

## • 案例分析 •

## 备孕男性强直性脊柱炎 1 例患者的药物治疗实践\*

胡帮芹, 杨玉洁, 王 娜<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

**[摘要]** 强直性脊柱炎(AS)是一种主要侵犯脊柱,并可不同程度地累及骶髂关节和周围关节的慢性进行性炎性疾病。当前,AS 治疗药物主要包括传统抗风湿药和生物制剂等。AS 好发于青年男性,上述药物可能对精子的发育和妊娠结局有不良影响。药物可能通过多种机制损害男性的生育能力,经查阅相关文献,其中抗风湿药物对男性生育力的影响这一领域相关研究数据较少见。因此,报道 1 例临床药师参与备孕男性 AS 患者发生药物不良反应后进行治疗药物调整的实践,可为该类患者在使用相关药物时提供一定的参考依据。

**[关键词]** 强直性脊柱炎; 男性生育力; 抗风湿药物

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.038

**中图法分类号:**R593.23

**文章编号:**1009-5519(2023)10-1795-03

**文献标识码:**B

强直性脊柱炎(AS)是一种主要侵犯脊柱,并可不同程度地累及骶髂关节和周围关节的慢性进行性炎性疾病。当前,AS 治疗药物主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、传统抗风湿药(如氨甲蝶呤和柳氮磺吡啶)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂、白细胞介素-17(IL-17)抑制剂等<sup>[1]</sup>。药物的安全性是备孕患者的一个重要问题,临床医师经常询问女性患者关于怀孕计划的问题,但这种询问对男性患者并不常规,而 AS 好发于青年男性,上述药物可能对精子的发育有直接影响。此外,药物通过精液转移(如一些抗菌药物在精液中的浓度高于血药浓度)也可能影响发育中的胎儿<sup>[2]</sup>。但查阅相关文献发现,这一领域的研究数据较少见,且多来自动物或体外研究。现报道 1 例临床药师参与备孕男性 AS 患者的药物治疗实践,旨在为药师融入临床治疗团队并参与决策提供思路。

## 1 临床资料

患者,男,34 岁,已婚,身高 176 cm,体重 60 kg,体重指数 19.37 kg/m<sup>2</sup>。患者于 2019 年开始出现持续性左侧腰背部隐痛伴僵硬,查腰椎核磁共振提示腰 4/5、腰 5/骶 1 椎间盘膨出,于外院行针灸、口服 NSAIDs(具体不详)等治疗症状无明显缓解。2022 年 3 月上述症状加重并出现间断性左侧臀部疼痛,夜间显著,活动后稍缓解,伴翻身困难,无眼部充血、眼干、口干、皮疹等,不伴膝关节及小关节肿痛、发热、乏力等。2022 年 5 月到本院就诊,检查提示 HLA-B27 阳性,腰椎间盘 CT 平扫检查提示前纵韧带及侧韧带节段性钙化,腰椎间盘呈竹节样改变,骶髂关节间隙消失,为求进一步治疗门诊以“AS”收入院。既往史:超声检查甲状腺结节 TI-RADS1 类,近 1 年发生 2 次急性膀胱炎。无遗传性疾病家族史。入院查体:脊柱稍后

凸,无压痛,弯腰受限,Schober 试验阳性,枕墙距、指地距阳性。辅助检查:红细胞沉降率 26 mm/h,C 反应蛋白 16.20 mg/L,血、尿、大便常规,肝、肾功能,结核,乙型肝炎,丙型肝炎,艾滋病,梅毒检查均无明显异常。入院诊断为 AS。入院后完善相关检查,给予丙帕他莫、舒林酸片抗炎镇痛治疗。临床药师参与查房,对患者例行用药教育过程中了解到患者正在进行“二胎”备孕,继续追问病史发现,患者入院前半年长期服用美洛昔康片,且近期曾进行精液分析提示精子活力差,临床药师考虑到药物对男性生育力的潜在影响,经查阅相关资料并结合患者病情建议停用美洛昔康片,并调整患者药物治疗方案为阿达木单抗继续控制疾病活动。临床医师采纳药师意见给予阿达木单抗治疗,并协同临床药师共同对患者进行详细的用药教育及生活注意事项宣教,嘱患者长期门诊随访。

## 2 讨论

**2.1 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗 AS 国内外指南推荐** 参考中华医学会风湿病学分会《强直性脊柱炎诊疗规范》<sup>[1]</sup>及《2019 ACR/SAA 建议:AS 和非放射学中轴型脊柱关节炎的治疗(更新版)》<sup>[3]</sup>等指南对经 NSAIDs 治疗后病情仍持续活动的患者应考虑使用生物制剂,目前常用于 AS 患者控制病情的生物制剂主要有 TNF- $\alpha$  抑制剂、IL-17 抑制剂(包括司库奇尤单抗和依奇珠单抗),其中考虑到 TNF- $\alpha$  抑制剂上市时间更久,有大量研究数据支持该类药物治疗 AS 的有效性及安全性<sup>[4]</sup>,指南推荐在无禁忌证情况下可优先考虑选择 TNF- $\alpha$  抑制剂。TNF- $\alpha$  抑制剂包括英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗等,尽管该类物质在结构、药动学、用法、用量、适应证、不良反应方面有些许差异<sup>[5-6]</sup>,因研究数据不足,目前指南仍

