

文章编号: 1672-3384 (2004)-05-0004-05

炎症性肠病的生物治疗

【作者】 欧阳钦 梁红亮
四川大学华西医院 (成都 610041)
【中图分类号】 R516.1; R456

【文献标识码】 B

对慢性炎症生物学的深入了解,促进了针对炎性通路上各个靶位的特殊生物治疗的发展。生物治疗(biological therapy)是指伴随着现代生物技术进步产生的、应用一系列生物小分子物质进行靶向治疗疾病的新型治疗方法。其主要内容包括:①各种天然生物制剂和分离物,如血液制品及各类疫苗;②重组的肽类和蛋白质,如生长激素与促红细胞生成素;③各种抗体;④核酸类制剂;⑤细胞和基因治疗等。目前用于临床的主要是各种蛋白质生物制品,包括具有免疫调节效应的各种重组蛋白质、单克隆抗体和融合蛋白、反义寡核苷酸等。这些物质的结构、作用的靶位与效应都可用现代生物技术准确测出。广义上,生物治疗还应包括通过促进其他微生物生长、调节组织抗病能力和炎症反应的制剂,如益生菌制剂。

炎症性肠病(IBD)主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。近年来对发病机制的研究,确认其为在遗传易感的基础上,环境因素的刺激使免疫反应异常(耐受下降)的个体肠道发生慢性、持续(或反复)的炎症。虽然疾病遗传学的研究有突破性进展,对 NOD2 基因突变的意义已确定

不移,环境因素对腔内菌群改变的致病意义也有新的认识,但是最重要的进展应属分子免疫学的研究。对免疫反应细胞,特别是 T 细胞在发病学上的中心地位已无异议。对辅助性 T 细胞(Th)不同亚群的研究发现, Th1 型细胞以分泌 IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18 为特征,伴随 TNF, IL-1 β 和 NF- κ B 的增加, CD 即属此免疫反应性炎症。而 Th2 型细胞是以 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 和 L-13 分泌增加为特征, UC 的细胞因子表达即与此型类似。这些不同类型免疫反应和不同的细胞因子都代表着 IBD 生物治疗的靶标。炎症反应与其他介质、细胞基质及黏附分子等也密不可分。细胞间黏附分子(ICAM)为一类糖蛋白,在炎症反应中具有重要作用。整合素(integrin)家族参与免疫细胞黏附和形态调节。选择素(selectin)家族与细胞识别、黏附和白细胞移动相关,也成为生物治疗的靶标。因此,目前研究的生物治疗,包括阻断抗原加工、递呈、T 细胞活化、促炎因子的抑制、抗炎因子的产生或重组、炎症细胞迁移过程及效应信号的干预等。目前已有报道的可举例列表如下(见表 1):

表 1 IBD 生物治疗

生物因子	疾病	生物因子	疾病
抗 TNF- γ	CD	IL-10	CD, UC
抗 IL-2R	UC	ICAM-1 反义核苷酸	CD UC
抗 IL-12	CD	MAP激酶抑制剂	CD
抗 α 4-整合素	CD UC	IFN- β -1 α	CD UC
抗 TNF- α (infliximab)	CD UC	抗 CD40L	CD
TNF- α 受体融合蛋白 (etanercept)	CD	EGF	UC
P55TNF- α 结合蛋白 (onercept)	CD	KGF	UC

1 TNF 抑制物

基于 TNF- α 是 Th1 免疫反应中关键细胞因子, 阻断其生物合成和效应是治疗 IBD 的新靶向。大量不同 TNF 抑制物被用于治疗 IBD, 包括单克隆抗体 infliximab 和 CDP571、p53 可溶性 TNF 受体融合蛋白 etanercept 或 p55 可溶性 TNF 受体融合蛋白 onercept、MAP 激酶抑制剂 CNI-1493、沙利度胺。每个药物针对 TNF 产生和分泌途径的不同靶点。

2 Infliximab

Infliximab 是基因工程改造的鼠——人 IgG1 嵌合单克隆抗体, 含有约 75% 人源蛋白和 25% 鼠源蛋白。抗体鼠源部分是可变的或者是抗原识别区域。Infliximab 的作用机制包括中和可溶性和跨膜 TNF, 同时通过补体固定、抗体依赖细胞毒和 T 细胞凋亡, 使 TNF 生成细胞溶解。

