

· 标准 · 方案 · 指南 ·

系统性红斑狼疮患者疫苗接种专家共识

浙江省预防医学会风湿病预防与控制专业委员会, 浙江 杭州 310003

摘要: 系统性红斑狼疮 (SLE) 是慢性自身免疫性疾病, 感染是最常见的并发症和死亡原因之一。接种疫苗是 SLE 患者预防感染的有效手段。浙江省预防医学会风湿病预防与控制专业委员会针对 SLE 患者接种疫苗预防感染、疫苗种类、接种时机、有效性和安全性以及 SLE 治疗药物对接种的影响等问题形成此专家共识, 以指导风湿科医生和预防接种人员为 SLE 患者规范接种疫苗, 预防感染, 提高 SLE 患者生命质量。

关键词: 系统性红斑狼疮; 预防接种; 感染; 共识

中图分类号: R593.24; R186

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2022) 12-1189-05

Expert consensus on vaccination among adult patients with systemic lupus erythematosus

Rheumatic Disease Prevention and Control Committee, Zhejiang Preventive Medical Association, Hangzhou, Zhejiang 310003, China

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease and infection is one of the most common complications and death causes of SLE. Vaccination is an effective tool for prevention of infections among SLE patients. This expert consensus was achieved by the Rheumatic Disease Prevention and Control Committee, Zhejiang Preventive Medical Association on the prevention of infections with vaccines, types of vaccines, vaccination timing, efficacy and safety of vaccines and impact of therapeutic agents for SLE on vaccinations to guide the rheumatologists and vaccination professionals for scientific and standardized vaccinations among SLE patients, so as to prevent infection and improve quality of life among SLE patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; vaccination; infection; consensus

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种常见于育龄女性的多器官受累的慢性自身免疫性疾病。我国 SLE 患病率为 70/10 万 ~ 100/10 万, 患病人数超过 100 万, 居全球第二位, 女性患病率为 113/10 万^[1]。由于疾病本身所致的免疫功能紊乱和长期使用激素、免疫抑制剂等治疗, 感染 (如带状疱疹、肺炎球菌感染等) 是 SLE 患者最常见的并发症和死亡原因之一^[2]。SLE 患者可通过接种疫苗预防感染, 但是 SLE 患者接种疫苗的种类、时机、有效性和安全性, 以及药物对接种疫苗的影响等, 国内尚缺乏系统的指导意见与操作规范, 因此有必要整理形成针对上述问题的专家共识, 提高 SLE 患者接种疫苗的指导性、科学性与规范性。浙江省预防医学会风湿病预防与控制专业委员会参考国内外最新循证依据, 探索制定 SLE 患者疫苗接种专家共识, 供风湿科医生和预防接种人员参考。

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.12.001

通信作者: 杨旭燕, E-mail: hangzhouxyx@zju.edu.cn;

胡昱, E-mail: yhu@cdc.zj.cn

1 SLE 发病机制

SLE 病因与发病机制复杂, 尚未完全阐明。目前认为主要由外源性因素引起易感者免疫耐受减弱, B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞活化, 产生大量自身抗体, 免疫复合物沉着及广泛炎症和组织损伤^[3]。特别是感染过程与 SLE 的发生和恶化有关^[4]。外源性因素包括雌激素、紫外线、药物、吸烟、污染、各种病毒和微生物等。病毒是与 SLE 相关的常见病原体, 特别是人类内源性反转录病毒、EB 病毒、细小病毒 B19、巨细胞病毒和人类免疫缺陷病毒等, 上述病毒通过分子拟态、表位扩散、超抗原产生、旁观者激活、持续病毒感染、细胞凋亡改变、清除缺陷和表观遗传改变破坏宿主抗原的免疫耐受, 导致免疫功能紊乱和多克隆自身抗体产生^[4-6]。细菌产物 (如脂多糖或核酸) 可激活免疫系统参与 SLE 发病, 细菌和细菌产物与 Toll 样受体相互作用, 刺激 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和抗原递呈细胞, 诱导分泌炎症细胞因子和产生抗体^[7]。

