

阿那白滞素治疗1例难治性成人斯蒂尔病及文献复习[△]

严钰敏^{1,2*}, 刘洁^{1,3}, 张霞⁴, 钟雪^{1#} (1. 北京大学人民医院药学部, 北京 100044; 2. 中山市人民医院临床药学科, 广东中山 528400; 3. 济宁医学院附属医院临床药学科, 山东济宁 272000; 4. 北京大学人民医院风湿免疫科, 北京 100044)

中图分类号 R593.2; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)19-2442-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.15



摘要 **目的** 探讨白细胞介素1(IL-1)受体拮抗剂阿那白滞素治疗难治性成人斯蒂尔病(AOSD)的疗效与安全性,为该药治疗AOSD提供更多的真实世界证据和实践经验。**方法** 回顾性分析1例AOSD合并皮肌炎患者应用阿那白滞素的诊疗过程;在中国知网、PubMed、Medline等中英文数据库中系统检索阿那白滞素治疗AOSD的相关文献,对其疗效与安全性进行文献复习。**结果** 本例患者经多种传统药物治疗效果不佳,考虑为AOSD合并皮肌炎。入院改用阿那白滞素联合糖皮质激素治疗数天后,患者临床症状及炎症指标显著改善,未发生严重不良反应。药师为其设计专门的药学监护路径并在出院后定期随访。出院后患者规律用药,病情维持缓解;期间出现过一次注射部位红肿并自行缓解,无其他明显不适。文献复习显示,阿那白滞素可使AOSD患者具有较高的反应率和缓解率,可显著减少糖皮质激素用量;不良事件以注射部位反应为主,总体感染风险较低,安全性良好;但疗程差异较大,目前尚无统一方案。**结论** 阿那白滞素是治疗AOSD的高效且安全的生物制剂,可快速诱导并维持病情缓解。对于AOSD患者,临床可考虑选用IL-1拮抗剂以减少糖皮质激素依赖,同时应加强长期用药监测。

关键词 阿那白滞素;成人斯蒂尔病;皮肌炎;白细胞介素1受体拮抗剂

A case report and literature review on anakinra in the treatment of refractory adult onset Still's disease

YAN Yumin^{1,2}, LIU Jie^{1,3}, ZHANG Xia⁴, ZHONG Xue¹ (1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Zhongshan People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528400, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacy, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Shandong Jining 272000, China; 4. Dept. of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the efficacy and safety of the interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist anakinra in the treatment of refractory adult onset Still's disease (AOSD), and provide more real-world evidence and practical experience for the treatment of AOSD with this drug. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on the diagnosis and treatment process of a patient with AOSD complicated with dermatomyositis who received anakinra; systematically searched for relevant literature on the treatment of AOSD with anakinra in Chinese and English databases such as CNKI, PubMed, Medline, etc., and conduct literature review on its efficacy and safety. **RESULTS** The patient in this case had poor treatment with multiple traditional drugs and was considered to have AOSD combined with dermatomyositis. After being admitted to the hospital and treated with a combination therapy of anakinra and glucocorticoids for several days, the patient's clinical symptoms and inflammatory indicators significantly improved, and no serious adverse drug reactions occurred. Pharmacists designed specialized pharmaceutical monitoring pathways and conduct regular follow-up after discharge. After discharge, the patient took medication regularly, and the condition was maintained and relieved; during this period, there was redness and swelling at the injection site which resolved on its own without any other obvious discomfort. Literature review showed that anakinra could increase the response rate and remission rate of AOSD patients, and significantly reduce the dosage of glucocorticoids; adverse events were mainly injection site reactions, with a low overall risk of infection and good safety; however, there was a significant difference in the treatment course, and there was currently no unified plan. **CONCLUSIONS** Anakinra is an efficient and safe biological agent for treating AOSD, which can rapidly induce and maintain disease remission. For AOSD patients, clinical consideration may be given to using IL-1 antagonists to reduce glucocorticoid dependence, while strengthening long-term medication monitoring.