Infliximab 最早用于 10 例 CD 患者的开放试验。基于剂量研究的结果, Targen 等人纳入 108 例活动期 CD 患者, 研究 Infliximab 分别以 5、10、20mg/kg 治疗 CD, 4 周后, 5、10、20mg/kg 组以及安慰剂组分别有 48%、25% 和 4% 患者得到完全的临床缓解。对早期治疗无反应的患者给予 Infliximab 10mg/kg 治疗, 所有纳入盲法研究和开放交叉研究的患者在 12 周被再次随机分组, 进入第二阶段研究。36 周中每 8 周给予 10mg/kg, 随访 48 周, 53% 维持缓解, 安慰剂组仅 20% 维持缓解, 但随访期间大多数复发。说明该药有效期约为 8 周。最近报道了更大规模再治疗研究的初步结果, 573 个活动性 CD 患者接受了 5mg/kg Infliximab 的治疗, 对治疗有反应的患者, 又再次被随机分为 3 组: I 组在 2 周和 6 周时给予附加诱导剂治疗, 然后从 14 周开始每 8 周给予安慰剂; II 组在 2 周和 6 周时给予附加诱导剂 Infliximab 5mg/kg 治疗, 然后从 14 周开始每 8 周再给予 5mg/kg 维持治疗; III 组从 14 周开始的维持剂量为 10mg/kg。结果显示每 8 周给予 Infliximab 再治疗远比安慰剂有效。研究结果还显示 3 次药物诱导疗法比用单次更有效 (第 10 周缓解率为 40%, 单次为 28%)。最后, 还进行了 Infliximab

闭合 CD 瘘管效果的研究, 49 名活动性肛周或腹部瘘管患者随机给予 5、10mg/kg Infliximab 或者安慰剂治疗, 3 次给药, 持续 4 周, 瘘管完全愈合率分别为 55%、38%、13%。以上所讨论的 573 名患者再治疗试验的初步研究结果显示, 该药的其他适应证有 CD 患者类固醇减量, 治疗直肠肛门 CD。对难治性 UC 还需进一步的研究。

在临床试验中发现有 13% 患者形成了人抗嵌合体抗体 (HACA, human anti-chimeric antibodies), 有 36%~68% 的患者体内产生蓄积性 HACA。HACA 的产生可能为该药失效的原因。Infliximab 治疗的患者合用硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、氨甲喋呤或皮质类固醇, 似乎能降低形成 HACA 的概率。另外, 迟发性高敏反应, 包括肌痛和 (或) 关节痛, 伴发热和 (或) 皮疹, 部分患者出现瘙痒, 脸部、手部或口唇肿胀, 吞咽困难, 荨麻疹, 咽喉痛和头痛等, 在停药 2~4 年后发生率高达 25%; 抗核抗体形成率 34%; 抗双链 DNA 抗体 9%; 发展为药物性狼疮者较为罕见; 3 例 CD 发生非何杰金淋巴瘤, 4 例发生类风湿关节炎。Infliximab 治疗组感染率增高, 包括结核、败血症、组织胞浆菌病、李斯忒菌病和曲菌病。建议治疗前先行结核菌素试验, 阳性者行胸片检查, 若有证据显示有过结核感染, 则必须在治疗前接受抗结核治疗。总之, 用 Infliximab 治疗的患者需要长期随访。

3 CDP571

CDP571 是基因工程的 IgG4 人单克隆抗体, 是将小鼠抗人 TNF α 单克隆抗体的互补结合决定区转移至人 IgG4 抗体结构上构成, 含有约 95% 人源蛋白和 5% 鼠源蛋白, 理论上比 Infliximab 具有更弱的免疫原性。其作用机制通过 IgG4 Fc 片断来中和可溶性以及跨膜性 TNF。迄今已进行 3 个安慰剂对照的 CDP571 治疗 CD 的试验: 其一纳入 31 名活动性 CD 患者, CDP571 5mg/kg 治疗组的在第 2 周平均 CD 活动指数 (CDAI) 值下降较对照组更多; 其二纳入 167 名活动性 CD 患者, 分别予以 CDP571 10、20mg/kg 剂量, 或予以安慰剂, 治疗 2 周, 10mg/kg

