

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0012-05

## 依那西普在风湿性疾病治疗中的应用

【作者】 刘毅 陈洁

泸州医学院附属医院 (泸州 646000)

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 B

多种促炎性细胞因子参与类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)等关节炎症性疾病的发病,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素如IL-1、IL-6、IL-15等。因此,抑制促炎性细胞因子的产生或阻断其作用,是控制关节炎症反应的重要环节。近年来,许多新研究开发的生物制剂,通过阻断或下调炎性细胞因子的活性而达到控制病情的进展。这些生物制剂的主要作用机制有:①针对细胞因子或其受体的单克隆抗体;②可溶性受体拮抗剂,即不包括跨膜成分和胞内功能区的细胞因子表面受体。该受体拮抗剂可与游离的细胞因子结合,抑制后者与受体结合。可溶性受体拮抗剂的半衰期较短,可通过加入某些整合结构如IgG的Fc受体或聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)延长半衰期;③受体拮抗蛋白,为无生物活性的蛋白质,可与细胞因子竞争结合细胞表面的膜受体。

针对肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的生物制剂最早应用于治疗关节炎症,依那西普(etanercept,商品名:益赛普)也是国内首先应用于临床的TNF拮抗剂。目前世界上包括国内的多家大型医院多中心临床研究均已证实了其控制关节炎症、抑制关节破坏、改善RA、幼年慢性关节炎、牛皮癣关节炎、AS、斑块型牛皮癣等疾病预后的良好疗效。

### 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的致炎作用机制

TNF- $\alpha$ 是1975年由Carswel等人发现的具有杀伤肿瘤细胞功能的细胞因子<sup>[1]</sup>,现已明确,TNF- $\alpha$ 主要由单核/巨噬细胞产生,在炎症反应、免疫调节中起重要作用。TNF前体为一26KD的跨膜蛋白,TNF转化酶(TACE)从TNF前体剪切下

17KD的可溶性片段形成TNF活性成分,一旦从细胞膜上游离出来,TNF- $\alpha$ 单体即整合为三聚体,与p55或p75细胞表面受体结合。TNF受体(TNFR)由细胞内、跨膜和细胞外功能区组成,细胞外功能区也可被TACE所剪切而形成可溶性TNF受体(sTNFR)。循环的sTNFR可与TNF三聚体结合,阻断后者与细胞表面的TNFR结合,因此也是TNF- $\alpha$ 介导炎症反应的天然抑制剂。

TNF- $\alpha$ 导致关节疾病的可能机制是:①TNF- $\alpha$ 刺激骨膜细胞与软骨细胞合成PGE<sub>2</sub>和胶原酶,刺激血管扩张渗出,促进破骨细胞的溶骨作用,造成关节破坏;②促进软骨细胞合成与分泌金属蛋白酶,引起软骨的吸收降解破坏,促使成纤维细胞增生;③对创伤局部血管内皮细胞有着包括激活和损伤等多方面作用,血管内皮细胞经TNF- $\alpha$ 刺激后,可产生形态和功能的变化,通透性增加,加重局部组织炎性水肿和炎性细胞的浸润。

### 肿瘤坏死因子抑制剂

目前有3种TNF- $\alpha$ 抑制剂:①重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(依那西普);②英夫利西(infliximab, IFN),是针对TNF- $\alpha$ 的特异性IgG<sub>1</sub>单克隆抗体(由人Ig稳定区和鼠Ig可变区组成的嵌合体);③阿达木单抗(adalimumab, ADA),是针对TNF- $\alpha$ 的特异性IgG<sub>1</sub>单克隆抗体(Ig的稳定区和可变区均为人源的)。已证实3种TNF- $\alpha$ 抑制剂均可减轻RA关节炎症状,减少临床活动性和降低类风湿因子及抗环瓜氨酸多肽抗体(抗CCP)的滴度,并可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%(表1)。

