

2015 年欧洲抗风湿病联盟年会侧记

林 星, 俞建钰, 陈 晗, 陈祥芳

【关键词】 欧洲抗风湿病联盟 (EULAR); 2015; 年会; 介绍

doi:10.3969/j.issn.2095-4174.2015.10.021

2015 年 6 月 9 日至 13 日, 欧洲抗风湿联盟 (the European League Against Rheumatism, EULAR) 年会在历史悠久的意大利罗马召开。本届大会参会达 1 万余人, 来自欧洲、美洲和我国的风湿病和其他学科相关人员以及风湿病患者的代表出席了会议。本次大会内容丰富, 亮点纷呈。从类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、脊柱关节炎到血管炎等均有涉及。本次会议沿袭了 2012 年以来的一些新的形式和专场, 如 “WIN” (what is new, 新进展), “HOT” (how to treat, 如何治疗), 以及 “基础和转化医学” 等内容, 临床技能训练也很受欢迎。

此次年会推出 “HOT” 10, 共 17 个发言, 内容涵盖系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc)、痛风 (gout)、肌炎、骨质疏松、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA)、RA、RA 心血管危险因素、结节病、儿科风湿病等。“HOT” 10 对这些领域做了深入探讨, 并提出了展望。

临床方面, 生物制剂仍是本次会议的热点之一。大小会议均报告了生物制剂应用的新经验、新研究。此外, 基础方面, 医学免疫学和基因组学的研究也显得炙手可热。

健康教育可以说是历来 EULAR 年会的亮点。今年重点推出了《EULAR 炎性关节病患者健康教育推荐》。专门为患者代表举办的讲座也别具一格,

题目有《通过个案影响政策制定者的医疗保健政策》《风湿病人的生育、避孕和妊娠》等。

本次会议 “壁报游 (Poster Tour)” 活动也开展得热火朝天。壁报作为直观的学术交流形式, 内容丰富, 重点突出, 图文、图表并茂, 制作精美, 从外观设计、内容撰写均极富有吸引力, 成为实现良好学术交流的重要保证。

1 “HOT” 10 相关内容

1.1 雷诺现象和 SSc 的治疗^[1] SSc 以自身免疫、血管病及不同程度的炎性纤维化为特征, 需要筛查血管并发症高危患者。一些观察性研究已经清楚阐述了血管并发症的危险因素, 如肺功能下降、高浓度抗血管紧张素、抗内皮素受体抗体以及 NT-proBNP 值增高能够预测肺动脉高压 (PAH)。建议积极治疗早期 PAH, 将肺动脉压降低, 希望在病理生理研究取得进展, 能够开发更多药物。SSc 免疫抑制剂对 SSc 治疗的效果不如 SLE 或混合性结缔组织病, 但是能够降低纤维化的体征, 改善皮肤硬化、肺功能参数及 HRCT 表现。很多新的治疗方法在预实验中获得了很好的结果。然而, 一些疾病表现如关节炎、挛缩、严重胃肠受累或钙化依然难治。因此, 需要良好的治疗中心、注册、多学科合作及临床试验。像欧洲硬皮病试验研究组 (EUSTAR) 对进一步了解疾病和自然病程都有所裨益。

1.2 EULAR 对相关内容的更新

1.2.1 EULAR 更新 RA 并心血管疾病诊治的推荐意见^[2] RA (或其他炎症性关节病) 患者心血管风险增加, RA 增加的风险和糖尿病差不多。因此,

2009 年 EULAR 工作组推荐 RA 患者筛查心血管危险因素并进行心血管风险管理。但是其中的一些数据缺乏大样本前瞻性研究的支持,为此,EULAR 工作组对 2009 年的推荐做了一些修改。他们通过对近期发表的 RA 特异性心血管风险预测模型进行回顾获得初步结果:验证 RA 特异性心血管风险的模型还未发表,因此仍然推荐对现有的风险模型进行校正。有些建议认为,(影像)生物标志可改善风险预测模型。但是,实际工作中存在一定困难,难以实施。不推荐在生物制剂治疗前进行心脏彩超筛查。他汀类药物对 RA 患者的疗效与非 RA 对照相当。他汀类药物并不影响利妥昔单抗疗效。运动应作为 RA 治疗的一部分,既能降低心血管风险又能改善疾病预后。现在有更多的证据显示,AS 和 PsA 患者的心血管风险与 RA 差不多。从这点看炎症性关节病的心血管风险模型应该差不多。系统性炎症增加了心血管风险,需要恰当地控制疾病活动度以降低心血管风险。

