

系统性红斑狼疮患者接种新型冠状病毒疫苗的建议及依据[△]

杨倩文^{1*}, 朱昱彦¹, 何霞^{1,2,3#}, 彭鲲^{1,4}, 吴越^{1,2,3}, 刘心霞^{1,2,3}, 杜姗^{1,2,3}, 陈岷^{1,2,3}, 刘易陇¹, 郑兮^{2,3}, 边原^{1,2,3}, 崔小娇^{2,3}, 舒永全^{2,3}, 童荣生^{1,2,3} (1. 电子科技大学医学院, 成都 610072; 2. 电子科技大学附属医院·四川省人民医院药学部, 成都 610072; 3. 电子科技大学医学院/个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 4. 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肾内科, 成都 610072)

中图分类号 R186 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0504-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.027

摘要 在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情持续的当下,自身免疫性疾病导致的免疫异常和应用免疫抑制剂治疗导致的免疫功能低下,使得系统性红斑狼疮(SLE)患者对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的易感性更高。同时,感染是SLE患者死亡的重要危险因素,也可导致SLE患者病情活跃、恶化进而使预后更差。但是,目前SLE患者接种新型冠状病毒疫苗的临床数据尚不充分,使得该类患者的新型冠状病毒疫苗接种存在一定争议。本文从我国目前广泛接种的3类疫苗和SLE的基本情况出发,结合COVID-19与SLE患者相关病例及SLE患者接种新型冠状病毒疫苗的基本情况,通过梳理国际上新型冠状病毒疫苗接种建议,提出SLE患者的新型冠状病毒疫苗接种建议,仅供医学专业医务工作者参考。

关键词 新型冠状病毒; 新型冠状病毒疫苗; 系统性红斑狼疮; 疫苗接种

Recommendations and Evidence for COVID-19 Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus[△]

YANG Qianwen¹, ZHU Yuyan¹, HE Xia^{1,2,3}, PENG Kun^{1,4}, WU Yue^{1,2,3}, LIU Xinxia^{1,2,3}, DU Shan^{1,2,3}, CHEN Min^{1,2,3}, LIU Yilong¹, ZHENG Xi^{2,3}, BIAN Yuan^{1,2,3}, CUI Xiaojiao^{2,3}, SHU Yongquan^{2,3}, TONG Rongsheng^{1,2,3} (1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 3. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Provincial Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Chengdu 610072, China; 4. Dept. of Nephrology, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT In the ongoing COVID-19 pandemic, systemic lupus erythematosus, due to immune abnormalities caused by autoimmune diseases and low immune function due to immunosuppressant therapy, patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a higher susceptibility to SARS-COV-2. Meanwhile, infection is an important risk factor for death in patients with SLE, and can also lead to active and worsening of patients with SLE, and resulting in a worse prognosis. However, there are insufficient clinical data on COVID-19 vaccine in patients with SLE, so that COVID-19 vaccine in patients have certain controversies. Based on three types of vaccines widely inoculated in China and the basic situation of SLE, this paper proposes recommendations of COVID-19 vaccine for SLE patients by combing the international recommendations on COVID-19 vaccine for reference of medical professionals.

KEYWORDS SARS-CoV-2; COVID-19 vaccine; Systemic lupus erythematosus; Vaccination

△ 基金项目:国家重点研发计划重点专项项目(No. 2020YFC2005500);四川省科技厅重点研发项目(No. 2019YFS0514; No. 2022YFS0272); 2020年四川省人民医院科研基金项目(No. 2020LY06);2021年个体化药物治疗四川省重点实验室项目(No. 2021ZD02)

* 在读本科生。研究方向:临床医学。E-mail:1051761922@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士,副教授,硕士生导师。研究方向:临床药学、个体化用药。E-mail:yaan_hbx@163.com

