



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

托法替布治疗TNF- α 抑制剂反应不佳的类风湿关节炎3例报告

王艳青, 唐仕超, 邵冲, 张孝芳, 韩晓燕, 刘彧

引用本文:

王艳青, 唐仕超, 邵冲, 等. 托法替布治疗TNF- α 抑制剂反应不佳的类风湿关节炎3例报告[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 1082–1085.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210023>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

滑膜细胞代谢在类风湿关节炎中作用的研究进展

Research progress of synovial cell metabolism in rheumatoid arthritis

中国临床医学. 2019, 26(5): 787–790 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190473>

IL-35在自身免疫性疾病中的研究进展

Research progresses of IL-35 in autoimmune diseases

中国临床医学. 2018, 25(1): 108–111 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170829>

PD-1抑制剂所致甲状腺毒症1例报告

Thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor: a case report

中国临床医学. 2019, 26(3): 511–513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190297>

上调microRNA-543表达对大鼠骨关节炎软骨细胞的保护作用

Up-regulated expression of miRNA-543 in protecting chondrocytes in rat model of osteoarthritis

中国临床医学. 2018, 25(2): 239–243 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170816>

甲磺酸伊马替尼致间质性肺炎1例报告

Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: case report

中国临床医学. 2018, 25(1): 154–156 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170756>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210023

托法替布治疗 TNF- α 抑制剂反应不佳的类风湿关节炎 3 例报告

王艳青,唐仕超,邵冲,张孝芳,韩晓燕,刘彧*

上海交通大学医学院附属同仁医院风湿免疫科,上海 200336

引用本文 王艳青,唐仕超,邵冲,等.托法替布治疗 TNF- α 抑制剂反应不佳的类风湿关节炎 3 例报告[J].中国临床医学,2021,28(6):1082-1085. WANG Y Q, TANG S C, SHAO C, et al. Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis with poor response to TNF- α inhibitors: a report of 3 cases[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021,28(6):1082-1085.

[关键词] 类风湿关节炎;肿瘤坏死因子抑制剂;Janus 激酶;治疗

[中图分类号] R 563.9 [文献标志码] B

Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis with poor response to TNF- α inhibitors: a report of 3 cases

WANG Yan-qing, TANG Shi-chao, SHAO Chong, ZHANG Xiao-fang, HAN Xiao-yan, LIU Yu*

Department of Rheumatology and Immunology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

[Key Words] rheumatoid arthritis; tumor necrosis factor inhibitor; Janus kinase; treatment

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为特点的自身免疫性疾病,具有高致残率。RA 的全球患病率为 0.5%~1%^[1],中国大陆地区为 0.42%,总患病例数为 500 多万。该病严重影响患者生活质量,消耗医疗资源,给社会带来沉重负担^[2]。目前尚无根治 RA 的特效药,常见的治疗方法为改善病情抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD)和生物制剂。生物制剂中的肿瘤坏死因子抑制剂(tumor necrosis factor inhibitor, TNFi)因起效快、有效率高,被广泛应用。但临床中仍有部分患者对 TNFi 初始无反应、继发失效或出现严重不良反应,导致停药。新型小分子靶向药物 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂的出现使得此类患者的治疗有了新的选择。

本研究报告 2015 年至 2020 年上海交通大学医学院附属同仁医院风湿免疫科收治的 3 例对 TNFi 治疗反应不佳的活动期 RA 患者,采用 JAK 抑制剂治疗,病情得到很好控制,并进行文献复习。