△ 基金项目 北京大学人民医院研究与发展基金项目 (No. RDM2023-18)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 1012712237@qq.com

通信作者 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: bhdzhangxue@126.com

KEYWORDS anakinra; adult onset Still's disease; dermatomyositis; interleukin-1 receptor antagonists

成人斯蒂尔病,又称成人 Still 病(adult onset Still's disease, AOSD),是一种罕见的、原因不明的炎症性自身免疫性疾病,好发于16~35岁人群,男女发病率接近,以高热、皮疹、关节痛/炎、多系统受累为主要临床表现,严重者可出现肝脓肿、感染、巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)等危及生命的并发症,具有难治和死亡率高的特点^[1-2]。目前,AOSD的治疗方案主要包括糖皮质激素、传统合成改善病情抗风湿药物(conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs)以及生物制剂。对于难治性 AOSD 患者,国内临床主要采用白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)拮抗剂、肿瘤坏死因子 α 拮抗剂等生物制剂以及小分子靶向药物治疗,但仍存在疗效不佳的情况^[1]。研究表明,IL-1作为一种由炎症刺激诱导产生的强效促炎介质,在 AOSD 的发病机制中具有关键作用^[3]。2024 年国外指南推荐,IL-1 拮抗剂可作为 AOSD 的一线用药^[4],而阿那白滞素是目前国内唯一获批上市的 IL-1 受体拮抗剂。目前,关于阿那白滞素治疗 AOSD 的国内用药经验仍较有限,临床对其疗效、安全性及用药监护要点的认识尚不充分。本文主要对北京大学人民医院(以下简称“我院”)1例 AOSD 患者采用阿那白滞素治疗的案例进行报道,并对阿那白滞素治疗 AOSD 的有效性和安全性进行文献复习,旨在为该药治疗 AOSD 提供更多的真实世界证据和实践经验。本案例报道已获得我院伦理委员会批准(伦理批号:2025PHB321-001)。

1 阿那白滞素治疗 AOSD 的病例报告

1.1 病例资料

女性患者,34岁,2021年因“以暗红色斑丘疹伴瘙痒起病,累及颈部、背部、腹部、颜面侧部等,后出现双眼睑风团样皮疹”先后于多家医院就诊,外院相关检查示肌酸激酶正常,乳酸脱氢酶、免疫球蛋白E、铁蛋白升高,抗核抗体阳性,肌炎抗体谱阴性,无肌痛、肌无力;肌电图检查示肌源性损害;皮肤活检示真皮中小血管周围少量淋巴细胞浸润;肌肉活检示肌束周膜炎;正电子发射型计算机断层成像及骨髓穿刺检查均未见肿瘤。临床考虑皮肌炎,先后给予糖皮质激素联合巴瑞替尼、托珠单抗治疗后皮疹症状好转,糖皮质激素规律减量。2024年末,患者背部和四肢再次出现淡红色点片状皮疹,随后出现发热伴双上肢肌肉酸痛和多关节疼痛,无明显肌无力;热退后相应症状减轻,但反复发热。外院检查示白细胞计数(white blood cell count, WBC)、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转移酶、铁蛋白明显升高,考虑合并 AOSD;骨髓穿刺示骨髓增生活跃,粒系增生,未见克隆性造血异常;基因筛查未见异常。该患者先后使用糖皮质激素联合环孢素、巴瑞替尼、乌帕替尼、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、托珠单抗、阿达木单抗治疗,但疗效欠佳;此外,其糖皮质激素减量困难,仍反复发热,并伴有关节痛、肌痛、咽痛,炎症指标未见明显降低。

