

编者按：生物制剂堪称风湿病领域治疗药物的里程碑。随着我国首部《类风湿关节炎诊疗规范》即将出台，类风湿关节炎（RA）的诊断流程和用药选择都将发生变革，尤其是对刚在中国上市的托珠单抗（雅美罗®）的规范应用，将给RA患者带来了新的希望。本报特邀中山大学附属第三医院风湿免疫科主任古洁若教授讲解RA诊治的新进展。

类风湿关节炎治疗关键：规范诊治技术

▲ 本报记者 徐竞鸣



古洁若教授

主任医师、教授、博士生导师
 中山大学附属第三医院风湿免疫科主任
 中华医学会风湿病学分会副主任委员
 中国医师协会风湿免疫分会常委

诊断 影像学技术弥补治疗全程评估短板

近十几年来，RA诊断的两项新技术广受关注，一是磁共振成像，它对骨关节滑膜炎、骨侵蚀以及骨水肿的检测比过去传统影像学更敏感，具有定量、定性评价价值；二是超声，在国内诊断非常普遍，风湿科也经常使用，对关节早期水肿、骨侵蚀、滑膜炎均能识别，价格低廉、操作方便，适合基层医生广泛使用。古教授指出，相比之下，磁共振敏感性、特异性更高。这两种技术相结合，能对患者进行更有效和针对性的诊断，尤其对滑膜炎、骨侵蚀都可以做到对亚临床型患

者的真实病情作出评估，使医生用影像学技术评价患者病情、评估药物治疗效果更简捷，而且无创，患者更易接受。在患者用药前、用药后1周及用药后2周，磁共振均可以监测到病变相关指标的变化，能弥补隐匿病变掩盖症状的短板。

RA是全身性疾病，通常会引起除关节外其他组织受累，中山大学附属第三医院引进了3.0核磁共振仪，对患者进行实时监测，不仅能定量检测到骨质的病变，还能影像示踪，扫描全身软组织病变情况，如肾脏、脑部病变，敏感

性很高。国际上有一些专家在探讨，评价患者病变关节的痛阈除了局部疼痛、血流、滑膜病变外，还可以反应到脑部，所以患者脑部的应答可以作为生物制剂疗效预测的指标。每个人的痛阈不同，因此有学者认为对疼痛反映敏感、类风湿因子阳性的患者，生物制剂治疗的效果更佳。目前领域内还在寻找证实这一论点的循证证据，这也是一个研究的方向。所以影像学不仅反映局部病变程度，也能反映远端应答状况，影像学诊断提出了风湿病诊治的新理念，值得推广。

治疗 强调治疗目标和评估病情规范化

古教授参与了国内类风湿相关诊疗指南规范的制定，那么怎么样才算是规范呢？古教授认为，首先要明确患者的治疗目标。RA的治疗目标通常分为两个，第一个目标是从疾病活动期进展阶段达到临床缓解或疾病低活动状态，第二个目标是临床缓解和低疾病活动度状态的维持，以达到病情控制，这是规范首先要推广的重要理念。每个患者病情均不同，用药剂量、配伍各有差异，但是目标应该是相同

的。临床已达成公认的病情缓解目标，如有无关节肿、痛，是否有滑膜炎等炎症证据，实验室检验指标是否正常。其次，患者病变关节如果无肿痛，是否可以认为关节炎已经临床缓解？影像学检查发现，很多亚临床患者在关键无肿痛的情况下，依然有滑膜炎，因此根据影像学判定会让治疗更彻底。这都是规范值得推广的地方。

很多患者会问：我到底需要用药多长时间？古教授说：“医生

只能告诉患者，达到什么样的临床目标才能停药。”当然，不排除在患者病情缓解阶段，不同医生会有不同的经验和治疗策略，关键是治疗目标要一致。如果不强调治疗目标，至少50%的患者只要主观感觉病变关节不痛，就会自行停药，殊不知骨质还处于持续损伤阶段，如此几年后，患者病变就发展得不可收拾。所以如果医生给患者制定好第一阶段的目标，可能会挽救很多不可逆的病变。