治疗组 54%有效, 而安慰剂组为 27%, 差异有统计学意义。而后, 每 8 周 (2 次剂量) 或每 12 周 (1 次剂量) 再予以 10mg/kg CDP571 或安慰剂治疗, 随访 24 周, 发现 CDP571 组有更高的临床缓解率, 同时瘘管愈合率更高 (50%)。其三纳入 71 名激素依赖型 CD 患者, 予以 CDP571 20mg/kg 治疗 8 周后改为 10mg/kg 或者安慰剂, 随访 16 周, 10 周后激素逐渐减量, 44% 用药患者成功停用激素 (安慰剂组仅 22%), 且复发时间延迟, 治疗组瘘管愈合率更高。一项研究提示 CDP571 对活动性 UC 也有效。大样本 III 期临床试验正在进行中。

治疗组中有 5.3% 产生抗特异性抗体, 输液反应发生率为 12.7%, 而安慰剂组仅为 7.7%。抗双链 DNA 抗体阳性率治疗组为 5.3%, 对照组为 0%。至今还没有发生迟发性高敏反应、药物性狼疮或非何杰金淋巴瘤的报道。

4 依那西普 (Etanercept) 与奥那西普 (Onercept)

有 2 种 TNF 细胞表面受体 (即 p55 和 p75), 可能在某些慢性炎症性疾病中调节 TNF 活性。

依那西普是一种基因工程融合蛋白, 含有两条完全相同的与人 IgG1 Fc 片段融合的重组人 p75 单体。较 Infliximab 免疫原性弱, 作用机制为中和可溶性 TNF, 初步的 CD 临床试验结果不支持依那西普有效。

奥那西普基因工程重组人 TNF-受体 p55 单体是人源蛋白, 作用机制可能是中和可溶性 TNF。Rutgeerts 等进行的小样本试验有 67% CD 患者获得了临床缓解。

5 沙立度胺 (反应停)

沙立度胺是小分子化合物, 不仅能抑制 TH1 极化细胞因子 IL-12, 还通过增加巨噬细胞 TNF mRNA 的降解抑制 TNF 的生物合成。药物作用靶点是 TNF 产生途径的特定步骤。两个无对照的前期研究采用沙立度胺治疗活动性 CD 和瘘管形成。Vasiliauskas 等采用 50~100mg/d×12 周治疗活动性 CD, 有效率 67%, 缓解率 0~33%。Ehrenpreis 等采用 200~300 mg/d×12 周治疗活动性 CD 和瘘管形成,

80% 瘘管闭合, 50% 的活动性 CD 有效。

6 Natalizumab

$\alpha 4$ 整合素在激活淋巴细胞表达, 对白细胞移动有重要调节作用。Natalizumab 是重组 IgG4 人化单克隆抗体, 是将小鼠抗人 $\alpha 4$ 整合素单克隆抗体的互补结合决定区转移至人 IgG4 抗体结构上构成。采用界猴 (cotton-top tamarin monkey) 的药物实验表明治疗该动物特发性结肠炎有效。有两个 CD 安慰剂对照的 Natalizumab 治疗试验。其一纳入 30 名 CD 患者, 发现与安慰剂相比, Natalizumab 3mg/kg 治疗两周 CDAI 值下降更多, 临床缓解率为 39%, 安慰剂组仅 8%。其二纳入 244 名 CD 患者, 每组给药剂量分别为单次给予 3mg/kg 和每 4 周双剂量给药 3mg/kg 或 6 mg/kg, 6 周后发现双剂量 3mg/kg 组缓解率 46%, 而安慰剂组为 27%, 差异有统计学意义。同一作者的另一临床研究对 10 例 UC 用同样方法的临床观察发现 5/10 第 2 周缓解, 6/10 第 4 周缓解, 生活质量提高, 耐受良好。无对照的前期研究提示 Natalizumab 对活动性 UC 患者也可能有效。

