

系统性红斑狼疮达标之路： 《2019年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》解读

季兰岚，张卓莉

北京大学第一医院风湿免疫科，北京 100034

通信作者：张卓莉 电话：010-83572064，E-mail：zhuoli.zhang@126.com

【摘要】《2019年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》是欧洲抗风湿病联盟自2007年以来，第二次针对系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）整体管理制定的指南。该指南对SLE的治疗策略、治疗目标、激素方案选择、狼疮性肾炎“多靶点”治疗以及生物制剂应用等内容进行了更新，在达标治疗的大趋势下，为SLE如此复杂的疾病，指明了治疗方向。本文对指南更新内容进行详细解读，以期为SLE临床诊治提供借鉴。

【关键词】系统性红斑狼疮；指南；达标

【中图分类号】R593.24 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)03-0283-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200011

How to Treat Systemic Lupus Erythematosus: Interpretation of 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus

JI Lan-lan, ZHANG Zhuo-li

Department of Rheumatology and Immunology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: ZHANG Zhuo-li Tel: 86-10-83572064, E-mail: zhuoli.zhang@126.com

【Abstract】2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus is the second edition that EULAR has developed for the general management of systemic lupus erythematosus (SLE) since 2007. The treatment strategy, validated goals of treatment, alternative regimens of glucocorticoids, “multi-targeted” therapy in lupus nephritis, and biological therapy for SLE were updated in the recommendations, which indicated the direction for the treatment of SLE. A detailed interpretation of the updated guidelines is provided in this article, aiming to provide references for the clinical diagnosis and treatment of SLE.

【Key words】systemic lupus erythematosus; recommendation; treat to target

Med J PUMCH, 2020, 11(3):283-288

2019年6月，《2019年欧洲抗风湿病联盟（the European League Against Rheumatism, EULAR）系统性红斑狼疮管理指南》（下文简称2019年EULAR指南）在Ann Rheum Dis杂志发表^[1]，这是继2007年以来，EULAR第二次针对系统性红斑狼疮（systemic lupus er-

thymatosus, SLE）整体管理制定的指南。在这12年间，有治疗策略的更新、目标治疗的提出、狼疮性肾炎“多靶点”治疗的尝试以及首个生物制剂的获批，这些进展为SLE治疗开启了新篇章，也迎来了新指南的诞生。本文将对该指南的重要内容进行详细解读。

1 总体原则

2019年EULAR指南提出了4项总体原则：(1) SLE是一种累及多个系统的疾病，诊断依赖于在临床表现的基础上伴有特异性血清学异常；(2) SLE的管理涉及多个学科，治疗决策需考虑个体差异、医疗及社会资源消耗，应由医-患协商后决定；(3) 对于危及生命/脏器功能的SLE，在诱导缓解阶段应采取高强度的免疫抑制治疗，缓解后可降低免疫抑制强度，进行更长期的维持治疗并预防复发；(4) 治疗目标应是使患者长期生存、预防脏器损伤以及优化生活质量。

【解读】总体原则涉及到SLE的诊断、治疗决策、治疗方案以及治疗目标。SLE的诊断首先基于临床表现，除外其他疾病，不应只依据抗体结果。SLE确诊后的治疗应由医患双方共同决策，这一点在目前的医疗环境下尤为重要，也可提高患者的依从性。除诱导缓解外，总体原则亦强调了维持缓解的重要性及长期性。在达标治疗的大趋势下，对于SLE如此复杂的疾病，指南指明了治疗方向。

