制蛋白尿^[122]。对于蛋白尿 1.0~3.5 g/24 h 者,建议使用激素联合一种免疫抑制剂治疗;蛋白尿 >3.5 g/24 h 者,建议优选激素联合 MMF 和 Tac 方案。

一项纳入 42 例膜性 LN 治疗的 RCT 研究显示,激素联合 CsA 或 IV-CYC 方案诱导治疗 12 个月的缓解率分别为 60% 和 83%,均高于单独使用激素者(缓解率仅为 27%),提示激素联合免疫抑制剂较单用激素治疗更有效^[123]。纳入 2 项 RCT,共 84 例 V 型 LN 患者的汇总分析显示,MMF 与 IV-CYC 诱导治疗方案在改善蛋白尿和稳定血清 SCr 方面同样安全有效,这一结论在针对肾病范围蛋白尿患者的亚组分析中亦得到验证^[124]。对多靶点 RCT 研究中的亚组分析发现,多靶点方案治疗 V 型 LN 的 CRR 率(33% 比 8%, $P=0.01$)显著高于 IV-CYC 方案,而不良反应发生率与对照组无明显差异^[68]。

RTX 是难治性 V 型 LN 可选择的治疗。2017 年一项回顾性研究纳入了来自 27 个法国医疗中心、10 年间经肾活检确诊的 15 例 V 型 LN,uPCR ≥ 2 g/g,采用小剂量激素(≤ 20 mg/d)和 HCQ 联合 RTX 治疗(9 例接受 RTX 1 g $\times 2$ 次,6 例接受 RTX 每周 375 mg/m² $\times 4$ 周)。结果显示 13 例(87%)达到缓解,其中 8 例 CRR,中位缓解时间为 5 个月。所有患者的肾功能保持稳定,未发生严重不良事件,但 3 例患者分别在随访 12、29 和 34 个月时蛋白尿复发^[125],提示 RTX 是 V 型 LN 的有效治疗方法,但需要 RTX 或其他免疫抑制剂的维持。

实践建议 10: V 型 LN 可采用 MMF、CNIs、MMF+CNIs 或 AZA 维持。

目前缺乏 V 型 LN 维持治疗的循证证据。一些研究中包含小样本的 V 型 LN,涉及的维持期方案包括 MMF、CNIs(包括 Tac 和 CsA)、MMF+CNIs 或 AZA,但均未对 V 型 LN 进行亚组分析^[98, 112, 114]。基于这些治疗方案对总体 LN 患者维持治疗有效,建议 V 型 LN 在维持期可延续诱导期有效的治疗方案。对 IV-CYC 诱导获得缓解的患者应切换为 MMF 维持。

(四)特殊类型 LN 的治疗

实践建议 11: 狼疮性细胞病的诱导治疗可考虑单用激素,或激素联合 MMF 或 Tac;维持方案采用低剂量激素联合 MMF 或 Tac,反复复发者建议联合 RTX。



狼疮足细胞病,或足细胞病型 LN,是 SLE 通过非免疫复合物沉积途径介导,以足细胞广泛损伤为特征的一类与 SLE 相关的肾小球疾病。患者临床表现为肾病综合征,形态学特征为足细胞广泛足突融合,系膜区无或仅少量免疫沉积物,无内皮下或上皮侧电子致密物沉积^[126]。狼疮足细胞病患者对激素治疗敏感,虽然缺乏 RCT 研究,但观察数据显示,超过 90% 接受激素单药治疗的患者在中位治疗时间 4 周内实现 CRR^[32, 126-127]。肾小球病变轻微或系膜增生的狼疮足细胞病,激素单药与激素联合 MMF 或 Tac 治疗获得的缓解率相似,但局灶节段性肾小球硬化(FSGS)的患者需要激素联合其他免疫抑制剂治疗以提高缓解率^[1]。狼疮足细胞患者获得缓解后的复发率高,维持期使用低剂量激素联合 MMF 或 Tac 等免疫抑制剂可降低肾脏复发率^[126-127]。对反复复发患者考虑联合 CD20 单抗^[1, 128]。

推荐意见 11: LN 伴 TMA 提示肾脏预后不良,应根据 TMA 的病因采用大剂量激素联合血浆置换、RTX,或补体抑制剂。(1C)

在 3.5%~24.3% 的 LN 肾活检标本中发现肾脏 TMA,主要见于增生性和混合型 LN,少数 SLE 患者的肾脏损伤可仅有肾脏 TMA,不伴免疫复合物性 LN 或仅有系膜增生性 LN^[129]。LN 伴 TMA 可造成严重肾脏或伴其他器官(包括心脏、肺动脉、中枢神经系统等)损伤,是影响肾脏预后和患者生存的主要危险因素^[129-130]。SLE 相关 TMA 的发病机制不明,存在多种病因,包括:(1)血管性血友病因子裂解蛋白酶 13(ADAMTS13)活性缺乏(ADAMTS13 基因缺陷或其抑制物)导致的血栓性血小板减少性紫癜(TTP);(2)补体基因缺陷或补体因子的自身抗体(如抗 H 因子抗体)介导的 TMA[补体介导的 TMA(CM-TMA)或非典型溶血尿毒综合征(aHUS)];(3)抗磷脂抗体(aPLs)综合征(APS)相关 TMA 等^[1, 9, 131]。SLE 患者可能存在 TMA 相关的基因缺陷,在疾病活动或受到感染、药物等诱因刺激时,可能诱发 TMA 的发作。

LN 伴肾脏 TMA 需要临床早期识别,在病因未明前,对存在严重器官损伤的患者通常先行激素联合血浆置换(PE)和(或)CYC 等免疫抑制治疗。病因明确后,根据不同病因调整治疗(图 2)。

1. SLE 相关 TTP: SLE 合并 TTP 的患者如果治疗不及时病死率可高达 90%,自 PE 技术被广泛应用以来,患者生存率已提高至 80%~90%。SLE 相关 TTP 患者的治疗可参见 TTP 相关指南^[132-133],应尽

早启动 PE 及大剂量激素或联合 RTX 和(或)卡帕珠单抗治疗。Li 等^[134]报道了 25 例 SLE 合并 TTP 的患者资料,其中 13 例患者接受了激素联合免疫抑制剂治疗,10 例患者接受了激素和免疫抑制剂联合 PE 治疗,除 1 例患者因肺部感染死亡外,其他患者病情缓解。此外,有研究表明,RTX 可以抑制 ADAMTS13 抑制物产生,改善 TTP 患者的临床预后^[135]。

2. CM-TMA: 补体抑制剂如依库珠单抗(ECU)是 CM-TMA 患者最佳的治疗选择,尤其在激素、PE 和免疫抑制剂治疗应答不理想的情况下应及时使用 ECU。

2017 年一篇病例报告及系统评价结果显示,20 例 SLE 伴 TMA 的患者使用 ECU 治疗后,肾病恢复率为 85%^[136]。另一项回顾性研究报道了 29 例接受 ECU 治疗的继发性 aHUS 患者(包括 3 例 SLE)资料,主要结局为 TMA 消退;结果显示,20 例患者的 TMA 快速缓解,其中 15 例在最后一次随访时血清 SCr 降低 $\geq 50\%$ ^[137]。一项 ECU 治疗 SLE 相关 TMA 的系统评价结果显示,93% 的患者对 ECU 治疗反应良好,其中 46% 的患者在中位随访 7 个月期间成功停止治疗且症状未复发,提示 ECU 可有效治疗 LN 合并 CM-TMA^[138]。此外,ECU 对有补体因子 CFHR1-CFHR3 基因杂合缺失的 SLE 相关 TMA 也具有疗效^[136]。

ECU 治疗 SLE 相关 TMA 的最佳剂量和疗程仍未确定,应根据病因、是否有基因缺陷或相关自身抗体[如补体因子 H(CFH)抗体]、治疗反应等情况个体化应用。国内有研究采用“小剂量、短疗程”的 ECU 治疗方案,发现能够有效改善患者的肾功能^[139],但尚需更多研究的支持。

3. APS: 约 30% 的 SLE 患者 aPLs 阳性。aPLs 与静脉和(或)动脉血栓、微血管病变、血小板减少、不良妊娠结局和中枢神经系统损伤有关。对 APS 相关或 aPLs 阳性 TMA,尤其是灾难性 APS(CAPS)患者应进行抗凝治疗,难治性病例也可考虑联合 ECU。

在 2019 年的一项多中心队列研究中,纳入 97 例 LN 伴 TMA 患者,发现 61 例(62.9%)aPLs 阳性,38.1% 狼疮抗凝物阳性,13.4% 有明确 APS。在进行 12 个月免疫抑制治疗后,CRR 率和 PRR 率分别为 38.1% 和 22.6%。在 61 例 aPLs 阳性患者中,37 例接受了华法林和(或)肝素抗凝治疗。与未接受抗凝治疗的患者相比,接受抗凝治疗患者的 CRR



率显著较高(59.5%比30.8%),PRR率分别为18.9%和26.9%。多因素分析显示,急性TMA病变及使用华法林/肝素抗凝治疗与临床缓解显著相关($OR=2.1, P=0.046$)^[140]。另一项研究报道了ECU治疗9例SLE和(或)APS伴TMA患者的疗效,结果显示接受ECU治疗4周后半数患者的肾功能改善 $\geq 25\%$,其中3例需肾脏替代治疗的患者中2例停止了透析^[141]。

对APS相关肾血管血栓的抗凝治疗参见相关指南^[141]。

(五)LN伴狼疮危象的治疗

实践建议 12:狼疮危象指SLE活动导致器官功能衰竭或危及生命的疾病状态,需要早期识别,多学科协作紧急处理。

活动性LN患者常伴有SLE相关的其他器官损伤,严重者导致器官功能衰竭,甚至危及生命,称为“organ-threatening or life-threatening disease”^[3, 10],国内多使用“狼疮危象(lupus crisis)”^[3, 10]。本指南所指“狼疮危象”是指SLE患者因免疫系统过度激活导致1个或多个器官(包括肾脏、中枢神经系统、血液系统、心脏、肺、肠道等)功能衰竭或危及生命的危重病情^[1, 142-143],需要及早识别,多学科协作紧急干预,降低病死率及慢性器官功能障碍。LN患者合并严重心脏损伤伴心功能不全(心肾综合征)或伴有狼疮肠炎时加重肾损伤,增加肾脏不良结局风险^[144-145]。对我国多中心SLE队列(10个中心,29 510例住院患者)中360例死亡患者的死因分析发现,除感染是最常见的死因外,疾病活动导致的

严重器官损伤[包括严重神经精神狼疮(NPSLE)、严重LN、血液系统疾病、狼疮性肺炎等]是第二大死亡原因^[146]。

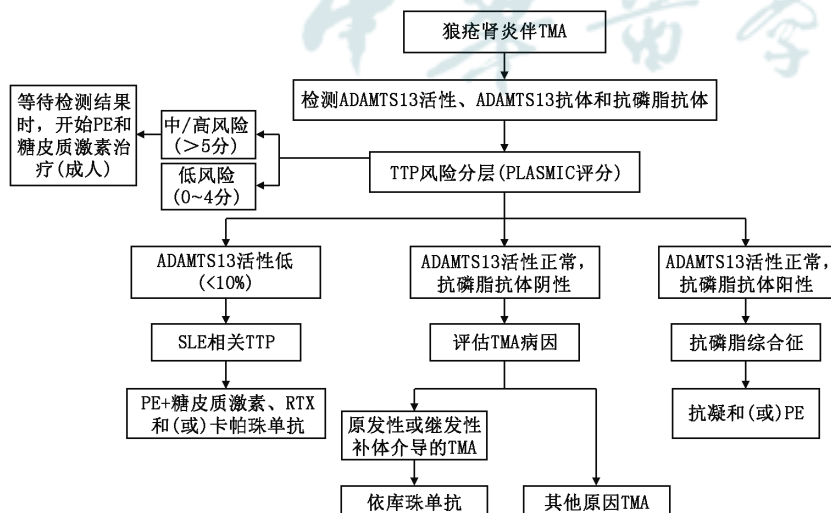
推荐意见 12:LN伴狼疮危象时,应使用大剂量激素静脉冲击联合IV-CYC、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、PE/免疫吸附等治疗,并加强器官功能支持和积极对症治疗;难治性病例考虑联合RTX。(1C)

LN合并狼疮危象时通常采用大剂量激素静脉冲击治疗(甲泼尼龙250~1 000 mg/d,静脉滴注,3~5 d)联合IV-CYC,可使疾病活动得到快速控制,有效改善受累脏器的功能^[11, 147-148]。控制狼疮危象的IV-CYC首选NIH-CYC方案,也有学者认为可用小剂量Euro-CYC方案^[149]。治疗性PE或免疫吸附通过快速去除循环中的致病性自身抗体和免疫复合物,减少细胞因子的产生,抑制免疫炎症风暴,从而减轻组织损伤,是治疗狼疮危象的良好选择,尤其用于合并严重弥漫性肺泡出血综合征(DAH)、NPSLE、巨噬细胞活化综合征(MAS)、CAPS或伴TMA的重症LN^[150-152]。

IVIG可以中和致病性自身抗体,抑制1型干扰素($IFN\alpha$)介导的信号传导,进而抑制B细胞的活化,已被用于对激素和IV-CYC治疗反应不佳的严重NPSLE、免疫性血小板减少症(ITP)或自身免疫性溶血性贫血(AIHA)等难治性患者的救治^[10, 149]。对难治性自身免疫性血细胞减少(包括ITP、AIHA、MAS)的患者可考虑联合RTX^[153-155]。有研究显示RTX治疗SLE合并ITP的缓解率可达87.8%^[156],低剂量RTX(每周100 mg静脉滴注,共4次)治疗SLE合并重度难治性血小板减少症的缓解率也达80%^[157]。

对病死率高达50%~70%的CAPS(指APS患者在1周内出现3个或3个以上器官的血栓形成,造成脑、肾、肝或心脏等多脏器功能衰竭)^[158-159],相关管理指南或共识建议将大剂量激素、肝素和PE或IVIG的联合治疗作为CAPS患者的一线治疗,同时治疗CAPS的诱发因素(如感染、坏疽或恶性肿瘤)。对于难治性CAPS,可考虑使用B细胞耗竭疗法(如RTX)或ECU治疗^[160-161]。

狼疮危象的处理除了上述免疫抑制和抗炎治疗外,需要多学科协作,加强器官功能支持治疗,如肾脏



注:TMA为血栓性微血管病;TTP为血栓性血小板减少性紫癜;SLE为系统性红斑狼疮;PE为血浆置换;RTX为利妥昔单抗

图2 狼疮肾炎伴TMA的诊疗路径^[9]



替代治疗、抗癫痫、纠正心力衰竭、呼吸支持、营养治疗、输注血浆等,同时根据患者的病情特点给予镇静、抗凝或抗血栓、预防性抗感染、防治消化道出血等对症治疗,帮助患者度过危险期,降低患者的病死率。

(六)治疗反应评估及难治性 LN 的治疗

1. 治疗反应的评估

实践建议 13:在启动诱导治疗后每个月对 LN 患者的治疗反应进行评估,达到肾脏缓解后根据患者的个体情况每 3~4 个月进行一次评估。

评估 LN 患者的治疗反应是疾病管理的一项重要工作^[1, 9-10]。由于基线临床、肾组织学特征和免疫标志物不能很好地预测肾脏的治疗反应和远期肾功能;同时, LN 是一种高度异质性疾病,不同个体对治疗的应答存在很大差异,需要在治疗过程中根据尿蛋白和肾功能指标的变化进行动态评估。因此,在诱导治疗开始即应定期评估患者对治疗的反应^[9, 131],判断可能的应答轨迹和获得肾脏缓解的概率^[162]。结合临床实际,本指南建议在启动诱导治疗后 6~12 个月内每个月评估治疗反应,获得良好治疗反应后可根据患者的个体情况每 3~4 个月评估一次。