2 SLE 患者接种疫苗的必要性和安全性

感染既是 SLE 的诱因, 又是 SLE 患者发生并发症和死亡的重要原因。一项对 4 000 例 SLE 患者 26 年的回顾性调查发现, 患者死亡的主要原因已经从 20 世纪 80 年代的肾脏和中枢神经系统并发症转变为感染, 特别是严重的肺部感染, 成为 SLE 患者死亡的首要危险因素^[8]。肺炎球菌是引起呼吸道感染最常见的细菌。带状疱疹病毒 (herpes zoster virus, HZV) 是引起 SLE 患者感染最常见的病毒, 感染率为 (6.4~91.4)/1 000 人年^[9], 糖皮质激素、硫唑嘌呤和环磷酰胺等免疫抑制药物会增加 HZV 感染的风险; 也有证据表明, 即使没有使用免疫抑制药物, SLE 患者带状疱疹发病率也可能上升^[10]。感染 HZV 后可增加 SLE 复发风险, 上海交通大学医学院对 1 901 例 SLE 患者的研究表明, HZV 再激活后 3 个月内, SLE 复发风险是正常人群的 3.70~4.16 倍^[11]。流感病毒感染及其并发症也是 SLE 患者复发和死亡的一个主要原因。

预防感染对 SLE 的防治具有重要意义, 但仅依赖抗生素治疗可导致人体菌群失调和二重感染等问题, 还可能产生胃肠道不适、过敏、肝肾功能损害等不良反应, 而且对病毒感染无效, 不能作为 SLE 的常规感染预防措施。接种疫苗预防感染效果持久、针对性强, 且成本较低, 可成为 SLE 患者预防感染的重要手段。欧洲抗风湿病联盟 (The European League Against Rheumatism, EULAR) 是最早提出针对成人自身免疫性炎症性风湿性疾病 (autoimmune inflammatory rheumatic diseases, AIIRD) 患者疫苗接种建议的机构, 他们认为大多数 AIIRD 患者, 尤其是接受免疫抑制治疗的患者能从中获益^[12]。研究表明, SLE 患者分别接种带状疱疹疫苗、流感疫苗和肺炎球菌多糖疫苗后可形成一定时间的保护, 罹患相应传染病的风险明显下降^[13]。

SLE 患者存在免疫功能紊乱, 接种疫苗的免疫应答可能低于正常人群。但大多数针对疫苗接种后的抗体反应及免疫原性的研究结果显示, SLE 患者接种疫苗后可产生有效的体液免疫应答, 不受免疫抑制治疗的影响^[14]。有研究发现, SLE 患者接种人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 并不会增加 SLE 复发风险^[12], 故 EULAR 鼓励 SLE 患者同正常人群一样接种 HPV 疫苗。SLE 患者接种流感疫苗、肺炎球菌多糖疫苗、乙肝疫苗后均未发现疾病活动或恶化, 并且不良反应较轻, 发生率与正常人群接近^[15], 故

SLE 患者接种疫苗在较大程度上是安全的。建议根据 SLE 患者的病情及需求, 适时接种疫苗预防感染。

3 SLE 患者接种疫苗前的临床评估

SLE 患者病情复杂, 为了避免影响疫苗接种效果、接种后不良反应或加重病情, 接种前需对 SLE 患者的病情和正在使用的药物进行评估。

3.1 病情评估 建议在 SLE 患者病情稳定的时候接种疫苗。SLE 疾病评估体系主要有两大类: 一类是对患者整体病情进行评估, 常用疾病活动性评分 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI); 另一类是对每个特定器官的病情进行评估, 如不列颠群岛狼疮评估小组 (Classic British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) 量表 (A: 提示疾病重度活动; B: 提示中等活动; C: 提示病情稳定或轻度活动; D: 提示该器官既往曾有受累, 而当前无活动; E: 提示该器官既无当前疾病活动也未曾受累)^[16-19]。适宜接种: 建议 SLEDAI<6 分; BILAG 评估为 E、D 或 C。暂不推荐接种: SLEDAI≥6 分或 SLEDAI 评分较前增加≥3 分; BILAG 评估为 A, 或任何系统新近评分由 C、D、E 变为 B。如有特殊情况, 对于活动性疾病患者, 不应排除疫苗接种, 而应根据患者情况考虑。

3.2 治疗药物评估 目前用于治疗 SLE 的药物主要有糖皮质激素、抗疟药物、免疫抑制药物和生物药物。参考相关研究报道^[15, 20-32], SLE 治疗药物对疫苗接种的可能影响见表 1。