托珠单抗 类风湿关节炎治疗一线生物制剂

1998年，第一个生物制剂上市，后续过程中也会出现一些针对同一靶点（肿瘤坏死因子）的其他生物制剂。但托珠单抗不一样，无论发病机制还是研发过程都是创新的靶点，因此可以堪称是生物制剂的第二个里程碑。靶向肿瘤坏死因子上市10多年后，中国国内才上市，而患者能接受托珠单抗治疗的等待时间比靶向肿瘤坏死因子缩短了很多，托珠单抗在国内的上市基本与国际同步，在上市之前就积累了一定样本的国内数据，这也得到中国医生和患者的认可。

在托珠单抗上市前，古教授团队就参加了全球临床试验，当时部分患者已持续用药3~4年，无论治疗达标前后，均证实托珠单抗起效迅速，1~2周即可起效。而且观察之前参

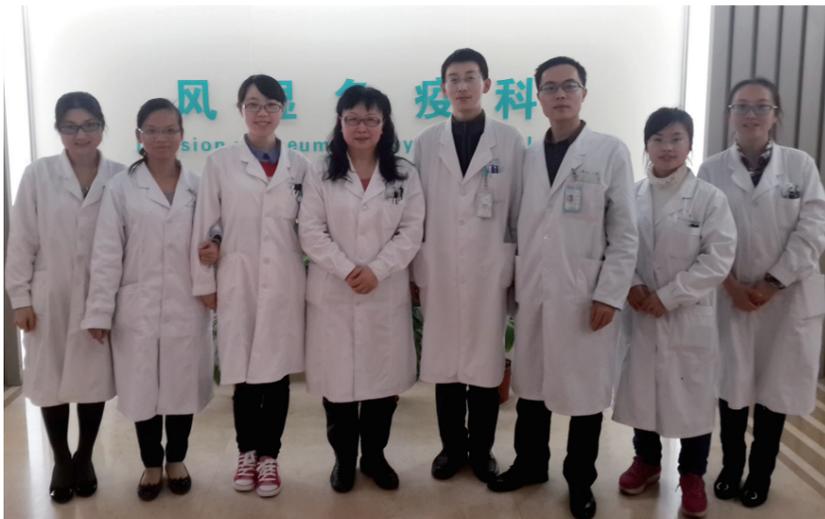
与临床研究用药长达4年的患者，基本没有发现特别的不良反应。最关键的是，长期用药的患者病情均稳定控制，未复发。

欧洲抗风湿病联盟RA指南推荐，在缓解病情抗风湿药物（DMARD）疗效不佳的情况下，推荐使用生物制剂为一线用药。对此，古教授表示认同，同时建议不一定要等到DMARD效果不佳后再开始换药，如前所述当患者主诉关节无肿痛但影像学诊断病变依然存在时，也可考虑换药。但具体开始干预时机以及时长需进一步研究。

中国已有几种生物制剂上市，相比之下托珠单抗除疗效之外，比较突出的就是安全性。国内乙肝病毒携带者很多，结核杆菌及潜伏感染的患者比欧美国家更多见，托珠单抗安

全性良好，用药过程中目前仅观察到一例患者，发生了上呼吸道感染，但在此期间积极干预后症状即缓解，并继续使用托珠单抗治疗；而且用药剂量也方便调整。

中山大学第三附属医院目前有40多例患者正在接受托珠单抗治疗，最长观察时间已3个月，古教授预测6个月内有望达到第一阶段的目标，而且她强调，治疗的最终目标并不是低活动状态，而是达到临床缓解，即使患者治疗3个月后症状基本消失，医生也希望能继续巩固一段时间，这与肝炎的治疗类似。关于下一步的研究方向，古教授指出，对不能长期用药的患者，应当采取什么策略，以及用药最佳时机还需要广大医生在患者长期随访中多加注意。



古洁若教授（左四）团队合影

结语

国内托珠单抗的使用还有很大潜力，单以广东省来讲，已确诊的RA患者就有30万左右。虽然不是每个患者都适合用托珠单抗，但排除一些不可抗因素后，至少有30%~50%患者可以经托珠单抗治疗得到临床获益。

广东省信息互通较快，交流学习机会较多，医生会更快接收到新的信息，关键是其他地区医生对新方案的接受程度较难普及。因此，要满足广大患者需求，国内医生还应进一步努力。