

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)24-0111-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.24.025



沙利度胺用于强直性脊柱炎生物制剂减量后复发疗效分析

吴晓丹, 龙丽, 陈栖栖, 刘建[△]

(四川省医学科学院·四川省人民医院·电子科技大学附属医院, 四川 成都 610000)

摘要:目的 探讨沙利度胺用于强直性脊柱炎(AS)患者因生物制剂减量导致病情复发的疗效。方法 选取医院2018年1月至2023年12月收治的全剂量使用生物制剂[包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)融合蛋白、TNF- α 单克隆抗体、司库奇尤单抗、依奇珠单抗]获疾病缓解的AS患者20例,均减量使用生物制剂后病情复发,且加用沙利度胺治疗至少6个月。观察沙利度胺治疗不同时间后的疾病活动度及炎症指标变化情况。结果 患者均为男性,年龄(30.10 ± 7.60)岁,病程(5.10 ± 3.27)年。生物制剂全剂量使用疗程(1.56 ± 0.70)年,减量使用至病情复发时间(0.62 ± 0.19)年。与复发前比较,复发时患者AS疾病活动度评分、Bath强直性脊柱炎病情活动指数、红细胞沉降率、C反应蛋白水平均显著升高($P < 0.05$);与复发时比较,患者使用沙利度胺1,3,6个月时上述各指标均显著降低,且随治疗时间延长,降低更显著($P < 0.05$)。AS复发后患者使用非甾体抗炎药的中位疗程为1.55(1.02, 2.27)月,使用沙利度胺的中位剂量为75(75, 100)mg;4例(20.00%)患者出现轻微嗜睡,但可耐受,未出现其他不良反应。结论 生物制剂减量后复发的AS患者使用沙利度胺有助于快速控制疾病活动度,且不良反应轻微。

关键词:强直性脊柱炎;沙利度胺;生物制剂;疾病活动度;炎症因子

Efficacy of Thalidomide in Ankylosing Spondylitis Relapse Induced by Reduction of Biological Agents

WU Xiaodan, LONG Li, CHEN Xiqi, LIU Jian

(Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital · Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of thalidomide in the relapse of ankylosing spondylitis (AS) patients induced by the reduction of biological agents. **Methods** A total of 20 AS patients who achieved disease remission after use of full-dose biological agents [including tumor necrosis factor- α (TNF- α) fusion protein, TNF- α monoclonal antibody, secukinumab and ixekizumab] admitted to the hospital from January 2018 to December 2023 were selected. All patients experienced relapse after reducing the dosage of biological agents and received additional treatment with thalidomide for at least six months. The changes in disease activity and inflammatory indicators after different durations of treatment with thalidomide were observed. **Results** All patients were male, with an age of (30.10 ± 7.60) years and a disease course of (5.10 ± 3.27) years. The course of full-dose use of biological agents was (1.56 ± 0.70) years, and the time from reduced use to relapse was (0.62 ± 0.19) years. Compared with those before relapse, the patients' ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) level significantly increased at relapse ($P < 0.05$); compared with those at relapse, the above indicators of the patients significantly decreased after using thalidomide for one, three, six months, and the decrease degree was more significant with the prolonged treatment time ($P < 0.05$). The median duration of treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for AS patients was 1.55 (1.02, 2.27) months after relapse, and the median dose of thalidomide was 75 (75, 100) mg; four patients (20.00%) experienced mild drowsiness but was tolerable, and no other adverse reaction occurred. **Conclusion** The use of thalidomide in patients with AS relapse induced by the reduction of biological agents can help quickly control disease activity with mild adverse reactions.

