

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0003-08

21 世纪风湿免疫病的生物治疗

【作者】 张文 焦静 李梦涛 田新平 唐福林

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【摘要】 生物靶向治疗是 21 世纪以来风湿免疫病治疗的重大进展。目前已上市的包括肿瘤坏死因子抑制剂、抗 CD20 单抗和 CTLA-4Ig, 正在临床试验阶段的药物有抗 CD22 单抗、抗 BLyS 单抗和抗白介素-6 受体抗体。本文对上述药物的种类、疗效和不良反应进行了综述。

【关键词】 生物靶向治疗; 风湿病

【中图分类号】 R593

【文献标识码】 B

近年来,随着基础免疫学研究的进展,对风湿免疫病的发病机制有了更深入的了解,特异性地抑制某个异常免疫反应的环节成为可能,肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂率先在治疗类风湿关节炎(RA)上取得巨大成功,是 21 世纪以来生物制剂治疗自身免疫性疾病的里程碑。本文将对目前已上市和即将上市的生物制剂的种类、疗效(主要介绍 RA)和不良反应进行综述。

1 TNF- α 抑制剂

1.1 TNF- α 在 RA 发病中的作用

在诸多 RA 炎症反应的细胞因子中, TNF 是最重要的前炎性细胞因子,参与 RA 的滑膜炎和骨侵蚀。其主要致病作用为:①诱导内皮细胞表达黏附分子和血管内皮生长因子,促进白细胞与血管内皮黏附、渗透,导致局部炎症反应和血管翳生成;②作用于肝细胞,产生 C 反应蛋白(CRP);③作用于破骨细胞、滑膜细胞和软骨细胞,诱导这些细胞产生金属蛋白酶、胶原酶、基膜溶解酶等,破坏软骨并引起骨侵蚀;④促使滑膜细胞、巨噬细胞、纤维母细胞和软骨细胞产生炎性细胞因子,加重组织损伤。因此,抑制 TNF- α 的作用对控制 RA 的病情和改善预后非常重要^[1,2]。

1.2 TNF- α 抑制剂的种类

目前有 3 种 TNF- α 抑制剂:①重组人 II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白(etanercept, 依那西普, 商品名: enbrel 或易赛普),是由 II 型 TNF 受体与 IgG1

的 Fc 部分组成的完全人源化二聚体。使用方法为每次 25mg, 皮下注射, 1 周 2 次。经皮下注射后缓慢吸收, 平均半衰期为 4.8d^[3]。②infliximab (英夫利昔, 商品名: remicade 或类克) 是人嵌合的抗 TNF- α 的特异性 IgG1 单克隆抗体。英夫利昔的半衰期为 9.5d, 使用方法为每次 3~5mg·kg⁻¹, 2h 内静脉缓慢滴注, 0, 2 和 6 周, 以后每 4~8 周 1 次维持。③adalumimab (阿达木单抗, 商品名: humira), 全人源化的 TNF- α 的特异性 IgG1 单克隆抗体。阿达木单抗的半衰期为 14d。使用方法为每次 40mg, 皮下注射, 每 2 周 1 次。3 种 TNF- α 抑制剂均可减轻 RA 关节炎症症状, 减少临床活动性, 改善关节功能以及延缓关节的放射学进展。据统计, 上述 3 种药物治疗 RA 的总有效率为 65%^[4,5]。

1.3 TNF- α 抑制剂治疗 RA 的临床疗效

1.3.1 依那西普 依那西普是目前全球应用最广泛的 TNF- α 抑制剂。单用或与甲氨喋呤(MTX)联合治疗 RA 的有效性和安全性在全球许多中心的临床试验(包括 COMET 试验、TEMPO 试验和 ERA 试验等)中均已被肯定。随机、双盲、安慰剂对照临床试验显示, 依那西普治疗 RA 可快速、显著缓解病情活动性, 且疗效呈剂量相关, 每次 25mg 疗效显著优于每次 10mg^[6]; 在治疗早期 RA 试验中, 与 MTX 比较, 依那西普起效快, RA 疾病活动性改善迅速, 阻止关节骨侵蚀进展显著优于 MTX^[7-9]; 比较依那西普和 MTX 联合与单药治疗疗效临床试验表明,

