

[26] Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in cardiovascular disease and cancer prevention: Part 1. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 1870-1878

[27] Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 2065-2072

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0016-07

## 来氟米特和细胞因子抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的应用进展

【作者】 奚正德

上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所 (上海 200025)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种最常见的自身免疫性疾病, 人群中的发病率约为 1%。这种疾病的长期存在和反复发作可导致不可逆的关节畸形和功能损伤。虽然引起自身免疫性疾病的原因仍未完全明了, 但对其产生机制的逐步认识促进了新药的开发和革命性治疗方法的出现。

RA 的特征是滑膜增生 (成纤维细胞和巨噬细胞的增生) 和炎症细胞 (T 细胞、B 细胞和单核细胞) 的浸润, 同时伴有新血管的生成。特异性 CD4<sup>+</sup>T 细胞参与了 RA 中免疫应答的诱导<sup>[1,2]</sup>。而后招募的单核细胞和在滑膜内增生的巨噬细胞在滑膜局部产生了大量的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-1 (interleukine-1, IL-1) 等细胞因子<sup>[3]</sup>。这些细胞因子刺激滑膜成纤维细胞产生基质金属蛋白酶并诱导了破骨细胞的生成, 进而导致了关节软骨和骨的破坏<sup>[4,5]</sup>。侵蚀性疾病与类风湿因子的存在有联系, 提示 B 淋巴细胞的功能也出现紊乱; 类风湿因子介导了由补体固定而导致的组织破坏。到目前为止, 有多种用于治疗 RA 的新药 (见表 1) 已被研制出来并用于临床, 本文将就这些新药的临床应用进行一些总结。

### 1 药物在 RA 中效果的评估方法

治疗 RA 新药的短期效能和毒性作用通常是采用 6~12 个月的临床试验方法进行评估的。症状改

善程度最常采用美国风湿病学学院的结果测量法 ACR20 来确定<sup>[6]</sup>。ACR20 的定义是: 触痛和肿胀关节的数目有 20% 或以上的减少加上以下 5 种测量中至少有 3 种有相似程度的改善 (疼痛、病人和内科医生的整体评估, 自身评估的躯体功能丧失, 急性期反应物的水平)。其他 2 种常用到临床相关性的结果评估方法是 ACR50 (50% 或以上的改善) 和 ACR70 (70% 或以上的改善)。下面要讨论的药物由于均比安慰剂有效, 且可以减慢疾病的进展, 因而被分类为病情改善性抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)。

### 2 来氟米特 (leflunomide)

来氟米特是一种异噁唑衍生物 (isoxazole derivative), 是二氢乳清酸脱氢酶 (嘧啶从头合成必需的细胞内限速酶) 的竞争性抑制剂。静止淋巴细胞可以从抢救途径获取嘧啶, 但活化的淋巴细胞依赖于嘧啶的从头合成。因此, 阻断嘧啶合成途径具有抗增殖作用。在体内, 相对高浓度的来氟米特 ( $5^{-10}$ M) 可以调节核因子- $\kappa$ B、信号转导通路 (由 JAK-STAT 途径和生长因子受体组成) 中的酪氨酸激酶、白介素-6、基质金属蛋白酶和前列腺素 E2。从理论上讲, 来氟米特和甲氨蝶呤 (methotrexate) 在抑制嘧啶合成和嘌呤合成中有叠加作用, 因而已被推荐可以作为互补药物合并使用。

表 1 治疗类风湿性关节炎的新药

药物名称	主要作用	给药途径	使用剂量	半衰期
来氟米特	抑制嘌呤合成	口服	前 3d 100mg/d，以后 20mg/d	2 周
依他西普	结合 TNF- $\alpha$ 和 TNF- $\beta$	皮下注射	每周 2 次，每次 25mg 或每周 50mg 1 次	4d
阿达木单抗	抗 TNF- $\alpha$ 抗体	皮下注射	隔周 40mg	2 周
英利昔单抗	嵌合型抗 TNF- $\alpha$ 抗体	静脉输注	在第 0、2、6 周，3mg/kg，后每 8 周 1 次。对不完全反应者，维持剂量可逐渐增加至最大 10mg/kg	9d
阿那白滞素	白细胞介素-1 受体拮抗剂	皮下注射	100mg/d	6h