2 重点推荐内容

2.1 推荐一：治疗目标

2.1.1 SLE的治疗目标是达到所有脏器临床缓解或低疾病活动度（证据级别：2b；推荐级别：B），并预防复发（证据级别：2b；推荐级别：B），尽可能采用最小剂量激素维持治疗（100%同意）。

2.1.2 复发时应根据受累脏器的严重程度调整治疗，包括增加现有药物剂量、换药或增加新的药物（证据级别：2b；推荐级别：C；99.5%同意）。

【解读】与类风湿关节炎不同，SLE目前尚无广泛认可的治疗目标。2019年EULAR指南提出了“完全缓解”的定义（表1），虽然应尽力去达到这一首要目标，但在临床实践中很难实现，我们经常会遇到临床缓解血清学活动（serologic active clinical quiet, SACQ）的患者，对于此类患者并无必要应用贝利尤（原中文名：贝利木）单克隆抗体等药物去达到字面意义的“完全缓解”^[2-3]。更现实的替代目标是低疾病活动度，有研究表明，低疾病活动度在减少器官损伤累积、预防复发等方面与缓解相当^[4-5]。除该指南提出的上述治疗目标外，狼疮国际协作组也提出了SLE缓解期定义（definitions of remission in SLE, DORIS）（表1），对比后不难发现，2019年EULAR指南中的完全缓解标准是最严格的，其次是DORIS停药缓解标准，而DORIS带药缓解标准较EULAR低疾病活动度在激素剂量及医生整体评估（physician global assessment, PGA）评分方面略严格。上述不同治疗目标对于患者在长期缓解率、复发率、脏器损伤等方面有无差异仍需进一步研究。除SLE整体治疗目标外，2019年EULAR指南还明确了狼疮性肾炎的治疗目标（表2），较2012年狼疮性肾炎指南中的定义，对肾功能的要求略有改动，并增加了达到完全缓解的时限^[6]。同时，该指南中还提到，在评估狼疮性肾炎的疗效时，尿蛋白的改善（<0.8 g/d）比血尿消失更为重要。

2.2 推荐二：治疗药物

2.2.1 羟氯喹（hydroxychloroquine, HCQ）

2.2.1.1 除非存在禁忌，所有SLE患者均推荐使用HCQ（证据级别：1b；推荐级别：A），剂量不超过5 mg/kg实际体重（证据级别：3b；推荐级别：C）（96.5%同意）。

表1 2019年EULAR指南缓解及低疾病活动度标准与DORIS比较

指标	2019年EULAR指南		DORIS	
	完全缓解	低疾病活动度	停药缓解	带药缓解
SLEDAI	0分	≤4	临床项目评分为0	临床项目评分为0
PGA	-	≤1	PGA≤0.5	PGA≤0.5
其他疾病活动度评分	-	-	BILAG-2004评分为D/E；临床ECLAM评分为0	BILAG-2004评分为D/E；临床ECLAM评分为0
激素	停用	强的松≤7.5 mg	停用	强的松≤5 mg
抗疟药	可使用	可使用	可使用	可使用
免疫抑制剂	停用	稳定剂量	停用	稳定剂量
生物制剂	-	-	停用	稳定剂量

EULAR：欧洲抗风湿病联盟；DORIS：系统性红斑狼疮缓解期定义；SLEDAI：系统性红斑狼疮疾病活动指数；PGA：医生整体评估；BILAG：不列颠群岛狼疮评估小组评分；ECLAM：欧洲共识疾病活动度评估；-：指南未规定

表2 2019年EULAR指南狼疮性肾炎缓解定义与2012年EULAR/ERA-EDTA指南比较

	2019年EULAR指南		2012年EULAR/ERA-EDTA指南	
	完全缓解	部分缓解	完全缓解	部分缓解
尿蛋白	<0.5 g/24 h	下降50%以上且小于3.5 g/24 h	尿蛋白/肌酐<50 mg/mmol	下降50%以上且小于3.5 g/24 h
肾功能		Ser升高不超过基线的10%		GFR下降不超过正常的10%
达标时间	12~24个月	6~12个月	-	6~12个月

EULAR: 同表1; ERA-EDTA: 欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会; Scr: 肌酐; GFR: 肾小球滤过率; -: 指南未规定

2.2.1.2 若无视网膜病变的其他危险因素，应在基线、第5年及5年以后的每年进行眼底筛查（包括视野检查和/或3D光学相干断层扫描）（证据级别：2b；推荐级别：B；97.5%同意）。

【解读】HCQ在SLE治疗中的地位毋庸置疑，但随着应用时间延长，需关注其蓄积不良作用，尤其是眼底毒性。文献报道的视网膜病变发生率为7.5%~13.8%。值得注意的是，既往推荐的HCQ最大剂量为6.5 mg/kg，而指南基于近年来两项研究，认为5 mg/kg以下眼底沉积风险最小^[6-7]。关于HCQ的适宜剂量目前存在争议，既往证实HCQ疗效的试验中采用的剂量为6.5 mg/kg，而非5 mg/kg，小剂量是否发挥相当的疗效有待进一步证实，故推荐证据级别并不高；但亦有部分研究认为应用HCQ相对于不应用可获益，但并未细化HCQ的应用剂量^[8-9]。此外，无论采用何种计算方法，HCQ每天应用最大剂量为400 mg，既往多采用理想体重计算，而欧美肥胖人群比例更高，改为实际体重计算后，推荐的单位剂量会相应下降。亚洲人群，尤其女性普遍体重偏低，5 mg/kg剂量通常为200~300 mg/d，剂量低于目前实际应用，5 mg/kg剂量在中国人群中的疗效以及视网膜安全性有待进一步探索。指南在补充材料中提到疾病缓解后可考虑将HCQ减量。