无论在降低疾病活动性和改善功能障碍, 还是延缓放射学关节损害方面, 联合治疗比任何一种药单用更有效。在依那西普的长期疗效(随访2年)的试验中也证实, 长期治疗, 依那西普组达 ACR20、骨侵蚀未增加以及健康问卷改善者均高于 MTX 治疗组^[10]。

1.3.2 英夫利昔 英夫利昔是第一个在美国获批准上市治疗 RA 的抗 TNF- α 单克隆抗体, 是目前 TNF 抑制剂使用病例数最多的药物。大量的前瞻性临床试验(ASPIRE 试验^[12]、ATTRACT 试验^[13]、BEST 研究等)已表明, 该药可有效控制 RA 病情, 减缓关节侵蚀。双盲随机对照试验表明, 接受英夫利昔 3mg 或 10mg, 治疗患者的病情改善显著优于单独使用 MTX 者, 且合用 MTX 时 2 种药物表现协同作用^[11]。ASPIRE 试验是迄今为止研究早期 RA 最大的临床试验。125 个中心 1049 名 RA 患者参加, 随机分为 3 组: 单用甲氨喋呤组、3mg \cdot kg⁻¹英夫利昔 + MTX 组和 6mg \cdot kg⁻¹英夫利昔 + MTX 组, 观察 1 年。结果证实, 与 MTX 相比, 英夫利昔 + MTX 组可迅速产生效果更好的临床反应。根据意向治疗分析, 从基线期至第 54 周, 改善程度的中位数在英夫利昔治疗患者为 44%, 而 MTX 单独治疗的患者只有 28%。3mg \cdot kg⁻¹和 6mg \cdot kg⁻¹英夫利昔治疗组间没有显著差异。在第 54 周, 英夫利昔治疗患者分别约 2/3、1/2 和 1/3 达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 反应, 单用 MTX 治疗的患者反应率只有 54%、32% 和 21%。此外, 有 1/7 接受英夫利昔治疗的患者达到 ACR90 反应, 而 MTX 单独治疗患者只有 7%。关节影像学检查也证实, 英夫利昔 + MTX 可阻止关节破坏的进展, 此疗效优于单独使用 MTX 治疗。MTX 组患者的关节破坏明显持续恶化, 总 Sharp 评分平均改变了 3.7 分, 而接受 3mg \cdot kg⁻¹或 6mg \cdot kg⁻¹英夫利昔治疗的患者的关节破坏几乎没有进展。

1.3.3 阿达木单抗 阿达木单抗在 2002 年被批准上市治疗 RA, 临床数据证实可显著减轻 RA 患者的

症状和体征, 抑制放射学进展, 改善关节功能。西班牙 Navarro-Sarabia F^[14] 总结分析了 6 项阿达木单抗治疗 RA 的临床试验, 共 2390 例 RA 患者参加。结果显示, 阿达木单抗可显著改善 RA 的活动性和放射学进展。在挪威进行的一项为期 6 个月的多中心研究证实, 阿达木单抗与 MTX 合用治疗 RA 较单用阿达木单抗更好。在联合治疗组病情活动指数 DAS-28, 关节计数, 关节损伤指数, SF-36, 检查者总体评价均优于单药治疗组。

