

【参考文献】

- [1] Turk R, John A, Cidlowski. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids—New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005, 353 (10): 1711-1723
- [2] 舒荣, 谢雯, 张奉春. 糖皮质激素在类风湿关节炎中的应用. *北京医学*, 2006, 28 (2): 111-113
- [3] Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2008, 47 (1): 59-64
- [4] 郑捷. 糖皮质激素在临床上的准确认识与合理应用. *临床皮肤科杂志*, 2005, 34 (11): 785-787
- [5] Buttgerit F, Dasilva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid regimens current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002, 61 (8): 718-722

- [6] Parker BJ, Bruce IN. Review: High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic. lupus erythematosus *Lupus*, 2007, 16 (6): 387-393
- [7] McDonough A K, Curtis J R, Saag K G. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Current Opinion in Rheumatology*, 2008, 20 (2): 131-137
- [8] Yuichi K, Toshihiko I, Muneharu Y, et al. Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2007, 22 (6): 1593-1600

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0008-04

肿瘤坏死因子拮抗剂在炎性关节炎治疗中的应用

【作者】 伍沪生 张娟

北京积水潭医院 (北京 100035)

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 B

在风湿病学中, 炎性关节炎 (inflammatory arthritis) 特指类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA) 及幼年类风湿关节炎 (juvenile rheumatoid arthritis, JRA) 等。这组疾病的病因及发病机制不明, 治疗困难, 预后较差。研究表明, 一些细胞因子活性增强或减弱, 细胞因子之间相互促进或抑制的网络性调控失衡是其共同病理特点, 因此细胞因子是参与疾病发生发展, 造成病理损伤的重要因素之一。其中过度生成的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 发挥着关键性作用, 白细胞介素-1 (interleukin, IL-1) 等也具有突出的致病效能。根据这一理论推测, 如果应用靶向性细胞因子拮抗剂治疗炎性关节炎, 可望减轻炎症引起的症状, 诱导疾病缓解, 阻止或延缓病情进展, 从而改善关节功能, 提高生活质量^[1]。自从 20 世

纪 90 年代起, 逐渐形成了一个全新的治疗模式, 即生物制剂 (biologic agents) 在风湿性疾病治疗学中的应用。

肿瘤坏死因子拮抗剂分类

生物制剂种类繁多, 涉及多种风湿免疫疾病治疗的生物制剂主要有两大类, 即以细胞因子为靶点的生物制剂 (细胞因子拮抗剂及增强剂)、以免疫活性细胞为靶点的生物制剂。前者包括 TNF- α 拮抗剂、IL-1 受体拮抗剂、抗 IL-6 受体的单克隆抗体等。根据目前国际国内治疗炎性关节炎的应用状况, 本文重点介绍 3 种 TNF- α 拮抗剂, 它们都是通过靶向性抑制 TNF 的生物学活性, 从而发挥治疗作用的。

1.1 依那西普

依那西普 (etanercept, 商品名 eubrel, 益赛普) 是人重组 II 型 TNFp75 受体-抗体融合蛋白。它与体内可溶性受体相似, 可与血浆中可溶性的

及细胞表面的 TNF- α 分子特异性高亲和结合, 中和 TNF- α 的致炎作用, 也可与 TNF- β 结合, 从而发挥强大的抑制 TNF 的作用。

1.2 英夫利西单抗

英夫利西单抗 (infliximab, 商品名 remicade, 类克) 是人/鼠嵌合的抗 TNF- α 单克隆抗体, 与可溶性的及细胞表面的 TNF- α 紧密结合, 使其丧失生物学活性; 它与细胞膜表面特异性的抗原结合后, 通过固定补体或激发效应细胞导致细胞裂解。

1.3 阿达木单抗

阿达木单抗 (adalimumab) 是完全人化的 TNF 单克隆抗体, 它与可溶性 TNF 结合后阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体结合, 从而达到抗 TNF 作用, 且具有潜在的导致细胞裂解的作用。