1 病例资料

1.1 病例 1 患者女,65 岁,2019 年 8 月 28 日因“反复多关节肿痛 30 年余”于本院就诊。患者自

1985 年起出现双手近端指间关节、掌指关节、双膝、双踝及双足跖趾关节肿痛,于当地医院就诊,查红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)均升高,诊断为 RA。予非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗,患者关节疼痛稍改善,期间未随访。1989 年患者原关节肿痛加重,又新增双肩、双腕、双肘关节肿痛,伴晨僵。当地医院予泼尼松 10 mg qd、布洛芬 300 mg bid 治疗,关节肿痛减轻。此后,患者双手掌指关节、近端指间关节和双足跖趾关节、趾间关节渐出现畸形。2001 年患者因双膝关节肿痛行走不能,当地医院予膝关节腔局部注射地塞米松 5 mg 治疗。2015 年 3 月至我科就诊并完善检查:RF 43 IU/mL,抗环瓜氨酸抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 抗-CCP) 500 U/mL, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 18 mg/L, ESR 44 mm/h,基于 ESR 的 28 个关节疾病活动性评分(DAS28-ESR)为 7.23 分。予以口服甲氨蝶呤(methotrexate, MTX) 10 mg qw 治疗(后因白细胞减少停药),排除肝炎、结核、肿瘤等相关禁忌,予规律使用英夫利西单抗治疗,至 2017 年 9 月总计治疗 15 次。患者双手、双膝关节肿痛较前好转,CRP 和 ESR 也有降低, DAS28-ESR 最低为 3.23 分。2017 年 11 月患者双

[收稿日期] 2021-01-05 [接受日期] 2021-02-02

[作者简介] 王艳青,硕士,主治医师。E-mail: 13816481523@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel:021-52039999, E-mail: yu.liu@shsmu.edu.cn

肩、双膝关节肿痛加重,本院查 ESR 55.00 mm/h, DAS28-ESR 评分为 5.77 分。考虑英夫利西单抗失效,予注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(益赛普)25 mg qw 联合羟氯喹 0.2 g qd 治疗,关节肿痛改善,期间症状反复。2018 年 8 月患者因双手、双膝关节肿痛加重再次入院,查 ESR 47.2 mm/h,CRP 21.35 mg/L,DAS28-ESR 为 3.91 分,予停用益赛普,改为托法替布(tofacitinib)5 mg qd 口服。服用 2 周后,双手关节肿痛明显改善。此后,维持托法替布 5 mg qd 单药治疗,ESR、CRP 持续降低,DAS28-ESR 最低为 2.1 分。每 3 个月评估病情,始终处于缓解或低疾病活动,未出现不良反应。

1.2 病例 2 患者女,31 岁,2020 年 12 月 8 日因“反复多关节肿痛伴晨僵 13 年余”于本院就诊。患者于 2007 年出现双腕关节肿痛,伴晨僵,无关节畸形。至当地就诊,查 ESR、CRP 升高,RF、抗 CCP 抗体阳性,诊断为 RA。予小剂量泼尼松、MTX 10 mg qw 治疗,症状改善。2008 年起停用泼尼松,予 MTX 10 mg qw、来氟米特 10 mg qd 治疗。期间出现双手掌指关节、近段指间关节肿痛。2015 年起予依那西普 25 mg qw 治疗,1 年后关节仍有肿胀,停药后予泼尼松 15 mg qd、羟氯喹 0.2 g bid 治疗后无明显改善。逐渐出现膝关节肿痛。2019 年 4 月于我科住院,完善检查:ESR 82 mm/h,CRP 106 mg/L, DAS28-CRP 为 6.09 分,排除生物制剂使用禁忌,予恢复注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(安佰诺)25 mg qw 治疗,辅以 NSAIDs 和羟氯喹,双腕、指间关节肿痛稍好转,膝关节肿痛改善。2019 年 10 月至 2020 年 7 月妊娠期间停用生物制剂,予泼尼松 25 mg qd、羟氯喹 0.2 g bid 治疗,激素逐渐减停,羟氯喹维持。2020 年 7 月生产后,双手关节仍肿痛明显,予 MTX 10 mg qw、羟氯喹 0.2 g bid、艾拉莫德 25 mg bid、洛索洛芬钠片 60 mg bid、泼尼松 20 mg qd,双手肿痛改善不明显。2020 年 8 月检查结果:RF 552 IU/mL、抗 CCP 抗体 179 U/mL、ESR 40 mm/h、CRP 32 mg/L、DAS28-CRP 为 5.5 分,在上述药物基础上加用托法替布治疗(5 mg bid),2 周后关节肿痛、晨僵即改善,停用乐松。2020 年 12 月检查结果:RF 123.0 IU/mL、抗 CCP 抗体 140.1 U/mL、ESR 12.3 mm/h、CRP 5.0 mg/L、DAS28-CRP 为 1.9 分。目前托法替布 5 mg bid、艾拉莫德 25 mg qd 治疗,停用泼尼松。每月我科评估,病情稳定,无不良反应。

