

文章编号: 1672-3384(2010)-01-0045-05

生物制剂治疗类风湿关节炎致严重感染的状况及预防

【作者】 孙琳 刘湘源* 赵金霞

北京大学第三附属医院风湿免疫科 (北京 100191)

【摘要】 类风湿关节炎是一种表现为慢性多关节炎并易致关节破坏和畸形的自身免疫病。本文检索近年来 PubMed 上发表的、有关 TNF- α 抑制药等生物制剂治疗 RA 的随机对照试验,并对严重感染的发生风险及预防情况进行分析。虽然各临床试验并未得出一致结论,但多数研究及荟萃分析显示英夫利昔与阿达木单抗能增加 RA 患者严重感染的风险,尤其是与 MTX 联合使用时。结核感染是使用抗 TNF- α 单抗时不容忽视的问题。

【关键词】 类风湿关节炎; 肿瘤坏死因子 α ; 生物制剂

【中图分类号】 R977: R593.22

【文献标识码】 A

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种表现为慢性多关节炎并易致关节破坏和畸形的自身免疫病。近几年来,治疗 RA 的生物制剂不断涌现,并获得了良好的临床疗效,但不良反应 (尤其是有生命危险、需住院或需静脉用抗生素治疗的严重感染) 引起了风湿科医师的关注。目前,已批准用于 RA 治疗的生物制剂主要针对肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-1、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞,它们诱发 RA 严重感染的概率及程度如何? 临床医生如何规避它们导致的严重感染? 本文对这些问题进行综述。

1 生物制剂致严重感染状况

1.1 抗 TNF- α 制剂

TNF- α 抑制药是治疗 RA 最常使用的生物制剂。目前,抗 TNF- α 生物制剂主要包括依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)3种。依那西普是一种完全人源化的重组可溶性 TNF- α 受体二聚体与人 IgG₁ Fc 段的融合蛋白,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准单独或联合甲氨蝶呤(MTX)治疗 RA 的第一个生物制剂^[1]。英夫利昔单抗是人/鼠嵌合型抗 TNF- α 、IgG1 κ 同型链单克隆抗体,由人体恒定区和鼠类可变区组成,其中 75% 为人源化,25% 为鼠源

化^[2]。阿达木单抗是完全人源化的抗 TNF- α 单克隆抗体。对于这 3 种 TNF- α 抑制药在治疗 RA 时的安全性问题进行了多个随机对照的临床试验,但结论并不完全一致,见表 1。

表 1 TNF- α 抑制药治疗 RA 时严重感染的发生情况

研究者	发表时间	观察期(周)	分组	病例数	严重感染例数
Genovese	2002	104	MTX	217	9(4.1%)
MC,et al			依那西普 10mg,q2w	208	5(2.4%)
			依那西普 25mg,q2w	207	7(3.4%)
Klareskog	2004	52	MTX	228	10(4.4%)
L,et al			依那西普 10mg,q2w	223	10(4.5%)
			依那西普 25mg,q2w	231	10(4.3%)
Breedveld	2006	104	MTX	257	7(2.7%)
FC,et al			阿达木 40mg,q2w	274	3(1.0%)*
			阿达木 40mg,q2w + MTX	268	9(3.3%)
Keystone	2004	52	MTX	200	1(0.5%)
EC,et al			阿达木 20mg,q2w + MTX	212	5(2.4%)
			阿达木 40mg,q2w + MTX	207	11(5.3%)*
Lipsky	2000	54	MTX	86	7(8.1%)
PE,et al			英夫利昔 3mg/kg,q8w + MTX	88	2(2.3%)
			英夫利昔 3mg/kg,q4w + MTX	86	6(7.0%)
			英夫利昔 10mg/kg,q8w + MTX	87	7(8.0%)
			英夫利昔 10mg/kg,q4w + MTX	81	6(7.4%)
St Clair	2004	54	MTX	291	6(2.1%)
EW,et al			英夫利昔 3mg/kg,q8w + MTX	372	21(5.6%)*
			英夫利昔 6mg/kg,q4w + MTX	377	19(5.0%)*

* 与联合治疗组相比, $P < 0.05$ * * 与 MTX 组相比, $P < 0.05$

• 通讯作者:刘湘源,北京大学第三医院风湿免疫科主任医师,硕士生导师。Email:liu-xiangyuan@263.net

多数的依那西普治疗 RA 长期安全性研究显示,与 MTX 相比,依那西普不增加严重感染的发生率,且结核感染的报道较少。在一项为期 2 年、对 632 例早期 RA 患者的研究发现,MTX、依那西普 10mg 或 25mg 治疗组患者发生严重感染的概率相似,分别为 4.1%、2.4% 和 3.4%。无 1 例出现结核和机会性感染^[3]。另一项为期 1 年的随机双盲对照试验证实,MTX、依那西普与联合治疗组发生感染(分别为 64%、59% 和 67%)及严重感染(均为 4%)的概率也相似,联合治疗组未增加感染及严重感染事件的发生,且无 1 例出现结核和机会性感染^[4]。