2.2.2 激素

2.2.2.1 激素的应用剂量及途径取决于脏器损伤类型及严重程度（证据级别：2b；推荐级别：C；99.5%同意）。

2.2.2.2 静脉甲基强的松龙冲击（250~1000 mg/d，1~3 d）可产生立竿见影的疗效，并可适当降低后续激素起始剂量（证据级别：3b；推荐级别：C；98.5%同意）。

2.2.2.3 在长期维持治疗中，激素应减至强的松7.5 mg/d以下（证据级别：1b；推荐级别：B），若病情允许，停用激素（96.5%同意）。

2.2.2.4 及时应用免疫抑制剂有助于激素减量或停用（证据级别：2b；推荐级别：B；99.0%同意）。

【解读】与低疾病活动度/缓解中激素剂量的定义一致，指南推荐维持治疗中激素剂量尽可能小（泼尼松≤7.5 mg/d或停用），以减少长期应用激素带来的不良反应。目前国内激素冲击指征多仅限于危及生命或严重危及脏器功能的情况，而2019年EULAR指南在补充材料中提到对于轻-中度疾病活动，泼尼松起始剂量≤0.5 mg/kg；重度活动或危及脏器功能，均给予激素冲击治疗，续贯泼尼松0.5~0.7 mg/kg。指南提出，既往泼尼松起始剂量为1 mg/kg的治疗方案中，激素累积量可能比冲击后续惯的方案更大，应尽量避免。这一方案与国内临床实际应用差异很大，意味着除轻中度活动患者，其他活动度更高的患者均可在起始治疗时接受激素冲击治疗，这大大提高了输液及住院比例^[11]，临床医生无形中承担了更多的冲击治疗风险，更适合中国国情的激素使用方案有待进一步探讨。

2.2.3 免疫抑制剂

2.2.3.1 若患者应用HCQ疗效不佳（单药或与激素联合）或激素不能减量至泼尼松7.5 mg/d，可加用甲氨蝶呤（methotrexate, MTX）（证据级别：1b；推荐级别：B）、硫唑嘌呤（azathioprine, AZA）（证据级别：2b；推荐级别：C）或吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil, MMF）（证据级别：2a；推荐级别：B）（98.5%同意）。

2.2.3.2 若危及脏器功能，初始治疗时可加用免疫抑制剂（证据级别：2b；推荐级别：C；98.5%同意）。

2.2.3.3 环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）可作为严重危及脏器功能或危及生命SLE的初始治疗，或作为其他免疫抑制剂无效的挽救治疗（证据级别：2b；推荐级别：C；99.0%同意）。

【解读】目前在SLE治疗中应用的多种免疫抑制剂各有优缺点，作为辅助激素减量药物，MTX目前证据级别最高，而AZA可在妊娠患者中应用，MMF相较AZA在提高缓解率及降低复发率方面均更有优势，但与MTX相同，具有致畸性，且价格较贵。因

CTX 的性腺毒性及其他副作用，仅在严重疾病或其他药物无效的情况下才考虑应用。对于钙调蛋白酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNIs)，在免疫抑制剂总体推荐中指南并未提及，在后续狼疮性肾炎及血液系统受累中才提到。

2.2.4 生物制剂

2.2.4.1 常规治疗 (激素联合 HCQ，伴或不伴免疫抑制剂) 疗效不佳时，指疾病不稳定不能耐受激素减量和/或频繁复发，可考虑加用贝利尤单克隆抗体 (证据级别：1a；推荐级别：A；92.0%同意)。

2.2.4.2 若 SLE 危及脏器功能，而常规免疫抑制剂疗效不佳、不能耐受或存在禁忌时，可考虑应用利妥昔单克隆抗体 (证据级别：2b；推荐级别：C；98.5%同意)。

【解读】贝利尤单克隆抗体是第一种获批治疗 SLE 的生物制剂，持续疾病活动 (SLE 疾病活动指数 >10)、血清学阳性、有皮肤、骨骼肌肉受累表现的患者可能获益更多。利妥昔单克隆抗体在 SLE 中仍属于指征外应用，对于严重的狼疮性肾炎、血液系统受累及神经精神性狼疮，利妥昔单克隆抗体可作为二线用药。仅在严重的溶血性贫血和免疫性血小板减少中，利妥昔单克隆抗体可考虑作为一线治疗。