有效的免疫抑制治疗减轻肾组织活动性病变,带来蛋白尿下降和肾功能稳定或改善,并在一定的治疗时间达到 CRR、PRR 或 PERR^[50],药物临床试验常将获得 CRR 或 PERR 标准的受试者比例作为主要疗效指标。但评估肾脏治疗反应的标准和时间国际上并不统一,不同临床试验采用不同的评估标准(附表 6,请扫描文章首页二维码查看)^[9, 50, 67-68, 81, 131, 163]。

我国国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)2023 年制定的《狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则》以 CRR 率作为主要疗效指标,PRR 率作为次要疗效指标^[164]。CRR 需同时满足以下两个条件:(1)尿蛋白定量 $<0.5 \text{ g/24 h}$ 或 $\text{uPCR} < 0.5 \text{ g/g}$;(2) eGFR 较基线值降低 $\leq 10\% \sim 15\%$ 或 $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。同时满足以下两个条件视为 PRR:(1)尿蛋白定量较基线降低 $\geq 50\%$ 且 $< 3.5 \text{ g/24 h}$, 或 uPCR 较基线降低 $\geq 50\%$ 且 $< 3.0 \text{ g/g}$;(2) eGFR 较基线值降低 $\leq 10\% \sim 15\%$ 或 $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,并且明确评估 PRR 的最短用药时间为 3~6 个月,评估 CRR 的用药时间至少 1 年。

国际 LN 指南评估获得治疗反应的时间标准:

2024 KDIGO LN 临床实践指南提出治疗反应良好的 LN 患者应在接受治疗 6 个月内达到 PRR, 6~12 个月达到 CRR,但对治疗过程中肾脏指标持续改善的患者,允许其在 12~18 个月达到 CRR^[9]。EULAR/欧洲肾脏协会-欧洲透析与移植协会(ERA-EDTA) LN 指南提出治疗 3 和 6 个月尿蛋白下降的理想目标值分别为 $\geq 25\%$ 和 50% ,推荐第 12 个月时达到尿蛋白 $<0.5 \sim 0.7 \text{ g/d}$ 且 eGFR 正常或接近正常(eGFR 下降小于基线值的 10%)^[131]。本指南建议以上述标准评估 LN 患者对治疗的反应。

LN 是 SLE 多器官损伤的一部分,在评估肾脏治疗反应的同时应评估 SLE 的活动性和肾外器官损伤,应达到 LLDAS 和(或)疾病临床缓解(见推荐意见 5)。

2. 难治性 LN 的治疗

推荐意见 13:对治疗反应不理想的 LN 患者应分析其可能的原因;对难治性 LN,可选择 MMF 联合 Tac(多靶点方案)、激素联合 MMF 或激素联合 Tac、CD20 单抗等治疗方案。(2B)

鉴于没有可靠的数据来比较个体的应答轨迹,治疗反应不理想很难用统一的标准去评估,需要根据治疗后尿蛋白和肾功能的变化做出判断。根据现有的研究证据,接受初始治疗 3~6 个月达到 PRR、12 个月达到 CRR 或至少 $\text{uPCR} < 0.7 \text{ g/g}$ 且肾功能稳定被认为治疗反应良好^[9, 131],可以继续原治疗。如经过 3~4 周治疗肾脏损伤指标无任何改善甚至恶化,或者治疗 6~12 个月未达上述目标,应视为治疗反应不理想,需进一步鉴别造成治疗反应不理想的原因,包括:(1)患者的治疗依从性。研究显示, SLE 患者不坚持治疗的比例可达到 60% ^[165-167],自行停药或频繁换药是导致治疗反应不理想的重要原因。当怀疑或已验证患者存在依从性差的情况时,可调整给药方式,如从口服免疫抑制药转换为 IV-CYC,并加强患者的教育,提高其治疗依从性。(2)监测血药浓度或检查治疗记录。使用 MMF 或 CNIs(Tac、CsA)的患者可检测 MPA 或 CNIs 血药浓度,使用 CYC 的患者检查治疗记录等。药物浓度过低造成治疗反应不理想时,可通过增加药物剂量,或更换药物种类,或采取联合治疗方案,确保治疗的有效性。(3)其他原因造成的肾损伤。治疗过程中肾功能改善不理想甚至恶化,可能因肾血管血栓、药物(如 RAASi、CNIs、抗生素、质子泵抑制剂等)、心功能不全、肾灌注不足、感染等原因所致,需要加以鉴别并给予针对性的处理。(4)重复肾活检。



重复肾活检可以鉴别肾组织病变是活动还是慢性,是否合并其他肾脏病变(如 TMA 或药物相关肾损伤),是否发生病理转型等。

因此,难治性 LN 是指患者在接受标准免疫抑制治疗(足剂量、足疗程)后肾脏炎症性损伤持续存在而导致的反应不理想,由此增加肾脏纤维化和 ESKD 的风险,需要更换并加强免疫抑制治疗进行补救治疗。对肾组织慢性病变为主的 LN 伴 CKD (LN-CKD),应强化 CKD 的综合管理和治疗(见实践建议 17,推荐意见 15)^[4]。

难治性 LN 可选择的挽救治疗方案有 MMF+CNIs、激素+MMF 或激素+Tac、靶向 B 细胞的生物制剂(如 RTX)、细胞治疗[包括嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)、间充质干细胞等]、靶向浆细胞治疗(如 CD38 单抗)等,但相关研究均为小样本单臂治疗,缺乏循证证据。

当评估为活动性的难治性 LN 时,可切换为另一种推荐的免疫抑制治疗方案(图 1)。有研究对 CYC 诱导治疗不理想的患者更换为 Tac 后,患者尿蛋白明显减少,CRR 率增加^[168-169]。一项网状荟萃分析^[170]纳入了 19 项研究 1 127 例患者,评估多种免疫抑制剂治疗难治性 LN 的疗效。结果表明,与激素+CYC 相比,激素+MMF 方案显著提高了治疗反应率,且降低了感染风险。难治性 LN 更有效的治疗方法是采取多种免疫抑制剂的联合治疗。一项回顾性研究针对 26 例经 IV-CYC 或 MMF 治疗 12 个月未获得 CRR 或获得 CRR 后复发的难治性和复发性 LN 采用 MMF 联合 Tac 治疗。6 个月时,14 例患者获得良好的治疗反应;治疗 12 个月时,55.5% 患者出现治疗应答^[171]。在传统治疗基础上联用其他药物,如 RTX、LFM 或 Tac,其治疗反应率也高于传统治疗,以激素+CYC+Tac 方案的缓解率最高^[170]。

鉴于 B 淋巴细胞在 SLE 及其器官损伤发生中的核心地位,利用靶向 B 细胞的生物制剂治疗难治性 LN 受到广泛重视^[172]。RTX 是最早用于治疗难治性 LN 的生物制剂,尽管 RTX 治疗增生性 LN 的 III 期试验(LUNAR 研究)未能达到预设的主要终点^[173],但多项临床研究证明了 RTX 在治疗难治性 LN 的疗效并在临床广泛应用,国际指南也推荐 RTX 用于持续的疾病活动或对初始治疗反应不理想的难治性 LN。一项系统评价和荟萃分析评估 RTX 的治疗疗效,纳入了 31 项研究共 1 112 例患者(其中 22 项研究中 866 例为难治性 SLE,10 项研究中的 223 例为难治性 LN,1 项研究中 10 例为

NPSLE),结果显示,RTX 治疗难治性 LN 的总 CRR 率和 PRR 率分别为 51% 和 27%,RTX 显著降低了 SLEDAI 和英国狼疮评估组指数(BILAG)评分及激素的使用剂量^[174]。另一项研究探讨了低剂量 RTX 联合免疫抑制剂治疗难治和复发 LN 的疗效。结果显示,与标准剂量 RTX 相比,低剂量 RTX 联合免疫抑制剂治疗具有同样的高缓解率,持续 B 细胞耗竭显著降低复发风险^[175]。一项单中心、开放标签、回顾性研究探讨了 RTX-BEL 或泰它西普序贯治疗难治性 LN 的疗效,25 例患者在接受 RTX 治疗达到外周 B 细胞耗竭后再接受 BEL(18 例)或泰它西普(7 例),中位随访 19(13,29)个月,共 19 例(76%)获得 CRR。至末次随访,18 例(72%)患者泼尼松剂量 ≤ 5 mg/d,甚至完全停药^[176]。

与 RTX 相比,新一代人源化 CD20 单抗-奥妥珠单抗(Obinutuzumab),对 Fc 受体 III 型(Fc γ R III)有更强的亲和力和更强的清除 B 细胞的作用,在难治性 LN 的治疗上可能有更好的应用前景。奥妥珠单抗治疗增生性 LN 的 II 期临床试验(NOBILITY)显示,与安慰剂组相比,奥妥珠单抗联合 MMF 治疗 52、76 和 104 周的总体肾脏缓解率显著高于安慰剂组^[177]。奥妥珠单抗治疗 LN 的 III 期临床试验(REGENCY 研究)进一步证明了奥妥珠单抗对活动性 LN 的疗效^[163]。该研究纳入了 271 例 III/IV 型(伴或不伴 V 型)、未使用过或已经使用过免疫抑制剂的 LN 患者,随机分配至奥妥珠单抗或安慰剂组。结果显示,在 76 周时奥妥珠单抗组和安慰剂组的 CRR 率分别为 46.4% 和 33.1%($P=0.023$),两组达到 CRR 并且在 64~76 周泼尼松剂量在 7.5 mg/d 及以下的患者比例分别为 42.7% 和 30.9%($P=0.042$),尿蛋白反应(uPCR <0.8 g/g)率分别为 55.5% 和 41.9%($P=0.023$)。预设的亚组分析显示,对于入组时 IV 型合并 V 型 LN、基线 uPCR ≥ 3 g/g 或基线血清学活性较高的患者,奥妥珠单抗组的 CRR 率更高。

实践建议 14: 对难治性 LN 患者,可考虑细胞治疗(包括 CAR-T、间充质干细胞、自体造血干细胞)、靶向浆细胞(如 CD38 单抗)等治疗,并积极参加新药临床试验。

近年来采用靶向 CD19 的 CAR-T(CD19 CAR-T)治疗难治性 SLE 和 LN 取得了令人瞩目的成果,并且实现了无药长期缓解的目标^[178]。CD19 CAR-T 通过更强、更持久地清除 B 细胞,可快速达到血清学指标和疾病的持续缓解^[179]。2021 年,《新英格兰医学杂志》首次报道 1 例 20 岁女性 SLE 患



者,应用多种免疫抑制治疗仍无法控制 SLE 活动并导致多个器官严重损伤,应用 CD19 CAR-T 细胞治疗后病情得到迅速缓解^[180]。2022 年该团队再次通过 CAR-T 疗法治疗 5 例难治性 SLE,3 个月后所有患者均实现了 SLE 缓解,且在长达 17 个月的随访中无复发,均实现了无药缓解^[181]。2024 年又有研究报道了 CAR-T 疗法治疗 15 例自身免疫性疾病,其中 8 例严重 SLE 患者在治疗 3 个月后均达到完全缓解,并持续保持 SLEDAI=0^[178]。在我国, CAR-T 免疫细胞瑞基奥仑赛注射液获得临床试验默示许可,用于治疗中-重度难治性 SLE(NCT05765006)。在 2024 欧洲风湿病学大会(EULAR2024, POS0054)上公布了瑞基奥仑赛注射液在中国成人活动性 SLE 的最新临床数据,3 例活动性 SLE 受试者接受了单次 CAR-T 输注并完成至少 4 个月随访,3 例受试者均达到 SLE 应答指数-4(SRI-4),其中 2 例达到 LLDAS,未再使用激素及其他免疫抑制剂。随着 CAR-T 细胞工程技术的不断改进, CAR-T 细胞有望成为难治性 LN 有较好前景的治疗新方法。

自体造血干细胞移植(ASCT)也有用于治疗难治性 LN 的治疗。我国的一项回顾性研究纳入 2011—2015 年间接受 ASCT 治疗的 22 例难治性 LN 患者,其中 18 例患者 ASCT 治疗后获得 CRR,2 例患者并发严重感染导致死亡^[182]。ASCT 后的长期随访研究发现 LN 复发率高^[183]。由于 ASCT 治疗过程复杂、费用高、感染风险大,随着其他细胞治疗的临床应用,近年鲜有 ASCT 治疗难治性 LN 的报道。

间充质干细胞治疗难治性 LN 的研究主要见于国内^[184]。一项开放标签、单中心研究招募了 81 例难治性 LN 患者,单次静脉注射 1×10^6 个/kg 异基因骨髓来源($n=23$)或脐带来源间充质干细胞($n=58$),治疗后随访 12 个月期间,60.5%(49/81)的患者获得了肾脏缓解,BILAG 评分(1.09 ± 0.83 比 4.48 ± 2.60)和 SLEDAI 评分(5.48 ± 2.77 比 13.11 ± 4.20)较基线显著下降,eGFR 明显改善[(69.51 ± 27.93) 比 (58.55 ± 19.16) $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$],但随访中 22.4%(11/49)的患者 LN 复发^[185]。另外,脐带来源间充质干细胞治疗新发严重 LN 的 RCT 研究未能证实间充质干细胞的疗效^[186]。间充质干细胞治疗难治性 LN 的对照研究正在开展中(NCT06058078)。除间充质干细胞外,同种异体脂肪来源间充质干细胞(AD-MSCs)治疗难治性 LN 也开展了 I 期临床试验,该研究纳入了 9 例经标准治疗无效的难治性

LN 患者,输注 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 同种异体 AD-MSCs;治疗 3 个月时 3 例获得 CRR,4 例获得 PRR,但随着时间推移,肾脏缓解率有所下降^[187]。

针对浆细胞的治疗(如蛋白酶体抑制剂、CD38 单抗)可能成为难治性 LN 的一种潜在疗法,特别是长寿命浆细胞活化导致的难治性 LN。既往有研究报道硼替佐米治疗难治性 LN 的小样本单臂研究,取得良好效果^[188-189]。2023 年发表的一项达雷妥尤单抗(一种抗 CD38 单克隆抗体)治疗 6 例难治性 LN 的观察性研究中,5 例获得良好的治疗反应,在治疗 12 个月时平均蛋白尿从 $5.6 \text{ g}/24 \text{ h}$ 降至 $0.8 \text{ g}/24 \text{ h}$,SCr 从 $2.3 \text{ mg}/\text{dl}$ 降至 $1.5 \text{ mg}/\text{dl}$;1 例患者在治疗 6 个月后未见任何改善,而终止了达雷妥尤单抗治疗^[190]。

阿尼鲁单抗是一种人源化 I 型干扰素(α -IFN)受体拮抗剂,2021 年首先在美国获批治疗轻-中度 SLE。阿尼鲁单抗治疗活动性 III/IV 型 LN 的 II 期临床试验发现,与安慰剂相比,阿尼鲁单抗强化治疗组(IR 组, $900 \text{ mg} \times 3$ 次,然后 $300 \text{ mg}/\text{次}$)中在第 52 周达到 CRR($\text{uPCR} \leq 0.5 \text{ mg}/\text{mg}$)的患者占比更多,持续激素减量者也更多,但带状疱疹比例增高(16.7% 比 8.2%)^[191]。该临床试验延长 2 年的研究发现,患者的安全性和耐受性与第 1 年基本一致,IR 组的疗效持续维持,与标准治疗组($300 \text{ mg}/\text{次}$)和安慰剂相比,IR 组更多患者在第 104 周达到 CRR(27.3% 比 18.6% 和 17.8%)。目前已开展阿尼鲁单抗治疗 LN(IRIS) III 期试验(NCT05138133, EUCT 2023-506359-68-00)。

