

文章编号: 1672-3384(2010)-03-0051-04

生物制剂在风湿性疾病中的应用

【作者】 牛素平 黄慈波

卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】 生物制剂是一种新型的选择性参与免疫反应或炎症过程的药物, 给传统抗风湿药物治疗无效的患者提供了新的治疗方法。本文详细介绍了拮抗细胞因子活化制剂、针对 B 细胞制剂和针对 T 细胞制剂 3 种生物制剂的种类、用法、疗效、不良反应及注意事项, 为指导临床合理用药提供参考。

【关键词】 生物制剂; 风湿性疾病; 缓解病情抗风湿药

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 A

生物制剂是选择性的以参与免疫反应或炎症过程的分子或受体为靶目标的单克隆抗体或天然抑制分子的重组产物^[1]。1992 年, 英国的 Feldmann 和 Maini 教授首次完成了肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 抗体治疗类风湿性关节炎的临床实验, 证实 TNF- α 拮抗药是治疗类风湿性关节炎的有效药物。1998 年依那昔普经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗疼痛性关节疾病, 自此针对不同免疫反应位点及炎症分子的各种生物制剂陆续应用于风湿病的治疗。目前生物制剂主要分为以下几类: ①拮抗细胞因子活化的制剂; ②针对 B 细胞的制剂; ③针对 T 细胞的制剂。本文综述了风湿科常用生物制剂的种类、用法、疗效、不良反应及注意事项, 以更好地指导临床用药。

1 拮抗细胞因子活化的制剂

1.1 TNF- α 拮抗药

TNF- α 等炎症因子在多个风湿免疫疾病发病过程中扮演至关重要的角色。目前多种 TNF- α 拮抗药已经上市, 包括英夫利昔单抗、依那昔普、阿达木单抗。研究显示, 早期应用抗 TNF 生物制剂联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱关节炎, 起效快, 明显优于传统缓解病情抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 治疗, 且更易达到临床缓解, 能更好地阻止骨破坏, 防止关节畸形; 有 51% 的患者停用英夫利昔单抗后可持续维持临床缓解状态, 18% 患者可停用所有药

物^[2-3]。并且初始治疗即使用抗 TNF 生物制剂 (英夫利昔单抗) 联合甲氨蝶呤治疗的类风湿性关节炎较传统治疗失败后再转用上述疗法能更好地阻止骨破坏, 临床治愈率高, 并且在停用英夫利昔后维持缓解时间更长^[4]。

英夫利昔单抗由 Johnson & Johnson 公司开发, 强生/Centocor 生产。1999 年 11 月 10 日首次获得 FDA 批准用于治疗类风湿性关节炎。该制剂为静脉滴注的 TNF 嵌合式单克隆抗体, 其作用机制主要是与可溶性及细胞膜上的 TNF- α 结合, 阻断其作用, 达到消炎消肿止痛的目的^[5]。

英夫利昔单抗在美国适应证为类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病和溃疡性结肠炎。国内批准其适应证为类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和克罗恩病。该药半衰期为 8.0~9.5d。使用方法: 与甲氨蝶呤联合使用, 英夫利昔单抗静脉滴注每次 3~10mg·kg⁻¹, 滴注时间不得 <2h, 每 4~8 周 1 次; 也有人推荐初始剂量每次为 3mg·kg⁻¹, 然后第 2 和 6 周给相同剂量, 以后每 8 周给药 1 次, 如疗效不理想, 可增量至 10mg·kg⁻¹ 或间隔缩短到每 4 周 1 次。

依那昔普由 Amgen/Wyeth 公司开发, 安进公司生产, 于 1998 年 11 月 2 日获得 FDA 批准用于治疗疼痛性关节疾病, 为经皮下注射的重组人 TNF 受体与人 IgG1Fc 段融合物。国产试剂为益赛普, 2005 年由上海中信国建药业有限公司研制上市。该类药物作用比较温和, 同时中和循环中可溶的

TNF- α 和 TNF- β , 有更好的耐受性和非免疫原性^[6]。目前 FDA 批准用于治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎和幼年型类风湿。国内批准的适应证为类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和银屑病。其半衰期为 (102 ± 20) h, 推荐使用方法是成人每次 25mg, 每周 2 次, 4~17 岁患者用量为 $0.4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 最大剂量每次不 $>25\text{mg}$, 单独使用能有效控制病情。