1.2 鉴别诊断与治疗经过

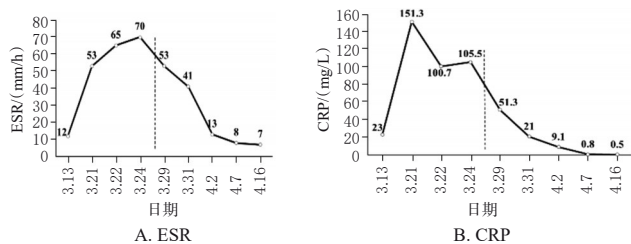
为求进一步治疗,患者于2025年3月21日转入我院治疗。入院检查示 WBC、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、铁蛋白均升高。患者前期的皮疹表现为暗红色斑丘疹和双上眼睑风团样皮疹伴瘙痒,其皮肤/肌肉活检结果符合皮肌炎的病理表现;后期表现为淡红色点片状皮疹,不同于皮肌炎的皮疹表现,并出现发热伴双上肢肌肉酸痛、炎症指标升高等,更倾向于 AOSD 的临床表现。AOSD 的皮疹通常表现为一过性、无瘙痒的鲑鱼粉色斑丘疹,于发热时伴随出现,退热后可消退。但有报道称,AOSD 患者可出现一种非典型的持久性瘙痒性皮疹,表现为剧烈瘙痒的鞭管状红斑,可伴“同形反应”(Koebner 现象),主要分布于背部和胸部^[5]。这种皮疹在退热后仍持续存在,其特殊皮损表现为持续性瘙痒的皮肌炎样皮疹,如 V 形红斑、披肩征等,与皮肌炎特征性皮疹相似^[6]。皮肌炎是一种特发性炎性肌病,典型的临床表现为对称性肌无力,有特征性皮肤表现,如 V 形红斑、披肩征、向阳征、Gottron 征、Heliotrope 征等^[7],因此需将 AOSD 与皮肌炎相鉴别。结合患者不同阶段的临床表现和检查结果,该患者最终被诊断为 AOSD 合并皮肌炎。

患者入住我院后,临床医生予其甲泼尼龙片联合吗替麦考酚酯胶囊治疗1周,效果欠佳。考虑前期多种治疗方案效果不佳,临床医生于2025年3月27日加用阿那白滞素(100 mg/d,每日1次,皮下注射)联合糖皮质激素治疗。

1.3 转归与药学监护

目前,阿那白滞素在国内的用药经验较少。为此,临床药师查阅文献,协助临床医生评估阿那白滞素治疗 AOSD 的有效性和安全性,并根据 AOSD 的疾病特征和阿那白滞素的药学特性设计专门的药学监护路径(限于篇幅,药学监护路径可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图1)。根据药学监护路径,对患者进行全程监护,具体如下。(1)用药前评估:临床药师记录患者铁蛋白、CRP、ESR、WBC 等指标的检查结果,建立炎症指标基线以便后续的疗效观察;排查乙型肝炎、结核等活动性感染,询问疫苗接种史,完成安全性评估。结果显示,该例患者肝肾功能正常,无妊娠、哺乳计划,可安全使用阿那白滞素。(2)药物治疗评估:临床药师每天观察患者是否出现注射部位反应、过敏反应等不良反应;复查病毒、结核等病原学检查结果,警惕感染可能;监测肝肾功能、血常规等是否有异常;密切监测 CRP、ESR 等炎症指标。治疗1~2 d后,患者肌痛、肌无力症状较前好转,炎症指标明显下降(图1),且未发生明显不良反应,于2025年4月1日带药出院。(3)用药教育:临床药师仔细告知患者及其家属阿那白滞素的保存条件及注射方法,按药品说明书的用法用量使用(100 mg/d,每日1次,皮下注射);嘱自行用药期间需观察用药后是否

有注射部位反应、可疑感染等情况,有任何可疑不适应及时就医;嘱患者用药初期每月复查血常规等,以评估疗效及安全性。临床药师定期进行电话随访,得知该患者自开始用药后15 d左右出现了注射部位红肿(3~4 d后自行缓解),无其他明显不适。



注:虚线为用药时间。

图1 阿那白滞素治疗 AOSD 患者前后的 ESR、CRP 水平变化

2 阿那白滞素治疗 AOSD 的文献复习

2.1 文献检索

以“成人斯蒂尔病”“成人 Still 病”“AOSD”“阿那白滞素”为中文关键词,检索中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库;以“adult onset Still’s disease”“AOSD”“anakinra”为英文关键词,检索 PubMed、Medline、Web of Science 数据库。检索时限为建库起至 2025 年 5 月 1 日。未对文献语言和类型进行限制。文献的纳入标准为:(1)国内外公开发表的研究文献,研究类型包括随机对照试验、回顾性研究、病例报告及系统评价;(2)研究对象符合 AOSD 的 Yamaguchi 标准和(或)Fautrel 标准^[4];(3)治疗方案包含阿那白滞素;(4)研究需提供完整的诊疗过程记录、规范的随访数据及明确的预后评估指标。文献的排除标准为:(1)重复发表的文献(保留数据最完整者);(2)非临床研究(如动物实验、体外研究等)的文献;(3)缺乏关键临床数据(如治疗方案细节、随访结果或预后指标)的文献。根据纳排标准共筛选出阿那白滞素治疗 AOSD 的文献 30 篇^[8-37]。结果见表 1 (限于篇幅,完整表可扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附表 1)。

