

托珠单抗不良反应研究进展

左玮,刘容吉,许秀丽,胡扬,杜小莉,张波*

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科,北京 100730)

【摘要】 研究发现重症新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者中的炎症因子,特别是白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)显著增高,因此,COVID-19患者病情的突然加重可能和“炎症风暴”有关。托珠单抗可与IL-6的两个受体(膜受体与可溶性受体)结合,通过经典或反式信号通路抑制IL-6信号通路的转导,从而抑制炎症。在2020年3月3日国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,推荐双肺广泛病变者及重型COVID-19患者,且实验室检测IL-6水平升高者,可试用托珠单抗治疗,但其疗效和安全性仍需进一步临床试验的验证。为此,本文通过文献梳理,总结了托珠单抗潜在的不良反应类别、临床表现、干预手段、预后情况和相关的危险因素,以期临床安全使用托珠单抗提供参考和借鉴。

【关键词】 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;托珠单抗;炎症风暴;不良反应

【中图分类号】 R979.5;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)03-0016-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.004

Research progress of tocilizumab-associated adverse reactions

ZUO Wei, LIU Rong-ji, XU Xiu-li, HU Yang, DU Xiao-li, ZHANG Bo*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

托珠单抗是一种白细胞介素-6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)拮抗剂,临床上主要用于治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA)^[1]。在2020年3月3日国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,推荐双肺广泛病变者及重型新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者,且实验室检测IL-6水平升高者,可试用托珠单抗治疗。托珠单抗首次用于重症COVID-19患者的“炎症风暴”治疗,其耐受性和安全性是临床监护的重点。为此,本文通过对托珠单抗不良反应的类型、特点、干预手段、预后情况以及相关危险因素进行阐述,以期临床安全使用托珠单抗提供参考和借鉴。

1 托珠单抗在COVID-19治疗中的初步探索

研究发现,COVID-19患者病情突然加重可能与“炎症风暴”有关。与“炎症风暴”相关的核心细胞因子主要涉及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、趋化因子(chemokine, CK)和集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)^[2]。研究者们分析COVID-19患者的临床特征,一致发现COVID-19患者,特别是重症COVID-19患者,IL-6显著增高^[3]。鉴于IL-6是参与感染诱发细胞因子风暴的关键细胞因子之一,且IL-6R拮抗剂托珠单抗已在海外获批了用于治疗由嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)疗法引起的细胞因子释放

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974183);吴阶平医学基金(320.6750.19090-5)

作者简介:左玮,女,博士,主管药师;研究方向:药事管理、神经药理;E-mail: eileenzuozuo@163.com

***通信作者:**张波,男,硕士,副主任药师;研究方向:医院药学、临床药学;E-mail: zhangbopumch@163.com

综合征(cytokine release syndrome, CRS)^[1,4],故而推测托珠单抗有可能通过阻断“炎症风暴”进而阻止轻症COVID-19患者向重症或危重症患者转变,从而降低病死率。因此,托珠单抗的临床不良反应及药理学监护要点等更值得我们持续的探讨、总结和关注。

2 托珠单抗药代动力学特点

研究表明,对于健康人群来说托珠单抗最大的可耐受血药浓度为649 $\mu\text{g/mL}$ 。而在CRS患者中,托珠单抗单次输注后的药峰浓度可达99.5 $\mu\text{g/mL}$,比SJIA患者单次给药后的药峰浓度低41%,提示CRS患者对托珠单抗的清除能力更强。CRS患者第2次输注后药峰浓度可达160.6 $\mu\text{g/mL}$ 。根据药代动力学模型进行模拟计算,间隔8 h,连续4次给药后,药峰浓度仍能维持在最大可耐受浓度之下^[4]。体内试验^[5]表明,托珠单抗可上调多种细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)同工酶(包括CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)的表达,从而导致CYP450底物药物的代谢增加,而停用托珠单抗后又可增加机体对CYP450底物药物的暴露量。因此需要对治疗指数窄、需个体化调整剂量的CYP450底物药物进行监测。另有研究^[4]表明,患者血清C-反应蛋白水平越高,托珠单抗清除率越高。