阿达木单抗由 Abbott/CAA 公司开发, 雅培公司生产, 于 2002 年 12 月 31 日获得 FDA 批准用于治疗一种或多种抗风湿药物治疗欠佳的中重度活动性类风湿性关节炎, 为经皮下注射的完全人源化单克隆抗体。目前适用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和银屑病关节炎和克罗恩病的治疗。临床疗效也与英夫利昔单抗相当, 但不同的地方是它是一种完全人源化的重组 TNF- α 单克隆抗体, 它主要与可溶性 TNF- α 结合, 拮抗 TNF- α 对表面含 TNF 受体 p55 和 p75 细胞的作用, 比英夫利昔单抗有较低的免疫原性^[7]。其半衰期为 16d。该药推荐用药方法为 40mg, 皮下注射, 每 2 周给药 1 次, 可与甲氨蝶呤等药物联合使用或单独使用。

有关它们的不良反应和注意事项如下: ①皮下给药的依那普昔和阿达木单抗引起注射部位的反应(包括皮疹、盘状狼疮、皮肤血管炎、结节性红斑等), 具有自限性。静脉给药的英夫利昔单抗部分患者可出现输注反应, 约 3% 的患者出现非特异性症状(如发热、寒战), 1% 的患者出现心肺反应(胸痛、低血压、高血压或呼吸困难), <1% 的患者出现红斑(瘙痒、荨麻疹), <1% 的患者出现严重输液反应(包括严重过敏反应、抽搐等)。一旦出现中、重度输液反应应立即停止输液, 未予预防给药的患者应立即给予抗组胺和(或)糖皮质激素。②接受这类药物治疗的患者可能会提高结核病的易感性, 而且曾感染过结核杆菌的患者使用 TNF- α 拮抗药可能会使结核病复发, 因此使用以上药物须常规做纯蛋白衍化物(PPD)试验和胸 X 线进行筛选。我国专家组推荐标准如下: a. PPD 试验硬结直径 $<10\text{mm}$, 且无结核感染证据, 可以应用; b. $10\text{mm} \leq$ 硬

结直径 $<15\text{mm}$, 且无其他结核感染证据, 医生应该酌情应用(如需应用, 建议同时加用预防性结核治疗); c. 硬结直径 $\geq 15\text{mm}$ 或 $<15\text{mm}$ 但有水疱或坏死, 不宜应用, 此时应给予抗结核治疗; d. 胸 X 线片证实有活动性结核的禁用; e. 对于接受过标准治疗的陈旧性肺结核患者, 如 PPD 试验 $<10\text{mm}$, 可结合患者病情酌情使用, 同时需要密切观察, 每隔 3 个月应接受肺部 X 线检查, 如 PPD 试验 $\geq 10\text{mm}$, 经专科医师会诊, 在开始抗结核治疗的同时权衡获益风险比, 酌情使用; f. 有肺外活动性结核的患者需先抗结核治疗, 结核感染控制后酌情使用。③少数患者有诱发感染的危险: 对于有严重感染或机会性感染者, 包括脓毒性关节炎、感染假体、急性脓肿、骨髓炎、脓毒血症或全身性真菌感染等患者, 不应开始或继续用这类药物, 但感染控制后可恢复治疗。用英夫利昔单抗治疗的少数患者, 乙型肝炎的症状和病毒血症加重, 故这类药物不用于乙肝感染者。④此类药物禁用于恶性肿瘤及有恶性肿瘤家族史的患者。⑤发生脱髓鞘病或视神经炎的患者不应接受这类药物治疗。⑥其他罕见不良反应包括全血细胞减少、再生障碍性贫血、充血性心力衰竭、狼疮样综合征等^[8-10]。⑦在这 3 种 TNF 拮抗药中, 没有证据提示哪一种比另一种更有效, 但如对其一种制剂无效时, 则换为另一种可能有效。⑧此类药物的使用疗程, 目前尚无定论。国外平均使用 8 个月, 可依据病情和患者经济情况进行调整及与免疫抑制剂配合使用。

