

# 英夫利昔致药物性狼疮31例文献分析

吴恒\*, 马晓磊(蚌埠市第三人民医院药学部, 安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1928-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.15

**摘要** 目的:分析英夫利昔致药物性狼疮(DIL)的发生规律及特点,为安全用药提供参考。方法:以“英夫利昔”“狼疮”等为检索词,检索2002年1月—2016年6月中国学术期刊全文数据库(CJFD)、维普中文科技期刊数据库(VIP)及PubMed等数据库,对英夫利昔致DIL的相关文献进行分析。结果:共检索得到有效文献30篇,共计31例DIL患者。其中,男性8例(25.81%),女性23例(74.19%),年龄>50岁的中老年患者17例(54.84%);发生在5~24周有20例(64.51%);单独使用英夫利昔方案者16例(51.61%);主要临床表现为皮疹或光敏性肠炎(15例)、关节痛(16例,多发性关节炎及滑膜炎)和发热(12例),有5例患者同时出现上述3种症状;实验室检查主要表现为抗核抗体、双链DNA抗体及抗组蛋白抗体阳性;除1例患者继续用药外,其余30例DIL患者给予停药或甾体激素治疗,其中26例患者于停药或治疗后6个月之内症状消失,1例患者病情恶化。结论:英夫利昔致DIL的发生涉及患者年龄、性别、疾病种类、家庭史等多种因素,临床应加强用药监测,减少不良反应的发生。

**关键词** 英夫利昔;药物性狼疮;文献分析

## Literature Analysis of 31 Cases of Drug-induced Lupus Induced by Infliximab

WU Heng, MA Xiaolei (Dept. of Pharmacy, Bengbu Third People's Hospital, Anhui Bengbu 233000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the general patterns and characteristics of drug-induced lupus (DIL) induced by infliximab, and to provide reference for the safety of drug use. METHODS: Using “infiximab”, “lupus” as searching words, infliximab-induced DIL literatures included in CJFD, VIP and PubMed from Jan. 2002 to Jun. 2016 were retrieved and analyzed. RESULTS: Totally 30 effective literatures were retrieved, involving 31 DIL patients, there were 8 male cases (25.81%) and 23 female cases (74.19%); 17 patients aged more than 50 (54.84%). 20 cases occurred within 5-24 weeks (64.51%). 16 patients received infliximab alone (51.61%). Main clinical manifestations were skin rash or photosensitive enteritis (15 cases), joint pain (16 cases, multiple arthritis and synovitis) and fever (12 cases). 5 patients suffered from 3 above symptoms simultaneously. Laboratory examination mainly manifested as antinuclear antibody, double stranded DNA antibody and anti-histone antibody positive. Thirty patients with DIL received drug withdrawal or steroid hormones treatment, among which the symptoms of 26 patients disappeared after drug withdrawal or treatment within 6 months, and 1 patient deteriorated. CONCLUSIONS: DIL-induced by infliximab involve patients' age and gender, disease types, family history and other factors. Clinicians should be aware of rules and characteristics of DIL induced by infliximab, and tighten drug use monitoring to reduce ADR.

**KEYWORDS** Infliximab; Drug-induced lupus; Literature analysis

英夫利昔单抗是一种新型抗肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )生物试剂,于1999年11月10日作为第一个被批准治疗克罗恩病的药物在美国上市,并于2007年9月1日在我国批准上市<sup>[1]</sup>。它是一种嵌合的免疫球蛋白(Ig)G<sub>1</sub>单克隆抗体,由75%的人体恒定区和25%的鼠可变区组成,可与TNF- $\alpha$ 以可溶形式和跨膜形式高度结合,抑制其活性<sup>[2]</sup>。目前,英夫利昔在临床上广泛用于克罗恩病、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、斑块性银屑病等疾病的治疗。但偶有其导致的药物性狼疮(Drug induced lupus, DIL)的报道。本文以国内外个案报道为基础,探讨英夫利昔致DIL的发生规律和特点,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

检索2002年1月—2016年6月中国学术期刊全文

数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)和PubMed收录的英夫利昔致DIL个案报道文献,中文检索词为“英夫利昔/类克”和“狼疮”,英文检索词为“infiximab/remicade”、“lupus”和“case report”。文献发表范围覆盖国内外,语种为中文和英文。剔除资料不全和重复的报告。