1.2.2 EULAR 关于临床实践中报告、检测和筛查慢性炎症性风湿病特定合并症危险因素的思考^[3] 在处理慢性炎症性风湿病患者时,合并症的影响越来越重要。它的重要性不仅在于患者年龄的增加,还在于一些合并症(如心血管疾病)本身或其治疗。在 EULAR 领导下,成立了一个由风湿科医师、流行病学专家、保健医务人员和患者组成的工作组。这个工作组需要明确指定工作的目的,包括目标人群、要选择的合并症、报告/检测/预测这些合并症的方法。使用的方法学包括系统性文献研究和共识方法。工作组在以下方面形成共识:目标人群定义为慢性炎症性风湿性疾病患者,如 RA、脊柱关节炎(包括 PsA)、结缔组织病(如 SLE)、微晶体性多关节病。同时也讨论了纳入多关节病的考虑。背景定义为治疗流程将用于风湿科医师的日常诊治实践中,对保健医务人员(如护士)也适用。探讨以后可以用于患者的流程(如自我管理合并症问卷调查)。入选的合并症包括心血管疾病、恶性肿瘤、感染、骨质疏松、胃肠道疾病和抑郁。最终的流程将以一种容易在日常实践中实施的形式颁布。

1.2.3 EULAR 更新 PsA 管理的推荐^[4] 2012 年,EULAR 已经发表了 PsA 管理的推荐《PsA 药物治疗推荐》。自此,新的 PsA 治疗方案及新的作用

模式的药物已经得到批准或评估。2015 年,一个 EULAR 工作组在这些新数据的基础上对 PsA 处理推荐进行了更新。他们做了系统文献回顾,随后根据文献回顾及 33 位工作组成员(包括 2 位患者及 2 位保健专家)的意见修订了推荐意见。更新的推荐包括 5 个首要的原则和 10 个推荐,包含药物治疗方案,非甾体类抗炎药(NSAIDs)到传统合成 DMARDs,再到生物 DMARDs,无论它们的作用机制如何,PsA 的关节表现和关节外表现均有考虑,但主要还是肌肉骨骼受累情况。这些推荐旨在以证据和专家意见为基础,为风湿科医师、患者和其他相关人员提供 PsA 药物治疗和达到良好预后治疗策略的共识更新。

1.3 结节病、复发性多软骨炎的介绍及管理

1.3.1 结节病 结节病是一种病因不明的系统性疾病^[5],以非坏死性肉芽肿为特征,几乎累及每个器官。诊断需要排除其他肉芽肿性疾病以及临床表现相似的疾病。完善的鉴别诊断包括感染、自身免疫病及职业病。炎症病灶和肉芽肿可能出现自动缓解或持续转为慢性病,并最终出现纤维化导致永久性器官损害。很多文献阐述了与结节病易感性及遗传表型-表现型相关的变异基因,不久的将来有望实现个体化治疗。通过系统性治疗或泼尼松龙治疗后,细胞因子下调,组织学病灶可能完全消失。但是,糖皮质激素抵抗患者,需要使用免疫抑制方案,包含泼尼松龙和一种免疫抑制药物或肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)单克隆抗体进行治疗。

1.3.2 复发性多软骨炎(RP)^[6] RP 表现为复发性炎症,一些患者表现为破坏性改变,累及耳、鼻、喉和气管支气管树软骨的破坏。但是,发病初期关节炎是最常见的表现,超过一半的患者没有软骨炎的表现。随后出现的软骨炎让那些表现为不明原因多关节炎、眼炎或皮肤、听前庭表现的患者得到了正确的诊断。1/3 的 RP 患者同时合并其他自身免疫性疾病。RP 的发病机制涉及识别软骨抗原的自身免疫应答,出现软骨基质被蛋白溶解酶破坏。诊断依据临床表现,使用 Michet's 标准可能获益。除了查体和实验室检查,用力呼气 CT、MRI、多普勒心脏超声和肺功能检查也有助诊断。治疗没有标准化方案,药物应根据患者不同的疾病活动度及严重程度来制定。糖皮质类固醇是 RP 治疗的基石,

大部分患者需要长期使用。免疫抑制剂用于严重呼吸系统或血管受累以及脏器抵抗或脏器依赖的患者。MTX 通常有效, CTX 用于严重患者。生物制剂用于部分患者的治疗。

1.4 临床实践中如何治疗严重痛风? [7] 事实上还没有严重痛风的明确定义, 一些命名与严重痛风有关, 但并非明确定义: 严重痛风、难治性痛风、慢性痛风石性痛风、治疗失败痛风。少数文章将严重痛风定义为: 痛风性关节炎 > 4 个关节或者 ≥ 1 个不稳定、复杂、严重的关节痛风或痛风石; 或频繁单关节炎发作、大量痛风石、关节破坏和肌肉骨骼残疾或 ≥ 5 个痛风石和 / 或皮内痛风石。基于此, 将严重痛风定义为 ≥ 5 个痛风石、频繁复发和慢性结构性关节破坏。

风湿性疾病的目标治疗定为: 缓解、预防结构破坏和提高生活质量。大部分风湿病医师都认为, 多数痛风患者如果在发病初期得到恰当治疗都能达到以上 3 个目标。由此看来, 严重痛风的最常见原因是长期不恰当治疗导致不可逆性改变。目标: 严重痛风的治疗应当和一般痛风一样, 尽管一些特征需要探讨及改变。慢性痛风治疗的目标是血尿酸 (sUA) $< 6 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 而严重病例是降至 $< 5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 甚至是 $< 4 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