2.2 阿那白滞素治疗 AOSD 的有效性

2.2.1 治疗 AOSD 的反应率和缓解率

IL-1 是一种介导多种细胞反应的关键促炎性细胞因子,阿那白滞素通过竞争性抑制 IL-1 与其 I 型受体结合来中和 IL-1 α 、IL-1 β 的生物学活性,进而发挥抗炎作用。一项系统评价纳入了 15 项研究共 444 例患者,分析结果显示,随访 3~12 个月后,患者反应率为 50%~100%^[30];另一项系统评价纳入了 8 项研究共 134 例患者,分析结果显示,患者的总缓解率和完全缓解率分别为 81.66% 和 66.75%^[18]。一项回顾性研究纳入了 234 例 AOSD 患者,结果显示,12 例患者经阿那白滞素治疗后达到完全缓解,14 例达到部分缓解,其中 5 例因完全缓解而停用阿那白滞素;该研究还显示,使用阿那白滞素治疗可使合并贫血和 WBC、CRP、ESR 升高的患者比例

表 1 阿那白滞素治疗 AOSD 的相关文献汇总

第一作者及发表年份	阿那白滞素相关不良事件	治疗结局
Fitzgerald 2005 ^[8]	1 例病毒性肺炎、特发性肺动脉高压、带状疱疹	4 例临床持续缓解;1 例停用糖皮质激素
Kalliolias 2007 ^[9]	4 例注射部位红斑	4 例临床持续缓解;3 例停用糖皮质激素
Kötter 2007 ^[10]	1 例注射部位红斑	4 例临床持续缓解;1 例停用糖皮质激素
Lequerré 2008 ^[11]	2 例严重皮肤反应停用;5 例注射部位疼痛;2 例感染	9 例完全缓解,2 例部分缓解;2 例停用糖皮质激素
Naumann 2010 ^[12]	未说明	8 例临床持续缓解
Laskari 2011 ^[13]	3 例严重荨麻疹停用;5 例注射部位局部过敏反应;7 例感染(其中 1 例严重支气管炎)	18 例完全缓解,6 例可停用;7 例部分缓解;7 例减量后持续缓解;12 例停用糖皮质激素
Riera 2011 ^[14]	未说明	5 例缓解
Nordström 2012 ^[15]	12 例注射部位反应;1 例出现疾病进展	6 例临床持续缓解;3 例停用糖皮质激素
Giampietro 2013 ^[16]	2 例注射部位瘙痒性皮疹停用	12 例完全缓解,3 例可停用;4 例部分缓解;2 例减量后持续缓解
Iliou 2013 ^[17]	未说明	10 例临床持续缓解
Hong 2014 ^[18]	不良事件的总发生率为 9.54%,其中皮疹的发生率为 8.56%	总缓解率为 81.66%,完全缓解率为 66.75%;停用糖皮质激素患者所占比例为 36.9%。糖皮质激素剂量平均减少 21.19 g/d
Maria 2014 ^[19]	未说明	4 例完全缓解;1 例部分缓解
Gerfaud-valentin 2014 ^[20]	6 例均未出现不良事件	5 例达缓解
Cavalli 2015 ^[21]	2 例带状疱疹;2 例注射部位反应	14 例完全缓解,2 例可停用,7 例停用糖皮质激素;2 例部分缓解
Ortiz-sanjuán 2015 ^[22]	2 例出现严重皮肤反应停用;6 例注射部位皮肤反应;5 例感染(其中 2 例严重感染停用);3 例 WBC 减少;1 例肌酸激酶升高停用	1 例持续缓解停用;5 例持续缓解减量
Rossi-semerano 2015 ^[23]	3 例感染停用(其中 1 例出现 MAS)	19 例完全缓解,1 例可停用;12 例部分缓解
Lenert 2016 ^[24]	未说明	5 例临床持续缓解
Vitale 2016 ^[25]	3 例出现严重不良事件(2 例肺炎、1 例下肢溃疡);3 例死亡(MAS、心肌炎、扩张型心肌病)	61 例完全缓解;10 例部分缓解
Sfriso 2016 ^[26]	8 例出现不良事件(具体未说明)	26 例完全缓解;7 例部分缓解
Colafrancesco 2017 ^[27]	28 例注射部位反应,12 例局部皮肤反应,其中 18 例严重皮肤反应停用;7 例出现感染(其中 2 例停用)	19 例临床持续缓解,9 例仅维持 csDMARDs,10 例同时停用糖皮质激素和 csDMARDs
Néel 2018 ^[28]	未说明	4 例缓解后转出重症医学病房
Vercruyse 2019 ^[29]	未说明	13 例临床缓解,4 例停用糖皮质激素
Vastert 2019 ^[30]	主要为注射部位反应(轻中度)、肝酶升高	反应率 50%~100%;大多数患者可减量或(或)停用糖皮质激素
Ruscitti 2020 ^[31]	未说明	糖皮质激素平均减少 22.4 mg/d,35% 的患者停用糖皮质激素
Monteagudo 2020 ^[32]	未说明	4 例缓解,3 例可停用,1 例停用 2 年后仍持续缓解
Çolak 2021 ^[33]	1 例注射部位反应	11 例完全缓解停用;12 例停用糖皮质激素;1 例复发增至 200 g/d
Bindoli 2023 ^[34]	2 例真菌感染,但未停用	4 例在静脉注射 24 h 内迅速缓解
Bitik 2024 ^[35]	未说明	静脉治疗 12 h 后意识症状显著改善,治疗 3 d 转出重症医学病房,病情稳定
Kernder 2025 ^[36]	9 例注射部位反应停用;7 例感染	21 例达临床持续缓解;32 例停用糖皮质激素
Kilic 2025 ^[37]	6 例注射部位反应,4 例过敏反应,1 例皮疹,1 例肺结核,其中 7 例因不良事件停用	12 例完全缓解,5 例可停用;14 例部分缓解;12 例停用糖皮质激素

