

类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版)

《类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识》制定专家组

通信作者:戴冽,中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科,广州 510120, Email: dailie@mail.sysu.edu.cn; 伍俊妍,中山大学孙逸仙纪念医院药学部,广州 510120, Email: wujunyan@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 近年,新的类风湿关节炎(RA)治疗药物不断上市,同时新的循证医学证据及不断更新的国内外指南提示更多药物能用于备孕期、妊娠期、哺乳期等特殊时期 RA 患者,但药品说明书的更新却相对滞后。为此,笔者组织了国内风湿病学、药学和产科生殖医学专家,针对 RA 的超药品说明书治疗总结出 12 条专家共识,涉及超适应证、超给药途径和超人群等三种说明书外用法,旨在为临床医生超说明书用药治疗 RA 提供依据的同时,进一步规范 RA 超药品说明书用药的临床实践。

【关键词】 类风湿关节炎; 超药品说明书用药; 共识

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的以进行性关节破坏为特征的慢性炎症性自身免疫病,其病因及发病机制尚不清楚,亦无法根治,但通过达标治疗可有效控制病情、减少残疾、改善生活质量^[1-3]。目前 RA 治疗药物包括非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素(glucocorticoids, GC)和改善病情抗风湿药(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs),其中 DMARDs 分为传统合成类(csDMARDs)、生物类(bDMARDs,包括原研药和生物类似物)和靶向合成类(tsDMARDs)。国内还有植物药制剂,包括雷公藤、白芍总苷和青藤碱等。

临床使用药物需遵循说明书进行,但实际工作中,超说明书用药普遍存在,风湿免疫科的超说明书用药情况尤为突出。超说明书用药又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”,是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[4]。针对 RA 而言,大多数传统 NSAIDs(包括口服、注射

及外用剂型)及塞来昔布的国内说明书适应证有 RA 或关节炎。GC 包括口服和注射剂型,基本都有治疗 RA 适应证(除口服泼尼松外)。多数 csDMARDs、植物药、生物制剂[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 抑制剂、托珠单抗、阿巴西普等]及新上市的 tsDMARDs(如托法替布、巴瑞替尼)都有 RA 适应证,仅甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)和利妥昔单抗(rituximab, RTX)三种 DMARDs 的国内说明书无 RA 适应证,属超适应证。国内 MTX 注射剂型说明书不包括皮下注射的用法,故皮下注射 MTX 属超给药途径。此外,2016 年我国开始实施全面两孩政策,与妊娠相关的女性备孕期、妊娠期及哺乳期、男性备孕期等特殊人群超说明书用药的问题一直困扰临床医生,尤其是有些药物的国内说明书提及不能用于备孕期男性和女性、妊娠期及哺乳期女性,而近年不断更新的国内外指南,包括美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)及欧洲抗风湿病联盟(European League Against

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220120-00152

收稿日期 2022-01-20 本文编辑 霍永丰

引用本文:《类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识》制定专家组. 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(15): 1076-1085. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220120-00152.



Rheumatism, EULAR)指南,均强烈推荐或条件推荐有些药物可用于这些特殊人群^[5-7],属超人群用法。

一、共识制定方法

首先共识编写组通过文献查阅及专家咨询,参考国内外药品说明书和国内外 RA 相关治疗指南,并结合美国 IBM MICROMEDEX 数据库有效性、推荐及证据等级分类,基于循证医学证据拟定了关于 RA 超说明书用药 13 个问题的推荐意见,用德尔菲法对共识制定专家进行问卷调查。

本共识充分考虑权威性、代表性和地域性,共识制定专家来自国内 24 个省市及自治区,共 26 位临床风湿免疫病学专家、16 位药学专家和 3 位产科学殖医学专家。采用德尔菲法以问卷的形式征集上述专家的意见,专家评价结果以同意、不同意、不确定 3 个等级进行投票,并提出修改建议,同意率达 80% 及以上的推荐意见达成共识;对已达成共识但修改幅度较大的推荐意见需再次进行专家投票。通过两轮专家投票形成本文共识。第一轮投票结束后,共识编写组对每个问题的投票情况及专家的意见逐条反馈,并说明修改情况,然后再进行第二轮投票。会议采用线下、线上相结合的形式,采用问卷星在线匿名投票及反馈。两轮投票的回收有效问卷率均为 100%,最终 12 条推荐意见达成共识。

二、超适应证用药

(一) MTX

MTX 治疗 RA 的机制包括抑制细胞内二氢叶酸还原酶,抑制嘌呤合成,同时具有抗炎作用。MTX 口服和注射剂型的国内说明书适应证均为各型急性白血病及多种恶性肿瘤,其治疗 RA 属超适应证用药。

推荐口服 MTX 治疗 RA 的依据有:(1)国外药品说明书:美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准 MTX 口服用于治疗成人 RA。(2)治疗指南:MTX 是中国、ACR 及 EULAR 关于 RA 治疗指南公认的首选 DMARDs^[1-3]。口服 MTX 治疗 RA 每周 1 次,逐步加量以达到最佳疗效。2019 年 EULAR 指南推荐 MTX 剂量应在 4~6 周内增至 0.3 mg/kg,欧美患者最佳治疗剂量为 20~25 mg/周^[2]。考虑到体重及可能的遗传药理学差异,东亚患者 MTX 的最大剂量较小,如日本为 16 mg/周。中国 RA 指南推荐的 MTX 常用剂量为 7.5~20 mg/周^[8]。值得注意的是,每周剂量超过 20 mg 可能会增加严重不良反应的风险,包括骨髓抑制。(3)美国 IBM MICROMEDEX 数据库:口服

MTX 治疗 RA 的有效性等级 I 级,推荐级别 II a 级,证据强度 B 类。

推荐意见 1: MTX 是治疗 RA 的首选 DMARDs。

(二) 叶酸

MTX 干扰叶酸代谢,可能导致叶酸缺乏。国内叶酸说明书的适应证包括预防胎儿先天性神经管畸形,妊娠期、哺乳期妇女预防用药,各种原因引起的叶酸缺乏及其所致的巨幼红细胞贫血。各国叶酸的药品说明书均未提及用于预防 MTX 的不良反应。因此,叶酸用于预防 MTX 可能导致的叶酸缺乏属超适应证用法。

