

枸橼酸托法替布治疗类风湿关节炎至肺部感染 1 例探讨

李浩¹, 杨怜琳², 赖爱云³, 周有智⁴, 熊春亚⁴, 王欣⁴

(1. 昆明学院 医学院, 云南 昆明 650214; 2. 昆明市延安医院 妇科, 云南 昆明 650233;
3. 昆明医科大学第一附属医院 风湿免疫科, 云南 昆明 650034;
4. 昆明市官渡区中医骨科医院 全科, 云南 昆明 650217)

摘要: 在治疗 1 例类风湿关节炎确诊患者的过程中, 医生采取上门就诊、转诊化验、长期随访等方式, 随时掌握患者的病情变化, 并推荐使用枸橼酸托法替布, 后期发现患者发生肺部感染并发症, 及时让患者住院治疗, 同时立即停用枸橼酸托法替布, 并调整用药。通过不断寻找维系类风湿关节炎的平衡点, 安全用药, 同时适当干预患者生活方式, 让患者感受到关怀及照顾, 显著改善了患者的症状。建议慎重使用枸橼酸托法替布。

关键词: 枸橼酸托法替布; 类风湿关节炎; 肺部感染; 平衡; 安全

中图分类号: R593.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5639 (2020) 06-0093-05

DOI: 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2020.06.020

Discussion on the Treatment of 1 Case from Rheumatoid Arthritis to Pulmonary Infection with Tofacitinib Citrate

LI Hao¹, YANG Lianlin², LAI Aiyun³, ZHOU Youzhi⁴, XIONG Chunya⁴, WANG Xin⁴

(1. Medical College, Kunming University, Kunming, Yunnan, China 650214;
2. Department of Gynaecology, Kunming Yan'an Hospital, Kunming, Yunnan, China 650233;
3. Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650034;
4. General Practice, Kunming Guandu District Hospital of Traditional Chinese Medicine Orthopedics, Kunming, Yunnan, China 650217)

Abstract: In the treatment of one case of rheumatoid arthritis, doctors take home visit, referral testing, and long-term follow-up to know well the condition changes, and Tofacitinib citrate is used. But later period, pulmonary infection complication is found and the patient is in hospital on time. Tofacitinib citrate stops and adjusts. After keeping the balance to maintain safe medication for rheumatoid arthritis and family care, the symptom improves obviously. It is suggested that Tofacitinib citrate be applied cautiously.

Key words: Tofacitinib citrate; rheumatoid arthritis; pulmonary infection; balance; safety

枸橼酸托法替布 (Tofacitinib citrate, 商品名尚杰), 是一种 Janus kinase (JAK) 激酶抑制剂, 它通过阻断多种炎性细胞因子的信号转导, 从而抑制 JAK1 和 JAK3 的活性。2012 年该药由辉瑞公司批量生产, 并经美国食品药品监督管理局批准用于类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 的治疗, 该药具有良好的效果^[1]。然而, 2019 年 1 月英国

药品和健康产品管理局 (MHRA) 以及美国食品药品监督管理局 (FDA) 先后发出警告, 对于 RA 患者使用该药有引起肺栓塞和肺部感染导致死亡的高风险, 建议使用该药期间监测患者的肺部症状和体征, 慎重使用^[2]。

类风湿关节炎, 在疾病分类中属于自体免疫性疾病, 侵蚀性关节炎是其主要临床表现。而滑膜炎

收稿日期: 2020-03-14

作者简介: 李浩 (1972—), 男 (白族), 云南昆明人, 副教授, 硕士, 主要从事全科医学研究。

是类风湿关节炎最基本的病理特征。此外,在软骨和骨的破坏以及血管翳等病理改变的作用下,最终会引发关节肿胀变形,骨骼功能丧失,后期还会并发心血管疾病、肺部疾病、抑郁症诱发恶性肿瘤等^[3]。

枸橼酸托法替布、重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子等生物制剂极大地改善了 RA 患者的关节疼痛、肿胀等症状,但是肺部感染的风险与用药时间关系密切,特别是用药前 6 个月为感染高峰期,之后感染率逐渐下降。因此,感染带来的风险以及治疗成本的增加必须按照个体化进行考量,尽量避免不必要的严重感染发生^[4]。2016 年 1 月—2020 年 3 月,医师连续追踪了 1 名诊断明确的 RA 患者,在对患者指导使用尚杰 2 年(2016 年 8 月—2018 年 8 月)后,发现该药导致患者肺部感染,立即停用尚杰,并入院抗感染治疗两次后,患者症状、体征逐渐平稳,最终放弃使用尚杰,因此要慎重使用该药。

