【临床经验】

泰它西普治疗难治性类风湿关节炎 1 例及文献回顾

秦 蕾[1]，徐 婕[2*]
（1. 山东省第二人民医院风湿免疫科，山东济南 250022；2. 山东第一医科大学附属省立医院健康管理中心，山东济南 250021）

摘要：回顾性分析 1 例难治性类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）患者临床资料。患者 35 岁，多关节疼痛 5 年余，类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、抗环瓜氨酸肽抗体阳性，病程中接受托法替布、阿达木单抗等抗风湿、抗炎及调节免疫等药物治疗，但效果欠佳。医生最后选用新获批的 RA 用药泰它西普，患者疾病活动度评分、RF 水平明显下降，得到临床缓解。该病例提示新型全人融合蛋白泰它西普作为一种新获批的 RA 治疗用药，效果较佳，值得临床进一步推广应用。

关键词：泰它西普；类风湿关节炎；生物制剂
中图分类号：R593.22 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）12-1300-003
引用：秦蕾, 徐婕. 泰它西普治疗难治性类风湿关节炎1例及文献回顾[J]. 世界临床药物, 2024, 45（12）: 1300-1302. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.014

Treatment of refractory rheumatoid arthritis with telitacicept: a case report and literature review

QIN Lei[1], XU Jie[2*]
（*1. Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Second People's Hospital, Jinan 250022, Shandong Province, China; 2. Health Management Center, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*）

Key words: telitacicept; rheumatoid arthritis; biological agent

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病（autoimmune disease，AD）[1]，基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成，并逐渐出现关节软骨和骨破坏，最终导致关节畸形和功能丧失。我国 RA 患者数量较多，且其 3 年内致残率高达 70%[1]。近年来，由于肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）抑制剂及靶向药物的广泛应用，RA 预后得到极大改善，但部分患者反馈较差甚至无效。因此，积极寻找 RA 针对性的新型生物制剂仍具有重要临床意义。2024 年 7 月，泰它西普于国内获批用于 RA 的治疗，对于系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、干燥综合征（Sjogren's syndrome，SS）等疗效较佳[2—5]。现对我院 1 例难治性 RA 患者的诊治过程进行回顾，并结合相关文献进行分析，旨在为泰它西普的应用提供一定参考。

1 病历资料

患者，男，35 岁，因无明显诱因出现双手指各关节、双踝关节疼痛，2019 年 4 月入外院门诊治疗，确诊 RA，予口服甲氨蝶呤等药物治疗。2023 年 6 月 8 日，患者关节肿痛加重，再次入外院诊治。化验结果为：类风湿因子（rheumatoid factor，RF）349 IU/m1，血清抗环瓜氨酸肽抗体 97.7 U/m1，红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）34 mm/h，C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）9.43 mg/L，乙肝结核阴性。临床排除肿瘤，予甲泼