叶酸用于预防 MTX 不良反应的依据有:(1)治疗指南:英国风湿病学会建议,使用 MTX 的患者每周至少补充 1 次 5 mg 的叶酸,但未具体说明何时服用^[9]。2018 年意大利风湿病学研究组关于 MTX 治疗幼年特发性关节炎的专家共识推荐补充叶酸预防 MTX 的不良反应,叶酸剂量约为 MTX 剂量的 1/3,至少在每周服用 MTX 的 24 h 后服用叶酸;如果采取每天补充 1 mg 叶酸,则需在服用 MTX 当天停用叶酸^[10]。2018 年中国专家共识建议在 MTX 治疗应用 24 h 后补充叶酸 5 mg,在 MTX 剂量较大时,可考虑适当增加叶酸的剂量^[8]。2019 年日本风湿病学会关于 MTX 治疗 RA 的指南推荐使用 MTX 治疗时考虑补充叶酸,因其对预防和治疗肝功能损害、胃肠道症状和口炎有效,尤其推荐 MTX 用量 >8 mg/周、不良事件风险较高的老年患者或肾功能不全患者补充叶酸;应在服用 MTX 后 24~48 h 补充 5 mg/周的叶酸^[11]。

补充高剂量叶酸(≥ 25 mg/周)与低剂量叶酸(≤ 10 mg/周)对 MTX 的疗效和预防不良反应无显著差异^[12]。根据 MTX 的 FDA 说明书,MTX 的血浆半衰期为 3~10 h,24 h 肾脏排泄率为 80%~90%,因此叶酸应在 MTX 应用 24 h 之后服用,以避免降低 MTX 疗效。预防 MTX 不良反应时,叶酸选择口服给药,除非 MTX 过量导致中毒时需使用亚叶酸钠或亚叶酸钙等注射给药。

(2)美国 IBM MICROMEDEX 数据库:一项纳入 6 项共 174 例受试者服用叶酸的随机试验的荟萃分析发现,补充叶酸可降低 81% 的血清转氨酶升高风险,退出 MTX 治疗的人数明显减少,胃肠不良反应的风险降低 24%,口腔炎的发生率也有降低趋势(虽无统计学意义);而在疾病活动性方面,叶酸与

安慰剂相比未发现差异^[13]。叶酸用于预防 MTX (≤ 25 mg/周) 不良反应的有效性等级 II a 级, 推荐级别 II b 级, 证据强度 A 类。

推荐意见 2: 叶酸可用于预防 MTX 可能导致的叶酸缺乏, 并建议使用 MTX 治疗 24 h 后口服叶酸。

(三) CTX

CTX 较少用于 RA, 仅对多种药物治疗难以缓解的重症患者酌情使用。国内 CTX 说明书, 仅德国进口注射剂型 CTX (生产企业: Baxter Oncology GmbH) 说明书有 RA 适应证, 国产注射剂型 CTX 说明书无 RA 适应证。配备德国进口注射剂型 CTX 的医疗机构不建议其他 CTX 注射剂型超适应证用于治疗 RA, 仅未配备德国进口注射剂型 CTX 的医疗机构方可考虑对 CTX 注射剂型治疗 RA 进行超说明书备案。国内口服的单方或复方 CTX 片的说明书无 RA 适应证, 其治疗 RA 属超适应证用法, 可每天口服 CTX 成分 $1\sim 2$ mg/(kg·d)^[14]。

推荐 CTX 治疗 RA 的依据有: (1) 国外药品说明书: 德国批准注射剂型 CTX 用于治疗 RA。(2) 治疗指南: 2010 年 EULAR/ACR 关于 RA 治疗推荐^[15] 建议, 对于难治性的严重 RA 或现有生物制剂及 DMARDs 有禁忌者, CTX 是可考虑使用的药物之一。2010 年中国 RA 指南推荐 CTX 的常用剂量为 400 mg/2~4 周^[16]。值得注意的是, 2013 年以后更新的 ACR、EULAR 及中国等 RA 治疗指南均未提及 CTX, 主要原因是越来越多的生物制剂和 tsDMARDs 上市, 可有效地控制相当一部分难治性 RA 患者的病情, 而 CTX 用于治疗 RA 的受益/风险比并不令人满意, 因此不建议作为一线治疗药物, 仅用于伴间质性肺炎、血管炎等严重关节外受累的 RA 患者。(3) 美国 IBM MICROMEDEX 数据库: 美国 FDA 未批准 CTX 用于治疗成人 RA, CTX 治疗成人 RA 的有效性等级 II b 级, 推荐级别 II b 级, 证据强度 B 类。

推荐意见 3: 口服 CTX 仅用于伴间质性肺炎、血管炎等严重关节外受累的 RA 患者。

(四) RTX

RTX 是抗 CD20 的人/鼠嵌合单克隆抗体, 能清除 B 细胞。RTX 的国内说明书适应证为淋巴瘤, 在我国 RTX 治疗 RA 属超适应证用法。

推荐 RTX 及其生物类似物治疗 RA 的依据有: (1) 国外药品说明书: 美国 FDA 已批准 RTX 及其生

物类似物 (RTX-abbs、RTX-pvvr) 联合 MTX 用于治疗对一种或多种 TNF- α 抑制剂疗效欠佳的成人中重度 RA。具体用法为 $1\ 000$ mg 静脉使用, 2 周后再予 $1\ 000$ mg 静脉使用为 1 个疗程, 其后每 24 周重复 1 个疗程, 或基于患者的临床应答调整疗程间隔, 但不能短于 16 周。(2) 治疗指南: 更新的 2021 年 ACR 指南条件推荐 RTX 优于其他 DMARDs 用于有既往淋巴增殖性疾病病史的中重度活动 RA 患者^[1], 因为 RTX 不会增加淋巴增殖性疾病复发或加重的风险; 对于 RTX 治疗达标的 RA 患者合并持续低丙种球蛋白血症而不合并感染者, 条件推荐继续使用 RTX 而不是换用其他生物制剂或 tsDMARDs。为与 FDA 说明书保持一致, 2021 年 ACR 指南特别指出, RTX 只用于 TNF- α 抑制剂疗效不佳的 RA 患者^[1]。(3) 美国 IBM MICROMEDEX 数据库: RTX 治疗 RA 的有效性等级 II a 级, 推荐级别 II b 级, 证据强度 B 类。

