

- 2004,62(1):28~32
- [16] Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. Neurology, 1998, 51 (suppl. 4): S21~S27
- [17] Tomson T, Lindbom U, Ekvist B, et al. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. Epilepsia, 1994, 35: 131~135
- [18] Pschirrer E, Monga M. Seizure disorders in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am, 2001, 28: 601~611
- [19] Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breastfeeding. Epilepsy - Behav, 2004, 5(1): 102~105
- [20] Inger Ohman, Sigurd Vitols, Gerhard Luef, et al. Topiramate Kinetics during Delivery, Lactation, and in the Neonate; Preliminary Observations. Epilepsia, 2002, 43(10): 1157
- [21] Steegers - Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Neural - tube defects and derangement of homocysteine metabolism. N Engl J Med, 1991, 324: 199~200
- [22] Mills JL, Mc Partlin JM, Kirke PN, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. Lancet. 1995, 345: 149~151
- [23] Grimes DA. Unplanned pregnancies in the U. S. Obstet Gynecol, 1986, 67: 438~442
- [24] American Academy of Neurology. Quality Standards Subcommittee. Practice Parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Neurology, 1998, 51: 944~948

文章编号: 1672-3384(2005)-03-0034-04

对新的自身免疫病治疗药物的认识

【作者】 郑毅

首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R593.2; R453

【文献标识码】 B

20 世纪的最后 3~4 年, 北美和欧洲先后批准多种新的抗风湿药物上市, 包括生物制剂和新型免疫抑制剂等。这些药物的出现是自身免疫性疾病治疗史上的一次突破性革命, 使自身免疫病的治疗进入新阶段。2002 年, 美国风湿病学会 (ACR) 对 1996 年制定的类风湿关节炎 (RA) 治疗指南进行了修订^[1], 其中明显的变化是增加了新的治疗药物, 如英利昔单抗 (infliximab, 商品名 remicade)、依那西普 (etanercept, 商品名 enbrel)、来氟米特 (leflunomide) 等生物制剂和免疫抑制剂。这些药物有的已在我国上市, 有的正在进行上市前临床试验。因此, 有必要对这些新的治疗药物有所认识。

1 肿瘤坏死因子 α (TNF α) 阻滞剂

1.1 TNF α 阻滞剂作用机制

TNF α 在免疫反应中具有介导炎症和免疫调节作用, 其效应包括激活淋巴细胞, 释放其他细胞因子、前列腺素和金属蛋白酶, 也可促进血管形成和调节

黏附分子作用。越来越多的证据表明, TNF α 在 RA 的发病过程中具有重要的作用: ①RA 患者滑膜、软骨及滑液中 TNF α 表达增加; ②一些治疗 RA 的慢作用药物的作用机制可能与抑制 TNF α 的作用有关; ③过度表达 TNF α 的转基因小鼠可发生侵蚀性、炎症性关节炎, 在应用 TNF α 阻滞剂治疗后病情好转; ④用 TNF α 阻滞剂治疗 RA 多种动物模型的关节炎, 可明显减轻关节炎和破坏。由此, TNF α 阻滞剂开始用于治疗 RA。

TNF α 阻滞剂包括抗 TNF α 生物制剂和 TNF α 靶点阻滞剂。美国食品与药品管理局 (FDA) 已批准 infliximab 和 etanercept 等抗 TNF α 的生物制剂用于中度至重度 RA 的治疗^[2], 并将 etanercept 的适应证扩大至幼年 RA 的治疗。

1.2 infliximab

它是一种人鼠 IgG1 型嵌和性抗 TNF α 单克隆抗体, 由人体恒定区和鼠类可变区组成。可与人 TNF α

特异性结合,与表达 TNF α 的关节组织细胞相作用,破坏细胞并使细胞活性下降,减轻炎症反应和组织破坏;对 TNF α 无作用^[3]。

约 400 例 RA 的临床试验表明,应用 infliximab 治疗 30 周后,达到美国风湿病学会评分中心 ACR20、ACR50 改善分别占 50% ~ 60% 和 25% ~ 30%,而对照组为 20% 和 5%^[4]。79% 接受治疗者 4 周即可起效^[5],研究证实 infliximab 可明显减轻 RA 关节炎症,对 RA 有积极的治疗作用。