7 ISIS 2302 (反义 ICAM-1)

ISIS 2302 是一条 20 个碱基的磷硫酰寡脱氧核苷酸, 能够与人 ICAM-1 信使 RNA 分子的 3' 端非翻译部分杂交形成的寡脱氧核苷酸-RNA 异源二聚体, 是广泛存在的 R-nase-H 核酸酶作用的底物, 导致特异的信使分子分裂降解, 从而减少了 ICAM-1 的表达。据一 II a 期研究报道, 对于使用激素治疗病情仍处于中度至重度的活动性 CD 患者, ISIS 2302 治疗有短期效果。另一纳入 299 名患者的研究中, 9 名肥胖女性接受 ISIS 2302 治疗, 发现具有较高血药浓度和缓解率。

8 抗 IL-12

IL-12 是促进 Th1 反应的关键因子, 也是调节激活辅助 T 淋巴细胞的关键因子。IL-12 与受体结合作用于活化的幼稚 T 淋巴细胞, 引导其分化为产生 INF- γ 的 Th1 细胞, 并作用于活化的记忆 T 淋巴细胞, 启动其已经具有的产生 INF- γ 的能力。对动

物结肠炎模型进行的研究发现, IL-12 抗体能够预防或治疗肠道炎症。一项 II 期剂量探索试验正在进行中。

9 抗 IL-18

最近发现 IL-18 主要存在于活化的巨噬细胞和上皮细胞, 和 IL-12 在加速 IFN- γ 诱导 Th1 的产生有相同的生物学活性。IL-12 和 IL-18 可能是相互促进的。IL-18 在 CD 患者肠黏膜细胞上调。动物模型研究发现, 抗 IL-18 抗体可有效减轻鼠 DSS 结肠炎的严重程度。针对人类 IL-18 的单克隆抗体已经问世。抗 IL-18 抗体治疗 CD 的效果有待验证。

10 IFN γ 和抗-IFN γ

如前所述, Th1 细胞 IFN- γ 的产生增加是 Th1 免疫反应极化过程的一部分。临床上, 重组 IFN- γ 被用于增加巨噬细胞对细菌的吞噬能力以治疗慢性肉芽肿疾病。理论上讲, 给 CD 患者使用 IFN- γ 会造成疾病恶化。然而, 小样研究本发现, 每天静脉注射 1 200 万 IU 或者每周 3 次皮下注射 (4~5) 万 IU/kg 的小剂量 IFN- γ , 不会使疾病恶化。另外, 予以 IFN- γ 单抗理论上可以有效地治疗 CD。动物模型研究发现, 治疗 TNBS 结肠炎抗 IFN- γ 抗体较抗 IL-12 抗体效差。II 期抗 IFN- γ 抗体治疗 CD 的研究正在进行。

11 IL-10

IL-10 是 Th2 细胞因子, Th1 型细胞生成 IL-12 和 IFN- γ 以及减少巨噬细胞生成 IL-12。IL-10 缺陷鼠可以产生慢性肠炎。一项 IIa 期剂量—疗效研究报道, 46 例复发性 CD 患者分别以 0.5、1、5、10 或 25 μ g/kg 的剂量经静脉使用重组人 IL-10 (rHuIL-10), 7d 后, 与安慰剂对照组比较是有效的。但 94 例轻至中度活动期 UC 患者的研究并未显示出任何的好处。由于缺乏足够的对照试验, 因此在 CD 或 UC 患者静脉或皮下使用 rHuIL-10 的指征尚不统一。最近动物研究提示, 口服基因工程的大肠杆菌联合局部投用 IL-10, 有更高的结肠黏膜 IL-10 浓度和强化的效果。Cong 研究细菌特异性 Tr1 细胞使用 IL-10 治疗, 将来有可能在 CD 或 UC

的治疗中应用。

12 IL-11

IL-11 是由间质细胞来源的细胞产生的细胞因子, 具有多种生物学功能, 包括有力的血小板生成作用和增强肠道黏膜的屏障功能。IL-11 在治疗 TNBS 结肠炎模型的实验中是有效的。基于此原理, 重组人 IL-11 (rhIL-11) 被用于治疗 CD。但是皮下注射 rhIL-11 治疗 76 例活动期 CD 的 IIa 期药物、安慰剂对照试验中的疗效并不理想。