推荐意见 4: RTX 可用于治疗有淋巴增殖性疾病病史或 TNF- α 抑制剂疗效不佳的中重度活动 RA 患者。

二、超给药途径用药

MTX 由于口服给药方便, 且剂量 ≤ 15 mg/周时的生物利用度与皮下注射相似^[1], 因此, 更新的 2021 年 ACR 指南推荐首选口服给药, 但对于口服 MTX 不耐受^[17] 或口服最大耐受剂量 MTX 治疗不达标的 RA 患者可考虑皮下注射。国内 MTX 注射剂型可用于静脉、肌内或鞘内注射, 但说明书无皮下注射的用法。因此, 在国内皮下注射 MTX 治疗 RA 属同时超给药途径和超适应证用法。皮下注射给药的具体剂量、频次同口服给药。鉴于国内尚无预充式的 MTX 皮下注射剂型, 只有经过培训或有就近护理服务条件的患者才能实现每周 1 次皮下给药。国内有 5 mg/支规格的 MTX 粉针, 可加入 $1\sim 1.5$ ml 灭菌注射用水进行配置。

推荐皮下注射 MTX 的依据有: (1) 国外药品说明书: 美国 FDA 已批准皮下注射 MTX 用于治疗对包括足剂量 NSAIDs 在内的一线治疗效果欠佳或不耐受的成人严重 RA。(2) 治疗指南: 中国、ACR 及 EULAR 关于 RA 治疗指南均推荐, 口服 MTX 不耐受或治疗不达标的 RA 患者可选择皮下注射 MTX^[1-3]。(3) 美国 IBM MICROMEDEX 数据库: 皮下注射 MTX 治疗 RA 的有效性等级 I 级, 推荐级别 II b 级, 证据强度 B 类。



推荐意见 5: MTX 治疗 RA 首选口服给药,但口服不耐受或口服最大耐受剂量治疗不达标的 RA 患者可考虑皮下注射。

三、超人群用药

(一)NSAIDs

NSAIDs 通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、减少前列腺素合成发挥抗炎镇痛作用。NSAIDs 分为传统 NSAIDs(如吡罗昔康、双氯芬酸、吲哚美辛、萘丁美酮、布洛芬、萘普生、洛索洛芬、美洛昔康、尼美舒利和依托度酸等)和 COX-2 抑制剂(如塞来昔布、依托考昔、艾瑞昔布及帕瑞昔布等)。口服、注射及外用剂型的吡罗昔康、美洛昔康、双氯芬酸、吲哚美辛、萘丁美酮、布洛芬、萘普生、洛索洛芬及塞来昔布的国内说明书适应证有 RA 或关节炎,但依托考昔、艾瑞昔布、帕瑞昔布的国内说明书无 RA 适应证,属超适应证用法。美国 IBM MICROMEDEX 数据库示 FDA 未批准依托考昔用于 RA,有效性等级 II a 级,推荐级别 II b 级,证据强度 A 类。艾瑞昔布虽然在中国也用于治疗 RA,但未在美国上市,故无美国 IBM MICROMEDEX 推荐级别。帕瑞昔布为注射剂型,适应证为用于术后疼痛的短期治疗,不用于治疗 RA。大多数 NSAIDs 的国内说明书关于妊娠期的描述为“妊娠妇女不推荐使用”或“孕妇禁用”,哺乳期的描述为“由于 NSAIDs 可进入母乳,不推荐用于哺乳期”。美洛昔康、洛索洛芬、塞来昔布、帕瑞昔布的国内说明书还有关于备孕期的描述为“对准备怀孕或有受孕计划的妇女不推荐使用。受孕困难或正在检查不孕症的女性应考虑停用”,其他 NSAIDs 的说明书未提及备孕期的用法。

1. 备孕期:2020 年 ACR 关于风湿及肌肉骨骼疾病(RMD)患者生殖健康指南条件推荐 RMD 患者备孕期可使用传统 NSAIDs,但不推荐用 COX-2 抑制剂;若病情允许,受孕困难的女性在受孕前停用 NSAIDs^[5]。在排卵期前抑制前列腺素可引起未破裂卵泡黄体化(LUF)综合征,表现为卵泡发育成熟且卵泡细胞出现黄素化,患者基础体温双相,子宫内膜呈分泌期改变,但成熟卵子不能排出,出现无受孕可能的排卵功能障碍。研究显示,排卵期前使用了传统 NSAIDs 或 COX-2 抑制剂的健康女性和炎性关节炎女性出现 LUF 综合征达 50%~100%^[18]。LUF 综合征是造成低生育力的原因之一。关于男性备孕期,各类 NSAIDs 的国内说明书未见相关描

述。2020 年 ACR 生殖健康指南条件推荐备孕期男性继续使用 NSAIDs^[5]。

2. 妊娠期:流行病学研究提示,在妊娠早期使用前列腺素合成抑制剂后,流产、心脏畸形和腹裂的风险增加;妊娠的后 3 个月服药的孕妇可抑制分娩,造成难产,同时可出现胃肠道不良反应。此外,在妊娠后期长期用药可能导致胎儿动脉导管早期闭锁或狭窄,以致新生儿出现持续性肺动脉高压和心力衰竭。然而,大量临床数据显示妊娠早、中期使用了传统 NSAIDs 的孕妇,其胎儿致畸风险实际上并未增加。因此,2016 年 EULAR 指南、2016 年英国风湿病学会指南和 2020 年 ACR 生殖健康指南均认为,在妊娠早、中期为控制疾病症状可使用传统 NSAIDs,但妊娠晚期应停药,以避免动脉导管提前闭锁^[5-6, 19]。2020 年 ACR 生殖健康管理指南条件推荐妊娠早、中期优先使用传统 NSAIDs^[5]。基于妊娠 20 周后使用 NSAIDs 可导致胎儿出现罕见但严重的肾脏疾病,从而导致羊水减少,2020 年 10 月美国 FDA 建议,妊娠 20 周后避免使用 NSAIDs;若妊娠 20~30 周必须使用 NSAIDs,则应尽可能采用最低有效剂量和最短使用时间,并考虑对用药超过 48 h 者进行超声监测,若发生羊水过少,则应停药;妊娠 30 周以上应避免使用 NSAIDs。使用时需注意知情告知患者致畸风险不确定。COX-2 抑制剂在妊娠期使用的安全性证据不足,多个指南建议避免使用。