1 对象与方法

1.1 对象

患者孙某某,男,64 岁,反复全身多关节痛 4 年,减轻 1 月。

1.2 方法

1.2.1 上门接诊

2016 年 1 月采取上门接诊,并完成病史询问,体格检查等。之后,平均每 2 个月上门接诊评估 1 次。

1.2.2 转诊化验

2016 年 2 月—2020 年 3 月,以推荐检查项目方式,平均 6 个月推荐患者就近在医疗机构接受血生化、血常规、风湿 3 项、血沉、抗环瓜氨酸肽抗体等检查。

1.2.3 主动住院

2018 年 8 月—2018 年 10 月,患者因使用枸橼酸托法替布,导致咳嗽、胸痛,摄片提示“右肺肺部感染”,先后两次到两家医院住院治疗。

1.2.4 随访

2016 年 1 月—2020 年 3 月,平均每月 1 次,主要以上门、电话、微信等方式进行随访跟踪,并及时调整患者用药及生活方式。

2 结果

孙某某,男,64 岁,2016 年 1 月因多关节疼

痛 7 周,遂至其家中访视。7 周以来,患者反复出现晨僵 1 h 左右,手、足、膝、肩等多处 7 个以上关节疼痛,疼痛呈进行性早晚加重,口服塞来昔布 0.2~0.6 g/d,可明显缓解,但疼痛反复,甚至影响睡眠。自起病以来,患者饮食正常,大、小便无异常,体质量无明显改变。既往无冠心病、脑卒中、脆性骨折、关节置换、肿瘤、外伤、过敏史等。

查体:一般可,神清,体温 36.5℃,脉搏 82 次/min,呼吸 18 次/min,血压 130/80 mmHg,头、颈、胸、腹均正常,双手中指、食指、无名指近端指间关节和左肘、肩、膝关节,以及左足各趾间关节均压痛,肿胀,按 DAS28 评分为 7 分。根据症状、体征,初步诊断为类风湿关节炎急性发作期。随后建议外院检查风湿 3 项:类风湿因子(RF) 81 U/mL(正常值<20 U/mL),抗环瓜氨酸肽抗体(CCP) 9 U/mL(正常值<5 U/mL),抗 O(-)(正常值<200 IU/mL);ESR 为 81 mm/h(正常值<15 mm/h)。关节 B 超和关节 X 光片患者拒做。最终诊断为类风湿关节炎急性发作期。遂采用抗炎、对症原则,具体治疗如下:甲氨蝶呤 10 mg/次,1 次/周,临睡前;来氟米特 30 mg/次,1 次/d,临睡前,3 d 后改为 20 mg/次,1 次/d,临睡前;雷公藤多甙 20 mg/次,3 次/d,3 餐后;白芍总甙 0.6 g/次,3 次/d,3 餐后;尚杰 5 mg/次,2 次/d,早晚各 1 次;甲基泼尼松龙片 8 mg/次,1 次/d,临睡前;维生素 D3 片 500 mg/次,1 次/d,临睡前;叶酸片 10 mg/次,1 次/周。4 周后,患者各关节疼痛肿胀显著缓解,生活质量明显提高。

然而,随着治疗的深入,患者开始出现以下问题:1)治疗成本居高不下,月均 5 400~6 500 元,年均约 8 万元;2)药物开始自行减量、减种类。截止到 2017 年 11 月 1 日,在家庭医生同意并指导下,患者用药调整为:甲氨蝶呤、来氟米特、雷公藤多甙、白芍总甙停用;尚杰 5 mg/次,2 次/隔日,早晚各 1 次;甲基泼尼松龙片 2 mg/次,1 次/d,临睡前;维生素 D3 片不规则使用;叶酸片停用。3)2017 年 11 月 5 日,右肩出现 3 cm×4 cm 大小可移动质地柔软包块,压痛。2018 年 1 月两次骨科抽液,注射曲安奈德后复发,1 月底加服雷公藤多甙 30 mg/次,3 次/d,3 d 后右肩包块消失。然而,2018 年 8 月 28 日,确定为因长期使用尚杰诱发肺部