伊利尤单抗(Ianalumab)是一款抗 B 细胞活化因子受体(BAFF-R)全人源单克隆抗体,具有 BAFF-R 抑制和 B 细胞耗竭的双重作用模式。通过抗体依赖的细胞毒性直接裂解 B 细胞,以及 BAFF-R 阻断,中断 BAFF 介导的 B 细胞成熟、增殖和存活的信号。Ianalumab 治疗中-重度 SLE 的 II 期临床试验(NCT03656562)结果显示,在持续激素减少的情况下实现了 SRI-4 反应的主要终点,同时对总体 SRI-4 反应、LLDAS 以及减少中-重度复发和免疫学指标亦有积极效果。Ianalumab 治疗活动性 LN(SIRIUS-LN)的双盲、随机、安慰剂对照 III 期试验正在开展中(NCT05126277)。

此外,还有多种新的生物靶向制剂正在或将在 SLE/LN 中开展临床试验^[192-193],可能对某些特殊类型难治性 LN 具有潜在治疗作用。

尽管生物制剂及细胞治疗在 LN 的治疗中具有

良好的潜力,但需注意其可能增加严重感染的风险。此外,大部分生物制剂治疗 SLE/LN 的随访时间仅 1~2 年,目前还缺乏长期安全性数据。

(七) LN 复发的评估和治疗

推荐意见 14: LN 复发是指肾脏损伤活动性增加并需要加强免疫抑制治疗的一种疾病状态。建议综合考虑患者的基线特征、治疗应答与用药情况,以及生物标志物等多个因素评估 LN 的复发风险。(1B)

LN 复发是指获得 CRR 或 PRR 后肾脏损伤活动性增加并需要增加免疫抑制药物剂量或种类的一种状态。目前 LN 复发标准不统一,RCT 研究中使用不同的 LN 复发标准(附表 7,请扫描文章首页二维码查看)^[97, 112, 114, 194-195],都是基于尿蛋白和肾功能的变化综合判断。

KDIGO 指南建议,在未做肾活检的情况下,初发 LN 的临床诊断标准可用于诊断获得 CRR 患者的 LN 复发^[9]。这意味着当蛋白尿增加超过某一阈值,伴或不伴活动性尿沉渣或肾功能恶化时,可认为 LN 复发。然而单纯基于尿蛋白和血 S_{Cr} 等传统临床指标判断复发的敏感度和特异度不高。一方面这些临床指标在异常升高时,肾组织已存在不同程度的损伤,并非早期 LN 复发;另一方面由于临床表现和肾组织学检查结果可能不一致,在没有组织学检查时,有时很难确定蛋白尿的变化是由于活动性炎症导致的肾损伤,还是肾组织慢性损伤进展或其他原因如感染、药物等导致的肾损伤。因此,需要重复肾活检或更敏感的生物标志来更准确评估 LN 复发。

LN 复发风险高,尽管目前的治疗方案提高了 LN 的缓解率,但仍有 10%~50% 的患者会出现一次或多次复发^[114, 196]。一项大型 LN 队列随访研究发现,在 1 305 例获得 CRR 的患者中 663 例(39%)在获得缓解后 5 年 LN 复发,中位复发 2 次(IQR: 1.0~3.8)^[197]。LN 复发(尤其肾炎性复发)是患者肾功能损伤加重和进展至 ESKD 的独立危险因素^[198]。对

复发高危患者应优化维持治疗方案,降低 LN 复发风险是保护肾功能的关键。

研究已发现多个 LN 复发的高危因素(表 2)^[197-204]。我国有研究采用人工智能的机器学习及深度学习方法建立了 LN 复发预测模型,具有良好的预测性能和风险分层功能^[197, 199],但仍需要在广泛的临床实践中加以验证。本指南推荐综合考虑患者的基线特征、治疗应答与用药情况,以及生物标志物等多个因素评估 LN 患者的复发风险。

实践建议 15: LN 复发时可以再次使用原初始治疗方案,或推荐的其他一线疗法。对反复复发者,建议使用标准治疗方案联合 BEL 或其他生物制剂(如 RTX)。

目前已达成共识的是 LN 复发时可以再次使用原初始治疗有效的方案,或推荐的其他一线疗法。但要考虑患者的特殊性,如妊娠、CYC 的累积剂量对卵巢功能的影响及致肿瘤风险^[205]、药物不良反应及合并高血压、糖尿病、心血管疾病和骨代谢异常等疾病,以及患者对初始方案的偏好和耐受程度等因素优化选择新的治疗方案。

对复发 LN 患者,建议使用 SOC 联合 BEL 或其他生物制剂(如 RTX)。BLISS-LN 研究的事后分析发现,联合 BEL 治疗可以提高复发 LN 的肾脏缓解率。相较于新诊断 LN,联合 BEL 治疗对复发 LN 患者获得的 PERR(36.0% 比 22.7%)比对照组升高更明显,并且降低了肾脏相关事件或死亡风险及 LN 复发风险^[91]。国内学者进行的一项系统综述和荟萃分析纳入 6 项 RCT 共 2 960 例 LN,结果显示采用 SOC 联合 BEL 治疗 LN 患者的复发率显著降低($P < 0.001$),器官损伤的进展明显延缓^[206]。BLISS-LN 另一项事后分析发现,与对照组相比,SOC 联合 BEL 长期治疗患者的复发风险下降 59%,eGFR 下降 30% 或 40% 的比例显著降低^[97]。

RTX 治疗复发 LN 仅有小样本观察性研究。2022 年一项回顾性研究纳入 22 例复发/难治性 LN 患者(其中 12 例为复发 LN)接受 RTX 联合治疗,第

表 2 LN 复发的危险因素

项目	危险因素
基线特征	(1)年龄<30岁;(2)LN病程长(>3年);(3)LN延迟发病(确诊SLE至少1年后LN发病);(4)SLEDAI>6分;(5)增生型、IV+V型LN、TMA患者;(6)AI评分高
治疗应答和用药	(1)治疗6个月未达到完全缓解;(2)维持期单用激素治疗;(3)未达到完全缓解时停止免疫抑制治疗;(4)患者依从性差
生物标志物	临床缓解,但血清学活动:(1)抗ds-DNA阳性;(2)抗C1q抗体阳性;(3)补体C3、C4水平低

注:LN为狼疮肾炎;SLE为系统性红斑狼疮;SLEDAI为SLE疾病活动指数;TMA为血栓性微血管病;AI为肾组织活动指数;ds-DNA为双链

DNA



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

6 和 12 个月时肾脏缓解率分别为 45.5% ($n=10$) 和 54.5% ($n=12$)^[207], 基线 eGFR 正常的患者获得肾脏缓解率高 ($HR=9.256, P=0.008$)。另一项前瞻性研究纳入 24 例复发 LN, 比较口服 CYC 方案 ($n=14$) 和 RTX 方案 ($n=10$) 治疗的疗效, 两组均联合激素和 MMF 或 AZA。在治疗 3 个月时, RTX 组 9 例、CYC 组 10 例 uPCR 下降超过 50%; 治疗 12 个月时, RTX 组 10 例均达到肾脏缓解 (9 例达到 CRR, 1 例 PRR), CYC 组 13 例达到肾脏缓解 (10 例 CRR, 3 例 PRR, 1 例无应答)^[208]。

(八) 免疫抑制治疗时间

实践建议 16: LN 诱导缓解后应持续治疗至少 3 年; 同时满足以下条件时可考虑逐步停用免疫抑制药物: (1) 处于肾脏缓解期 (肾功能稳定, uPCR < 0.5 g/g); (2) 肾外 SLE 活动持续静止至少 12 个月; (3) 短期内无妊娠计划。对既往有 LN 复发或者存在复发高风险的患者需要延长维持治疗时间, 谨慎停药。

LN 最佳免疫抑制治疗时间尚缺乏高级别证据。目前认为, 对于治疗至少 5 年且临床和肾脏 CRR 至少 3 年的患者, 逐渐停止治疗是可行的。鉴于临床反应与肾脏的炎症并不完全一致, 停药前可考虑进行重复肾活检, 以决定是否停用免疫抑制剂。

激素及免疫抑制剂减量至停药的方法通常是先减停激素, 再减停免疫抑制剂。免疫抑制剂可先减少剂量, 如将 MMF 或 AZA 的剂量减半后再停药。在完全停用激素和免疫抑制剂后应加强随访监测。在停药后 2 个月内每 2 周随访 1 次, 此后 6 个月内每个月随访 1 次, 病情稳定者每 2~3 个月随访 1 次。每次随访检查尿液 (uPCR、ACR、尿沉渣)、血常规、血生化 (SCr、eGFR、电解质等) 和免疫学 (C3 和 C4、抗 ds-DNA 抗体等) 指标^[209]。

一项 LN 队列研究中, 73 例患者在达到临床完全缓解 12 个月以上停用免疫抑制剂, 其中 32 例中位随访 102 个月无复发, 21 例 (28.8%) 在免疫抑制剂减量期间复发^[210]。“WIN-Lupus”多中心 RCT 比较了 40 例 LN 继续使用免疫抑制剂与 44 例停用免疫抑制剂的疾病复发情况, 在观察 24 个月期间, 停用免疫抑制剂组 12 例 (27.3%) 复发, 继续使用免疫抑制剂组 5 例 (12.5%) 患者肾脏复发, 两组 LN 复发率差异无统计学意义, 但停用免疫抑制剂组患者发生严重 SLE 复发 (包括肾脏和肾外) 比例更高 (14/44 比 5/40, $P=0.035$)^[211]。一项 270 例 LN 的队

列研究中 83 例患者在缓解后停用免疫抑制剂, 平均随访 116 个月, 其中 64 例 (77%) 无复发。多因素分析显示, 停药前缓解持续时间 > 3 年、抗疟药维持治疗、停药年龄大显著降低停药后疾病复发风险^[209]。

由于 LN 的临床缓解与组织学缓解间存在差异, 基于重复肾活检指导免疫抑制剂停药是一种策略。在 220 例肾活检证实为 III/IV 型的 LN 队列中, 对 75 例治疗 42 个月、临床缓解 12 个月以上的患者进行重复肾活检, 如重复肾活检显示肾组织无活动的患者停用免疫抑制剂, 对仍有肾组织活动的患者继续给予 24 个月的免疫抑制治疗, 然后再次重复肾活检, 根据肾组织是否有炎症活动决定继续或停用免疫抑制剂。结果发现, 在中位随访 96 个月后, 75 例患者中仅 7 例 (9%) LN 复发, 显著低于仅根据临床缓解指标而停用免疫抑制治疗患者的复发率 (23%~29%)^[212]。

三、LN 相关 CKD (LN-CKD) 的管理和治疗

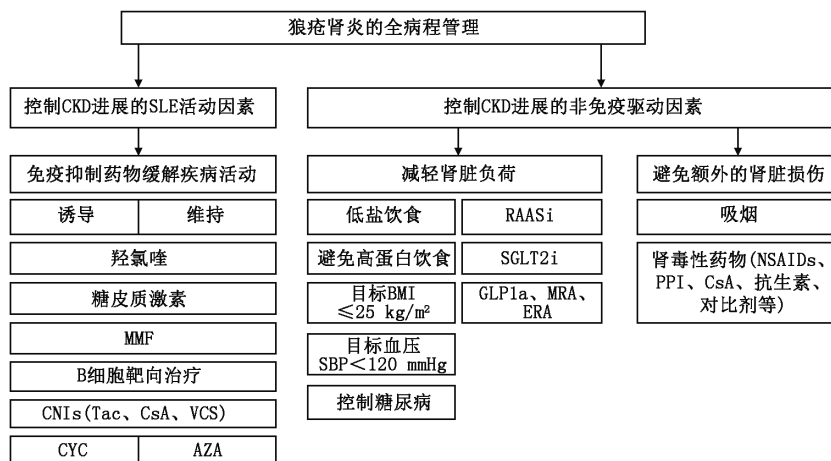
实践建议 17: 在 LN 患者的全病程中应加强 LN-CKD 的评估和管理, 干预 LN-CKD 进展的非免疫因素, 降低 CKD 进展和心血管疾病的发生风险。

LN 意味着肾脏结构和功能的持续异常, 包括肾组织学异常、蛋白尿、肾小球血尿或 eGFR 降低, 符合 CKD 诊断, 因此, 所有 LN 患者均应视作 CKD (LN-CKD)。LN 的远期肾存活率并不理想, 我国 2015 年报道的一项回顾性 LN 长期随访队列研究中, 10 年和 20 年肾存活率仅分别为 87.9% 和 68.3%^[38]。虽然近 20 多年来, 随着多种免疫抑制治疗方案 (如 MMF、Tac、MMF+Tac 等) 的临床应用, 肾脏缓解率得到了明显提高, 肾复发率明显降低, 5 年肾存活率得到改善, 但远期肾存活的数据有待积累^[213]。美国的研究数据显示 LN-ESKD 的发生在过去 10 年趋于稳定^[214]。对绝大多数年轻 LN 患者而言, 需要追求更远期 (如 20、30 年, 甚至更长时间) 的肾脏存活。因此, LN 的治疗除了优化免疫抑制治疗外, 应加强 LN-CKD 的管理, 通过 eGFR 和 uACR 评估 LN-CKD 的严重程度和 CKD 进展风险, 制定相应的干预措施^[24]。

LN-CKD 进展中存在多种非免疫驱动因素^[4], 包括肾脏超负荷 (如超重和肥胖、2 型糖尿病、高血压、高蛋白饮食、妊娠)、药物相关肾损伤 (如 CNI 类、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂、抗生素、对比剂) 及吸烟等 (图 3), 需要临床评估和干预。

管理 LN-CKD 进展的危险因素有助于减缓患





注:CKD为慢性肾脏病;SLE为系统性红斑狼疮;MMF为吗替麦考酚酯;CNIs为钙调神经磷酸酶抑制剂;Tac为他克莫司;CsA为环孢素A;VCS为伏环孢素;CYC为环磷酰胺;AZA为硫唑嘌呤;BMI为体质指数;SBP为收缩压;RAASi为肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂;SGLT2i为钠-葡萄糖转运蛋白2抑制剂;GLP1a为胰高血糖素样肽-1激动剂;MRA为盐皮质激素受体拮抗剂;ERA为内皮素受体拮抗剂;NSAIDs为非甾体抗炎药;PPI为质子泵抑制剂;1 mmHg=0.133 kPa

图3 狼疮肾炎的免疫抑制和非免疫抑制治疗路径^[4]

者的eGFR损失及降低心血管疾病(CVD)和继发性免疫缺陷的风险。通过改变生活方式[如低盐饮食(盐摄入量<5 g/d)、避免高蛋白摄入、戒烟和适度运动]、减重(体质指数≤25 kg/m²)、血压达标(<120/70 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)并首选RAASi、控制高血糖等措施减轻肾脏负荷;避免使用肾毒性药物^[4-5];妊娠前充分评估,预防妊娠期LN复发和子痫前期的发生等。