3. 哺乳期:NSAIDs 普遍呈弱酸性,蛋白结合率较高,但脂溶性较差,因此乳汁转运受到一定限制。有病例报道,母亲使用萘普生后,婴幼儿尿液中的浓度仅为母体尿液的 0.26%。塞来昔布单次用药 200 mg,乳汁和母体血药浓度比均值约为 0.23,相对婴儿剂量(婴儿摄入药物和母亲体内药物含量的比值)仅为 0.3%^[20]。布洛芬每天使用 1 600 mg 时,乳汁中基本检测不到药物^[21]。其他 COX-2 抑制剂的数据较少。哺乳期 Hale 分级中,吡罗昔康、双氯芬酸和塞来昔布为 L2,吲哚美辛、萘丁美酮和萘普生为 L3,其余未纳入^[22]。2016 年 EULAR 指南推荐哺乳期可使用传统 NSAIDs 和塞来昔布^[6],2020 年 ACR 生殖健康指南推荐哺乳期可使用传统 NSAIDs,优先选择布洛芬。

推荐意见 6: 女性 RA 患者妊娠早、中期为控制症状可使用传统 NSAIDs。哺乳期可使用传统 NSAIDs。

(二)GC

GC 具有强大的抗炎作用,能迅速改善关节肿痛和全身症状。国内临床常用的口服 GC 包括醋酸可的松、醋酸泼尼松、甲泼尼龙及醋酸地塞米松,其中可的松因抗炎作用弱,很少用于自身免疫病的抗炎治疗;地塞米松因对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响较大,不宜长期口服。甲泼尼龙有 RA 适应证,而口服泼尼松国外有 RA 适应证,国内却无,其治疗 RA 属超适应证用法。除氢化可的松外,绝大多数注射剂型 GC 均有 RA 适应证^[14]。GC 的国内说明书关于妊娠期的描述为“GC 可通过胎盘。动物实验证实孕期给药可增加胚胎腭裂、胎盘功能不全、自发性流产和子宫内生长发育迟缓的发生率。人类使用药理剂量意义不明的 GC 可增加胎盘功能不全、新生儿体重减少或死胎的发生率”;关于哺乳期的描述为“乳母接受大剂量给药,则不应哺乳”或“在权衡利弊情况下,尽可能避免使用”;说明书无备孕期相关描述。

1. 妊娠期:中效 GC(如泼尼松、泼尼龙和甲泼尼龙)可发生胎盘转运,但会被胎盘酶氧化为非活性类物质,转运较少。长效含氟 GC(如地塞米松、倍他米松)可透过胎盘屏障,且不被胎盘酶氧化。泼尼松和醋酸泼尼龙的美国 FDA 妊娠分级为 D 级,而甲泼尼龙/甲泼尼龙琥珀酸钠的美国 FDA 妊娠分级为 C 级。然而,近年研究表明,泼尼松、泼尼龙和甲泼尼龙等非氟化 GC 仅极少量穿过胎盘,中、低剂量使用对于妊娠期患者相对安全。2020 年 ACR 生殖健康指南条件推荐备孕期男性和女性、妊娠期女性若有临床指征可继续小剂量 GC 治疗(≤ 10 mg/d 的泼尼松或不含氟 GC);强烈推荐妊娠期使用不含氟的 GC 并减量至泼尼松等效剂量 20 mg/d 以下,必要时可加用羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ)等 GC 助减药^[5]。结合 RA 治疗指南,使用 GC 治疗 RA 应限制在最低有效剂量以及最短疗程。

根据 2021 年 EULAR 关于关节腔治疗推荐,有单关节或少关节残余活动性炎症的 RA 患者可进行关节腔内注射 GC;同一个关节注射的频率间隔不少于 3 个月,每年最多不超过 2~3 次^[23]。国内可用于关节腔内注射的 GC 包括倍他米松、地塞米松、曲安奈德、醋酸泼尼松注射液等,说明书均有 RA 适应证。其中,倍他米松和地塞米松属长效含氟 GC,曲安奈德为中效含氟 GC,均不适用于妊娠期 RA 患者;而醋酸泼尼松注射液为中效非氟化 GC。因此,妊娠期 RA 患者可使用醋酸泼尼松注射液关节腔注

射,并根据关节大小决定注射剂量(推荐剂量为 10~40 mg/次,必要时可加量)。

2. 哺乳期:通常低于 10% 的泼尼松和泼尼龙会转运进乳汁。泼尼松、泼尼龙和甲泼尼龙的哺乳期 Hale 分级均为 L2^[22]。在 16 名静脉注射甲泼尼龙 1 000 mg 的哺乳期妇女中,给药 1、2、4、8、12 h 后乳汁中检测到的药物最高浓度分别为 2.100、1.659、0.680、0.174 和 0.102 mg/L,相对婴儿剂量仅占母亲体重调整剂量的 0.10%~0.71%^[24-25]。美国儿科学会和英国风湿病学会均认为哺乳期可使用^[7, 26]。当泼尼松剂量 ≥ 20 mg/d 时,建议丢弃用药后 4 h 内的母乳,因为用药后 2 h 母乳中的药物浓度达到峰值^[27]。

推荐意见 7:妊娠期 RA 患者若需使用 GC 控制病情,建议使用泼尼松、泼尼龙和甲泼尼龙等中效非氟化 GC,并且应在泼尼松等效剂量 20 mg/d 以下;可使用醋酸泼尼松注射液进行关节腔注射。哺乳期 RA 患者可使用 GC 控制病情。

(三)SSZ

过去观点认为,RA 是一种肠病性关节炎,SSZ 是 1938 年按抗炎和抗感染的特性设计合成的第一个针对 RA 的药物,由水杨酸盐和磺胺类抗生素组成,属磺胺药,通过抗炎和免疫调节效应发挥 DMARDs 作用。SSZ 的国内说明书有 RA 适应证。2021 年 ACR 指南条件推荐 SSZ 可用于低疾病活动度的初发 RA 患者^[1]。SSZ 的国内说明书关于妊娠期的描述为“磺胺药可穿过血胎盘屏障至胎儿体内,动物实验发现有致畸作用。人类中研究缺乏充足资料,因此孕妇应禁用”;关于哺乳期的描述为“磺胺药可自乳汁中分泌,乳汁中浓度约可达母体血药浓度的 50%~100%,药物可能对乳儿产生影响;磺胺药在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的新生儿中的应用有导致溶血性贫血的可能。因此哺乳期妇女应禁用”;说明书无备孕期的相关描述。

