

干燥综合征治疗指南:生物制剂的使用 疲劳及炎性肌肉骨骼疼痛的治疗

刘佩玲 赵金霞 刘湘源

SS 是一种侵犯分泌腺体尤其是泪腺、唾液腺为主的全身性自身免疫病,可累及多个脏器^[1-2]。该病是常见的风湿性疾病,常常伴随疲劳、肌肉骨骼疼痛等症状,严重影响患者的生活质量,但是临床认识尚不足,治疗也主要以对症为主,制定系统化的治疗方案显得尤为重要。近期,干燥综合征基金会(Sjögren's syndrome foundation, SSF)专家组制订了有关生物制剂使用,疲劳和炎性肌肉骨骼疼痛治疗相关的临床实践指南,该共识指南共达成 19 条推荐意见,旨在为 SS 的管理提供高质量的循证建议,文章发表于 2016 年 7 月 *Arthritis Care*

Res 杂志上^[3],具体推荐意见如下。
1 SS 的干燥症状及全身症状的生物治疗
TNF- α 抑制剂:TNF- α 抑制剂不推荐用于治疗 pSS 患者的干燥症状。若 TNF- α 抑制剂治疗 SS 合并 RA 或其他重叠疾病,医生需要警惕并监视药物毒性作用(见表 1)。尽管理论上存在 SS 易合并淋巴瘤的问题,但尚无证据表明 SS 合并 RA 患者使用 TNF- α 抑制剂会增加罹患淋巴瘤的风险。因此对于合并 RA 或有治疗炎症性关节炎的指征时,不建议禁止使用 TNF- α 抑制剂。

表 1 生物制剂使用的推荐意见

项目	推荐强度 ^a
推荐 1:TNF- α 抑制剂	
TNF- α 抑制剂不推荐用于治疗 pSS 患者的干燥症状	强
请注意这个建议不应该理解为,当 SS 合并 RA 或具有治疗炎症性关节炎指征时,仍禁止使用TNF- α 抑制剂	
一致性——100%——第一轮	
推荐 2:TNF- α 抑制剂的注意事项	
若 TNF- α 抑制剂用于治疗 SS 合并 RA 或其他相关重叠疾病时,医生应警惕并监测以下情况:	强
• 淋巴瘤和其他恶性肿瘤:医生需认识到相比一般人群,pSS 患者罹患非霍奇金淋巴瘤的风险增高	
• 严重感染,包括结核	
• 侵袭性真菌感染	
• 乙型肝炎病毒再激活	
• 肝毒性	
• 心脏衰竭	
• 血细胞减少	
• 过敏反应:严重的输液反应	
• 脱髓鞘疾病	
患者与医生应该参考关于附加信息的 FDA 标签	
一致性——100%——第一轮	
推荐 3:利妥昔单抗治疗干燥性角结膜炎	
利妥昔单抗可考虑作为干燥性角结膜炎以及传统治疗(包括局部保湿剂、促分泌剂、抗炎药、免疫调节剂及泪小点封闭)	弱
无效的干燥综合征患者的治疗方案	
一致性——75%——第二轮	

注:^a 指南采用美国临床肿瘤学会修改分级将推荐强度分为强、中、弱

续表 1

项目	推荐强度 ^a
推荐 4:利妥昔单抗治疗口干症	
利妥昔单抗可用于有残余唾液腺、经由临床医师确诊的严重口腔损害以及传统治疗(局部保湿剂、促分泌剂)无效的口干症患者	弱
一致性——87.1%——第三轮	
推荐 5:利妥昔单抗治疗全身症状	
利妥昔单抗可用于治疗成人 pSS 和以下任何或所有系统表现情况:	中
• 血管炎相关的冷球蛋白血症 • 血管炎 • 严重的腮腺肿胀 • 炎性关节炎 • 肺疾病 • 周围神经病:尤其是单神经炎	
注意:这些患者应该对口服标准剂量 DMARDs 药物有不良反应,和(或)不能耐受这类药物或糖皮质激素的毒副作用,或者不能逐渐减量及停用糖皮质激素	
一致性——96.9%——第二轮	
推荐 6:利妥昔单抗的注意事项	
患者和医生应该意识到尽管使用利妥昔单抗所致的严重损害罕见,但对于使用利妥昔单抗的干燥综合征患者,应该密切观察有无以下情况:	强
• 输液反应 • 非霍乱金淋瘤相关的肿瘤溶解综合征 • 进行性多灶性白质脑病 • 乙型肝炎再激活伴发可能暴发性肝炎 • 严重的黏膜皮肤反应 • 感染 • 肠梗阻和穿孔 • 心律失常、心绞痛 • 血细胞减少 • 严重的细菌、病毒或真菌感染 • 在怀孕及哺乳期间,必须仔细衡量风险及益处 • 医生应该避免对使用利妥昔单抗的患者使用活疫苗	
患者和医生应该参考附加信息的 FDA 标签	
一致性——100%——第一轮	
注: ^a 指南采用美国临床肿瘤学会修改分级将推荐强度分为强、中、弱	