表1 3种TNF抑制剂的比较

TNF抑制剂	分类	结构	来源	半衰期(d)	用法	剂量(RA, AS, PsA)
依那西普	可溶性TNF受体	重组融合蛋白	完全人源	4.8	单用或与MTX联合均有效	25mg, 皮下注射, 1周2次
英夫利西单抗	TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	嵌合单克隆抗体	人和鼠源	9.5	与MTX联合治疗有效(RA)	3~5mg·kg <sup>-1</sup> , 静脉, 0、2和6周, 以后每4~8周1次维持
阿达木单抗	TNF- $\alpha$ 单克隆抗体	人单克隆抗体	完全人源	12~14	单用或与MTX联合均有效(RA)	40mg, 皮下注射, 每2周1次

依那西普是由75KD人肿瘤坏死因子受体功能区和人IgG<sub>1</sub>组成的融合蛋白,通过阻止TNF- $\alpha$ 与细胞表面的TNF受体结合而抑制其活性,减轻炎症反应。药代动力学研究表明其经皮下注射后缓慢吸收,峰浓度时间为(51±14)h,峰值浓度为(1.46±0.72)mg·L<sup>-1</sup>,半衰期大约70~100h<sup>[2]</sup>,每周1~2次给药。成人使用依那西普的药代动力学不受性别、年龄、人种、甚至心脏和肾脏功能的影响,但不同的遗传背景可能会影响患者的临床疗效<sup>[3]</sup>。

依那西普的作用机制可能包括:①降低炎症细胞因子(如IL-6、MMP-1、MMP-3)的产生;②抑制辅助T细胞向炎症区域的趋化;③增加骨形成和抑制骨吸收。同时,依那西普并不影响患者的整体免疫功能,治疗后患者的外周血白细胞表面抗原表型、T细胞分化功能、血清Ig水平及迟发型超敏反应均无明显变化<sup>[4]</sup>。

2.1 依那西普获准的适应证

依那西普获准的适应证有:①用于缓解中至重度活动性RA患者的症状和体征、提高躯体功能、抑制结构性损伤进程;②用于银屑病关节炎的活动性关节炎患者,缓解其症状和体征,抑制结构性损伤进程;③唯一获得批准的用于RA一线治疗的生物药物,可单用或与甲氨蝶呤(MTX)联用;④用于缓解对一种或多种缓解病情抗风湿药(DMARDs)无充分响应的中重度活动性幼年型类风湿性关节炎(JRA)患者的症状和体征;⑤首个获准的缓解活动性AS患者症状和体征的生物药物;⑥用于接受系统疗法或光疗的慢性中重度蚀斑状银屑病成人患者(18岁及以上)。

2.2 依那西普在RA治疗中的作用

RA是一种常见的慢性、进行性关节炎性疾病,在人群中的发病率约0.3%~1%<sup>[5]</sup>,3/4为女性。西方国家的年发病率约0.5‰~8‰。如不及时治疗,其特征性的关节滑膜炎症可导致骨破坏、关节功能障碍和残疾。研究证实RA患者30%在1年内、70%在2年内发生关节破坏。推测大于40%的患者在4~5年内丧失工作能力。在诸多导致RA炎症反应的细胞因子中,TNF是最重要的促炎性细胞因子之一,参与RA慢性滑膜炎的发生、发展过程。目前认为,TNF- $\alpha$ 在RA病变的持续发展、局部炎症反应和组织损伤中均起着重要作用。RA患者血清、滑膜以及滑液中TNF- $\alpha$ 和TNFR水平均显著升高,特别是病情严重和活动期患者。RA患者血清中TNF- $\alpha$ 水平与关节损伤评分、红细胞沉降率(ESR)及贫血呈正相关。TNF- $\alpha$ 还与RA患者体重减轻和疾病复发有关。TNF可作用于多种细胞,如促进巨噬细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子,促进炎症反应。TNF- $\alpha$ 的主要作用是:①诱导内皮细胞表达黏附分子和血管内皮生长因子(VEGF),促进白细胞与血管内皮黏附、渗透,导致局部的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在RA中TNF- $\alpha$ 可分别作用于破骨细胞、滑膜细胞和软骨细胞,导致这些细胞的活化,产生金属基质蛋白酶、胶原酶、基质降解酶(stromelysin)及PGE<sub>2</sub>,进一步破坏软骨引起骨侵蚀、关节炎和软骨破坏<sup>[6]</sup>;④TNF- $\alpha$ 还可促使滑膜细胞、巨噬细胞、纤维母细胞和软骨细胞产生IL-1、IL-8及TNF- $\alpha$ 本身,进而加重组织损伤。因此,抑制TNF- $\alpha$ 的作用对控制RA的病情和改善预后非常重要。