1.2 抗白细胞介素-1(IL-1)受体拮抗药

阿那白滞素(anakinra)是已经被 FDA 批准用于治疗的 IL-1 拮抗药, 安进公司生产。推荐剂量是每天 100mg, 皮下注射。一些专家认为使用 TNF- α 拮抗剂治疗失败后, 可给予阿那白滞素。阿那白滞素可以单用或与甲氨蝶呤联合应用治疗活动性类风湿性关节炎, 此外也被用于治疗强直性脊柱炎等。主要不良反应是注射部位反应, 如皮疹、出血、溃疡, 可增加感染发生率, 包括重度感染。

双醋瑞因(商品名安必定)是由瑞士赞贝臣制药有限公司研发, 国内由云南积华药业生产, 能够

抑制 IL-1 的合成。用于治疗退行性关节疾病(骨关节炎及相关疾病);长期治疗(不 < 3 个月):每日 1~2 次,每次 1 粒,餐后服用。由于本品起效慢(于治疗后 2~4 周显效)以及良好的胃肠道耐受性,建议可在给药的最初 2~4 周与其他止痛药或非甾体抗炎药联合应用。轻度腹泻是应用双醋瑞因治疗最常见的不良反应,发生率约 7%,一般会在治疗后的最初几天内出现,多数情况下会随着继续治疗而自动消失。上腹疼痛的发生率为 3%~5%,恶心或呕吐则 < 1%。

1.3 抗 IL-6 受体拮抗药

人源型抗人白细胞介素-6 (IL-6) 受体抗体 tocilizumab (adizumab, MRA, R-1569) 由日本 Chugai (中外制药) 株式会社首先研制开发,并于 2003 年授权罗氏 (Roche) 公司加入其在全球的研发工作,已上市。 $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $8\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ tocilizumab 与甲氨蝶呤联合治疗可作为中、重度活动性类风湿性关节炎的一个有效的治疗方法,对 TNF 拮抗药难治的类风湿性关节炎患者能够达到快速持久的临床改善。其最常见的不良反应是感染、胃肠道症状、皮疹和头疼^[11]。此外,其对系统性红斑狼疮疗效的临床试验也在进行中。

此外,其他炎症因子的拮抗药也陆续应用到抗风湿病的治疗中来,包括抗 IL-6 受体拮抗药、抗 IL-10 受体拮抗药等。

2 针对 B 细胞的制剂

抗 CD20 单抗可以去除患者的致病 B 淋巴细胞,改善病情。上市产品有 2 种:一种是鼠抗人抗体利妥昔单抗注射液(美罗华),另外一种是完全人源化抗体 ocrelizumab。利妥昔单抗注射液由罗氏公司生产,适应证主要为复发或化疗抵抗性 B 淋巴细胞型的非霍奇金病、类风湿性关节炎。2008 年美国风湿学会推荐利妥昔单抗应用于对甲氨蝶呤及其他 DMARDs 治疗不敏感的重度类风湿性关节炎患者^[8]。

国外研究显示,患者随机接受甲氨蝶呤(每周 $\geq 10\text{mg}$)、利妥昔单抗(1000mg ,第 1、15 天给药)、

利妥昔单抗加环磷酰胺(750mg ,第 3、17 天给药)、利妥昔单抗加甲氨蝶呤治疗 24 周,临床症状改善在所有接受利妥昔单抗治疗组均显著高于只接受甲氨蝶呤的治疗组^[12]。该药可用于对 TNF- α 拮抗药无效的类风湿患者。此外利妥昔单抗的治疗系统性红斑狼疮(SLE)的 I/II 期临床试验提示该药可使约 2/3 难治性重症 SLE 患者得到临床缓解,且耐受性好^[13-14]。

利妥昔单抗为鼠抗人抗体,主要不良反应为首次输液反应,见于首次输液后的 24h 内,多表现为发热、寒战、恶心、呕吐、头痛、暂时性低血压或高血压、咳嗽、瘙痒等,减慢输液速度或暂时中断输液可以减少输液反应的发生率和程度。

人源化抗体 ocrelizumab 由罗氏/基因泰克公司研制,理论上能够避免这种变态反应的产生,其治疗类风湿性关节炎和 SLE 的 I/II 期临床试验已经完成,III 期临床试验正在进行当中,目前资料显示应用该药治疗安全有效^[15]。