2.1 临床药理学

来氟米特是一种前体药物，口服给药后快速转化为初级活性代谢产物 A771726（占循环药物的 95%以上）。这种代谢物具有高度蛋白结合性，半衰期长为 15~18d。此外，活性代谢产物经历广泛的肠肝循环，血浆中的量需 2 年才可降至不可检测水平。肾脏排泄很有限，肾脏功能下降时剂量通常不需减少。

2.2 药物间的相互作用

来氟米特在体外可以抑制细胞色素 P450 2C9（CYP2C9）。有报道它可以提高华法令（warfarin，CYP2C9 酶的一种底物）的抗凝活性。利福平（rifampicin）可以提高来氟米特活性代谢物浓度 40%，因而需要调整给药剂量。来氟米特可以通过提高肾脏尿酸盐排泄而降低血液尿酸的浓度。

2.3 在 RA 中的效能

来氟米特和柳氮磺胺（sulfasalazine）或甲氨蝶呤的大规模安慰剂对照研究提示这些药物的效能相似<sup>[7,8]</sup>。与安慰剂相比，来氟米特可以减慢病程进展，并可持续 6~12 个月。在一个双盲随机对照试验中，接受来氟米特或甲氨蝶呤治疗的病人在治疗 2 年后有超过 80%的病人没有出现新的侵蚀<sup>[9]</sup>。

2.4 不良反应

来氟米特最重要的不良反应是肝脏毒性。在临床试验中大约有 5%的病人出现转氨酶升高，但通常低于正常上限的 2 倍，在停药后可以逆转。2001 年 5 月，制造商详细报告了药物上市后出现的肝脏毒性，在 104 000 例病人多年用药期间有 296 例病人出现肝功能异常。其中 15 例病人死于肝功能衰

竭或伴发疾病；15 例病人中 10 人肝功能失调可能与来氟米特有关。最近，美国食品药品监督管理局（FDA）的关节炎指导委员会重新审核了临床试验和上市后的研究。虽然肝细胞坏死的发生率极低（约 0.02%~0.04%），但转氨酶浓度的升高占治疗病人的 2%~4%。肝损伤的风险相对于治疗益处来说是可以接受的。鉴于以上情况，有先期存在肝脏异常、有重度酒精摄入或有肝炎病毒感染史的病人不应该使用来氟米特。

联合使用来氟米特和甲氨蝶呤比单独使用来氟米特的肝毒性效应要高。在一个 30 例病人的试验中，3 人（10%）由于肝脏酶水平的升高而终止治疗。在一个大样本研究中，接受来氟米特和甲氨蝶呤治疗的 130 例病人有 41 例（31.5%）丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase）水平超过正常上限的 1.2 倍，但只有 2.3%病人因此而退出研究。但也有严重肝毒性的报道。

体重减轻在最早期的试验中已报道，通常可以有 20%的体重减轻，但很少因此而中断治疗。虽然在用来氟米特治疗 RA 的试验（ULTRA）中，有 32%的病人出现了腹泻，但体重减轻也可出现于没有胃肠道症状者中。

在同一试验中，有 18%的病人出现了不明原因的高血压，5%为新发病人。血压的升高出现于治疗的前 2 个月中，因此建议有规律监测血压。在 ULTRA 试验中约有 10.5%的病人出现了可逆性脱发，全血细胞减少、外周神经病变和间质性肺炎也有报道。

2.5 妊娠和生育力

临床前研究显示：来氟米特可引起胎儿死亡或具有致畸性。因此，开始治疗前必须做妊娠试验以排除怀孕并使用可靠的避孕方法。由于该药半衰期长，在怀孕前才停止治疗是不合适的。制造商建议口服消胆胺(cholestyramine, 8g 3次/d 共11d)来去除体内的来氟米特，并经证实药物血浆浓度低于0.02mg/L (2次不同试验至少相隔2周)。这个方法同样可适用于正准备生育的男性。来氟米特是否会降低生育力，目前尚无报道。