作为目前全球应用最广泛的 TNF- $\alpha$  抑制剂, 依那西普治疗 RA 的有效性和安全性在全球许多临床中心进行的临床试验中已被肯定。针对早期 RA 患者的短期疗效观察有 632 例早期 RA 患者参加<sup>[7]</sup>, 比较依那西普与 MTX 治疗早期 RA 的疗效, 皮下注射依那西普 10mg 或 25mg, 每周 2 次, 或口服 MTX, 每周 1 次 (平均剂量每周 19mg), 疗程 12 个月。结果表明在治疗的前 6 个月, 25mg 依那西普组较 MTX 组起效更迅速, 疾病活动性改善达 20%、50% 和 70% 的患者更多 ( $P < 0.05$ ); 前 12 个月内骨侵蚀评分增加在依那西普组和 MTX 组分别为 0.47 和 1.03 ( $P = 0.002$ ); 不良反应及感染在依那西普组较少。因此, 治疗早期 RA 用依那西普比 MTX 起效更快, 可更有效阻止关节破坏。北美一项由 13 个中心 234 例经改善病情抗风湿药 (DMARDs) 治疗疗效不佳的活动性 RA 患者使用依那西普治疗的随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验, 患者皮下注射依那西普 10mg、25mg 或安慰剂, 每周 2 次, 疗程 6 个月。结果显示依那西普显著降低 RA 活动性, 且与剂量相关。第 3 个月时, 62% 依那西普 25mg 组和 23% 安慰剂对照组患者达到 ACR20 治疗反应; 第 6 个月时, 59% 的依那西普 25mg 组和 11% 的安慰剂组达到 ACR20 治疗反应。且 25mg 组疼痛和肿胀关节数分别降低 56% 和 47%, 安慰剂组分别降低 6% 和 7% ( $P < 0.05$ )。因此, 依那西普可快速、显著缓解 RA 病情活动性。为比较依那西普和 MTX 联合治疗 RA 与各自单药治疗的疗效, 对 682 例活动性 RA 患者进行一项双盲、随机、对照试验<sup>[8]</sup>。结果显示, 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。因此依那西普对缓解和修复 RA 患者关节结构损害有一定作用。

为观察依那西普的长期疗效和不良反应, 上述 682 例早期活动性 RA 分别采用依那西普和 MTX 单药治疗, 随访观察 2 年, 对患者临床和放射学预后及其安全性进行了对比。结果显示, 在

第 24 个月, 25mg 依那西普组达 ACR20 改善者和骨侵蚀未增加者均高于 MTX 治疗组。健康评估问卷致残指数改善至少 0.5 分的患者也更多。而出现不良反应或因不良反应而停药的患者少于 MTX 组。一项为期 3 年涉及 227 例中重度 RA 的临床观察显示, 依那西普联合 MTX 优于单一用药的临床疗效, 且没有发现严重不良反应发生率增加<sup>[9]</sup>。因此认为, 对于早期 RA 的治疗, 依那西普在降低疾病活动性、阻止结构破坏和降低致残率方面均优于 MTX。另外, Moreland 用依那西普治疗对 DMARDs 无效的 RA 患者, 疗程平均 7 年。在 356 例治疗时间超过 6 年的患者, 达 ACR20、ACR50 和 ACR70 治疗反应的分别为 73%、52% 和 27%, DAS28 反应良好为 52%, DAS28 完全缓解为 37%<sup>[9]</sup>。因此, 长期使用依那西普具有很好的风险-效益比值。