早在 1996 年, Moreland 等即开始了依那西普治疗 RA 的 I 期临床研究。2000 年前后, 3 种 TNF 拮抗剂相继获得美国 FDA 批准, 并进入美国和欧洲 RA 治疗指南, 随后它们的适应证扩展到 AS、PsA 等。在此期间, 国外多项大型临床试验相继完成, 并有大量的相关文章发表^[2,3], 引起我国风湿病学的高度关注。随后, 我国也开展了相应的临床试验, 目前已有越来越多的风湿免疫科医生使用 TNF 拮抗剂治疗炎性关节炎。

■ 肿瘤坏死因子拮抗剂的临床疗效

国外多项临床试验及随访结果显示, 3 种 TNF 拮抗剂在治疗 RA、AS、PsA、JRA 中均取得了令人鼓舞的临床疗效^[4-6], 尽管多篇文献报道存在差异, 但共同之处在于: ①与传统的改善病情的抗风湿药物 (disease modify anti-rheumatism drugs, DMARDs) 相比, TNF 拮抗剂起效更快 (3 月之内)、疗效更强、有效率更高, 停药后持续缓解时间更长, 并可延缓关节损害的影像学进展, 可称为新型 DMARDs; ②对于 RA 而言, 其与甲氨蝶呤 (MTX) 联合应用, 疗效优于单独使用; 对于 AS 中轴关节损害, 单独使用的疗效优于传统 DMARDs; ③对于传统 DMARDs 治疗失败的炎性关节炎患者仍有满意的疗效; ④一种 TNF 拮抗剂

应用 3~6 个月, 疗效不佳时, 更换另一种仍可有效。考虑到用药的安全性, 不建议两种 TNF 拮抗剂同时使用。

近年来中华医学会风湿病学分会及国内多家医院开展了多项 TNF 拮抗剂治疗炎性关节炎的临床研究, 其中有下列临床验证:

胡大伟等^[7]在上海、广州、北京、南京的 6 家医院开展了依那西普治疗 RA 的随机、对照、双盲双模拟、多中心平行性临床试验。有 238 例活动性 RA 患者入组, 随机分为试验组: 每周 2 次皮下注射依那西普, 每次 25mg; 对照组: 每周 1 次 MTX, 每次 7.5mg~15mg, 疗程 24 周。有 209 例患者完成了试验, 其中试验组 101 例, 对照组 108 例。患者首次用药后再次在第 2、4、8、12、16、20、24 周治疗并进行随访, 观察临床指标及实验室指标, 并按照美国风湿病学会 ACR20、ACR50、ACR70 标准进行疗效评估。结果显示: 依那西普用于治疗中、重度 RA 具有良好的安全性和显著的疗效; 在前 12 周治疗期间, 依那西普较甲氨蝶呤 MTX 起效更快, 效果更明显。

张晓等^[8]对 18 例难治性 RA 和 22 例难治性 AS 患者进行依那西普疗效和不良反应的观察。方法是 RA 患者在原使用 MTX 基础上, 每周 2 次皮下注射依那西普, 每次 25mg, 持续 3 个月; AS 患者单用依那西普, 每周 2 次皮下注射, 每次 25mg, 持续 3 个月。采用美国风湿病学会 ACR20 及 ASAS20 标准, 在治疗前和治疗后的 2、4、12 周进行疗效评价。结果显示: 依那西普对两组患者均有一定疗效。相对 RA 组而言, AS 组对依那西普治疗起效快, 有效率高, 不良反应少, 依从性好。

侯勇等^[9]在北京、上海的 5 家医院开展了英夫利西单抗联合 MTX 治疗 RA 的随机、双盲、平行、多中心的临床试验。有 173 例使用 MTX 治疗的活动性 RA 患者入组, 随机分为试验组和对照组。试验组在继续使用 MTX 的同时, 于第 0、2、6、14 周每周 1 次静脉输注英夫利西单抗