1.3 病例 3 患者女,74 岁,2020 年 12 月 7 日因“反复多关节肿痛伴晨僵 7 年余”于本院就诊。2013

年无明显诱因出现右手掌指关节疼痛,伴沉僵,于当地医院就诊,RF、抗 CCP 均为阳性,诊断为 RA。予 MTX 10 mg qw、来氟米特 10 mg qd 治疗,症状好转,规律治疗 2 年。后因反复口腔溃疡,停用来氟米特,予白芍总苷 0.6 g tid 治疗。症状稳定后,自行停用 MTX。2019 年 11 月劳累后出现双膝、双肩、右腕关节肿痛,12 月起加用艾拉莫德 25 mg bid 治疗。患者仍有双膝关节疼痛,2020 年 2 月于我科住院,完善检查:RF 15 IU/mL、抗 CCP 抗体 500 U/mL、ESR 61 mm/h、CRP 21 mg/L、DAS28-CRP 为 3.9 分,予安佰诺 25 mg qw、MTX 10 mg qw 治疗,关节疼痛改善。2020 年 5 月患者双膝、双腕关节肿痛症状反复,查 RF 55 IU/mL、抗 CCP 抗体 500 U/mL、ESR 96 mm/h、CRP 118 mg/L、DAS28-CRP 为 4.5 分,予停用安佰诺,调整为托法替布 5 mg bid、MTX 10 mg qw 治疗。关节症状明显改善,2020 年 8 月检查结果:ESR 28 mm/h、CRP 0.5 mg/L、DAS28-CRP 为 1.6 分。2020 年 9 月起,患者无关节肿痛,调整托法替布为 5 mg qd、MTX 10 mg qw 治疗。2020 年 12 月检查结果:ESR 22.9 mm/h、RF 19.7 IU/mL、抗 CCP 抗体 500 U/mL、超敏 CRP 1.2 mg/L、DAS28-CRP 为 1.2 分,病情稳定,无不良反应。

1.4 治疗结果 结果(表 1)显示:上述 3 例患者经托法替布治疗后关节症状明显好转,ESR、CRP、DAS28-CRP 较前下降,目前未观察到明显不良反应。

表 1 3 例 RA 患者经托法替布治疗前后的 ESR、CRP、DAS28-CRP 变化

病例	ESR/ (mm·h ⁻¹)	CRP/ (mg·L ⁻¹)	DAS28-CRP 评分
病例 1			
治疗前	47.2	21.3	3.9
治疗后 1 个月	30.7	18.6	3.6
治疗后 3 个月	18.0	11.2	2.1
治疗后 6 个月	26.4	14.3	2.3
病例 2			
治疗前	40.0	32.0	5.5
治疗后 1 个月	30.1	9.6	4.0
治疗后 3 个月	17.6	6.1	3.3
治疗后 4 个月	12.3	5.0	1.9
病例 3			
治疗前	96.5	118.0	4.5
治疗后 1 个月	44.2	6.9	1.7
治疗后 3 个月	28.2	1.0	1.6
治疗后 6 个月	22.9	1.2	1.6

2 讨论

RA是一种全身性自身免疫性疾病,其特征是慢性侵蚀性滑膜炎,临床致残率高,严重影响患者的生活质量,造成治疗成本增加和失业风险升高^[3]。美国一项大型的纵向研究^[4]显示,约25%RA患者在确诊后6年内因RA不能胜任工作而提前退休。与RA相关的总医疗支出也相应增高,2001年至2010年美国行政医疗保健和薪资数据分析^[5]显示,患有RA的雇员平均年均医疗费用和处方药费用比没有RA的雇员高4 687美元。鉴于生物制剂的高成本和对其安全性认识的不断提高,比较和评估生物制剂使用策略所带来的相对利益变得尤为重要,具有不同作用机制的新型生物类药物(包含JAK抑制剂在内)的上市使得这种需求更加突出。

