

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0001-008

## 生物抑制剂治疗风湿性疾病的现状

【作者】 黄烽 杨春花

解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R977

【文献标识码】 B

近数十年在细胞学和分子作用途径等研究领域的新发现和进步, 推动了生物制剂治疗类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等自身免疫性疾病的开发和应用。目前, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制剂如 Etanercept、Infliximab、Adalimumab 和白介素-1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra) 如 Anakinra 等, 均已经被美国食品和药品管理局 (the Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 RA。此外, 其他的生物抑制剂如 TNF 抑制剂 CDP870 和聚乙二醇重组人可溶性 TNF I 型受体 (polyethylene-glycolated recombinant human soluble TNF receptor type I) 等也正在研究和开发阶段<sup>[1]</sup>。本文主要综述目前生物制剂的种类、生物特性及其治疗风湿性疾病的疗效和应用现状。

### 1 生物抑制剂的种类与特性

#### 1.1 TNF 抑制剂

1.1.1 Etanercept (商品名 Enbrel<sup>®</sup>) 是可溶性的人二聚体融合蛋白, 其配体结合部分的 TNF 受体 (P75) 连接到人 IgG<sub>1</sub> 的 Fc 部分。Etanercept 通过与可溶性、膜型 TNF 及淋巴毒素- $\alpha$  (lymphotoxin- $\alpha$ ) 相结合, 抑制 TNF 与细胞表面的 TNF 受体相互作用<sup>[1]</sup>。体外实验显示, Etanercept 无论在有或无补体存在的情况下, 均不能裂解表达转膜 TNF 的细胞, 这一特性非常重要, 因为在滑膜关节中表达转膜 TNF 的细胞如单核细胞的裂解, 有可能导致关节损伤和永久破坏<sup>[2]</sup>。分析 25 例 RA 患者的药动学发现, 当皮下注射单一剂量 (25mg) Etanercept 时, 其  $T_{1/2}$  大约是 4d, Etanercept 最高的血药浓度是  $(1.1 \pm 0.6)$

$\mu\text{g/mL}$ , 而达到最大血药浓度的时间是  $(69 \pm 34)$  h。Etanercept 的药动学参数在男、女之间无差别, 在成年病人也不随年龄而变化<sup>[1]</sup>。

1.1.2 Infliximab (商品名 Remicade<sup>®</sup>) 是人鼠嵌合的单克隆抗体, 包括人的恒定区 (C 区) 和鼠的可变区 (V 区), 与可溶性和膜型 TNF 结合, 但不能与淋巴毒素- $\alpha$  相结合。Infliximab 通过与可溶性和转膜 TNF 相结合, 阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体相结合而发挥其抗 TNF 的生物学作用。体外生物实验结果显示, Infliximab 通过固定补体或激发效应细胞从而裂解表达转膜 TNF 的细胞, 这种效应有可能导致细胞的潜在损伤, 如损伤在滑膜关节表达转膜 TNF 的巨噬细胞<sup>[1]</sup>。实际上, Lorenz 等<sup>[3]</sup>观察到静脉给予 RA 病人 Infliximab (10mg/kg) 后, 其外周血中的单核细胞总数呈持续性下降, 尽管其潜在的作用机制尚不清楚, 但有可能是 Infliximab 通过补体介导而裂解这些表达转膜 TNF 的单核细胞。RA 患者的药动学显示, 静脉给予 Infliximab (3mg/kg 或 10mg/kg), Infliximab 的终末  $T_{1/2}$  是 8~9.5d。在重复给药的 RA 患者身上还观察到, 如果人的抗嵌合抗体增加, 则有可能导致 Infliximab 的  $T_{1/2}$  缩短。尽管 Infliximab 的  $T_{1/2}$  长, 但是每间隔 4 周或 8 周重复给予 Infliximab (3~10mg/kg) 治疗, 并未观察到药物的蓄积<sup>[1]</sup>。

1.1.3 Adalimumab (商品名 Humira<sup>®</sup>) 是完全人化的单克隆 TNF 抗体。体内和体外实验观察到, Adalimumab 与可溶性的 TNF 结合, 进而抑制 TNF 与细胞表面的 TNF 受体结合, 从而达到其抗 TNF 作用。尽管还不知道它能否与膜型 TNF 结合, 但是