另一项多中心、随机、双盲临床试验比较阿达木单抗合并 MTX, 阿达木单抗单用或 MTX 单用治疗早期进展型 RA 的疗效, 观察期为 2 年, 共 799 例早期 RA 患者参加。阿达木单抗剂量为 40mg, 皮下注射每 2 周 1 次。MTX 为每周 1 次, 口服或注射。结果显示, 联合治疗效果显著优于单药治疗。在 1 年时, 达 ACR50 的患者在联合治疗组、MTX 单用组和阿达木单抗单用组分别为 62%、46% 和 41%。同样, 在 1 年和 2 年时, 达到 ACR20、ACR70 和 ACR90 的比例在联合用药组也显著高于单药组。另外, 对减少患者影像学进展也优于单药治疗组, 1 年和 2 年时 Sharp 评分在联合治疗组分别为 1.3 和 1.9, 在 MTX 组分别为 5.7 和 10, 在阿达木单抗组分别为 3.0 和 5.5^[15]。

1.4 TNF 抑制剂的其他临床适应证

除 RA 外, 目前 FDA 已批准的 TNF 抑制剂的临床适应证还包括幼年型类风湿、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、银屑病; 此外, TNF 单抗可用于治疗炎症肠病。多中心、随机、双盲临床试验证实了 TNF 抑制剂用于上述疾病的疗效和安全性。

1.5 TNF 抑制剂适应证以外的应用

TNF 抑制剂上市后, 世界各地许多学者尝试使用该药治疗一些常规治疗无效的风湿病患者, 部分结果令人鼓舞。

1.5.1 系统性红斑狼疮(SLE) 一般不主张使用 TNF 抑制剂治疗 SLE, 但有人用英夫利昔治疗难治性 SLE 患者, 结果表明治疗后 SLE 活动指数下降, 关节炎缓解, 尿蛋白明显降低。但治疗后患者抗

DNA 抗体有短暂的上升^[16]。

1.5.2 干燥综合征 (SS) 早期一项单中心、开放标签试验, 用 TNF 抑制剂治疗 16 例活动性 SS, 症状、实验室指标均有改善^[17]。但 2004 年发表的多中心、随机、双盲试验治疗 103 例 SS, 结果认为 TNF 抑制剂疗效不明显^[18]。

1.5.3 成人 Still 病 (AOSD) 一些小样本、开放性临床研究证实 TNF 抑制剂对于某些经激素和一种或多种免疫抑制剂治疗无效的难治性 AOSD 患者有效, 大多数患者可达部分缓解^[19-21]。对部分顽固性的多发性肌炎/皮肌炎、复发性多软骨炎等的临床观察也表明, 抗 TNF- α 治疗联合激素以及免疫抑制剂有效^[22,23]。

1.5.4 系统性血管炎 少数病例的观察性研究提示, TNF 抑制剂可缓解部分顽固性大动脉炎的血管壁水肿, 降低血沉和 C 反应蛋白等^[24]。对于抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性小血管炎, 英夫利昔联合其他免疫抑制剂治疗顽固性韦格纳肉芽肿患者, 临床症状、c-ANCA 滴度和血管炎活动性评分均显著改善^[25]。但依那西普对韦格纳肉芽肿无效。

1.5.5 白塞病 TNF 抑制剂治疗白塞病的临床数据多来源于英夫利昔的治疗, 证实其对白塞病眼病、中枢神经系统受累、肠白塞和关节炎以及皮肤黏膜病变的患者均有效。在激素和免疫抑制剂正规治疗无效的患者可推荐使用。

1.6 TNF- α 抑制剂的不良反应^[26-29]

常见不良反应为注射部位局部反应, 包括轻至中度红斑、瘙痒、疼痛和肿胀等。

1.6.1 感染 荟萃分析提示抗 TNF- α 治疗可增加严重感染的危险性, 危险度比值为 2.0。最常见的感染是上呼吸道感染, 严重感染有肾盂肾炎、支气管炎、化脓性关节炎、蜂窝组织炎、骨髓炎、腹部脓肿、结核和败血症等。