对比研究发现,阿达木单抗治疗时严重感染的发生率明显高于安慰剂。一项为期两年、对早期进展性 RA 患者的研究表明^[5],虽然感染总发生率在 MTX 组、阿达木单抗 40mg 组及联合治疗组间无明显差异,但严重感染的发生率在联合治疗组明显高于单用阿达木组,其中肺炎是最常见的感染类型,联合治疗组还出现了 1 例结核。Keystone EC 等^[6]对活动性 RA 患者进行为期 52 周的研究显示,与单用 MTX 组相比,阿达木联合 MTX 组发生严重感染的概率明显增高($P < 0.05$),但是进一步分析发现,仅在阿达木单抗 40mg 联合 MTX 组发生严重感染的概率明显增高($P < 0.01$),且结核、肺组织胞浆菌病和带状疱疹均发生在该组,而阿达木单抗 20mg 联合 MTX 组发生严重感染无明显增高。

Lipsky PE^[7,8]对比了单用 MTX 和不同剂量英夫利西($3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)联合 MTX 治疗 428 例 RA 的感染发生率发现,不管是第 1 年末还是第 2 年末,3 组间均无明显差别,但是进一步分析低剂量长周期组发生严重感染的机率明显低于其他各组。St Clair EW 等也进行了一项为期 54 周共 1040 例 RA 的类似研究显示,英夫利昔($3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)联合 MTX 组发生严重感染的概率明显高于单用 MTX 者,两种剂量的英夫利昔联合 MTX 组之间无明显差异,出现活动性肺结核的 4 例患者均来自英夫利昔治疗组^[9]。上述两项研究的结果不一致可

能与样本量、剂量及英夫利昔使用方法不同有关。荟萃分析显示,不管哪种抗 TNF 单克隆抗体(英夫利昔或阿达木单抗)治疗 RA,均可能增加严重感染的发生风险,总体 OR 为 2.0(95% CI 为 1.3 ~ 3.1, $P < 0.01$),高剂量组和低剂量组发生风险均高于对照组,OR(95% CI)分别为 2.3(1.5 ~ 3.6)和 1.8(1.1 ~ 3.8),高剂量组又高于低剂量组(OR 为 1.4,95% CI 为 1.0 ~ 2.0)^[10]。

在 3 种抗 TNF- α 生物制剂中,英夫利昔与阿达木单抗能增加 RA 患者严重感染的风险,而依那西普的安全性优于这两种单抗,这可能与依那西普和 TNF- α 的结合力较低,中和能力较差有关。

1.2 IL-1 受体抑制药

anakinra 是目前为止唯一被 FDA 批准用于治疗 RA 的直接抑制 IL-1 活性的人重组 IL-1Ra,其治疗 RA 时引起严重感染的情况见表 2。

表 2 anakinra,利妥昔及阿巴西普治疗 RA 时严重感染的发生情况

研究者	发表时间	观察期(周)	分组	入选病例数	严重感染发生率
Fleischmann RM	2003	26	安慰剂	283	1(0.4%)
			anakinra	1116	23(2.1%) *
Cohen SB	2004	24	MTX	251	2(0.8%)
			anakinra + MTX	250	2(0.8%)
Cohen SB	2006	24	MTX	209	3(1.4%)
			利妥昔 + MTX	308	7(2.3%)
Kremer JM	2006	52	MTX	219	2(0.9%)
			阿巴西普 + MTX	433	11(2.5%)
Schiff M	2008	52	MTX	110	—
			阿巴西普 + MTX	156	3(1.9%) **
			英夫利昔 + MTX	165	14(8.5%)

* 与安慰剂相比, $P < 0.05$ ** 与英夫利昔组相比, $P < 0.05$

Fleischmann RM 等对 anakinra 的安全性研究发现,严重感染的发生率在 anakinra 组要明显高于安慰剂组(分别为 2.1% 和 0.4%, $P < 0.05$),且曾经用过激素的患者发生严重感染的概率明显高于未使用激素者,肺炎和蜂窝织炎是最常见的严重感染类型^[11]。而另一项为期 24 周的活动性 RA 患者研究显示,MTX 组和 MTX 联合 anakinra 100mg 治

