

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0010-03

# 生物制剂在类风湿关节炎治疗中的地位及展望

【作者】 栗占国

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 B

## 1 类风湿关节炎的规范化治疗理念

类风湿关节炎(RA)是一种慢性炎性疾病,以手、足的小关节受累为主,并可累及全身其他系统。极少部分患者可以是轻微的非破坏性的多关节炎,但多数患者表现为慢性或快速进行性骨关节破坏,出现关节畸形并导致生活不能自理和劳动力丧失。目前RA的治疗以药物为主,其中最重要的是缓解病情的抗风湿药(DMARDs)。循证医学证实合理使用DMARDs可以缓解RA患者的病情,延缓骨破坏<sup>[1]</sup>。尽管足够剂量和疗程的DMARDs对RA患者的病情有一定效果,但仍有不少患者因治疗效果欠佳和药物不良反应而停药。

伴随着对疾病认识的深入以及药理学的发展,在RA的治疗过程中出现过多种治疗策略。首先是金字塔治疗方案,即首先给予非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗,根据病情变化加用1种或联合DMARDs治疗。很快发现RA的早期即可以出现骨关节破坏,因此提倡在RA诊断明确后立即给予DMARDs治疗,以便尽可能地阻止病情发展,病情缓解后酌情将药物减量。研究证实RA的骨关节破坏在发病后的前1、2年进展速度最快<sup>[2]</sup>,因此更加强调早期诊断、早期治疗的方案,同时加强了治疗的强度,建议诊断后立即给予DMARDs联合治疗,以尽快控制病情发展<sup>[3,4]</sup>。尽管越来越多的学者建议在RA早期即给予DMARDs治疗,而非等到出现骨破坏才开始治疗<sup>[3,5]</sup>,但DMARDs对部分RA患者的骨破坏控制情况仍不尽人意<sup>[6]</sup>。为了评估病情稳定的早期RA患者的影像学进展,Cohen等<sup>[7]</sup>对191例早期RA患者进行了观察。在入组时、第3年和第5年计算疾病活动性指数(DAS),以

及影像学破坏的Sharp-van der Heijde评分等指标。比较病情缓解(DAS < 1.6)的患者和病情持续活动的患者,在第3年和第5年时的Sharp评分的改变。结果发现病情缓解的部分患者在5年间影像学破坏仍有不同程度的进展。

在持续治疗达到病情缓解的前提下,少数患者还出现新的关节破坏。因此,持续的病情缓解并不等于骨破坏的停止<sup>[7,8]</sup>。上述循证医学提示尽管目前的DMARDs可以使患者出现病情缓解,在一定程度上减缓骨破坏的进程,但部分RA患者的关节破坏仍可能进一步发展,其机制与Wnt<sup>[9]</sup>、DDK<sup>[10]</sup>、TNF- $\alpha$ 等因子以及未给予强化治疗等有关<sup>[4,11]</sup>。

## 2 生物制剂的发展与RA的治疗

当前,选择性细胞因子拮抗剂一类的基因生物工程制剂代表了RA治疗的重大进展。病变部位TNF- $\alpha$ 浓度明显升高是RA发病的核心因素,TNF- $\alpha$ 水平增高可引起巨噬细胞增殖,导致关节滑膜的破坏和侵蚀。因此,给予抗TNF- $\alpha$ 抗体可显著消除关节症状。1992年,英国的Feldmann和Maini教授全球首次完成了TNF- $\alpha$ 单克隆抗体英夫利昔(infliximab)治疗RA的临床试验,并于1993年发表了试验结果,证实TNF- $\alpha$ 拮抗剂是治疗RA的有效药物。TNF- $\alpha$ 拮抗剂也是首批上市治疗RA的生物制剂,包括英夫利昔单抗、依那西普(etanercept)和阿达木单抗(adalimumab)。

英夫利昔于1998年在美国上市,2007年在中国上市。至2007年底,全球使用英夫利昔的患者已经超过100万,在疗效和安全性方面积累了大量的经验,证实了英夫利昔对RA具有良好的疗效和耐受性。英夫利昔单抗直接针对免疫系统内的特定

炎症介质,从而有助于迅速控制炎症进展,不仅可显著缓解疼痛和僵硬等症状,还可进一步防止关节损害。对于还没有发生关节损害的患者,英夫利昔单抗有助于避免发生关节损害。

2004年,美国的 St. Clair 公布了一项甲氨蝶呤(MTX)和英夫利昔单抗联合治疗发病小于3年的早期RA的临床试验(ASPIRE研究)结果<sup>[12]</sup>。患者均为活动期RA,并且既往未接受过MTX或TNF抑制剂治疗。1049例患者随机分为3组:MTX-安慰剂、MTX-英夫利昔单抗 $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和MTX-英夫利昔单抗 $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。所有病例观察至54周。第54周时美国风湿病学会疗效标准改善(ACR-N)的中位百分率结果提示MTX-英夫利昔单抗 $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和MTX-英夫利昔单抗 $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组均高于MTX-安慰剂组(分别为38.9%、46.7%和26.4%;两组比较均 $P<0.001$ )。MTX-英夫利昔单抗 $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和MTX-英夫利昔单抗 $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组的躯体功能改善显著程度优于MTX-安慰剂组。更为重要的是,MTX-英夫利昔单抗 $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和MTX-英夫利昔单抗 $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组患者的影像学进展也显著低于单用MTX组(第54周, van der Heijde 改良 sharp 评分的平均值 $\pm$ 标准差分别为 $0.4\pm 5.8$ 、 $0.5\pm 5.6$ 和 $3.7\pm 9.6$ ,两组比较均 $P<0.001$ )。