在 infliximab 治疗活动性强直性脊柱炎(AS)的多中心双盲安慰剂对照研究中发现,infliximab 治疗 12 周后,53% 的 AS 患者病情活动性改善在 50% 以上,而安慰剂组仅为 9%。研究认为 infliximab 治疗活动性 AS 非常有效^[6]。

Infliximab 的推荐剂量为 3 ~ 10mg/kg,每隔 4 ~ 8 周静脉输注。值得注意的是接受 infliximab 治疗者感染和患肿瘤的机会增加,特别是结核的感染增加。其他不良反应为输液反应、皮疹、腹泻和药物性狼疮^[7]。本品由于具有鼠蛋白成分,少数患者血清中出现抗嵌合体抗体。

1.3 Etanercept

Etanercept 是人重组 TNF α 受体 p75 与人 IgG1 的 Fc 段构成的融合蛋白,在体内可与 TNF α 和 TNF β 高效结合,中和循环中可溶性 TNF,阻断它们与组织中 TNF 受体结合,抑制 TNF 的作用。药代动力学的初步研究显示,用药后 48h 可达到血浆峰值浓度,半衰期为 70h,生物利用度约为 76%。

在 etanercept 治疗 RA 的 II 期临床试验中^[8],治疗 2 周时,即显示出明显的治疗效果。治疗 3 个月 after,ACR20、ACR50 改善的 RA 患者分别占 75% 和 57%,而安慰剂组分别为 14% 和 7%。在 III 期临床试验中^[9],ACR20、ACR50 改善的 RA 患者分别占 59% 和 40%,而安慰剂组分别为 11% 和 5%。证实 etanercept 可使 RA 病情明显改善。对平均接受 etanercept 治疗 44 个月的 RA 患者随访研究显示,治疗期间均保持较好的疗效,并且有助于甲氨蝶呤和泼尼松的减量。

不少学者还进行了 etanercept 治疗早期、老年、幼年 RA,成人 Still 病及 AS 的临床试验研究^[3,10,11]。etanercept 治疗活动性 AS 4 个月后,80% AS 患者出现明显与持续的临床改善,而安慰剂组仅为 30%。表明 etanercept 对 AS 有治疗作用^[3]。

Etanercept 成人推荐剂量为 25mg,皮下注射,每周 2 次。儿童推荐剂量为 0.4mg/kg。目前市售的 etanercept 为冻干粉剂,须在 2 ~ 8 $^{\circ}$ C 保存。使用时用生理盐水溶解。

Etanercept 的主要不良反应有输液反应、全血细胞减少、狼疮样综合征、使患感染和肿瘤的机会增加、加重或诱发脱髓鞘病变等^[7]。偶有出现抗 etanercept 抗体者,但不妨碍其疗效。

目前,大量的临床应用已证实抗 TNF β 生物制剂治疗 RA 是安全有效的,可使 RA 病情快速、显著和持续改善,还具备了一定的缓解病情的作用,并肯定了治疗 AS 的疗效。它们是第一代有前途的治疗风湿性疾病的生物制剂,但价格昂贵、需注射给药等问题,使应用受到限制。在治疗中应密切注意感染或肿瘤的倾向。特别是有结核感染者,应避免使用此类药物。专家建议在近几年内,治疗 RA 的主要药物仍将以甲氨蝶呤或甲氨蝶呤与其他药物的联合治疗为主,只是对甲氨蝶呤疗效不佳或进展迅猛的 RA 可考虑应用甲氨蝶呤加 etanercept 或 infliximab 治疗,其疗程不得低于 3 个月^[12]。

1.4 沙利度胺(thalidomide,反应停)

Thalidomide 最初作为治疗妊娠反应的镇静药在欧洲上市,后因导致上万例海豹胎而退出市场。thalidomide 可抑制单核细胞产生的 TNF α ,协同刺激 T 淋巴细胞,抑制血管形成和黏附分子活性。近年来,临床上开始利用其抑制 TNF α 的特点治疗 AS 等炎性关节病^[13,14]。

