

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.06.002

结节病药物治疗研究进展

罗成 吴聪 王玉光

【摘要】 结节病是以非干酪性上皮样细胞肉芽肿为特征的全身性疾病，可累及多个器官，以肺为多见。结节病临床表现多样，发病率高，其中部分肺结节病患者可自发缓解，但停药后极易复发，部分纤维化型肺结节病患者病情持续进展，预后不良。因此管理决策重要且具有挑战性。目前关于结节病的治疗虽已达成初步共识，但仍需要进一步细化。同时，随着药物的不断开发，部分生物制剂已能有效治疗结节病。该文探讨结节病目前的药物治疗进展，其中糖皮质激素及免疫抑制剂可能是治疗结节病的关键，生物制剂是未来研究的热点。

【关键词】 结节病；糖皮质激素；生物制剂；抗纤维化治疗

Research progress on drug treatment for sarcoidosis Luo Cheng[△], Wu Cong, Wang Yuguang.[△] Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Corresponding author, Wang Yuguang, E-mail: wygbjzyy@126.com

【Abstract】 Sarcoidosis is a systemic disease characterized by non-caseous epithelioid cell granuloma, which can involve with multiple organs, especially the lung. Sarcoidosis is characterized by diverse clinical manifestations and high incidence rate. Partial patients with pulmonary sarcoidosis can spontaneously relieve, whereas it is likely to recur after drug withdrawal. Some patients with fibrotic sarcoidosis persistently progress and obtain poor prognosis. Therefore, how to deliver clinical treatment is highly important and challenging. At present, although a preliminary consensus has been reached on the treatment of sarcoidosis, it remains to be further refined. Meantime, with continuous development of drugs, some biological agents can be employed to effectively treat sarcoidosis. In this article, research progress on drug treatment for sarcoidosis was reviewed. Glucocorticoid and immune-suppressants may be the key to the treatment of sarcoidosis. Biological agents are the focus of subsequent research.

【Key words】 Sarcoidosis; Glucocorticoid; Biological agent; Anti-fibrotic therapy

结节病是一种病因不明的肉芽肿性全身性疾病，以非干酪性上皮样细胞肉芽肿为特征，国内尚无相关流行病学资料，但在西方国家发病率较高^[1]。结节病可累及全身多个器官，以肺部受累最为常见，I、II期结节病自发缓解率高达40%~90%，III期结节病自发缓解率仅为20%，而进展到纤维化阶段的IV期结节病则不能自发缓解，且预后较差^[2]。结节病表现多样，受累器官较多，患者症状的严重程度不一，综合考虑自发缓解率及复发率，该病的治疗与管理十分具有挑战性。因此结节病的规范化治疗尤为重要，应引起临床医师的重视。本文系统阐述了结节病的主要治疗药物的研究进展，以期临床提供理论依据。

一、糖皮质激素

糖皮质激素在2002年就被欧洲呼吸学会(ERS)/美国胸科学会(ATS)/世界结节病和其他肉芽肿疾病联合会(WASOG)推荐为结节病的一线治疗方法。其短期疗效显著，能有效改善患者的肺功能及临床症状，但远期获益尚未明确，对于IV期纤维化型结节病患者是无效的^[3]。糖皮质激素常规采用口服形式，对于出现严重器官功能损害或危及生命时，可采取静脉注射，对于伴气道高反应的结节病患者可考虑联合吸入糖皮质激素^[4,4]。对轻度或中度皮肤结节病患者，局部外用糖皮质激素被认为对皮损情况有改善，但目前的相关证据较少。对于存在严重皮肤结节病或局部

基金项目：首都卫生发展科研专项（首发2020-2-2233）

作者单位：100010 北京，首都医科大学附属北京中医医院（罗成，吴聪，王玉光）；100069 北京，首都医科大学（罗成）；100029 北京，北京中医药大学（吴聪）

通信作者：王玉光，E-mail: wygbjzyy@126.com

治疗皮损不受控制的患者, 强烈建议口服糖皮质激素, 糖皮质激素可能有助于预防神经节病患者的复发^[56]。长期应用糖皮质激素会引发许多不良反应, 目前国内推荐起始剂量为泼尼松 20~40 mg/d (或同等剂量的其他激素), 持续 1~3 个月, 起效后可逐渐减量至 5~10 mg/d, 根据病情至少治疗 6 个月, 多数患者治疗 1 年停药后出现复发, 约 30% 的患者需长期维持治疗, 停药后应密切随访 3 年^[2]。超过 20 mg/d 的泼尼松对于疗效没有额外提升, 因此个体化方案在糖皮质激素应用中尤为重要, 需积极平衡生活质量降低与糖皮质激素不良反应的关系^[7]。2021 年 ERS 结节病临床实践指南建议医师与患者共同决策, 应用低至中剂量糖皮质激素治疗 (5~10 mg/d), 及时评估疗效与不良反应来确定维持治疗的剂量和持续时间^[5]。