感染, 导致咳嗽、咯痰、咯血。先后至昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科住院治疗 15 d, 昆明同仁医院住院治疗 7 d, 昆明医科大学第一附属医院呼吸科门诊专家号门诊诊疗。最后停止使用停止使用包括尚杰在内的所有免疫抑制剂, 仅使用塞来昔布止关节痛。

2018 年 10 月 7 日随访患者, 疼痛缓解, 咳嗽、发热、肺部啰音消失, 呼吸音变粗。2018 年 11 月再次随访患者, 患者出院 2 月以来, 因停用 RA 药, 逐渐出现全身多关节酸痛, 伴行走困难。体检: 血压 128/86 mmHg, HR 为 86 次/min, 伴 2~3 次早搏/min, 头、颈、胸、腹均正常, 双肩、双肘、双膝、双髋髌关节, 以及双手大拇指、中指、食指、无名指, 近端关节, 呈现水平压痛, 肿胀, 按 DAS28 评分为 8 分。再次调整用药: 普萘洛尔 5 mg PO Bid, 硫酸氨基葡萄糖 0.314 g/粒, 2#PO Bid, 雷公藤多苷片 0.1 g PO Tid, 甲泼尼龙片 2 mg PO Qd, 兰索拉唑肠溶片 15 mg PO Qd, 双氯芬酸钠缓释片 0.1 g PO Prn。持续用药 4 个月后,

2019 年 3 月因减少抗类风湿药物的使用患者一度出现胸部不适、失眠等焦虑症状。家庭访视后, 重新评估患者病情, 2019 年 7 月 25 日开始, 患者症状主要有胸闷、气促、双肩关节痛, 体检主要为阳性体征, 左肩轻压痛, 右手手腕压痛。心肺(-)诊断调整为: RA 并焦虑。治疗给予停止使用甲泼尼龙, 加用山海棠片 0.28 g/粒, 2#PO Tid, 双氯芬酸钠缓释片更替为塞来昔布胶囊 0.2 g PO Prn, 增加运动量(以达到 110~120 次/min 为度), 指导完成 3 次/d, 每次 10 min 的呼吸操。2019 年 11 月 10 日再次访视病人, 患者主要为阳性症状, 偶感胸闷、左肩关节痛, 体检主要阳性体征, 左肩轻压痛, 右手手腕肿痛, 心肺(-)诊断调整为 RA, 治疗同上。2019 年 12 月 26 日患者再次复查风湿疾病各项指标: 血沉 17 mm/h, 抗链球菌溶血素“O”40 IU/mL, 类风湿因子 114.41 U/mL, 超敏 C 反应蛋白 1.95 mg/L, 血常规正常, 血生化肝肾功正常, 血脂略高(总胆固醇 7.49 mmol/L, 甘油三酯 2.33 mmol/L)。2020 年 3 月 12 日电话随访, 有胸闷 1 周情况, 口服塞来昔布 0.2 g, bid 后缓解。调整治疗方案为: 口服雷公藤多甙片 20 mg, tid, 昆明山海棠片 0.56 g, tid, 硫酸氨基葡萄糖胶囊 0.628 g, bid, 塞来昔布胶囊 0.2 g, pm。至此通过

长时间不间断地病情监测, 患者病情平稳, 疼痛评分 4 分, 生活质量中等, 生命质量得到有效保证。

3 讨论

3.1 平衡

在对患者追踪诊疗的 64 个月中, 医师感受最深的是增加了医患之间的信任, 找到了平衡。患者每次减药、停药、换药, 以及每次并发症的出现, 作为医生面临的不仅仅是医疗方案的抉择, 而且还要参与患者的生活质量的调整。刘建等^[5]提出标本同治, 调肝和脾, 祛风散寒, 通络止痛, 需诸药合用。且认为其中没有最好的治疗方案, 没有对疾病的彻底治愈, 更多的是与患者共同面对, 共同调节, 不断安慰、鼓励。正如希波克拉底所言: 总是在安慰, 时时在鼓励。在这个病例的追踪诊疗过程中, 平衡成了相互间最大的共同语言。找到疼痛的平衡(在患者能够耐受的范围内鼓励患者调整休息和活动之间的关系); 找到用药的平衡(中药、西药及减药, 加药、换药以及每次决策不单纯考虑病情的需求, 更多考虑的是患者的感受、副作用等); 找到家庭的平衡(既要家属适当参与, 又要避免患者形成对家属的长期依赖)。采取个体化综合治疗, 多环节(用药前后), 多手段(用药方法)干预, 才能提高患者的生活质量^[6]。因此, 医师要多考虑病人的感受, 与其一起寻找最适合患者的“平衡点”。本文中的患者停用尚杰住院治疗后, 肺部啰音、X 线片, CT 等提示病症并未消失, 之后, 呼吸科门诊及家庭医生一致认为该患者合并“真菌感染”, 停止免疫抑制剂和抗生素半年后肺部啰音、X 线片、CT 等提示病症完全消失。