4 SLE 患者推荐接种疫苗种类和免疫程序

根据 SLE 患者的病情和治疗药物评估结果, 结合患者情况提供不同的疫苗接种建议。疫苗种类和免疫程序见表 2。

4.1 灭活疫苗 SLE 患者接种灭活疫苗 (如 HPV 疫苗、乙肝疫苗、流感疫苗、带状疱疹疫苗和 23 价肺炎球菌多糖疫苗等) 的最佳时机为病情稳定期或者在计划开展免疫抑制或清除 B 细胞治疗前, 可按照常规程序接种。此时接种疫苗既可产生足够的免疫应答, 又可降低不良反应和 SLE 加重的概率^[33-34]。对处于病情活动期和正在使用大剂量激素、免疫抑制剂及生物制剂的患者应避免接种, 否则无法产生足够免疫应答^[35]。对于一些缺乏有效治疗手段的疾病, 建议 SLE 患者在暴露后接种疫苗^[36], 如破伤风疫苗、狂犬病疫苗等。对于有潜在破伤风感染风险的 SLE 患者建议按一般接种程序接种破伤风疫苗, 在接种前

表1 SLE 治疗药物对疫苗接种的影响

Table 1 The interaction between vaccines and therapeutic agents for systemic lupus erythematosus

| 药物 | 流感疫苗 | 肺炎疫苗 | 乙肝疫苗 | 破伤风疫苗 | HPV 疫苗 | HZV 疫苗 | 新冠病毒疫苗 |
|--------|-------------------------------|-----------------|------------------|-------|--------|-----------------------|--------|
| 糖皮质激素 | ≤10 mg/d 可接种 >10 mg/d 效力下降 | ≤10 mg/d 可接种 | >20 mg/d 效力下降 | 尚不明确 | 效力下降 | <20 mg/d 可接种 | 效力下降 |
| 环磷酰胺 | 尚不明确 | 尚不明确 | 尚不明确 | 效力下降 | 尚不明确 | 尚不明确 | 尚不明确 |
| 吗替麦考酚酯 | 尚不明确 | 可接种 | 尚不明确 | 效力下降 | 效力下降 | 尚不明确 | 效力下降 |
| 甲氨喋呤 | 效力下降 | 效力下降 | 尚不明确 | 效力下降 | 效力下降 | <0.4 mg/(kg·周) 可接种 | 效力下降 |
| 硫唑嘌呤 | 效力下降 | 可接种 | 尚不明确 | 效力下降 | 尚不明确 | <3.0 mg/(kg·d) 可接种 | 尚不明确 |
| 硫酸羟氯喹 | 尚不明确 | 尚不明确 | 尚不明确 | 效力下降 | 尚不明确 | 可接种 | 可接种 |
| 贝利尤单抗 | 可接种 | 可接种 | 尚不明确 | 可接种 | 尚不明确 | 尚不明确 | 效力下降 |
| 利妥昔单抗 | 严重下降 | 严重下降 | 尚不明确 | 效力下降 | 尚不明确 | 尚不明确 | 严重下降 |

24 周内进行过 B 细胞清除治疗的患者, 建议同时使用破伤风免疫球蛋白进行被动免疫^[33]。对于有狂犬病毒暴露风险的患者应及时接种狂犬病疫苗, 同时使用狂犬病毒免疫球蛋白进行被动免疫^[33]。

4.2 减毒活疫苗 应谨慎接种甚至避免接种。特别是在病情活动期和正在使用大剂量激素、免疫抑制剂及生物制剂的患者接种减毒活疫苗, 容易引发疫苗菌(毒)株在免疫功能低下的患者中出现播散感染^[33-34]。

表2 SLE 患者接种疫苗种类和免疫程序

Table 2 Types and schedules of vaccines recommended for patients with systemic lupus erythematosus