别嘌醇剂量和肾功能: 很多严重痛风患者治疗使用的别嘌醇剂量必须严格根据肾功能进行调整, 以预防别嘌醇过敏综合征 (AHS)。推荐小剂量开始, 谨慎增加剂量。非布司他和普瑞凯希也可以作为辅助治疗。一些国家用苯溴马隆, 效果也不错。别嘌醇作为首选药物, 过敏见于大约 5% 的患者。出现别嘌醇过敏则改用丙磺舒, 需要时加用非诺贝特或氯沙坦。

在很多国家, 糖皮质激素的不恰当使用是严重痛风的一个最重要病因 (要么是开错处方, 要么是患者自己给自己开药)。在一些国家, 糖皮质激素不是处方药, 并且非常便宜 (比 NSAIDs 便宜), 患者频繁使用糖皮质激素治疗急性发作, 但是不使用降尿酸治疗。因此, 他们频繁急性发作, 发作时症状严重, 每次都需要更大的剂量。当患者就诊风湿科时, 很多都已经出现了继发性 Cushing 综合征, 伴有其他的代谢并发症。作为治疗目的, 可以使用等效剂量醋酸泼尼松, 并缓慢减停 (平均时间 8 个

月)。需要确立手术的指征, 在临床实践中, 只有痛风石并发感染、肌腱、血管或神经受压时才进行手术治疗。

严重痛风与低教育和社会经济水平相关, 健康保健受限、自行开药治疗以及使用替代治疗。导致严重痛风患者治疗效果欠佳的原因有很多: 医师不重视, 没有给予最佳治疗方案; 患者不按照治疗方案执行; 一些国家的卫生部门对痛风影响健康不够重视。

1.5 影像的额外价值及正确治疗方案的研究

1.5.1 影像在 RA 中的额外价值 [8] 放射学检查在几十年前曾是评估 RA 的主流影像学检查, 但是它发现结构破坏的能力有限, 只能发现骨侵蚀及关节间隙狭窄, 无法直接发现肌腱或韧带的破坏, 也无法直观地看到引起组织破坏 (滑膜炎、骨炎、附着点炎、肌腱滑膜炎或肌腱炎) 的炎症表现。放射学对病情改变也相对不敏感, 一般需要 6 ~ 12 个月才能看到可靠的进展。MRI 对骨侵蚀及软骨丢失更敏感 (相比放射检查), 因此能够在疾病的更早期发现患者的骨侵蚀表现, 并让患者获得更早的治疗。MRI 能够在最短 3 个月内发现骨侵蚀和软骨丢失的进展, 并在发病 2 周就发现滑膜炎和骨炎。超声也能更敏感地发现骨侵蚀 (相比放射学检查), 并能直观显示滑膜炎和肌腱滑膜炎或肌腱炎。复合的疾病活动度测量值, 如 DAS28、SDAI 和 CDAI 能够反映治疗的效果, 但它们常无法发现那些符合临床缓解标准但结构持续进展的患者。MRI 及超声因此可以作为患者目标治疗的辅助评估方法。

1.5.2 肌炎 要研究正确的治疗方案 [9]。成人特发性炎症性肌病 (IIM) 的临床表现各异, 以肌肉的炎症和进行性肌无力为表现。IIM 包括多发性肌炎 (PM)、皮肌炎 (临床无肌病)、非特异性或重叠性肌炎 (NSM/OM)、坏死性自身免疫性肌病 (NAM, 亚急性起病) 以及慢性阵发性包涵体肌炎 (IBM)。口服大剂量醋酸泼尼松 ($1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 是治疗急性、亚急性 IIM 的主要治疗药物。通常治疗 4 ~ 6 周后开始减量, 在 1 ~ 1.5 年减停。长期治疗可以导致明显的副作用, 在减量的过程常复发。免疫抑制药物如硫唑嘌呤或甲氨蝶呤常用于复发的治疗, 作为无脏器药物的方案或快速进展的患者。但是没有试验显示哪一种药

物优于另一种药物。对于难治性或严重病例,可以考虑静脉用免疫球蛋白(IVIG)、静脉用甲强龙、利妥昔单抗或依那西普,尽管证据不是很确切。

1.6 幼年特发性关节炎(JIA)、遗传性胶原病等风湿病的治疗

1.6.1 JIA 和其他儿科风湿病^[10]

JIA 患者的治疗在于直接治疗潜在的炎症、预防并发症(如关节破坏、功能丧失)和减轻疼痛。治疗旨在使用最小毒性的药物诱导和维持缓解。JIA 的治疗主要是抑制炎症及免疫反应,药物包括 NSAIDs、皮质类固醇、DMARDs 和生物制剂。