1.6.2 免疫源性 少数患者产生针对药物蛋白成分的抗体或中和性抗体, 导致药物在使用一段时间后有效性降低。

1.6.3 自身抗体 部分患者治疗后产生自身抗体如抗核抗体和抗 ds-DNA 抗体。

1.6.4 恶性肿瘤 长期使用 TNF 抑制剂淋巴瘤的发生率高于对照组。一项依那西普治疗试验提示淋巴瘤发生率是正常人群预期值的 2 倍。2005 年英夫利昔和阿达木单抗治疗 RA 临床试验的荟萃分析显示, 其增加肿瘤的危险性比值为 3.3。

1.6.5 其他 罕见不良反应有血细胞减少、中枢神经系统脱髓鞘病变等。

2 抗 CD20 单克隆抗体

2.1 抗 CD20 单克隆抗体的作用机制

B 细胞在自身免疫病的发病中起着重要作用^[30-32]。抗 CD20 抗体 (rituximab, 利妥昔单抗, 商品名: 美罗华) 是人/鼠嵌合的单克隆抗体, 由抗人 CD20 的小鼠抗体的多变区和人 IgG1 κ 链的恒定区组成^[33]。CD20 表达于前 B 细胞、未成熟 B 细胞和所有成熟 B 细胞, 其确切的功能并不清楚, 被磷酸化后作为钙离子通道。利妥昔单抗可通过补体介导的 B 细胞溶解、抗体-依赖细胞毒作用和激活 Caspase-3 蛋白酶诱导凋亡 3 种途径去除循环中表达 CD20 的 B 细胞^[34]。

2.2 抗 CD20 单克隆抗体治疗 RA

抗 CD20 单克隆抗体已用于治疗多种自身免疫性疾病, 包括特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、冷球蛋白血症、SLE、RA、皮肌炎、ANCA 相关的血管炎等。而在这些自身免疫性疾病的治疗中, 只有 RA 进行了随机、双盲和对照试验。

一项随机、双盲、对照 IIa 期试验^[35] 比较 MTX、利妥昔单抗 (1000mg d1, d15)、利妥昔单抗 + 环磷酰胺 (CTX) (750mg d3, d17)、利妥昔单抗 + MTX 治疗 RA 患者。第 24 周各组达 ACR50 缓解率依次为 13%、33%、41%、43%, 而且在治疗后第 48 周, 利妥昔单抗 + MTX 组患者的 ACR 缓解情况仍然得以维持, 说明无论是单药使用还是联合其他药物, 利妥昔单抗在 RA 的治疗方面都有较好疗效。另一项 IIb 期随机、双盲、对照、多中心

试验^[36]入选了465名RA患者,随机分为不同剂量利妥昔单抗(500mg组和1000mg组)和激素交叉治疗共9组。结果表明利妥昔单抗500mg组和1000mg组同样有效,达ACR20的比例分别为55%和54%,达ACR50的比例分别为33%、34%,达ACR70的比例分别为13%、20%,而糖皮质激素剂量和治疗效果之间无明显相关性。此外,Strand等也证实^[37]利妥昔单抗+MTX较利妥昔单抗单用,以及利妥昔单抗+CTX临床疗效和关节功能恢复更佳。多中心临床研究^[38]还表明,利妥昔单抗对TNF抑制剂疗效不佳的RA患者也部分有效。