3mg · kg⁻¹; 对照组继续单独应用 MTX。最终完成病例 139 例, 其中试验组 69 例, 对照组 70 例。于试验开始后的第 0、2、6、14、18 周随访, 进行临床指标、实验室指标的观察, 按照美国风湿病学会 ACR20、ACR50、ACR70 标准进行疗效评估。结果显示: 英夫利西单抗联合 MTX 治疗 RA 能迅速改善 RA 的各项症状、体征和实验室炎性活动指标, 疗效明显优于单用 MTX。

迄今为止, 国内尚未开展 TNF 拮抗剂治疗 PsA 及 JRA 的临床研究, 阿达木单抗治疗 RA 的 II 期、III 期临床试验正在进行中。

3 肿瘤坏死因子拮抗剂的不良反应

国外临床试验及市场调查显示, 患者对 TNF 拮抗剂的总体耐受性好, 其不良反应发生率并不多于传统 DMARDs, 且大多较轻微, 不影响继续使用, 严重的不良事件很少发生, 被迫停药率低。Lovell 等^[10]的一项长期临床试验表明, JRA 患者对依那西普治疗的反应性和依从性均较好, 长期使用未明显增加不良反应的发生率, 因此一般认为 TNF 拮抗剂是一类安全性较好的生物制剂。

然而从理论上讲, TNF- α 既是重要的炎症细胞因子, 又是机体对抗感染和监视、抑制肿瘤生长的重要的生理性细胞因子, 如果 TNF- α 受到过度抑制, 则可能发生一些副反应, 特别是增加感染和诱发肿瘤的几率。此外, 作为异体蛋白, TNF 拮抗剂可能激发机体产生针对性抗体, 并可能诱导产生某些自身抗体。据国外一些文献报道, TNF 拮抗剂的使用增加了感染的机会, 主要表现为呼吸系统感染, 特别是结核^[11], 同时肿瘤发生率有所增加。这些临床研究的报道引起普遍关注, 因此 2004 年 FDA 补充了 TNF 拮抗剂的用药安全警告, 其中就包括可增加感染和肿瘤风险的内容。国内已完成的使用 TNF 拮抗剂的临床研究及近 5 年使用的经验表明, TNF 拮抗剂常见的不良反应主要为注射部位的局部反应和静脉输注的过敏反应, 包括皮肤瘙痒、红斑、皮疹, 一般无需停药, 继续治疗后可消退。其他不良反应包括头晕、头痛、消化道症状、肝酶

升高、血细胞下降、发热、脱发等, 以及呼吸道和泌尿系感染, 有 1 例患者在英夫利西单抗治疗后的 4 个月发生结核。然而, TNF 拮抗剂在国内应用的过程中或许因疗程不够长、病例不够多, 故未发现国外报道中出现过的肿瘤、狼疮样综合征、脱髓鞘病变等严重不良事件。

4 肿瘤坏死因子使用中的几个问题

4.1 何时开始使用 TNF 拮抗剂

炎性关节炎具有相当高的致残率, 且可以早期发生, 例如 RA 病程 2 年时大约 50% 患者可出现骨侵蚀, 因此早期联合使用 DMARDs 已成为共识。国外研究显示, TNF 拮抗剂可抑制 TNF- α 诱导的骨关节侵蚀破坏, 并可诱导病情缓解。目前大多数研究者倾向认为, 及早应用 TNF 拮抗剂是治疗炎性关节炎并控制骨破坏的最佳时机。美国和欧洲已制定的 RA、AS 治疗指南中指出, TNF 拮抗剂的应用标准之一为“患者已接受过 MTX 和另一种 DMARDs 治疗, 但疗效不佳者”。依那西普说明书中的适应证为“中、重度活动性 RA 患者”, 英夫利西单抗的适应证亦然, 不同的是还包括活动性 AS 患者。目前, 已有不同的临床研究表明, 英夫利西单抗和依那西普应用于早期 RA 的治疗。

