

## 打掉类风湿关节炎诊治“拦路虎”



曾小峰 执行主编

类风湿关节炎(RA)是一种慢性、高致残性自身免疫病,以关节肿痛为最常见临床表现,病情多反复且逐渐加重,最终导致关节结构破坏,造成残疾。除关节病变外,RA还会累及全身多个器官和系统。为增加广大医生对于类风湿关节炎及其相关疾病的认知和理解,医师报“风湿专栏”本期执行主编、中国医师协会风湿免疫科医师分会会长、北京协和医院风湿免疫科主任曾小峰教授组织专家从RA治疗药物、指南解读等角度进行分享,将更丰富内容分两期带给大家。

全览  
风湿专栏

## 风湿专栏编委会

主 编: 曾小峰  
执行主编: 曾小峰  
副主编:  
古洁若 李彩凤 李梦涛  
刘 毅 苏 茵 田新平  
王 迁 武丽君 徐沪济  
杨程德 张 晓 张志毅  
张卓莉  
编 委:  
戴 冽 丁 峰 董凌莉  
段利华 段新旺 何 岚  
黄安斌 姜林娣 孔晓丹  
李 芬 李 龙 李 芹  
厉小梅 林 进 刘冬舟  
刘升云 罗 卉 穆 荣  
戚务芳 史晓飞 舒 强  
帅宗文 孙红胜 王吉波  
王玉华 魏 蔚 吴香香  
吴振彪 徐 健 薛 静  
杨 敏 杨念生 杨娉婷  
张缪佳 赵 铤 赵东宝  
朱 剑 朱小春  
多学科编委:  
蔡后荣 韩 飞 邱 伟  
张建中 周建华

(按姓名拼音为序)

中美华东

赛福开®  
他克莫司胶囊

快速缓解 个体化用药 新选择



## 当传统抗风湿治疗遇瓶颈

▲四川大学华西医院风湿免疫科 黎艳红 刘毅



刘毅 教授

RA一旦诊断应立即启动传统抗风湿药(csDMARD)的治疗。当csDMARD治疗3~6个月内未达到缓解或低疾病活动度,且合并不良预后因素:高CRP、关节肿胀数多、高滴度RF/ACPA、早期出现骨侵蚀、≥2种csDMARD治疗失败者,在csDMARD基础上应联合使用生物制剂(bDMARD)或JAK抑制剂。

## 传统抗风湿药联合用药

目前bDMARD包括:TNF $\alpha$ 抑制剂、IL-6受体抑制剂、T细胞共刺激阻滞剂、CD20单抗;JAK抑制剂包括:托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼。

bDMARD与JAK抑制剂在治疗选择上,并无优先顺序。bDMARD优先选择TNF $\alpha$ 抑制剂、IL-6受体抑制剂。当患者因不能耐受csDMARD,需单药使用时,可优先考虑IL-6受体抑制剂或JAK抑制剂。

治疗时,csDMARD联合bDMARD或JAK抑制剂未达标,可考虑更换为另一

种同类药,而使用TNF $\alpha$ 抑制剂未达标者,建议更换为不同作用机制的TNF $\alpha$ 抑制剂。若患者合并心血管/静脉血栓栓塞事件或恶性肿瘤等危险因素时应谨慎选择JAK抑制剂。

合并心功能不全(Ⅲ或Ⅳ级)且csDMARD治疗无应答或使用TNF $\alpha$ 抑制剂出现心衰患者,推荐使用bDMARD或JAK抑制剂。中-高疾病活动度且合并淋巴增殖性疾病患者,推荐CD20单抗。既往12个月出现严重感染者,不推荐bDMARD或JAK抑制剂。

## 乙肝患者用药及减药技巧

对乙肝核心抗体阳性且使用CD20单抗治疗,及乙肝核心抗体及表面抗原均阳性,开始任何bDMARD或JAK抑制剂时,均强烈建议预防性抗病毒治疗;对于乙肝核心抗体阳性、表面抗原阴性,开始bDMARD(除托法替布单抗)或JAK抑制剂患者,推荐频繁监测病毒载量和肝酶。

当患者病情持续缓解,并已停用或减量糖皮质激素至小剂量,继续维持csDMARD治疗的前提下,可考虑bDMARD或JAK抑制剂减量或停药。然而,在2021年ACR指南中推荐逐渐停用csDMARD,采用bDMARD或JAK抑制剂维持。



## 长期体重增加易患类风湿关节炎

▲北京大学第三医院风湿免疫科 李常虹 穆荣



穆荣 教授

许多生活方式与RA发病风险高度相关,目前已经被证实的不良生活方式包括饮食、吸烟、体力活动、超重以及肥胖等,其中尤其

是超重或肥胖与RA发病风险增加高度相关。然而既往研究仅评估了肥胖与RA发病风险间的静态相关性,尚不清楚长期的动态体重变化对于RA发病风险的影响。已知长期的体重变化,尤其是体重增加可显著提高糖尿病、肿瘤以及死亡发生的风险。为了探究长期动态体重变化与RA发病风险间的关系,来自哈佛医学院专家开展了此