1. 妊娠期:SSZ 及其代谢产物磺胺吡啶均可通过胎盘屏障^[28]。美国 IBM MICROMEDEX 数据库比较保守,认为妊娠期使用 SSZ 不能排除胎儿风险。然而,目前证据表明,使用 SSZ 的剂量不超过 2 g/d 并同时在整个孕期补充叶酸(SSZ 是一种二氢叶酸还原酶抑制剂),不会增加先天性畸形的发生率^[6]。

处于妊娠期的 RA 患者可使用 SSZ 的依据有:(1)治疗指南:EULAR 和 ACR 指南均强烈推荐备孕期、妊娠期均可使用 SSZ^[5-6]。英国风湿病学会建议

孕期使用 SSZ 时叶酸的补充剂量为 5 mg/d^[7]。2020 年 ACR 生殖健康指南指出,基于相对较少的证据条件推荐男性备孕期间可继续使用 SSZ^[5]。尽管 SSZ 可能影响精子数量和质量,但目前尚无证据表明 SSZ 有致畸作用;若使用 SSZ 的男性 RA 患者的妻子受孕延迟,建议行精液分析。2016 年英国风湿病学会指南指出,无证据表明受孕前停用 3 个月的 SSZ 能提高受孕成功率,除非排除其他引起不孕原因后受孕延迟 > 12 个月^[6]。(2) 美国 FDA 妊娠分级: B 级。

2. 哺乳期: 美国 IBM MICROMEDEX 数据库哺乳分级认为 SSZ 不能排除对母乳的影响。SSZ 的哺乳期 Hale 分级为 L3^[22]。但研究表明,母乳和婴儿血清中 SSZ 的含量很低^[29], 婴儿血清中磺胺吡啶的浓度是母亲的 40%^[30]。有病例报道一位使用 SSZ 3 g/d 的母亲所喂养的婴儿出现了血性腹泻^[31], 因此,若婴儿出现顽固性腹泻,建议母亲停用 SSZ 或停止哺乳。SSZ 不影响正常足月儿哺乳,但不宜给早产儿、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症和高胆红素血症的婴儿哺乳。

处于哺乳期的 RA 患者可使用 SSZ 的依据有: (1) 国外药品说明书: 美国 FDA 药品说明书显示,哺乳期 RA 患者的乳汁中 SSZ 浓度较低,约为乳母血药浓度的 30%^[25], 对于一个健康足月的婴儿来说,母乳喂养是相对安全的。(2) 治疗指南: EULAR 和 ACR 指南均强烈推荐哺乳期可使用 SSZ^[5-6]。

推荐意见 8: 处于妊娠期和哺乳期的女性 RA 患者可使用 SSZ 治疗,但建议剂量不超过 2 g/d 且同时补充叶酸。

(四) HCQ

HCQ 具有免疫调节和抗炎作用。在分子水平上,HCQ 干扰溶酶体活性和自噬,破坏膜稳定性并改变信号通路和转录活性;在细胞水平上,HCQ 通过减少 Toll 样受体信号转导、减少细胞因子产生以及减少 T 细胞中 CD154 表达等直接和间接机制抑制免疫激活^[32]。此外,HCQ 还可能减少血栓事件、降低血脂、改善糖尿病等临床获益^[32]。2021 年 ACR 指南条件推荐 HCQ 作为低疾病活动度的初发 RA 患者的首选用药^[1]。HCQ 的国内说明书有治疗 RA 的适应证,但关于妊娠期的描述为“HCQ 可通过胎盘。有关 HCQ 在妊娠期的应用资料有限。应该指出的是,治疗剂量中的 4-氨基喹啉与中枢神经系统损害有关,包括耳毒性(听觉和前庭毒性、先天性

耳聋)、视网膜出血和视网膜色素沉着。所以,妊娠期妇女应避免使用 HCQ,只有经医生判断患者在接受该药预防和治疗的受益大于可能的危害时方可使用”;关于哺乳期的描述为“哺乳期妇女应慎用 HCQ,因为母乳中可分泌有少量的 HCQ,并且已知婴儿对 4-氨基喹啉的不良反应该非常敏感”;说明书未提及备孕期的相关描述。

1. 妊娠期: 美国 FDA 妊娠分级为 C 级。美国 IBM MICROMEDEX 数据库认为,妊娠期使用 HCQ 不能排除胎儿风险。然而,临床实践孕妇使用剂量 6.5 mg/(kg·d) 的 HCQ 治疗结缔组织病尚未发现对胎儿产生相关毒性^[25]。目前有很多研究支持 HCQ 在围生育期使用不仅安全,甚至对孕产妇有益^[3]。2016 年 EULAR 和 2020 年 ACR 生殖健康指南均强烈推荐备孕期间男性和女性、妊娠期女性均可使用 HCQ^[5-6]。2020 年 ACR 生殖健康指南条件推荐所有抗 Ro/SSA 抗体和(或)抗 La/SSB 抗体阳性的女性 RMD 患者妊娠期使用 HCQ,这是基于早期有限的数据和 HCQ 的较低风险,回顾性研究表明既往生育过新生儿狼疮累及心脏的孕妇使用 HCQ 能降低当前胎儿发生心脏传导阻滞的风险^[5-6]。

临床使用 HCQ 时仍需注意其潜在风险,尤其是视网膜毒性。美国眼科学会建议 HCQ 剂量不超过 5.0 mg/(kg·d),使用前需完善光学相关断层扫描和视野检查;在接受推荐剂量 HCQ 治疗 5 年后,应每年进行眼科检查^[33]。另外,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的患者使用 HCQ 可能会发生溶血,但美国 FDA 认为溶血风险较小,不影响使用^[34]。

