

在风湿免疫科医师年会上，艾伯维（中国）支持了生物制剂进展和患者管理学术专题。治疗风湿免疫病的生物制剂有哪些？其疗效和安全性方面有哪些进展？我国强直性脊柱炎（AS）的发病情况和诊治现状如何？如何加强AS患者的疾病管理？第二军医大学长征医院风湿免疫科主任徐沪济教授、四川大学华西医院风湿免疫科主任刘毅教授分别对这些话题进行了讨论和经验分享。

正确认识生物制剂 医患协同促规范应用

▲ 本报记者 裘佳

生物制剂：从了解到规范化应用



徐沪济 教授

发展史 徐教授介绍，TNF α 自1985年被发现以来一直是基础和临床研究的热点。TNF α 参与多种疾病的病理过程，与多种常见自身免疫病密切相关，在类风湿关节炎（RA）、AS、银屑病等疾病的病理过程中发挥关键作用。抗TNF治疗是RA等自身免疫病的有效措施。TNF抑制剂经历了100%鼠源（阿非莫单抗）、25%鼠源（英夫利昔单抗）、5%~10%鼠源（赛妥珠单抗）、全人源化（阿达木单抗）

生物制剂以其快速起效、疗效确切、安全性好等优点，为风湿免疫病患者的治疗带来了巨大的福音。然而，生物制剂在我国风湿免疫病患者的使用现状并不令人满意。徐沪济教授介绍，我国风湿免疫病患者中，使用生物制剂的不足1%。徐教授认为，造成这种高效、安全药物无法覆盖更多患者的原因，主要包括两方面：（1）风湿免疫科医生太少，很大一部分患者仍未获得正规风湿免疫专科医生的诊治，仍只能听信于“电线杆上的小广告”；（2）少部分风湿免疫专科医生对于生物制剂的了解较少或不准确，没有规范应用。为此，徐教授介绍了在风湿免疫病治疗中应用最广泛的一类生物制剂——肿瘤坏死因子（TNF）抑制剂的规范应用及研究进展，希望风湿免疫科医生对其有更全面的了解，加强临床的规范应用。

的优化历程。至2015年，阿达木单抗在美国、欧洲及日本等国家和地区累积批准适应证达13个，我国获批适应证为RA和AS。

适应证 目前美国风湿病学会（ACR）、欧洲抗风湿病联盟（EULAR）及亚太抗风湿病联盟（APLAR）推荐TNF抑制剂用于RA患者治疗，成为RA标准治疗方案。2013版EULAR指南、2015版ACR指南（图1）及2015 APLAR建议对传统治疗应答不佳的RA

患者均推荐TNF抑制剂治疗。

对于AS，ACR/美国脊柱炎学会（SAA）/脊柱关节病研究与治疗联盟（SPARTAN）2015年联合发表建议，将TNF抑制剂作为AS标准治疗方案。2015年发表在《关节炎和类风湿病学》杂志的一项研究表明，TNF抑制剂是非甾体类抗炎药（NSAID）应答不佳AS患者的推荐方案。

在西方人群进行的ATLAS研究和在中国患者进行的临床研究结果均显示，40%以上阿达木单抗治疗组患者在第二周达到ASAS20改善，并可持续改善患者生活质量（图2）。

安全性 对于TNF抑制剂的安全性方面，目前最关注的是是否增加感染和肿瘤患病风险。徐教授表示，根据目前国内外的研究结果，长期使用TNF抑制剂的患者，总体感染率降低，这与治疗效果好、患者病情改善、抵抗力提高有关。由于风湿免疫病患者本身肿瘤患病风险就高，尚无确切证据表明TNF抑制剂可增加肿瘤风险。目前，在TNF抑制剂治疗风湿免疫病的安全性管理方面，强调治疗前做好结核筛查。