## 2.6 在RA治疗中的应用

甲氨蝶呤仍是最常用的病情改善性抗风湿药物，但对甲氨蝶呤不耐受的病人，来氟米特可能是一种有价值的替代品。由于潜在的肝脏毒性，来氟米特对各型肝损伤者来说都是禁忌的，且需要经常作一些必要的检测（见表2）。给予100mg/d 3~4d可以快速达到治疗的浓度，但这可能会导致胃肠不能耐受。通常20mg/d剂量能被大多数病人很好地耐受。如有轻度不良反应（如腹泻或腹部绞痛）出现，10mg剂量可以有效且能较好地耐受。

来氟米特和甲氨蝶呤的联合应用比甲氨蝶呤和安慰剂更为有效，ACR20反应比率分别为46.2%和19.5%，这种联合用药的主要缺陷是潜在的肝毒效应。因此，用2种制剂的病人应严密监测肝毒情况。

## 3 肿瘤坏死因子阻断剂 (tumor necrosis factor blocker)

TNF- $\alpha$ 是一种促炎症性细胞因子，由活化的单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞释放，可以促进炎症反应，在RA发病中具有重要作用。TNF- $\alpha$ 可与两种形式的受体结合，1型TNF受体(p55)和2型TNF受体(p75)，他们在许多类型的细胞上有表达。TNF- $\alpha$ 的生物活性可被可溶性TNF受体减弱。

类风湿性关节炎病人滑液中有高浓度的TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$ 也存在于炎症性关节翳和正常软骨连接处，高的滑液TNF- $\alpha$ 浓度与骨侵蚀相关。动物实验研究表明阻断TNF- $\alpha$ 是有效的治疗策略。表达人TNF- $\alpha$ 的转基因小鼠可发展为关节炎，用抗TNF抗体治疗可以使关节炎减轻。对RA病人的研

表2 监测内容推荐

药物	监测推荐
来氟米特	获取全血细胞计数和开始治疗前的丙氨酸转氨酶测量值，然后每月检测直至稳定，通常是每隔2~3个月重复这些测试
依他西普	临床上需注意结核病、组织胞浆菌病和其他感染
英利昔单抗	和依他西普相同
阿达木单抗	和依他西普相同
阿那白滞素	在开始治疗前获取全血细胞计数，3个月内每月1次以后每3个月1次

究提示阻断TNF可以改善症状。目前，有3种TNF阻断药物依他西普、英利昔单抗和阿达木单抗可以用于临床，它们的使用剂量和半衰期见表1。

### 3.1 依他西普 (etanercept)

依他西普是一种可溶性TNF受体的融合蛋白，由高亲和力2型TNF受体与人IgG1 Fc段连接而成。它可以与TNF- $\alpha$ 和TNF- $\beta$ 结合，因此可以防止二者与各自受体结合。

3.1.1 临床药理学 皮下给药后，依他西普被缓慢吸收，浓度峰值出现在50h左右。半衰期通常是4d。健康志愿者系统性给药后，测定浓度-时间曲线下面积，可变因子是8。50mg每周1次和25mg每周2次同样有效<sup>[10]</sup>。

3.1.2 在治疗RA中的效能 在一项有234例病人参加的6个月随机研究中，对10mg剂量，20mg剂量依他西普和安慰剂进行了比较。显示2种剂量同样有效，ACR20反应率分别为51%和59%，而安慰剂组为11%。25mg剂量可引起更快的应答和更高频率的ACR50应答（40%），而10mg剂量为24%，安慰剂为5%。

甲氨蝶呤被认为是新的病情改善性抗风湿药的评估标准。在一项632例早期RA的病人参加的双盲、随机研究中，10mg或25mg依他西普每周2次与甲氨蝶呤进行比较。接受较高剂量依他西普的病人在前2周内有较强的应答，但12个月以后ACR20反应比率相似[25mg依他西普组为72%，甲氨蝶呤组值为65% ( $P=0.16$ )]。平均放射学评分的提高在25mg依他西普和甲氨蝶呤组中各为1.00和1.59单位，没有显著性差别 ( $P=0.11$ )<sup>[11]</sup>。另有