国内一项为期 1 年的开放性研究显示,每日口服 200mg thalidomide,在治疗第 3 ~ 6 个月时,多数主要和次要疗效指标明显改善,在完成治疗时,7 个主要指标中有 4 项改善超过 20% 的患者占总例数的 80%。主要副作用包括困倦、口苦、头皮屑增多等,

未发现外周神经疾病和白细胞减少。台湾一项为期6个月的研究报道了类似的疗效与安全性。提示 thalidomide 对难治性 AS 是一个极有潜在治疗价值的药物, 对于有高度致残倾向, 特别是受经济限制的 AS 患者, 可考虑应用 thalidomide 治疗。thalidomide 也有治疗 RA 的报道, 耐受性良好, 但疗效并不显著。

由于 thalidomide 对胎儿的影响, 要求医师和患者对药物的不良反应有足够的认识, 并应严格控制使用。本药禁用于妊娠及可能受孕的妇女, 并不建议用于准备生育的男性患者。

2 白细胞介素-1 (IL-1) 阻滞剂

IL-1 是参与 RA 致病过程的主要细胞因子之一, 可诱导炎性细胞浸润、刺激基质金属蛋白酶和前列腺素产生, 参与滑膜炎和血管翳形成; 还可促进破骨细胞分化和激活, 在骨与软骨破坏、修复中起重要作用。因此, 阻断 IL-1 来治疗 RA 的方法就应运而生。随着人重组 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra, anakinra) 制剂的出现, 标志着 IL-1Ra 治疗 RA 已从实验走向临床。

Anakinra 是通过与靶细胞表面 IL-1 受体结合, 在受体水平上阻断 IL-1 的生物效应, 而起抗炎和骨与软骨保护作用, 是一种天然炎性细胞因子抑制剂。研究显示要抑制 IL-1 50% 的生物活性需 10~100 倍的 IL-1Ra 水平, 故外源性增加 IL-1Ra 水平对控制 RA 炎症、阻止关节破坏具有明确的临床意义。

Anakinra 的有效成分是非糖基形式的重组人 IL-1Ra, 与天然 IL-1Ra 的区别是在氨基端增加了蛋氨酸残基。迄今为止, 已进行了超过 1 000 例应用 anakinra 治疗 RA 的临床试验。400 余例 RA 患者 24 周的临床试验证实, 43% 接受治疗者达到 ACR20, 且关节 X 线的进展明显低于对照组^[14]。2002 年 Nuki 等报告 200 余例 RA 患者接受了长达 76 周的治疗^[15], 发现其疗效和安全性与前期基本一致, 肯定了 anakinra 对 RA 的良好治疗效果和安全性。1 400 余例 RA 随机、安慰剂对照临床试验显示^[16], 安慰剂组和 anakinra 治疗组严重副作用的发生率分别为

7.8% 和 7.7%, 但其中严重感染的发生率分别为 0.4% 和 2.1%, anakinra 治疗组高于安慰剂组。

Anakinra 的推荐剂量为 100~150mg/d, 皮下注射。anakinra 主要不良反应是注射部位反应和感染, 严重或反复感染及合并结核的患者需慎用。已发现的副作用还包括过敏、血象改变、头痛、恶心、腹痛、腹泻及流感样症状等。

研究认为 anakinra 阻断了金属蛋白酶释放、糖蛋白分解和软骨损伤过程, 具有软骨保护作用。总体来说, anakinra 治疗 RA 比较安全, 耐受性好。

RA 以慢性滑膜炎及关节进行性破坏为主要表现。Anakinra 可有效缓解 RA 关节炎症, 保护关节软骨和阻止骨侵蚀进展。从理论上讲, 阻断 IL-1 可能比阻断 TNF β 对 RA 远期疗效更有意义, 因此, 对 RA 软骨和骨破坏明显的患者, 可选用 IL-1Ra 的联合治疗。

3 新型免疫抑制剂

leflunomide 是一种新型的异噁唑类免疫抑制剂。与已知的其他免疫抑制剂结构均不同, 其有效成分为 A77 1726, 通过竞争抑制影响二氢乳清酸脱氢酶和酪氨酸激酶活性, 减少嘧啶的合成, 而使 DNA 合成障碍, 进而抑制淋巴细胞的增殖和活化引发的免疫反应。目前已用于 RA、系统性红斑狼疮 (SLE) 及肾炎的治疗。