2. 哺乳期: 美国 IBM MICROMEDEX 数据库认为乳母使用 HCQ 不能排除对婴儿的风险。然而,HCQ 为弱碱性,在乳汁中的浓度较低,校正后婴儿服用剂量仅为母亲剂量的 2%,远低于安全阈值^[35]。已发表的哺乳数据报告显示,HCQ 在母乳中含量较低。在母乳喂养的婴儿中未见不良反应的报道。通过母乳接触 HCQ 的婴儿未观察到视网膜毒性、耳毒性、心脏毒性或生长发育异常。HCQ 的哺乳期 Hale 分级为 L2^[22]。2016 年 EULAR 和 2020 年 ACR 生殖健康指南均强烈推荐哺乳期可使用 HCQ^[5-6]。

推荐意见 9: 处于妊娠期和哺乳期的女性 RA 患者可使用 HCQ 治疗。

(五) 环孢素 A(cyclosporin A, CsA)

CsA 是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,主要通过

抑制 T 淋巴细胞活化发挥免疫抑制作用。CsA 作为 csDMARDs 对 RA 的治疗有一定作用,但不作为首选。国内 CsA 的外说明书均有治疗 RA 的适应证。根据说明书,开始使用 CsA 的前 4 周内,应每周测定一次血肌酐和血压,以后每月测定一次。若提高药物剂量或开始与 NSAIDs 合用,则有必要增加测定次数。国内 CsA 说明书关于妊娠期的描述为“由于没有足够的孕妇的数据,因此怀孕期间不应使用 CsA,除非能证明对母体的利益大于对胎儿潜在的风险。孕妇亦应考虑乳化型 CsA 制剂乙醇含量的影响”;关于哺乳期的描述为“CsA 可排入母乳。对乳化型 CsA 制剂乙醇含量的影响亦应给予考虑。因此正在接受 CsA 治疗的哺乳期妇女不应授乳。CsA 可能造成乳儿严重药物不良反应,应根据药物对于母亲的重要性决定停止哺乳或停止用药”;说明书无备孕期的相关描述。

1. 妊娠期:CsA 可通过胎盘屏障。美国 FDA 妊娠分级为 C 级。美国 IBM MICROMEDEX 数据库认为,妊娠期使用 CsA 不能排除胎儿风险。然而,研究表明在怀孕期间使用最低有效剂量的 CsA 治疗结缔组织病不会增加先天性畸形的发生^[6]。2016 年 EULAR 和 2020 年 ACR 生殖健康指南均推荐备孕期男性和女性、妊娠期女性均可使用 CsA^[5-6]。妊娠期间应使用最低剂量 CsA,密切监测孕妇血压和肾功能,以及密切监测胎儿的情况。

2. 哺乳期:美国 IBM MICROMEDEX 数据库认为,哺乳期使用 CsA 不能排除婴儿风险。CsA 的哺乳期 Hale 分级为 L3^[22]。母乳中 CsA 的浓度差异较大,这种差异可能与母乳中的脂肪含量不同有关。然而,目前的证据并未发现这些暴露于 CsA 的儿童存在免疫抑制或发生对生长发育的严重不良影响。因此,2016 年 EULAR 和 2020 年 ACR 生殖健康指南均推荐在哺乳期可使用 CsA^[5-6]。

推荐意见 10:处于妊娠期和哺乳期的女性 RA 患者可使用 CsA 治疗,用药期间应密切监测血压和肾功能。

(六)TNF- α 抑制剂

目前国内 TNF- α 抑制剂包括原研药和生物类似物,如依那西普、英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗及 TNF 受体-抗体融合蛋白等。各种 TNF- α 抑制剂的国内说明书均有治疗 RA 的适应证,但关于妊娠期的描述,依那西普、英

夫利西单抗、戈利木单抗为“不推荐妊娠妇女使用”,而哺乳期的描述各不相同:依那西普的描述为“哺乳期妇女需考虑是否停止哺乳或停用依那西普。必须充分考虑哺乳对婴幼儿的益处和治疗对患者的益处”;英夫利西单抗的描述为“目前尚不清楚本品是否从人乳汁中分泌以及哺乳后是否会被吸收。由于人类的免疫球蛋白可经母乳分泌,因而母亲在本品末次治疗后至少 6 个月内应停止哺乳”;阿达木单抗、培塞利珠单抗的描述为“可在哺乳期使用”;TNF 受体-抗体融合蛋白的描述为“不建议孕妇及哺乳期妇女使用”。国内 TNF- α 抑制剂关于备孕期的描述包括育龄妇女必须采取适当的避孕措施以防止怀孕,并且对于计划妊娠的女性在末次本品治疗后持续采取避孕措施至少 3 周(依那西普)或 5 个月(阿达木单抗、培塞利珠单抗)或 6 个月(英夫利西单抗、戈利木单抗),未见男性备孕期的相关描述。

1. 备孕期:2020 年 ACR 生殖健康指南强烈推荐备孕期女性患者继续使用培塞利珠单抗,条件推荐备孕期女性患者继续使用依那西普、英夫利西单抗、阿达木单抗或戈利木单抗;强烈推荐备孕期男性可继续使用 TNF- α 抑制剂^[5]。

2. 妊娠期:美国 IBM MICROMEDEX 数据库认为,妊娠期使用各种 TNF- α 抑制剂均不能排除对胎儿的风险。然而,TNF- α 抑制剂的相对分子量较大,只能通过主动转运的形式通过胎盘屏障,通过药物的 Fc 段与胎盘上的新生儿型 Fc 受体(FcRn)结合,从而穿过合体滋养层进入胎儿循环。而合体滋养细胞上的 FcRn 在妊娠 14 周之前几乎无法检测到,妊娠中、晚期才开始增加^[31]。因此,妊娠早、中期使用 TNF- α 抑制剂是相对安全的。一般认为,TNF- α 抑制剂妊娠中、晚期停药可以有效避免对胎儿免疫功能的影响。若患者由于病情原因在妊娠晚期需要继续使用 TNF- α 抑制剂治疗,则建议新生儿应避免接种卡介苗等活病毒疫苗直至 7 个月大^[31]。