显著下降^[37]。一项纳入 140 例患者的回顾性研究结果显示,与 AOSD 发病晚期(6 或 12 个月及以后)用药相比,早期(6 或 12 个月内)开始使用阿那白滞素治疗,患者的 ESR 和 CRP 水平下降得更快^[27]。另有研究显示,在 6 个月内接受阿那白滞素的患者,其 3 个月随访时关节肿胀的例数显著减少^[38]。目前,关于阿那白滞素用于 AOSD

患者关节炎的疗效数据仍存在争议,有研究报道,在阿那白滞素治疗期间,伴有关节炎的AOSD患者比例明显降低,但部分患者的关节炎无法完全消退;相比之下,AOSD的全身症状(如发热和皮疹)可在治疗期间快速消退^[23],提示阿那白滞素可有效降低AOSD患者炎症指标水平,使血常规水平恢复正常。根据2024年欧洲抗风湿病联盟和欧洲儿科风湿病学会发布的关于AOSD诊断和管理的推荐意见^[4],全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)和AOSD为同一种疾病,在AOSD确诊后,应尽早开始使用IL-1或IL-6拮抗剂。

综上,阿那白滞素可使AOSD患者有较高的反应率和缓解率,为难治性AOSD提供了一种新的治疗选择。但现有的数据主要来自回顾性研究或病例报告,缺少大型随机对照试验,尚不清楚阿那白滞素与其他生物制剂的疗效差异。本例患者加用阿那白滞素后,发热、肌无力等症状在用药数天后得到缓解,炎症指标均明显降低,提示治疗有效。