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 已在全球 200 多个国家中暴发、流行。目前, 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染的治疗药物有 SARS-CoV-2 单克隆中和抗体安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法, 以及默沙东公司与 Ridgeback Biotherapeutics 公司联合开发的口服抗病毒药 Molnupiravir。除常态化的防控措施外, 接种新型冠状病毒疫苗也是有效的预防措施之一。

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种系统性自身免疫病, 以全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解、体内存在大量自身抗体为主要临床特点^[1]。我国研究结果提示, 风湿免疫病患者 (其中 SLE 患者比例为 31.5%) SARS-CoV-2 (COVID-19) 感染率约为 0.43%, 显著高于普通人群 (0.12%), 且感染后与正常人群相比病情更重, 预后更差^[2]。对于 SLE 患者, 《新冠病毒疫苗接种技术指南 (第一版)》^[3] 并没有明确的建议, 目前也暂无相关的新型冠状病毒疫苗接种研究大数据, 是否应该接种新型冠状病毒疫苗, 应该接种哪一类型的新型冠状病毒疫苗, 都是值得探讨的问题。目前研究中的新型冠状病毒疫苗按技术路线可分为 6 种^[4]。国内广泛接种的 3 种疫苗类型主要为新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero 细胞)、重组新型冠状病毒疫苗 (5 型腺病毒载体) 和重组新型冠状病毒亚单位疫苗 (CHO 细胞)。

疫苗的不良反应主要分为一般反应和异常反应。最常见

表 1 SLE 患者临床表现与新型冠状病毒疫苗接种后不良事件的相同点

Tab 1 Similarities between clinical manifestations of SLE and adverse events after COVID-19 vaccine

项目	新型冠状病毒疫苗不良反应							
	皮肤系统	消化系统	耳鼻咽喉系统	血液系统	呼吸系统	神经系统	肌肉骨骼系统	全身表现
SLE 患者临床表现	红斑	腹泻、恶心、呕吐和腹痛	咽痛、鼻塞	血小板减少症	咳嗽、呼吸困难、胸闷和胸痛	头晕、头痛、呼吸困难和恶心	关节痛、肌肉痛	发热、疲乏和食欲减退

1.2 SLE 的治疗原则

SLE 的治疗原则为早期、个体化治疗, 最大程度地延缓疾病进展, 降低器官损害, 改善预后^[1]。SLE 的治疗药物主要包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗疟药和免疫抑制剂等传统药物, 以及生物制剂 (如贝利尤单抗、利妥昔单抗)^[10]; 其不良事件与新型冠状病毒疫苗接种后不良反应的相同点见

表 2 SLE 治疗药物不良事件与新型冠状病毒疫苗接种后不良事件的相同点

Tab 2 Similarities between adverse events in SLE therapy and adverse events after COVID-19 vaccine

药物类别	药品	新型冠状病毒疫苗不良反应	
		SLE 治疗药物不良事件	新型冠状病毒疫苗不良事件
抗疟药	羟氯喹	瘙痒、荨麻疹、血管性水肿、腹泻、恶心、呕吐、血小板减少症、支气管痉挛、头晕、头痛和多形红斑	瘙痒、荨麻疹、血管性水肿、腹泻、恶心、呕吐、血小板减少症、支气管痉挛、头晕、头痛和多形红斑
糖皮质激素	泼尼松	头晕、恶心、呕吐、食欲减退、肌肉痛、关节痛、乏力和腹痛	头晕、恶心、呕吐、食欲减退、肌肉痛、关节痛、乏力和腹痛
免疫抑制剂	甲氨蝶呤	红斑、瘙痒、荨麻疹、瘀斑、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、胸痛、咳嗽、呼吸困难、头痛、发热、血小板减少症、关节痛和肌肉痛	红斑、瘙痒、荨麻疹、瘀斑、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、胸痛、咳嗽、呼吸困难、头痛、发热、血小板减少症、关节痛和肌肉痛
	硫唑嘌呤	皮疹、血小板减少症	皮疹、血小板减少症
	环磷酰胺	恶心、呕吐、食欲减退和血小板减少症	恶心、呕吐、食欲减退和血小板减少症
生物制剂	贝利尤单抗	荨麻疹、血管性水肿、腹泻、恶心、头痛、肢体疼痛和发热	荨麻疹、血管性水肿、腹泻、恶心、头痛、肢体疼痛和发热
	利妥昔单抗	荨麻疹、瘙痒、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便秘、高血压、心动过速、血小板减少症、支气管痉挛、呼吸困难、咳嗽、头晕、肌肉痛、关节痛、发热和寒战	荨麻疹、瘙痒、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便秘、高血压、心动过速、血小板减少症、支气管痉挛、呼吸困难、咳嗽、头晕、肌肉痛、关节痛、发热和寒战