3.2 安全大于有效

治愈、缓解、残疾和死亡等往往是判断疗效的指标。作为医务工作者, 应该时刻始终把安全摆在有效之前。本例报道的患者在 5 年多的治疗中, 虽然用药选择及患者的功能锻炼时而激进, 时而保守, 但是最终除了轻微疼痛之外, 患者的活动及其他生活状态并未受到太大影响。即使其情绪波动, 通过调整用药和心理疏导等, 也能得到了有效控制, 换言之, 可以使 RA 患者的病情得到有效缓解。

图 1 是患者 2017 年 3 月手部情况, 医师检查时中指肿胀水平压痛。图 2 是 2019 年 11 月的手部

情况,由图 2 可见并未出现任何脱位、变形、影响功能等情况。



图 1 2017 年 3 月患者的手部情况



图 2 2019 年 11 月治疗后患者的手部情况

根据 2017 年英国国家卫生与临床优化研究所发布的中、重度 RA 治疗指南:托法替尼(国内药为枸橼酸托法替布)单药治疗以及托法替尼联合甲氨蝶呤治疗建议,判断治疗反应的时间以 6 个月为界限。杨玉慧等^[7]也认为,使用托法替布治疗,可能会导致患者严重肺部感染或死亡。为预防使用枸橼酸托法替布造成患者严重肺部感染发生,应避免在活动性感染(包括局部感染)的 RA 患者中使用枸橼酸托法替布,并及早进行肺部结核感染筛查^[8]。本例患者在使用该药的 2 年后出现较为明显的肺部感染,并导致住院治疗。由此可见,建议慎重使用枸橼酸托法替布,使用该药半年以上的患者,安全性需要重点关注。

3.3 充分发挥家庭医生的作用

由于我国大部分居民尚没有聘请家庭医师的习惯。然而,近年来已有不少医师在这一领域作出尝试。姚华勤等^[9]采用延续性健康指导了 126 例 RA 患者,结果显示,在使用生物制剂治疗类风湿关节炎的患者中开展延续性健康指导,不但可以提高患者的生活质量,降低疾病致残率,而且可以提高患者对治疗的信心及遵医行为,且病情改善也较为明显。值得注意的是,虽然生物制剂能够有效改善 RA 患者的疾病进展及预后,且该制剂引发的感染

风险可能比之前假设的要低,但其可能诱发的严重感染风险不容忽视^[10]。在对本例患者长期、定时观察追踪指导过程中,由于病情变化发现及时,沟通到位,医患配合默契,医师对患者基本情况以及患者病情改变都能及时掌控,虽然几次调整用药,但是均能将严重并发症控制在安全范围内。经过 5 年的观察及治疗,最终医患达成共识,停用尚杰,并采取以下治疗原则:1) 不间断使用雷公藤,疼痛加剧时使用塞来昔布、雷公藤控制患者病情;2) 停止使用尚杰、激素、甲氨蝶呤、来氟米特等免疫抑制剂;3) 继续间断使用维生素 D 及硫酸氨基葡萄糖等修复软骨的药物;4) 在轻微疼痛(疼痛评分 3 分)状态下,坚持每周 4~5 次体育运动(每次 45 min),加强肌肉训练,以减轻关节症状。”