3 托珠单抗上市前不良反应情况

托珠单抗的上市前不良反应数据主要来源于其治疗RA和SJIA的临床试验^[5-6]。按照国际医学科学组织委员会(Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS)对不良反应发生频率的定义,托珠单抗很常见的不良反应(药品的不良反应发生率 $\geq 1/10$)主要有上呼吸道感染以及用药部位输液反应等。常见的不良反应(药品的不良反应发生率 $\geq 1/100 \sim < 1/10$)主要有消化系统的腹泻、腹痛、口腔溃疡、胃炎;皮肤系统的皮疹、瘙痒、荨麻疹;神经系统的头痛、眩晕;代谢紊乱如血清胆固醇升高;心血管系统如高血压;呼吸系统反应如咳嗽、呼吸困难、支气管炎、鼻咽炎等。不常见的不良反应(药品的不良反应发生率 $\geq 1/1000 \sim < 1/100$)主要有肾结石、甲状腺功能减退等。

4 托珠单抗上市后的主要不良反应报道

总体上来看,托珠单抗的耐受性比较好,虽然其

不良反应发生率较高,有数据显示为90%^[7],但上市前报道的不良反应程度大都较低,一般不影响治疗。而上市后的托珠单抗在临床应用中却有一些严重不良反应的报道,如严重感染、严重超敏和速发过敏反应,甚至出现了死亡病例报告。下面我们就对托珠单抗的一些不良反应特点,特别是严重不良反应现象进行归纳和总结。

4.1 皮肤反应

有报道^[7]显示1名59岁高加索女性,患有RA并处于快速进展期,在接受托珠单抗治疗11个月后出现了恶性黑色素瘤。该患者随即停药后并接受恶性黑色素瘤的相关治疗,但在数月之内病情快速发展,并于诊断后10个月死亡。IL-6是色素瘤细胞粘附和增殖的抑制剂,因此托珠单抗有可能通过阻断IL-6,从而促进黑色素瘤的恶化^[8]。另外,托珠单抗上市后还有引起Steven-Johnson综合征的报道^[7],此疾病是一种累及皮肤和黏膜的急性水疱病变。

4.2 消化系统反应

有报道^[7]显示在接受托珠单抗治疗时胃肠穿孔的发生率为0.26%,一般报告为憩室炎并发症。而出现胃肠穿孔的患者多数同时服用非甾体类消炎药、糖皮质激素或甲氨蝶呤。一项基于美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良反应报告系统的回顾性研究^[9]为74例患者因托珠单抗引起的胰腺相关不良反应报道,患者的平均年龄为55.5岁,62%为女性。此研究结果显示托珠单抗共造成52名患者出现急性胰腺炎,12%的患者发生死亡,58%的患者住院时间延长。另有1名患有RA的40岁男性在进行第2次输注托珠单抗(8 mg/kg)后出现加重型腹痛、胆汁性呕吐以及便秘。换用泼尼松龙、双氯芬酸及阿那白滞素,并对症治疗后症状改善,8 d后患者出院,并未出现急性胰腺炎,因果关联性分析认为很可能由于患者使用托珠单抗而引起的不良反应。

4.3 肝脏反应

托珠单抗的肝毒性机制尚不明确,可能与其抑制IL-6信号通路有关,IL-6可参与肝细胞的修复和再生。应用托珠单抗引起的肝脏不良反应主要有疲劳、厌食、右上腹部不适、黑尿或黄疸等。当托珠单抗与其他肝毒性药物如甲氨蝶呤联用时,肝脏不良反应发生频率和程度会增加。通常停药或减量后,患者的肝酶水平可恢复正常^[5]。

有关研究^[5]显示有10%~40%的患者在接受托珠单抗治疗的过程中会出现氨基转移酶水平的升高。每次输注后2周内,患者的血清丙氨酸氨基转移酶(amine aminotransferase, ALT)升高可达正常值上限的1~3倍,在下一个4周的给药周期过程中ALT会逐渐降低,停药后的8周内患者的ALT通常可恢复到正常水平。有些情况下(约1%~2%),患者的ALT水平可升高到正常值上限的5倍以上,此时需立即停药。ALT的升高与药物剂量有一定的关系,而且可反复发生,但是不会随着重复给药而加重。肝损伤通常发生在药物治疗的数月之后,且受损的主要是不具有免疫过敏或者自身免疫功能的肝细胞。尽管很严重,但通常是自限的,2~3个月后可完全恢复。然而在一些特殊情况下,可出现肝衰竭和肝萎缩,需要肝移植甚至会造成死亡。

此外,托珠单抗还可引起严重的药物性肝炎伴高胆红素血症,发生率为0.07%^[5]。有报道^[10]显示1名患有RA的62岁男性,在接受8 mg/kg托珠单抗治疗3个月后,出现了严重的肝炎。停药10周后,其肝酶水平恢复正常。患者再次输注1周后出现了进展性的黄疸和瘙痒,同时出现急性肝炎,病理结果表现为干细胞球囊样变性,局灶性胆汁淤积和肝细胞坏死。