全身使用皮质类固醇是最有效的抗炎症药物,依然发挥着重要的作用,特别是作为特定 JIA 亚类(如系统性 JIA、多关节炎严重类型伴功能受损和慢性葡萄膜炎对口服治疗无效)。使用皮质类固醇治疗系统性 JIA 的指征包括:无法控制的发热、症状性浆膜炎、严重贫血和巨细胞活化综合征,而多关节炎患者皮质类固醇常以小剂量短程应用作为桥治疗(在 DMARDs 治疗完全起效前发挥作用)。注射长效皮质类固醇直接作用于炎症关节是儿童单关节炎的标准治疗,有时也用于多关节病患者等待 DMARDs 起效的桥治疗。

DMARDs 治疗的目标是达到并维持疾病不活动,然后停用其他治疗,如 NSAIDs 和皮质类固醇。MTX 是一种治疗 JIA 安全有效的药物,是最常使用的 DMARDs。对广泛单关节炎和多关节炎的患者效果最好,可能有改善病情的效果,延缓疾病的放射学进展。停用 MTX 后高达 60% 的患者出现疾病急性发作,对于患者何时能够停用药物还没有肯定的结论。

TNFi 是 JIA 患者最常使用的生物制剂。总体上,生物制剂用于 MTX 最大耐受剂量治疗 3 个月效果不佳或不能耐受 MTX 的患者。因为生物制剂起效速度更快,比 MTX 的效果更佳,也可以考虑在 MTX 治疗同时或治疗前使用生物制剂,尤其是伴严重多关节炎和颈椎受累的患者。目前,还没有明确证据显示 JIA 患者应治疗多久,何时可以停止。总体上,建议生物制剂的治疗应缓慢减量,不推荐完全停止所有的治疗(比如患者应至少保留 MTX)。

1.6.2 遗传性胶原病^[11] 遗传性胶原疾病[如骨

发育不良(OI)和 Ehlers-Danlos 综合征]包含一组临床和遗传学各异的疾病,临床表现交叉重叠,主要累及肌肉骨骼,也累及心血管、眼、耳和皮肤系统。肌肉骨骼是主要的临床问题,常导致生活质量下降。总体上,缺乏治疗本病的循证方法。OI(主要以不同程度脆性增加和复发性骨折为特征)患者目前的治疗方法是依靠康复、骨科矫形、二膦酸盐治疗等多学科方法。

1.7 RA 的现代管理原则

RA 的管理就是制定一个明确治疗目标。在过去 20 年里,RA 的治疗有显著进展,但是为所有患者制定一个最佳的方案还很困难,需要考虑可以接受的不良反应和合理花费。治疗目标从达到特定程度改善发展到疾病活动的缓解、终止进展、保持功能并确保生活质量及患者的依从性。一些人甚至开始考虑预防。在疾病早期越来越多证据倾向于传统 DMARDs 联合糖皮质激素以达到良好的效果及安全性。生物制剂联合传统 DMARDs 对早期 RA 有效,但因经济问题受限,而且目前还没有足够的预后标志物指导个体化治疗选择。关于生物制剂减停的研究越来越多,最终将会找到更好的标志物指导临床实践。改良糖皮质激素、证实 MTX 是一种锚药物、不同作用机制的生物制剂都是实现这些目标的重要进展。所有的生物制剂和 MTX 联用时都能够达到更好效果。对于传统 DMARDs 治疗效果不佳的患者,还无法排出顺序哪种生物制剂效果更好或者说哪种生物制剂应作为首选,第一种生物制剂无效应更改为哪种生物制剂。现在有很多可以使用的生物制剂,治疗效果的差异可能更多地在于如何使用这些药物:设定恰当的治疗指征、恰当的预后评估以及预防和治疗副作用,并注意预防合并症。EULAR 制定了一些临床实践推荐,但现在的问题在于如何推广。使用验证的结局测量值有助于提高护理,但不只是盲目地使用 DAS 评分随访患者。不能忽视肌腱疾病导致严重残疾或足部疾病负荷的情况。如何将现有的 RA 治疗观念和成果推向全世界就是亟需解决的问题。