利妥昔单抗:利妥昔单抗可考虑作为干燥性角结膜炎(KCS)以及传统治疗(包括局部保湿剂、促分泌剂、抗炎药、免疫调节剂及泪小点封闭治疗)无效的 pSS 患者的治疗选择。利妥昔单抗也可用于有残余唾液腺、经由临床医师确诊的严重口腔损害以及传统治疗(局部保湿剂、促分泌剂)无效的口干症患者。利妥昔单抗可能用于成人原发性干燥综合征和以下任何系统表现情况:血管炎、有或无冷球蛋白血症、严重的腮腺肿胀、炎性关节炎、肺疾病或周围神经病(尤其是多发性单神经炎)。总体来说,证据质量低,推荐强度中等,推荐一致性为 97%。

2 SS患者疲劳症状的治疗建议

- 2.1 自我保健措施:关于自我保健措施的教育还应包括运动来减轻疲劳症状。
- 2.2 羟氯喹:羟氯喹可用于特定情况下的疲劳症状,虽然证据质量非常低,但根据羟氯喹临床经验和良好的安全性,仍推荐羟氯喹治疗干燥患者的疲劳症状。
- 2.3 脱氢表雄酮不推荐用于治疗 SS 患者的疲劳症状。
- 2.4 TNF-α 抑制剂:依那西普和英夫利昔单抗均不推荐用于治疗患者的疲劳症状。
- 2.5 新型生物制剂:目前关于阿那白滞素、阿巴西普、贝利木

单抗和依帕珠单抗治疗 SS 患者疲劳症状的数据或临床经验尚不足。

疲症状的治疗的具体推荐意见,见表 2。

3 关于使用 DMARDs 治疗炎性肌肉骨骼痛的指南推荐

推荐采用决策树的形式,羟氯喹可作为治疗原发性干燥综合征炎性肌肉骨骼痛的一线治疗方案(推荐强度中等,一致性为 92%)。若羟氯喹疗效不佳时,可考虑单用甲氨蝶呤(推荐一致性为 88%)。若单用羟氯喹或甲氨蝶呤治疗炎性肌

肉骨骼痛无效时,可考虑联用羟氯喹和甲氨蝶呤。若两者联合治疗无效,可短期内(少于 1 个月)使用激素 ≤ 15 mg/d(一致性为 96%)。长期(超过 1 个月)使用激素 ≥ 15 mg/d 可能对 SS 性肌肉骨骼痛的治疗有效,但应尽量加用激素助减剂。若羟氯喹和(或)甲氨蝶呤或短期激素(短于 1 个月)治疗无效,可考虑用来氟米特;若以上药均无效,可先后考虑使用柳氮磺吡啶和硫唑嘌呤。若合并重要脏器受累,则硫唑嘌呤优于来氟米特或柳氮磺吡啶来治疗包括炎性肌肉骨骼痛在内的所有腺体外

表 2 疲劳症状治疗的推荐意见	
项目	推荐强度 ^a
推荐 1:锻炼	
关于自我保健措施的教育应包括加强锻炼来减轻疲劳症状	强
一致性——100%——第一轮	
推荐 2:脱氢表雄酮	
脱氢表雄酮不推荐用于治疗 SS 患者的疲劳症状	强
一致性——90.2%——第一轮	
推荐 3:羟氯喹	
在特定条件下,羟氯喹可用于治疗疲劳症状	弱
一致性——94.4%——第二轮	
推荐 4:TNF- α 抑制剂	
依那西普和英夫利昔单抗不推荐用于治疗疲劳症状	强
一致性——97.4%——第一轮	
注: ^a 指南采用美国临床肿瘤学会修改分级将推荐强度分为强、中、弱	