Key words: ankylosing spondylitis; thalidomide; biological agent; disease activity; inflammatory factor

目前临床治疗强直性脊柱炎(AS)的药物,用药目标以控制炎症为主,在此基础上阻止结构损伤,维持脊柱正常功能,提高患者的生活质量。目前国内外多部指南均将非甾体抗炎药(NSAID)作为AS的一线治疗药物^[1-3],但长期应用易出现胃肠道、心血管等不良事件^[4-5],且不能延缓AS的放射学进展^[6],治疗价值有

限。生物制剂的问世,为AS的治疗带来了新希望。目前指南建议应考虑对NSAID治疗后病情仍持续活动的AS患者使用生物制剂[目前可选择肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂和白细胞介素17(IL-17)拮抗剂]治疗,但长期使用也可能增加感染风险、治疗费用高、注射部位肿痛等不良反应,部分患者会选择在疾病缓解

第一作者:吴晓丹,女,硕士,副主任医师,研究方向为风湿病的发展机制及治疗,(电子信箱)18981838290@163.com。

[△]通信作者:刘建,男,硕士,副主任医师,研究方向为风湿病的发展机制及治疗,(电话)028-87394164。

后减量使用。然而,生物制剂减量后疾病复发的风险增高,复发后仍有相当患者不愿加量生物制剂,同时亦希望尽可能短程使用NSAID,探讨这类患者,再度缓解AS的用药方案在临床实践中有重要意义。沙利度胺属TNF- α 拮抗剂,能选择性抑制单核细胞释放TNF- α 而产生抗炎效果,既往已有多项研究表明其对AS有效^[1,7-9],但尚无沙利度胺用于AS患者生物制剂减量后复发时对缓解病情作用的研究,本研究中对此进行了探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;符合1984年美国风湿病协会发布的AS分类诊断标准^[10];曾足量使用生物制剂获得疾病缓解[强直性脊柱炎疾病活动度评分(ASDAS) < 1.3 分,Bath强直性脊柱炎病情活动指数评分(BASDAI) < 4 分];足量使用生物制剂缓解后减量或延长间隔期使用生物制剂出现疾病复发(ASDAS ≥ 1.3 分,BASDAI ≥ 4 分);生物制剂减量复发后已使用沙利度胺至少6个月。本研究经医院医学伦理委员会批准[审查批件编号:伦审(研)2024年第613号]。

排除标准:合并其他自身免疫性疾病;合并恶性肿瘤者、严重脏器功能衰竭、周围神经病变;复发前正使用沙利度胺;生物制剂减量复发后再度恢复全剂量使用。

病例选择:选取我院2018年1月至2023年12月收治的AS患者20例。

1.2 数据收集

收集患者性别、年龄、病程,生物制剂种类、使用方法,以及AS复发前、复发时和沙利度胺片(常州制药有限公司,国药准字H32026129,规格为每片25 mg;用法用量75~150 mg,每晚1次,口服)使用1,3,6个月后的ASDAS、BASDAI、红细胞沉降率(ESR,采用毛细管法检测,正常参考值0~20 mm/h)、C反应蛋白(CRP,采用乳胶免疫比浊法检测,正常参考值0~5 mg/L)水平^[11-12],收集AS复发后NSAID使用疗程及沙利度胺使用剂量;收集患者AS复发后用药期间不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验,多个时间点指标采用单因素重复测量方差分析,组间两两比较行Bonferroni检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以率(%)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况及复发前后临床指标

患者均为男性,年龄(30.10 \pm 7.60)岁,病程(5.10 \pm

3.27)年;使用TNF- α 融合蛋白、TNF- α 单克隆抗体、司库奇尤单抗、依奇珠单抗的分别有8,7,3,2例。生物制剂全剂量使用的疗程为(1.56 \pm 0.70)年;减量使用至病情复发的时间为(0.62 \pm 0.19)年;减量方式包括患者缓解后生物制剂剂量正常间隔延长16例,减少间隔正常或延长各2例。沙利度胺中位剂量为75(75,100)mg。患者病情复发前后ASDAS、BASDAI、ESR、CRP水平比较见表1。

表1 AS复发前后患者临床资料比较($\bar{X} \pm s, n = 20$)

Tab. 1 Comparison of clinical data of AS patients before and after relapse ($\bar{X} \pm s, n = 20$)