收稿日期：2024-10-28
作者简介：秦蕾，硕士研究生，主治医师，研究方向：风湿免疫相关疾病。
通信作者：徐婕，主管护师，研究方向：慢性病健康管理。

尼龙、甲氨蝶呤口服，抽取关节腔积液，并加用枸橼酸托法替布、阿达木单抗等，病情好转后出院。出院后未规律用药，关节肿痛反复。

2024 年 5 月 10 日，患者因右膝关节再次肿痛，入山东第一医科大学附属省立医院（下简称“我院”）接受治疗。入院查体：双手指关节、右膝关节及双踝关节肿胀，压痛明显。化验结果为：RF 197 IU/ml，ESR 28 mm/h，CRP 水平未见明显异常；疾病活动度评分（disease activity score，DAS）28 为 5.45 分（高度活动）。予地塞米松磷酸钠注射液、锝［^{99}Tc］亚甲基二膦酸盐注射液、白芍总苷、艾拉莫德及甲氨蝶呤等治疗。2024 年 5 月 17 日，病情好转后出院。出院后规律用药，包括醋酸泼尼松、甲氨蝶呤艾拉莫德及白芍总苷，期间患者关节肿痛一直未缓解，于门诊复诊，前后加用依那西普、巴瑞替尼治疗，6 周后患者仍有多关节肿痛。2024 年 8 月 17 日，患者因“多关节疼痛 5 年余，加重 1 年余”再次入我院治疗。患者既往有高血压病史，否认其他慢性病病史。评估 DAS28 评分为 6.31 分，即高度活动。入院化验结果为：ESR 87 mm/h，CRP 18.26 mg/L，RF 577 IU/ml；血常规、肝肾功、乙肝五项、结核杆菌 T 细胞测定结果均未见明显异常。

2 诊疗过程

患者入院后，予地塞米松、锝［^{99}Tc］亚甲基二膦酸盐注射液抗炎，柳氮磺胺吡啶、艾拉莫德调节免疫。医生鉴于患者应用 TNF 抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂效果欠佳，换用新获批的 RA 用药泰它西普 160 mg 皮下注射，一周 1 次。治疗后，患者右膝关节肿痛减轻，双踝关节、双手指关节肿痛消失。2024 年 8 月 23 日，患者病情好转出院。出院后规律用药，包括醋酸泼尼松、柳氮磺胺吡啶、艾拉莫德抗炎、调节免疫，泰它西普皮下注射 160 mg，来院门诊治疗，一周 1 次。2024 年 9 月 26 日，门诊复查 ESR 24 mm/h，CRP 1.64 mg/L，RF 114 IU/ml，无明显关节疼痛，炎症指标明显下降，DAS28 评分为 2.34 分，即临床缓解。2024 年 10 月 17 日，门诊复查 ESR 16 mm/h，CRP 2.69 mg/L，RF 30.7 IU/ml，无明显关节肿痛，DAS28 评分为 1.94 分，即临床缓解。继续规律随访中。

3 讨论

本病例为 35 岁男性患者，曾接受甲氨蝶呤联合枸橼酸托法替布、甲泼尼龙联合阿达木单抗、依那西普、巴瑞替尼等药物治疗，但效果欠佳，反复出现 RA 疾病活动，常规治疗及其他生物药物对其均无效，最后考虑应用柳氮磺胺吡啶、艾拉莫德基础上加用新获批的 RA 用药泰它西普，用药后患者 RF 水平、DAS28 评分明显降低，获得临床缓解，效果明显。

RA 治疗的关键策略为早诊断、早治疗及达标治疗[6]。改善病情抗风湿药（disease-modifying antirheumatic drugs，DMARDs）可有效控制或延缓 RA 疾病进展，其包括传统合成 DMARDs、靶向合成 DMARDs、生物 DMARDs 及生物类似药 DMARDs 这四大类。

对于初次接受治疗的 RA 患者，DMARDs 的使用应尽早启动。传统合成 DMARDs 是 RA 治疗一线用药，治疗 3 个月疾病活动度改善小于 50% 或 6 个月未达临床缓解者，可在原有单药治疗基础上联合另一种或两种传统合成 DMARDs；对合并预后不良因素或糖皮质激素减停失败者，应尽早联用生物 DMARDs 或靶向药物[6]。若生物 DMARDs 或靶向药物效果不佳，应及时更换不同作用靶点的药物，包括 TNF-α 抑制剂、白介素 -6 受体拮抗剂、T 细胞共刺激信号调节剂、抗白细胞分化抗原 20 单抗及酪氨酸蛋白激酶抑制剂（如托法替布、巴瑞替尼）。若前述 DMARDs 与靶向药物效果均不佳，则泰他西普是一个不错的选择。

2016 年，Chen 等[7]研究中，RA 患者每周接受泰它西普治疗，3 个月后呈中度至良好反应。2023 年，美国风湿病协会（American College of Rheumatology，ACR）报道，在泰它西普治疗 RA 的Ⅲ期临床研究中，泰它西普 160 mg 组在第 24 周达 ACR20 反应效果、安全性佳，为泰它西普用于 RA 治疗的剂量选择提供重要信息。TA 于 2024 年