表 3 炎性肌肉骨骼痛治疗的推荐意见	
项目	推荐强度 ^a
推荐 1:羟氯喹	
羟氯喹可作为原发性干燥综合征的炎症性肌肉骨骼痛的一线治疗方案	中
一致性——94.4%——第一轮	
推荐 2:甲氨蝶呤	
若羟氯喹治疗炎症性肌肉骨骼痛无效,可考虑单用甲氨蝶呤	中度
一致性——91.6%——第一轮	
推荐 3:羟氯喹+甲氨蝶呤	
若单用羟氯喹或甲氨蝶呤治疗炎性肌肉骨骼痛无效,可考虑联合使用羟氯喹和甲氨蝶呤	中度
一致性——88.9%——第一轮	
推荐 4a:短期的糖皮质激素	
若联合使用羟氯喹与甲氨蝶呤治疗无效时,可考虑短期内(少于 1 个月)使用激素 ≤ 15 mg/d	强
一致性——97.2%——第一轮	
推荐 4b:长期糖皮质激素	
长期(超过 1 个月)使用激素 ≥ 15 mg/d 可能对 SS 炎性肌肉骨骼痛的治疗有效,但应尽快加用激素助减剂	中
一致性——91.4%——第一轮	
推荐 5:来氟米特	
若羟氯喹和/或甲氨蝶呤或短期激素(少于 1 个月)治疗无效,可考虑使用来氟米特	弱
一致性——80%——第一轮	
注: ^a 指南采用美国临床肿瘤学会(ASCO)修改分级将推荐强度分为“强”“中”或“弱”;推荐 5~7 条建议由审查小组的偏向及临床经验来排序,然而允许临床医师选择任一方案,也可以根据临床经验及个别患者情况来任意排序	

续表 3

项目	推荐强度 ^a
推荐 6: 柳氮磺吡啶 若羟氯喹和/或甲氨蝶呤、激素或来氟米特治疗无效, 可考虑使用柳氮磺吡啶 一致性——83.3%——第一轮	弱
推荐 7: 硫唑嘌呤 若羟氯喹和/或甲氨蝶呤、激素、来氟米特或柳氮磺吡啶均治疗无效, 可考虑使用硫唑嘌呤。 一致性——86.1%——第一轮	弱
推荐 8: 硫唑嘌呤 若 pSS 患者合并重要脏器受累, 则认为硫唑嘌呤优于来氟米特或柳氮磺吡啶用来治疗包括炎症肌肉骨骼痛在内的所有腺体外表现 一致性——91.7%——第一轮	中
推荐 9: 环孢素 若羟氯喹和(或)甲氨蝶呤、激素、来氟米特、硫唑嘌呤或柳氮磺吡啶均治疗无效, 可考虑使用环孢素 少数医生有环孢素治疗 SS 的经验, 许多医生以更多临床经验建议使用生物制剂代替环孢素治疗 一致性——75.0%——第一轮	弱

注:^a 指南采用美国临床肿瘤学会(ASCO)修改分级将推荐强度分为“强”“中”或“弱”; 推荐 5~7 条建议由审查小组的偏向及临床经验来排序, 然而允许临床医师选择任一方案, 也可以根据临床经验及个别患者情况来任意排序

表现(一致性为 92%)。若上述治疗方案均无效时, 可以考虑使用环孢素, 见表 3。

总之, 在所有慢性自身免疫性风湿病中, SS 仍是发病率高、最难以治疗的疾病。针对口腔、眼部和系统性/风湿性表现的临床实践指南可以显著改善生活质量、指导报销政策及降低整体疾病负担。因此, 治疗目标仍为缓解症状、改善生活质量、预防损伤, 以及为患者选择适当的免疫抑制剂治疗。另外需要未来在许多领域进行研究, 包括新的结果评估措施, 针对疾病特异表现的靶向治疗以及开发新型生物标志以识别“早期”或有疗效的患者。

参 考 文 献

[1] Fox RI. Sjögren's syndrome[J]. Lancet, 2005, 366(9482): 321-31.
[2] 何菁, 丁艳, 李玉慧, 等. 原发性干燥综合征患者初诊的临床特征分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(2): 225-228.
[3] Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's: use of biologics, management of fatigue and inflammatory musculoskeletal pain [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 7. DOI: 10.1002/acr.22968. [Epub ahead of print]

(收稿日期: 2016-09-19)
(本文编辑: 张跃)