它具有固定补体或激发效应细胞而导致细胞裂解的潜在作用<sup>[1]</sup>。在 89 例接受 0.5~10mg/kg 治疗的 RA 患者中观察到, Adalimumab 的终末  $T_{1/2}$  大约是 11.6~13.7d<sup>[4]</sup>。

## 1.2 IL-1 受体拮抗剂

到目前为止, Anakinra 是唯一被批准用于治疗 RA 的直接抑制 IL-1 活性的人重组 IL-1Ra。Anakinra 能与可溶性和细胞表面的 IL-1 受体结合。Anakinra 通过完全抑制 IL-1 与其受体的结合来阻断 IL-1 的生物活性。然而体外观察显示, 如要抑制 IL-1 诱导的生物反应达到 50%, 则需要超大剂量的 Anakinra, 即 Anakinra 是 IL-1 的 100 倍, 在临床实践中这可能难以达到。分析 RA 患者的药动学观察到, Anakinra 的最大血浆浓度出现在皮下给药 1~2mg/kg 后的 3~7h 之间。此外, Anakinra 的终末  $T_{1/2}$  是 4~6h, 每天给药直到第 24 周, 并未出现药物的蓄积<sup>[1]</sup>。

## 1.3 抗 IL-6 受体单克隆抗体<sup>[5]</sup>

Atlizumab [商品名 Actemra<sup>TM</sup> (MRA)] 由日本 Chugai 制药公司利用重组 DNA 技术开发出来的完全人化的抗 IL-6 受体 (anti-IL-6 receptor, anti-IL-6R) 的单克隆抗体。MRA 通过竞争性地与可溶性和膜结合型的 IL-6R 结合, 从而抑制 IL-6 的功能。目前用于治疗 RA、克罗恩病、多发性骨髓瘤

和 Castleman 疾病。

## 1.4 抗 CD20 单克隆抗体

Rituximab (商品名 Rituxan) 是人鼠嵌合的抗 CD20 单克隆抗体, 它包括人 IgG<sub>1</sub> 和鼠可变区的 Kappa 恒定区。CD20 是只在前 B 细胞和成熟 B 细胞上表达的一种 B 细胞抗原, 不能在干细胞上表达, 在 B 细胞分化成浆细胞前丢失, 因此 Rituximab 只能暂时性、选择性地大量拮抗 CD20<sup>+</sup> B 细胞亚群。Rituximab 被用于治疗复发性和难治性的 CD20<sup>+</sup> B 细胞非 Hodgkin 淋巴瘤, 但现在也有人尝试用它来治疗其他疾病, 如 RA<sup>[6]</sup>。

## 1.5 T 细胞特异性抑制剂

最近开发出细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4-免疫球蛋白 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-immunoglobulin, CTLA4Ig), 并已有 2 个药物临床试用于 RA 的治疗。CTLA4Ig 是可溶性的蛋白, 能够完全与抗原递呈细胞表面的 CD28 的配体 B7-1 和 B7-2 结合。激活 T 细胞需要与 CD28 结合, 因此通过抑制与 CD28 的结合达到阻止 T 淋巴细胞的活化<sup>[1]</sup>。表 1 综述了上述 7 种生物制剂的主要特点。

## 2 生物抑制剂在 RA 治疗中的临床应用

### 2.1 剂量和给药方法

Etanercept 的推荐剂量和使用频率是 25mg, 每周 2 次, 皮下注射。Infliximab 的推荐剂量是: 首剂

表 1 生物制剂的特点

生物制剂	特异性	结构	作用机制	半衰期
Etanercept	与可溶性和膜型 TNF 及淋巴毒素- $\alpha$ 结合	二聚体融合蛋白: 人 TNF 受体连接到人 IgG <sub>1</sub> 的 Fc 部分	与可溶性和细胞膜型的 TNF 结合, 阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体结合	4d
Infliximab	与可溶性和膜型 TNF 结合	抗 TNF 的鼠/人嵌合的单克隆抗体	与可溶性和细胞膜型的 TNF 结合, 阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体结合	8~9.5d
Adalimumab	与可溶性的 TNF 结合	抗 TNF 的人单克隆抗体	与 TNF 结合, 阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体作用	11~13.7d
Anakinra	与可溶性和细胞表面的 IL-1 受体结合	人 IL-1 受体拮抗剂	完全抑制 IL-1 与其细胞表面的受体结合	4~6h
Atlizumab	与可溶性和细胞表面的 IL-6 受体结合	抗人 IL-6R 的单克隆抗体	与可溶性和细胞膜型的 IL-6R 结合, 阻止 IL-6 与 IL-6R 结合	未知
Rituximab	与前 B 细胞和成熟 B 细胞表面的 CD20 结合	抗 CD20 的鼠/人嵌合的单克隆抗体	与前 B 细胞和成熟 B 细胞表面的 CD20 结合, 达到抑制 CD20 的作用	3.2~6.8d
CTLA4Ig	与 B7 受体结合	融合蛋白: CTLA4 与免疫球蛋白的重链连接	完全抑制 CD28 与 B7 受体的结合	未知