研究显示对甲氨蝶呤反应不佳的病人,当治疗方案中添加依他西普时对病情的改善会有益,而安慰剂则没有这种作用。

### 3.2 英利昔单抗 (infliximab)

英利昔单抗起初被批准用于 Crohn 氏病的治疗。它是一种嵌合性 IgG1 抗 TNF- $\alpha$  抗体,含有小鼠抗体的抗原结合区和人抗体的恒定区。它可以与可溶性和膜结合型 TNF- $\alpha$  以高亲和力结合,破坏 TNF- $\alpha$  与其受体结合。英利昔单抗也可通过抗体依赖和补体依赖的细胞毒作用杀伤表达 TNF- $\alpha$  的细胞。

3.2.1 临床药理学 英利昔单抗的药代动力学在病人间差别很大。在一项有 428 例受试者参加的研究中,静脉给予 30mg/kg 英利昔单抗 8 周后,谷浓度可变因子超过 100。药代动力学模型显示:缩短剂量间期至 6 周比提高剂量为 100mg 可以更有效地提高谷浓度<sup>[12]</sup>。

3.2.2 在治疗 RA 中的效能 早期证据显示:单次输注英利昔单抗 (1mg/kg 或 10mg/kg) 可以迅速改善 RA 症状。而后的研究显示单用英利昔单抗 (3mg/kg 或 10mg/kg) 比用安慰剂好。但因经常会出现抗英利昔单抗抗体,而常与甲氨蝶呤联合使用。效能和剂量反应关系已在 428 例有活动性 RA 病人的研究中被确定<sup>[13,14]</sup>。4 种方案 (英利昔单抗以 3mg/kg 或 10mg/kg 每 4 周或 8 周剂量联合甲氨蝶呤) 在阻止疾病的进展方面都有相似的效果,但比甲氨蝶呤加安慰剂有效。54 周以后 ACR20 反应率在 42% (3mg/kg 每 8 周 1 次) 至 59% (10mg/kg 每 4 周 1 次) 之间。24 周以后,ACR50 反应率在所有英利昔单抗组都是相似的,但 54 周后每 8 周接受 3mg/kg 组的反应率 (21%) 明显低于其他 2 组接受 10mg/kg 者 (每 8 周给药 1 次者为 39%, 每 4 周给药 1 次者为 38%)。基于这些研究发展出了标准的治疗方案 (见表 1)。没有适当反应或有起始反应但以后复发的病人如果输入间期缩短至每 4~6 周或增加剂量可以有较好的反应<sup>[12]</sup>。

### 3.3 阿达木单抗 (adalimumab)

阿达木单抗是一种重组的人 IgG1 单克隆抗体,

它可以与人 TNF- $\alpha$  高亲和力结合,破坏细胞因子与受体结合、溶解表达膜 TNF- $\alpha$  的细胞。

3.3.1 临床药理学 皮下注射给药后,阿达木单抗被缓慢地吸收,到达峰浓度约需要 130h。在体内分布方面病人之间有很大的差异,但男女之间该药的清除情况相似,且不受年龄和体重的影响。治疗方案中加入甲氨蝶呤可以减少其清除 (单一剂量减少 20%, 多次剂量减少 44%)。

3.3.2 在治疗 RA 中的效能 在一项随机双盲研究中,每周给予阿达木单抗 40mg 的 ACR20 反应率和每 2 周给予同一剂量者相似 (分别为 53% 和 46%), 两者明显高于用安慰剂的比率 (19%)。当阿达木单抗与甲氨蝶呤联合使用时显示出叠加效应。ACR20 反应在接受甲氨蝶呤加每 2 周 20mg、40mg 或 80mg 阿达木单抗的病人中的比例明显高于接受甲氨蝶呤加安慰剂的病人 (分别为 48%、67%、66% 和 15%)<sup>[15]</sup>。

### 3.4 TNF 阻断剂的不良反应

起初的研究报道 TNF 阻断剂非常有效,并几乎没有严重的不良反应。但是随着 TNF 阻断剂的广泛使用,已有报道它们和许多不良反应 (包括感染、癌症、血管炎、狼疮样自身免疫病、多发性硬化症样脱髓鞘疾病、肝脏疾病、血液学异常——再生障碍性贫血、淋巴瘤、严重过敏和无菌性脑膜炎) 有联系。

