

· 综 述 ·

来氟米特与类风湿肺间质病变

刘蕊, 刘湘源

(北京大学第三医院风湿免疫科, 北京 100191)

【摘要】 肺间质病变 (ILD) 是类风湿关节炎 (RA) 常见的关节外表现之一, 发生率为 7.7%, 预后较差, 近年来备受关注。而作为治疗 RA 的常用药物, 来氟米特引起间质性肺炎的报道逐年增加, 那么, RA 合并 ILD 能否使用来氟米特呢? 有文献指出来氟米特可以有效地治疗已经存在肺部疾病 (包括甲氨蝶呤导致的间质性肺病) 的 RA 患者, 且未发现药物不良反应及肺部症状加重, 因此指出当出现甲氨蝶呤相关 ILD 时, 来氟米特可作为替代治疗用药。来氟米特在治疗中国 RA 患者的安全性是相对较好的, 而近年来国外对于来氟米特引起 ILD 的报道却屡见不鲜。加拿大从一项治疗 RA 患者的队列研究中发现, 应用来氟米特治疗的 RA 患者中 ILD 发病风险增高 (校正 RR 1.9), 但其中无甲氨蝶呤用药史和 ILD 史的患者经来氟米特治疗后出现 ILD 的风险并未增高 (校正 RR 1.2)。日本学者提出对于已有 ILD 或吸烟、高龄的男性 RA 患者应禁用或慎用来氟米特。文献报道不同种族 RA 患者对来氟米特并发的肺部不良反应存在差异, 基因学检测将是寻找答案的关键。总之, 虽然来氟米特有导致 ILD 的潜在隐患, 但荟萃分析仍提示来氟米特治疗 RA 有很好的疗效及安全性, 所以, 对于已存在肺部疾患的 RA 患者, 应分析具体病因慎重应用来氟米特, 并定期监测肺 CT。

【关键词】 来氟米特; 关节炎, 类风湿; 肺疾病, 间质性

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00021

Leflunomide and rheumatoid interstitial lung disease

LIU Rui, LIU Xiangyuan

(Department of Rheumatology, Third Hospital, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Interstitial lung disease (ILD) is one of the common extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA). Its incidence in RA is 7.7%, and the prognosis is poor. Leflunomide is one of the commonly used drugs for RA, but there are more and more reports about leflunomide caused interstitial pneumonia. Then, should leflunomide be used when RA is complicated with ILD? However, It has been reported that leflunomide can be an effective treatment for RA patient who already suffered from lung disease [including ILD caused by methotrexate (MTX)], and no adverse drug reaction or pulmonary exacerbation was observed. So, leflunomide could be used as a replacement therapy in patients with MTX related ILD. The safety of leflunomide in treatment of RA was relatively approved in China, but the reports on leflunomide induced ILD were not rare recently outside of China. A cohort study performed in Canada reported that the risk of ILD was increased in RA patients treated with leflunomide (adjusted RR 1.9), but it was not elevated in patients with no previous history of MTX use or ILD (adjusted RR 1.2). Japanese scholars proposed that leflunomide application should be prohibited or require careful consideration in elderly male RA patients with history of ILD or smoking. Pulmonary function responded to leflunomide adversely in an ethnic group dependent manner. Genetics testing might be the key to find the answer. Although leflunomide had a potential risk of causing ILD, meta-analysis indicated satisfactory therapeutic effects and safety of leflunomide for RA. For RA patients with preexisting pulmonary disorders, leflunomide application requires careful consideration and CT scanning should be monitored regularly.

【Key words】 leflunomide; arthritis, rheumatoid; lung disease, interstitial

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30772012)

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以多关节炎为主要表现的慢性全身性自身免疫病。肺间质病变 (interstitial lung disease, ILD) 是 RA 常见的关节外表现之一, 发生率为 7.7%^[1], 预后较差, 近年来备受关注。而作为治疗 RA 的常用药

物, 来氟米特 (leflunomide) 引起间质性肺炎的报道似乎逐年增高, 那么, RA 合并 ILD 能否使用来氟米特? 来氟米特与 RA 并发肺间质病变 (RA-ILD) 的关系到底如何? 为此, 笔者进行了大量的文献复习, 现综述如下。

收稿日期: 2010-07-19; 修回日期: 2010-08-26

基金项目: 国家自然科学基金 (30772012)

通讯作者: 刘湘源, Tel: 010-82265521, E-mail: liu-xiangyuan@263.net

1 来氟米特在 RA 中的应用

1.1 作用机制

来氟米特是一种异噻唑类衍生物的新型低毒免疫调节剂,其作用机制主要是通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,阻断嘧啶的从头合成途径,影响 RNA 和 DNA 的合成,使活化的淋巴细胞休眠于 G1/S 交界处或 S 期,从而抑制淋巴细胞介导的细胞和体液免疫反应;来氟米特还可以抑制多种蛋白酪氨酸激酶,从而在信号转导的早期阻止特异性的和非特异性的 T 淋巴细胞活化。除了免疫抑制作用外,它还有明显的消炎镇痛作用。