4.4 免疫系统反应

托珠单抗可引起严重的甚至致命的过敏反应或超敏反应,接受托珠单抗治疗的过程中,有0.8%~2.0%的患者出现托珠单抗抗体,后续可进展出现中和抗体^[5]。一般在第2次至第4次静脉输注托珠单抗时会出现过敏反应,与剂量无关。此外,即使输注前给予抗过敏药物,仍可出现过敏反应。一项研究报道中^[11],1名患有RA 16年的67岁女性,在接受托珠单抗治疗后出现致死性的过敏反应。当第3次输注托珠单抗2周后,该患者出现了轻度的头痛,收缩压下降<90 mmHg,因此未能接受第4次托珠单抗的治疗(4 mg/kg)。第5次输注前,患者接受了抗组胺和类固醇预防过敏反应,当托珠单抗输注开始后不久,患者便出现了头晕和低血压。尽管采取了救治措施,患者仍处于窒息和无反应状态,24 h后死亡。患者具有高血压史,服用过 β 受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂。因此建议当患者出现全身红斑、皮疹和荨麻疹时,应立即停药;当患者出现严重的超敏或过敏反应时,应停药并禁止再次使用^[6]。

与此同时,托珠单抗引起的伴嗜酸粒细胞增多和

系统症状的药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)也有报道。1名69岁女性患者经其他药物治疗无效后,开始使用托珠单抗治疗血清阴性的多发性关节炎。在第3次输注托珠单抗后的第3周,患者便出现全身性的斑丘疹(大约覆盖体表60%),但不伴有水肿或淋巴结肿大,还出现发热、嗜酸性粒细胞增多,以及三级肝炎,病毒筛查为阴性。皮肤和肝脏的免疫组化结果观察到活化的非典型型淋巴细胞的浸润,以及嗜酸性粒细胞向皮肤的浸润,符合DRESS的临床症状。使用大剂量的激素治疗未能改善患者的肝脏功能。1个月后该患者进展为嗜血细胞综合征,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)为阳性。在加用缙更昔洛韦后,CMV载量有所降低,但肝炎和肝衰竭未能缓解,4个月后该患者死亡^[12]。另一项研究^[13]中,1名55岁女性患者,患有成人斯蒂尔病(表现为发热、喉咙痛、关节痛、弥散型斑丘疹、白细胞增加、C-反应蛋白和铁蛋白增加、糖化铁蛋白降低),接受托珠单抗(8 mg/kg)治疗10 d后,出现弥散、持续且瘙痒的斑丘疹。皮肤活检提示该患者的淋巴细胞和嗜酸性粒细胞向血管周围浸润,符合DRESS诊断。虽经局部激素治疗后斑丘疹有所缓解,但是10 d后该患者的嗜酸性粒细胞绝对计数升高至 $2.3 \times 10^9/L$,肝酶水平升高至正常值上限的6倍,人疱疹病毒-6为阳性。当停用托珠单抗后,DRESS症状在5周后改善。

4.5 血液系统反应

有报道^[14-15]称托珠单抗在RA和SJAP的治疗中都可短暂出现3级或4级的嗜中性粒细胞减少,其中50%的患者嗜中性粒细胞减少发生在用药后的8周内。因此,中性粒细胞计数减少(中性粒细胞绝对计数 $<2 \times 10^9/L$)的患者需慎用托珠单抗治疗,而中性粒细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 的患者则不推荐使用托珠单抗治疗。

4.6 严重感染反应

感染是托珠单抗最常见也是最严重的不良反应。在类风湿关节炎患者中开展的托珠单抗长期安全性研究^[16]中,严重不良事件(serious adverse event, SAE)发生率为27.5%,严重感染发生率为5.7%。托珠单抗可引起致死性的感染,最常见的严重感染包括肺炎、尿路感染、蜂窝织炎、带状疱疹、肠胃炎、憩室炎、败血症,以及细菌性关节炎,但大多数患者在适当治疗后恢复。托珠单抗具有抗炎作用,理论上存在因减轻发热和炎症症状而导致感染诊断延误的风险。

在一项2011年的Meta分析^[17]中,使用托珠单抗的机会性感染发生率为0.23%。涉及的感染包括活动性结核病、非结核分枝杆菌感染、侵袭性假丝酵母菌病、耶氏肺孢子菌肺炎和隐球菌病,使用高剂量托珠单抗时的感染风险更高。日本的一项研究^[18-19]发现,在托珠单抗上市后,5573例使用该药的类风湿关节炎患者中,发生严重感染的总发病率为3.67%。危险因素包括高龄、长病程和呼吸道共存疾病等,其中发生感染的多数患者在使用托珠单抗治疗的同时也在服用其他免疫抑制剂。