疗组发生感染(分别为33%和26%)和严重感染(均为0.8%)的概率相似^[12]。Salliot C等对4项随机对照研究的荟萃分析显示,与传统抗风湿药或安慰剂相比,anakinra不增加RA严重感染的风险(OR为2.75,95%CI为0.90~8.35, $P>0.05$),尽管高剂量anakinra组发生严重感染风险的概率明显高于低剂量组和对照组,OR(95%CI)分别为9.63(1.31~70.91),3.40(1.11~10.46),但剔除伴发严重疾病的影响因素后,差异均无统计学意义^[13]。

1.3 抗B细胞特异性生物制剂

利妥昔单抗(rituximab)是人/鼠嵌合抗CD20的单克隆抗体,包含人IgG₁和鼠可变区的Kappa恒定区。利妥昔单抗能暂时性、选择性地大量拮抗CD20⁺B细胞亚群,于2006年被FDA批准用于治疗RA。有关其治疗RA时发生严重感染风险的随机对照试验,见表2。

Ⅲ期临床实验的最初24周研究显示,MTX-利妥昔单抗组与MTX-安慰剂组发生严重感染的概率相似(分别为2.3%和1.4%),无1例发生结核及机会性感染^[14]。Keystone E等对不同疗程的利妥昔单抗治疗患者分析发现,严重感染的发生率随疗程的延长有增高趋势,接受1、2、3或4个疗程的发生率分别为每年4.1/100人、每年4.6/100人、每年6.3/100人和每年8.0/100人,但无1例出现结核、机会感染及病毒感染复发^[15]。对3项利妥昔单抗随机对照试验的荟萃分析显示,与MTX相比,所有剂量的利妥昔单抗并不增加RA患者发生严重感染的风险^[13]。

1.4 抗T细胞特异性生物制剂

阿巴西普(abatacept)是细胞毒性T淋巴细胞抗原-4与免疫球蛋白IgG₁组成的可溶性融合蛋白,它通过与CD80和CD86结合而选择性抑制T细胞的活化。FDA已在2005年12月批准abatacept治疗RA。大多数随机对照研究显示abatacept治疗RA时严重感染的发生风险较低,见表2。

一项为期1年、共652例活动性RA的多中

心、随机、双盲对照试验研究发现,虽然阿巴西普+MTX组发生严重感染的概率稍高于安慰剂+MTX组(分别为2.5%和0.9%),但差异无统计学意义,且因严重感染而退出试验的比率在两组相似(均为0.5%)^[16]。另一项为期1年的研究把对MTX疗效差的RA患者按3:3:2的比例分为阿巴西普+MTX组、英夫利昔+MTX组及安慰剂+MTX组,治疗第197天时,三组的感染发生率相似,严重感染的发生率在阿巴西普组稍低于英夫利昔组和安慰剂组(分别为1.3%、4.2%和2.7%),但差异均无统计学意义,第365天时,阿巴西普组和英夫利昔组的感染发生率仍相似,但严重感染的发生率在英夫利昔组高于阿巴西普组(分别为8.5%和1.9%, $P<0.01$),在试验中出现结核感染的2例患者及发生机会性感染的3例患者均来自英夫利昔组^[17]。含5项临床试验的荟萃分析显示,与传统的抗风湿药或安慰剂相比,阿巴西普不增加RA患者严重感染的发生风险(OR为1.35,95%CI为0.78~2.32)^[13]。

总之,虽然各临床试验并未得出一致结论,但多数研究及荟萃分析显示英夫利昔与阿达木单抗能增加RA患者严重感染的风险,尤其是在与MTX联合使用时。结核感染是使用抗TNF- α 单抗时不容忽视的问题。而依那西普、anakinra和阿巴西普与传统的病情改善药引发严重感染的概率相似,且结核感染发生较少。

2 生物制剂致严重感染的预防

生物制剂治疗RA时发生严重感染可能导致患者的预后不佳,甚至危及生命,临床上有必要对这种严重感染进行预防。

首先,在选择生物制剂时应对患者的一般情况进行评价,如患者的体质、年龄、免疫球蛋白水平、基础用药情况及合并症等。有研究显示B细胞缺失导致血清免疫球蛋白水平降低可能是利妥昔单抗增加严重感染风险的原因,用利妥昔单抗后血清中IgG或IgM降低的患者感染发生率明显升

高^[18]。另外,使用过激素或有严重并发症的患者发生严重感染的风险也明显升高。因此对免疫功能低下或有其他感染风险的患者应慎用或选择安全性较好的生物制剂,且在使用过程中要监控严重感染的发生。另外,在有效控制病情的情况下,宜尽量选用低剂量长间隔的用法, Lipsky PE 的研究提示低剂量长间隔用法能降低生物制剂诱发的严重感染发生风险^[7]。