1.8 骨质疏松、OA 的治疗管理

1.8.1 如何治疗管理骨质疏松

骨折的病因是多因素的,包括脆性增加以及跌倒风险增加。在脆性方面,最终途径是骨转化和骨量的程度和平衡、结构分布和重构骨的质量。治疗骨质疏松意味

着预防高危骨折患者发生原发或继发骨折。骨折预防可以归纳为五步法：第 1 步是确定哪些患者需要进行骨折风险评估？这些患者包括近期骨折、患病患者（炎症性风湿病）和使用明确增加骨折风险的药物（如糖皮质激素），以及其他骨折风险因素累积值增加的患者。第 2 步是风险评估，骨密度测定、脊柱成像及根据 FRAX 和 Garvan 流程评估现有的危险因素都可以。一旦患者确定是骨折高风险，第 3 步就是使用病史、临床检查和实验室检查对潜在疾病进行鉴别诊断。第 4 步，药物治疗包含改善患者生活方式、预防跌倒、保证充足的钙和维生素 D 摄入，并探讨用药的可能性。用药是基于上述骨折预防的范围（脊柱、非脊柱和髌关节骨折）、用药途径（口服、皮下注射、静脉注射）和用药频率（每日 1 次至 1 年 1 ~ 2 次）以及用药安全性。抗吸收药物（二膦酸盐、狄诺塞麦等）能够减少骨吸收，是骨折预防的主要方法。对于严重骨质疏松的患者或者使用足量抗吸收药物治疗的情况下仍出现新发骨折，或骨重构差的患者（如糖皮质激素类固醇骨质疏松、使用重组人 PTH 片段特立帕肽抗骨代谢治疗）应考虑使用。第 5 步是随访检查患者的依从性、药物耐受性及药物疗效，并确定治疗疗程。

1.8.2 如何治疗管理 OA OA 是一种临床表现差异很大的疾病，主要累及膝关节、手和髌部。OA 患者人群数量很多。目前 OA 的治疗主要集中在缓解症状如疼痛、僵直和残疾。非药物干预（如教育、运动治疗和辅助技术、减肥等）和药物干预（如对乙酰氨基酚和口服 NSAIDs）都在进行上述作用的研究，并取得治疗有效的证据。探讨改善 OA 病程药物的历程已经有很多年。新的研究发现，不止软骨丢失能够作为治疗靶点，关节其他组成部分也能作为治疗靶点，如软骨下骨和滑膜。尤其是软骨下骨和滑膜炎为治疗开启了新的可能。

1.9 如何治疗血管炎 血管炎是一组由各种血管炎症性疾病组成的疾病，以异质性和临床、病理及表现的重叠为特征。大部分血管炎的病因不明。根据病理和免疫特征，血管炎根据累及大、中、小血管分为 3 大类。早期诊断及尽早使用免疫抑制剂往往难以做到。因为血管炎发病率低、临床表现复杂、快速及无法预测的病程，以及缺乏确诊的实验室检查。而且，获取合适的组织进行组织学检查并非都

能做到，因此特征性临床特征作为替代标准。在使用免疫抑制剂治疗前，系统性血管炎是一种无法治疗的致命性疾病。在随机研究中使用糖皮质激素以及免疫抑制治疗方案，本病的预后及生存率获得改善。使用生物制剂的研究显示能够获得进一步治疗改善，比如利妥昔单抗能够获得 ANCA 相关血管炎的持续缓解。根据研究及其他报道，各国和国际的血管炎治疗推荐都进行了修订。目前免疫抑制剂治疗的选择已经显著改善了血管炎的预后，目前的主要问题是慢性病程、复发性及并发症。因此，依然需要更安全、有效的目标治疗方案。

1.10 PsA、AS 的治疗管理

1.10.1 如何治疗管理 PsA PsA 的治疗和管理常有难度。诊断晚、肌肉骨骼特征各异（包括关节炎、附着点炎、指炎及中轴受累）、骨骼外表现包括银屑病、甲萎缩改变、葡萄膜炎）和合并症（尤其是代谢综合征）使得选择最恰当治疗前对每个患者进行细致的评估显得尤为重要。应该开发 PsA 特异的评估工具及结局测量值。将介绍一种同时计算最小疾病活动度（MDA）和复合银屑病活动度指数（CPDAI）的工具，它是一种新的、可以自由使用的、以网络为基础的工具。将回顾新的治疗指南及流程图，包括目标治疗指南。

1.10.2 如何治疗管理 AS 人们为了更好地根据临床表现和 MRI 上的炎症（没有结构破坏）诊断 AS，产生了中轴脊柱关节炎（axSpA）的概念，后者包含 2 种疾病，即放射学阴性 axSpA（nr-axSpA）和 AS。但是近期的研究证实：根据骶髂关节放射平片清楚区分符合中轴脊柱关节炎的患者是 nr-axSpA 和 AS 还是很困难。ASAS/EULAR 的处理推荐过去主要集中在 AS，但可以扩展到整个 axSpA 疾病谱。最近，脊柱关节炎的目标治疗推荐已经涵盖了整个中轴脊柱关节炎疾病谱。患者教育、物理治疗和运动是疾病管理的重要方面。药物治疗中 NSAIDs 作为一线治疗药物。如果炎症性背痛是主要的症状，单用 NSAIDs 治疗能够让一部分患者得到症状缓解。需要注意的是，NSAIDs 要多试几种，因为不同患者可能存在应答和耐受性的差异。对于 NSAIDs 治疗效果不佳的中轴脊柱关节炎患者，TNFi 是二线治疗药物。根据 ASAS40 应答标准，使用 TNFi 大约 40% ~ 50% 的患者有良好临床应