4.7 肺毒性反应

几乎所有改善病情的抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)和生物治疗都可能具有肺毒性,因此存在使用托珠单抗治疗期间间质性肺病意外加重的情况。已经有使用托珠单抗的RA患者出现间质性肺病、急性肺炎、特发性肺纤维化,或出现肺纤维化合并肺气肿的案例报道^[20-22]。药物性肺损伤的放射影像学表现的多种多样,包括斑片状或弥漫性、单侧或双侧网状影、磨玻璃样不透光区或实变,以及伴或不伴空洞形成的肺部结节。药物性肺病十分罕见^[23],治疗各种生物制剂诱发的间质性肺病时,需停用该生物制剂,同时也要停用DMARDs,如甲氨蝶呤和来氟米特。如果不确定肺毒性是由何种药物诱发时,待临床症状和放射影像学改变消退后,可尝试恢复其中某一药物,或换用其他生物制剂DMARDs。由于全身性糖皮质激素对此类病例的疗效尚不明确,对于停药后肺炎稳定或改善的患者,因停药后肺毒性常随之消失,可继续观察,一般不给予糖皮质激素治疗。相反,如果肺毒性快速进展或加重,尽管目前暂缺乏科学依据,通常仍需经验性使用糖皮质激素进行治疗。

一个重要的临床问题为对于那些本身就有肺部异常的患者,是否应该避免应用已知可引起肺毒性的药物。一项系统评价^[24]显示,药物毒性反应的整体风险较低(1%),但一旦发生,死亡率通常较高。如果患者出现了一种看似不常见的不良反应,不一定非要停用可能对生命有益的抗风湿药,但此类患者确实需要持续监测以确定自己的呼吸系统症状或功能是否恶化。

4.8 内分泌/代谢系统反应

临床试验单药或联合使用其他传统的DMARDs时,高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平较基线水平可平均增加3~5 mg/dL^[5]。使用托珠单

抗治疗RA的患者,甘油三酯水平>500 mg/dL的情况十分罕见。有报道^[5]指出,当患者开始使用托珠单抗治疗6周后,可观察到其甘油三酯水平的升高,并可持续24周以上,但大部分患者的动脉粥样硬化指数不会升高。报道^[5]还指出由托珠单抗引起的血脂异常,在使用他汀类降脂药物后有效应,因此可使用降脂药物对患者的总胆固醇升高进行治疗。

5 托珠单抗不良反应处置和预防

对于托珠单抗相关的不良反应发生率及特点,推荐的实验室监测指标包括中性粒细胞和血小板计数、肝酶水平以及血脂水平^[25]。长期用药者对这些指标每个月至少监测一次直到稳定,然后每3~6个月监测一次;短期用药者应在整个疗程范围内进行密切监测。

托珠单抗常见的不良反应主要有皮肤/软组织感染、肝损伤、高胆固醇血症、嗜中性粒细胞减少及过敏反应。当发生皮肤/软组织感染时,应进行抗生素治疗,待停药4周感染控制后再次使用托珠单抗。当发生肝损伤时,应定期监测患者的肝功能,长期用药者每月一次;如果肝酶水平升高幅度<3倍正常值上限,无需调整托珠单抗剂量或可考虑调整甲氨蝶呤剂量;如升高幅度>3~5倍正常值上限,需停药4周;如升高幅度>5倍正常值上限,则需永久停药。为避免患者出现高胆固醇血症,用药前应检测患者的血脂基线水平,用药后定期监测其血脂变化,如有异常需根据高胆固醇血症相关指南,启动他汀类药物。当患者出现嗜中性粒细胞减少的情况,应定期监测,如嗜中性粒细胞绝对计数>1×10⁹/L,则无需干预;若嗜中性粒细胞绝对计数为(0.5~1)×10⁹/L,则需停药4周;若绝对计数<0.5×10⁹/L,则需永久停药。另外,在前6次托珠单抗的输注过程中应密切监测患者的过敏指征,若患者因过敏反应不能完成本次输注,切勿反复尝试再次给药。