2.2.2 阿那白滞素有助于减停糖皮质激素

现有数据提示,阿那白滞素有助于AOSD患者减停糖皮质激素(表1)。一项开放标签、随机、多中心研究纳入了22例糖皮质激素依赖的难治性AOSD患者,结果显示,阿那白滞素治疗组($n=12$)的缓解率较csDMARDs治疗组更高;阿那白滞素治疗组中25.0%的患者可停用糖皮质激素,而csDMARDs治疗组的患者未能停用;在开放标签延长期间,8例csDMARDs治疗组患者中有5例改用或联合阿那白滞素治疗,随访52周时,阿那白滞素治疗组(单药或联合csDMARDs)中50%的患者获得缓解^[15]。一项回顾性研究纳入了28例难治性的AOSD患者,22例患者接受阿那白滞素联合糖皮质激素和csDMARDs治疗,6例使用阿那白滞素联合糖皮质激素治疗;其中,6例患者在阿那白滞素减量后,2例持续缓解,4例复发;复发的4例患者重新引入标准剂量的阿那白滞素治疗后,可再次达到缓解^[16]。一项纳入140例患者的回顾性研究显示,在随访12个月后,联合糖皮质激素治疗的患者比例从97.8%降至55.6%,联合csDMARDs治疗的患者比例从85.7%降至59.7%,提示使用阿那白滞素治疗可减少糖皮质激素和csDMARDs的联合用药^[27]。一项系统评价纳入了9项研究共417例患者,结果显示,阿那白滞素治疗后,患者糖皮质激素的用量可显著减少(平均减少22.4 mg/d),35%的患者可停用糖皮质激素^[31]。另一项回顾性研究发现,阿那白滞素联合或不联合csDMARDs治疗,两组患者的疗效并无明显差异^[27]。

综上,阿那白滞素治疗有助于减停糖皮质激素,减少长期使用糖皮质激素相关的不良反应发生风险。但基于以上文献,尚不清楚减停糖皮质激素后持续缓解的时间以及复发后是否需要重新启动糖皮质激素治疗。本例患者出院后坚持每日1次(100 mg/d)皮下注射阿那

白滞素,糖皮质激素规律减量,定期监测炎症指标,病情持续缓解后再评估阿那白滞素的减药时机。

2.3 阿那白滞素的用法用量及减药时机

阿那白滞素的半衰期较短,常规用法用量为皮下注射,成人剂量为100 mg/d,儿童剂量为1~2 mg/(kg·d)。当临床症状不能充分控制或病情较重时,可能需要更高的剂量,可适当增至150~200 mg/d^[25,27,33];部分合并MAS的病例需通过静脉途径给药,以400 mg/d(100 mg, q8 h~q6 h)诱导缓解,个别重症患者剂量高达2 400 mg/d^[32,34-35],但目前静脉用阿那白滞素治疗AOSD的证据有限。IL-1作为一种促炎性细胞因子在MAS的发病机制中具有重要作用,使用阿那白滞素抑制IL-1通路对阻止细胞因子风暴并迅速改善临床症状有积极作用^[24]。阿那白滞素在sJIA合并MAS患者中的疗效已有较多证据支持^[39],但尚缺乏在AOSD相关MAS患者中应用的证据。因此,尽管阿那白滞素尚未获批用于治疗MAS,但当出现危及生命的情况(如MAS、实验室炎症指标严重升高),阿那白滞素可成为AOSD/sJIA合并MAS高风险患者的首选。2024年国外相关指南建议,阿那白滞素使用剂量如下:成人2~10 mg/(kg·d),分2次给药;儿童5~15 mg/(kg·d),分2~4次给药(年龄8~18岁或体重 ≥ 10 kg)^[4]。

一项回顾性研究提示,阿那白滞素平均治疗时间为35.7个月^[27],提示真实世界中阿那白滞素的疗程差异较大,部分患者可能需要长期使用以控制病情,目前尚无统一方案。根据国外指南意见,当患者达到临床无疾病活动且已停用糖皮质激素治疗3~6个月后,可考虑逐步减停阿那白滞素并给出减药方案(方案一:前3个月,隔日1次,后3个月隔2日1次;方案二:第1个月每周减少1日用药,第2个月每周减少2日用药,以此类推),逐渐延长给药间隔至6个月后停用^[4]。本例患者使用阿那白滞素治疗期间,曾尝试减量至隔日1次,但次日出现发热,遂恢复每日1次。结合现有文献证据可知,阿那白滞素治疗AOSD可能需要较长的维持时间。

2.4 阿那白滞素治疗AOSD的安全性

2.4.1 整体安全性

如表1所示,阿那白滞素治疗AOSD期间最常报告的不良事件是注射部位反应。另有研究提示,在接受阿那白滞素治疗的AOSD/sJIA患者中,注射部位反应的发生率为10%~66.6%;相关症状常在治疗开始后2周内出现,并在持续治疗的4~6周内消失^[40]。一项回顾性研究提示,使用阿那白滞素治疗的注射部位反应发生率为20%^[27]。除注射部位反应外,本研究纳入文献还报道了皮疹、感染、肝损伤等不良事件。国外相关指南亦指出,IL-1拮抗剂的安全性比IL-6拮抗剂高,骨髓抑制和肝毒性的发生率可能较低,半衰期较短(停药后洗脱更快),且不掩盖感染迹象^[4]。本例患者在开始用药15 d后出现注射部位红肿,后自行缓解,无其他明显不适,与已有报道相似,表明患者使用阿那白滞素治疗AOSD的安全性良好。