### 1.2 方法

采用回顾性研究方法,从所得文献中提取文献发表时间及出处、患者的性别、年龄、所患疾病、治疗方案、用药剂量、DIL发生时间、临床表现、实验室检测结果及转归等有效信息,并进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索的总体情况

从CJFD、VIP、PubMed 3个数据库中共检索出英夫利昔致DIL相关文献112篇,共筛选出有效文献30篇,涉及31例患者。病例报告涉及15个国家,其中美国6例、土耳其4例、意大利5例、英国2例、法国2例、德国2例、葡萄牙1例、希腊1例、澳大利亚1例、加拿大1例、摩

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0552-2070275。  
E-mail: wuheng999111@163.com

洛哥1例、以色列2例、克罗地亚1例、瑞士1例、西班牙1例。英夫利昔致DIL第1篇英文病例报告由Favalli EG等<sup>[2]</sup>于2002年发表,此后DIL病例报告日益增多。30篇文献中无中文期刊,英文期刊有16种,主要有*Clin Exp Dermatol*(2篇)、*Clin Exp Rheumatol*(3篇)、*Clin Rheumatol*(3篇)、*Lupus*(3篇)、*Rheumatol Int*(3篇)、*Rheumatology*(2篇)等。

## 2.2 患者性别与年龄分布

31例DIL患者中,男性8例(25.81%),女性23例(74.19%),年龄>50岁的中老年患者17例(54.84%)。31例患者的性别与年龄分布见表1。

表1 31例患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age in 31 cases

年龄,岁	ADR例数			构成比,%
	男性	女性	合计	
0~20	1	2	3	9.68
21~40	1	1	2	6.45
41~50	3	6	9	29.03
51~60	1	8	9	29.03
>60	2	6	8	25.81
合计	8	23	31	100

## 2.3 患者原患疾病及家族史

31例DIL患者中,患者原患疾病为类风湿性关节炎12例、强直性脊柱炎7例、克罗恩病6例、银屑病4例、溃疡性结肠炎1例、巩膜炎伴系统性炎症1例。31例患者中有3例存在免疫系统疾病家族史。

## 2.4 发生DIL患者的治疗方案及用药剂量

31例DIL患者中,单独使用英夫利昔者16例,使用英夫利昔+强的松+甲氨蝶呤方案者5例。31例患者的治疗方案见表2。31例DIL患者中,有24例详细记录了英夫利昔的用药剂量,每次静脉输注5 mg/kg的有17例,每次静脉输注3 mg/kg的有7例,均为每0、2、6周给药1次,每8周1个循环,均在说明书规定范围内。

表2 31例患者的治疗方案

Tab 2 Therapeutic regimens of 31 cases

治疗方案	例数	构成比,%
英夫利昔	16	51.61
英夫利昔+强的松+甲氨蝶呤	5	16.13
英夫利昔+甲氨蝶呤	2	6.45
英夫利昔+强的松	1	3.23
英夫利昔+甲氨蝶呤+甲强龙	1	3.23
英夫利昔+非甾体抗炎药	2	6.45
英夫利昔+来氟米特	1	3.23
英夫利昔+美洛昔康+柳氮磺吡啶	1	3.23
英夫利昔+6-巯嘌呤+氨基水杨酸	1	3.23
英夫利昔+咪唑硫嘌呤+强的松+秋水仙碱+美沙拉嗪	1	3.23

## 2.5 英夫利昔致DIL发生时间

除1例无记录外,其余患者DIL的发生时间主要集中在治疗5~24周,共20例(64.51%),发生在治疗前4周的仅有1例(3.23%)。31例患者DIL发生时间分布见表3。

## 2.6 英夫利昔致DIL临床表现

英夫利昔致DIL主要临床表现为皮疹或光敏性肠

表3 31例患者DIL发生时间分布

Tab 3 Distribution of DIL occurrence time in 31 cases

发生时间,周	例数,例	构成比,%
1~4	1	3.23
5~12	11	35.48
13~24	9	29.03
25~48	6	19.35
>48	3	9.68
无记录	1	3.23