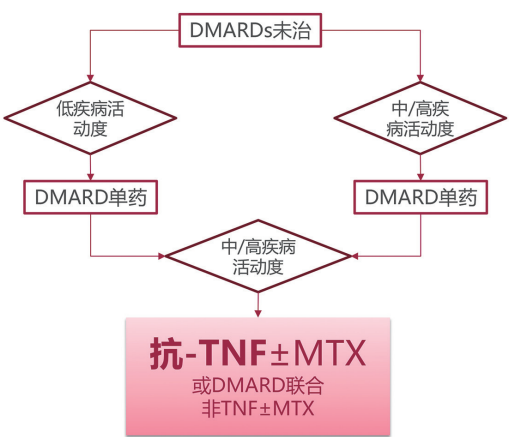


图1 2015版ACR指南关于类风湿关节炎治疗流程

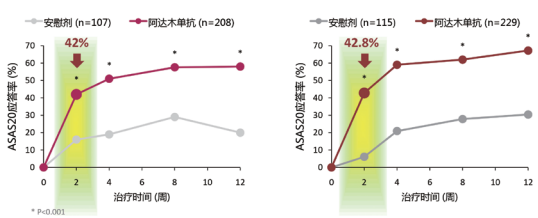


图2 ATLAS研究和在中国临床研究均显示阿达木单抗可迅速缓解AS患者症状体征

医患协同：促进强直性脊柱炎疾病管理

刘毅教授介绍了AS疾病管理的医患协同作用。他表示，在目前卫计委要求基层首诊、分级诊疗、双向转诊、上下联动的医改主要方针下，根据风湿免疫科患者多而专科医生少的医疗供给侧现状，“以患者为中心”的价值医疗模式值得风湿免疫科医生尝试。在价值医疗理念下提出“医护患一体化”医疗体系，从慢病患者特点出发，加强教育、康复、管理一体化管理，有助于提高患者沟通和诊治效率。



刘毅 教授

目前中国脊柱关节病（SpA）发病率约为1%~2%，AS是其中具有代表性的疾病，发病率为0.3%~0.5%，约有500万患病人群。由于此前广泛采用的2010版国际脊柱关节炎评估协会（ASAS）指南对AS诊断标准低，导致临床误诊率高，几乎达70%，因此，刘教授强调，AS诊断仍应采用1984年修订的纽约标准，做好鉴别诊断、纠正诊断和患者沟通工作。

达标治疗是AS规范治疗策略（图3），而医患协同是实现达标治疗的内在要求。医患协同需要以提高患者长期健康相关的生活质量为主要治疗目标，治疗目标由医生和患者协商决定，并做好定期随访、病情监控和方案调整。

刘教授表示，治疗方案选择需基于患者病情及患者意愿。2015年ACR/SAA/SPARTAN对于活动性AS的治疗，强烈推荐NSAID和物理治疗，对于NSAID应答不佳的患者主要采用TNF抑制剂，定期监测疾病活动度指标、CRP或ESR，做好无监督的背部锻炼、团体或个体自我管理教育、跌倒评估/咨询的引导工作。

不同患者群体有不同的特征及治疗诉求，治疗重点也应个体化：

（1）对于青壮年患者，需注重改善功能，维持工作能力；（2）疾病活动期患者，强调消除炎症，缓解病情；（3）关节外表现患者需TNF抑制剂区别用药（图4）；（4）就医不便，难以随访的患者，采用易用、长效方案。研究显示，TNF抑制剂治疗6个月可持续改善AS患者功能水平，尽早起始TNF抑制剂治疗可获益更多。TNF抑制剂治疗AS迅速起效，减轻炎症，改善疼痛、僵硬和疲劳。刘教授表示，患者依从性是达标治疗的关键因素。生物制剂对于AS的疗效和安全性显著，然而像我国这样的发展中国家，生物制剂治疗依从性可能较低，

费用问题仍是很大的制约因素。因此，刘教授呼吁国内生物制剂的提高医保覆盖率和医保水平，让更多患者能实现按需治疗。据悉，目前深圳、青岛等城市已引入商业保险模式，将AS生物制剂治疗纳入了大病医保范畴，值得其他地区借鉴。“手握明天”等援助项目的开展，也为更多AS患者使用生物制剂治疗提供了助力。

此外，利用“互联网+”进行数据采集和分析、患者教育、医患沟通和医生继续教育，为医患协同进行疾病管理提供了便利。刘教授表示，“互联网+”模式的开展要“以患者为中心”，方能更好地发挥其促进医患协同作用。

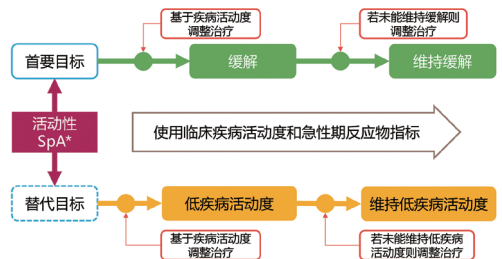


图3 AS达标治疗示意图

* 中轴型脊柱关节炎、外周型脊柱关节炎或银屑病关节炎

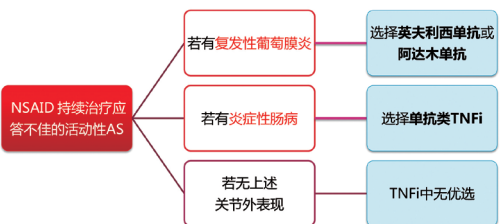


图4 AS患者不同关节外表现的TNF抑制剂选择