项为期26年的前瞻性队列研究。

该研究纳入的108 505例女性研究对象均来自始于1989年的美国护士健康研究队列。每2年通过调查问卷记录一次研究对象的体重变化情况,经过26年的随访,共有541例发展成为RA,其中血清阳性患者357例,血清学阴性患者184例,且血清学阳性和阴性患者的基线特征基本相似。



## 2021 ACR-RA 指南更新解读

▲北京协和医院风湿免疫科 靳尚宜 赵久良



赵久良 教授

2021年6月,美国风湿病协会(ACR)发布了最新版类风湿关节炎治疗指南,在2012、2015年指南的基础上对部分内容进行了更新。新版指南主要对传统合成改善病情csDMARD、bDMARD、小分子靶向药物(tsDMARD)、糖皮质激素在RA患者的一般治疗决策、特殊高风险人群中的应用等方面提出了推荐意见。

## 重甲氨蝶呤 轻激素

对于未曾接受DMARD治疗的中-高疾病活动度患者,指南推荐甲氨蝶呤单药作为首选方案,进一步强调了甲氨蝶呤作为RA锚定药物在疗效、安全性、费用等方面的优势地位。同时,指南对甲氨蝶呤的用法提出了具体建议,推荐起始或在4~6周内滴定至每周至少15 mg,否则不能算为疗效不足,有条件建议口服甲氨蝶呤而非皮下注射;对于不能耐受甲氨蝶呤每周给药患者,有条件建议

将每周剂量24 h内分次服用或皮下注射甲氨蝶呤和(或)增加叶酸剂量,而非换用其他csDMARD。

2021年指南对糖皮质激素的使用更为谨慎。虽然糖皮质激素有利于快速缓解症状,常被用于DMARD起效前的桥接治疗,但新版ACR指南仍不建议常规应用激素。如需使用,则应采用最低有效剂量、最短疗程。不同于2015年指南,对于基线低疾病活动度患者,基于耐受性、安全性等方面的考虑,新版指南推荐羟氯喹作为首选的csDMARD药物。

## 达标治疗理念贯穿始终

2010年欧洲风湿病联盟(EULAR)首次提出RA的达标治疗(T2T)以来,达标治疗理念已经深入人心,并贯穿整个指南始终。此次指南不再区分早期或晚期RA病程,主要是由于治疗决策中,当前疾病活动度、既往治疗史以及共病,在多数情况下比病程更为重要。但早期诊断和达标治疗与预后改善有关,因此是贯穿于RA指南始终的重要原则。

csDMARD药物初始治疗效果不佳患者的治疗方案调整,MTX单药未达标者,推荐加用生物制剂或tsDMARD,优

于csDMARD联合方案;生物制剂或tsDMARD未达标者,推荐换用不同类型的生物制剂或tsDMARD。如患者需依赖糖皮质激素以维持达标,指南建议调整DMARD方案以减停激素,从而减少长期应用激素的不良反应。

2021年指南中还涉及达标治疗实现后DMARD药物减停策略,指南推荐在治疗达标后继续维持现有DMARD方案,如确实希望减停药物,则需在持续达标至少6个月以上后缓慢减停,以减少病情复发风险,但具体减停方案仍然有待更高质量的循证医学证据支持。

2015年ACR指南首次提出了针对合并心力衰竭、恶性肿瘤、结核感染、病毒性肝炎等特殊RA群体的治疗建议,此次指南更新持续关注特殊高风险RA人群,并且基于最新的临床证据提出更加具体的指导意见。

综上,2021年新版ACR指南对RA治疗过程中DMARD药物的初治选择和方案调整提出了最新的推荐意见,继续关注合并心力衰竭、恶性肿瘤、结核感染、病毒性肝炎等特殊高风险RA人群,为RA的临床治疗决策提供重要参考,值得广大风湿科医师学习、应用。

研究结果发现:与稳定体重相比,体重增加与RA发病风险增加显著相关。体重较基线增加2~10 kg、10~20 kg以及≥20 kg较稳定体重人群发展为RA的风险分别增加1.98、3.28和4.89倍,且该风险在发展为血清学阳性患者中分别为1.66、3.17和3.54倍,在血清学阴性患者中分别为2.94、3.62和4.64倍。体重较基线减轻>2 kg的人群也较稳定体重人群发展为RA的风险增加了2.05倍,而该风险增加仅见于血清学阳性患者。如果仅

统计RA发病前2~4年内的体重变化,发现体重增加与RA发病风险之间的关系与前述类似,但强度有所下降;而体重减轻与RA发病风险未能展示出相关性。

总之,长期的动态体重变化,尤其是体重增加与女性RA发病风险增加显著相关,这可能与脂肪组织分泌促炎因子和脂肪因子增加有关。该研究提示对于有RA家族史的女性高危人群,应该重视其长期的体重控制情况。

(下转B7版)