炎(15例)、关节痛(16例,多发性关节炎及滑膜炎)和发热(12例),有5例患者同时出现上述3种症状。除此之外亦有重要器官损伤,如心包/胸腔积液(7例)、心瓣炎或心内膜炎(2例)、深静脉血栓(1例)、自身免疫性肝炎(1例)和功能性阳痿(1例)等。

## 2.7 英夫利昔致DIL患者实验室检查

英夫利昔致DIL实验室检查主要表现在抗核抗体、双链DNA抗体和抗组蛋白抗体阳性。其中,治疗后抗核抗体由阴性转阳性或治疗前后皆阳性,治疗后增加的共有30例;治疗后双链DNA抗体由阴性转阳性的有22例,组蛋白抗体阳性的有8例。有3例出现了血液学异常现象,分别表现为白细胞增高、淋巴细胞减少、血小板增多和贫血。有7例出现C3/C4补体的减少。

## 2.8 英夫利昔致DIL处理及转归

31例DIL患者中,除1例患者要求继续用药之外,9例给予单纯停药处理,21例给予停药并使用甾体激素类药物。30例停药患者中,排除3例患者未记录症状消失时间之外,1个月之内症状消失的有15例,1~3个月症状消失的有6例,3~6个月症状消失的有5例,1例患者在停药并使用泼尼松治疗6周后病情恶化。

## 2.9 使用同类药物替代

31例患者中有5例患者更换为依那西普,1例更换为阿达木单抗,1例更换为托珠单抗后未再出现狼疮复发,另有1例更换为阿达木单抗1周后复发关节症状。

## 3 讨论

31例DIL患者中,男性8例,女性23例,年龄>50岁的中老年患者17例,提示年龄偏大的女性患者使用英夫利昔致DIL风险相对较高。Moullis G等<sup>[3]</sup>统计了法国药物警戒数据库记载的使用英夫利昔致DIL的患者,其中女性和男性分别为21例和4例,平均年龄(44.9±14.4)岁。Liggi M等<sup>[4]</sup>指出,由于人类白细胞DR抗原4、DR抗原2、DR抗原3、C4补体因子无等位基因,女性被确定为DIL的危险因素,女性与男性发病率比值为5:1。

31例DIL患者中,原患疾病最多的为类风湿性关节炎(12例),提示相对其他疾病,该症患者使用英夫利昔致DIL的风险可能相对较高。最新的西班牙生物组织机构报道,在140例使用抗TNF- $\alpha$ 药物导致狼疮样患者中,只有10例(7%)是强直性脊柱炎患者,101例(72%)是类风湿性关节炎患者<sup>[5]</sup>。本研究31例患者中,有3例存在免疫系统疾病家族史,提示医师在临床诊疗过程中需详细询问患者家族史,提高对此类人群发生DIL的重

视程度。

31例DIL患者中,单独使用英夫利昔方案者16例,占51.61%,提示与其他药物联用可能不是致病危险因素。由表3可知,31例DIL患者中,发生在治疗前4周的仅有1例(3.23%),主要集中在5~12周(11例,35.48%)和13~24周(9例,29.03%),>48周也仅有3例(9.68%),提示临床上要密切关注使用英夫利昔2个月到1年之间的患者的DIL反应。De Bandt M<sup>[6]</sup>等报道866例法国类风湿性关节炎患者使用英夫利昔致DIL发展周期平均为9个月(3~16月)。

英夫利昔致DIL主要临床表现一般为轻度症状,31例DIL患者中出现最多的临床表现依次为关节痛、皮疹和发热。Zella GC等<sup>[7]</sup>曾报道在DIL中关节痛的发生率超过了90%,可能是大部分患者的唯一主诉。在一项14例DIL患者的共同特点分析中,关节和皮肤症状分别排第2和第4位<sup>[8]</sup>。除此之外,亦有涉及重要器官如心包/胸腔积液、心瓣炎或心内膜炎、深静脉血栓、自身免疫性肝炎、功能性阳痿的报道。有文献报道,DIL患者实验室诊断普遍表现为抗核抗体(>99%)、双链DNA抗体(70%~90%)和抗组蛋白抗体(>57%)阳性<sup>[9]</sup>,而抗核抗体是由组蛋白抗体导致的,故大多数临床实践未对抗组蛋白抗体进行检查。31例DIL患者中抗核抗体、双链DNA抗体、抗组蛋白抗体阳性数分别为30、22、8例,血液学检查异常和补体减少的患者例数较少,对于DIL患者的诊断意义尚需进一步研究。