1.3 COVID-19 相关的 SLE 病例

目前, 国际上报告了多个 COVID-19 相关的 SLE 病例, 鉴于病例报告的局限性和相关研究的缺乏, 虽然现在意大利已有 COVID-19 引发 SLE 的病例报道^[20], 但尚不能认为这是普遍现象。表 3 纳入了 7 篇参考文献^[21-27], 共 12 例确诊的 COVID-19 相关的 SLE 患者。通过分析病例发现, SLE 与 COVID-19 可能存在相同的并发症 (头晕、头痛、呼吸困难和恶心等), 在治疗过程中也有相同的药物 (糖皮质激素、羟氯喹等), 但其中的机

的一般不良反应为发热、恶心、呕吐、头痛、胸闷、头晕、肌肉酸痛、咳嗽、咽痛、流涕、乏力、纳差和腹泻^[4]。异常不良反应在消化系统、呼吸系统、心血管系统和神经系统中有不同的表现^[4]。2020 年 12 月 15 日至 2021 年 4 月 30 日, 我国报告接种新型冠状病毒疫苗 2.65 亿剂次, 报告接种不良反应 31 434 例, 不良反应报告发生率为 11.86/10 万剂次, 数据显示我国新型冠状病毒疫苗的一般反应、异常反应发生率均低于 2019 年我国其他各类疫苗的平均报告水平^[5]。说明我国广泛接种的 3 种类型的新型冠状病毒疫苗的不良反应发生频率在正常可控范围内。但国外新型冠状病毒疫苗接种已有严重不良反应发生的报道, 如辉瑞公司生产的 mRNA 疫苗可能出现严重过敏反应, 阿斯利康公司和强生公司生产的腺病毒载体疫苗可能出现严重血栓事件, 甚至出现死亡事件^[6]。

1 SLE

1.1 SLE 的临床表现

全球 SLE 的患病率为 0~241/10 万, 我国 SLE 的患病率约为 30/10 万~70/10 万^[1,7-8]。SLE 患者的临床表现与新型冠状病毒疫苗接种后的不良反应存在相同点^[4,7,9]。即 SLE 患者在接种新型冠状病毒疫苗后可能相对更容易发生下列不良事件, 见表 1。因此, SLE 患者应在接种前对自身状况进行评估, 同时在接种后密切监测自身状况的变化。

表 2^[4,6,10-17]。SLE 患者常用治疗药物产生的不良反应与接种新型冠状病毒疫苗后产生的不良反应有相同点, 即 SLE 患者在接种新型冠状病毒疫苗后产生上述不良反应的风险可能相对增加。国外的一些研究结果显示, 与健康对照组相比, SLE 患者接种新型冠状病毒疫苗后免疫效果更差, 可能与免疫抑制剂类药物会降低新型冠状病毒疫苗的效力有关^[18-19]。