2.4.2 阿那白滞素的感染风险

基于纳入文献可知,阿那白滞素作为一种生物制剂,其感染风险相对较低,包括肺结核1例、带状疱疹3例、严重感染2例(表1)。关于AOSD/sJIA合并MAS的疗效和安全性的系统评价显示,与IL-1拮抗剂相比,IL-6拮抗剂治疗期间患者更易发生感染性不良事件(严重和非严重),更易合并MAS,提示IL-1拮抗剂具有较低的感染风险,并可减少MAS的发生;同时,IL-1拮抗剂感染性不良事件的发生率为1.4%~6.6%,阿那白滞素治疗后的感染一般为轻至中度,最常见的是呼吸道感染^[41]。由于阿那白滞素用于治疗AOSD的研究数据有限,部分研究未报道感染的具体情况,尚不清楚肺结核、乙型肝炎、带状疱疹等生物制剂常见的机会性感染的发生风险。因此,本研究借鉴了阿那白滞素治疗其他疾病的相关证据,但在其他病种中并未见乙型肝炎、带状疱疹等感染的报道,而结核感染的发生率通常比较低,目前仅有少数报道提示阿那白滞素可能增加结核感染风险^[42-43]。鉴于IL-1拮抗剂存在潜在的结核风险,我国《免疫抑制剂与结核潜伏感染激活的临床专家共识(2025版)》建议,在使用IL-1拮抗剂前进行潜伏性结核感染筛查及预防性抗结核治疗(弱推荐)^[44]。本例患者用药前已完成结核、乙型肝炎等多种病原体筛查,用药期间定期复查感染指标,随访未见感染迹象。

综上,阿那白滞素是治疗AOSD的高效且安全的生物制剂,可快速诱导并维持病情缓解。对于AOSD患者,临床可考虑选用IL-1拮抗剂以减少糖皮质激素依赖,同时应加强长期用药监测。

参考文献

[1] EFTHIMIOU P, KONTZIAS A, HUR P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(4): 858-874.

[2] LI R, LIU X L, CHEN G L, et al. Clinical phenotypes and prognostic factors of adult-onset Still's disease: data from a large inpatient cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 300.

[3] BINDOLI S, BAGGIO C, DORIA A, et al. Adult-onset Still's disease (AOSD): advances in understanding pathophysiology, genetics and emerging treatment options[J]. *Drugs*, 2024, 84(3): 257-274.

[4] FAUTREL B, MITROVIC S, DE MATTEIS A, et al. EULAR/PreS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(12): 1614-1627.

[5] YAMAMOTO T. Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(8): 2233-2237.

[6] FERNÁNDEZ CAMPORRO Á, RODRIGUEZ DIAZ E, BETETA GORRITI V, et al. Still disease with persistent atypical dermatomyositis-like skin eruption: two cases as-

sociated with macrophage activation syndrome[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022, 47(11): 1991-1994.

[7] DEWANE M E, WALDMAN R, LU J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(2): 267-281.

[8] FITZGERALD A A, LECLERCQ S A, YAN A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(6): 1794-1803.

[9] KALLIOLIAS G D, GEORGIU P E, ANTONOPOULOS I A, et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(6): 842-843.

[10] KÖTTER I, WACKER A, KOCH S, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 37(3): 189-197.

[11] LEQUERRÉ T, QUARTIER P, ROSELLINI D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(3): 302-308.

[12] NAUMANN L, FEIST E, NATUSCH A, et al. IL-1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 466-467.

[13] LASKARI K, TZIOUFAS A G, MOUTSOPOULOS H M. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): R91.

[14] RIERA E, OLIVÉ A, NARVÁEZ J, et al. Adult onset Still's disease: review of 41 cases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(2): 331-336.

[15] NORDSTRÖM D, KNIGHT A, LUUKKAINEN R, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease: an open, randomized, multicenter study[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(10): 2008-2011.

