

艾拉莫德致类风湿关节炎患者机化性肺炎1例



陈欢¹, 唐平秀², 米佳丽², 张询研², 杨强²

1. 遂宁市第一人民医院药学部 (四川遂宁 629000)
2. 遂宁市中心医院药学部 (四川遂宁 629000)

【摘要】 1例64岁女性类风湿关节炎患者, 长期接受抗风湿治疗, 治疗方案调整为硫酸羟氯喹+艾拉莫德+甲泼尼龙9个月后发现咳嗽、咳痰伴气促症状, 胸部CT检查示新发肺部病灶。经初始及强化抗感染治疗后症状未见改善, 病灶持续进展, 病原学检测未明确致病性微生物。多学科讨论后, 考虑为艾拉莫德引起的机化性肺炎, 停用艾拉莫德并予糖皮质激素治疗, 患者症状逐步缓解, 1个月后复查胸部CT显示病灶吸收。采用Naranjo's评估量表评价患者机化性肺炎与艾拉莫德的关联性, 评分为4分, 结果为“可能有关”。艾拉莫德引起的药源性肺损伤报道较少, 本病例提示临床使用艾拉莫德期间应警惕肺损伤风险, 用药过程中应关注患者呼吸道症状, 监测胸部CT及肺功能, 以便早期识别并及时干预。

【关键词】 艾拉莫德; 机化性肺炎; 类风湿关节炎; 药源性肺损伤

【中图分类号】 R97 **【文献标识码】** A

Iguratimod-induced organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis: a case report

CHEN Huan¹, TANG Pingxiu², MI Jiali², ZHANG Xunyan², YANG Qiang²

1. Department of Pharmacy, Suining First People's Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China

2. Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China

Corresponding author: YANG Qiang, Email: 1247910520@qq.com

【Abstract】 A 64-year-old female patient with rheumatoid arthritis (RA) developed cough, expectoration, and shortness of breath 9 months after adjusting her long-term antirheumatic regimen to hydroxychloroquine sulfate, iguratimod, and methylprednisolone. Chest CT revealed newly emerged pulmonary lesions. Following initial and intensified anti-infective therapy, the symptoms showed no improvement, with persistent lesion progression and no definitive identification of causative microorganisms through etiological tests. Following a multidisciplinary consultation, the patient was diagnosed with drug-induced organizing pneumonia, with iguratimod suspected as the probable causative agent. After discontinuing iguratimod and initiating glucocorticoid therapy, the patient's respiratory symptoms gradually resolved. Chest CT scan showed complete resolution of pulmonary lesions after one month. Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate the association between iguratimod and organizing pneumonia, the result was “possible”. Drug-induced lung injury caused by iguratimod is rarely reported. This case highlights

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506031

基金项目: 四川省医学科技创新研究会“医创之巔”专项科研课题(YCH-KY-YCZD2024-046); 四川省医院协会青年药师科研专项资金项目(22018)

通信作者: 杨强, 硕士, 主管药师, Email: 1247910520@qq.com

the importance of remaining vigilant for drug-induced lung injury risk during clinical use of iguratimod. It is advisable to monitor patients for respiratory symptoms throughout treatment and to conduct regular chest CT scans and pulmonary function tests to enable early detection and timely intervention.

【Keywords】 Iguratimod; Organizing pneumonia; Rheumatoid arthritis; Drug-induced lung injury

药源性肺损伤 (drug-induced lung injury, DLI) 系药物在呼吸系统 (肺、支气管、肺血管及胸膜等) 引发的不良反应总称^[1], 其发病率持续上升, 涉及药物种类日益增多^[2-3]。目前对 DLI 发病机制认知有限, 主要分为细胞毒性和过敏反应机制^[4]。由于 DLI 临床无特异性症状, 且一些自身疾病 (如风湿免疫性疾病) 也可导致肺损伤, 易发生误诊和漏诊, 如何甄别和及时处置至关重要。艾拉莫德作为一种新型抗风湿药, 其引发 DLI 的报道相对少见。本文报道 1 例艾拉莫德致机化性肺炎病例及其诊治, 旨在探讨 DLI 的诊疗策略, 提升临床对艾拉莫德相关 DLI 的关注度, 保障用药安全。本研究取得患者家属知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 64 岁, 身高 158 cm, 体重 55 kg, 因“咳嗽、咳痰伴活动后气促半月余”于 2024 年 1 月 5 日收入遂宁市中心医院。患者类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 病史 20 余年, 长期规律服用硫酸羟氯喹 0.2 g, qd 联合来氟米特 (剂量不详) 抗风湿治疗。2023 年 3 月 6 日于遂宁市中心医院调整治疗方案为: 硫酸羟氯喹 0.2 g, bid + 甲泼尼龙 4 mg, qd + 艾拉莫德片 (先声药业有限公司, 规格: 每片 25 mg, 批号: 42-230404) 25 mg, qd, 持续至今。2023 年 12 月中旬起患者出现阵发性咳嗽, 咳白色黏痰, 无发热寒战。12 月 18 日胸部 CT 示: 双肺多发炎症性病灶。予莫西沙星片 0.4 g, qd 抗感染治疗 2 周, 疗效欠佳, 于 2024 年 1 月 5 日收治入院进一步诊治。入院胸部 CT 示: 双肺多发炎症, 部分实变, 较前左肺下叶病灶增多, 右肺下叶部分病灶增多。心电图、血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能检查均未见异常; 痰液肺炎支原体 RNA (-); 血气分析 (未吸氧状态下): 酸碱度 7.47, 二氧化碳分压 35 mmHg, 氧分压 76 mmHg。患者否认高血压、糖尿病、冠心病等慢性病史, 无肿瘤病史, 未提及其他系统性疾病。入院诊断:

社区获得性肺炎, RA。

入院后予左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g, ivd, qd 联合注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g, ivd, q8h 抗感染, 盐酸溴己新注射液 4 mg, iv, q12h 祛痰, 硫酸特布他林雾化吸入用溶液 5 mg, tid 雾化吸入平喘。风湿检查: C 反应蛋白 70.80 mg · L⁻¹, 类风湿因子 880.00 IU · mL⁻¹, 抗环瓜氨酸肽抗体 7 907 RU · mL⁻¹, 抗 Jo-1 抗体、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体等指标均为阴性, 风湿免疫科会诊考虑 RA 稳定, 且排除其他自身免疫性疾病。2024 年 1 月 11 日复查胸部 CT 示: 双肺多发炎症, 部分实变, 较前变化不大。支气管肺泡灌洗液培养结果阴性, 灌洗液宏基因组二代测序结果回报: 人类疱疹病毒 1 (序列数 1), 人类疱疹病毒 5 (序列数 1)。调整治疗方案为: 注射用更昔洛韦 0.25 g, ivd, q12h + 头孢吡肟 2 g, ivd, q12h, 余继续对症治疗。患者症状仍无明显改善, 2024 年 1 月 17 日胸部 CT 示: 较前无明显变化。经多学科讨论, 临床药师考虑艾拉莫德致机化性肺炎不能除外, 建议停用抗感染药物及艾拉莫德, 甲泼尼龙剂量增加至 40 mg, po, qd 强化抗机化性肺炎, 保留硫酸羟氯喹抗 RA, 医师采纳。患者此时以口服药物治疗为主, 无需静脉输液, 虽仍有气促症状, 但未见明显加重, 无需呼吸支持治疗, 临床评估可予以出院。2024 年 1 月 18 日患者出院后维持甲泼尼龙片 40 mg, po, qd + 硫酸羟氯喹 0.2 g, po, bid。2024 年 1 月 30 日患者于门诊随访, 诉咳嗽咳痰气促较前明显好转, 指导患者逐渐减量甲泼尼龙 (每周减量 4 mg)。2024 年 2 月 22 日复查胸部 CT 示: 双肺病灶明显吸收, 残留少量条索影, 无明显呼吸道症状, 甲泼尼龙逐渐减量至抗风湿治疗维持剂量, 调整抗 RA 方案为: 硫酸羟氯喹 0.2 g, bid + 甲泼尼龙 4 mg, qd + 枸橼酸托法替布 5 mg, bid, 药师分别于 2024 年 3 月 12 日、4 月 9 日以及 5 月 18 日三次电话随访, 患者诉呼吸道症状未再复发。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价

本例患者在接受艾拉莫德等药物抗风湿治疗期间出现呼吸道症状，胸部 CT 提示双肺新发病灶，初诊为肺炎，但抗感染治疗无效，且未获得病原学支持，考虑为非感染性病变。经多学科讨论，认为其肺部病变主要表现为沿胸膜下及支气管血管束分布的斑片状实变影，实变区域内可见支气管充气征，符合机化性肺炎的影像学特征，考虑 DLI。可疑药物为硫酸羟氯喹、甲泼尼龙以及艾拉莫德。患者长期服用硫酸羟氯喹（20 余年）未诱发肺损伤，且该药的说明书及文献均未记载肺损伤不良反应，故可基本排除。甲泼尼龙说明书及文献也没有引起肺损伤不良反应的记载，也可基本排除。患者加用艾拉莫德 9 个月后发现肺损伤，不良反应的发生与艾拉莫德有合理的时间相关性。艾拉莫德为新型抗风湿药^[5]，常见不良

反应为血液 / 消化系统损害，其说明书记载可引起间质性肺病，文献^[6-7]亦有报道。日本一项多中心、为期 24 周的上市后监测研究^[8]纳入 2 679 例患者，评价艾拉莫德在真实世界中治疗 RA 患者的安全性及有效性，结果显示治疗期间艾拉莫德最常见的严重不良反应为间质性肺病，发生率为 0.52%，而机化性肺炎发生率为 0.07%，属于罕见药品不良反应。本例患者停用艾拉莫德并予糖皮质激素治疗 1 月余，肺部病灶吸收。但需注意的是，RA 也可累及肺部，常表现为间质性病变^[9-10]，引起机化性肺炎的发生率为 1.9%~4.8%，中位时间为确诊 RA 后 4 年^[11]。该患者 RA 病史已长达 20 余年，既往无肺部受累表现，从发病时间上看，RA 导致机化性肺炎可能性较小，但不能完全排除。采用 Naranjo's 评估量表^[12]对艾拉莫德与机化性肺炎的关联性进行评价，评分为 4 分，评价结果为“可能有关”，见表 1。