欧洲的多中心、随机、双盲对照试验证实, RA 患者经 6 个月 leflunomide 治疗, 获得 ACR20、ACR50 改善者分别占 55% 和 33%, 临床疗效和 X 线病情进展程度与柳氮磺胺吡啶组相似^[17]。国内一项 leflunomide 与甲氨蝶呤治疗 RA 的双盲随机对照试验显示, 在 12 周及 24 周时, leflunomide 组总有效率达到 80%, 甲氨蝶呤组为 70%。不良反应的发生率分别为 13.3% 和 24.1%。研究结果证实, leflunomide 治疗 RA 的疗效与甲氨蝶呤相近, 是一种有效的 RA 治疗药物, 且耐受性较好。相对于其他慢作用药物, leflunomide 的特点是起效较快, 该药在 4 周时各项指标改善优于柳氮磺胺吡啶。

国内一项 leflunomide 治疗狼疮肾炎的临床试验

表明,用药1年后,SLE疾病活动评分由治疗前的186降至83,疾病活动得到明显控制;肾组织活动性指数由治疗前的 14.1 ± 3.8 降至 4.6 ± 2.4 ,慢性指数由治疗前的 2.6 ± 1.3 降至 1.2 ± 0.7 。提示leflunomide能较好地控制病情活动,副作用较小,是一种较为理想的治疗狼疮肾炎的新型免疫抑制剂。

Leflunomide推荐用法为每日50mg口服3d,随后以每日20mg口服,稳定后可减至10mg/d。主要副作用为胃肠道症状、皮疹及过敏反应、脱发、白细胞减少及肝酶异常,最近偶有肺纤维化的报道。

可以说,leflunomide为临床提供了一种新的可供选择的免疫抑制剂,为不适于甲氨蝶呤治疗的RA患者或其他免疫抑制剂疗效不佳的RA或SLE患者带来治疗的希望。

目前,leflunomide已在我国上市,TNF α 单抗即将在我国上市并用于RA的治疗,重组人IL-1Ra也将加入治疗RA的行列中,我们希望它们给RA等自身免疫病患者带来更好的治疗效果,但应密切注意其安全性的问题。上述药物对自身免疫病远期疗效和安全性的影响,尚需通过长期的、大样本的临床验证来认识。

【参考文献】

- [1] ACR Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of RA. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1164 ~ 1170
- [2] Pugsley MK. Etanercept immunex. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2: 1725 ~ 1731
- [3] Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor. *New Eng J Med*, 2002, 346: 1349 ~ 1356
- [4] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 1552 ~ 1563
- [5] Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, 344: 1105 ~ 1110
- [6] Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing-spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet*, 2001, 359: 1187
- [7] Antoni C, Braun L. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20 (suppl.): S153 ~ S157
- [8] Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor (p75) - Fc fusion protein. *New Eng J Med*, 1997, 337: 141 ~ 147
- [9] Weinblatt ME, Morelandm LW, Schiff MH, et al. Long-term and phase III treatment of DMARD failing rheumatoid arthritis patients with TNF receptor p75 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum*, 1997, 40: 126 ~ 132
- [10] Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 218 ~ 226
- [11] Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. Response to etanercept (enbrel(r)) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol*, 2003, 30: 691 ~ 696
- [12] 董怡. 对治疗类风湿关节炎生物制剂的认识和看法. *中华风湿病学杂志*, 2000, 3: 133 ~ 134
- [13] Huang F, Gu J, Zhao W, et al. Therapeutic effect and molecular targets of thalidomide in refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: S275
- [14] 黄烽. 强直性脊柱炎的新探索. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7: 385 ~ 387
- [15] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 259 ~ 266
- [16] 鲍春德, 黄文群, 陈顺乐, 等. 来氟米特治疗类风湿关节炎双盲随机对照研究. *中华风湿病学杂志*, 2000, 4: 44 ~ 46
- [17] 张风山, 聂英坤, 孙铨, 等. 来氟米特治疗狼疮肾炎疗效分析. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8: 73 ~ 76