处于妊娠期的 RA 患者可使用 TNF- α 抑制剂的依据有:(1)治疗指南:2016 年英国风湿病学会指南推荐英夫利西单抗可用至妊娠 16 周,而依那西普和阿达木单抗在妊娠晚期应停用^[6]。2016 年 EULAR 指南推荐,阿达木单抗和英夫利西单抗可用至妊娠 20 周,如非必要,妊娠晚期应停用;而依那西普胎盘转运水平较低,可用至妊娠 30~32 周^[5]。戈利木单抗由于临床证据不足,EULAR 指南不建议妊娠期使用^[5]。2020 年 ACR 指南条件推荐在妊娠前和妊娠期可以使用依那西普、英夫利西单抗、

阿达木单抗或戈利木单抗等 TNF- α 抑制剂^[4]。这些 TNF- α 抑制剂都含 IgG1 Fc 段,孕晚期使用会导致高水平的胎盘转运和新生儿高血药浓度^[5]。若患者的病情得到较好控制,这些药物应在孕晚期停用;但尽管缺乏安全数据,若患者的病情仍活动,可考虑继续使用 TNF- α 抑制剂直到分娩,但需清楚新生儿一段时间内会有明显升高的血药浓度^[5]。另外,培塞利珠单抗不含 Fc 段,因此妊娠期间不会发生胎盘主动转运^[28],EULAR、ACR 及英国风湿病学会指南均强烈推荐可在妊娠期全程使用^[4-6]。(2)美国 FDA 妊娠分级:B 级(依那西普、英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗及培塞利珠单抗)。由于 TNF 受体-抗体融合蛋白属国内特有的生物类似物,故无美国 FDA 妊娠分级。

3. 哺乳期:各种 TNF- α 抑制剂的乳汁转运量较低,再加上肠道蛋白水解的影响,对婴儿免疫系统造成的风险微乎其微。哺乳期 Hale 分级中,依那西普为 L2,英夫利西单抗和阿达木单抗为 L3,戈利木单抗和培塞利珠单抗未纳入^[22]。因此,对于目前临床应用的几种 TNF- α 抑制剂,2016 年 EULAR 和 2020 年 ACR 生殖健康指南均推荐哺乳期可使用^[5-6]。

推荐意见 11: TNF- α 抑制剂可用于治疗妊娠期和哺乳期的女性 RA 患者,但需注意不同 TNF- α 抑制剂因胎盘转运率不同,可安全使用的孕周存在差异。

(七) MTX

MTX 口服片剂的国内说明书关于男性备孕期的描述包括“对生殖功能的影响,虽也较烷化剂类抗癌药为小,但亦可导致闭经和精子减少或缺乏,尤其是在长期应用较大剂量后,但一般多不严重,有时呈不可逆性”。MTX 注射剂型的描述为“MTX 用药期前后,男女双方均需严格避孕”或“男性使用 MTX 进行治疗时需避孕,且在治疗期间和治疗后 6 个月内不应让伴侣怀孕”。因此,根据国内说明书,备孕期男性和女性 RA 患者都不能使用 MTX。

然而,一项前瞻性观察性队列研究表明,男性使用小剂量 MTX 并不会增加不良妊娠结局的发生率^[36]。另一项回顾研究纳入了 849 676 例婴儿,发现父亲在怀孕前 90 天内接触 MTX 与先天性畸形、死产或早产之间没有关联^[37]。2020 年 ACR 生殖健康指南指出,目前数据并未提示使用 MTX 的男性 RA 患者出现致畸的不良反应,故条件推荐备孕期男性可继续使用 MTX^[5]。

推荐意见 12: 处于备孕期的男性 RA 患者可继续使用 MTX。

综上,药品说明书收录的用药信息常滞后于医学和临床实践的发展,导致在世界范围内临床超说明书用药现象普遍存在。超说明书用药在一定程度上有利于患者疾病的治疗并推动医学的发展,但超说明书用药与说明书内用药相比,具有一定风险,可能会发生未知的药品不良反应或可能使已有药品不良反应发生率升高。虽然新版《中华人民共和国医师法》将具有循证医学证据的超说明书用药进行了立法,但鉴于超说明书用药“双刃剑”的特点,超说明书用药行为亟须规范,需有循证医学的证据支持,严格掌握适用范围,并需加强用药监护,避免药品不良事件的发生,这是本共识制定的初衷。

需特别指出的是,本共识第 6~12 条推荐意见涉及备孕期、妊娠期、哺乳期等特殊时期 RA 患者,尽管已有一些循证医学证据,但临床应用仍需谨慎。如患者病情需要使用,请充分知情,告知对胎儿影响,并签署知情同意书后再使用。此外,对于妊娠期和哺乳期的女性 RA 患者,需在风湿免疫科医生及产科医生的共同指导下使用本共识推荐的药物。

本共识的推荐意见仅供临床医生为患者制定个体化治疗方案时参考,具体治疗方案需参考国内外 RA 诊疗规范或指南,结合患者本人意愿,协商制定。另外,本共识是基于现有的循证医学证据及专家经验制定,仅供临床医务人员或研究者参考应用,不作为任何医疗纠纷及诉讼的法律依据。由于时间仓促,本共识未能按照指南的规范进行撰写,未来随着循证医学证据的累积,本共识也将进一步修订和更新。

本共识制定专家组成员名单

组长:戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院药学部)

执笔专家:莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);林茵(中山大学孙逸仙纪念医院药学部)

专家组(按姓氏汉语拼音排序):曹玮(云南省第一人民医院药学部);陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院妇产科妇科生殖内分泌科);陈孝(中山大学附属第一医院药学部);戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);董凌莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科);封卫毅(西安交通大学第一附属医院药学部);侯宁(山东省立医院药学部);黄文辉(广州医科大学附属第二医院风湿免疫科);姜林娣(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);赖伟华(广东

省人民医院药学部);李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);李龙(贵州医科大学附属医院风湿免疫科);李蓉(北京大学第三医院妇产科生殖医学中心);李亦蕾(南方医科大学南方医院药学部);刘詔(中南大学湘雅医院药学部);刘斌(青岛大学附属医院风湿免疫科);刘东(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);吕永宁(华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部);海鑫(哈尔滨医科大学附属第一医院药学部);石桂秀(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);帅宗文(安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科);苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科);谈文峰(江苏省人民医院风湿免疫科);王友莲(江西省人民医院风湿免疫科);王卓[海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)药学部];魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);吴华香(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科);伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院药学部);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);颜磊(山东大学附属生殖医院妇科);杨嘉永(厦门大学附属第一医院药学部);杨婷婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);翟所迪(北京大学第三医院药剂科);詹锋(海南省人民医院风湿免疫科);张毕奎(中南大学湘雅二医院药剂科);张波(中国医学科学院北京协和医院药剂科);张莉芸(山西医科大学风湿免疫科);赵斌(广西医科大学第一附属医院风湿免疫科);赵久良(中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科);赵彦萍(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);赵毅(四川大学华西医院风湿免疫科);朱平(空军军医大学附属西京医院临床免疫科);朱小霞(复旦大学附属华山医院风湿免疫科)