2.3 抗CD20单克隆抗体治疗其他风湿免疫性疾病

2.3.1 SLE 利妥昔单抗治疗难治性SLE也取得了成功^[39,40]。一项研究报道24名难治性SLE患者接受利妥昔单抗治疗,6名患者联合应用利妥昔单抗(500mg静滴×2次)、CTX(750mg静滴×2次)以及强的松(每日30mg或60mg,应用5d)分2周进行,另18名患者使用大剂量的利妥昔单抗(1000mg静滴×2次)以及甲泼尼龙(250mg静滴×2次)和CTX治疗。平均随访23个月,患者BILAG评分显著下降,浆膜炎、关节炎和皮肤血管炎对治疗反应最好,蛋白尿也有改善。辅助检查中红细胞沉降率(ESR)、血红蛋白和补体C3水平明显改善,但抗-dsDNA抗体水平无下降^[41]。另一项由11名常规治疗无效的患者接受每周1次的利妥昔单抗治疗(剂量375mg/m²),共4周,在每次给药前给予甲泼尼龙100mg。共8名患者完成全部治疗,其中6名B细胞去除达99%以上的患者临床症状明显改善,2名获得长期临床缓解持续6到14个月,且口服激素剂量也有所降低。4名患者获得短期的缓解,持续4周至6个月,需重新接受免疫抑制剂治疗,但病情较试验前有全面好转。治疗期间,血清C3、C4、抗ds-DNA抗体滴度以及免疫球蛋白水平平均无显著改变^[42]。

2.3.2 其他自身免疫病 ①原发性干燥综合征(PSS):回顾性分析表明^[43],利妥昔单抗对PSS患者口眼干燥症、严重的关节炎、严重的血细胞减

少、周围神经病变以及相关的淋巴瘤均有较好的疗效。②抗磷脂综合征(APS):无前瞻性对照研究的报道。个例报道提示,对于激素和(或)免疫抑制剂及丙种球蛋白等治疗无效的APS患者,包括血小板减少、自身免疫性溶血性贫血、新发血栓等,给予利妥昔单抗375mg/m²、每周1次共4次,多数患者病情缓解^[44]。利妥昔单抗治疗多发性肌炎/皮肌炎(PM/DM)的小样本观察也证实对难治性PM/DM有效^[45]。部分学者尝试利用利妥昔单抗治疗系统性硬化症,表明可同时改善患者的皮肤和肺间质病变^[46]。③ANCA相关血管炎(AAV):有4项前瞻性的研究共入选40例难治性AAV患者,利妥昔单抗每2周1000mg,共计2次,联合应用或不应用CTX治疗后,37例完全缓解,2例部分缓解,仅1例无反应。因而认为利妥昔单抗可用于治疗难治性AAV^[47,48]。

2.4 不良反应

利妥昔单抗的不良反应主要来自其治疗血液系统肿瘤的患者,治疗RA的不良反应与治疗肿瘤性疾病类似。

2.4.1 输液反应 一般发生在第一次用药开始输液后的30~120min。轻度输液反应包括发热、寒战、面色发红或苍白、恶心、呕吐、心动过速、呼吸急促和胸背部疼痛。严重时可有低氧血症、严重心血管事件、血管神经性水肿、支气管痉挛、肺部浸润、急性呼吸窘迫综合征^[49]。

2.4.2 肿瘤溶解综合征 一般见于淋巴瘤治疗的患者。

2.4.3 严重皮疹 很少见,包括Stevens-Johnson综合征、苔藓样皮炎、大疱样皮炎、中毒性表皮坏死溶解等^[50]。

2.4.4 感染 感染率(泌尿道,上呼吸道,下呼吸道)约为0.9/患者年,其中部分是致命的,为0.05/患者年。

2.4.5 迟发性中性粒细胞减少(late-onset neutropenia, LON) 在治疗淋巴瘤患者中有发生LON的报道,利妥昔单抗治疗的非恶性疾病是否会出现

LON 尚不清楚。

2.4.6 产生抗嵌合体抗体 利妥昔单抗分子的可变区是鼠源性的, 不可避免会有人抗嵌合体抗体 (human anti-chimera antibodies, HACAs) 的产生。在利妥昔单抗治疗 SLE 的 I/II 期剂量试验中, 17 例患者中有 6 例出现了 HACAs^[51], 明显高于在淋巴瘤患者中的发生率。

3 共刺激分子受体 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)