二、免疫抑制剂

结节病患者在应用糖皮质激素后, 病情仍恶化或不良反应较大时, 需应用免疫抑制剂替代糖皮质激素或联合糖皮质激素减量进行治疗。常用的免疫抑制剂包括甲氨蝶呤 (MTX)、硫唑嘌呤 (AZA)、霉酚酸酯 (MMF) 等。

1. MTX

MTX 是治疗结节病最常用的二线药物, 对高达 70% 的患者有效, 主要影响叶酸代谢从而限制肉芽肿形成。目前推荐初始剂量为每周 10~15 mg, 需与叶酸联合使用, 其治疗效果需要至少 6 个月才能体现, 但 Vorselaars (2013 年) 的研究表明使用 MTX 1 年后仍有 20% 的患者病情进展。MTX 主要不良反应是肝毒性和白细胞减少, 治疗期间应密切监测肝功能和血细胞计数。MTX 可以减少糖皮质激素的用量, 但对于是否能改善结节病患者的肺功能尚未达成共识, 未来仍需大规模研究证实, 对于不能耐受 MTX 的患者可选用 AZA、MMF、来氟米特等^[8]。

2. AZA

AZA 能通过抑制嘌呤从而使 T/B 淋巴细胞增殖受限。Vorselaars 等 (2013 年) 在对 200 例患者的回顾性研究中证实 AZA 与 MTX 均能有效减少糖皮质激素的用量, 对肺功能改善也有相似的效果, 但应用 AZA 的患者感染风险更高。因此, AZA 常作为 MTX 的替代药物, 在肝肾功能较差的患者中, AZA 的耐受性更好, 此外, AZA 在孕妇中也具有较好的耐受性^[9]。AZA 初始剂量为 50 mg/d, 根据

耐受程度逐渐调整剂量, 维持量为 2 mg/kg, 最多可用至 250 mg/d, 但具体疗程尚未明确。不良反应包括最常见的胃肠道反应及感染, 其有效性尚需随机对照试验或大型病例研究证实。

3. MMF

MMF 能通过抑制嘌呤合成直接抑制 T/B 淋巴细胞增殖发挥免疫调节作用。MMF 可能对肺结节病有效, 推荐剂量为 500~1 500 mg、2 次/日, 虽然能减少糖皮质激素的用量, 但是否能改善用力肺活量 (FVC) 尚存争议, 但 MMF 的耐受性优于其他免疫抑制剂^[10]。此外, MMF 可能对肺外结节病也有较好的疗效, 虽然其疗效或不如 MTX 与 AZA, 但其不良反应较小, 不失为一种备选药物, 未来仍需要大规模研究验证 MMF 的治疗作用。

4. Efszofitimid

Efszofitimid 是一种新型的 IV 类生物免疫调节剂, 能抑制 NRP2 从而减轻肺部炎症和肉芽肿的形成, 有研究表明其可以调节免疫反应, 显著减轻肺纤维化和炎症程度^[11-12]。Daniel 等 (2022 年) 对 37 例肺结节病患者分别应用 1 mg/kg、3 mg/kg 和 5 mg/kg 的 Efszofitimid, 结果表明患者对所有剂量的耐受性良好, 能减少合并使用糖皮质激素的用量, 同时在疲劳自评量表、King's Sarcoidosis Questionnaire 等患者报道中有显示出明显疗效。

5. 来氟米特

来氟米特通过抑制环氧酶 2 (COX-2) 发挥抗炎作用, 还可干扰细胞周期从而抑制淋巴细胞增殖。来氟米特和 MTX 对慢性结节病疗效相似, 有助于减量糖皮质激素, 来氟米特可作为病情进展的独立疗法或添加疗法进行应用, 常用剂量为 10~20 mg/d, 但考虑其存在严重的不良反应, 停药率较高, 故目前很少使用。

除上述药物外, 其他药物如环磷酰胺 (CYC) 也常被作为结节病的备选药物, 但对于神经系统等肺外结节病, 其疗效不如英夫利昔单抗 (IFX), 同时长期应用会出现许多免疫相关的不良反应, 如血性膀胱炎、白细胞减少等, 故长期使用需慎重。Wyser 等 (1997 年) 在关于环孢素的随机试验中发现结节病患者应用环孢素没有任何益处, 目前已没有在临床中应用。