时间	ASDAS(分)	BASDAI(分)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
复发前	0.73 \pm 0.25	1.56 \pm 0.59	8.25 \pm 3.33	3.06 \pm 0.96
复发时	2.43 \pm 0.61	5.77 \pm 0.86	38.35 \pm 7.38	26.20 \pm 6.57
t 值	-15.76	-25.98	-24.67	-15.69
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 沙利度胺治疗前后患者临床指标改善情况

AS生物制剂减量复发后患者使用沙利度胺治疗的中位剂量为75(75,100)mg/d,NSAIDs使用中位疗程为1.55(1.02,2.27)月,不同治疗时间患者ASDAS、BASDAI、CRP、ESR水平比较见表2。

表2 沙利度胺治疗AS复发过程临床资料比较($\bar{X} \pm s, n = 20$)

Tab. 2 Comparison of clinical data on the treatment of AS relapse with thalidomide ($\bar{X} \pm s, n = 20$)

指标	复发时	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月	F 值	P
ASDAS(分)	2.43 \pm 0.61	1.73 \pm 0.41 [†]	1.17 \pm 0.28 ^{*#}	0.86 \pm 0.23 ^{*#Δ}	388.29	< 0.05
BASDAI(分)	5.77 \pm 0.86	4.75 \pm 0.37 [†]	3.58 \pm 0.61 ^{*#}	2.05 \pm 0.76 ^{*#Δ}	179.24	< 0.05
ESR(mm/h)	38.35 \pm 7.38	28.25 \pm 5.95 [†]	20.05 \pm 4.57 ^{*#}	11.25 \pm 3.55 ^{*#Δ}	493.59	< 0.05
CRP(mg/L)	26.20 \pm 6.57	14.45 \pm 4.73 [†]	7.95 \pm 1.64 ^{*#}	4.10 \pm 0.80 ^{*#Δ}	200.13	< 0.05

注:与复发时比较,* $P < 0.05$;与沙利度胺治疗1个月时比较,# $P < 0.05$;与沙利度胺治疗3个月时比较,Δ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those at relapse, * $P < 0.05$. Compared with those at one month of treatment with thalidomide, # $P < 0.05$. Compared with those at three months of treatment with thalidomide, Δ $P < 0.05$.

2.3 不良反应

4例(20.00%)患者有轻微嗜睡,但可以耐受,不影响生活及工作,未减量调整。所有患者均未观察到皮疹、胃肠道反应、肢体麻木等其他不良反应。

3 讨论

AS为不可治愈的慢性炎性疾病,病因不明,但已知可能与遗传、感染、创伤等多种因素相关。目前治疗的主要目的为早期积极控制炎症,阻断或延缓骨侵蚀、新骨形成,避免残疾。NSAID是治疗AS的一线用药,但当前该用法疗效欠佳,且长期使用可能带来胃肠道、心血管等疾病的高发风险。TNF- α 拮抗剂、IL-17拮抗剂为代表的生物制剂能有效阻断细胞因子的炎性效应,

在缓解AS患者病情方面发挥了重要作用,是目前NSAID疗效欠佳患者的首选药物,但长期使用亦存在患者经济负担重、感染风险增加等问题,在临床应用中患者主动要求减量或停药的情况非常普遍。而目前公认生物制剂减量使用后易导致疾病复发,复发后尽快采取措施控制炎症对患者长期预后具有重要意义。但多数患者复发早期可能由于自觉症状相对较轻等因素不愿重新恢复生物制剂全剂量使用。因此,探讨这部分患者的缓解方案对于临床实践有一定意义。

沙利度胺最早被用于治疗早孕反应,1956年作为非处方镇静药在欧洲上市,但其后因药害事件(20世纪60年代出生的大量海豹样畸形儿被证实与服用该药有关),被迫撤市。但是随着对沙利度胺研究的不断深入,发现其除具有抑制血管内皮生长因子、碱性纤维细胞生长因子分泌的作用外^[13],还可抑制单核细胞分泌TNF- α ,并能稳定溶酶体膜,抑制中性粒细胞趋化,从而发挥抗炎作用^[14-15],对许多免疫系统失调引起的疾病有显著治疗作用。