推荐意见 15: 对LN-CKD患者,建议使用RAASi、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(SGLT2i)等(单独或联合使用)抑制CKD进展,保护肾功能。(2B)

鉴于LN的CKD属性,在其病程的一定阶段加入心肾保护的药物治疗非常有必要。除了传统的RAASi,新型CKD和CVD双保护制剂SGLT2i和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)的大型RCT研究均证实其能减少CKD患者的蛋白尿,保持eGFR并减少CVD,从而改善糖尿病CKD(SGLT2i及非奈利酮)及非糖尿病CKD(SGLT2i)人群的心肾结局^[215-217]。虽然目前尚缺乏针对LN-CKD的研究,SGLT2i的早期临床试验也未纳入LN-CKD,但最新EMPA-Kidney研究并未排除LN-CKD病例(NCT03594110)^[216],观察性研究显示标准治疗联合SGLT2i有助于减少LN患者的蛋白尿^[218],降低SLE伴糖尿病患者肾脏的受累风险^[219]。新型MRA非奈利酮改善非糖尿病CKD患者心肾结局的研究

(FIND-CKD)也正在开展(NCT05047263)^[220]。因此,对蛋白尿持续存在,eGFR持续降低的患者,可考虑在RAASi治疗基础上添加SGLT2i和(或)MRA^[121]。

内皮素受体拮抗剂(ERA)是另一类对CKD具有治疗前景的新药^[221],特别是内皮素A受体与血管紧张素II受体双拮抗剂-司帕生坦(Sparsentan)已有研究证据显示其能够显著减少IgA肾病患者的蛋白尿,减缓CKD进展^[222],已被美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准上市,用于治疗具有进展风险的IgA肾病。目前尚缺乏ERA治疗LN的研究,但动物实验发现,阿曲生坦和波生坦可减少SLE模型小鼠的肾小球硬化,减轻体重,改善高胰岛素血症、胰岛素抵抗和脂肪组织炎症,提示对于肥胖和胰岛素抵抗的SLE患者可能有潜在的治疗益处^[223]。

四、LN妊娠期的管理

推荐意见 16: 对育龄期女性LN患者,在肾脏缓解至少6个月[尿蛋白定量≤0.5 g/24 h、eGFR≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]且无疾病活动和其他重要脏器损害并停用妊娠期禁用的药物至足够安全的时间方可考虑妊娠。(2C)

LN患者妊娠面临疾病复发、肾损伤加重、不良妊娠结局(APOs)及治疗药物致胎儿畸形等风险。因此,LN患者妊娠均为高风险妊娠,需要由包括肾脏病学家、风湿病学家、母婴医学专家、儿科心脏病学及其他医学专科医师的多学科团队合作管理,并遵循相关指南^[9, 224-226]。备孕前需联合临床和实验室指标及组织学参数评估疾病活动、器官损伤、治疗用药及潜在的妊娠相关风险,最大限度地降低疾病复发和APOs风险^[227-231]。

中重度SLE活动、LN、血小板减少、低补体血症及狼疮抗凝物阳性是APOs的独立危险因素。孕前肾脏缓解>6个月者妊娠结局良好,孕期LN复发率较低^[224, 232-234],因此,多个指南均建议肾脏缓解至少6个月[尿蛋白定量≤0.5 g/24 h、eGFR≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹],且无其他重要脏器损害(如严重肺动脉高压、肺纤维化、心肌病或瓣膜病,或有CAPS病史),并停用妊娠期禁用的药物[如MMF或MPA、CYC、LFM、甲氨蝶呤(MTX)、雷公藤等]至足



够安全的时间且病情持续稳定方可考虑妊娠^[9, 225]。肾脏持续 CRR 超过 18 个月的患者妊娠有更好的妊娠结局和更低的复发风险^[233]。

应检查计划妊娠患者的所有用药,备孕前调整好药物的使用^[8, 225, 229, 235-236],并监测调整用药期间的病情。接受 CYC 治疗的患者,备孕期应停用 CYC 至少 6 个月^[9, 237]。妊娠期间使用 MMF 或 MPA 会增加外耳、腭裂和嘴唇畸形等面部畸形及妊娠早期流产的风险,备孕前应停用至少 3 个月^[238-239]。MTX 可能导致胎儿先天畸形、骨髓抑制、免疫系统发育不全、甲状腺功能减退或肺动脉高压等,孕前应停用 1~3 个月^[239]。动物实验发现 LFM 可导致胎儿无眼、小眼、脑积水、体重降低、骨骼和内脏畸形等^[240]。雷公藤制剂可导致女性月经紊乱、经量减少甚至闭经、性欲减退及不孕等,生殖系统损伤与药物累积量有关,计划生育的患者在 LN 诱导和维持期均应避免使用雷公藤制剂^[108]。生物制剂在妊娠患者中的数据有限,可能存在潜在致畸风险,备孕前生物制剂也需要相应调整,如 RTX、BEL、泰它西普等需停用 3~6 个月^[241]。

男性 LN 患者在备孕期可以使用的药物包括 HCQ、AZA、MTX、MMF、柳氮磺吡啶、LFM、CNIs 和非甾体抗炎药。备孕期 CYC 至少停用 12 周,沙利度胺至少停用 4 周。RTX、BEL、泰它西普、阿尼鲁单抗等生物制剂在男性生殖方面缺乏相关安全性数据,在临床医师权衡利弊下可考虑继续使用^[225, 241]。

推荐意见 17:妊娠期可使用的免疫抑制药物包括糖皮质激素、AZA、Tac 和 CsA(2D);若无禁忌或不耐受,推荐妊娠期全程服用 HCQ(1C)。

LN 患者在备孕期和妊娠期需要安全的药物维持疾病稳定。糖皮质激素是控制 LN 病情的基础药物,妊娠期使用安全的非含氟类糖皮质激素对患者和胎儿的良好妊娠结局至关重要。胎盘中 11 β -羟类固醇脱氢酶可降解不含氟的糖皮质激素,泼尼松剂量 <20 mg/d 时基本不进入胎儿循环。但糖皮质激素有增加妊娠期高血压、糖尿病、感染及胎儿腭裂的风险(妊娠前 3 个月),并有可能导致胎儿宫内生长受限(IUGR)、胎膜早破等。研究显示糖皮质激素剂量是早产和低出生体重的独立危险因素^[242],建议妊娠期泼尼松剂量 ≤ 15 mg/d(或等效的其他非含氟类糖皮质激素)^[9, 239]。

AZA 是妊娠期间可以安全使用的免疫抑制剂之一,为避免胎儿血细胞减少和免疫抑制,建议最

大剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[9]。CsA 和 Tac 在总体上是有益的^[9],但是会增加低体重新生儿发生率。VCS 配方中含有致胎儿中枢神经系统异常和智力受损的乙醇,孕期应避免使用^[243]。

HCQ 可降低 LN 患者的早产率、孕期和产后疾病复发及胎儿不良结局的风险,减少子痫前期的发生,如无禁忌,推荐在整个妊娠期间持续使用^[3, 9, 244]。一项美国和加拿大共同组织的免疫性疾病相关妊娠的前瞻性注册研究中,纳入 873 例自身免疫性疾病妊娠患者,其中 279 例妊娠期应用 HCQ,结果显示,除出生时头围外,HCQ 暴露组与疾病匹配的非暴露组相比,婴儿生长缺陷的发生率无差异^[245]。一项回顾性研究评估了妊娠对 SLE 复发的影响,共纳入 304 例患者共计 398 次妊娠,结果显示,与非妊娠期/非产后期相比,未使用 HCQ 的患者妊娠期复发 HR 为 1.83,使用 HCQ 的患者 HR 为 1.26。产后 3 个月内,未使用 HCQ 者的复发风险同样升高^[246]。另外,2 项荟萃分析均发现妊娠期使用 HCQ 可减少 LN 患者子痫前期的发生^[247-248]。

BEL、泰它西普、RTX 等治疗 LN 的生物制剂在妊娠期使用的安全性数据有限,因此,妊娠期不建议使用,如病情需要,充分权衡利弊后再考虑使用^[3, 8-9, 225, 237]。

推荐意见 18:建议 LN 患者妊娠期使用低剂量阿司匹林预防子痫前期(2C);对有产科 APS 的患者推荐低剂量阿司匹林联合肝素预防不良妊娠结局(1B)。

计划妊娠的 LN 患者应检测 aPLs,并详细询问既往有无血栓栓塞事件或与 APS 相关的产科并发症,包括原因不明流产或死胎,严重子痫前期, IUGR 等。25%~50% 的 SLE 和 LN 患者 aPLs 阳性,其中 10%~15% 出现与 APS 相关血栓栓塞事件或产科 APS 并发症。LN,尤其 aPLs 抗体阳性、受孕时疾病活动、合并高血压、使用大剂量泼尼松等显著增加子痫前期的发生风险^[249-252]。低剂量阿司匹林(75~100 mg/d)可降低 SLE 患者妊娠期子痫前期及其他妊娠并发症的风险^[9, 224, 253],且不增加母婴出血风险。一项多中心研究共纳入 1 776 例早发型子痫前期高危孕妇,结果显示与安慰剂相比,在孕 11~14 周开始服用阿司匹林直至孕 36 周可显著降低早发型子痫前期的发生风险^[254]。因此,LN 患者应从受孕前或不迟于孕 12 周开始服用低剂量阿司匹林直至分娩。此外,孕前和妊娠期应全程服用 HCQ(见推荐意见 17)。



对既往有明确产科 APS 或 APS 高风险患者(如 aPLs 三阳性)需要低剂量阿司匹林联合肝素[通常使用低分子肝素(LWMH)]预防不良妊娠结局^[224]。一项系统综述纳入 11 项研究(1 672 例持续性 aPLs 和反复妊娠流产孕妇),评价阿司匹林、肝素或两者联合可否改善持续 aPLs 阳性和反复胎儿丢失(2 次或多次)的妊娠结局。结果显示,与单独使用阿司匹林相比,肝素[包括普通肝素(UFH)和 LMWH]联合阿司匹林增加活产率,且 UFH 联合阿司匹林提高活产的作用强于 LMWH 联合阿司匹林^[255]。

实践建议 18: 妊娠期 LN 复发者,根据复发严重程度采用不同剂量的非含氟类糖皮质激素治疗,必要时联合其他孕期可用的免疫抑制剂。

狼疮患者妊娠期复发的比例高达 20%~30%,子痫前期发生比例为 9%~25%^[229]。妊娠期 LN 复发与子痫前期有相似的临床表现,如蛋白尿增加、血压升高、肾功能下降等,需要根据其他临床表现和实验室检查结果进行鉴别(表 3)^[253],因为两者治疗方案不同:LN 复发需要加强免疫抑制治疗,而子痫前期应考虑终止妊娠。一般而言,妊娠早期出现蛋白尿加重和高血压多为 LN 复发,但妊娠 20 周以后 LN 复发与子痫前期的鉴别变得更加困难,为临床治疗决策带来挑战。此外,要警惕两者同时存在的可能性。

妊娠期 LN 复发需要及时处理,并根据器官受累及其严重程度采取不同的治疗策略^[253]。对于轻-中度复发(如关节、皮肤黏膜、血液系统等肾外复发)者,推荐使用中等剂量的非含氟类糖皮质激素治疗,或小剂量非含氟类糖皮质激素(泼尼松 $\leq$ 20 mg/d)联用免疫抑制剂,以减少激素在妊娠期的累积使用剂量。对于重度复发(如 LN 复发,或心包炎、严重血液损伤、肺部疾病、CAPS 或并发 TMA)者,建议使用大剂量非含氟类糖皮质激素(包括甲泼尼龙静脉冲击),同时可联合其他免疫抑制治疗,如 Tac、IVIG 或 PE、生物制剂^[9, 225, 253]。

五、终末期 LN 的管理

实践建议 19: 终末期 LN(LN-ESKD)患者仍有可能出现肾外狼疮活动,需定期随访,根据临床表现、疾病活动评分及血清学标志物等评估狼疮活动性。

LN-ESKD 是不同类型 LN 肾脏损害进展的最终结局,组织学上显示至少 90% 肾小球硬化和间质纤维化^[29, 121]。LN 进展至 ESKD 过程中疾病活动度逐渐降低^[256-257],但仍会出现与疾病活动相关的肾外

表 3 妊娠期狼疮肾炎复发和子痫前期的实验室指标比较

项目	狼疮肾炎复发	子痫前期
尿蛋白定量	≥ 0.5 g/24 h	≥ 0.3 g/24 h
尿沉渣	细胞管型	无细胞
SCr	正常或升高	正常或升高
血尿酸	正常或轻度升高	升高
血补体	降低	正常
抗 ds-DNA 抗体	升高	无变化
血白细胞	减少	增多
血小板	正常或减少	明显减少
肝功能	正常	异常
裂红细胞	阴性	阳性

注:SCr 为血清肌酐;ds-DNA 为双链 DNA

症状(如黏膜、肌肉骨骼、血液学和血清学表现),尤其在透析治疗的第 1 年^[256, 258]。因此,LN-ESKD 患者在透析期间仍有肾外狼疮活动复发的风险,需要定期评估疾病活动性^[256]。

LN-ESKD 患者疾病活动的评估主要涉及以下三方面:(1)评估工具:多采用除外肾脏变量的 SLEDAI(nrSLEDAI),也有学者使用 BILAG 评分;(2)临床活动:主要表现为皮疹、口腔溃疡、脱发、关节炎、肌炎、心包炎、血细胞减少等;(3)血清学活动:监测抗 ds-DNA 抗体,血清总补体活性(CH50)和补体 C3。

透析治疗会显著降低患者的免疫反应和疾病复发风险,对 LN-ESKD 透析患者,如无肾外疾病活动,建议免疫抑制剂逐渐减量并停用。

实践建议 20: 尚无确切证据表明一种透析方式优于另一种透析方式,建议根据 LN-ESKD 患者的个体情况选择透析模式。

肾脏替代治疗方式主要有血液透析(HD)、腹膜透析(PD)及肾移植,选择合适的透析模式对于 ESKD 患者的生存率及生活质量至关重要^[259]。但目前针对 LN-ESKD 患者,尚缺乏循证医学证据支持某种透析方式具有明确优势^[9]。

多项研究比较了 LN-ESKD 患者接受 HD 和 PD 治疗的生存率,发现两者并无差异^[121, 131, 260-261]。一项荟萃分析评价了 LN 患者透析模式与病死率的相关性,共纳入 5 篇队列研究 4 223 例患者。结果显示,PD 与 HD 比较,在全因病死率方面差异无统计学意义;PD 的感染死亡率低于 HD^[259]。另一项系统综述和荟萃分析发现除了在全因心血管事件方面 PD 优于 HD 外,两种透析治疗方式均能提供相似的临床效果^[262]。但 LN-PD 患者的技术生存率明显低于非 LN-PD 患者,且至首次腹膜炎发生的时间更

短^[263-264]。因此, LN-ESKD 患者接受 PD 治疗时应积极预防腹膜炎, 改善患者的长期预后。

实践建议 21: LN-ESKD 患者接受肾移植较其他肾脏替代治疗的长期预后更好, 如无禁忌证, 建议所有 LN-ESKD 患者列入肾移植候选名单, 并在肾外活动停止 3~6 个月后尽早进行肾移植; 如无疾病活动, 可进行抢先肾移植。

LN-ESKD 的患者应尽早转诊接受肾移植, 因为与透析相比, 肾移植的存活率更高、死亡率更低(尤其是心血管和感染死亡率)、生活质量更高, 中长期医疗费用更低^[9, 121, 265]。建议无疾病活动的 LN-ESKD 患者无须等待即可接受移植, 甚至可以抢先移植, 但有肾移植禁忌证的患者除外^[121]。