英夫利昔致DIL的机制仍不明确,主要考虑以下几个方面:(1)辅助性T细胞1(TH1)由于TNF- $\alpha$ 的抑制,促使了免疫系统辅助性T细胞(TH2)、白细胞介素-10和干扰素 $\alpha$ 的产生。这个变化在细胞因子的平衡中将诱导一个连锁反应,导致自身抗体和狼疮的产生<sup>[9]</sup>。(2)正常细胞毒性T淋巴细胞是依靠Fas/Fas配体(诱导编程性死亡的细胞表面分子)的相互作用从而抑制B细胞的自身反应性。抗TNF- $\alpha$ 药物通过提供Fas/Fas配体的表达抑制 $\gamma$ 干扰素,作为细胞毒性T淋巴细胞激活剂的 $\gamma$ 干扰素受抑制,最终导致B细胞自身反应性的向上调节,表现出DIL的体液免疫<sup>[10-11]</sup>。(3)TNF- $\alpha$ 的抑制能够干扰细胞凋亡、影响核碎片的清除、释放核小体自身抗原,促使双链DNA抗体和其他核抗原抗体的产生<sup>[9,12]</sup>。TNF- $\alpha$ 诱导成熟的细胞毒性T细胞的凋亡是终止T细胞驱动响应的一个重要机制,抗TNF- $\alpha$ 治疗可以干扰这个过程,促使抗核抗体形成。

对31例DIL患者治疗分析中可以看出,除1例患者病情恶化之外,其余30例患者在停药并给予激素治疗后病情逐渐好转,1个月内症状消失的有15例,提示英夫利昔致DIL疾病转归较好。

由于抗TNF- $\alpha$ 药物疗效显著,更被证实是治疗强直性脊柱炎唯一有效药物等原因,当使用英夫利昔出现DIL后更换其他抗TNF- $\alpha$ 药物是否能避免DIL发生成为重要的临床用药依据。31例患者中有5例更换为依那西普、1例更换为阿达木单抗、1例更换为托珠单抗后未

再出现狼疮复发,另有1例更换为阿达木单抗1周后复发关节症状。Santiago T等<sup>[13]</sup>报道15例使用英夫利昔致DIL患者中有14例在更换了抗TNF- $\alpha$ 治疗后没有再次出现DIL症状,因此笔者推测这种不良反应是药物的特性而不是一类药物的通性。

综上所述,英夫利昔致DIL的发生涉及患者年龄、性别、疾病种类、家族史、用药时间、临床表现、实验室诊断及疾病转归等多种因素,提示临床使用中应对易患病人群密切监测,减少不良反应的发生。对于英夫利昔致DIL的发生机制目前尚不明确,有待在今后的研究中进一步探索。

## 参考文献

- [1] 林静静,叶晓兰,许巧巧,等.注射用英夫利昔单抗的临床疗效及安全性[J].中国药房,2013,24(38):3619-3621.
- [2] Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, et al. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis[J]. *Lupus*, 2002, 11(11):753-755.
- [3] Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, et al. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2014, 53(10):1864-1871.
- [4] Liggi M, Gilli A, Lai MA, et al. A lupus-like syndrome induced by infliximab treatment[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(10):685-687.
- [5] Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword?[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(3):188-193.
- [6] De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(3):R545-R551.
- [7] Zella GC, Weinblatt ME, Winter HS. Drug-induced lupus associated with infliximab and adalimumab in an adolescent with Crohn disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(3):355-358.
- [8] Dang LJ, Lubel JS, Gunatheesan S, et al. Drug-induced lupus and autoimmune hepatitis secondary to infliximab for psoriasis[J]. *Australas J Dermatol*, 2014, 55(1):75-79.
- [9] Cemil BC, Atas H, Canpolat F, et al. Infliximab-induced discoid lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2013, 22(5):515-518.
- [10] Mounach A, Ghazi M, Nouijai A, et al. Drug-induced lupus-like syndrome in ankylosing spondylitis treated with infliximab[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(6):1116-1118.
- [11] Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  induced systemic lupus erythematosus[J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6(1):315-319.
- [12] Benucci M, Li Gobbi F, Fossi F, et al. Drug-induced lupus after treatment with infliximab in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2005, 11(1):47-49.