既往国内外多项临床研究^[16-21]证实,对于部分难治性AS患者,沙利度胺无论对中轴关节还是外周关节均有满意效果,同时发现治疗后的患者外周血单个核细胞中TNF- α 的转录水平显著降低。2001年至今,黄烽教授进行了多项研究,结果显示,沙利度胺单药治疗AS,1个月起效,3个月疗效显著,对TNF- α 抑制作用显著^[19];长期使用沙利度胺治疗AS疗效更显著^[20];沙利度胺序贯治疗AS的维持缓解率显著高于柳氮磺胺吡啶、NSAID^[18]。有研究表明,沙利度胺联合依那西普和柳氮磺胺吡啶三药治疗AS疗效好,能兼顾近远期疗效,防止复发^[21-22]。沙利度胺除可改善AS患者的躯体症状外,还可改善其社会心理症状和睡眠困难^[23]。一项我国开展的随机对照试验的荟萃分析^[24]结果显示,沙利度胺可提高AS的疗效^[24]。还有研究对常规治疗反应欠佳的脊柱关节炎患者转为生物制剂的原因分析显示,对于因禁忌证或其他原因不适用生物制剂的该病患者,早期联合应用沙利度胺可能是新的选择^[25-26]。

本研究中探讨了生物制剂减量复发后患者使用沙利度胺对于再度控制疾病活动度的疗效。可见,该部分患者虽然在复发早期同时加用了NSAID,但使用时间短,极大地减轻了药品不良反应。在使用沙利度胺1个月后即可观察到疾病活动度(ASDAS、BASDAI)的改善,而随治疗时间的延长,不良反应无显著增加,提示沙利度胺缓解生物制剂减量复发患者的病情效果较好。此外,沙利度胺价格低廉,基本不增加患者经济负担,这也是它在临床使用的优势。本研究的不足在于属回顾性研究,且样本量较小,未来可进一步扩大样本,采用前瞻性

队列研究进一步观察沙利度胺在不同特征AS患者中的使用疗效,提供更多的证据供临床参考。

参考文献

- [1] 黄烽,朱剑,王玉华,等. 强直性脊柱炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志,2022,61(8):893-900.
- [2] SMOLEN JS, SCHÖLS M, BRAUN J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force[J]. Ann Rheum Dis,2018,77(1):3-17.
- [3] VAN DER HEIJDE D, RAMIRO S, LANDEWÉ R, et al. 2016 update of the ASAS - EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis,2017,76(6):978.
- [4] Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non - steroidal anti - inflammatory drugs: meta - analyses of individual participant data from randomised trials [J]. Lancet, 2013, 382 (9894):769-779.
- [5] FAN M, LIU J, ZHAO B, et al. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta - analysis of randomized, double - blinded, controlled trials [J]. Exp Ther Med,2020,19(4):3031-3041.
- [6] ZHANG JR, PANG DD, DAI SM. Non - steroidal anti - inflammatory drugs are unlikely to inhibit radiographic progression of ankylosing spondylitis: a systematic review [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6:214.
- [7] 王喆,赵小莹,权柄涛,等. 沙利度胺治疗强直性脊柱炎的有效性与安全性[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(14):30-32.
- [8] 桂银莉,史丽璞,郇稳,等. 沙利度胺治疗强直性脊柱炎有效性与安全性的观察[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(18):3382-3384.
- [9] 邢伟鹏,李无阴,侯宏理,等. 沙利度胺治疗强直性脊柱炎疗效的Meta分析[J]. 中国药房,2018,29(1):116-120.
- [10] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG HA, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4):361-368.
- [11] MACHADO PM, RAYCHAUDHURI SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(5):711-728.
- [12] LUKAS C, LANDEWÉ R, SIEPER J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS - endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(1):18-24.
- [13] KOMOROWSKI J, JERCZYNSKA H, SIEJKA A, et al. Effect of thalidomide affecting VEGF secretion, cell migration, adhesion and capillary tube formation of human endothelial EA. hy 926 cells[J]. Life Sciences, 2006, 78(22):2558-2563.