3.4.1 感染 严重细菌性感染、结核、非典型支原体感染、曲霉病、组织细胞浆菌病、球孢子菌肉芽肿、李斯特菌病、卡氏肺囊虫肺炎、隐球菌感染、巨细胞病毒和其他感染已有报道,这些感染通常见于 65 岁或更年长的病人。

结核病已报道与所有 TNF 阻断剂有关。来自 FDA 不良事件报告系统的资料显示:在有相似数量的病人使用 TNF 阻断剂过程中,有 70 例结核病出现在用英利昔单抗治疗后,9 例出现在用依他西普治疗后<sup>[16]</sup>。用英利昔单抗治疗的 RA 病人中结核出现的比率为 2.44‰,而通常结核病在 RA 病人中发病率为 0.62‰。在使用阿达木单抗治疗的早期临床

研究中, 起初治疗的 254 例病人中有 8 例出现了结核病<sup>[17]</sup>。引入筛查方法和使用低剂量的阿达木单抗使结核病的发病降低至每 1900 例病人中只有 5 例。

在接受抗 TNF 疗法的病人中结核病最常由晚期感染复活引起, 通常出现在治疗的前 2~5 个月。肺外和播散性疾病常见, 非典型的临床表现可导致诊断的迟后和发病率的提高。

**3.4.2 恶性疾病** 淋巴瘤已被报道与 3 种 TNF 阻断剂有关, 但是否是因果关系尚有争议。不确定的原因是 RA 病人本身的淋巴瘤发病率就是升高的, 并且随关节炎的严重程度而增高<sup>[18]</sup>。因此, 接受 TNF 阻断剂治疗的 RA 病人其淋巴瘤发病率升高 (估计是通常人群中的 2.3~6.4 倍) 可归咎于严重的关节炎或对关节炎的治疗。在 FDA 会议文件中显示: 在接受 3 种 TNF 阻断剂的病人中, 在临床试验的对照阶段有 6 人出现了淋巴瘤 (其中用阿达木单抗平均治疗 0.6 年的 1380 例病人中出现 2 例淋巴瘤, 用依他西普治疗者有 1 例, 用英利昔单抗治疗者有 3 例), 而对照组则没有<sup>[18]</sup>, 这提示二者间似乎存在因果关系。除去淋巴瘤, 其他恶性肿瘤的发病率没有明显改变。

**3.4.3 注射部位和输注反应** 注射部位轻微的红肿和瘙痒可持续数天, 在接受依他西普和阿达木单抗病人中常见。最常见的头痛和恶心症状在英利昔单抗输注期间出现率为 20%, 用抗组胺或减慢输注速度后可以控制。即时型超敏反应 (诸如荨麻疹) 的出现率为 2%。严重的变态反应少见, 在用英利昔单抗治疗 Crohn 氏病中只有 0.4%<sup>[19]</sup>。

**3.4.4 免疫和自身免疫反应** 3% 病人会出现对依他西普的抗体。在接受英利昔单抗 1mg/kg、3mg/kg 或 10mg/kg 的病人中, 人抗英利昔单抗嵌合抗体出现率分别为 53%、21% 和 7%, 在接受英利昔单抗 3mg/kg 或 10mg/kg 同时加用甲氨蝶呤的病人抗体出现的频率降低 (8.5%)。这些抗体加快了体内英利昔单抗的清除, 并与输注反应增高和 Crohn 氏病治疗效果缩短有关。对阿达木单抗的抗体出现率为 12%, 与甲氨蝶呤合用时下降至 1%, ACR20 反应

比率在有抗体产生的病人中下降。

接受英利昔单抗和甲氨蝶呤的病人约有 60% 可以检测到抗核抗体, 而单用甲氨蝶呤的病人中只有 26%。抗双链 DNA 抗体在用依他西普治疗后出现率为 4%; 用英利昔单抗加甲氨蝶呤治疗后为 10%; 用阿达木单抗加甲氨蝶呤治疗后为 4%。但是, 药物诱导的系统性红斑狼疮罕见, FDA 不良事件报告系统已发现使用依他西普治疗后共发现了 16 例系统性红斑狼疮病例。