在另一项前瞻性的治疗研究中,荷兰教授 Breedveld 比较了508例早期RA患者随机分为4个治疗组、为期4年的临床试验(BeSt研究)结果<sup>[13]</sup>。该研究中所有患者分为4个治疗组:①单一DMARDs续贯治疗组;②上台阶的DMARDs治疗组;③初始联合DMARDs和强的松治疗组;④初始英夫利昔单抗和MTX联合治疗组。研究显示初始英夫利昔单抗和MTX联合治疗组在随诊4年后,有51%的患者因病情缓解可以停用英夫利昔单抗治疗,平均停用时间可达35个月,其中更有18%患者可以停用包括DMARDs在内的所有药物。尽管第1至3组部分患者因病情需要转至联合英夫利昔单抗治疗,初始英夫利昔单抗治疗组患者的关节影像学改变仍显著优于其他组别。此外,1、2组患者需要进行更多次的治疗调整,包括加入泼尼松或英夫

利西单抗的联合治疗以达到 $\text{DAS}\leq 2.4$ ,而3、4组的多数患者可将联合治疗逐步减为SSA或MTX单药治疗。4组患者的不良事件发生情况相似。

因此,对于早期活动性RA患者,早期应用MTX联合英夫利昔单抗治疗优于单用MTX。尽早治疗,维持不中断治疗,可以减少不可逆关节损伤的发生;英夫利昔单抗对于RA的治疗不仅是改善症状,更能预防结构损伤和功能损害。

### 3 展望

COBRA<sup>[14]</sup>和TEMPO<sup>[15]</sup>研究结果均显示,传统DMARD联合治疗的缓解率约为35%。在ERA、ARMADA、PREMIER、COMET研究中,传统DMARD联合治疗的缓解率分别为36%、31%、48%和50%。同时,在传统DMARDs的治疗下,即使疾病达到临床缓解病情,但部分患者的骨破坏仍在发展。对于RA,临床上强调早期、积极和有效治疗。在疾病早期,即出现关节损害前2年是治疗窗口期,亦是治疗的最佳时机。虽然生物制剂能够阻止关节损害,但对于已经出现损害的关节则很难恢复正常。目前,先进的检测技术已经能在关节出现损害之前即对RA做出诊断。因此,临床应在疾病早期,也就是关节发生损害之前给予治疗,才能取得良好的疗效。

生物制剂的出现为RA的治疗提供了最有利的武器,也是从科研到临床这一转换医学的成功转换的典范。除了最早上市的针对TNF的拮抗剂以外,近年来还陆续推出了CTLA-4 Ig、CD20单抗和IL-6单抗等,同时还有很多生物制剂在进行上市前临床试验。现有的临床试验证实这些生物制剂对RA都具有良好的疗效,能缓解患者的临床症状,抑制患者骨破坏。

综上所述,RA的治疗策略应强调“更早、更强、更好”,目的是获得最大程度的疾病缓解,其中早期治疗是关键,治疗方法包括传统DMARDs联合治疗以及英夫利昔单抗等生物制剂与传统DMARDs的联合治疗等。只要进行积极的早期强化治疗,患者将会获得更好的临床结果。其中,英夫

利昔单抗通过 BeSt 临床试验证实, 在达到临床症状和影像学缓解的情况下, 达 18% 的患者可以停用所有药物, 由此也看到了 RA 治疗的新的希望。

### 【参考文献】

- [1] Albers JM, Paimela L, Kurki P, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60: 453-458
- [2] Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 611-616
- [3] Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 1269-1275
- [4] Suresh E, Lambert CM. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1252-1256
- [5] Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 894-898
- [6] Maillefert JF, Combe B, Goupille P, Cantagrel A, Dougados M. Long term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five year follow up of a prospective double blind controlled study. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 764-766
- [7] Cohen G, Gossec L, Dougados M, et al. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 358-363
- [8] Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 36-42
- [9] Sipos W, Pietschmann P, Rauner M. Strategies for novel therapeutic approaches targeting cytokines and signaling pathways of osteoclasto- and osteoblastogenesis in the fight against immune-mediated bone and joint diseases. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 127-136
- [10] van der Pouw Kraan TC, van Gaalen FA, Huizinga TW, et al. Discovery of distinctive gene expression profiles in rheumatoid synovium using cDNA microarray technology: evidence for the existence of multiple pathways of tissue destruction and repair. *Genes Immun*, 2003, 4: 187-196
- [11] Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 328-346.
- [12] St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 3432-3443
- [13] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 406-415
- [14] Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1997, 350: 309-318
- [15] van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 328-334

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0012-06

## 英夫利昔治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的参考意见

### 英夫利昔使用参考意见专家组

类风湿关节炎 (RA) 和强直性脊柱炎 (AS) 是一种病因尚未清楚的炎性关节病。在其病理过程中, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子扮演了至关重要的角色。目前多种 TNF- $\alpha$  拮抗剂已

经在欧美国家上市, 主要用于 RA 和 AS 的治疗。英夫利昔 (infliximab, 商品名 remicade, 类克) 作为在中国最早上市的 TNF- $\alpha$  单克隆抗体, 在国外已经上市十余年, 大量的临床证据为在中国的