2.3 推荐三：系统受累表现及治疗

2.3.1 皮肤受累

2.3.1.1 SLE 皮肤受累的一线用药包括外用药 (激素、CNIs) (证据级别：2b；推荐级别：B)、抗疟药 (HCQ、阿的平) (证据级别：1a；推荐级别：A) 和/或全身应用激素 (证据级别：4；推荐级别：C) (100%同意)。

2.3.1.2 对于疗效不佳或大剂量激素依赖的患者，可加用 MTX (证据级别：3a；推荐级别：B)、维甲酸类药物 (证据级别：4；推荐级别：C)、氨苯砜 (证据级别：4；推荐级别：C) 或 MMF (证据级别：4；推荐级别：C) (98.5%同意)。

【解读】HCQ 疗效不佳或存在禁忌的患者，指南提到可加用或更换为阿的平。虽然目前尚无研究采用更敏感的仪器评估阿的平对于视网膜的安全性，但基于目前证据，阿的平不存在视网膜毒性。在临床实践中，因不良反应而无法应用 HCQ 的患者，阿的平不失为一种可能的替代药物，但遗憾的是国内目前无法购买。相当比例的皮肤狼疮对一线治疗反应不佳，除上述二线药物外，指南还提到贝利尤单克隆抗体、利妥昔单克隆抗体均对皮肤表现有效。而沙利度胺虽然对多种皮疹有效，但因副作用较多，停药后易复发，

仅作为其他方案失败后的挽救用药。

2.3.2 神经精神受累

2.3.2.1 鉴别神经精神表现是否与 SLE 相关，需要结合神经影像学、脑脊液检测、风险因素 (神经精神表现的类型、是否伴随 SLE 发病、患者年龄、神经系统外的狼疮活动表现、是否存在抗磷脂抗体)，并除外其他混杂因素 (证据级别：2b；推荐级别：C；96.5%同意)。

2.3.2.2 治疗 SLE 相关的神经精神表现：针对炎症性表现采用激素/免疫抑制剂治疗 (证据级别：1b；推荐级别：A)，对于抗磷脂抗体相关表现采用抗血小板/抗凝治疗 (证据级别：2b；推荐级别：C) (98.5%同意)。

【解读】临床实践中鉴别神经系统的病理表现是炎症性还是缺血/血栓性有时不容易，甚至二者可同时表现在同一例患者身上，对此类患者可考虑同时应用上述两种治疗。同时，对于以精神表现为主的患者可考虑联合抗精神病药物及抗焦虑药物。

2.3.3 血液系统受累

2.3.3.1 狼疮相关血小板减少的急性期治疗需要大剂量激素 (包括静脉甲基强的松龙冲击) (证据级别：4；推荐级别：C) 和/或静脉免疫球蛋白 (证据级别：4；推荐级别：C) (99.5%同意)。

2.3.3.2 维持缓解阶段，可应用免疫抑制剂辅助激素减量，包括 MMF (证据级别：2b；推荐级别：C)、AZA (证据级别：2b；推荐级别：C) 或环孢素 (证据级别：4；推荐级别：C) (97.5%同意)。

2.3.3.3 难治病例可采用利妥昔单克隆抗体 (证据级别：3a；推荐级别：C) 或 CTX (证据级别：4；推荐级别：C) (96.5%同意)。

【解读】血液系统的治疗方案与既往无显著更改，但指南中提到了一些治疗指征。SLE 相关显著血小板 (platelet, PLT) 减少定义为 $PLT < 30 \times 10^9/L$ ，一线治疗包括中/大量激素及免疫抑制剂，免疫抑制剂中环孢素的骨髓抑制风险最小。应用利妥昔单克隆抗体的指征定义为激素治疗后 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 或复发。血小板生成素激动剂或脾切除仅作为最后的治疗选择。

2.3.4 狼疮性肾炎

2.3.4.1 应早期识别肾脏受累，如存在狼疮性肾炎，完善诊断性肾脏穿刺可确保优化治疗方案 (证据级别：2b；推荐级别：B；99.5%同意)。

2.3.4.2 狼疮性肾炎诱导缓解阶段推荐 MMF (证据级别：1a；推荐级别：A) 或小剂量静脉 CTX 方案

(证据级别：2a；推荐级别：B) (98.5%同意)。指南在补充材料中提到 MMF 诱导剂量 3 g/d，分两次应用；小剂量 CTX 方案指欧洲方案，分别在第 0、2、4、6、8、10 周应用 500 mg。