| 疫苗 | 适龄人群 | 免疫程序 | 其他事项 |
|-----------------------|------------------------|---|---|
| 乙肝疫苗 | | | |
| 重组乙肝疫苗 (CHO 细胞) 20 μg | 任何年龄段 | 3 剂次, 0、1、6 月各接种 1 剂 | |
| 重组乙肝疫苗 20 μg | ≥16 岁 | 3 剂次, 0、1、6 月各接种 1 剂 | |
| 重组乙肝疫苗 60 μg | ≥16 岁、对乙肝疫苗常规 免疫无应答 | 1 剂次 | |
| 流感疫苗 | | | |
| 三价流感裂解疫苗 | ≥3 岁 | 每年流感流行季节前或期间接种 1 剂次 | |
| 四价流感裂解疫苗 | ≥3 岁 | 每年流感流行季节前或期间接种 1 剂次 | |
| 流感病毒亚单位疫苗 | ≥3 岁 | 每年流感流行季节前或期间接种 1 剂次 | |
| 23 价肺炎球菌多糖疫苗 | ≥2 岁 | 1 剂次 | ≥65 岁或免疫功能低下人群 (如 SLE 患者), 间隔 5 年后 再接种 1 剂次 |
| HPV 疫苗 | | | |
| 双价 HPV 疫苗 | 9~45 岁女性 | 3 剂次, 0、1、6 月各接种 1 剂 | |
| 四价 HPV 疫苗 | 9~45 岁女性 | 3 剂次, 0、2、6 月各接种 1 剂 | |
| 九价 HPV 疫苗 | 16~26 岁女性 | 3 剂次, 0、2、6 月各接种 1 剂 | |
| HZV 疫苗 | ≥50 岁 | 2 剂次, 2 剂次间隔 2 个月 | |
| 破伤风疫苗 | 任何年龄段 | 3 剂次, 第 1 年接种 2 剂次, 2 剂次间隔 4~8 周, 第 2 年接种 1 剂次 | 10 年加强接种 1 剂次 |
| 狂犬病疫苗 | 任何年龄段 | 暴露后免疫: 推荐 2-1-1 免疫程序, 4 剂次, 第 0 天在左右上臂三角肌各接种 1 剂, 第 7 天、第 21 天各接种 1 剂 | |

5 SLE 患者疫苗接种流程

SLE 患者在接种疫苗前必须到综合性医院风湿免疫科接受病情与治疗药物的临床评估。经过评估可以接种疫苗的 SLE 患者, 应按照相应的建议在 7 天内到接种单位完成疫苗接种, 如果逾期未接种则应重新评估。SLE 患者完成疫苗接种后, 应密切关注接种后是否出现不良反应, 以及 SLE 病情变化, 在疫苗接种 1 个月后到原评估医院风湿免疫科进行随访, 见图 1。

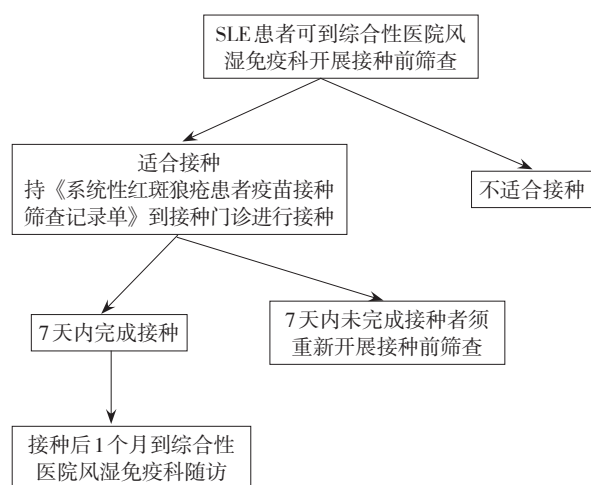


图 1 SLE 患者疫苗接种流程

Figure 1 Assessment process of vaccination for patients with systemic lupus erythematosus

参与本共识讨论、制定的专家 杨旭燕 (浙江大学医学院附属第二医院)、胡昱 (浙江省疾病预防控制中心)、陈勇 (宁波市第二医院)、林进 (浙江大学医学院附属第一医院)、曹恒 (浙江大学医学院附属第一医院)、胡洁 (嘉兴市疾病预防控制中心)、杜渐 (杭州市疾病预防控制中心)

参考文献

- [1] ZHU T Y, TAM L S, LEE V W, et al. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61 (9): 1159-1167.
- [2] ILLESCAS-MONTES R, CORONA-CASTRO C C, MELGUIZO-RODRÍGUEZ L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus [J]. Immunology, 2019, 158 (3): 153-160.
- [3] LIU Z, DAVIDSON A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances [J]. Nat Med, 2012, 18 (6): 871-882.
- [4] GATTO M, ZEN M, IACCARINO L, et al. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15 (1): 30-48.
- [5] RIGANTE D, ESPOSITO S. Infections and systemic lupus erythematosus: binding or sparring partners? [J]. Int J Mol Sci, 2015,