3mg/kg, 然后分别在第2周和第6周给药 (3mg/kg), 以后每8周给药 (3mg/kg), 对于只有部分疗效的患者, Infliximab 的剂量可增加到 10mg/kg, 给药间隔可缩短到每4周给药。与 Etanercept 不同, Infliximab 必须给予甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTX) 用于降低产生人抗嵌和体抗体。Adalimumab 的推荐剂量是 40mg, 皮下注射给药, 在 RA 患者每2周给药能产生最好的治疗效果。Anakinra 的推荐剂量是 100mg/d, 皮下注射给药。尽管尚未验证与 MTX 的联合应用, 但是已有2个有效的药物试验显示 Anakinra 可与其他改善病情药 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 联合应用。从目前应用 Atlizumab 治疗 RA 的药物验证试验发现, 治疗 RA 的有效剂量是 4~10mg/kg, 每4周给药1次, 连续3个月。Rituximab 治疗 RA 的临床试验尚少, 其中 Edwards 等<sup>[6]</sup>的应用方法是: Rituximab (1 000mg) 在第一天和第15天单独应用或与 MTX 或 CTX 合用治疗 RA。由于 CTLA4Ig 尚处于临床开发阶段, 其治疗 RA 的确切剂量尚未见报道<sup>[1]</sup>。表2综述了上述6种生物制剂治疗 RA 的临床使用方法。

## 2.2 美国风湿病协会 (American College of Rheumatology, ACR) 的疗效评估

临床药物试验显示, 单应用 Etanercept 治疗 RA 时, Etanercept 能有效控制 RA 病情。对其他 DMARDs 治疗效果不满意的活性 RA 患者, 当给予 Etanercept (25mg, 2次/周) 治疗6个月后, 59% RA 患者达到了 ACR20 (美国风湿病学会评分中的20%改善) 的标准, 安慰剂组只有11%患者达到 ACR20 改善。此外, 与 MTX 相比, 接受 Etanercept (25mg, 2次/周) 治疗的患者病情改善更迅速, 在

治疗的第一个4个月内有更多的病人达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 的改善<sup>[7,8]</sup>。

目前已经证明 Infliximab 与 MTX 联合治疗对 MTX 耐药的 RA 患者有效。当应用 MTX 加上 Infliximab (3mg/kg, 1次/8周) 治疗后, 42%的 RA 患者达到了 ACR20 改善, 而 MTX 加安慰剂组只有17%的患者达到了 ACR20 改善<sup>[9]</sup>。

Adalimumab 对 MTX 耐药的 RA 患者亦有效。一个24周的研究发现, 在接受 MTX 加上 Adalimumab (40mg 或 80mg) 治疗的患者中, 有66%的患者达到了 ACR20 改善, 而只有15%的 MTX 加上安慰剂治疗的患者达到了 ACR20 改善。完成该试验后的所有患者进入 Adalimumab (40mg, 1次/2周) 的开放试验, 并同时合用 MTX, 共治疗12个月, 分别有71.2%、50.8%、26%的患者达到了 ACR20、ACR50、ACR70 改善。最近进行的一项双盲 III 期临床药物试验验证 Adalimumab 是否对其他 DMARDs 无效的 RA 患者也有效, 结果是544例 RA 患者随机接受安慰剂或 Adalimumab (20mg, 1次/周或1次/2周) 或 Adalimumab (40mg, 1次/周或1次/2周) 治疗。6个月后, Adalimumab 组达到 ACR20 和 ACR50 改善的 RA 患者显著多于安慰剂组<sup>[1]</sup>。

对于活动性 RA 患者, 给予单一 Anakinra (150mg/d) 治疗24周后, 有43%的患者达到 ACR20 改善, 安慰剂组只有27%的患者达到 ACR20 改善。Anakinra 也可与 MTX 联合应用, 最近一项研究中, 506例具有侵蚀病变的 RA 患者被随机给予 Anakinra (100mg/d) 加上 MTX 或 MTX 单独治疗, 24周后, Anakinra 与 MTX 联合治疗组对 MTX 单独治疗组, 分别是 38% vs 22%、17% vs 8%、6% vs