此外,其他针对 B 细胞的生物制剂包括 LJP394,抗 CD22 单抗依帕珠单抗(epratuzumab),Blys 相关生物制剂抗 Blys 单抗(belimumab)也已经应用到了 SLE 的治疗当中,临床试验结果显示这些治疗亦安全有效。

3 针对 T 细胞的制剂

CTLA4-Ig 是一种将 CTLA4 的胞外区与 IgG1 的 Fc 段融合构建的可溶性蛋白,它可以模拟 CTLA4 阻断 T 细胞活化。其上市产品为 abatacept,百时美施贵宝公司生产,2005 年 11 月,美国批准适应证为类风湿性关节炎。2008 年美国风湿学会指南中推荐 abatacept 用于对甲氨蝶呤及其他 DMARDs 治疗不敏感的中度以上类风湿性关节炎患者^[8]。abatacept $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 分别于第 1d、15d、29d 静脉给药,之后每 28d 给药 1 次,同时给予甲氨蝶呤对单用甲氨蝶呤无效的患者有一定疗效并可应用于对 TNF- α 拮抗药无效的患者,长期随访显示 abatacept 能够抑制类风湿性关节结构的破坏^[16-18]。

abatacept 最频繁的不良反应是与输液相关的头痛、上呼吸道感染、恶心和鼻咽炎,最严重的不良反应是发生恶性肿瘤和严重感染。但是总体来说 abatacept 是一种安全有效的药物。使用 abatacept 时需注意以下问题:①用药前要留意患者有无感染及易于感染的病史并行结核菌素试验;②治疗中患者出现严重感染须及时停药;③治疗期间及停药3个月内不应予患者活疫苗免疫;④由于患有慢性阻塞性肺气肿(COPD)的患者表现出更多的不良事件,因此患有 COPD 的类风湿性关节炎患者需小心检测呼吸道情况;⑤孕妇、哺乳期妇女需慎用^[19]。

上述生物制剂的使用,给那些对传统抗风湿药物治疗无效的患者带来了新的希望,并减少了其他非生物免疫抑制药及糖皮质激素的使用所带来的不良反应。目前不建议多种生物制剂联合应用,这样会增加肿瘤、严重感染的发生率,但在一种生物制剂治疗效果不佳时,可尝试使用其他生物制剂。各种生物制剂的最适使用剂量,疗程,是否应联合应用其他免疫抑制药,其在风湿病中的应用范围是否可以扩大,这些问题仍需大规模的随机对照试验来证实。

参考文献

- [1] Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis: targeting both physical function and structural damage[J]. *Drugs*, 2004, 64(12): 1267-1283.
- [2] Goekoop - Ruiterman YP, de Vries - Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1227-1232.
- [3] Goekoop - Ruiterman YP, de Vries - Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(Suppl 2): S126-S135.
- [4] van der Kooij SM, le Ceseie S, Goekoop - Ruiterman YP, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1153-1158.
- [5] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate[J]. *Arthritis Rheum*.

- 2008, 58(4): 953-963.
- [6] Gordon K, Korman N, Frankel E, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(3 Suppl2): S101-111.
- [7] Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55(4): 598-606.
- [8] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis Rheum*. 2008, 59(6): 762-784.
- [9] 英夫利昔使用参考意见专家组. 英夫利昔治疗类风湿性关节炎和强直性脊柱炎的参考意见[J]. *临床药物治疗杂志*, 2008, 6(4): 12-17.
- [10] 鲍春德. 肿瘤坏死因子拮抗剂治疗类风湿性关节炎的安全性评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2008, 6(4): 17-23.
- [11] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*. 2008, 67(11): 1516-1523.
- [12] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(25): 2572-2581.
- [13] Looney R, Anolik J, Sanz, et al. Treatment of SLE with anti-CD20 monoclonal antibody[J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2005, 8: 193-205.
- [14] Leandro M, Edwards J, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2673-2677.
- [15] Hutas G. Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody against CD20 for inflammatory disorders and B-cell malignancies[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(11): 1206-1215.
- [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(12): 865-876.
- [17] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11): 1114-1123.
- [18] Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(8): 1084-1089.
- [19] 芦萌, 戴冽. 治疗类风湿性关节炎的新型生物制剂阿贝西普[J]. *新医学*, 2007, 38(10): 681-682.