于我国获批用于RA治疗，属于我国自主研发的新型生物制剂，是一种结合BAFF和APRIL的新型全人融合蛋白，在有效减少B细胞介导的自身免疫反应方面发挥关键作用，目前已被用于多种AD的治疗[8]。B细胞活化因子（B cell activating factor，BAFF）和增殖诱导配体（A proliferation-inducing ligand，APRIL）是维持B细胞库和体液免疫的必需要素[9—10]。研究显示，B细胞亚群在RA发病中的作用机制主要包括产生异常自身抗体、异常激活T细胞、细胞因子异常释放和异位淋巴细胞新生[11—12]；双阴记忆B细胞（memory B cell，MBC）水平在RA患者中亦可显著升高[13]；患者外周血中的双阴MBC水平升高、转换前MBC降低及自身抗体高水平可能均与RA的骨侵蚀密切相关，是RA致残机制之一[14]。

既往研究中，对于接受常规治疗后仍有高度活动性的SLE[2]、免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）A肾病（immunoglobulin A nephropathy，IgAN）[3]、SS[4]患者，加用泰它西普后效果均良好。此外，2例原发性SS（Primary Sjogren's syndrome，pSS）患者短期注射泰它西普后（每周皮下注射80、160、240 mg，观察终点为48周），IgG水平下降，且无不良反应发生，提示短期、小剂量注射泰它西普，进行早期干预，对pSS患者预后意义重大[5]。目前，泰他西普的AD适应证正逐步扩展，对于泰它西普治疗IgAN、重症肌无力、视神经脊髓炎和RA的更多临床研究正在计划或进行中。

综上所述，结合本病例分析，对于RA、SLE、SS等AD患者，当对既往基础治疗药物反馈不佳时，在排除乙肝、结核的急慢性感染等禁忌证前提下，泰他西普是一个良好的选择。然而，目前相关研究数据偏少，尤其在RA方面，期待未来开展更多研究，为临床应用泰他西普提供更坚实的基础。

参考文献：

[1] Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2023, 402(10416): 2019-2033.

[2] Fan Y, Gao D, Zhang Z. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Drugs Today (Barc), 2022, 58(1): 23-32.

[3] Lv J, Liu L, Hao C, *et al*. Randomized phase 2 trial of telitacicept in patients with IgA nephropathy with persistent proteinuria[J]. Kidney Int Rep, 2022, 8(3): 499-506.

[4] Xu D, Fang J, Zhang S, *et al*. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(3): 698-705.

[5] 周雪梅, 梁宏达. 泰它西普治疗 pSS 高免疫球蛋白血症2例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16742-16747.

[6] 耿研, 谢希, 王昱, 等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.

[7] Chen X, Zhao Q, Hou Y, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, short term efficacy and safety of RCT-18, a novel BLyS/APRIL fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(1): 41-52.

[8] Dhillon S. Telitacicept: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(14): 1671-1675.

[9] 秦蕾, 吕凤艺, 王晓庆. 泰它西普治疗自身免疫性疾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(1): 5-10.

[10] Shi F, Xue R, Zhou X, *et al*. Telitacicept as a BLyS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(6): 666-673.

[11] Moura RA, Fonseca JE. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 7: 607725.

[12] Moura RA, Graca L, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43(3): 281-291.

[13] Mahmood Z, Muhammad K, Schmalzing M, *et al*. CD27-IgD- memory B cells are modulated by *in vivo* interleukin-6 receptor (IL-6R) blockade in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 61.

[14] 朱丽, 胡楠, 王静, 等. 类风湿关节炎外周血中记忆B细胞比例与骨侵蚀的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27(3): 151-157.

（编辑：虞 瑛）