表2 生物制剂治疗 RA 的推荐剂量和给药方法

生物制剂	推荐剂量	给药频率	给药方法
Etanercept	25mg	每周2次	皮下注射
Infliximab	3~10mg/kg (与 MTX 合用时)	每4~8周一次	静脉注射
Adalimumab	40mg	每2周一次	皮下注射
Anakinra	100mg	每天一次	皮下注射
Atlizumab	4~10mg/kg	每4周一次	静脉注射
Rituximab	1 000mg 单独或与 MTX 或 CTX 合用	第一天和第15天	静脉注射

2%达到 ACR20、ACR50、ACR70 改善<sup>[1]</sup>。

已有多篇应用 Atlizumab 治疗 RA 的报道。最近的一项多中心、双盲和安慰剂对照的药物验证试验是：164 例难治性 RA 患者随机接受 Atlizumab (4mg/kg 或 8mg/kg) 或安慰剂治疗，每 4 周静脉给药 1 次，连续治疗 3 个月。结果分别有 78% (8mg/kg)、57% (4mg/kg) Atlizumab 组和 11%安慰剂组 RA 患者达到 ACR20 改善 ( $P<0.001$ , 8mg/kg 组 vs 安慰剂组)；分别有 40% (8mg/kg) Atlizumab 组和 1.9%安慰剂组达到 ACR50 改善 ( $P<0.001$ )<sup>[5]</sup>。

应用 Rituximab 治疗 RA 的报道不多，最近发表的一篇应用 Rituximab 治疗难治性 RA 的开放试验显示，161 例活动性 RA 患者随机接受 MTX ( $\geq 10\text{mg/周}$ )、Rituximab (1 000mg，第一天和第 15 天给药)、Rituximab 加环磷酰胺 (CTX, 750mg，第三天和第 17 天给药)、Rituximab 加 MTX 治疗 24 周。结果：ACR20 改善在所有接受 Rituximab 治疗组均显著高于只接受 MTX 的治疗组 ( $P<0.025$ )<sup>[6]</sup>。

有关 CTLA4Ig 的疗效，最近正在进行两个多中心、随机和安慰剂对照的药物验证，试验结果显示，CTLA4Ig 在大剂量 (2mg/kg 和 10mg/kg) 时能够明显改善 RA 患者的症状<sup>[1]</sup>。表 3 综述了上述 6 种生物抑制剂治疗 RA 的疗效。

### 3 TNF 抑制剂和强直性脊柱炎

#### 3.1 Etanercept

Gorman 等<sup>[10]</sup>进行了一个双盲、安慰剂对照的

表 3 生物抑制剂治疗 RA 的疗效 (基于 ACR 标准)

生物制剂	剂量	RA 类型	ACR50 6 个月 (患者百分比)	ACR50 1 年 (患者百分比)	ACR50 2 年 (患者百分比)	ACR50 >3 年 (患者百分比)
Etanercept	25mg	耐受 DMARD	40	49*	47	50
Infliximab	3mg/kg+MTX	耐受 DMARD	42	21	NA	NA
Adalimumab	0.5mg/kg	耐受 DMARD	26	26	35	NA
Anakinra	150mg	未接受 DMARD 治 疗和耐受 DMARD	19	NA	NA	NA
Atlizumab	(4~10) mg/kg	难治性 RA	NA	NA	NA	NA
Rituximab	1000mg	难治性 RA	NA	NA	NA	NA

注：\*：指在未用过任何 DMARDs 的 RA；NA：尚无确切数据。

药物试验，用于评价 Etanercept 在治疗活动性炎性强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 患者中的疗效。40 例 AS 患者随机接受 Etanercept (25mg, 2 次/周) 或安慰剂治疗 4 个月，随后所有患者均进入为期 6 个月的 Etanercept 延长开放治疗。治疗有效的主要判断标准是在这 5 个反映 AS 病情活动的指标中包括晨僵时间、夜间脊柱疼痛程度、AS 功能指数 (bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)、患者整体评价和关节肿胀积分，是否有 3 个或 3 个以上的指标改善超过 20%。4 个月后，Etanercept 治疗组和安慰剂组分别有 80%和 30%的 AS 患者达到病情改善 ( $P=0.004$ )。随后 6 个月的开放延长治疗结果是：两组 AS 患者在晨僵、夜间脊柱痛、BASFI、病人整体评价、扩胸度、红细胞沉降率 (ESR) 和 C-反应蛋白 (CRP) 均达到了显著改善，但是两组患者在关节肿胀积分、外周关节压痛积分、Schober 试验或枕臂距等方面均未达到显著改善。