答率。TNFi 治疗后约有 20% ~ 30% 的患者实现缓解。虽然没有头对头的比较,但是也没有证据证明不同 TNFi 治疗中轴症状存在疗效差异。有客观的炎症证据(如 CRP 增高或 MRI 炎症)时,TNFi 效果最好。病程较短或年龄较小是治疗应答效果好的重要因素。TNFi 也能够有效治疗中轴脊柱关节炎的附着点炎、周围滑膜炎、指炎并降低虹膜炎的发生率。传统 DMARDs 治疗 SpA 中轴炎症效果不好,但能够有效治疗外周滑膜炎,其中柳氮磺吡啶首选。中轴脊柱关节炎的最终治疗目标是临床缓解,清除炎症可能是达到这个目标的一个重要因素。TNFi 是否也抑制脊柱新生骨赘形成还不清楚,无对照的观察性研究显示,在 TNFi 治疗后 4 年可能有这种效果。同样还不清楚 NSAIDs 是否延缓患者的放射学进展,因为不同的研究得出了不同的结果。小剂量 NSAIDs 在中轴脊柱关节炎的治疗中没有地位,但短期使用大剂量可能有效。对于 NSAIDs 和 TNFi 治疗效果都不好的患者只能选择止痛药。其他的生物制剂,如 ustekinumab(以 IL-12/23 为靶点)和 secukinumab(以 IL-17 为靶点)都有人做了研究,得出效果不错的结论。

2 生物制剂的重点报告介绍

2.1 鼠 RA 模型中应用 alarmin S100A9 配体进行体内光学成像 alarmin 蛋白家族成员是启动和加剧炎症应答(如关节炎)的关键分子。血清和滑膜液中的 S100A8/S100A9(MRP8/14)水平增高与 RA 和 PsA 的疾病活动度相关。德国学者通过动物试验发现,相比非特异性的 ProSense750 S100A9 配体,CES271-Cy5.5 的信号/噪音比更好。而且血清和组织学的数据得到了与 S100A9 表达相似的数据(以成像数据进行比较)。该示踪标志物能够为 RA 患者的局部炎症活动度诊断提供新的荧光成像方法。

2.2 RA 妊娠患者使用生物制剂不增加致畸风险目前的观察性研究数据显示,生物 DMARDs 能够安全应用于 RA 患者直到妊娠或考虑妊娠。但是对于在妊娠前 3 个月停用生物制剂的妊娠 RA 患者,其病情、高疾病活动度(如糖皮质激素应用)的治疗对出生结局的影响等都不是很清楚。对德国生物制剂注册 RABBIT 中报告的妊娠事件和这些妊娠事件的结局进行分析,结果发现,在 1715 例年龄

≤ 45 岁的女性 RA 患者中,共报道了 78 例患者的 95 次妊娠。在怀孕时,51 次妊娠暴露于生物制剂(26 例依那西普,10 例阿达木单抗、4 例托珠单抗、4 例赛妥珠单抗、3 例利妥昔单抗、2 例阿巴西普和 1 例戈利木单抗),44 例患者在怀孕时没有使用生物制剂,9 例是从来没用过生物制剂,35 例在怀孕前至少停用生物制剂 4 周(利妥昔停用 6 个月),其他 10 例使用依那西普、9 例阿达木单抗、2 例托珠单抗、1 例英夫利昔单抗、13 例利妥昔单抗。不同药物的自发性流产的发生率相当,在总体人群发生率的范围内(15% ~ 20%)。诱导的流产见于 95 例妊娠中的 4 例。37% 怀孕时使用生物制剂的患者也在随后的妊娠中使用了生物制剂和/或 ≥ 10 mg · d⁻¹ 糖皮质激素。所有的早产均发生在糖皮质激素 ≥ 10 mg · d⁻¹ 时。有限的妊娠样本中证实妊娠期患者使用生物制剂治疗不会增加畸形和其他有害结局的风险。

2.3 在严重感染后停用生物制剂增加败血症及死亡的风险 德国学者的另一个研究对 RA 患者严重感染后使用生物制剂对败血症和死亡率的影响进行探讨。他们使用了德国生物制剂注册 RABBIT(RA:生物制剂治疗观察)中的严重感染数据。严重感染结局为没有并发症、严重感染后出现败血症(≤ 30 d)、严重感染后死亡(无败血症 ≤ 90 d)的患者也进行了调查,作为竞争性风险。他们还进行了多变量回归同步评估败血症和死亡的风险(考虑年龄、性别、物理功能、合并心衰或肾病、糖皮质激素和 DMARDs)。生物制剂分为 TNFi(阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗)和其他 DMARDs 组(阿巴西普、利妥昔单抗、托珠单抗)。在伴肺炎亚组($n = 298$)患者进行敏感性分析,并只给予未使用生物制剂的患者使用传统合成 DMARDs。通过应用反复重抽样技术对试验结果的推广进行测试。结果发现,共有 135 例患者发生败血症,53 例在未发生败血症的严重感染后 90 d 内死亡。严重感染时,生物制剂治疗者年龄比传统 DMARDs 小 3.8 岁($P < 0.01$),而慢性肾病发生率较低(12% vs 16%, $P > 0.13$)。两种 DMARDs 治疗组在病程、DAS28、物理功能或心衰频率上没有差异。出现败血症的粗相对危险度(用 bDMARD vs 不用 bDMARD)为 0.6(CI:0.3;