2.3.4.3 在肾功能衰竭高风险的患者中（肾小球滤过率下降、病理存在纤维新月体及纤维素样坏死或肾小管萎缩/间质纤维化），除 2.3.4.2 中提及的方案外，也可考虑大剂量 CTX 方案（证据级别：1b；推荐级别：A；94.5%同意）。大剂量方案指每月应用 0.75~1.0 g/m² 体表面积共 6 个月。

2.3.4.4 狼疮性肾炎维持缓解阶段，采用 MMF（证据级别：1a；推荐级别：A）或 AZA（证据级别：1a；推荐级别：A）(97.5%同意)。指南在补充材料中提到 MMF 维持剂量 1~2 g/d，分两次应用。

2.3.4.5 若患者肾功能稳定或改善，但肾脏缓解不完全（免疫抑制治疗 1 年后仍存在持续蛋白尿>0.8~1 g/d），应重复肾穿刺鉴别急性或慢性病变（证据级别：4；推荐级别：C）。

2.3.4.6 在严重的肾病综合征（证据级别：2b；推荐级别：C）或肾脏缓解不完全（证据级别：4；推荐级别：C）的患者中，若无难以控制的高血压、肾脏穿刺病理慢性评分高及肾小球滤过率下降等情况，可在 MMF 的基础上联合小剂量 CNIs (95.0%同意)。

【解读】2019 年 EULAR 指南在补充材料中给出的 MMF 剂量并不适用于中国人群，中国人群体重偏低，建议结合患者体重适当调整剂量，临床实践中 MMF 诱导剂量为 1.5~3.0 g/d，维持剂量为 0.5~1.5 g/d^[12]。在应用 CTX 时，亚洲人群较欧美人群出血性膀胱炎的发生率低，但大剂量 CTX 的性腺毒性、肿瘤风险等仍不容忽视。基于现有研究，CNIs 可作为二线方案用于狼疮性肾炎，尤其是膜性狼疮性肾炎、足细胞病或难治性肾病综合征（常规治疗 3~6 个月后仍有活动性病变）的诱导和缓解治疗。在难治性肾病综合征中，CNIs 可单独使用，或与 MMF 联用。在指南补充材料中列出了 CNIs 的剂量，环孢素为 1~3 mg/(kg·d)，他克莫司为 2~4 mg/d，均分两次应用。值得注意的是，使用 CNIs 需监测肾功能及血药浓度避免药物毒性，他克莫司的理想血药浓度为 4~6 ng/ml (谷浓度)，指南中未提及环孢素血药浓度，但通常应<200 ng/ml。对于难治性或复发性狼疮性肾炎，除上述药物外，可考虑利妥昔单克隆抗体。在联合使用免疫抑制剂时，应注意预防感染，包括衣氏肺孢子菌感染等，并避免利妥昔单克隆抗体与 CNIs 联用，二者联用可同时抑制 B 细胞与 T 细胞，感染风险大大提高。

2.4 推荐四：共存疾病的处理

2.4.1 抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)

2.4.1.1 所有 SLE 患者均应筛查抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, aPL) (证据级别：1a；推荐级别：A；100%同意)。

2.4.1.2 伴高风险 aPL 的 SLE 患者，在权衡出血风险后，可考虑使用抗血小板药物进行血栓的一级预防（证据级别：2a；推荐级别：C），尤其在合并其他动脉粥样硬化/易栓因素时 (94.5%同意)。

2.4.1.3 若发生过血栓或病态妊娠，治疗原则与原发性 APS 一致（证据级别：1b；推荐级别：B；100%同意）。

【解读】虽然小剂量阿司匹林可预防血栓，但长期应用有胃肠道出血风险，是否所有合并 aPL 的 SLE 患者均需预防性抗血小板治疗目前尚无定论。指南推荐对 aPL 进行危险分层，其中合并高风险 aPL (3 种 aPL 均为阳性、持续中/高滴度阳性、狼疮抗凝物阳性)，同时合并其他血栓危险因素时，建议进行一级预防。一级预防一般采用抗血小板治疗，但对于血栓高风险期（妊娠或手术后制动等），可能需要接受低分子肝素预防性治疗。SLE 继发 APS 的患者治疗原则与原发性 APS 一致，不建议伴高风险 aPL 或既往曾有动脉血栓的患者使用新型口服抗凝药。