在另一项共 24 周双盲、安慰剂对照试验中，30 例活动性 AS 患者被随机分配接受 Etanercept (25mg, 2 次/周) 或安慰剂治疗。6 周后安慰剂组改为应用 Etanercept (25mg, 2 次/周) 治疗 6 周，而 Etanercept 组继续按原方案治疗另外 6 周。试验方案规定：AS 患者强直性脊柱炎疾病活动指数 (bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI) 改善达到 50%或以上视为治疗有效。结果在前 6 周 57%的 Etanercept 治疗组和 6%的安慰



剂组患者达到 50% BASDAI 改善 ( $P=0.004$ )。此外,由安慰剂治疗 6 周转到 Etanercept 治疗 6 周的 AS 患者也达到类似的结果,试验过程中无严重毒副作用发生<sup>[11]</sup>。

### 3.2 Infliximab

为评价 Infliximab 治疗 AS 的有效性,一项开放试验选择了 11 例平均病程 5 年、病情活动至少 3 个月的 AS 患者,分别在 0、2、6 周给予 3 次 Infliximab (5mg/kg) 治疗,并分别在第 1、2、4、6、8 和 12 周进行随访评估。结果在 11 例入选患者中,有 10 例完成了全程试验包括 12 周的随访,与基线(中位数值)相比,BASDAI、BASFI、bath AS metrology index (BASMI)、CRP、ESR 等均达到显著改善。此外 5 例在基线时行腰椎 MRI 检查的患者中,有 3 例显示炎症征象,在这 3 例患者中有 2 例在完成第 3 次 Infliximab 治疗后,腰椎炎症较基线时减轻,该研究有力地证明抗 TNF 治疗在短期内就能有效控制 AS 炎症。由于以上 12 周开放试验的成功,为防止患者病情复发,又额外给 AS 患者 3 次 Infliximab (5mg/kg) 治疗,整个开放试验进行了为期 39 周(35~41 周)的观察和检测,结果显示:在第一次复发症状出现之前,3 次负荷剂量的 Infliximab 可维持疗效达 7 周,并且数据显示有可能需要每 6 周给予 Infliximab 注射治疗才可能使活动性 AS 患者的病情得到持续控制,这也是 Infliximab (大约 1 年)治疗活动性 AS 的长期疗效<sup>[12]</sup>的第一次报告。

为研究 Infliximab 对 AS 患者疼痛和功能方面的疗效,Braun 等<sup>[13]</sup>进行了一项双盲、安慰剂对照、多中心的应用 Infliximab 治疗 70 例 AS 患者的临床试验。入选者均是只接受过 NSAIDs 治疗的活动性 AS 患者,分别在 0、2、6 周给予 Infliximab (5mg/kg) 或安慰剂治疗,并连续观察到第 12 周。结果分别有 53% 的 Infliximab 治疗组和 9% 的安慰剂组患者 BASDAI 改善达到 50% ( $P<0.001$ ),并且发现基线期 CRP 高的患者对治疗反应更好。此外其他评估病情活动性指标如 BASFI 和生活质量等均有显著改善。