0.9)。但是传统 DMARDs 治疗组中有 2/3 的严重感染患者是在严重感染前停用生物制剂。相较继续使用生物制剂者,停用生物制剂的患者败血症风险增加 2 倍 (OR:2.0, CI:1.3; 3.0)。发生败血症的校正风险 (相对危险度) 随着年龄的增加而增加,在慢性肾病患者更为常见。严重感染时使用生物制剂的患者发生败血症的风险显著较低,而身体机能更好。严重感染后死亡的危险因素为年龄较大、使用大剂量糖皮质激素和心衰。使用生物制剂和物理功是死亡率较低的预测因素。在敏感性分析后结果不变。于是得出结论:生物制剂能够干扰严重感染转向败血症的生物途径。生物制剂停用对败血症的风险应纳入对治疗方案的考虑。需要进一步的研究分别对不同生物制剂及细菌病毒等病原体进行验证。

2.4 TNFi 和 DMARDs 治疗 PsA 能够改善患者工作能力 PsA 的工作残疾发生率很高,失业率达 20% ~ 50%,工作效率下降者达 16% ~ 39%。随机试验已经确定了生物制剂对 PsA 工作效率下降有效。研究人员共纳入的 400 例符合 CASPAR 中 PsA 诊断标准的患者。在基线开始 TNFi 或 DMARDs 治疗前收集患者的一般情况、社会经济状况、工作和临床数据。在 2, 4, 12, 24 周进行随访作为常规项目。使用劳动力和活动问卷 (WPAA-SHP) 评估工作残疾,使用 DAPSA 复合量表检测疾病活动度。使用意向性治疗进行分析。使用 Mann-Whitney U 检验评估组内和组间的差异,使用多次重复抽样计算差异的非参数性 95% 可信区间。结果显示:共纳入有工作的 236 例患者。失业的患者年龄较大 (59 岁 vs 49 岁),物理功能也较差 (HAQ, 1.4 vs 1.0),但其他的一般情况和临床测量值没有显著差异。开始进行 TNFi 治疗的患者病程较长 (11 年 vs 5 年),疼痛关节数较多 (40% vs 10%),肿胀关节数也较多 (45% vs 10%)。2 周时不同组间劳动力下降方面出现显著差异,并持续到 24 周。24 周时间 DAPSA 的改善情况为:TNFi 组为 53 vs 14,使用既定的切点判定为应答良好;而 DMARDs 组为 39 vs 30,判定为应答不佳。结论:使用 DMARDs 和 TNFi 治疗后劳动能力下降、劳动力丧失和疾病活动度等都获得了显著的临床改善。开始 TNFi 治疗的患者在劳动力丧失和疾病活动度方面的改善更大。该研究结果提示劳动力残疾是可逆的。

2.5 早期 RA 患者滑膜中 TNF- α 诱导基因较高表达与疾病活动度相关,能够预测对一线治疗方案无应答 基因表达研究显示,IL-6 相关 T 细胞活化和 TNF- α 依赖的细胞增殖是 RA 滑膜治疗的主要靶点。对早期 RA 滑膜活检标本和 TNF- α 刺激的滑膜成纤维细胞进行全面转录子研究。对这些未治疗的早期 RA 标本做了免疫染色,随后进行数字量化。这些标本分别来自针刺关节镜或超声引导活检。结果显示:一开始未治疗的 20 例早期 RA 患者,1431 转录子表现为至少中度相关,其中 77 个与 DAS28-CRP 较好有相关性。T 细胞相关基因的相关性大都在 0.4 ~ 0.6 范围,而 77 个转录子中的 38 个相关性 > 0.6。对 46 例独立滑膜活检标本的免疫染色试验证实 DAS28-CRP > 5.1 者 PDE4D 和 GADD45B 染色较高。滑膜较高表达 TNF- α 诱导基因预测了 MTX 耐药 RA 患者使用 TNFi 无应答。在微列阵数据中,MTX 治疗 6 个月未达到 SDAI 缓解者 (所有患者均有 DAS) 较多出现 38 个 TNF- α 依赖探针中表达 6 个 [GADD45B (x2), PDE4D, ADAMTS1, WWP2, MPPED1]。在一个独立的患者组中,46 例接受一线治疗的早期 RA 患者中的 14 例 EULAR 无应答者 (3 个月) 基线的滑膜活检标本经 GADD45B (中位评分 2.39 vs 0.29, $P = 0.002$) 和 PDE4D (中位评分 5.47 vs 0.48, $P = 0.002$) 免疫染色产生较高的信号,而 16 位接受 MTX 作为一线治疗药物的患者中有 8 例治疗无应答,他们基线的滑膜活检标本经 GADD45B 和 PDE4D 免疫染色也产生较高的信号。同样的,35 例使用 MTX 治疗中的 15 例治疗无效者基线超声引导活检 GADD45B 免疫染色显著增高;而这些标本 PDE4D 染色没有显著差异。基线疾病活动度不能预测治疗应答。研究人员得出结论:早期 RA 滑膜炎的 TNF- α 诱导转录较高表达导致疾病活动,能够预测对一线治疗较差表达。这些结果对临床试验中患者的分级很重要,为临床实践中进行个体化药物治疗方案开启了前景。