Janus激酶(JAK1、JAK2、JAK3)和酪氨酸激酶2(Tyk2)作为重要的细胞内信号通路,对免疫细胞激活、促炎细胞因子产生和细胞因子信号传导至关重要^[6]。与RA相关的促炎细胞因子包括IL-2、IL-6、IL-12、IL-15和IL-23,干扰素和粒细胞集落刺激因子(GM-CSF),均通过JAK家族发挥作用^[7]。托法替布作为JAK抑制剂的代表药物,选择性地抑制JAK-1和JAK-3,能有效调节适应性和先天性免疫^[8]。

2.1 治疗效果 一项对传统DMARDs反应不佳(inadequate response to DMARDs, csDMARD-IR)和TNFi反应不佳(inadequate response to TNFi, TNFi-IR)的活动性RA患者使用托法替布和巴瑞替尼的相对疗效和安全性评估的荟萃分析(纳入5 883例患者的12项RCT)^[9]显示,托法替布10 mg bid联合MTX是治疗csDMARDs-IR和TNFi-IR的活动性RA的有效方法。其中,托法替布10 mg bid联合MTX可能是达到ACR20的最佳治疗策略。一项在北美、欧洲和拉丁美洲13个国家/地区的82个中心进行的为期6个月的Ⅲ期临床研究(ORAL Step)^[10]旨在评估2种剂量托法替布对TNFi-IR的活动期RA患者的疗效和安全性。399例患者被随机以2:2:1:1接受以下治疗:托法替布5 mg bid、托法替布10 mg bid、安慰剂治疗3个月+托法替布5 mg bid、安慰剂治疗3个月+托法替布10 mg bid,所有患者均接受MTX治疗。结果显示:TNFi-IR的中重度RA患者中,经托法替布联合MTX治疗,约35%患者在6个月时达到ACR50

的临床改善。在另一项为期1年的Ⅲ期临床试验(ORAL Standard)^[11]中,716例患者被随机以4:4:1:1:4接受以下治疗:托法替布5 mg bid、托法替布10 mg bid、安慰剂治疗3个月后分别接受托法替布5 mg bid、托法替布10 mg bid、阿达木单抗40 mg q2w。证实在MTX应答不足的中重度RA患者中,托法替布联合MTX与阿达木单抗联合MTX临床疗效相似,但托法替布ACR70疗效优于阿达木单抗。

2.2 治疗成本与失业风险 对2项Ⅲ期临床研究数据(ORAL Step、ORAL Standard)的综合分析^[12]显示,与安慰剂治疗的TNFi-IR的活动期RA患者相比,托法替布治疗的第3个月医疗支出降低量达100美元($P<0.001$),失业率降低16%,未来失业风险降低了约20%(相对于安慰剂, $P<0.001$)。一项来自西班牙的研究^[13]对csDMARD-IR、TNFi-IR的中重度RA患者包含托法替布在内的其他生物制剂成本效益进行了评估,结果显示,在csDMARD-IR和TNFi-IR的中重度RA患者中,首先予托法替布的治疗策略,更节省成本且更利于RA患者快速达标及病情控制。同样,有研究^[14]结果表明,与阿达木单抗、依那西普、赛妥珠单抗和托珠单抗等生物制剂相比,MTX失败后托法替布5 mg bid的单药治疗或联合治疗费用较低。与阿达木单抗+MTX相比,TNFi-IR患者中托法替布+MTX是一种成本较低的治疗选择。

2.3 患者报告结局 ORAL Step研究^[15]结果显示,在TNFi-IR活动期RA患者中,与安慰剂相比,经托法替布治疗3个月时患者在疼痛VAS评分、健康评估问卷(HAQ)残疾指数量表、简短表格36健康调查版本量表、慢性病治疗疲劳的功能评估量表和MOS睡眠量表均有改善。

2.4 应用体会 本研究报告3例患者,病例1为TNFi(单抗类、融合蛋白类)均继发性失效,予以托法替布5 mg qd治疗后达标;病例2因妊娠停用TNFi近1年后改用托法替布后病情稳定,且无不良反应;病例3为TNFi无效后予以托法替布后达标。这3例患者经托法替布治疗后,短期内临床症状、实验室检查、疾病评分等均显著改善,且未出现不良反应。本研究结果表明,JAK抑制剂托法替布可作为对TNFi-IR的活动性RA患者的一种有效的治疗选择,疗效肯定、不良反应少,同时能减少治疗成本,降低失业率,改善患者生活质量。