另一研究小组以摘要的形式报告了类似的结果<sup>[14]</sup>。

## 4 TNF 抑制剂和银屑病关节炎<sup>[15]</sup>

有关 Infliximab 治疗银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA) 的经验来源于开放试验,通过 1 年的 Infliximab 治疗,得到了肯定疗效。而关于 Etanercept 治疗 PsA 的随机、安慰剂对照和双盲的 II 期和 III 期临床试验已经完成。其中 II 期试验 60 例 PsA 患者,入选患者均有 3 个关节的肿胀和压痛、银屑病皮疹、接受强的松 (10mg/d) 和 MTX (25mg/周) 治疗已达 2 个月,入选患者分别随机接受 Etanercept (25mg, 2 次/周) 或安慰剂治疗 3 个月及在此之后继续 6 个月的开放延长试验,结果判断是参照银屑病关节炎疗效标准 (psoriatic arthritis response criteria, PsARC)。结果分别有 87% 的 Etanercept 治疗组和 23% 安慰剂组患者达到 PsARC 改善 ( $P<0.001$ ),同时显著疗效还表现在 (Etanercept 组 vs 安慰剂组): ACR20 (73% vs 13%)、ACR50 (50% vs 3%)、ACR70 (13% vs 0%)。同时关节肿胀和疼痛数、健康评估问卷 (health assessment questionnaire, HAQ) 和银屑病皮疹面积和严重程度指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 在 Etanercept 治疗组的改善程度均高于安慰剂组。60 例 PsA 患者中有 50 例参加了随后 6 个月的开放延长试验,结果有 25% 的患者可以中止 MTX 的治疗,有 44% 的患者中止了强的松的治疗。

Etanercept 治疗 PsA 的 III 期临床验证是有 205 例患者参加的双盲、随机、安慰剂对照、在 17 个中心进行的一项为期 6 个月的较大型试验。患者入选标准和 Etanercept 的治疗剂量与以上的 II 期试验相同。结果在治疗的第 12 周和 24 周,ACR20、ACR50、ACR70 改善程度在 Etanercept 治疗组显著高于安慰剂组。在第 12 周 (Etanercept 组 vs 安慰剂组): ACR20 (73% vs 15%)、ACR50 (38% vs 4%)、ACR70 (11% vs 0%) 同样,PsARC、关节肿胀和疼痛数、HAQ 和 PASI 积分改善程度在 Etanercept 治疗组要显著好于安慰剂组。Etanercept 已经被美国 FDA 批准用于治疗 PsA。

## 5 TNF 抑制剂和幼年类风湿关节炎<sup>[16]</sup>

Etanercept 被批准用于治疗幼年类风湿关节炎 (juvenile rheumatoid arthritis, JRA) 多关节炎型, 是基于一大型随机、安慰剂对照的临床药物试验的结果。该试验入选的是 4~17 岁对 MTX 和 NSAIDs 治疗反应差的 JRA 患者, 开始进行为期 3 个月的第一阶段开放试验, 所有入选者均接受 Etanercept (0.4mg/kg, 2 次/周) 治疗, 将所有对治疗有反应的 JRA 患者收入第二阶段的随机、双盲、安慰剂对照试验 4 个月或直到病情复发。结果第一阶段开放试验结束时, 69 例中有 51 例 (74%) JRA 患者对 Etanercept 治疗有效并进入第二阶段双盲试验。在 26 例接受安慰剂治疗组中有 21 例 (81%) 因为病情复发中途退出第二阶段试验, 而 25 例 Etanercept 治疗组中只有 7 例复发退出试验 (28%) ( $P=0.003$ ); 而且复发的时间, 在安慰剂组平均是第 28 天, 而 Etanercept 治疗组平均是第 116 天 ( $P<0.001$ ); 不良事件发生率在两组之间无显著差异。此外还有两个小样本的开放试验提示, Etanercept 还可以与 MTX 联合应用治疗 JRA 且并不增加毒性。

## 6 TNF 抑制剂和白塞病及炎性眼病<sup>[16]</sup>

有关 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗白塞病 (behcet's disease, BD) 的有限经验来源于小样本的病例试验。有报道 5 例 BD 合并全葡萄膜炎的患者在接受单剂量的 Infliximab (5mg/kg) 治疗后, 患者炎症即得到控制。此外 Infliximab 和 Etanercept 均有被用于治疗其他炎性眼病成功的报道。

## 7 TNF 抑制剂和成人斯蒂尔病<sup>[16]</sup>

有 3 例成人斯蒂尔病 (adult onset still's disease, AOSD) 患者分别在第 0、2、6 周接受 Infliximab (3mg/kg) 治疗后取得了显著疗效, 并且每隔 8 周给药能维持病情稳定, 其中 2 例患者病情得到持续缓解, 1 例患者因为荨麻疹而终止治疗 4 周, 结果在第 18 周出现病情复发。

## 8 TNF 抑制剂和韦格纳肉芽肿

为验证 Etanercept 治疗难治性韦格纳肉芽肿 (wegener's granulomatosis, WG) 的疗效, Stone 等<sup>[17]</sup>