3.1 CTLA-4Ig 治疗风湿免疫病的作用机制

活化的 T 细胞在风湿病的发病中起重要作用, T 细胞的活化需要 2 种信号, 第一信号为抗原递呈细胞 (APC) 表达的 MHC 携带抗原与 T 细胞表面受体相结合; 第二信号是 APC 表达的 CD86/CD80 与 T 细胞表达的 CD28 相结合, 即辅刺激信号。CTLA-4 是与 CD28 具有同源性的免疫球蛋白超家族成员, 和 CD28 竞争与 CD80/CD86 的结合, 不同的是, CD28 是 T 细胞活化的正性信号, 而 CTLA-4 是抑制 T 细胞活化的信号, 可以下调 T 细胞的增殖和细胞因子合成, 抑制免疫应答^[52,53]。CTLA-4Ig 商品名 abatacept, 是由人 CTLA-4 胞外部分和人 IgG1Fc 段形成的融合蛋白, 抑制炎症反应的进展。

3.2 abatacept 治疗 RA

美国 FDA 于 2005 年批准 abatacept 治疗 RA。abatacept 最早的临床试验是用于传统治疗无效的 RA 患者, 旨在确定人体的最佳剂量。结果发现静脉注射 abatacept $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的患者都有临床改善, 且呈剂量依赖效应。此后的一项 II 期临床试验比较 abatacept 与 MTX 联合应用及单用 MTX 治疗 RA 的疗效, 治疗 6 个月后, $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ abatacept + MTX 组可以很好地控制症状和体征, 改善患者和医生对疾病的整体评价。最近报道的一项临床试验是在 339 名经 MTX 治疗但病情仍处于活动的 RA 患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照研究^[54], 分别使用安慰剂 + MTX, 或 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ abatacept + MTX, 或 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ abatacept + MTX。治疗 1 年时, abatacept $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组达到 ACR20、

ACR50 和 ACR70 的患者分别为 62.6%、41.7% 和 20.9%, 均显著高于安慰剂组, 而 $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ abatacept 组与安慰剂没有差别。该研究结果表明, abatacept + MTX 对单用 MTX 无效的 RA 患者具有一定的疗效, 而且是安全的。另一项临床试验^[55], 将 322 名对 TNF- α 单抗治疗 3 个月无效的患者随机、双盲分为安慰剂和 abatacept 治疗组, 患者还可服用另外一种 DMARD。治疗 6 个月后, abatacept 治疗组达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 缓解的明显优于安慰剂组, 说明 abatacept 对 TNF- α 单抗治疗无效的患者仍然有效。

关于该药治疗 SLE 的数据较少, 目前正在开展治疗狼疮肾炎的 II 期临床试验, 可望提供 SLE 相关的疗效和安全性数据。此外, 由于 CTLA-4 在疾病的不同阶段的表达情况不同, 所以, 对于 CTLA-4Ig 治疗风湿病的治疗时机选择还需要进一步研究确定。

4 其他生物制剂

4.1 依帕珠单抗 (epratuzumab)

依帕珠单抗是人源化的抗 CD22 单抗, 同利妥昔单抗一样, 依帕珠单抗可以去除 B 细胞。但不同的是, 由于 CD22 仅表达在成熟 B 细胞表面, 因此, 抗 CD22 抗体仅能使 B 细胞下降 40% ~ 60%。此外, 可能通过抑制 B 细胞受体 (BCR) 从而反向控制极度活跃的 B 细胞。

目前仅一项开放试验使用依帕珠单抗治疗 SLE^[56]。14 名活动性 SLE 患者参加试验, 接受分 2 周共 4 次的依帕珠单抗治疗 (剂量 $360\text{mg}/\text{m}^2$)。所有患者 BILAG 评分都有改善, 随访 6 周 77% 患者改善 $\geq 50\%$ 。92% 患者疾病活动性下降至少持续了 18 周。但血清抗体和免疫球蛋白水平没有改变。同样, 由于依帕珠单抗 90% 到 95% 是人单克隆抗体, 所以在血中没有检测到 HACAs。5 名患者发生了感染, 但对常规抗感染治疗反应良好。目前一项国际多中心、随机安慰剂对照、双盲 III 期临床试验已经开始, 该试验完成后将提供更多依帕珠单抗治疗 SLE 的安全性和有效性的资料。