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上项目(2020MSXM056)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:302388@hospital.cqmu.edu.cn。

尚未对具体药物做出优先推荐,可结合患者病情、药物可及性、经济情况等因素进行选择。本例患者为青年男性,AS 诊断明确,以中轴关节损伤为主,无外周关节受累,既往已使用 NSAIDs 治疗,疾病仍持续活动,具有生物制剂使用指征。

**2.2 药物对男性生育力影响的可能机制** 与女性不同,男性用药更关注对生育力的影响及药物的致畸性。备孕男性所使用药物是否会对生育力产生影响或在精子产生过程中服用的药物是否致畸、药物是否存在于精液中、是否可通过阴道黏膜转移、穿过胎盘、并具有致畸性均是需要被关注的。在小鼠、大鼠、兔和猴中开展的研究提示,精液暴露于小分子药物对受孕体的风险并不超出通过对母体全身性暴露建模可预测的风险,精液中单克隆抗体和多肽的暴露不会对受孕体造成显著风险<sup>[7]</sup>。但药物可能通过 4 种基本机制损害男性的生育能力,即对性腺直接毒性作用、改变下丘脑-垂体-性腺轴、导致射精和勃起功能障碍、对性欲的不利影响<sup>[8]</sup>。在大多数情况下药物(不包括细胞毒性药物)对精子发育及成熟、性功能的影响在停药后通常是可逆的。当生殖毒性治疗不能停止或对精液的影响可能不可逆时(如服用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯和氨甲蝶呤等药物)必须建议患者在治疗前冷冻精子。目前,已有较多的证据表明,柳氮磺吡啶、抗雄激素类药物、非那雄胺等药物会对男性生育力产生有害影响<sup>[8-9]</sup>。

**2.3 NSAIDs 对男性生育力的影响** 前列腺素(PG)在男性生殖系统中十分重要,其中 PGE、PGF 与精子生成及合成睾酮的生理调节密切相关,而 NSAIDs 通过环氧合酶(COX)抑制 PG 合成<sup>[10]</sup>。美洛昔康是烯醇类 NSAIDs,选择性抑制 COX-2,对 COX-1 的抑制作用较弱。目前,仅有一项动物研究提示,美洛昔康可直接降低雄性大鼠精子数量和精子活力<sup>[11]</sup>。有研究回顾性评估了在不孕症诊所就诊的 1 376 例男性的精子质量,这些患者服用不同频率和剂量的阿司匹林和(或)其他 NSAIDs,结果发现,长期(>6 个月,每天至少服用 1 片)使用此类药物的患者精液量与精子活力明显低于短期使用者。这些影响是可逆的,与剂量有关<sup>[12]</sup>。另一项纳入 705 例有 COX-2 抑制剂暴露史的父亲的研究结果显示,新生儿重大出生缺陷发生率没有增加<sup>[13]</sup>。基于目前有限的低质量研究证据,《2020 美国风湿病学会风湿性和肌肉骨骼疾病患者生殖健康的管理指南》<sup>[14]</sup>提出了对备孕男性风湿病患者的用药建议,其中 NSAIDs 属于有条件的推荐继续使用。本例患者已使用美洛昔康治疗时间长达半年,生活习惯良好,无吸烟和饮酒史,也无其他药物或毒物使用史。虽然其疾病仍在活动,但目前有研究表明,AS 本身对精子并无影响<sup>[15]</sup>,采用诺氏药物不良反应评估量表<sup>[16]</sup>进行评估,得分为 5 分,提示很可能为美洛昔康治疗引起的,结合患者病情,提出停止使用

美洛昔康的建议。

**2.4 其他生物制剂对男性生育力的影响** 基于目前的研究证据,备孕男性暴露于 TNF- $\alpha$  抑制剂似乎对精子没有不良影响,此类药物的数据大多数来源于炎症性肠病患者。目前,已研究的药物有英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普等,而培塞利珠单抗、戈利木单抗因上市时间较短而缺乏相关数据。早期有个案报道使用英夫利西单抗治疗可能是导致 2 例 AS 患者精子异常的原因,但也存在多种混杂因素导致了研究的局限性<sup>[17]</sup>。随后有研究表明,TNF- $\alpha$  抑制剂不会损害精子生成和功能,不会影响妊娠结局<sup>[18]</sup>。目前,指南对备孕男性使用 TNF- $\alpha$  抑制剂的用药建议为强烈推荐继续使用,而另一类生物制剂——IL-17 抑制剂因上市时间短,尚不清楚其对生育力的影响,故不予推荐<sup>[14]</sup>。阿达木单抗为全人源单克隆抗体,相对于英夫利西单抗、依那西普,具有使用间隔时间长、患者可自行在家皮下注射等优势,结合患者经济情况,提出使用阿达木单抗的建议。