选择了 20 例 WG 患者进行了为期 6 个月的 Etanercept 开放试验, 入选的 WG 患者除接受 Etanercept (25mg, 2 次/周) 治疗外, 还加上常规的标准治疗 (糖皮质激素、MTX、环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素), 结果是 6 周后患者的平均 Birmingham 血管炎积分下降, 每日服用强的松的量减少。基于该试验的基础上, 已经开始了一大型多中心、双盲、安慰剂对照的 Etanercept 治疗 WG 的临床药物验证试验。

## 9 TNF 抑制剂和干燥综合征

为验证 Etanercept 治疗干燥综合征 (sjögren's syndrome, SS) 患者的疗效, Sankar 等<sup>[18]</sup>进行了一为期 12 周的随机、双盲和安慰剂对照的临床药物验证试验。分别有 28 例患者随机接受 Etanercept (25mg, 2 次/周) 或安慰剂治疗 12 周。治疗有效的判断标准是与基线相比, 下列 3 项中至少有 2 项的改善超过 20%, 即 ① 主观或客观口干; ② 主观或客观眼干; ③ IgG 水平或 ESR。结果是: ① 有 3 例接受 Etanercept 治疗和 1 例安慰剂组患者不能完成药物试验; ② 分别有 5 例 Etanercept 治疗组和 3 例安慰剂组的患者在治疗 12 周后达到临床改善, 但是两组之间的差异无显著性; ③ 主观评估口干和眼干的指标 (100mL VAS)、IgG 水平、Schirmer 试验、孟加拉红角膜染色积分 (van Bijsterveld score) 或唾液流量等指标在 Etanercept 和安慰剂治疗组之间无显著差异; ④ 与基线相比, 12 周时 Etanercept 治疗组的 ESR 显著下降 ( $P=0.004$ ), 但平均数只下降了 18.6%。总之, 目前还没有证据证明 Etanercept (25mg, 2 次/周, 皮下注射) 治疗 SS 12 周能够达到临床改善。因此需要更大规模的药物试验来验证 Etanercept 治疗 SS 是否有效。

## 10 TNF 抑制剂和其他自身免疫性疾病<sup>[19]</sup>

综合上述资料, Etanercept 已被美国 FDA 批准治疗 RA、AS、PsA 和 JRA 多关节炎型。Infliximab 已被批准治疗克罗恩病, 而欧洲已批准应用 Infliximab 治疗 AS。Adalimumab 和 Anakinra 已被批准治疗 RA。除了上述提到的之外, 同时也有应用

TNF抑制剂治疗 takayasu 大动脉炎、干燥综合征、多肌炎、多软骨炎、系统性硬化症、巨细胞动脉炎、肾病综合征、炎性肠病、结节病、皮炎、继发性淀粉样变、川崎病和 SAPHO 综合征等疾病。虽然在这些方面还需做许多工作,但 TNF 抑制剂可能对这些疾病或其他疾病具有潜在的治疗作用。

#### 11 不同的生物抑制剂之间是否可以相互转换

为验证在一种生物抑制剂治疗失败之后,是否可以换用另外一种生物抑制剂继续治疗,目前可以提供的证据不多。其中法国的一项研究结果是,在接受 Infliximab 治疗的 67 例 RA 患者中,有 4 例过敏、2 例感染、2 例无效(共 8 例)的患者转向应用 Etanercept 治疗,结果 5 例有效,2 例无效,1 例因个人原因停药;同时在 64 例接受 Etanercept 治疗的 RA 患者中,13 例中止了治疗,其中有 6 例(2 例因副作用和 4 例治疗失败)的患者转向接受 Infliximab 治疗,结果 3 例有效、2 例无效和 1 例因副作用退出试验。结果是因不能耐受其中一种 TNF 抑制剂而转向另外一种的 14 例 RA 患者中,有 8 例在转换后获得了良好的疗效<sup>[20]</sup>。另外 Hansen 等<sup>[21]</sup>比较了 20 例因 Etanercept 治疗无效而转换到应用 Infliximab 治疗的 RA 患者与只接受 Infliximab 治疗的 73 例 RA 患者之间是否有差别。结果发现在关节肿胀和压痛数、患者和医生整体评价、晨僵和 CRP 等指标方面,两组的改善程度无显著差异;但是由 Etanercept 转换到 Infliximab 的患者比开始就用 Infliximab 治疗的患者应用 Infliximab 的剂量要大,转换者平均接受了 5.7 次注射治疗(4.4mg/kg),而无转换者只接受 5 次注射治疗(3.19mg/kg)( $P=0.006$ )。该结果提示,不同的 TNF 生物抑制剂之间可能存在不同的临床反应;用一种 TNF 抑制剂无效并不能预示用其他的生物抑制剂也无效。