三、生物制剂

对于采用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后病情仍持续或不能耐受药物不良反应时, 生物制剂

是较好的选择,主要包括TNF- α 抑制剂[英夫利昔单抗(IFX)、阿达木单抗(ADA)]和CD20单克隆抗体(RTX)等。

1. IFX

IFX是目前研究最广泛的抗TNF- α 抗体,已被证实对慢性难治性结节病有效,也被广泛应用于皮肤、神经等结节病患者中,有效率均超过70%^[13]。Vorselaars等(2014年)发现IFX也可用于治疗重度结节病,但长期获益尚未明确,且停药之后多在1年左右复发。Joubert等(2017年)发现IFX能显著降低结节病的总复发率,对于接受IFX治疗的患者,其神经影像学表现和神经功能明显改善。IFX推荐起始剂量为3~5 mg/kg,于0、2、6周注射,之后每4~8周注射1次^[13]。IFX最主要的不良反应为危及生命的过敏反应,另外,IFX需静脉注射,同时价格昂贵,使得其临床应用受限。IFX的生物仿制药目前已经上市,其与IFX一样有效^[14]。

2. ADA

ADA是完全的人源性抗体,可皮下注射,应用方便。ADA对眼部受累(包括葡萄膜炎、脉络膜受累、乳头炎和黄斑水肿)者的疗效突出,同时对于有症状的肺部、皮肤、骨骼受累的患者也有益处,但目前的研究均为定性分析,仍需进一步探索ADA的临床益处。ADA的不良反应低于IFX,但在接受ADA治疗的患者中,其有效率较低,主要用于对IFX有严重不良反应的患者,推荐剂量为每周或每2周40 mg^[13]。

3. RTX

RTX是一种靶向CD20的单克隆抗体,B淋巴细胞在结节病的发病过程中起到了至关重要的作用,RTX对眼部结节病疗效较好,可显著减少糖皮质激素的用量。Sharp等(2019年)的回顾性研究表明托珠单抗在治疗结节病方面有希望,但未来还需行大规模前瞻性研究验证。生物制剂起效迅速,是糖皮质激素或糖皮质激素联合免疫抑制剂不能控制病情时的替代方案,但其费用昂贵,存在过敏反应,目前尚未被广泛应用于临床,相信随着医药技术发展,这些不足将会被妥当解决。

4. 抗纤维化药物

高达20%的肺结节病患者会进展至肺纤维化阶段,是高病死率的重要因素,患者10年存活率为84%,75%的IV期结节病患者直接死因与呼吸道相关^[15]。目前主要通过抗纤维化药物延缓患者肺

纤维化的进展,以保留较好的肺功能和生活质量。尼达尼布和吡非尼酮是目前主要的抗肺纤维化药物,FDA已经批准其用于特发性肺纤维化的抗纤维化治疗,但目前尚无针对结节病的临床试验。虽然结节病与特发性肺纤维化的发病机制可能不同,但针对纤维化途径下游的药物可能对结节病也有益处。尼达尼布最近被证实可用于进展性纤维化型间质性肺疾病,虽然该队列中仅有3%的患者患有结节病^[16]。未来抗纤维化药物的应用可能是治疗纤维化型结节病的重要手段之一。

5. 神经激动剂

超过一半的结节病患者会出现疲劳症状,Baughman等(2007年)发现疲劳能较好地预测呼吸困难程度和6 min步行距离,目前结节病相关疲劳主要通过6~12周的肺康复计划和(或)吸气肌训练进行改善,同时也建议应用神经激动剂,如哌醋甲酯或阿莫达非尼进行治疗^[5]。Lower等(2008年)在随机交叉试验中发现,10例结节病患者接受哌醋甲酯治疗8周后,36%患者疲劳症状得到改善,与癌症化学治疗相关疲劳患者的改善情况相似。阿莫达非尼是一种中枢神经激动剂,Lower等(2013年)纳入15例结节病患者,经过8周治疗,阿莫达非尼组较安慰剂组疲劳改善程度明显。哌醋甲酯和阿莫达非尼的不良反应包括成瘾、失眠、焦虑和心动过速等。目前关于疲劳的研究样本量较小,对疲劳的评估过于主观,未来需在如何客观评估疲劳方面进行更深入的研究,同时也需要大样本量研究评估阿莫达非尼及哌醋甲酯对结节病相关性疲劳的疗效及安全性。

四、其他

1. 促肾上腺皮质激素注射液(RCI)