与此同时,需注意托珠单抗与其他药物之间的相互作用所引起的不良反应。如合用生物类DMARDs时可增加发生免疫抑制和感染的风险;而合用非生物类DMARDs时也要注意,如免疫抑制剂可能增加来氟米特的不良反应/毒性,特别是血液系统的毒性。因此,使用免疫抑制剂的患者应当避免接受来氟米特的负荷剂量。联合用药时应密切监测患者骨髓抑制的情况至少1个月。如患者同时服用具有肝毒性的药物,可增加托珠单抗致肝脏不良反应的风险,若同时服用非甾体类抗炎药物、激素等,则可增加消化道

出血等不良风险。

另外,还要注意托珠单抗对其他药物的治疗或不良反应的影响。如合并使用经CYP3A4、CYP1A2或CYP2C9代谢的药物(如甲泼尼龙、地塞米松、阿托伐他汀、钙通道阻滞剂、茶碱、华法林、苯妥英、环孢素、辛伐他汀、奥美拉唑、右美沙芬或苯并二氮草类等),可能增加患者对这些药物的暴露,因此患者在开始或终止托珠单抗治疗时,应对其药效或药物浓度进行监测,需要时对该类药物进行个体化剂量的调整。当托珠单抗与CYP3A4底物(如口服避孕药)联用时会降低该类别药物的疗效,合并用药时应慎重。由于托珠单抗的消除半衰期很长,因此在停止治疗后,托珠单抗对CYP450酶活性的作用可能会持续数周,因此监测时间要适当延长。

【参考文献】

- [1] Toshio T, Masashi N, Tadimitsu K. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. Immunotherapy, 2016, 8(8): 959-970.
- [2] Huang C, Wang Y, Wang X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. The Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [3] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019新型冠状病毒肺炎29例临床特征分析[J/OL]. (2020-02-06) [2020-03-08]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180104.htm>.
- [4] Robert Q, Liang L, Weishi Y, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome [J]. Oncologist, 2018, 23(8): 943-947.
- [5] InformationProduct. Tocilizumab[EB/OL]. (2019-09-19) [2020-03-08]. <https://www.drugs.com/cdi/tocilizumab-intravenous.html>.
- [6] Justet A, Neukirch C, Poubeau P, et al. Successful rapid tocilizumab desensitization in a patient with still disease[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(5): 631-632.
- [7] Bonny M, Buyse V, Suys E. Rapidly progressive malignant melanoma in a patient treated with tocilizumab[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(2): e78-e79.
- [8] Wagley Y, Yoo Y C, Seo H G, et al. The IL-6/sIL-6R treatment of a malignant melanoma cell line enhances susceptibility to TNF- α -induced apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 354: 985-991.
- [9] Flaig T, Douros A, Bronder E, et al. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA adverse event reporting system[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(6): 718-721.
- [10] Alfreijat M, Habibi M, Bhatia P, et al. Severe hepatitis associated with tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology, 2013, 52(7): 1340-1341.
- [11] Genentech. ACTEMRA® (TOCILIZUMAB) [EB/OL]. (2019-06-01) [2020-03-08]. https://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf.
- [12] Ben S B, Gerfaud-Valentin M, Seve P. Fatal DRESS syndrome undertocilizumab treatment for seronegative polyarthritis[J]. Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(3): 1048-1049.
- [13] Zuelgaray E, Domont F, Peiffer-Smadja N, et al. Tocilizumab-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in adult-onset still disease[J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): 141-142.
- [14] Emery P, Keystone E, Tony H P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebocontrolled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(11): 1516-1523.
- [15] Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 88-96.
- [16] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(10): 1580-1584.
- [17] Schiff M H, Kremer J M, Jhreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(5): R141.
- [18] Yamamoto K, Goto H, Hirao K, et al. Longterm safety of tocilizumab: results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan [J]. J Rheumatol, 2015, 42(8): 1368-1375.
- [19] Curtis J R, Perez-Gutthann S, Suissa S, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources [J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 44(4): 381-388.
- [20] Wendling D, Vidon C, Godfrin-Valnet M, et al. Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis [J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(6): 670-671.
- [21] Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(12): 2148-2151.
- [22] Sangüesa G C, Flores R B J, Jara C B, et al. Acute pneumonitis in a patient with adult-onset disease after tocilizumab treatment with good response to anakinra [J]. Reumatol Clin, 2016, 12(6): 345-347.
- [23] Geng Z, Yu Y, Hu S, et al. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(2): 318-323.
- [24] Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review [J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 43(5): 613-626.
- [25] Martin S, Faidra L, Philip P S, et al. Tocilizumab (Actemra) [J]. Hum Vacc Immunother, 2017, 13(9): 1972-1988.

收稿日期: 2020-03-09

本文编辑: 蒋少薇