- 16 (8): 17331-17343.
- [6] PAN Q, LIU Z, LIAO S, et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus [J/OL]. Biomed Pharmacother, 2019, 117 [2022-10-24]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109122>.
- [7] RIGANTE D, MAZZONI M B, ESPOSITO S. The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13 (2): 96-102.
- [8] WU X Y, YANG M, XIE Y S, et al. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multi-center nationwide Chinese cohort [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38 (1): 107-115.
- [9] MOK C C. Herpes zoster vaccination in systemic lupus erythematosus: the current status [J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 15 (1): 45-48.
- [10] DAVID E, BELOT A, LEGA J C, et al. Human papillomavirus and systemic lupus erythematosus [J]. Rev Med Interne, 2021, 42 (7): 498-504.
- [11] SUN F F, CHEN Y, WU W L, et al. Varicella zoster virus infections increase the risk of disease flares in patients with SLE: a matched cohort study [J/OL]. Lupus Sci Med, 2019, 6 (1) [2022-10-24]. <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2019-000339>.
- [12] FURER V, RONDAAN C, HEIJSTEK M W, 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.
- [13] CORDEIRO I, DUARTE A C, FERREIRA J F, et al. Recommendations for vaccination in adult patients with systemic inflammatory rheumatic diseases from the portuguese society of rheumatology [J]. Acta Reumatol Port, 2016, 41 (2): 112-130.
- [14] AYTAC M B, KASAPCOPIR O, ASLAN M, et al. Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29 (5): 882-886.
- [15] MOK C C, HO L Y, FONG L S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72 (5): 659-664.
- [17] BOMBARDIER C, GLADMAN D D, UROWITZ M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE [J]. Arthritis Rheum, 1992, 35 (6): 630-640.
- [18] COOK R J, GLADMAN D D, PERICAK D, et al. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity [J]. J Rheumatol, 2000, 27 (8): 1892-1895.
- [19] GLADMAN D D, UROWITZ M B, KAGAL A, et al. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 2000, 27 (2): 377-379.
- [20] YEE C S, ISENBERG D A, PRABU A, et al. BILAG-2004 index captures systemic lupus erythematosus disease activity better than SLEDAI-2000 [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67 (6): 873-876.
- [21] HOLVAST A, HUCKRIEDE A, WILSCHUT J, et al. Safety and

- efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (7): 913-918.
- [22] LIPNICK R N, KARSH J, STAHL N I, et al. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives [J]. *J Rheumatol*, 1985, 12 (6): 1118-1121.
- [23] KURUMA K A, BORBA E F, LOPES M H, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2007, 16 (5): 350-354.
- [24] HARPAZ R, ORTEGA-SANCHEZ I R, SEWARD J F. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57 (5): 1-30.
- [25] FURER V, EVIATAR T, ZISMAN D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (10): 1330-1338.
- [26] GARG M, MUFTI N, PALMORE T N, et al. Recommendations and barriers to vaccination in systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17 (10): 990-1001.
- [27] HUA C, BARNETCHE T, COMBE B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66: 1016-1026.
- [28] RASMUSSEN S L, FUURSTED K, NIELSEN K A, et al. Pneumococcal antibody protection in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with varying vaccination status [J]. *Scand J Rheumatol*, 2020, 49 (5): 353-360.
- [29] HEIJSTEK M W, SCHERPENISSE M, GROOT N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (8): 1500-1507.
- [30] ABU-SHAKRA M, PRESS J, VARSANO N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29 (12): 2555-2557.
- [31] PAPPAIOANOU M, FISHBEIN D B, DREESSEN D W, et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine [J]. *N Engl J Med*, 1986, 314 (5): 280-284.
- [32] CHATHAM W W, WALLACE D J, STOHL W, et al. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39 (8): 1632-1640.
- [33] BINGHAM C O 3rd, LOONEY R J, DEODHAR A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (1): 64-74.
- [34] 浙江省卫生健康委员会. 浙江省疫苗接种方案 (2021 年版) [EB/OL]. [2022-10-24]. https://wsjkw.zj.gov.cn/art/2021/10/19/art_1229560650_2369617.html.
- [35] PAPP K A, HARAOU B, KUMAR D, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies [J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23 (1): 50-74.
- [36] LOPEZ A, MARIETTE X, BACHELEZ H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis [J]. *J Autoimmun*, 2017, 80: 10-27.

收稿日期: 2022-10-09 修回日期: 2022-10-24 本文编辑: 徐文璐