制联系需要更多高质量、多中心的大型研究进一步证实和阐明。

2 SLE 患者接种新型冠状病毒疫苗的回溯性调研

四川省人民医院药物咨询门诊的部分 SLE 患者接种新型冠状病毒疫苗的情况及其不良反应发生情况见表 4。该数据通过门诊问卷与电话随访获得。共 24 例患者, 其中女性 21 例, 男性 3 例; 已接种新型冠状病毒疫苗 (≥ 1 剂) 13 例, 未接种新型冠状病毒疫苗 11 例 (其中 7 例为医师不建议接种,

表3 COVID-19 相关的 SLE 患者文献病例报告

Tab 3 Literature case report of patients with SLE associated with COVID-19

文献	年龄/岁	性别	SLE 情况	SLE 治疗药物	COVID-19 症状	备注
Ning 等(2020 年) ^[21]	65	女性	控制良好	泼尼松、羟氯喹	发热(峰值 39℃),伴寒战,肌肉酸痛,乏力;偶尔咳嗽有少量白痰;有时运动后感到窒息;恶心,厌食,胃灼热和腹泻(液体粪便,1日3次)	还合并甲型流感病毒和肺炎支原体感染
Alharthy 等(2020 年) ^[22]	28	女性	因狼疮性肾炎Ⅵ级而患有终末期肾病	羟氯喹、霉酚酸	发热(38.8℃);持续咳嗽;疲劳和进行性呼吸困难	无
Tiendrébéogo 等(2020 年) ^[23]	38	女性	病史 3 年,涉及皮肤和关节	羟氯喹	关节痛;肌痛;头痛	无
Yousif Elnaeem Yousif 等(2021 年) ^[24]	16	女性	病史 10 年,合并慢性肾衰竭和肾病综合征	硫唑嘌呤转递环磷酰胺	发热;咳嗽	无
Khalid 等(2021 年) ^[25]	29	女性	病史 5 个月,脸颊上有光敏性红疹	羟氯喹、泼尼松	呼吸困难的加重	出现低钙血症和肺栓塞
Zurita 等(2020 年) ^[26]	29	女性	病史 4 年,有荨麻疹和红斑疹,伴有瘙痒,手掌脱皮,脚底角化过度	羟氯喹、泼尼松	呼吸困难的加重	出现狼疮肺炎
Kondo 等(2021 年) ^[27]	37	女性	病史 1 年,表现为蝴蝶皮疹,盘状狼疮,光敏,关节疼痛,白细胞减少	泼尼松龙、羟氯喹	低热;轻度咳嗽,咳嗽;轻度肌肉疼痛	既往有高血压病史

表4 SLE 患者接种新型冠状病毒疫苗的基本情况和不良反应发生情况

Tab 4 Summary of retrospective investigation of patients with SLE vaccinated with COVID-19 vaccine and adverse reactions

序号	年龄/岁	性别	就诊时 SLEDAI 评分/分	是否接种新型冠状病毒疫苗	接种剂次	有无不良反应及其他情况
1	45	女性	16	是	2	接种第 2 剂后疲惫、关节痛
2	41	女性	10	是	3	无明显不良反应
3	23	女性	不详	是	2	无明显不良反应
4	41	女性	8	是	2	接种后胳膊酸痛,3 d 后缓解
5	23	女性	不详	是	2	无明显不良反应(确诊前已接种)
6	44	女性	14	是	2	第 1 剂接种后确诊,第 2 剂接种后全身酸痛、上呼吸道感染
7	50	女性	12	是	2	无明显不良反应(确诊前已接种)
8	25	女性	14	是	2	无明显不良反应
9	32	男性	18	是	2	已接种第 1 剂,无明显不良反应
10	34	女性	不详	是	3	无明显不良反应(已接种前 2 剂)
11	28	女性	不详	是	2	无明显不良反应
12	22	女性	11	否	无	担心接种后病情复发
13	45	女性	12	否	无	医师建议不接种
14	34	女性	12	否	无	医师不建议接种
15	29	女性	10	否	无	医师不建议接种
16	44	女性	不详	否	无	2021 年 4 月因病情复发入院
17	20	女性	不详	否	无	医师建议暂时不接种
18	24	女性	不详	否	无	医师不建议接种
19	30	女性	不详	否	无	担心病情复发
20	54	女性	12	否	无	易过敏,医师不建议接种
21	49	男性	10	否	无	医师不建议接种
22	38	男性	18	否	无	暂时不想接种
23	25	女性	10	是	1	接种后导致病情复发,出现红斑,已停止接种
24	35	女性	不详	是	1	接种第 1 剂后出现过敏(有孕),已停止接种