2.6 RA 的滑膜表现用于治疗应答预测? RA 是一种在临床和生物学表现都存在差异的自身免疫病。目前,关于 RA 分子驱动和治疗结局的关系了解还很少,需要进一步研究以发展药物的靶向性治疗。对 RA 患者的滑膜标本联合使用基因表达、组

织学及细胞分析,根据 RA 滑膜特定的基因表达情况和组织学特征界定不同的病理类型。一种髓样生理为主的滑膜亚组对 TNFi 的治疗反应较强。而且,使用滑膜中的分化基因表达来命名候选的全身性生物标志物,治疗前的血清生物标志物评估提示各 RA 患者人群对 TNFi 的疗效优于 IL6R。需要注意的是,低炎性滑膜亚组患者对治疗的临床应答较差。这些数据突出了 RA 疾病的个体性,另外也为进一步发现及验证预测靶向治疗疗效的系统性生物标志物开辟了道路。

2.7 吸烟 AS 患者使用 TNFi 治疗不容易获得持续缓解 持续临床缓解是长期治疗的一个重要参照。确认预测这一终点的因素有助选择 TNFi 治疗的患者并监测应答。研究人员选取 AS 随访研究队列,在基线和 TNFi 治疗后 3 ~ 6 个月评估 MRI,随后每年 1 次 MRI 的炎症使用“SPARCC 骶髂关节和脊柱评估法”进行评估。结果显示:共评估 323 例应用 TNFi 治疗的患者,平均年龄 41.1 岁,其中 242 例为男性,占 75%,平均病程 18.1 (标准差 11.7) 年,平均随访时间 40.3 (标准差 27.4) 个月,其中 165 例有 MRI 评估。70 例 (21.7%) 患者在平均随访 30.4 (标准差 23.6) 个月后获得 ASDAS 缓解。在多变量分析中,年龄、吸烟情况、基线 ASDAS 和 CRP 正常是最强的临床预测因素,而包含 MRI 参数的都没有显著差异。研究者得出结论:吸烟是 TNFi 治疗 AS 难以获得持续缓解的主要因素。治疗早期获得正常 CRP 的患者更可能出现持续缓解。

2.8 依那西普联合传统 DMARDs 治疗 PsA 不增加获益 生物制剂 TNFi 经常与传统 DMARDs 联合,最常和甲氨蝶呤合用治疗 PsA。目前还没有随机对照研究显示 TNFi 联合传统 DMARDs 比 TNFi 单药治疗在 PsA 治疗方面疗效更好。为此,德国学者进行一项活动性 PsA 患者的前瞻性、无对照、非干预性、多中心、观察性研究,以评估依那西普在临床应用中的安全性和疗效。纳入年龄 ≥ 18 岁使用开放标签的依那西普的患者。治疗目标中的改良最低疾病活动度 (mMDA) 应达到以下 6 条中的至少 5 条:关节肿痛数 0 ~ 1 个、体表面积

$\leq 3\%$ 、患者疼痛视觉量表 (VAS) ≤ 15 , 患者疾病活动度 VAS ≤ 20 , 以及 SF-12 身体功能 > 45 。结果发现:在这个大型 PsA 前瞻性观察性研究中,患者使用依那西普基础上联合使用传统 DMARDs 没有发现额外的临床获益。这点在只有外周关节表现组也得到了证实。大量患者达到了改良最小疾病活动度,与是否额外加用传统 DMARDs 无关。

3 参考文献

- [1] Riemekasten G. How to treat Raynaud's phenomenon & systemic sclerosis? [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 4.
- [2] Nurmohamed M. EULAR recommendation update on cardiovascular disease in RA [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 9.
- [3] Dougados M. EULAR points to consider for reporting, detecting and screening risk factors of selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in clinical practice [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 9.
- [4] Gossec L. EULAR recommendation update on the management of psoriatic arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 9.
- [5] Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: A systemic disease of unknown origin [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 17.
- [6] Puéchal X. Relapsing polychondritis. How to treat/manage [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 17.
- [7] Vazquez-Mellado J. How to treat severe gout in clinical practice [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 19.
- [8] Peterfy C. Added value of imaging in RA [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 26.
- [9] de Visser M. Myositis: in search of the right treatment [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 27.
- [10] Avcin T. Juvenile idiopathic arthritis and other pediatric rheumatic diseases [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 33.
- [11] Malfait F. Heritable collagen disorders [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (Suppl 2): 33.

收稿日期: 2015-07-28; 修回日期: 2015-08-24