2.4.2 感染性疾病

2.4.2.1 需对 SLE 患者进行感染的风险评估，是否有以下感染的高危因素：高龄/虚弱（证据级别：无；推荐级别：D）、糖尿病（证据级别：无；推荐级别：D）、肾脏受累（证据级别：2b；推荐级别：B）、免疫抑制剂或生物制剂治疗（证据级别：1b~2b；推荐级别：B~C）及使用激素（证据级别：1a；推荐级别：A）(98.5%同意)。

2.4.2.2 建议采取预防手段预防感染，包括疫苗等，尽早识别并治疗感染（证据级别：无；推荐级别：D；99.0%同意）。

【解读】SLE 患者的疫苗接种可参考《EULAR 自身免疫病患者疫苗接种指南》^[11]。

2.4.3 心血管疾病

2.4.3.1 应定期评估 SLE 患者传统与疾病相关的心血管危险因素（证据级别：1b；推荐级别：B~C），包括疾病持续活动（证据级别：1b；推荐级别：B）、长病程（证据级别：1b；推荐级别：A）、中/高滴度 aPL (证据级别：1b；推荐级别：A)、肾脏受累（证据级别：1b；推荐级别：B）（尤其是持续蛋白尿和/

或肾小球滤过率<60 ml/min) 和长期应用激素(证据级别: 1b; 推荐级别: B) (98.5%同意)。

2.4.3.2 根据个体化风险分层, 可应用低剂量阿司匹林(证据级别: 2b; 推荐级别: D) 和/或降脂药物(证据级别: 2b; 推荐级别: D) 对SLE患者进行心血管疾病的预防(98.5%同意)。

【解读】既往随机对照研究结果表明, 对SLE患者常规应用他汀类药物并不能阻止亚临床动脉粥样硬化的进展^[11-12], 故应对患者进行危险分层。指南推荐应用SCORE(<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>)评估患者10年心血管疾病的风险, 根据患者情况, 个体化制定治疗方案。

3 小结

2019年EULAR指南进行了多方面的治疗更新, 希望SLE中目标治疗亦能得到推广, 使更多患者获益, 改善长期预后。但“尽信书不如无书”, 指南的用药方案多数基于欧美人群研究, 包括激素方案、MMF剂量等, 临床医师在具体实践中应充分考虑这一因素, 并结合我国人群特点作出调整。

参 考 文 献

- [1] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78: 736-745.
- [2] Rua Figueroa I, Erausquin C. Concerns about the Operational Definition of Remission in 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215778. [Epub ahead of print].
- [3] Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. Response to: «Concerns about the Operational Definition of Remission in 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus» by Rua-Figueroa and Erausquin [J]. Ann Rheum Dis, 2019. Doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215810. [Epub ahead of print].
- [4] Petri M, Magder LS. Comparison of Remission and Lupus Low Disease Activity State in Damage Prevention in a United States Systemic Lupus Erythematosus Cohort [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70: 1790-1795.
- [5] Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus Low Disease Activity State Is Associated with a Decrease in Damage Progression in Caucasian Patients with SLE, but Overlaps with Remission [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77: 104-110.
- [6] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Adult and Paediatric Lupus Nephritis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71: 1771-1782.
- [7] Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132: 1453-1460.
- [8] Kim JW, Kim YY, Lee H, et al. Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine [J]. J Rheumatol, 2017, 44: 1674-1679.
- [9] Costedoat-Chalumeau N, Isenberg D, Petri M. Letter in Response to the 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus by Fanouriakis et al [J]. Ann Rheum Dis, 2019. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215573. [Epub ahead of print].
- [10] Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. Hydroxychloroquine Dosing in Systemic Lupus Erythematosus: Response to «Letter in Response to the 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus by Fanouriakis et al» by Costedoat-Chalumeau et al [J]. Ann Rheum Dis, 2019. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215615. [Epub ahead of print].
- [11] 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: 39-52.
- [12] 吗替麦考酚酯在自身免疫病治疗中应用的风湿病专家共识小组. 吗替麦考酚酯在自身免疫病治疗中应用的风湿病专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23: 436-440.
- [13] Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS) [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70: 760-765.
- [14] Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Use of Atorvastatin in Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64: 285-296.

(收稿日期: 2020-01-13)