RCI是猪垂体的纯化产物,是促肾上腺皮质激素类似物和其他垂体肽的复杂混合物。一项对慢性肺结节病患者的多中心、单盲试验显示,RCI可有效减少糖皮质激素的用量,同时也能改善一氧化碳弥散量、生活质量评分等,推荐用法为每周2次,每次40~80单位,对于病情不严重的患者,推荐每周2次每次40单位,因为该频率和剂量患者的耐受程度更好,同时,该研究小组成员也达成共识,认为患者接受RCI治疗后应迅速降低糖皮质激素的用量^[17]。Chopra等(2019年)分析了302例结节病患者应用RCI后的情况,发现高达95%的患者糖皮质激素用量减少,73%患者的症

状有所改善。

2. 氯喹(chloroquine)和羟氯喹(hydroxychloroquine)

氯喹与羟氯喹调节免疫的作用在结节病治疗中起到了重要作用,可抑制细胞因子释放及抗原呈递细胞提呈抗原等。氯喹和羟氯喹单独应用或联合糖皮质激素治疗在皮肤结节病中的疗效显著,氯喹对肺结节病有轻微的益处,Baltzan等(1997年)对23例结节病患者的研究表明,在慢性结节病患者中,应用大剂量氯喹(750 mg/d)6个月能改善临床症状及胸部影像学表现,随后继续维持应用6个月以上的小剂量氯喹(250 mg/d)能显著延缓肺功能的下降且不良反应可被接受。Joubert等(2017年)发现服用羟氯喹和甲氨蝶呤可显著降低神经结节病患者的复发率,但抗疟药的不良反应较大,临床应用受到极大限制。未来仍需进行大样本、前瞻性、随机对照试验来探讨抗疟药物使用的有效性及安全性。

此外,Tavee等(2017年)的观察性研究显示,静脉注射免疫球蛋白(IVIG)和(或)与TNF- α 单抗联合治疗可使75%合并小纤维神经病的结节病患者受益,IVIG作用机制尚不明确,可能与调节免疫相关,仍需进一步研究证实IVIG在结节病患者中的作用。JAK抑制剂可能使结节病患者有所获益,但未进行大规模研究验证。

五、结 语

结节病患者虽然有较好的自限性,但其停用糖皮质激素后的复发率极高,针对结节病患者的治疗已达成初步共识,但仍有部分药物的安全性需要进一步探究^[2,5]。目前研究显示部分间质性肺病患者经治疗后病情仍持续进展,其中包括IV期结节病患者,抗纤维化药物可能对其有效,但安全性及耐受性仍需深入研究。综上,糖皮质激素和免疫调节药物的规范应用是结节病长期治疗的重点,同时也需要关注生物制剂及其他潜在药物对结节病患者的益处,未来的治疗策略需要行大样本的试验提供更多的证据支持。

参 考 文 献

- [1] Grunewald J, Grutters J C, Arkema E V, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 : 46.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组,中国医师协会

呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会.中国肺结节病诊断和治疗专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42 (9): 685-693.

- [3] Gupta R, Baughman R P. Advanced pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020, 41 (5): 700-715.
- [4] Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (5): 389-402.
- [5] Baughman Robert P, Dominique V, Peter K, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*, 2021, 58 (6): 2004079.
- [6] Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (11): 1336.
- [7] Broos C E, Poell L H C, Looman C W N, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*, 2018, 138 : S31-S37.
- [8] Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: a single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2019, 36 (3): 217-227.
- [9] Belizna C, Meroni P L, Shoenfeld Y, et al. In utero exposure to Azathioprine in autoimmune disease. Where do we stand? *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (9): 102525.
- [10] Papiris S, Stagaki E, Papadaki G, et al. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment in sarcoidosis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 58 : 101840.
- [11] Culver D A, Aryal S, Barney J, et al. Efavofitimid for the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 2023, 163 (4): 881-890.
- [12] Baughman R P, Niranjana V, Walker G, et al. Efavofitimid: a novel anti-inflammatory agent for sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2023, 40 (1): e2023011.
- [13] Adler B L, Wang C J, Bui T L, et al. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: a systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48 (6): 1093-1104.
- [14] Schimmelpennink M C, Vorselaars A D M, van Beek F T, et al. Efficacy and safety of infliximab biosimilar Inflectra[®] in severe sarcoidosis. *Respir Med*, 2018, 138S: S7-S13.
- [15] Obi O N, Saketkoo L A, Russell A M, et al. Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9 : 991783.
- [16] Flaherty K R, Wells A U, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 779-781.
- [17] Baughman R P, Sweiss N, Keijsers R, et al. Repository corticotropin for chronic pulmonary sarcoidosis. *Lung*, 2017, 195 (3): 313-322.

(收稿日期: 2022-12-31)

(本文编辑: 洪悦民)