4.2 贝利单抗 (LymphoStat-B, belimumab)

贝利单抗是一种人源单克隆抗体,能与B细胞刺激剂(B lymphocyte stimulator, BLyS, 又称BAFF)结合并抑制其生物学活性,BLyS与其受体结合后促进淋巴细胞的增殖、分化并增加免疫球蛋白的产生。目前该药正用于SLE患者的II/III期临床试验^[57]。

4.3 tocilizumab (MRA)

tocilizumab是人源化抗白介素-6受体抗体,用于结合体内的白介素6。目前正在进行的临床研究有RA及全身型幼年特发性关节炎(sJIA)Ⅲ期临床、多发性骨髓瘤Ⅱ期临床、以及SLEⅠ期临床等试验研究。

5 有待解决的问题

生物靶向治疗在风湿免疫病中有很广阔的应用前景,我国在易赛普和类克的临床应用中也积累了一定经验,但临床主要依据欧美的治疗指南。然而,我国由于结核和乙肝等疾病发病率明显高于发达国家,在使用生物制剂时指征(如结核菌素试验)和继发感染等问题还须因国情而定。相信不久的将来,我国将制定符合中国国情的治疗指南。

生物制剂的疗效是肯定的,然而仍有许多问题有待长期观察。如长期使用生物制剂治疗安全性如何?患者是否可以停药?停药后复发率如何?不同生物制剂之间的转换如何进行?免疫系统是复杂的网络系统,生物制剂是否因抑制某一环节而导致其他免疫反应的异常活化,从而削减某些保护性作用,增加其他免疫病发生的可能?上述问题都有待进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2003, 42 (Suppl 2): S11-S16
- [2] Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. Charper 54, Section VII. 851-898
- [3] Korth - Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, et al. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother*, 2000, 34 (2): 161-164
- [4] Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust*, 2005, 183 (4): 205-208
- [5] Symmons DP, Silman AJ. The world of biologics. *Lupus*, 2006, 15 (3): 122-126
- [6] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1999, 130 (6): 478-486
- [7] Nanda S, Bathon JM. Etanercept: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5 (5): 1175-1186
- [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*, 2000, 343 (22): 1586-1593
- [9] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 363 (9410): 675-681
- [10] Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol*, 2006, 33 (5): 854-861
- [11] 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
- [12] Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Active - Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab; results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (3): 702-710
- [13] 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
- [14] Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006, 33 (6): 1075-1081
- [15] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMI-

- ER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (1): 26-37
- [16] Hayat SJ, Uppal SS, Narayanan Nampoori MR, et al. Safety and efficacy of infliximab in a patient with active WHO class IV lupus nephritis. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 973-975
- [17] Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, et al. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2371-2375
- [18] Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized controlled trial of remicade in primary Sjogren's (TRIPPS). *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1270-1276
- [19] Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, et al. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60: iii55-iii57
- [20] Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol*, 2004, 23: 45-49
- [21] Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, et al. Tumour necrosis factor a blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 262-266
- [22] Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1233-1236
- [23] Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, et al. Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J Rheumatology*, 2003, 30 (6): 1394-1395
- [24] Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol*, 2007, 26 (6): 984-987
- [25] Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (3): 717-721
- [26] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*, 2006, 295 (21): 2482
- [27] Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol*, 2006, 33 (5): 854-861
- [28] Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, et al. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (5): 1429-1434
- [29] Orpin SD, Majmudar VB, Soon C, et al. Adalimumab causing vasculitis. *Br J Dermatol*, 2006, 154 (5): 998-999
- [30] O'Neill SK, Shlomchik MJ, Glant TT, et al. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis. *J Immunol*, 2005, 174 (6): 3781-3788
- [31] Edwards JC, Cambridge G. Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen. *Br J Rheumatol*, 1998, 37 (2): 126-130
- [32] Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology*, 1999, 97 (2): 188-196
- [33] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*, 1994, 83 (2): 435-445
- [34] Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol*, 2002, 29 (Suppl. 2): S2-S9
- [35] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2004, 350 (25): 2572-2581
- [36] Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (Suppl.): S130
- [37] V. Strand, A. Balbir-Gurman, K. Pavelka, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology*, 2006, 45: 1505-1513
- [38] Stanley B. Cohen, Paul Emery, Maria W. Greenwald, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum*, 54 (9): 2793-2806
- [39] Smith K, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2970-2982
- [40] Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology*, 2002, 206: 519-527