[16] GIAMPIETRO C, RIDENE M, LEQUERRE T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(5): 822-826.

[17] ILIOU C, PAPAGORAS C, TSIFETAKI N, et al. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(1): 47-52.

[18] HONG D S, YANG Z H, HAN S Y, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 2345-2357.

[19] MARIA A T J, LE QUELLEC A, JORGENSEN C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11): 1149-1159.

- [20] GERFAUD-VALENTIN M, MAUCORT-BOULCH D, HOT A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(2):91-99.
- [21] CAVALLI G, FRANCHINI S, AIELLO P, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease[J]. *Scand J Rheumatol*, 2015, 44(4):309-314.
- [22] ORTIZ-SANJUÁN F, BLANCO R, RIANCHO-ZARRABEITIA L, et al. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset Still's disease: multicenter study of 41 patients and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39):e1554.
- [23] ROSSI-SEMERANO L, FAUTREL B, WENDLING D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10:19.
- [24] LENERT A, YAO Q P. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: a single center case series and comparison with literature[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(6):711-716.
- [25] VITALE A, INSALACO A, SFRISO P, et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:380.
- [26] SFRISO P, PRIORI R, VALESINI G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(7):1683-1689.
- [27] COLAFRANCESCO S, PRIORI R, VALESINI G, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective observational study[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:369.
- [28] NÉEL A, WAHBI A, TESSOULIN B, et al. Diagnostic and management of life-threatening adult-onset Still disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):88.
- [29] VERCRUYSE F, BARNETCHE T, LAZARO E, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):53.
- [30] VASTERT S J, JAMILLOUX Y, QUARTIER P, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(Suppl. 6):9-22.
- [31] RUSCITTI P, URSINI F, SOTA J, et al. The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020, 12:1759720X20933133.
- [32] MONTEAGUDO L A, BOOTHBY A, GERTNER E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2020, 2(5):276-282.
- [33] ÇOLAK S, TEKGÖZ E, MAMMADOV M, et al. Biological treatment in resistant adult-onset Still's disease: a single-center, retrospective cohort study[J]. *Arch Rheumatol*, 2021, 37(1):11-18.
- [34] BINDOLI S, GALOZZI P, DORIA A, et al. Intravenous anakinra to curb cytokine storm in adult-onset Still's disease and in macrophage activation syndrome: a case series[J]. *Joint Bone Spine*, 2023, 90(2):105524.
- [35] BITIK B, ŞENTURK M, KIBAROĞLU S, et al. Intravenous anakinra for treating macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(11):004788.
- [36] KERNDER A, FILLA T, FRIEDRICH R, et al. First-line biological versus conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug therapy in adult-onset Still's disease: a multicentre, retrospective, propensity weighted cohort study[J]. *Lancet Rheumatol*, 2025, 7(6):e415-e423.
- [37] KILIC B, PARLAR K, KARUP S, et al. Anakinra in the management of adult-onset Still's disease: a single-center experience[J]. *Intern Emerg Med*, 2025, 20(1):131-138.
- [38] VITALE A, CAVALLI G, RUSCITTI P, et al. Comparison of early vs. delayed anakinra treatment in patients with adult onset Still's disease and effect on clinical and laboratory outcomes[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:42.
- [39] MEHTA P, CRON R Q, HARTWELL J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(6):e358-e367.
- [40] COLAFRANCESCO S, MANARA M, BORTOLUZZI A, et al. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):275.
- [41] BINDOLI S, DE MATTEIS A, MITROVIC S, et al. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(12):1731-1747.
- [42] SETTAS L D, TSIMIRIKAS G, VOSVOTEKAS G, et al. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra) [J]. *J Clin Rheumatol*, 2007, 13(4):219-220.
- [43] MIGKOS M P, SOMARAKIS G A, MARKATSELI T E, et al. Tuberculous pyomyositis in a rheumatoid arthritis patient treated with anakinra[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(5):734-736.
- [44] 国家传染病医学中心, 复旦大学附属华山医院. 免疫抑制剂与结核潜伏感染激活的临床专家共识: 2025版[J]. *中华传染病杂志*, 2024, 42(12):715-735.
(收稿日期:2025-06-09 修回日期:2025-09-11)
(编辑:舒安琴)