1.2 临床应用

临床研究证实,来氟米特可改变 RA 病程,阻止或明显减轻骨质破坏,改善生活质量,而且对难治性 RA 来氟米特也有较好的疗效。1998 年 9 月 11 日,来氟米特作为美国 FDA 有史以来批准的第一个以 RA 为适应证的病情改善药上市。至今,来氟米特已在世界上 70 多个国家使用,全球服用该药的患者超过 50 万,使许多不能耐受甲氨蝶呤的患者也从中受益。

1.3 不良反应

临床经验显示,该药不良反应主要表现为腹泻、瘙痒、体重减轻、可逆性肝酶升高、高血压、脱发及继发感染。

2 来氟米特与 RA-ILD 的相关性

2.1 RA-ILD

约 70%RA 患者在关节炎发作 5 年后出现肺部受累,但也有 15%患者在关节炎出现前即有肺间质改变^[2]。国内外研究发现,RA-ILD 的危险因素包括病程长、病变程度较重、疾病活动度高、炎症指标(血沉、C-反应蛋白、白细胞、血小板)持续增高、高效价类风湿因子、人类白细胞抗原 DR4 阳性、男性及吸烟等^[2-5],因此对病情活动且病程长的 RA 患者应采取积极措施,尽可能设法控制病情活动度。但有研究报道,经足量甲氨蝶呤治疗的 RA 患者中有 36%可出现肺间质性改变,而 RA-ILD 和药物导致的间质性肺病在临床上难以区分^[6],这无疑给临床药物选择带来困惑。

2.2 两者相关性

Saravanan 等^[7]研究发现,来氟米特可以有效地治疗已经存在肺部疾病(包括甲氨蝶呤导致的间质性肺病)的 RA 患者,并且未发现药物不良反应及

肺部症状加重,因此指出,来氟米特用于存在甲氨蝶呤导致间质性肺病的 RA 是安全的。所以,当出现甲氨蝶呤相关 ILD 时,来氟米特常作为替代治疗用药。而且近年来国内在来氟米特治疗 RA 的广泛应用中,ILD 的不良反应报道非常罕见,在两项来氟米特治疗 RA 的随机双盲对照多中心临床研究中,仅 1 例患者出现急性间质性肺炎^[8,9]。而来氟米特引起严重的间质性肺炎导致死亡不良事件仅见于 3 例个案报道,且均非用于 RA 治疗(其中 2 例为儿童肾炎治疗,1 例为 55 岁女性肾病综合征治疗)^[10,11]。

由此可见,来氟米特在治疗中国 RA 患者的安全性还是相对较好的,但近年来国外对于来氟米特引起 ILD 的报道却屡见不鲜,且有上升趋势,值得关注。Batsi Chikura 等^[12]对 32 例 RA 患者应用来氟米特导致间质性肺炎报道进行荟萃分析发现,所有患者在应用来氟米特前均有一共同特点——即或曾有甲氨蝶呤的用药史或曾有 ILD 病史,或两者兼有,其死亡率高达 19%,其中有甲氨蝶呤用药史的患者占有相当比例,并且一旦出现弥漫性肺泡损伤,死亡率很高。在加拿大一项对应用缓解病情的抗风湿药物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)治疗的 RA 患者的队列研究中发现,所有 RA 患者中出现严重 ILD 的发生率是 0.081%,应用来氟米特治疗的 RA 患者中 ILD 发病风险增高(校正 RR 1.9),但其中无甲氨蝶呤用药史和 ILD 史的患者经来氟米特治疗后出现 ILD 的风险并未增高(校正 RR 1.2),而反之风险显著增高(校正 RR 2.6)^[13]。2004 年来氟米特于日本上市后会曾出现 ILD 导致死亡的病例,该国学者在对来氟米特导致 RA 患者致死性 ILD 分析总结后发现,已经存在间质性肺炎、血清 C-反应蛋白升高、低白蛋白血症、低淋巴细胞计数、严重低氧血症及机械通气均是预后不良因素,因此他们提出对于已有 ILD 或吸烟的 RA 患者应禁用来氟米特,且 >60 岁或男性患者应慎用来氟米特,并在治疗后密切监测肺功能、胸片、血常规及肝、肾功能^[14-17]。在韩国,RA 患者接受来氟米特治疗导致 ILD 的发病率约为 1%,但尚未出现死亡病例,且多数预后良好^[18]。鉴于不同种族 RA 患者对来氟米特并发肺部不良反应的差异,有学者提出基因学检测将是寻找答案的关键^[19]。