2.5 应用前景 Furumoto 等^[16]发现,托法替布可改善 MRL/lpr 小鼠狼疮相关皮肤炎症及血管病变。Papp 等^[17-18]在托法替布治疗银屑病Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中发现,中重度斑块型银屑病患者口服托法替布 10 mg bid 组,在 12 周时银屑病面积与严重指数(PASI-75)达标率为 63.6%。荷兰学者 Heijde^[19]牵头的一项为期 16 周Ⅱ期临床试验表明,口服托法替布 5 mg bid 和 10 mg bid 均能有效而迅速缓解强直性脊柱炎病情,并改善 MRI 骶髂关节及脊柱炎症。上海仁济医院叶霜团队在《新英格兰医学》杂志上在线发表了 18 例黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)阳性早期阶段的无肌病型皮炎炎合并间质性肺病患者,予以托法替布治疗后,6 个月生存率为 100%^[20]。

综上所述,JAK 抑制剂在上述自身免疫性疾病中均获得满意疗效,其通过抑制 JAK-STAT 通路,直接或间接抑制包括 IL-6、TNF- α 等多种细胞因子,具有极强的抗炎作用,是继 TNFi 后又一新的选择。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2023-2038.
- [2] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J].*中国循证医学杂志*,2013,13(3):300-307. ZENG X F, ZHU S L, TAN A C, et al. Disease burden and quality of life of rheumatoid arthritis in china; a systematic review[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2013, 13(3):300-307.
- [3] EBERHARDT K, LARSSON B M, NIVED K, et al. Work disability in rheumatoid arthritis-development over 15 years and evaluation of predictive factors over time [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(3):481-487.
- [4] WOLFE F, HAWLEY D J. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: work disability: a prospective 18 year study of 823 patients[J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(11):2108-2117.
- [5] KLEINMAN N L, CIFALDI M A, SMEEDING J E, et al. Annual incremental health benefit costs and absenteeism among employees with and without rheumatoid arthritis[J]. *J Occup Environ Med*, 2013, 55(3):240-244.
- [6] GHORESCHI K, LAURENCE A, O'SHEA J J. Janus kinases in immune cell signaling[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1):273-287.
- [7] SCHINDLER C, LEVY D E, DECKER T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28):20059-20063.
- [8] CHRENCIK J E, PATNY A, LEUNG I K, et al. Structural and thermodynamic characterization of the TYK2 and JAK3 kinase domains in complex with CP-690550 and CMP-6[J]. *J Mol Biol*, 2010, 400(3):413-433.
- [9] BAE S C, LEE Y H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2019, 78(6):559-567.
- [10] BURMESTER G R, BLANCO R, CHARLES-SCHOEMAN C, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865):451-460.
- [11] VAN Vollenhoven R F, FLEISCHMANN R, COHEN S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6):508-519.
- [12] RENDAS-BAUM R, KOSINSKI M, SINGH A, et al. Estimated medical expenditure and risk of job loss among rheumatoid arthritis patients undergoing tofacitinib treatment: post hoc analyses of two randomized clinical trials [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(8):1386-1394.
- [13] NAVARRO F, MARTINEZ-SESMERO J M, Balsa A, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment sequences containing tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in Spain[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(10):2919-2930.
- [14] CLAXTON L, JENKS M, TAYLOR M, et al. An economic evaluation of tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: modeling the cost of treatment strategies in the United States [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(9):1088-1102.
- [15] STRAND V, BURMESTER G R, ZERBINI C A, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(4):475-483.
- [16] FURUMOTO Y, SMITH C K, BLANCO L, et al. Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1):148-160.
- [17] PAPP K A, BISSONNETTE R, GOODERHAM M, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a phase 2b randomized clinical trial[J]. *BMC Dermatol*, 2016, 16(1):15.
- [18] PAPP K A, MENTER M A, ABE M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(4):949-961.
- [19] VAN DER HEIJDE D, DEODHAR A, WEI J C, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8):1340-1347.
- [20] CHEN Z W, WANG X D, YE S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3):291-293.