3.4 遵章守典

对于能够接受和完全信任家庭医生的患者来说,医生的业务能力、沟通能力、职业道德是考量此关系能否长远的重要指标。在本病例中,作为医务工作者,每次与患者沟通均将国内外类风湿关节炎的诊断标准、治疗方案开诚布公地同患者讨论,从而指导患者养成遵循医嘱的习惯。例如,患者曾经对合理用药能够减轻疼痛,但会导致缩短 3~7 年的预期寿命^[11]表示无法接受。经过与不断患者沟通,以及指导其学习一些专业书籍、文献资料后,患者不仅能够理解,而且非常配合,其中,包括运动、饮食、戒烟^[12]等方面也能够听取医生的建议。因此,作为家庭医生,只有不断学习,遵章守典,哪怕患者有轻微症状,指标轻度异常,也要轻度干预,长期调整。唯有如此,家庭医生才可能与患者长期合作,让患者满意。

【参考文献】

- [1] 高乐女,钟兵,陈雪猛,等.托法替布治疗中重度类风湿关节炎的疗效及安全性分析[J].临床合理用药,2019(13):29-31.
- [2] 重庆大学附属肿瘤医院药学部.美国警示临床试验发现类风湿关节炎患者使用高剂量托法替布的肺血栓和死亡风险[EB/OL].[2020-01-08].https://www.cqch.cn/departments_yaoxuehua0_kpzs/2019/RdGvW5bD.html.
- [3] 中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.

- [4] 卿平英. 生物制剂在类风湿关节炎应用中的感染风险评估与选择 [J]. 西部医学, 2019, 31 (8): 1305-1307.
- [5] 张颖. 刘健教授治疗类风湿关节炎临床经验 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 11 (7): 42-44.
- [6] 朱丽芳. 类风湿关节炎患者生存质量的研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7 (4): 76-79.
- [7] 杨玉慧, 许秀丽, 张波. 治疗类风湿性关节炎新药托法替布 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16 (12): 53-55.
- [8] SINGH J A, SAAG K G, BRIDGES S L J, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Care & Research, 2016, 68 (1): 1-26.
- [9] 姚华勤. 延续性健康教育对使用生物制剂的类风湿关节炎治疗中的应用效果 [C] //中国中西医结合学会. 第16届中国中西医结合风湿病学术会议论文集. 2018: 137-139.
- [10] MOREL J, CONSTANTIN A, BARON G, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE [J]. Rheumatology, 2017, 56 (10): 1746-1754.
- [11] 波特. 默克诊疗手册: 上册 [M]. 王卫平, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 462-463.
- [12] 治疗指南有限公司. 治疗指南: 风湿病学分册 [M]. 董怡, 译. 3版. 北京: 化学工业出版社, 2018: 117-118.

(上接第92页)

[参考文献]

- [1] 田炳丽, 丁风雷, 王冠琳, 等. 硬件扩展单片机多串口通讯方式的研究 [J]. 通信技术, 2010 (10): 153-154.
- [2] 杨勇涛, 赵雅兴. DSP 的软件 UART 实现 [J]. 半导体技术, 2003 (10): 61-64.
- [3] 周龙甫, 呼永河, 范泉水, 等. 模拟串口技术在多传感器数据采集中的应用 [J]. 医疗卫生装备, 2013 (10): 4-5, 13.
- [4] 王富东, 邵光庆. 单片机多串口通讯技术及其应用 [J]. 仪器仪表学报, 2002 (S1): 262-264.
- [5] 郑正学, 李炜. 单片机模拟串口数据接收程序的实现及优化 [J]. 单片机与嵌入式系统应用, 2016 (8): 68-70.
- [6] 郑志雄, 胡爱兰. LPC1768 的全双工 UART 的软件模拟实现 [J]. 单片机与嵌入式系统应用, 2013 (6): 25-28.
- [7] 吴名陵, 汪小澄. 单片机多路模拟串口的实现及其性能分析 [J]. 自动化仪表, 2008 (10): 67-69.
- [8] 王宜怀, 吴瑾, 文瑾. 嵌入式技术基础与实践: ARM Cortex-M0 + Kinetis L 系列微控制器 [M]. 4版. 北京: 清华大学出版社, 2017: 124-125.
- [9] ARM Ltd. ARMv6-M reference manual [EB/OL]. [2019-12-15]. https://silver.arm.com/download/ARM_and_AMBA_Architecture/AR585-DA-70000-r0p0-00rel0/DDI0419C_arm_architecture_v6m_reference_manual.
- [10] ARM Ltd. Cortex-M0 + technical reference manual [EB/OL]. [2019-12-15]. <http://infocenter.arm.com/help/index.jsp?topic=/com.arm.doc.set.cortexm/index.html>.