#### 12 不同生物抑制剂是否可以联合应用

为观察不同生物抑制剂联合应用治疗 RA 患者是否具有协同作用,Genovese 等<sup>[22]</sup>进行了一项由 41 个中心参与的为期 6 个月的双盲试验,即将 244 例活动性 RA 患者随机分成 3 组:第一组 RA 患者只

接受 Etanercept (25mg, 2 次/周)皮下注射治疗;第二组全量 Etanercept (25mg, 2 次/周)与 Anakinra (100mg/d)联合应用;第三组半量 Etanercept (25mg, 1 次/周)与 Anakinra (100mg/d)联合治疗。试验结果显示,分别有 31%全量 Etanercept 与 Anakinra 联合治疗组患者和 41%的 Etanercept 单独治疗组患者达到 50%ACR 改善;两组之间无显著性差异( $P=0.914$ );但是严重感染的发生率(0% Etanercept 单独治疗组 vs 3.7%~7.4%的合并用药组),而且联合用药组的注射点反应和白细胞减少发生率高于单独用药组。结果提示,Etanercept 与 Anakinra 联合应用不能增加疗效,反而增加了危险性,因此不建议联合应用这两种药来治疗 RA。

#### 【参考文献】

- [1] Weaver AL. Differentiating the new rheumatoid arthritis biological therapies. *J Clin Rheumatol*, 2003, 9: 99~114
- [2] Kriegler M, Perez C, DeFay K, et al. A novel form of TNF/ calchectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell*, 1988, 53: 45~53
- [3] Lorenz H-M, Antoni C, Valerius T, et al. In vivo blockade of TNF- $\alpha$  by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF- $\alpha$  antibody in patients with rheumatoid arthritis. Short term cellular and molecular effects. *J Immunol*, 1996, 156: 1646~1653
- [4] Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody D2E7. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58 (suppl.): S170~S172
- [5] Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (6): 1761~1769
- [6] Edwards J CW, Szczepański L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2572~2581
- [7] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2001, 344 (1): 76
- [8] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison

- of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2001, 344 (3): 240
- [9] Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2000, 343: 1594~1602
- [10] Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med, 2002, 346: 1349~1356
- [11] Brandt J, Kariouzov A, Listing J, et al. Six month results of a German double-blind placebo controlled, phase-III clinical trial of etanercept in active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum, 2002, 46 (9 Suppl.): S429
- [12] Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. Arthritis Rheum, 2001, 44: 2936~2937
- [13] Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a reandomised controlled multicentre trial. Lancet, 2002, 359: 1187~1193
- [14] Van den Bosch F, Fruithof E, Baeten D, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis [abstract]. Arthritis Rheum, 2001, 44: S153
- [15] Reimold, AM. New indications for treatment of chronic inflammation by TNF- $\alpha$  blockade. Am J Med Sci, 2003, 325 (2): 75~92
- [16] Criscione LG, Clair EW St. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatic disease. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14: 204~211
- [17] Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1149~1154
- [18] Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome. A twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. Arthritis Rheum, 2004, 50 (7): 2240~2245
- [19] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory disease. Ann Rheum Dis, 2003, 62 (Suppl. II): Sii2~Sii9
- [20] Brocq O, Plubel Y, breuil V, et al. Etanercept-infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNF $\alpha$ . Press Med, 2002, 31: 1836~1839
- [21] Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2004, 31: 1098~1102
- [22] Genovese, MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum, 2004, 50 (5): 1412~1419

文章编号: 1672-3384 (2005)-01-0008-06

## 特异性环氧化酶-2 抑制剂的评价

【作者】 孙忠实<sup>1</sup> 朱珠<sup>2</sup>

1 国家食品药品监督管理局药品评价中心 (北京 100044)

2 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

### 1 昔布类药物现状

合成前列腺素 (PGs) 的关键酶——环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 是 1971 年发现的, 1991 年又发现 COX 有两种异构体——COX-1 和 COX-2,

前者为生理酶, 后者为病理酶 (现已认为无此界限)。1999 年先后问市的塞来昔布 (Celecoxib, Celebrex, 西乐葆) 和罗非昔布 (Rofecoxib, Vioxx, 万络) 构成了第一代 COX-2 特异性抑制剂, 简称