3 来氟米特致 ILD 的鉴定与处理

3.1 来氟米特致 ILD 的鉴定

由于来氟米特导致 ILD 多发生于用药后 20 周内^[12],因此对于初次应用来氟米特治疗的 RA 患者,医师应在定期复诊时注意询问有无干咳等 ILD 早期

临床表现, 并进行肺部查体, 必要时监测肺功能变化。如果患者存在可疑症状及肺部体征, 应进行高分辨肺 CT 检查, 新出现的毛玻璃影是早期来氟米特导致 ILD 表现, 晚期可出现蜂窝样表现, 虽然肺 CT 影像学表现与非药物性 RA-ILD 类似, 但一般发病比较急, 可有急性发生的气促、干咳, 甚至呼吸困难、严重低氧血症, 且有明确来氟米特用药史^[12]。

3.2 来氟米特致 ILD 的处理

在应用来氟米特后一旦出现间质性肺炎, 应立即停药, 并加用糖皮质激素冲击治疗, 由于来氟米特半衰期长, 还需监测血药浓度, 并采取措施促其排泄^[14], 早期联合应用考来烯胺治疗可达到较好疗效^[18, 20]。

4 展 望

虽然来氟米特有导致 ILD 的潜在隐患, 但荟萃分析仍提示来氟米特治疗 RA 有很好的疗效及安全性^[21], 并且联合甲氨蝶呤治疗活动期 RA 疗效更佳^[22]。因此我们不能因噎废食, 在来氟米特的应用中, 应针对患者的个体差异, 具体问题具体分析: 对于已存在肺部疾患的 RA 患者, 应分析具体病因慎重应用; 针对病情活动的 RA 患者, 在积极治疗的同时应警惕合并 ILD 的可能; 而对老年有吸烟史的男性, 或已有肺功能异常的患者, 及时行高分辨肺 CT 检查对早期诊断 ILD 十分必要^[2, 12, 13]。对于已经存在非药物性活动性 RA-ILD 的患者, 糖皮质激素仍是首选用药, 但因病理类型不同, 部分患者对糖皮质激素治疗并不敏感, 需加用免疫抑制剂或细胞毒药物^[2], 如环磷酰胺冲击治疗^[15], 或吗替麦考酚酯治疗均有一定疗效^[23]。

综上所述, 来氟米特治疗 RA 的有效性是值得肯定的, 但在应用中需注意其导致间质性肺炎的不良反应, 从而更好地为患者服务。

[参考文献]

- [1] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, *et al.* Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6): 1583-1591.
- [2] 李国强, 魏路清. 类风湿关节炎间质性肺疾病的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(1): 70-71.
- [3] Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, *et al.* Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2005, 25(6): 429-435.
- [4] 韩淑玲, 金京玉, 王宽婷, 等. 类风湿关节炎并发肺间质纤维化(附 25 例报告)[J]. *北京医学*, 2006, 26(10): 593-595.
- [5] Brown KK. Rheumatoid lung disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4 (5): 443 - 448.
- [6] Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancioglu ZR, *et al.* Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(2): 213- 218.
- [7] Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2006, 45(7): 787-789.
- [8] 黄建林, 古洁若, 李明明, 等. 来氟米特治疗类风湿关节炎的随机双盲对照多中心临床研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(1): 30-34.
- [9] 姜林娣, 陈慧勇, 於 强, 等. 国产来氟米特治疗类风湿关节炎的随机双盲对照试验[J]. *中国循证医学杂志*, 2005, 5(10): 743-746, 785.
- [10] 王 华, 张书锋. 来氟米特致呼吸系统不良反应 2 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 12(17): 1298.
- [11] 陈 琳, 张恩娟, 张 笛, 等. 来氟米特致间质性肺炎继发死亡 1 例[J]. *药事管理*, 2009, 6(4): 252-256
- [12] Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2009, 48(9): 1065-1068.
- [13] Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(5): 1435-1439.
- [14] Hirabayashi Y, Shimizu H, Kobayashi N, *et al.* Leflunomide-induced pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Intern Med*, 2006, 45(10): 689-691.
- [15] 黄 烽. 从日本 Arava 事件看药物不良反应监测的重要性[J]. *中国药物应用与监测*, 2004, 1(1): 1-3.
- [16] Sato T, Inokuma S, Sagawa A, *et al.* Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2009, 48(10): 1265-1268.
- [17] Inokuma S, Sato T, Sagawa A, *et al.* Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2008, 18(15): 442- 446.
- [18] Ju JH, Kim SI, Lee JH, *et al.* Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 2094-2096.
- [19] Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(5): 346-353
- [20] Wong SP, Chu CM, Kan CH, *et al.* Successful treatment of leflunomide -induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy[J]. *J Clin Rheumatol*, 2009, 15(8): 389-392.
- [21] Nandi P, Kingsley GH, Scott DL. Disease-modifying anti-rheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(3): 251-256.
- [22] Lee SS, Park YW, Park JJ, *et al.* Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol.*, 2009, 38(1): 11-14.
- [23] Kelly C, Saravanan V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9 (18): 3221-3230.

(编辑: 周宇红)