4.2 TNF 拮抗剂疗程多长

炎性关节炎一旦发生, 常呈进行性发展, 终生不愈。免疫性炎症一旦触发, 炎症细胞因子将持续产生。那么 TNF 拮抗剂是否长期甚至终身使用? 由于炎性关节炎具有活动与缓解反复交替, 病情进行性发展的特点, 应用 DMARDs (包括 TNF 拮抗剂) 诱导疾病缓解后, 减量停药应是一治疗原则。然而, 即使是诱导病情完全缓解也需要一个相当长的时间, 如 1 年至数年。最新研究显示, TNF 拮抗剂停药后疗效维持时间较传统 DMARDs 更长, 甚至有长达 1 年的报道, 因此, 短期间断、减量使用的方法正在探索之中, 旨在既减少用药费用又能控制疾病进展。

4.3 TNF 拮抗剂的药物经济学问题

风湿病学专业医师在制定炎性关节炎用药策略时,始终应在收益(疗效)与付出(不良反应、费用)之间进行权重。TNF 拮抗剂作为新型生物制剂,价格昂贵,接受治疗的患者及其家庭将负担沉重的药物开支。相比之下,传统的DMARDs 可谓物美价廉,而且对于 RA、PsA、AS 的外周关节损害具有相当的疗效。那么是否值得使用 TNF 拮抗剂,是医患共同面临的实际问题。

国外一些卫生经济学家认为, TNF 拮抗剂疗效明显优于传统 DAMARDs,能有效缓解病情,减少关节破坏,保护患者的工作和生活能力,从而减少由于疾病反复、持续加重所必需支付的医疗费用,并能使患者为社会创造更多的财富。这种经济评估或许是合理的,但尚需进一步的成本效益分析来支持。

4.4 TNF 拮抗剂使用前的结核筛查

从国外发表的一些研究来看, TNF 拮抗剂的使用可能使感染,特别是结核发生的几率增加。值得一提的是国内英夫利西单抗治疗 RA 的临床试验,在为期 14 周的治疗结束时,试验组(英夫利西单抗 + MTX 组) 1 名受试者出现颈部淋巴结炎的症狀。试验结束后 4 个月,该患者出现颈部淋巴结肿大,经病理结果证实为淋巴结结核,这不能不引起我们的高度警觉^[12]。众所周知,我国是结核病的高发国家,在 TNF 拮抗剂应用之前,有必要进行严格的结核筛查。询问患者既往病史、结核接触史,进行 PPD 试验、肺部 X 线检查应列入用药前的常规筛查项目。即使用药前未发现结核潜伏感染或陈旧结核的证据,用药期间及用药后也应进行长期随访,以减少结核感染和复燃造成的危害。此外, TNF 拮抗剂也应慎用于肝炎病毒携带者。

TNF 拮抗剂引入国内的几年中,让我们看到了治疗炎性关节炎的新希望, TNF 拮抗剂在我国应用越来越广泛。然而应该指出,国内已完成的 TNF 拮抗剂临床试验,最长观察期不过 1 年。长期应用的远期疗效,特别是不良反应的发现和总结,应该是我们今后的任务。

【参考文献】

- [1] Taylor PC. Anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Mol Biotechnol*, 2001, 19 (2): 153-168
- [2] Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol*, 2003, 30 (4): 691-696
- [3] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (4): 1051-1065
- [4] Kremer J, Luggen M, Sherrer Y, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*, 2005, 353 (11): 1114-1123
- [5] Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*, 2002, 346 (18): 1349-1356
- [6] Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol*, 2002, 29 (1): 118-122
- [7] 胡大伟, 鲍春德, 陈顺乐, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎双盲、随机、多中心对照临床研究. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9 (11): 664-668
- [8] 张晓, 李玲, 等. 肿瘤坏死因子受体-FC 融合蛋白治疗类风湿关节炎与强直性脊柱炎短期疗效及不良反应的差异. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12 (2): 111-113
- [9] 侯勇, 张奉春, 黄烽, 等. Infliximab 治疗类风湿关节炎的随机双盲平行多中心临床试验. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10 (11): 658-663
- [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 (1): 218-226
- [11] Related Articles Links Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (8): 2122-2127
- [12] 王莉, 黄烽, 张江林, 等. 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎发生结核的风险. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10 (10): 607-610