综上所述,关于围孕期男性接触抗风湿药物影响的数据仍然有限。因此,迫切需要在这一领域进行进一步的研究,本例患者的用药实践可为此类患者在使用相关药物时提供一定的参考依据。同时,临床药师全程参与本例患者药物治疗方案的制定,真正实践了个体化用药原则,并对患者用药注意事项及治疗后期随访内容进行了详细的教育,体现了临床药师的专业价值,为临床药师融入治疗团队具有一定的参考意义。

## 参考文献

- [1] 黄烽,朱剑,王玉华,等.强直性脊柱炎诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(8):893-900.
- [2] KLEMMT L, SCIALLI A R. The transport of chemicals in semen[J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol,2005,74(2):119-131.
- [3] WARD M M, DEODHAR A, GENSLER L S, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [J]. Arthritis Care Res(Hoboken),2019,71(10):1285-1299.
- [4] HAROON N N, SRIGANTHAN J, AL GHANIM N, et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum,2014,44(2):155-161.
- [5] DOBLER C C. Biologic Agents and Tuberculosis[J]. Microbiol Spectr,2016,4(6):623-635.

- [6] MINOZZI S, BONOVAS S, LYTRAS T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(Supp1):S11-34.
- [7] SCIALLI A R, BAILEY G, BEYER B K, et al. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus[J]. Reprod Toxicol, 2015, 58:213-221.
- [8] NUDELL D M, MONOSKI M M, LIPSHULTZ L I. Common medications and drugs: how they affect male fertility[J]. Urol Clin North Am, 2002, 29(4):965-973.
- [9] SEMET M, PACI M, SAIÑAS-MAGNAN J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review[J]. Andrology, 2017, 5(4):640-663.
- [10] MARTINI A C, MOLINA R I, TISSERA A D, et al. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs[J]. Fertil Steril, 2003, 80(1):221-222.
- [11] UZUN B, ATLI O, PERK B O, et al. Evaluation of the reproductive toxicity of naproxen sodium and meloxicam in male rats[J]. Hum Exp Toxicol, 2015, 34(4):415-429.
- [12] 赵薇, 程丹玲, 朱辉. 环氧化酶在生殖中的作用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(4):389-390.
- [13] VIKTIL K K, ENGELAND A, FURU K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150 000 pregnant women and expectant fathers[J]. Scand J Rheumatol, 2012, 41(3):196-201.
- [14] SAMMARITANO L R, BERMAS B L, CHAKRA VARTY E E, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(4):529-556.
- [15] TISEO B C, COCUZZA M, BONFA E, et al. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review [J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(1):11-21.
- [16] 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]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8):650-652.
- [17] MONTAGNA G L, MALESCI D, BUONO R, et al. Asthenozoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} agents[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(11):1667.
- [18] MOUYIS M, FLINT J D, GILES I P. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: a systematic review and analysis of published evidence[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 48(5):911-920.

(收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-02-23)

## • 案例分析 •

# 局限性脓疱型银屑病误诊为糖尿病足伴感染 1 例<sup>\*</sup>

安 恒<sup>1</sup>, 程庆丰<sup>2</sup>, 郑晓雅<sup>2</sup>, 赵文睿<sup>2</sup>, 任 伟<sup>2</sup>, 杜志鹏<sup>2</sup>, 任明委<sup>1</sup>, 林春强<sup>3</sup>, 夏 玉<sup>2△</sup>

(1. 资阳市第二中医医院内分泌科, 四川 资阳 642350; 2. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016; 3. 重庆市沙坪坝区中医院糖尿病代谢科, 重庆 400030)

**【摘要】** 局限型脓疱型银屑病是一种较少见的银屑病类型, 主要累及四肢, 发病前可能有患指(趾)创伤或感染。糖尿病足伴感染是糖尿病患者踝关节以远的足部血管、神经出现病变, 导致足部供血不足、感觉异常, 并出现溃烂、感染症状等。因二者的临床表现类似, 主要依靠分泌物培养、病变组织活检等辅助检查相鉴别, 极易出现误诊。重庆医科大学附属第一医院内分泌科收治 1 例糖尿病合并局限性脓疱型银屑病误诊为糖尿病足伴感染患者, 分析及总结其临床特点和诊疗过程, 结合文献学习, 从中获得启示, 从而提高对该病的认识, 增强全科知识储备, 减少类似病例误诊、误治的发生, 尽早诊断及治疗, 延缓疾病进展, 提高临床治愈率。

**【关键词】** 局限性脓疱型银屑病; 连续性肢端皮炎; 误诊; 糖尿病足

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.039

**中图法分类号:** R758.63

**文章编号:** 1009-5519(2023)10-1797-04

**文献标识码:** B

局限型脓疱型银屑病是一种较少见的银屑病类型, 糖尿病合并局限性脓疱型银屑病主要累及手和

\* 基金项目: 重庆市体育局项目(CQTYJD202116); 重庆市糖尿病足专病临床诊疗中心项目(WSJKW2022-162)。

△ 通信作者, E-mail: xiayul23stu@163.com。