对于那些曾经长期经多种 DMARDs 治疗无效的难治性病例进行的多项长期 (长达 9 年) 临床研究也显示依那西普单用或者合并 MTX 均能有效地改善 RA 的临床症状, ACR 评价指标及 DAS28 疾病活动性评分均优于对照组<sup>[10]</sup>。

### 2.3 依那西普在血清阴性脊柱关节病治疗中的作用

血清阴性脊柱关节病 (SpA) 包含强直性脊柱炎 (AS)、反应性关节炎 (ReA)、牛皮癣关节炎 (PsA)、炎性肠病关节炎 (CD)、未分化脊柱关节病 (USpA) 等累及脊柱及外周关节的关节炎症性疾病, 骶髂关节炎和肌腱端炎是其共有的特点。已有证据表明 TNF- $\alpha$  与 AS 有着密切的联系, TNF- $\alpha$  在 AS 患者的血清、关节滑液及骶髂关节中表达增高, 小鼠 AS 模型也显示了相似的结果。在骶髂关节中也已发现 TNF- $\alpha$  的存在。TNF- $\alpha$  在 AS 其他脊柱性关节发病机制中的作用也日益受到重视。

2.3.1 强直性脊柱炎 TNF 拮抗剂用于 SpA 的多项短期和长期临床研究均证实了其改善临床症状、减少脊柱炎症和增加腰椎活动度的临床效果<sup>[11]</sup>, 一项应用 MRI 的观察显示, AS 患者接受依那西普

治疗24周后以MRI检测其脊柱炎症改变,治疗组脊柱炎症减少达69%<sup>[12]</sup>。另一项227例AS患者参与的为期96周的多中心临床研究(随机临床试验+延续观察)显示,74%的持续治疗2年的AS患者96周时达到ASAS20。长期应用的不良反应发生率与早期的随机试验相似,最常见副反应为注射部位反应(21%)、头痛(15%)、腹痛腹泻(12%)及虹膜炎(7%)等<sup>[13]</sup>。总之,依那西普治疗AS的临床疗效虽无容置疑,但仍有必要进行大样本的长期观察以便对其有效性、安全性和病情改善作用做出评价,例如对其包括影像学、生殖能力影响及防止脊柱强直作用的观察。早期诊断和不良预后预测仍是改善AS治疗现状的重要因素。

2.3.2 牛皮癣及牛皮癣性关节炎 牛皮癣性关节炎累及皮肤、外周和脊柱关节、指甲及肌腱端炎,其治疗难点在于疾病的临床表现的异质性。已证明TNF拮抗剂可以有效地改善其多种不同的临床症状,多项临床研究证实TNF拮抗剂可显著的减少关节炎症,部分患者甚至达到ACR70,疗效可早在治疗2周开始并可持续数年之久<sup>[14,15]</sup>。对肌腱端炎和腊肠指也有疗效,甚至可以阻止放射学可见的关节骨质破坏的进程。研究还发现患者对药物有良好的耐受性。常见不良反应以注射部位反应为主,诱发感染机率较高。由于目前缺乏多中心大样本的临床观察,TNF拮抗剂治疗PsA所诱发结核等其他严重不良反应的情况有待进一步观察。

#### 2.4 依那西普适应证以外的应用情况

随着TNF拮抗剂越来越广泛的临床应用,一些试图用于治疗其他炎症性疾病的研究逐渐见诸报道,如对成人Still病、白塞病、虹膜睫状体炎、干燥综合症、硬皮病、结节病、多发性肌炎/皮肌炎、韦格纳肉芽肿、坏疽性脓皮病等适应证以外疾病的报道都显示了可喜的结果。然而,应用于以上情况多数为个别报道,其药物安全性、有效性有待进一步地深入研究。