13 益生菌治疗

益生菌治疗 (probiotic bacterium therapy) 是目前研究最为热烈的领域, 基于腔内细菌及环境改变的致病作用, 补充益生菌能促进机体微生态平衡, 改善菌群比例, 抑制致病菌, 减少抗原刺激, 改善屏障机能及调节免疫功能等。益生菌分泌抗微生物物质, 如研究发现, 培养双歧杆菌株上清液中, 有一种分子量小于 3 500 的亲脂性分子, 多为抗菌肽类物质, 能对抗病原微生物以及致病菌, 阻止细菌渗入肠上皮。曾有人将非致病性大肠杆菌用于 UC 的维持治疗, 取得了与美沙拉嗪 1.2g/d 相似的疗效。VSL#3 含有 4 种乳酸杆菌、3 种双歧杆菌株和 1 种链球菌株, 给予 6g/d, 治疗囊袋炎取得持续缓解的作用。Kruis 等用促生态制剂口服治疗活动期 UC, 发现效果与 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 相当, 从而为该病治疗开辟了新的领域。但是, 由于肠道菌群相当复杂, 益生菌制剂各不相同, 故只有当其主要菌群的组成与功能逐一明确、益生菌的确切作用机制被进一步阐明, 才能对外源性补充的作用作出评价。

此外, 不少研究着眼于 T 细胞炎症级联反应的上游, 涉及细胞分化、蛋白转录等程序, 寻找治疗的靶点, 包括磷酸二酯酶 (PDED)、核因子 (NF- κ B) 抑制剂的使用, 预示将有良好前景。

对于分子水平的发病机制研究的进展, 使人们能够揭示 IBD 的临床与病程的早期、细微改变, 寻找干预疾病的靶向药物。除了传统的 3 类治疗药物 (5-ASA、糖皮质类固醇和免疫调节剂) 之外, 目

前主张联合使用免疫调节剂与生物治疗剂,这将大大有利于疾病的有效控制。理想的生物治疗的靶点,应是经过动物实验研究和基因分析予以确定,最终经过治疗人体 IBD 试验,以决定这一疗法中各种特殊制剂的适应证、治疗时机、联合方式、病程、剂量与安全性。

【参考文献】

- [1] Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis*, 1999, 5: 285~294
- [2] MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol*, 2000, 51: 2~9
- [3] Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet*, 2000, 355: 735~740
- [4] Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis*, 1999, 5: 119~133
- [5] Rutgeerts P, D' Haens G, Targen S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999, 117: 761~769
- [6] Mayor L, Han C, Bala M, et al. Three dose induction regimen of infliximab (Remicade is superior to a single dose in patients with Crohn's diseases, CD). *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: S 303
- [7] Chey WY, Hussain A, Ryan C, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 2373~2381
- [8] Katz J, Litchenstein G, Healy D, et al. Outcome of pregnancy in women receiving Remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*, 2001, 120: A69
- [9] Hommes D, Van Den Blink B, Plasse T, et al. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, 122: 7~14
- [10] Sands BE, Winston BD, Salzberg B, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 399~406
- [11] Navarro F, Stephen B. Treatment of inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98 (12): S18~S23

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0008-06

艾滋病的抗逆转录病毒治疗

【作者】 徐莲芝

北京佑安医院 (北京 100054)

【中图分类号】 R512.91; R978.7

【文献标识码】 B

目前,艾滋病仍缺乏根治的有效药物,临床上多采用综合治疗,其中以抗逆转录病毒治疗为主。抗病毒治疗的效果在于不仅能够持续有效地抑制 HIV 的复制,而且可以推迟 HIV 感染后发展到艾滋病的时间。进行性免疫缺陷是 HIV 感染的特征,抗逆转录病毒治疗可以使这一过程逆转,有效地恢复免疫系统对 HIV 感染后导致的机会性感染的控制,也改变了许多机会性感染的进程,如既往难以治疗的隐孢子虫病及卡波西肉瘤可能不经特别治疗即可

自行消退,巨细胞病毒感染也可以终止或恢复正常。尽管如此,但困难也不断出现,如治疗难以坚持,药物的不良反应及交叉耐药性的产生仍是目前抗逆转录病毒治疗的难点,甚至部分病人对治疗不能产生完全和持久的反应,故如何正确应用和提高抗逆转录病毒治疗的疗效仍是亟待解决的问题。

1 治疗目标和实现方法

1.1 治疗目标

目前的治疗方法尚不能根除体内的 HIV,这是