关于肾移植的时机, 既往认为在疾病活动处于低水平并已透析 3~6 个月^[121, 266], 将移植时机延迟至开始透析后 3 个月与更高的肾移植失败风险相关^[267]。而且透析时间过长(>24 个月)与移植存活率较低有关^[268]。一项基于 4 743 例 LN-ESKD 首次接受肾移植患者的随访研究发现, 较长的移植等待时间可能增加移植失败风险。与透析<3 个月即接受肾移植患者相比, 透析 3~12 个月接受肾移植的 HR 为 1.23, 透析>36 个月时接受肾移植的 HR 为 1.98^[269]。肾移植后 LN 复发的风险因素并非移植时疾病的活动度, 而是非洲裔、年轻和女性患者^[270]。

推荐意见 19: LN-ESKD 患者移植前应检测抗磷脂抗体谱(aPLs, 包括抗心磷脂抗体、抗 β_2 -糖蛋白-1 抗体、狼疮抗凝物、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体等)并评估 APS。建议使用维生素 K 拮抗剂预防 APS 或 aPLs 阳性患者移植肾血管血栓形成, 并根据肾移植后初期血栓形成/出血风险进行调整。(2B)

移植前有 APS 病史或 aPLs 阳性 LN 患者接受肾移植后发生移植肾血栓形成的风险增加, 需要预防性抗凝治疗, 常用药物包括 UFH、LMWH 和维生素 K 拮抗剂(如华法林)^[9, 271], 但应根据移植后初期血栓形成/出血的个体风险进行治疗。

一项荟萃分析显示, 与 aPLs 阴性肾移植受者相比, aPLs 阳性受者移植肾血栓形成和 TMA 的发生率显著增加(分别为 10.4% 比 1.7% 和 10.2% 比 0), 并与较高的肾外血栓形成率和较低的移植存活率有关^[272]。APS 患者如不进行抗凝治疗, 移植肾丢失率为 100%^[273]。鉴于 APS 对肾移植预后的影响, 对 LN-ESKD 肾移植受者术前应筛查 aPLs, 并结合是否有动静脉血栓形成病史、自然流产史和血小

板减少症来评估患者是否存在 APS^[274]。口服维生素 K 拮抗剂可有效预防 aPLs 阳性受者的移植肾血栓形成^[272]。

六、LN 并发症的管理

实践建议 22: LN 患者面临感染高风险, 应通过感染筛查[如乙型肝炎病毒(HBV)、结核分枝杆菌感染等]、感染风险评估和疫苗接种(如带状疱疹病毒疫苗、人乳头瘤病毒(HPV)疫苗、流感病毒疫苗、肺炎球菌疫苗)等措施预防感染; 对肺孢子菌肺炎感染高危患者, 建议预防性使用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMX)。

LN 患者的并发症中感染最常见, 约 55% 患者经历过感染, 主要涉及呼吸道、皮肤、泌尿道和胃肠道等部位感染, 常见病原体包括病毒、细菌、真菌和寄生虫^[275-276]。感染导致 LN 患者疾病损伤加重、住院率和医疗费用增加、影响治疗正常进行、增加死亡风险。亚洲 LN 患者感染相关死亡率更高, 是造成患者死亡的最常见原因^[276-277]。活动性 LN、伴有特殊疾病表现(如淋巴细胞减少、血小板减少、贫血、浆膜炎和低补体血症), 及接受免疫抑制治疗均增加感染风险。在强化免疫抑制治疗的初始阶段感染风险更高。因此, 需要采取多种措施降低 LN 患者感染风险, 包括筛查潜在感染(如 HBV、结核分枝杆菌感染等)、治疗前评估感染风险、接种疫苗和预防性抗生素治疗、个体化制定免疫抑制治疗方案、纠正营养不良、加强随访和监测(如血药浓度、CD4⁺T 淋巴细胞数量及其功能、IgG 水平)等, 达到免疫抑制治疗与感染控制之间保持平衡^[9-10, 278]。

一项纳入 56 项研究的系统评价和荟萃分析显示 LN 诱导治疗阶段的总感染率和严重感染率均高于维持阶段, 诱导和维持阶段的严重感染率分别为(8.2~50.0)/100 患者年和 3.5/100 患者年^[277]。另一项系统综述纳入 32 项 RCT, 共 2 611 例 LN 患者, 比较了激素和多种免疫抑制剂治疗 LN 发生严重感染的风险, 结果显示 Tac 治疗患者发生严重感染的风险显著低于激素、CYC、MMF 和 AZA。与 Tac 比较, 低剂量 CYC、高剂量 CYC 或高剂量激素严重感染的风险更高。先使用 MMF 后使用 AZA (MMF-AZA) 的严重感染风险均显著低于低剂量 CYC、高剂量 CYC、CYC-AZA 或高剂量激素。因此, Tac 和 MMF-AZA 较高剂量激素或其他免疫抑制药物治疗 LN 的严重感染风险低^[279]。口服 CYC、RTX 增加 LN 患者的感染风险^[280-281]。

需关注生物制剂治疗 LN 的特殊感染。接受



ECU 和阿尼鲁单抗治疗的 LN 患者流行性脑脊髓膜炎(流脑)和带状疱疹感染发生率高,建议治疗前接种相应的疫苗。一项系统综述纳入 14 项研究评估了生物制剂治疗活动性 LN 的安全性,结果显示与 BEL 相比,阿尼鲁单抗和 RTX 增加 LN 患者带状疱疹的发生风险,阿尼鲁单抗也增加了流感感染率^[236],RTX 治疗 LN 的感染发生率约为 15.8%^[282]。ECU 治疗会导致脑膜炎球菌病的发病率增加 1 000~2 000 倍,因此建议接受 ECU 治疗的患者在开始治疗前接种脑膜炎球菌疫苗^[283]。BEL 为 B 细胞刺激因子的抑制剂,不直接抑制 B 细胞,BEL 联合 SOC 诱导治疗 LN 不增加严重感染风险^[116]。

SLE 患者接种疫苗对多种病毒及细菌感染均有较好的预防效果^[284-285]。在各种尝试降低 SLE 患者感染风险的策略中,接种疫苗被认为是最好的选择。对于正在接受免疫抑制治疗的 SLE 患者,灭活疫苗是安全的,尽管暴露于大剂量激素或免疫抑制剂的患者对疫苗的应答降低。此外,接种疫苗可能引发疾病复发,但目前没有证据表明疫苗接种有显著增加疾病复发的风险,疫苗接种后诱导产生的自身抗体通常是短暂的且临床意义不大^[286]。鉴于 SLE/LN 患者感染风险高,权衡风险获益,建议患者接种带状疱疹病毒、HPV、HBV、流感病毒和肺炎球菌等疫苗。在其他工艺疫苗可获得的情况下,不建议接种减毒活疫苗^[9],尤其免疫抑制剂治疗的患者应避免接种活疫苗。建议在疾病稳定期进行预防接种。如有可能,在免疫抑制治疗开始前 2~4 周接种相关疫苗。在免疫抑制剂治疗前要进行潜在感染筛查,尤其是 HBV、结核分枝杆菌感染^[10, 284-285]。

肺孢子菌肺炎是免疫抑制治疗患者的严重并发症,可导致患者死亡。对肺孢子菌肺炎感染高危的 LN 患者,建议在免疫抑制治疗的同时预防性使用 TMP-SMX。回顾性研究显示,预防使用 TMP-SMX 的 SLE 患者严重感染发生率显著低于未预防使用的患者(1.25/100 人年比 11.20/100 人年, $P<0.001$)^[287]。预防性使用 TMP-SMX 时需注意药物过敏反应,并根据肾功能水平调整剂量。采用剂量逐步递增的方式给药可降低不良反应。应注意在抗 Ro/SSA 抗体阳性的患者,TMP-SMX 的不良反应发生率^[288]。

实践建议 23: 对 LN 合并 HBV 感染患者,应根据 HBV 感染状态和免疫抑制方案评估 HBV 再激活风险,并制定防治策略,包括监测、早期干预治疗或预防性抗病毒。

HBV 感染是严重的全球公共健康问题,我国曾是 HBV 感染高发国家,通过接种 HBV 疫苗等措施,我国已从 HBV 感染高流行区转为低中流行区^[289-290],但 2018 年报道的活动性 LN 患者 HBV 感染率仍达 9.04%^[291],免疫抑制治疗增加 HBV 再激活(HBV_r,指 HBV DNA 较基线升高 ≥ 2 lg U/ml,或基线 HBV DNA 阴性者转为阳性,或 HBsAg 由阴性转为阳性)的风险,可导致不可逆的重度肝损伤和肝衰竭,甚至死亡。因此,所有 LN 患者接受免疫抑制治疗前要进行 HBV 感染筛查,包括 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc;若 HBsAg 和(或)抗-HBc 阳性,则需检测 HBV-DNA 定量。管理合并 HBV 感染的 LN 要遵循相关指南并咨询肝病专科医师,根据 HBV 感染血清状态和免疫抑制方案和疗程评估 HBV_r 的风险,以此制定管理策略,包括密切监测、早期干预治疗或预防性抗病毒治疗^[292-294]。

预防性抗病毒治疗可以有效降低 HBV_r 的发生率,HBsAg 和(或)HBV-DNA 阳性者应在使用免疫抑制剂之前(通常为 1 周)或最迟与之同时开始预防性抗病毒治疗,并建议选用强效低耐药的恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯或富马酸丙酚替诺福韦。接受 B 细胞清除疗法、造血干细胞移植或伴进展期肝纤维化/肝硬化的 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者,也应预防性抗病毒治疗。

实践建议 24: 对于 LN 合并结核患者,若为结核潜伏感染(LTBI),在免疫抑制治疗前或同时进行预防性抗结核治疗(2C);若结核为活动期,应进行正规抗结核治疗,并根据患者的个体情况兼顾两种疾病的特点再决定激素或免疫抑制剂治疗的时机,同时咨询感染专科医师。

我国是全球结核病高负担国家之一。SLE 患者 LTBI 率约为 15%,结核病的患病率达 3.59%^[295-296]。因此,在控制狼疮活动的同时要重视结核感染的防治。在免疫抑制剂治疗前应进行结核分枝杆菌感染的筛查,包括详细的病史询问、体格检查、免疫学、胸部影像学等检查,必要时检测结核细菌学、分子生物学明确活动性结核或 LTBI。LTBI 筛查的免疫学测试包括结核菌素皮肤测试(TST)和 γ -干扰素释放试验(IGRA)。对 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞绝对计数低的患者推荐应用 IGRA-酶联免疫斑点技术(ELISPOT)进行检测。但免疫学测试结果阴性或者不确定时不能排除结核分枝杆菌感染的可能,仍需结合临床危险因素、影像学检查、既往阳性结果、结核病治疗史等进行综



合评估^[297]。

激素及免疫抑制治疗是 LN 伴 LTBI 患者发生结核活动的主要危险因素^[295-296, 298]。2022 年一项病例对照研究显示激素冲击治疗($P=0.048$)、激素累积剂量高($P=0.001$)和 SLEDAI 评分高($P=0.003$)是 SLE 发生结核感染的危险因素^[299]。2024 年一项回顾性研究纳入 1 303 例 LTBI 患者,中位随访 81 个月(IQR 61~93 个月),19 例发生活动性结核(ATB)。多因素分析发现肺结核暴露史、激素最大剂量 ≥ 50 mg/d、LFM、贫血和结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB) ≥ 300 sfc/ 10^6 PBMCs(sfc 为斑点形成细胞,PBMCs 为外周血单个核细胞)是 LTBI 患者发生 ATB 的独立危险因素^[300]。

对于合并 LTBI 的 LN 患者,应在免疫抑制治疗前或同时进行 9~12 个月的预防性抗结核治疗,具体遵循结核相关指南或共识及咨询感染专科医师^[297, 301-302]。合并 ATB 的 LN 患者应在专科医师指导下进行规范抗结核治疗,并根据患者的个体情况兼顾 LN 和结核病的特点决定激素和免疫抑制剂治疗的时机。在 ATB 治疗早期,将泼尼松剂量控制在 25 mg/d 以下应是合理的治疗策略^[303]。

推荐意见 20: 在使用激素治疗期间应补充维生素 D 和钙剂,定期骨骼健康管理,检查 X 线、MRI 或同位素骨密度等,尽早发现股骨头坏死、骨质疏松等骨骼并发症(1B);可使用双膦酸盐或地舒单抗治疗激素相关骨质疏松(2C)。

我国 SLE 患者激素相关骨质疏松患病率为 25%^[304],LN 患者发生骨折的风险是无 LN 的 SLE 患者的 1.6 倍、非 SLE 的 3 倍^[305]。LN 患者股骨头坏死发生率也高于无肾脏受累的 SLE 患者^[306]。激素的使用与 LN 患者股骨头坏死和骨质疏松的发生密切相关,减少激素用量对于预防骨疾病具有重要意义^[307]。

目前尚无灵敏的早期筛查股骨头坏死的方法,可考虑定期进行 X 线或 MRI 检查,以尽早发现股骨头坏死相关并发症。MRI 诊断股骨头坏死具有较高的敏感性,但其成本较高^[308]。国外相关指南建议将 X 线作为疑似骨坏死患者的首选影像学检查,如果 X 线不能提供信息,则行 MRI 或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)检查^[309-310]。骨质疏松性骨折风险预测简易工具(FRAX)则作为 LN 患者骨折风险的筛查工具^[311]。

SLE 患者血清维生素 D 水平普遍不足,甚至缺乏,应将补充维生素 D 并定期监测作为其健康管理

的一部分。亚洲 SLE 患者、未补充维生素 D 或服用 HCQ、激素或免疫抑制剂治疗而未补充维生素 D 的患者血清维生素 D 水平不足的风险高^[312]。补充维生素 D 和钙剂可显著改善维生素 D 缺乏 SLE 患者的骨密度,降低骨质疏松发生率^[313]。地舒单抗和双膦酸盐已被证明对激素相关的骨质疏松有效。一项系统综述纳入 4 项 RCT 共 714 例激素相关骨质疏松患者,汇总结果显示地舒单抗治疗 12 个月时腰椎和桡骨远端的骨密度优于双膦酸盐^[314]。

推荐意见 21: 建议定期筛查肿瘤(1B);对女性患者(已婚或有性生活史)每年进行 1~2 次宫颈细胞学检查,以筛查宫颈癌(2B)。

与无 SLE 人群相比,SLE 患者发生肿瘤的风险及某些部位特异性恶性肿瘤的发生率增加,肿瘤相关死亡风险也显著增加($RR=1.52, P<0.001$)。SLE 患者肿瘤高发与慢性炎症、免疫抑制治疗、病毒感染和基因及环境等因素有关^[315]。一项系统综述纳入 13 项研究 80 833 例 SLE 患者,共发生 3 694 次(4.6%)恶性肿瘤。在特异性恶性肿瘤中与 SLE 的关系最为密切,发生风险最高的是非霍奇金淋巴瘤^[316]。另一项队列研究发现在 17 854 例 SLE 患者中发生实体恶性肿瘤 768 例,血液恶性肿瘤 68 例。与无 SLE 人群相比,SLE 患者总体、实体和血液系统恶性肿瘤的标准化发病率分别为 1.8、1.7 和 5.9^[317]。抗疟药可能降低亚洲 SLE 患者的癌症风险^[318]。SLE 人群中由 HPV 引起宫颈不典型增生及宫颈癌的风险显著高于无 SLE 人群,因此,建议女性 SLE 患者接种 HPV 疫苗并进行定期筛查^[319-320]。