表1 艾拉莫德引起机化性肺炎的Naranjo's评估量表结果

Table1. The Naranjo's Assessment Scale for organizing pneumonia induced by iguratimod

相关问题	问题分值			得分 (分)	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应此前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	有艾拉莫德引起肺损伤的文献报道
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生?	+2	-1	0	+2	机化性肺炎是在使用艾拉莫德之后发生
3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	停用艾拉莫德机化性肺炎逐渐好转
4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	未再使用
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应?	-1	+2	0	-1	不能完全排除RA引起机化性肺炎
6. 该不良反应是否应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未监测艾拉莫德血药浓度
8. 该不良反应是否随剂量增加而加重，或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未逐渐增加或减少剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	既往未使用艾拉莫德及同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	胸部CT提示肺部病变，抗感染无效，临床评估符合机化性肺炎表现
总分				4	

注：总分值≥9，则药物与ADR的关联性为肯定；5~8为很可能有关；1~4为可能有关；≤0为可疑或基本无关。

2.2 艾拉莫德致机化性肺炎特征及机制分析

关于艾拉莫德所致机化性肺炎的临床特征研究数据较为有限，目前也无相关个案报道。一项基于日本不良药物事件报告数据库的回顾性药物警戒研究^[13]，评估了艾拉莫德在真实世界中的安全性，结果显示，从开始服用艾拉莫德至出现间质性肺病的平均时间为 104.5 d（范围约为 56~207 d）。本例患者服药 9 个月后发现间质性肺病，并进展为机化性肺炎，基本符合艾拉莫德

相关 DLI 的时序特征。本例患者因艾拉莫德所致的机化性肺炎，临床表现缺乏特异性，以咳嗽、咳痰、呼吸困难等呼吸道症状为主，并伴有典型的机化性肺炎影像学特征。肺部影像主要表现为沿胸膜下及支气管血管束分布的斑片状实变影，实变区内可见支气管充气征。艾拉莫德相关 DLI 的具体机制尚未明确，RA 治疗药物相关 DLI 可能与过敏反应机制有关：药物或其代谢物作为半抗原，与肺组织内的蛋白质或多糖结合，从而获

- 8 Mimori T, Harigai M, Atsumi T, et al. Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2 679 patients in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(5): 755–765. DOI: [10.1080/14397595.2016.1265695](https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1265695).
- 9 Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10): 1700–1706. DOI: [10.1136/annrheumdis-2017-211138](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211138).
- 10 Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease in the United States: prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(2): 360–369. DOI: [10.3899/jrheum.171315](https://doi.org/10.3899/jrheum.171315).
- 11 Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): evolving concept of CT findings, pathology and management[J]. *Eur J Radiol Open*, 2022, 9: 100419. DOI: [10.1016/j.ejro.2022.100419](https://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100419).
- 12 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析 [J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(8): 650–652. [Zheng FY, Wu Y, Rao YF, et al. Role of naranjo assessment scale in evaluation of adverse drug reactions and case analysis[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2012, 47(8): 650–652.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkYMDI2MDExMjE3MDQyNhlPemd5eHp6MjAxMjA4MDIxGgh6ejMycjRuMg%3D%3D>.
- 13 Liu Y, Feng R. Real-world safety characteristic of iguratimod: a pharmacovigilance study based on the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database[J]. *Biol Pharm Bull*, 2025, 48 (9): 1419–1427. DOI: [10.1248/bpb.b25-00137](https://doi.org/10.1248/bpb.b25-00137).
- 14 Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 13–39. DOI: [10.1186/1465-9921-13-39](https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-39).
- 15 Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10): 356. DOI: [10.3390/jcm7100356](https://doi.org/10.3390/jcm7100356).
- 16 Abe M, Tsushima K, Ikari J, et al. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors[J]. *Respir Med*, 2018, 134: 6–11. DOI: [10.1016/j.rmed.2017.11.009](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.009).
- 17 Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries[J]. *Respir Investig*, 2013, 51(4): 260–277. DOI: [10.1016/j.resinv.2013.09.001](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.09.001).
- 18 Sullivan DI, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD): update on prevalence, risk factors, pathogenesis, and therapy[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2024, 26(12): 431–449. DOI: [10.1007/s11926-024-01155-8](https://doi.org/10.1007/s11926-024-01155-8).

收稿日期: 2025 年 06 月 11 日 修回日期: 2026 年 01 月 17 日
本文编辑: 周璐敏 杨燕