生物制剂诱发结核感染问题已成为关注的焦点,不少生物制剂均有诱发结核感染的报道,尤其是英夫利西。我国是结核感染率较高的国家,因此,在使用生物制剂前应做结核感染的筛选实验,如结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)试验、抗结核抗体或拍胸片等,在治疗过程中,监测胸片的变化,并避免与结核感染者相接触。

最后,在使用生物制剂期间,如果患者出现感染及严重感染的症状和体征,一方面,应及时停用可能导致严重感染的生物制剂,并在积极寻找和证实病原菌及行药敏试验同时,应经验性地预防抗感染治疗,以及早控制严重感染的扩散和加重。

【参考文献】

- [1] Alldred A. Etanercept in rheumatoid arthritis[J]. Exp Opin Pharmacother, 2001, 2: 1137-1148.
- [2] Markham A, Lamb HM. Infliximab: a new of its use in the management of rheumatoid arthritis[J]. Drugs, 2000, 59: 1341-1359.
- [3] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46: 1443-1450.
- [4] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of Etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial[J]. Lancet, 2004, 363: 675-681.
- [5] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER 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[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 26-37.
- [6] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 1400-1411.
- [7] 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[J]. N Engl J Med, 2000, 343: 1594-1602.
- [8] 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[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 1051-1065.
- [9] 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[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50: 3432-3443.
- [10] 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[J]. JAMA, 2006, 295: 2275-2285.
- [11] 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[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48: 927-934.
- [12] Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63: 1062-1068.
- [13] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: Meta-analyses of randomised placebo-controlled trials[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68: 25-32.
- [14] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results

of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled. Phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks[J]. Arthritis Rheum,2006,54:2793-2806.

[15] Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2007,56:3896-3908.

[16] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial[J]. Ann Intern Med,2006,144:865-876.

[17] Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate[J]. Ann Rheum Dis,2008,67:1096-1103.

[18] Furst DE. The risk of infection with biologic therapies for rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum. 2008 Dec 29. [Epub ahead of print].

文章编号: 1672-3384 (2010) -01-0049-03

熊去氧胆酸与结肠癌研究进展

【作者】 姜跃龙* 许乐
卫生部北京医院消化内科 (北京 100730)

【摘要】 熊去氧胆酸 (ursodeoxy-cholic acid, UDCA) 作为一种治疗胆结石和胆汁淤积性肝硬化等疾病的药物, 是否在能够影响胆汁酸排泄, 影响肠道内毒物因子的作用是一个值得探讨的问题。目前国内外的研究显示, UDCA 可能对结肠癌的发生有预防作用。

【关键词】 熊去氧胆酸; 结肠癌; 预防机制

【中图分类号】 R975.5; R735.35

【文献标识码】 A

近年来人们注意到,胆囊切除术后的患者的结肠癌的发病率有增高的趋势。有学者认为,胆囊切除术是结直肠癌的可能危险因素,但缺乏其相关性的临床证据,机制也不清楚。越来越多的关于胆汁酸排泄的研究使我们对胆汁酸和结肠癌的关系有了新的认识。熊去氧胆酸 (ursodeoxy-cholic acid, UDCA) 作为一种治疗胆结石和胆汁淤积性肝硬化等疾病的药物,是否能够影响胆汁酸排泄,影响肠道内毒物因子的作用是一个值得探讨的问题。目前国内外的研究显示,UDCA 可能对结肠癌的发生有预防作用。

胆汁酸的合成与代谢

1.1 胆汁酸的合成

肝脏制造胆酸 (cholic acid, CA)、鹅脱氧胆酸

(chenodeoxycholic acid, CDCA), 前者是三羟胆酸, 后者是二羟胆酸, 两者合称初级胆酸, 被排入肠道后, 大部分在回肠末端重吸收经过门静脉回到肝脏。一部分则进入结肠, 经过细菌作用脱去一个羟基, 胆酸变成脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA), 鹅去氧胆酸变成了石胆酸 (lithocholic acid, LCA), 统称为次级胆酸 (在合成次级胆汁酸的过程, 可产生微量 UDCA), 次级胆酸 20% ~ 50% 被重吸收, 经过门静脉到肝脏。

1.2 胆汁酸的吸收、重吸收及排泄

人类胆汁中存在的胆汁酸主要有胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸, 还有少量石胆酸及微量熊去氧胆酸。肠道中的各种胆汁酸平均有 95% 被肠壁重吸收, 其余的随粪便排出。胆汁酸的重吸收主要有 2

* 通信作者: email: jy-long@sohu.com