结语: 本指南基于 GRADE 方法对证据质量和推荐强度进行分级,并严格遵循 RIGHT 国际指南报告规范完成撰写。指南重点针对 LN 的治疗策略和患者管理等方面进行了比较系统的更新,旨在为临床医师的治疗决策和疾病管理提供指导和参考。当今,临床医学创新发展日新月异,加之水平所限,本指南难免存在疏漏,恳请学界同仁不吝批评指正,以期未来不断完善指南内容,更好地服务于临床实践。

指南工作组专家名单

工作组组长:刘志红(东部战区总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心)

核心专家组:刘志红、胡伟新(东部战区总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心);付平(四川大学华西医院肾脏内科);陈巍(中山大学附属第一医院肾内科);毛慧娟(南京医科大学第一附属医院肾内科);赵景宏(陆军军医大学附属



新桥医院肾内科);谢静远(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科)

专家组(按姓氏汉语拼音排序):陈丽萌(北京协和医院肾内科);陈巍(中山大学附属第一医院肾内科);陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科);付平(四川大学华西医院肾脏内科);高蕾(东部战区总医院感染肝病科);韩飞(浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心);何岚(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);胡伟新(东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心);李贵森(四川省人民医院肾内科);刘虹(中南大学湘雅二医院肾内科);刘志红(东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心);毛慧娟(南京医科大学第一附属医院肾内科);谢静远(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科);徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院肾病内科);杨琼琼(中山大学孙逸仙纪念医院肾内科);杨向东(山东大学齐鲁医院肾内科);叶霜(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科);于峰(北京大学第一医院肾内科);张侠(江苏省传染病医院结核病科);赵景宏(陆军军医大学附属新桥医院肾内科);郑朝晖(郑州大学第一附属医院风湿免疫科)

证据评价组:陈耀龙、罗旭飞、朱迪、李哲玮、王晔、王冰怡、李昊东、贺洪峰(兰州大学健康数据科学研究院)

指南秘书组:陈櫻花、章海涛(东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(44):3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.
- [2] Hoi A, Igel T, Mok CC, et al. Systemic lupus erythematosus [J]. Lancet, 2024, 403(10441):2326-2338. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00398-2.
- [3] Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic lupus erythematosus: a review[J]. JAMA, 2024, 331(17):1480-1491. DOI: 10.1001/jama.2024.2315.
- [4] Lichtnekert J, Anders HJ. Lupus nephritis-related chronic kidney disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(11):699-711. DOI: 10.1038/s41584-024-01158-w.
- [5] Rojas-Rivera JE, Bakkaloglu SA, Bolignano D, et al. Chronic kidney disease: the missing concept in the 2019 EULAR/ERA-EDTA recommendations for lupus nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 39(1):151-158. DOI: 10.1093/ndt/gfad154.
- [6] 张昌明, 刘志红. 狼疮肾炎致病基因与发病机制解析及干预策略[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(16):1367-1370. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231028-00922.
- [7] 赵义, 栗占国. 系统性红斑狼疮的生物靶向治疗时代已经到来 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(3):161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.03.001.
- [8] 耿研, 武丽君, 谢其冰, 等. 生物制剂在系统性红斑狼疮中应用的中国专家共识(2024 版)[J]. 中华风湿病学杂志, 2024, 28(2):78-92. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20230711-00190-1.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS[J]. Kidney Int, 2024, 105(1S):S1-S69. DOI: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
- [10] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(1):15-29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002.
- [12] 任义乐, 冯学兵, 邹耀红, 等. 狼疮肾炎患者的临床特点及预后分析 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(13):973-976. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.13.005.
- [13] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [14] 曾嵘, 李瑞哲, 付怡雯, 等. 狼疮性肾炎临床指南和共识的方法学质量评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(1):103-110.
- [15] Garritty CM, Norris SL, Moher D. Developing WHO rapid advice guidelines in the setting of a public health emergency[J]. J Clin Epidemiol, 2017, 82:47-60. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.010.
- [16] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [17] The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 354:i4852. DOI: 10.1136/bmj.i4852.
- [18] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7:10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [19] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [20] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8):529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [21] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [22] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650):924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [23] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp) [J]. PLoS Med, 2017, 14(1):e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [24] Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease:



- known knowns and known unknowns[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4):684-701. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.016.
- [25] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067.
- [26] Yu G, Cheng J, Li H, et al. Comparison of 24-h urine protein, urine albumin-to-creatinine ratio, and protein-to-creatinine ratio in IgA nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 809245. DOI: 10.3389/fmed.2022.809245.
- [27] Huan L, Yuezhong L, Chao W, et al. The urine albumin-to-creatinine ratio is a reliable indicator for evaluating complications of chronic kidney disease and progression in IgA nephropathy in China[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, 71(5): 243-250. DOI: 10.6061/clinics/2016(5)01.
- [28] Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the consensus document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN)[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(9):1384-1402. DOI: 10.1093/ckj/sfad055.
- [29] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 521-530. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
- [30] Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 789-796. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
- [31] Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2):265-281. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017.
- [32] 张辉, 杨念生, 鲁静, 等. 狼疮肾炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(9):784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- [33] Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 7. DOI: 10.1038/s41572-019-0141-9.
- [34] Mok CC, Ying KY, Ng WL, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide[J]. *Am J Med*, 2006, 119(4):355.e25-e33. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.08.045.
- [35] Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 30-36. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206456.
- [36] Maseko N, Yang S, Li C, et al. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus trough blood concentration in Chinese liver transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(4):207-217. DOI: 10.2217/pgs-2022-0180.
- [37] 谢红浪, 季大玺, 徐斌, 等. 维持性血液透析 25 年回顾分析——解放军肾脏病研究所的经验[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(5):405-410. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2000.05.002.
- [38] Yang J, Liang D, Zhang H, et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2015, 24(14):1468-1478. DOI: 10.1177/0961203315593166.
- [39] Zheng ZH, Zhang LJ, Liu WX, et al. Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2012, 21(10):1049-1056. DOI: 10.1177/0961203312445230.
- [40] Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1338-1344. DOI: 10.1093/ndt/gfv296.
- [41] Weeding E, Fava A, Magder L, et al. One-third of patients with lupus nephritis classified as complete responders continue to accrue progressive renal damage despite resolution of proteinuria[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1): e000684. DOI: 10.1136/lupus-2022-000684.
- [42] Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2001, 10(3):154-161. DOI: 10.1191/096120301671376017.
- [43] Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(7):1145-1153. DOI: 10.1093/rheumatology/ker410.
- [44] Broen J, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 167-178. DOI: 10.1038/s41584-020-0374-8.
- [45] Moroni G, Frontini G, Ponticelli C. When and how is it possible to stop therapy in patients with lupus nephritis: a narrative review[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(12): 1909-1917. DOI: 10.2215/CJN.04830421.
- [46] van Vollenhoven RF, Bertias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force[J]. *Lupus Sci Med*, 2021, 8(1):e000538. DOI: 10.1136/lupus-2021-000538.
- [47] Abe K, Ishikawa Y, Kita Y, et al. Association of low-dose glucocorticoid use and infection occurrence in systemic lupus erythematosus patients: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 179. DOI: 10.1186/s13075-022-02869-9.
- [48] Floris A, Chessa E, Sebastiani GD, et al. Glucocorticoid tapering and associated outcome in patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus: the real-world GULP prospective observational study[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2):e002701. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002701.
- [49] Yu X, Chen N, Xue J, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: subgroup analyses of a phase 3 randomized trial in the East Asian population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(3):294-306.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.06.013.
- [50] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12): 1117-1128. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180.
- [51] Zahr ZA, Fang H, Magder LS, et al. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort[J]. *Lupus*, 2013, 22(7): 697-701. DOI: 10.1177/0961203313490434.
- [52] Tan M, Xu J, Tan Y, et al. Efficacy and safety of belimumab in lupus nephritis patients: a real-world observational study in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(3):218-228. DOI: 10.1159/000529675.
- [53] Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in



- patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3):355-363. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211631.
- [54] Fei Y, Zhao L, Wu L, et al. Evaluation and prediction of relapse risk in stable systemic lupus erythematosus patients after glucocorticoid withdrawal (PRESS): an open-label, multicentre, non-inferiority, randomised controlled study in China[J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 84(2): 274-283. DOI: 10.1136/ard-2024-225826.
- [55] Ji L, Xie W, Zhang Z. Low-dose glucocorticoids should be withdrawn or continued in systemic lupus erythematosus? A systematic review and meta-analysis on risk of flare and damage accrual[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(12): 5517-5526. DOI: 10.1093/rheumatology/keab149.
- [56] Rao IR, Kolakemkar A, Shenoy SV, et al. Hydroxychloroquine in nephrology: current status and future directions[J]. *J Nephrol*, 2023, 36(8): 2191-2208. DOI: 10.1007/s40620-023-01733-6.
- [57] Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9):e2891. DOI: 10.1097/MD.0000000000002891.
- [58] Liang S, Wei Z, Fang H, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of glucocorticoid combined with hydroxychloroquine in the treatment of systemic lupus erythematosus rash[J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(9): 1686-1696. DOI: 10.1111/1756-185X.14791.
- [59] Jin Z, Wang F, Pan W, et al. Association of antimalarial drugs with decreased overall and cause specific mortality in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4): 1774-1783. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa485.
- [60] Aringer M, Hugo C. Should HCQ be administered in SLE patients dependent on hemodialysis? [J]. *Z Rheumatol*, 2022, 81(6):507-508. DOI: 10.1007/s00393-022-01221-5.
- [61] Petri M, Elkhaila M, Li J, et al. Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(3):448-453. DOI: 10.1002/art.41121.
- [62] Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(12): 1453-1460. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.
- [63] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision) [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6):1386-1394. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- [64] Yusuf IH, Foot B, Lotery AJ. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on monitoring for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom (2020 revision): executive summary[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(6):1532-1537. DOI: 10.1038/s41433-020-01380-2.
- [65] Fasano S, Messiniti V, Iudici M, et al. Hydroxychloroquine daily dose, hydroxychloroquine blood levels and the risk of flares in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus Sci Med*, 2023, 10(1):e000841. DOI: 10.1136/lupus-2022-000841.
- [66] Wang S, Chen D, Zuo K, et al. Long-term renal outcomes of mesangial proliferative lupus nephritis in Chinese patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(2): 429-436. DOI: 10.1007/s10067-021-05909-y.
- [67] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1103-1112. DOI: 10.1681/ASN.2008101028.
- [68] Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1):18-26. DOI: 10.7326/M14-1030.
- [69] Walsh M, Solomons N, Lisk L, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5):710-715. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.042.
- [70] Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis--should MMF be considered the drug of choice? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(1):147-153. DOI: 10.2215/CJN.03290412.
- [71] Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(5):705-709.
- [72] Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1156-1162. DOI: 10.1056/NEJM200010193431604.
- [73] Palmer SC, Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(3): 324-336. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008.
- [74] Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD002922. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.
- [75] Wuttiputhanun T, Naiyaraksere N, Udomkarnjananun S, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid and clinical outcomes of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lupus Sci Med*, 2024, 11(1): e001093. DOI: 10.1136/lupus-2023-001093.
- [76] Peleg Y, Bomback AS, Radhakrishnan J. The evolving role of calcineurin inhibitors in treating lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7): 1066-1072. DOI: 10.2215/CJN.13761119.
- [77] Wang M, Zhou J, Niu Q, et al. Mechanism of tacrolimus in the treatment of lupus nephritis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1331800. DOI: 10.3389/fphar.2024.1331800.
- [78] van Gelder T, Lerma E, Engelke K, et al. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(5): 515-529. DOI: 10.1080/17512433.2022.2092470.
- [79] Deng J, Luo L, Zhu L, et al. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials[J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(5):901-910. DOI: 10.3906/sag-1804-57.
- [80] Jesus D, Rodrigues M, da Silva J, et al. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for



- induction treatment of refractory lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2018, 27(8): 1358-1362. DOI: 10.1177/0961203318758508.
- [81] Rovin BH, Teng Y, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2070-2080. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X.
- [82] Arriens C, Teng Y, Ginzler EM, et al. Update on the efficacy and safety profile of voclosporin: an integrated analysis of clinical trials in lupus nephritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023, 75(7):1399-1408. DOI: 10.1002/acr.25007.
- [83] Lee YH, Song GG. A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the effectiveness and safety of voclosporin or tacrolimus plus mycophenolate mofetil as induction treatment for lupus nephritis[J]. *Z Rheumatol*, 2023, 82(7):580-586. DOI: 10.1007/s00393-021-01087-z.
- [84] Zheng Z, Zhang H, Peng X, et al. Effect of tacrolimus vs intravenous cyclophosphamide on complete or partial response in patients with lupus nephritis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e224492. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4492.
- [85] Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2): 481-508. DOI: 10.2215/CJN.04800908.
- [86] Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, et al. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(38): e22328. DOI: 10.1097/MD.00000000000022328.
- [87] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(8):2121-2131. DOI: 10.1002/art.10461.
- [88] Zhang XW, Li C, Ma XX, et al. Short-interval lower-dose intravenous cyclophosphamide as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a prospective observational study[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(7): 939-945. DOI: 10.1007/s10067-014-2590-6.
- [89] Shao M, Miao M, Zhang X, et al. Comparison of short interval and low dose (SILD) with high dose of cyclophosphamide in the susceptibility to infection in SLE: a multicentre real-world study[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1):e000779. DOI: 10.1136/lupus-2022-000779.
- [90] Oliva-Damaso N, Bombardieri AS. Belimumab in lupus nephritis: new trial results arrive during an exciting time for therapeutics[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(6): 984-987. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.11.003.
- [91] Anders HJ, Furie R, Malvar A, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(12): 2733-2742. DOI: 10.1093/ndt/gfad167.
- [92] Zhang K, Qi T, Guo D, et al. Efficacy and safety of belimumab therapy for patients with lupus nephritis: a meta-analysis and a propensity score-matched case-control study[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(7): e954. DOI: 10.1002/iid.3954.
- [93] Tang Z, Yang G, Yu C, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2008, 13(8): 702-707. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2008.00975.x.
- [94] Wang J, Hu W, Xie H, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide[J]. *Lupus*, 2007, 16(9): 707-712. DOI: 10.1177/0961203307081340.
- [95] Lin S, Zhang J, You X, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: a real-world retrospective observational study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(2): 614-622. DOI: 10.1093/rheumatology/kead707.
- [96] van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, et al. Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9):2184-2192. DOI: 10.1002/art.39682.
- [97] Rovin BH, Furie R, Teng Y, 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. DOI: 10.1016/j.kint.2021.08.027.
- [98] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis: open-label extension of BLISS-LN study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(11):1620-1630. DOI: 10.2215/CJN.02520322.
- [99] Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(6):868-877. DOI: 10.1002/art.40439.
- [100] van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a phase III study extension[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(2):281-291. DOI: 10.1093/rheumatology/kez279.
- [101] Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2): 300-309. DOI: 10.3899/jrheum.121368.
- [102] Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7): 1125-1134. DOI: 10.1002/art.40861.
- [103] Zhang F, Zheng J, Li Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years[J]. *RMD Open*, 2022, 8(1): e001669. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001669.
- [104] Akawatcharagura P, Taechakraichana N, Osiri M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand[J]. *Lupus*, 2016, 25(4):436-444. DOI: 10.1177/0961203315617539.
- [105] 刘霞, 张丽丽, 赵伟, 等. 环磷酰胺对育龄系统性红斑狼疮患者卵巢功能影响的评价[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(3):