(下转第2页)

务人员的责任,但发生后处理不当或没有相应的救治措施,医院则要面临一定的法律风险。

本次论坛上,与会专家学者也提出一些希望和建议,提请国家相关部门考虑,尽快落实,以保障我国广大患者的医疗安全。

1 鉴于头孢类抗菌药物中相关杂质与过敏反应有高度相关性,国家应加强相关工作的研究,提高产品的质量标准,以减少过敏反应的发生。

2 国家应规范头孢类抗菌药物的说明书,现有的说明书上标明为“以进行皮肤过敏试验为宜”等术语对临床来说难以理解和把握,也容易造成不必要的纠纷;同时,同一通用名的头孢类抗菌药物,有的有“以进行皮肤过敏试验为宜”这句

话,有的没有,造成临床混乱。

3 我们的调查报告表明,目前我国大多数医院使用头孢类抗菌药物均做皮肤过敏试验,但使用的皮试液种类、浓度、用量、配制和贮存方法等都存在差异,皮试的阳性率差异很大(10%~50%),极需要规范和培训,以减少不必要的浪费和错失最佳治疗方案和时机。

4 中国是抗菌药物使用大国,有丰富的研究样本,建议国家组织相关专家进行大样本研究,评价头孢类抗菌药物皮肤过敏试验的利与弊、得与失,从而最终明确头孢类抗菌药物是否需要进行皮肤过敏试验。

执笔:赵志刚

(上接第9页)

- [41] Leandro M, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44: 1542-1545
- [42] Albert D, Kahn SR, Stansberry J, et al. A phase I trial of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (suppl): S446
- [43] Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 351-357
- [44] Rubenstein E, Arkfeld D, Metyas S, et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 2006, 33: 355-357
- [45] Levine TD. Rituximab in the Treatment of Dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 601-607
- [46] Lafyatis R, Kissin E, Viger K, et al. Rituximab treatment for patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: a phase I study. *ACR*, 2006, Poster
- [47] Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2836-2840
- [48] Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*, 2005, 257: 540-548
- [49] Robertson DM, Hosking CS. Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobuli-

naemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Aust Paediatr J*, 1988, 24 (3): 174-177

- [50] Jardin F, Levesque H, Tilly H. (Auto-immune manifestations in non-Hodgkin's lymphoma). *Rev Med Interne*, 2005, 26 (7): 557-571
- [51] Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (8): 2580-2589
- [52] Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell progression upon activation of resting cells. *J Exp Med*, 1996, 183: 2533-2540
- [53] Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25 + CD4 + regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med*, 2000, 192: 303-310
- [54] Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator Abatacept. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2263-2271
- [55] Genovese MC. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Eng J Med*, 2005, 353: 1114-1123
- [56] Dörner T, Kaufmann J, Wegener WA, et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8: R74
- [57] Wallace D, Lisse J, Stohl W, et al. Belimumab (BmAb) reduces SLE disease activity and demonstrates durable bioactivity at 76 weeks. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (suppl): S790