3 例为担忧病情选择不接种,1 例不愿接种);接种新型冠状病毒疫苗后发生不良反应 5 例,其中 2 例因出现严重不良反应而停止接种(1 例为接种后病情复发,1 例为接种后出现过敏反应),其余 3 例均发生局部或全身酸痛。约 50% 的患者已接种新型冠状病毒疫苗,未接种新型冠状病毒疫苗的患者大多为医师不建议接种,但医师不建议接种的标准尚未明确。患者接种新型冠状病毒疫苗后不良反应发生率较低且反应较轻,但已出现接种后病情复发的病例,病情复发的原因尚不明确。因此,为 SLE 患者接种新型冠状病毒疫苗提出相关建议具有临床意

义。患者均为>18 岁,在常规治疗基础上仍具有高疾病活动[如抗 dsDNA 抗体阳性及低补体、系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分≥8 分]的活动性、自身抗体阳性的 SLE 患者,且后续采用注射用贝利尤单抗与常规治疗联合治疗。故其接种新型冠状病毒疫苗后的情况与一般情况相比存在偏倚。同时,数据获取方式为门诊问卷及电话随访,患者对其基本情况存在遗忘和偏差,也会导致整体调研数据出现偏倚。但相关的调研数据仍可为本文后续建议的提出提供部分参考。

3 疫苗接种建议

3.1 国际上新型冠状病毒疫苗接种建议

欧洲抗风湿病联盟(EULAR)、加拿大风湿病协会(CRA)、

美国风湿病协会(ACR)和亚太风湿病协会联盟(APLAR)陆续给出了对风湿性和肌肉骨骼疾病患者和(或)自身免疫性风湿病患者接种新型冠状病毒疫苗的指南建议,见表5。

表5 国际上新型冠状病毒疫苗接种建议

Tab 5 International recommendations for COVID-19 vaccine

指南发布机构	是否推荐	接种条件	接种疫苗类型	接种前后药物使用	其他
EULAR ^[28]	是	疾病处于低活动期;免疫抑制治疗前	非活疫苗	用药治疗时可接种非活疫苗	不建议为接种疫苗而减少药物治疗
CRA ^[29]	是	符合当地疫苗接种标准,无论是否在接受免疫调节治疗	BNT 162b2,mRNA-1273,Ad26.COV2.S	接种后继续使用抗风湿治疗通常是预防疾病暴发的最安全的选择	灭活疫苗的有效性可能会因药物而降低
ACR ^[30]	是	疾病控制良好时	当前疫苗类型无特殊推荐	羟氯喹、糖皮质激素、硫唑嘌呤、环磷酰胺(口服)治疗无修改;甲氨蝶呤应每次疫苗接种后1周保持;在使用利妥昔单抗前≥4周接种,接种后延迟使用利妥昔单抗2~4周	患者应优先接种疫苗
APLAR ^[31]	是	免疫能力正常或改变	非活疫苗	若疾病活动允许,疫苗接种2周后开始免疫治疗	没有理由认为新型冠状病毒疫苗在该类患者中的安全性比在普通人群中的安全性差;虽然理论上有可能新型冠状病毒疫苗对服用免疫抑制剂类药物者的效果较差,但迄今为止还没有数据支持这一说法

3.2 SLE 患者新型冠状病毒疫苗接种建议

基于上述依据,本文对于SLE患者接种新型冠状病毒疫苗的建议如下:

(1)建议使用羟氯喹或羟氯喹联合糖皮质激素治疗的SLE患者在药物控制良好的低疾病活动期(SLEDAI评分≤6分)^[32]接种灭活疫苗或重组亚单位疫苗。

(2)建议SLE患者在接受免疫抑制剂治疗前或暂停免疫抑制剂治疗且处于低疾病活动期(SLEDAI评分≤6分)^[32]时接种灭活疫苗或重组亚单位疫苗,但不建议为接种疫苗而减少药物治疗。不过,一些病情控制不佳或病情严重的患者无法耐受暂时停药,故应根据个体情况调整用药,并特别注意疾病活动程度。

(3)建议使用生物制剂进行治疗的SLE患者在暂停或延迟生物制剂治疗且处于低疾病活动期(SLEDAI评分≤6分)^[32]时接种灭活疫苗或重组亚单位疫苗,但不建议为接种疫苗而减少药物治疗。

(4)疫苗接种前后任何关于保留药物的决定应该由患者及其主治医师或医疗团队共同商定,并根据患者具体情况,在尊重患者个人意愿的前提下进行个体化用药^[28-31]。

(5)是否接种疫苗或是否中途停止接种疫苗应该由患者及其主治医师或医疗团队共同商定,并根据患者具体情况,在尊重患者个人意愿的前提下作出决定^[28-31]。

以上是基于我国目前广泛接种的3类疫苗及SLE患者的基本情况,结合COVID-19与SLE患者相关病例以及SLE患者接种新型冠状病毒疫苗基本情况的回顾性调研,通过梳理国际上新型冠状病毒疫苗接种建议,对SLE患者接种新型冠状病毒疫苗提出的建议。由于目前我国暂无大样本、多中心、高质量的SLE患者接种新型冠状病毒疫苗的临床研究数据,本文提出的建议谨供同行参考,期待后续临床研究进一步探索接种新型冠状病毒疫苗对SLE患者的影响。

参考文献

[1] 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.

[2] ZHONG J X, SHEN G F, YANG H Q, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study[J]. Lancet Rheumatol, 2020, 2(9): e557-e564.

[3] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局.新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)[J].中国病毒病杂志,2021,11(3):161-162.

[4] 武汉医师协会急诊医师分会《新型冠状病毒灭活疫苗接种医疗保障专家共识》编写组.新型冠状病毒灭活疫苗接种医疗保障专家共识(2021版)[J].医药导报,2021,40(9):1169-1175.

[5] 中国疾控中心.中国疾控中心发布我国新冠疫苗接种不良反应监测情况,共31434例[J].现代医院,2021,21(6):884.

[6] 冯基花,张剑锋.新型冠状病毒疫苗潜在不良反应的研究进展[J].广西科学,2021,28(2):前插1,103-112.

[7] 姜楠,白炜,赵久良,等.系统性红斑狼疮的诊治方向与研究前沿[J].中国科学(生命科学),2021,51(8):887-900.

[8] WANG Z Q, WANG Y H, ZHU R R, et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(17): e794.

[9] 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊疗指南(2003年)[J].现代实用医学,2003,15(12):764-769.

[10] GORDON C, AMISSAH-ARTHUR M B, GAYED M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(1): e1-e45.

[11] 上海中西制药有限公司.硫酸羟氯喹片:国药准字H19990263[EB/OL].(2014-11-18)[2022-01-10].https://www.yaozui.com/pihao/%E5%9B%BD%E8%8D%AF%E5%87%86%E5%AD%97H19990263.

[12] 西安利君制药有限责任公司.氢化泼尼松注射液:国药准字H61023180[EB/OL].(2015-09-28)[2022-01-10].https://www.yaozui.com/pihao/%E5%9B%BD%E8%8D%AF%E5%87%86%E5%AD%97H61023180.