**3.4.5 脱髓鞘综合征** 先前静止的多发性硬化症出现恶化和新发生的脱髓鞘神经疾病已有报道。在 FDA 不良事件报告系统中, 脱髓鞘综合征在依他西普治疗后有 18 例, 在英利昔单抗治疗后有 2 例。症状多样包括感觉异常 (65%)、视神经炎 (40%) 和精神错乱 (25%)<sup>[20]</sup>。

**3.4.6 心力衰竭** TNF- $\alpha$  水平在有心力衰竭的病人中是升高的, 并与心脏收缩力下降有关。起初用于心力衰竭的抗 TNF 疗法由于在英利昔单抗中可以提高死亡率而被中止。

### 3.5 TNF 阻断剂在 RA 中的应用

TNF 阻断剂对治疗 RA 很有效。在极大部分病人中治疗的反应通常很快, 常出现在数周内。

抗 TNF 疗法在有活动性感染的病人中使用应该避免, 在使用中如果有严重的感染出现就应该立即停止。慢性或复发性感染是相对的禁忌证。在抗 TNF 治疗开始前所有病人应该筛查晚期结核; 如果试验呈阳性, 就应该先前治疗结核病<sup>[21]</sup>。

TNF 阻断剂在脱髓鞘疾病或心力衰竭病人中应该避免使用。如果这种疾病发展, TNF 阻断剂应该停用。全血细胞减少、再生障碍性贫血、肝脏衰竭等罕见病例已有报道, 应注意。

### 4 阿那白滞素 (anakinra——白细胞介素-1 受体拮抗剂)

白细胞介素-1 由滑膜内衬单核细胞、巨噬细胞等细胞分泌, 有促炎症作用, 可以诱导白细胞介素-6 和环氧酶-2 的产生。白细胞介素-1 的活性可以被白细胞介素-1 受体拮抗剂下调。缺失 IL-1 受

体拮抗剂的小鼠可以发展出慢性炎症性关节炎。

阿那白滞素是一种重组人白介素 1 受体拮抗剂, 它能靶向作用于 I 型白介素-1 受体。在 RA 病人中, 这种受体拮抗剂水平在炎症性关节炎中低于抑制已存在的 IL-1 所需要的量, 这种不平衡被认为是关节炎持续的原因之一。

#### 4.1 临床药理学

阿那白滞素除了 N 端加了甲硫氨酸外, 与非糖基化的内源性蛋白相同。由于它的半衰期短, 每天给药比每周或 1 周 3 次注射给药更为有效。在大鼠中, 输入的阿那白滞素 80% 由肾脏清除, 有肾脏衰竭的病人对阿那白滞素的清除率明显下降; 在中度肾脏疾病中, 廓清率下降 50%; 在严重肾脏疾病中下降 2/3; 在末期肾脏疾病中下降 75%。在这种病人中使用阿那白滞素需调整注射剂量和频度, 计算机拟合结果提示: 在有严重肾损伤的病人中, 隔天给予 100mg 的剂量是合适的。血液透析和腹膜透析不能实质性去除体内的阿那白滞素<sup>[2]</sup>。

#### 4.2 在治疗 RA 中的效能

一项大约有 900 例 RA 病人参加的随机化对照试验显示: 阿那白滞素 (单用或与甲氨蝶呤合用) 比安慰剂更有效<sup>[23]</sup>。一项长期研究中报道: 在研究的前 24 周内反应是可以维持的; 48 周以后使用阿那白滞素的病人 18% 有 ACR50 反应, 3% 有 ACR70 反应<sup>[24]</sup>。阿那白滞素治疗也可以明显降低关节破坏率。

#### 4.3 不良反应

最常见的不良反应是注射部位的皮肤刺激, 在试验中出现率为 50%~80%。大部分反应呈现轻度并在几周内消失。少数病人有严重的过敏型反应 (包括发痒、肿胀和疼痛)。

感染风险 (尤其是细菌性的) 是升高的。在一项包括 100 例病人的研究中, 在接受阿那白滞素病人中严重感染出现率为 2.1%, 而接受安慰剂者只有 0.4% ( $P=0.07$ ), 没有观测到有机会性感染<sup>[25]</sup>。