综上所述,依那西普在炎性关节疾病中短期治疗的有效性已经被大多数学者所认同,而其长期疗效和安全性以及对影像学改变的影响已经成为风湿病领域的关注热点,对整个风湿病领域的治疗研究产生了很大的影响。它在适应证以外疾病中的成功使用不仅仅为这些疾病的治疗开辟了一条新的途径,而且为我们在这些疾病的发病机制研究方面带来了思考,但如何规范其适用范围,客观评价依那西普的有效性和安全性,明确减药、停药指征,总结与传统改善病情药物联合应用的经验,可能是今后临床使用的研究重点。

#### 【参考文献】

- [1] Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, R. L., et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72, 3666-3670
- [2] Zhou, H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45, 490-497
- [3] Kang, C. P., Lee, K. W., Yoo, D. H., et al. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 547-552
- [4] Moreland, L. W., Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol*, 2006, 33, 854-861
- [5] Cannella, A. C., O'Dell, J. R. Early rheumatoid arthritis: pitfalls in diagnosis and review of recent clinical trials. *Drugs*, 2006, 66, 1319-1337
- [6] Aeberli, D., Seitz, M., Juni, P., et al. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 172-175
- [7] Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, 343, 1586-1593
- [8] van der Heijde, D., Klareskog, L., Landewe, R., et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56, 3928-3939

- [9] van der Heijde, D., Burmester, G., Melo - Gomes, J., et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67, 182 - 188
- [10] Dhillon, S., Lyseng - Williamson, K. A., and Scott, L. J. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2007, 67, 1211 - 1241
- [11] Davis, J. C., van der Heijde, D., Dougados, M., and Woolley, J. M. Reductions in health - related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum*, 2005, 53, 494 - 501
- [12] Rudwaleit, M., and Sieper, J. [Diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis ( Bechterew disease )]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005, 130, 1882 - 1886
- [13] Baraliakos, X., Davis, J., Tsuji, W., et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 1216 - 1223
- [14] Mease, P. J., Kivitz, A. J., Burch, F. X., et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 2264 - 2272
- [15] Mease, P. J., Kivitz, A. J., Burch, F. X., et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*, 2006, 33, 712 - 721
- [16] Klareskog, L., van der Heijde, D., de Jager, J. P., Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double - blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 675 - 681

文章编号: 1672 - 3384 (2008) - 05 - 0016 - 06

## 改变病情的抗风湿药物 (二)

【作者】 王振刚

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

### 【吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)】

本药可以选择性、非竞争性、可逆性地抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH), 进而抑制鸟嘌呤核苷酸的从头合成, 导致鸟嘌呤核苷酸缺乏, DNA 合成受阻, 使细胞静止于 G<sub>1</sub> 期。MMF 口服吸收后迅速、完全地被转化为具有活性的代谢产物霉酚酸 (MPA) 而发挥作用。由于淋巴细胞缺乏补救合成途径, 以及 MPA 对表达于活化淋巴细胞的 II 型 IMPDH 酶的抑制能力强, 因此, MPA 对淋巴细胞具有更强的抑制作用。除选择性地抑制 T、B 细胞外, MPA 还可以抑制粘附分子的糖基化和表达; 抑制淋巴细胞和单核细胞向炎症部位的趋化; 抑制一氧化氮的合成; 抑制非特异性免疫反应, 并可能影响抗原递呈。MMF 不影

响睾丸生殖细胞和小肠上皮细胞合成 DNA, 对造血系统和肾脏没有毒性。

MMF 可控制 SLE 活动, 使自身抗体滴度下降, 血肌酐、尿蛋白浓度下降, 主要用于狼疮肾病、疾病控制不良的 SLE 和其他狼疮相关疾病<sup>[1]</sup>, 常用于对传统免疫抑制方案无效的患者, 且不良反应较少。

与 CTX 相比, MMF 治疗狼疮肾炎诱导缓解成功率高, 可以减少死亡和发生终末期肾病的危险, 对于没有严重肾功能损害的患者, 可以作为一线药物, 而既往认为标准的 CTX 疗法仅适于伴有坏死性血管炎的患者<sup>[2]</sup>。国内研究显示: 与 AZA 相比, MMF 用于维持治疗同样有效<sup>[3]</sup>。较小剂量的 MMF 同样安全、有效, 可以稳定或缓