# 727例银杏达莫注射液不良反应报告分析

李虹霞<sup>1\*</sup>,徐美玲<sup>2#</sup>,马开兰<sup>3</sup>,王科<sup>4</sup>(1.重庆市急救医疗中心保健科,重庆 400014;2.重庆市急救医疗中心药剂科,重庆 400014;3.重庆市急救医疗中心创伤科,重庆 400014;4.重庆市急救医疗中心重症监护病房,重庆 400014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1931-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.16

**摘要** 目的:了解银杏达莫注射液不良反应(ADR)发生的特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:以“银杏达莫注射液”“不良反应”为主题词,检索中国学术期刊全文数据库2005年1月1日—2016年6月28日刊载的期刊文献,对患者性别、年龄、原患疾病、过敏史、用药情况、ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现等进行统计、分析。结果:检索得到有效文献14篇,共计727例患者。其中,女性多于男性(57.63% vs.42.37%),年龄多在50岁以上,原患疾病以血栓栓塞性疾病、冠心病为主;ADR多在用药30 min内发生(268例,36.86%);累及器官/系统以神经系统(254例,28.60%)、皮肤及其附件(228例,25.68%)和消化系统(187例,21.06%)为主,严重者有致过敏性休克;新的严重的ADR 18例(2.48%);所有ADR均好转,无死亡病例。结论:临床应严格掌握银杏达莫注射液的适应证,辨证施治、合理用药,对用药过程严密观察,警惕ADR的发生。

**关键词** 银杏达莫注射液;药品不良反应;文献分析

## Analysis of 727 ADR Reports of Tinkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection

LI Hongxia<sup>1</sup>, XU Meiling<sup>2</sup>, MA Kailan<sup>3</sup>, WANG Ke<sup>4</sup>(1. Dept. of Health Care, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 3. Dept. of Traumatology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 4. ICU, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general rule of ADR induced by Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: Using “Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection” “ADR” as subject, the journal articles were retrieved from CJFD during Jan. 1st, 2005-Jun. 28th, 2016, and then analyzed statistically in respects of gender, age, primary disease, allergic disease, drug use, occurrence time of ADR, organs/systems involved and clinical manifestations. RESULTS: A total of 14 valid articles had been collected, involving 727 patients in total. Meanwhile, female was more than male (57.63% vs. 42.37%) and most of them aged more than 50 years; primary diseases were mainly thromboembolic disease and coronary heart disease; most of ADR happened within 30 min after medication (268 cases, 36.86%). Organs/systems involved in ADR were mainly nervous system (254 cases, 28.60%), followed by skin and its appendants (228 cases, 25.68%), digestive system (187 cases, 21.06%); severe ADR could cause anaphylactic shock. There were 18 cases of new severe ADR (2.48%); all ADR cases were recovered, and no death occurred. CONCLUSIONS: It is suggested to strictly control indications, differential diagnosis and treatment, rational drug use, close monitoring through the whole process, maintain a high level of awareness to ADR.

**KEYWORDS** Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection; ADR; Literature analysis

银杏达莫注射液是由银杏叶提取物和双嘧达莫组成的复方制剂,每10 mL含银杏总黄酮9.0~11.0 mg、双嘧达莫3.4~4.4 mg,具有扩张脑血管、冠脉血管,改善脑缺血症状,抑制血小板聚集和改善记忆功能等药理作用,临床上主要用于冠心病和血栓栓塞性疾病的治疗<sup>[1]</sup>。随着银杏达莫注射液临床使用的增多,其药品不良反应(Ad-

verse drug reaction, ADR)也随之增加。本文通过对银杏达莫注射液ADR有关文献进行统计、分析,探讨其临床特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“银杏达莫注射液”“不良反应”为主题词,对中国

[13] Santiago T, Santiago MG, Rovisco J, et al. A case of inflix-

\* 主管护师。研究方向:重症监护。电话:023-63692032。E-mail: 357087905@qq.com

# 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-63692230。E-mail: 539858387@qq.com

imab-induced lupus in a patient with ankylosing spondylitis: is it safe switch to another anti-TNF- $\alpha$  agent? [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(12): 1819-1822.

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2017-02-14)

(编辑:晏妮)