#### 4.4 在 RA 中的应用

对甲氨蝶呤、来氟米特或 TNF 阻断剂没有效果或不能耐受的病人来说, 阿那白滞素可能会有用。

有活动性感染的病人或如果治疗中出现严重感染时, 阿那白滞素疗法应该被停止。当考虑对患有慢性或复发性感染的病人使用阿那白滞素时有必要提请注意。由于一小部分病人会出现中性白细胞减少和血小板减少, 因而推荐动态监测全血细胞的数量。

联合使用阿那白滞素和甲氨蝶呤显示出很好的耐受性。但 2 种药物都能降低白细胞计数; 因此, 需要进行经常性的实验室监测。同时使用阿那白滞素和 TNF 阻断剂可以提高感染的风险, 应该避免。

#### 5 展望

对短、中期 RA 治疗来说, 以上讨论的药物已经显示出相对的安全性和有效性。此外, 这些制剂在治疗 RA 以外的疾病方面也有延展。英利昔单抗治疗 Crohn 氏病有效, TNF 阻断剂在治疗其他疾病 (包括银屑病、强直性脊柱炎、少年性关节炎、Still 氏病、葡萄膜炎和血管炎) 也已有应用。然而, 尚有许多东西未明了。作为合理临床应用的依据, 还需要有可比较的长期效能和毒性及反应率的直接资料。

治疗 RA 的方法进展很快, 有许多新药正在研究中。其中有些药物在临床试验中已显示出良好的前景, 这些药物包括: 他克莫司 (tacrolimus)、美罗华 (rituximab)、一种白介素-6 拮抗剂和一种融合蛋白 CTLA-4-Ig——它可以阻断 T 细胞共刺激途径。其他现在尚处于开发早期阶段的药物包括聚乙二醇化的可溶性 TNF 受体拮抗剂和其他制剂 (捕获细胞因子的制剂、阻止白介素 A-15 制剂、防止人补体成分 C5 裂解制剂或抑制黏附分子制剂)。对这些治疗 RA 有效方法的介绍可以使医生治疗 RA 的可选药物得以增加, 并对治愈或控制疾病带来新的希望。这些治疗方法的出现对使用现有药物仍然不能或未完全控制其疾病的病人来说为控制疾病提供了新的可能性。

#### 【参考文献】

- [1] 奚正德, 王利, 柏峻, 等. II 型胶原特异性 T 细胞系与关节炎发病机制的研究. 中华风湿病学杂志, 2003, 7 (9): 530-533

- [2] Xi Z, Zhang J, Shen B, et al. Type II collagen-specific T cells mediate the onset of arthritis. *US. Chin J Lymphology Oncol*, 2004, 3 (4): 198-202
- [3] 奚正德, 马宝骊. 类风湿性关节炎的骨髓源学说. *自然杂志*, 1998, 20 (6): 318-322
- [4] 奚正德, 李宇丽, 张雁云, 等. 滑膜成纤维细胞在关节炎发病中的作用. *自然杂志*, 2004, 26 (4): 205-209
- [5] 奚正德, 张冬青. 骨保护蛋白对类风湿疾病相关骨破坏的作用. *国外医学免疫学分册*, 2005, 28 (6): 338-341
- [6] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 (6): 727-735
- [7] 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, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*, 1999, 353 (9149): 259-266
- [8] Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*, 1999, 159 (21): 2542-2550
- [9] Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (9): 1984-1992
- [10] Lee H, Kimko HC, Rogge M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73 (4): 348-365
- [11] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, 343 (22): 1586-1593
- [12] St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (6): 1451-1459
- [13] Lipsky PE, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 343 (22): 1594-1602
- [14] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial (ATTRACT Study Group). *Lancet*, 1999, 354 (9194): 1932-1939
- [15] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (1): 35-45
- [16] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001, 345 (15): 1098-1104
- [17] Food and drug administration, Center for drug evaluation and research, Arthritis advisory committee. Safety update meeting on TNF blocking agents. 2003. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3930T1.htm>
- [18] Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (4): 963-970
- [19] Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, 2004, 126 (1): 19-31
- [20] Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (12): 2862-2869
- [21] Furst DE, Cush J, Kaufmann S, et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 (Suppl 2): S62-S63
- [22] Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 74 (1): 85-94
- [23] Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (3): 614-624
- [24] Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (11): 2838-2846
- [25] Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (4): 927-934