- 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.03.004.
- [106] Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood[J]. *Cancer*, 2001, 91(3): 613-621. DOI: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<613::aid-cncr1042>3.0.co;2-r.
- [107] Gajjar R, Miller SD, Meyers KE, et al. Fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide therapy for renal disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(7):1099-1106. DOI: 10.1007/s00467-014-2897-1.
- [108] 徐颖,樊媛芳,赵元,等.近40年雷公藤生殖毒性研究概述[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3406-3414. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20190524.401.
- [109] Chen Y, Sun J, Zou K, et al. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(7): 1089-1099. DOI: 10.1007/s00296-017-3733-2.
- [110] Thirumavalavan N, Scovell JM, Link RE, et al. Does solid organ transplantation affect male reproduction? [J]. *Eur Urol Focus*, 2018, 4(3): 307-310. DOI: 10.1016/j.euf.2018.08.012.
- [111] 陈丹丹,李云,卢情怡,等.育龄期系统性红斑狼疮患者卵巢功能的评价及其影响因素[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2024, 56(6): 1023-1028. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2024.06.012.
- [112] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(20): 1886-1895. DOI: 10.1056/NEJMoa1014460.
- [113] Shin JI, Li H, Park S, et al. Induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a comprehensive review of meta-analyses[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2): 343. DOI: 10.3390/jcm11020343.
- [114] Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(12): 3671-3678. DOI: 10.1681/ASN.2017030263.
- [115] Gatto M, Saccon F, Andreoli L, et al. Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLISS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort[J]. *J Autoimmun*, 2021, 124: 102729. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102729.
- [116] Shrestha S, Budhathoki P, Adhikari Y, et al. Belimumab in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2021, 13(12):e20440. DOI: 10.7759/cureus.20440.
- [117] Miyazaki Y, Nakayamada S, Sonomoto K, et al. Efficacy and safety of belimumab during maintenance therapy in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3614-3626. DOI: 10.1093/rheumatology/keab953.
- [118] Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and azathioprine as maintenance therapies for lupus nephritis: a network meta-analysis[J]. *Z Rheumatol*, 2024, 83(Suppl 1):140-147. DOI: 10.1007/s00393-023-01374-x.
- [119] Fu Q, Wu C, Dai M, et al. Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(11):1549-1555. DOI: 10.1136/ard-2022-222486.
- [120] Farinha F, Pepper RJ, Oliveira DG, et al. Outcomes of membranous and proliferative lupus nephritis-analysis of a single-centre cohort with more than 30 years of follow-up[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(11): 3314-3323. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa103.
- [121] Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, et al. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2023, 43(1):6-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2023.05.006.
- [122] Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(10): 1771-1778. DOI: 10.1093/ndt/17.10.1771.
- [123] Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 901-911. DOI: 10.1681/ASN.2008060665.
- [124] Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(2): 152-160. DOI: 10.1038/ki.2009.412.
- [125] Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27):e7429. DOI: 10.1097/MD.00000000000007429.
- [126] Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(4): 585-592. DOI: 10.2215/CJN.06720615.
- [127] Hu WX, Chen YH, Bao H, et al. Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: a retrospective single-center study[J]. *Lupus*, 2015, 24(10): 1067-1075. DOI: 10.1177/0961203315578766.
- [128] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- [129] Chen W, Liang S, Zuo K, et al. Clinicopathological features and outcomes of SLE patients with renal injury characterised by thrombotic microangiopathy[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(7): 2735-2743. DOI: 10.1007/s10067-021-05627-5.
- [130] Strufaldi FL, Menezes Neves P, Dias CB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis[J]. *J Nephrol*, 2021, 34(4): 1147-1156. DOI: 10.1007/s40620-020-00938-3.
- [131] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):713-723. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216924.
- [132] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学*



- 杂志, 2022, 43(1): 7-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.002.
- [133] Scully M, Rayment R, Clark A, et al. A British Society for Haematology Guideline: diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(4): 546-563. DOI: 10.1111/bjh.19026.
- [134] Li J, Jiang JJ, Wang CY, et al. Clinical features and prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a review of 25 cases[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1):55. DOI: 10.1186/s13052-019-0641-y.
- [135] Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2018, 132(20): 2143-2153. DOI: 10.1182/blood-2018-04-840090.
- [136] de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, et al. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12): 2859-2867. DOI: 10.1007/s10067-017-3823-2.
- [137] Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(3): 466-474. DOI: 10.1093/ndt/gfw453.
- [138] Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, et al. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):245. DOI: 10.1186/s12882-020-01888-5.
- [139] Fu Y, Chen Z, Chen J, et al. Eculizumab improves renal survival in complement-mediated TMA secondary to SLE [J]. *Mayo Clin Proc*, 2025, 100(1):164-167. DOI: 10.1016/j.mayocp.2024.10.001.
- [140] Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7): 1004-1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214559.
- [141] Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(1):74-83. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005.
- [142] Mok CC, Hamijoyo L, Kasitanon N, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(7): e517-e531. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00009-6.
- [143] 沈南, 赵毅, 段利华, 等. 系统性红斑狼疮诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(7): 775-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221027-00793.
- [144] 董建华, 罗松, 许书添, 等. 狼疮性肾炎伴狼疮性心肌炎的临床及心脏磁共振特征[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2020, 29(4):301-306. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2020.04.001.
- [145] 谢敏珠, 陈欣, 刘正钊, 等. 狼疮性肾炎合并狼疮性肠炎患者的临床特征及远期疗效分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(1):19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.01.004.
- [146] Wu XY, Yang M, Xie YS, et al. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicenter nationwide Chinese cohort[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(1): 107-115. DOI: 10.1007/s10067-018-4259-z.
- [147] Fanouriakis A, Pamfil C, Sidiropoulos P, et al. Cyclophosphamide in combination with glucocorticoids for severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a retrospective, observational two-centre study[J]. *Lupus*, 2016, 25(6): 627-636. DOI: 10.1177/0961203315622821.
- [148] Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(4):620-625. DOI: 10.1136/ard.2004.025528.
- [149] Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(Suppl5):v69-v81. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa403.
- [150] 管玺, 徐林芳, 刘同强. 双重滤过血浆置换联合药物治疗重症狼疮性肾炎的临床效果及安全性的 Meta 分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(19):10-14. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202219003.
- [151] Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(12): 1043-1053. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538789.
- [152] 谢静, 贾捷婷, 吴琴, 等. 短期强化免疫吸附治疗重型系统性红斑狼疮的临床疗效[J]. *江苏医药*, 2023, 49(2): 189-192, 197. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2023.02.019.
- [153] Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3):424-429. DOI: 10.1002/ajh.24999.
- [154] Pavo-Blanco M, Novella-Navarro M, Cáliz-Cáliz R, et al. Rituximab in refractory autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus[J]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2018, 14(4):248-249. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.07.023.
- [155] Chao SH, Chang YL, Yen JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune and microangiopathic hemolytic anemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9: 6. DOI: 10.1186/s40164-020-00163-5.
- [156] Jiang B, Li T, Guo L, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic lupus erythematosus and sjögren syndrome patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study of 21 cases[J]. *J Clin Rheumatol*, 2015, 21(5):244-250. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000273.
- [157] Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(9):1640-1644. DOI: 10.1093/rheumatology/ker176.
- [158] Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *Curr Opin*



- Rheumatol, 2016, 28(3): 218-227. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000269.
- [159] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6):1011-1018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
- [160] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9): 1000-1007. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211222-00907.
- [161] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1296-1304. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- [162] Zhang D, Sun F, Chen J, et al. Four trajectories of 24-hour urine protein levels in real-world lupus nephritis cohorts [J]. *RMD Open*, 2023, 9(2): e002930. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002930.
- [163] Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(15):1471-1483. DOI: 10.1056/NEJMoa2410965.
- [164] 国家药品监督管理局药品审评中心. 狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2023-09-28)[2025-01-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f029f189951ad595a3016da319c5a393>.
- [165] Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: the role of patient nonadherence[J]. *Arthritis Care Res*, 2000, 13(6):406-408.
- [166] Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27(3):329-340. DOI: 10.1016/j.berh.2013.07.001.
- [167] Marengo MF, Waimann CA, de Achaval S, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring[J]. *Lupus*, 2012, 21(11): 1158-1165. DOI: 10.1177/0961203312447868.
- [168] Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(1):62-68.
- [169] Lee T, Oh KH, Joo KW, et al. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2010, 19(8): 974-980. DOI: 10.1177/0961203310366573.
- [170] Zhou J, Tao MJ, Jin LR, et al. Effectiveness and safety of common therapeutic drugs for refractory lupus nephritis: a network meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 665-671. DOI: 10.3892/etm.2019.8257.
- [171] Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2018, 27(6):1007-1011. DOI: 10.1177/0961203318758505.
- [172] Mok CC, Teng Y, Saxena R, et al. Treatment of lupus nephritis: consensus, evidence and perspectives[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(4): 227-238. DOI: 10.1038/s41584-023-00925-5.
- [173] Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1215-1226. DOI: 10.1002/art.34359.
- [174] Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2018, 5(2): 118-126. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17096.
- [175] 陈独群, 陈樱花, 娄丽璇, 等. 低剂量利妥昔单抗治疗顽固和复发性狼疮性肾炎的临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(5): 401-406. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2022.05.001.
- [176] Chen Y, Shi N, Lei X, et al. The efficacy of rituximab plus belimumab or telitacicept in refractory lupus nephritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(1): 221-227. DOI: 10.1093/rheumatology/kead674.
- [177] Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 100-107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.
- [178] Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease-a case series with follow-up[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 687-700. DOI: 10.1056/NEJMoa2308917.
- [179] Kansal R, Richardson N, Neeli I, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(482):eaav1648. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav1648.
- [180] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-Targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6):567-569. DOI: 10.1056/NEJMc2107725.
- [181] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2124-2132. DOI: 10.1038/s41591-022-02017-5.
- [182] Huang X, Chen W, Ren G, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(5): 719-727. DOI: 10.2215/CJN.10570918.
- [183] Yang L, Ren G, Chen W, et al. Long-term follow-up of autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis-a series study of 20 patients[J]. *Lupus*, 2022, 31(13): 1586-1594. DOI: 10.1177/09612033221126848.
- [184] Li W, Chen W, Sun L. An update for mesenchymal stem cell therapy in lupus nephritis[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(2):79-89. DOI: 10.1159/000513741.
- [185] Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(11):1611-1619. DOI: 10.1007/s10067-014-2754-4.
- [186] Deng D, Zhang P, Guo Y, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1436-1439. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211073.
- [187] Ranjbar A, Hassanzadeh H, Jahandoust F, et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cell transplantation for refractory lupus nephritis: results of a phase I clinical trial[J]. *Curr Res Transl Med*, 2022, 70(2):103324. DOI: 10.1016/j.retram.2021.103324.
- [188] Zhang H, Liu Z, Huang L, et al. The short-term efficacy of



- bortezomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2017, 26(9):952-958. DOI: 10.1177/0961203316686703.
- [189] Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, et al. Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience[J]. *Lupus*, 2020, 29(2): 118-125. DOI: 10.1177/0961203319896018.
- [190] Roccatello D, Fenoglio R, Caniggia I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8):2041-2047. DOI: 10.1038/s41591-023-02479-1.
- [191] Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(4):496-506. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221478.
- [192] Kato H, Kahlenberg JM. Emerging biologic therapies for systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2024, 36(3):169-175. DOI: 10.1097/BOR.0000000000001003.
- [193] Cui W, Tian Y, Huang G, et al. Clinical research progress of novel biologics for the treatment of lupus nephritis[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(8): 4153-4162. DOI: 10.1007/s10238-023-01143-9.
- [194] Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, et al. Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the phase 3 AURORA 2 clinical trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(1):59-67. DOI: 10.1002/art.42657.
- [195] Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN nephritis trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3):526-531. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
- [196] Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(6):1371-1376. DOI: 10.1093/ndt/gfs447.
- [197] Huang S, Chen Y, Song Y, et al. Deep learning model to predict lupus nephritis renal flare based on dynamic multivariable time-series data[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(3): e071821. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-071821.
- [198] Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, et al. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2): 279-284. DOI: 10.2215/CJN.05040513.
- [199] Chen Y, Huang S, Chen T, et al. Machine learning for prediction and risk stratification of lupus nephritis renal flare[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(2): 152-160. DOI: 10.1159/000513566.
- [200] Hajji M, Harzallah A, Kaaroud H, et al. Factors associated with relapse of lupus nephritis: a single center study of 249 cases[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28(6): 1349-1355. DOI: 10.4103/1319-2442.220863.
- [201] Suzuki E, Yashiro-Furuya M, Temmoku J, et al. Comparison of renal remission and relapse-free rate in initial-and delayed-onset lupus nephritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(12): 1500-1509. DOI: 10.1111/1756-185X.14228.
- [202] Ligtnerberg G, Arends S, Stegeman CA, et al. Predictors of renal flares and long-term renal outcome in patients with lupus nephritis: results from daily clinical practice[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(1): 33-38. DOI: 10.55563/clindexrheumatol/c58c39.
- [203] Banos A, Bertsias G. Flares in lupus nephritis: risk factors and strategies for their prevention[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2023, 25(10): 183-191. DOI: 10.1007/s11926-023-01109-6.
- [204] 戚超君, 叶彬炯, 倪兆慧, 等. 增殖型和膜型狼疮性肾炎患者缓解及复发的相关因素四年随访研究[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(48): 3826-3830. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.48.005.
- [205] Giambalvo S, Garaffoni C, Silvagni E, et al. Factors associated with fertility abnormalities in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(4): 103038. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103038.
- [206] Zhang H, Chen J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of belimumab therapy in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2207671. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2207671.
- [207] Choi SJ, Ahn SM, Oh JS, et al. Initial preserved renal function as a predictor of favorable renal response to rituximab in refractory or relapsing lupus nephritis: a single-center cohort study in Korea[J]. *J Rheum Dis*, 2022, 29(1):22-32. DOI: 10.4078/jrd.2022.29.1.22.
- [208] Moroni G, Gallelli B, Sinico RA, et al. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1751-1752. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201442.
- [209] Zen M, Fuzzi E, Loreda Martinez M, et al. Immunosuppressive therapy withdrawal after remission achievement in patients with lupus nephritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(2): 688-695. DOI: 10.1093/rheumatology/keab373.
- [210] Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(4 Suppl 78): S75-S81.
- [211] Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(10): 1420-1427. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222435.
- [212] Malvar A, Alberton V, Lococo B, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1): 156-162. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.018.
- [213] Shao SJ, Hou JH, Xie GT, et al. Improvement of outcomes in patients with lupus nephritis: management evolution in Chinese patients from 1994 to 2010[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(8):912-919. DOI: 10.3899/jrheum.180145.
- [214] Sexton DJ, Reule S, Solid C, et al. ESRD from lupus nephritis in the United States, 1995-2010[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(2):251-259. DOI: 10.2215/CJN.02350314.
- [215] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [216] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.