学术秘书:蒋炜(中山大学孙逸仙纪念医院药学部);陈乐锋(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);何志超(中山大学孙逸仙纪念医院药学部);郑慕晗(中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院风湿内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(7): 1108-1123. DOI: 10.1002/art.41752.
- [2] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685-699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
- [4] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.011.
- [5] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4):529-556. DOI: 10.1002/art.41191.
- [6] GötestamSkorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795-810. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208840.
- [7] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I : standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(9):1693-1697. DOI: 10.1093/rheumatology/kev404.
- [8] 中国医师协会风湿免疫科医师分会. 甲氨蝶呤在风湿性疾病中的应用中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(10): 719-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.10.005.
- [9] Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(6): 865-868. DOI: 10.1093/rheumatology/kew479.
- [10] Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting[J]. *PediatrRheumatol Online J*, 2018, 16(1): 46. DOI: 10.1186/s12969-018-0255-8.
- [11] Kameda H, Fujii T, Nakajima A, et al. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(1):31-40. DOI: 10.1080/14397595.2018.1472358.
- [12] Liu L, Liu S, Wang C, et al. Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(5):197-202. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000810.
- [13] Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(6):1049-1060. DOI: 10.3899/jrheum.130738.
- [14] 广东省药学会风湿免疫用药专家委员会. 风湿免疫疾病(类风湿关节炎)超药品说明书用药专家共识[J]. *今日药学*, 2014, 24(9):625-629.
- [15] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1580-1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
- [16] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.04.014.
- [17] Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(7):2007-2013. DOI: 10.1002/art.30367.
- [18] Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(8):485-493. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.102.
- [19] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline



- on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II : analgesics and other drugs used in rheumatology practice[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(9): 1698-1702. DOI: 10.1093/rheumatology/kev405.
- [20] Khan DA, Phillips EJ. Pharmacogenomic biomarkers in allergy and immunology practice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 509-512. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.050.
- [21] Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, et al. Excretion of ibuprofen into breast milk[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 149(2):184-186. DOI: 10.1016/0002-9378(84)90195-9.
- [22] Hale TW, Rowe HE. 药物与母乳喂养[M]. 辛华雯, 杨勇, 译. 17 版. 上海:世界图书出版公司, 2019.
- [23] Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(10):1299-1305. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220266.
- [24] Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis[J]. *MultScler*, 2018, 24(9): 1205-1211. DOI: 10.1177/1352458517717806.
- [25] 陈乐锋, 张建平, 祝丽琼, 等. 常用抗风湿药胎盘和乳汁转运研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(12):888-892. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200929-02746.
- [26] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3): 776-789. DOI: 10.1542/peds.108.3.776.
- [27] Ost L, Wettrell G, Björkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk[J]. *J Pediatr*, 1985, 106(6):1008-1011. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80259-6.
- [28] Järnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjörner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1981, 16(5): 693-697. DOI: 10.3109/00365528109182032.
- [29] Esbjörner E, Järnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation[J]. *Acta PaediatrScand*, 1987, 76(1): 137-142. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb10430.x.
- [30] Järnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1979, 14(7):869-871. DOI: 10.3109/00365527909181418.
- [31] BirruTalabi M, Clowse M. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3):238-246. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000710.
- [32] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 155-166. DOI: 10.1038/s41584-020-0372-x.
- [33] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision) [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6):1386-1394. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- [34] Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ, et al. Evaluation of current regulation and guidelines of pharmacogenomic drug labels: opportunities for improvements[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(5):1240-1255. DOI: 10.1002/cpt.1720.
- [35] Canadian Rheumatology Association. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(12):2919-2921.
- [36] Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(4):757-763. DOI: 10.1093/rheumatology/ket390.
- [37] Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, et al. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: a nationwide cohort study[J]. *ReprodToxicol*, 2017, 74:219-223. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.10.004.

· 文献速览 ·

肺癌术后放射治疗的适应证及参数设置

Levy A, Mercier O, Le Péchoux C. Indications and parameters around postoperative radiation therapy for lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6):556-566. DOI: 10.1200/JCO.21.01774.

局部晚期的非小细胞肺癌患者切除后复发风险很高。尽管基于铂类药物的辅助化疗已成为标准治疗,但术后放疗(PORT)的作用多年来一直存在争议。对于切除不完全的患者,尽管缺乏随机证据,但应在共识的基础上强烈建议进行术后放疗。在完全切除(R0)的非小细胞肺癌患者中,一项荟萃分析显示,在没有纵隔受累(pN0和pN1)的情况下,PORT的预后较差。在pN2患者中,PORT的作用尚不清楚,需要进一步研究。但该荟萃分析包括与当今标准相比较而言较旧的放射技术和较差的手术质量的试验,并且患者的选择不是基于正电子发射断层扫描。更新的回顾性和非随机研究,以及评估辅助化疗的随机试验的亚组分析表明,PORT可以使pN2 R0患者有生存获益。最近的两项随

机试验(Lung ART和PORT-C)评估了适形PORT与非PORT对ⅢA-N2期患者的无病生存优势,尽管PORT显著降低了纵隔复发率。PORT对生存期没有影响,这可能是考虑到远处复发率高和额外的心肺毒性风险。计划在Lung ART中进行持续和未来的分析,以确定可推荐使用PORT的患者。在新辅助和(或)辅助治疗环境中,正在纳入新的全身治疗(免疫检查点抑制剂或癌基因依赖患者的靶向治疗)。在未来的研究中,在检测术后微小(或分子)残留疾病的基础上,通过分析循环肿瘤细胞DNA,更好地识别疾病复发风险高的患者是有必要的。

(编译:冯雨 河南省胸科医院胸外科)