- [217] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.
- [218] Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(9): 1337-1338. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222512.
- [219] Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the primary prevention of cardiovascular, renal events, and safety outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and comorbid type 2 diabetes: a population-based target trial emulation[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2025, 77(4):414-422. DOI: 10.1002/art.43037.
- [220] Heerspink HJL, Agarwal R, Bakris GL, et al. Design and baseline characteristics of the FIND-CKD trial: efficacy of finerenone on kidney disease progression in people with non-diabetic CKD: FR-PO980[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(11S): 678. DOI: 10.1681/ASN.20233411S1678a.
- [221] Smeijer JD, Kohan DE, Dhaun N, et al. Endothelin receptor antagonists in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2025, 21(3):175-188. DOI: 10.1038/s41581-024-00908-z.
- [222] Rovin BH, Barratt J, Heerspink H, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10417): 2077-2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02302-4.
- [223] Rivera-Gonzalez O, Case CT, Wilson NA, et al. Endothelin receptor antagonism improves glucose tolerance and adipose tissue inflammation in an experimental model of systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(1): E73-E84. DOI: 10.1152/ajpendo.00274.2022.
- [224] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3):476-485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- [225] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 国家妇产疾病临床医学研究中心, 中国风湿免疫病相关生殖及妊娠研究委员会, 等. 2022 中国系统性红斑狼疮患者生殖与妊娠管理指南 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(11): 1184-1205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220821-00612.
- [226] 詹钟平, 劳敏曦, 詹雁峰, 等. 狼疮肾炎合并妊娠患者母婴结局的临床研究 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(37):2982-2986. DOI: 10.3760/cma.jissn.0376-2491.2018.37.006.
- [227] Tan B, So PN, Krishnan A, et al. Approach to pregnancy in patients with lupus nephritis[J]. *Kidney Med*, 2023, 5(11): 100724. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100724.
- [228] Gholizadeh Ghouloujeh Z, Singh T, Jhaveri KD, et al. Lupus nephritis: management challenges during pregnancy[J]. *Front Nephrol*, 2024, 4: 1390783. DOI: 10.3389/fneph.2024.1390783.
- [229] Zucchi D, Fischer-Betz R, Tani C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2023, 37(4):101860. DOI: 10.1016/j.berh.2023.101860.
- [230] 詹钟平, 詹雁峰, 杨颖, 等. 系统性红斑狼疮患者计划妊娠对母婴结局影响的临床研究 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(35): 2757-2761. DOI: 10.3760/cma.jissn.0376-2491.2017.35.010.
- [231] 田新平, 曾小峰. 关注系统性红斑狼疮患者的围产期管理, 提高母婴存活率 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(14):1053-1055. DOI: 10.3760/cma.jissn.0376-2491.2015.14.004.
- [232] Saulescu IC, Opris-Belinski D, Balanescu AR, et al. Preparing for pregnancy in women with systemic lupus erythematosus-a multidisciplinary approach[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(10): 1371. DOI: 10.3390/medicina58101371.
- [233] Chen Y, Li K, Zhang H, et al. Good pregnancy outcomes in lupus nephritis patients with complete renal remission[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(10): 1888-1894. DOI: 10.1093/ndt/gfab289.
- [234] Zhang S, Han X, Liu W, et al. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 308(1):63-71. DOI: 10.1007/s00404-022-06718-7.
- [235] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795-810. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
- [236] Steiger S, Ehreiser L, Anders J, et al. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 999704. DOI: 10.3389/fimmu.2022.999704.
- [237] Fakhouri F, Schwotzer N, Cabiddu G, et al. Glomerular diseases in pregnancy: pragmatic recommendations for clinical management[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 264-281. DOI: 10.1016/j.kint.2022.10.029.
- [238] Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2008, 7(3): 219-222. DOI: 10.1517/14740338.7.3.219.
- [239] Sammaritano LR. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy[J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68:271-285. DOI: 10.1146/annurev-med-042915-102658.
- [240] Pfaller B, Pupco A, Leibson T, et al. A critical review of the reproductive safety of leflunomide[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(2):607-612. DOI: 10.1007/s10067-019-04819-4.
- [241] Le Guern V, Guettrot-Imbert G, Dupré A, et al. Issues with pregnancy in systemic lupus[J]. *Joint Bone Spine*, 2024, 91(6):105713. DOI: 10.1016/j.jbspin.2024.105713.
- [242] Oishi Y, Ikeuchi H, Hamatani H, et al. Pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with or without a history of lupus nephritis[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(8):835-843. DOI: 10.1007/s10157-020-02017-0.
- [243] Popova S, Charness ME, Burd L, et al. Fetal alcohol spectrum disorders[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 11. DOI: 10.1038/s41572-023-00420-x.
- [244] Alle G, Guettrot-Imbert G, Larosa M, et al. Hydroxychloroquine levels in pregnancy and materno-fetal outcomes in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(3): 1225-1233. DOI: 10.1093/rheumatology/keae302.
- [245] Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine during pregnancy: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4):711-724. DOI: 10.1002/art.42015.
- [246] Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of



- pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 855-860. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212535.
- [247] Hu Z, Gao R, Huang W, et al. Effect of hydroxychloroquine on lupus activity, preeclampsia and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2):485. DOI: 10.3390/jcm12020485.
- [248] Duan J, Ma D, Wen X, et al. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. *Lupus*, 2021, 30(7): 1163-1174. DOI: 10.1177/09612033211007199.
- [249] Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(9): 1906-1913. DOI: 10.3899/jrheum.100997.
- [250] Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(3): 153-163. DOI: 10.7326/M14-2235.
- [251] Mok MY, Leung PY, Lao TH, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(12):1705-1706. DOI: 10.1136/ard.2004.022442.
- [252] Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(11):2060-2068. DOI: 10.2215/CJN.00240110.
- [253] Tarter L, Bermas BL. Expert perspective on a clinical challenge: lupus and pregnancy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(3):321-331. DOI: 10.1002/art.42756.
- [254] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 613-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
- [255] Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5(5): CD012852. DOI: 10.1002/14651858.CD012852.pub2.
- [256] Goo YS, Park HC, Choi HY, et al. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis[J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45(2): 199-206. DOI: 10.3349/ymj.2004.45.2.199.
- [257] Jabrane M, Bouchoual M, Arrayhani M. Severe lupus after two years of hemodialysis: it exists and can be serious[J]. *Egypt J Intern Med*, 2023, 35(1): 24. DOI: 10.1186/s43162-023-00208-1.
- [258] Gaillard F, Bachelet D, Couchoud C, et al. Lupus activity and outcomes in lupus patients undergoing maintenance dialysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(3):780-786. DOI: 10.1093/rheumatology/kead293.
- [259] 李启舒, 陈艳霞, 房向东, 等. 狼疮性肾炎患者透析模式与死亡率相关性研究的 Meta 分析 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(31):4385-4388, 4392. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.022.
- [260] Contreras G, Pagan J, Chokshi R, et al. Comparison of mortality of ESRD patients with lupus by initial dialysis modality[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(11): 1949-1956. DOI: 10.2215/CJN.02500314.
- [261] Levy B, Couchoud C, Rougier JP, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus on chronic dialysis: an observational study of incident patients of the French National Registry 2002-2012[J]. *Lupus*, 2015, 24(10): 1111-1121. DOI: 10.1177/0961203315578763.
- [262] Gong Y, Zhao Y, Ran L, et al. Comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis in the risks for disease activity in LN-ESRD patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(6):144-149.
- [263] Chen HA, Wang JJ, Chou CT, et al. Predictors of longterm mortality in patients with and without systemic lupus erythematosus on maintenance dialysis: a comparative study[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(11): 2390-2394. DOI: 10.3899/jrheum.110311.
- [264] 熊逸凡, 张琳, 黄佳颖, 等. 狼疮肾炎腹膜透析患者的长期预后研究 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(7):497-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2015.07.004.
- [265] Jorge A, Wallace ZS, Lu N, et al. Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(4): 240-247. DOI: 10.7326/M18-1570.
- [266] McPherson L, Plantinga LC, Howards PP, et al. Referral and evaluation for kidney transplantation among patients with lupus nephritis-related end-stage kidney disease[J]. *Lupus*, 2024, 33(1):48-57. DOI: 10.1177/09612033231219739.
- [267] Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, transplantation, and dialysis in lupus nephritis[J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(5): 500-508. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.011.
- [268] Ntatsaki E, Velo-Garcia A, Vassiliou VS, et al. Impact of pre-transplant time on dialysis on survival in patients with lupus nephritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2399-2404. DOI: 10.1007/s10067-018-4115-1.
- [269] Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, et al. Association of time to kidney transplantation with graft failure among U. S. patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(4): 571-581. DOI: 10.1002/acr.22482.
- [270] Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(7): 1200-1207. DOI: 10.1681/ASN.2009101093.
- [271] Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, et al. Antiphospholipid syndrome and renal allograft thrombosis[J]. *Transplantation*, 2019, 103(3): 481-486. DOI: 10.1097/TP.0000000000002510.
- [272] Ames PR, Merashli M, Bucci T, et al. Antiphospholipid antibodies and renal transplant: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(6): 1041-1052. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.016.
- [273] Vaidya S, Sellers R, Kimball P, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study[J]. *Transplantation*, 2000, 69(7): 1348-1352. DOI: 10.1097/00007890-200004150-00023.
- [274] Wong T, Goral S. Lupus nephritis and kidney transplantation: where are we today? [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(5): 313-322. DOI: 10.1053/j.



- ackd.2019.08.007.
- [275] Mbengue M, Mezouari M, Diagne S, et al. Infectious complications in lupus nephritis and associated factors: a multicenter study[J]. *Open J Nephrol*, 2021, 11(4): 506-515. DOI: 10.4236/ojneph.2021.114043.
- [276] He J, Li Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(Suppl 1): i22-i29. DOI: 10.1093/rheumatology/keac678.
- [277] Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lupus*, 2019, 28(3): 334-346. DOI: 10.1177/0961203319829817.
- [278] 刘军,唐丽洁,包瑾芳,等. ImmuKnow 免疫细胞功能监测在狼疮性肾炎并发感染中的价值及感染相关危险因素的初步分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(6): 424-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.06.007.
- [279] Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 137. DOI: 10.1186/s12916-016-0673-8.
- [280] Liu P, Tan HZ, Li H, et al. Infections in hospitalized lupus nephritis patients: characteristics, risk factors, and outcomes[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1150-1158. DOI: 10.1177/0961203318768881.
- [281] Yates DJ, Mon SY, Oh Y, et al. Multicentre retrospective cohort study assessing the incidence of serious infections in patients with lupus nephritis, compared with non-renal systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7(1): e000390. DOI: 10.1136/lupus-2020-000390.
- [282] Zhong Z, Li H, Zhong H, et al. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:845-856. DOI: 10.2147/DDDT.S195113.
- [283] McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(27): 734-737. DOI: 10.15585/mmwr.mm6627e1.
- [284] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 39-52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- [285] Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(3):333-348. DOI: 10.1002/art.42386.
- [286] Zhang X, An J, Tu A, et al. Comparison of immune persistence among inactivated and live attenuated hepatitis A vaccines 2 years after a single dose[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(9): 2322-2326. DOI: 10.1080/21645515.2015.1134069.
- [287] Ganu SA, Mathew AJ, Nadaraj A, et al. Cotrimoxazole prophylaxis prevents major infective episodes in patients with systemic lupus erythematosus on immunosuppressants: a non-concurrent cohort study[J]. *Lupus*, 2021, 30(6): 893-900. DOI: 10.1177/0961203321195238.
- [288] Suyama Y, Okada M, Rokutanda R, et al. Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(4):557-561. DOI: 10.3109/14397595.2015.1112467.
- [289] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003):1546-1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- [290] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators,. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 796-829. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.
- [291] Fang J, Li W, Tan M, et al. Effect of different hepatitis B infection status on the prognosis of active lupus nephritis treated with immunosuppression: a retrospective analysis of 177 patients[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5): 1060-1067. DOI: 10.1111/1756-185X.13313.
- [292] Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5): 1031-1048. DOI: 10.1007/s12072-021-10239-x.
- [293] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): S18-S39. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5069.2023.03.040.
- [294] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 215-219; quiz e16-e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
- [295] Wu Q, Liu Y, Wang W, et al. Incidence and prevalence of tuberculosis in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:938406. DOI: 10.3389/fimmu.2022.938406.
- [296] Zhang L, Ma Y, Jiang N, et al. Latent tuberculosis infection and associated factors in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter, cross-sectional study[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e0084823. DOI: 10.1128/spectrum.00848-23.
- [297] 中华医学会结核病学分会. 慢性肾脏病合并结核病的治疗专家共识(2022版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(10): 996-1008. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220327-00241.
- [298] Darmawan G, Liman L, Wibowo S, et al. Global tuberculosis disease and infection in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lupus*, 2024, 33(6): 555-573. DOI: 10.1177/09612033241239504.
- [299] Damara I, Ariane A, Winston K. Predisposing factors of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus patients: a single-center case-control study[J]. *Cureus*, 2022, 14(6):e26410. DOI: 10.7759/cureus.26410.
- [300] Liu Y, Zhang L, Chen Y, et al. Incidence and risk factors of active tuberculosis among hospitalized patients with latent tuberculosis infection in China: a cohort study[J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17:953-960. DOI: 10.2147/IDR.S447245.
- [301] Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the



- management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(6):503-509. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
- [302] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(10): e93-e142. DOI: 10.1164/rccm.201909-1874ST.
- [303] Cheng CF, Huang YM, Lu CH, et al. Prednisolone dose during treatment of tuberculosis might be a risk factor for mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a hospital-based cohort study[J]. *Lupus*, 2019, 28(14): 1699-1704. DOI: 10.1177/0961203319882759.
- [304] 张莉莉, 李立东, 洪小丽, 等. 我国人群全身应用糖皮质激素致骨质疏松患病率的 Meta 分析[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(12):2298-2304.
- [305] Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, et al. Comparative fracture risks among united states medicaid enrollees with and those without systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7): 1141-1146. DOI: 10.1002/art.40818.
- [306] 刘瑾, 陈惠萍, 章海涛, 等. 狼疮性肾炎患者并发股骨头坏死的临床特征及危险因素[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(3):224-229. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2013.03.005.
- [307] Kallas R, Li J, Petri M. Predictors of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(7):1122-1132. DOI: 10.1002/acr.24541.
- [308] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(20):1365-1376. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200306-00133.
- [309] Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the assessment and monitoring of systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(10):1426-1439. DOI: 10.3899/jrheum.171459.
- [310] Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(9):1785-1796. DOI: 10.1002/1529-0131(199909)42:9<1785::AID-ANR1>3.0.CO;2-#.
- [311] Jung JY, Choi ST, Park SH, et al. Prevalence of osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter comparative study of the World Health Organization and fracture risk assessment tool criteria[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2020, 6(4): 173-178. DOI: 10.1016/j.afos.2020.11.001.
- [312] Islam MA, Khandker SS, Alam SS, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11):102392. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102392.
- [313] Al-Kushi AG, Azzeh FS, Header EA, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Saudi J Med Med Sci*, 2018, 6(3): 137-142. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_134_17.
- [314] Jiang L, Dong J, Wei J, et al. Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1):1027. DOI: 10.1186/s12891-022-05997-0.
- [315] Zhang M, Wang Y, Wang Y, et al. Association between systemic lupus erythematosus and cancer morbidity and mortality: findings from cohort studies[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:860794. DOI: 10.3389/fonc.2022.860794.
- [316] Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(6): 1230-1241. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.09.009.
- [317] Han JY, Kim H, Jung SY, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: population-based cohort study in Korea[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):270. DOI: 10.1186/s13075-021-02648-y.
- [318] Li XB, Cao NW, Chu XJ, et al. Antimalarials may reduce cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1):1687-1695. DOI: 10.1080/07853890.2021.1981547.
- [319] Wadström H, Arkema EV, Sjöwall C, et al. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(4): 613-619. DOI: 10.1093/rheumatology/kew459.
- [320] Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women[J]. *Lupus*, 2017, 26(9):944-951. DOI: 10.1177/0961203316686708.

