

· 临床研究 ·

## 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白治疗类风湿关节炎疗效分析

和 芳,张 虹,李 芹

(云南省第一人民医院风湿免疫科,昆明 650032)

**摘要:**目的 观察不同剂量重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白(rhTNFR:Fc)治疗类风湿关节炎(RA)患者的疗效,了解不同剂量、不同用法之间的优劣,为临床用药提供依据。方法 将 60 例 RA 患者根据治疗方案平均分为 3 组(低、中、高剂量组):低剂量组每次 rhTNFR:Fc 25.0 mg,2 次/周;中剂量组每次 rhTNFR:Fc 37.5 mg,1 次/周;高剂量组每次 rhTNFR:Fc 50.0 mg,1 次/周,3 组患者均每周用甲氨蝶呤(MTX)10 mg。所有患者均于治疗前后不同时间点(0、4、8、12 周)进行相关检查,包括疾病活动度量表-28(DAS28)、视觉模拟量表(VAS)评分,红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)检测,并观察治疗前后 3 组患者关节功能相关指标变化情况评价疗效。结果 治疗前后 3 组患者关节功能相关指标检测结果比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗不同时间患者关节功能相关指标检测结果比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 选用 rhTNFR:Fc 治疗 RA 能有效改善患者症状和体征,但应根据实际临床情况、治疗目标、治疗成本选用剂量和治疗周期。

**关键词:**受体,肿瘤坏死因子;重组融合蛋白质类;关节炎,类风湿

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)27-2841-03

## Effective analysis on different doses of rhTNFR:Fc in treating rheumatoid arthritis

He Fang, Zhang Hong, Li Qing

(Department of Rheumatology, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China)

**Abstract:** Objective To observe the efficacy of different doses of recombinant human tumor necrosis factor receptor type II-Fc fusion protein(rhTNFR:Fc) in treating rheumatoid arthritis(RA) and to understand the advantages and disadvantages of different doses and different usages to provide the basis for clinical medication. **Methods** 60 patients with RA were equally divided into 3 groups. The low dose group was given rhTNFR:Fc 25mg each time, twice per week, the middle dose group was given rhTNFR:Fc 37.5mg each time, once per week and the high dose group was given rhTNFR:Fc 50mg each time, once per week. Methotrexate 10mg was weekly given in 3 groups. All cases were performed the related examinations at different time points(0,4,8,12 weeks) before and after treatment, including the Disease Activity Score(DAS28), the visual analogue scale(VAS), erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), rheumatoid factor(RF), anticyclic citrullinated peptide antibody(CCP). The change of related indexes of joint function before and after treatment in 3 groups were observed and evaluated. **Results** The comparison of detection results of related joint function indexes before and after treatment showed statistical difference among 3 groups( $P < 0.01$ ). Comparing the detection results of related joint function indexes demonstrated statistical difference among different treatment durations( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Using rhTNFR:Fc to treat RA can improve symptoms and signs effectively, but the dose and treatment cycle should be selected according to the actual clinical conditions, treatment goals and the treatment cost.

**Key words:** receptors, tumor necrosis factor; recombinant fusion proteins; arthritis, rheumatoid

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床常见的一种疾病,各个年龄段均可发生,主要以女性为多,目前中国患病率约为 0.3%<sup>[1-2]</sup>。本病是一种表现为对称性关节炎、滑膜和骨侵蚀的慢性侵蚀性疾病及系统性自身免疫性疾病,如果不及治疗,可导致关节畸形、残疾,甚至威胁生命。其病理机制为抗原驱动和 T 细胞介导的 B 细胞活化以及炎症因子的释放导致滑膜破坏,其中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是炎症级联反应中重要的细胞因子之一<sup>[3-5]</sup>。目前的主要治疗方法包括使用非甾体抗炎药、糖皮质激素、改变病情抗风湿药物(DMARDs)等。随着生物制剂的发展,应用生物制剂治疗的研究已有临床报道<sup>[6]</sup>,表明小剂量重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白(rhTNFR:Fc)的短期(4 周内)疗效不如常规剂量,但长期(12 周以后)疗效与常规剂量相当。本文拓宽 RA 应用 rhTNFR:Fc 治疗的剂量范围,进一步探索加大剂量与常规剂量应用短

期和长期效果的差异,并且进行 23 项相关指标的考察,以评价不同剂量 rhTNFR:Fc 治疗 RA 的疗效和安全,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月在本院门诊及住院接受 rhTNFR:Fc 治疗的 RA 患者,共随访 263 例,其中 60 例有完整资料符合要求而计入研究,根据使用 rhTNFR:Fc 剂量不同平均分为 3 组(低、中、高剂量组)。3 组性别、年龄、病程、关节功能状态差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 低剂量组:每次 rhTNFR:Fc 25 mg,2 次/周;中剂量组:每次 rhTNFR:Fc 37.5 mg,1 次/周;高剂量组:每次 rhTNFR:Fc 50 mg,1 次/周,3 组患者均每周用甲氨蝶呤

(MTX)10 mg。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	rhTNFR:Fc (mg)	男/女 (n)	年龄(岁)	病程(月)	关节评分	
					II	III
低剂量组	25.00	6/14	24.4±8.3	19.7±10.7	13	7
中剂量组	37.50	5/15	24.7±7.6	24.3±9.9	12	8
高剂量组	50.00	4/16	28.2±6.0	28.2±6.1	12	8

**1.2.2 观察指标** 分别在治疗前及后 0、4、8、12 周检测并评估各组患者治疗起效时间、临床症状和体征,评估指标即疾病活动度量表-28(DAS28)、视觉模拟量表(VAS)评分,实验室炎症指标包括红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸抗体(CCP)、尿素氮(BUN)、血小板(PLT)等 20 多个指标进行监测,同时完成不良事件的收集。

**1.3 统计学处理** 利用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,同时用多元方差分析模型比较各单项指标治疗前后差值变化及不同组别治疗差别。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 不同时间与各观察指标指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	DAS28	VAS	ESR	CRP	RF	CCP
低剂量组						
0 周	4.65±1.13	6.95±0.40	66.35±18.02	19.13±8.71	442.5±347.50	1293.60±1131.20
4 周	3.34±0.93	8.44±0.37	57.25±16.52	19.64±8.11	333.30±296.60	916.70±899.60
8 周	2.55±0.54	9.27±0.41	48.20±13.31	19.41±7.87	176.50±102.20	594.80±567.90
12 周	1.81±0.45	9.59±0.41	34.05±12.14	19.36±5.13	78.50±34.20	71.40±16.60
中剂量组						
0 周	4.53±1.33	7.05±0.35	65.20±17.19	19.05±8.22	424.90±322.40	1107.67±998.70
4 周	3.65±1.19*	8.83±0.38*	53.15±15.50*	19.73±8.62	323.20±273.70	969.70±884.40
8 周	2.75±0.19*	9.52±0.37*	44.95±15.72*	20.20±7.92	166.80±89.20*	407.70±380.60*
12 周	2.21±0.73*	9.82±0.18*	29.10±6.80*	19.56±4.46	63.90±26.10*	59.60±12.20*
高剂量组						
0 周	4.47±1.52	7.02±0.40	65.95±17.56	19.04±8.06	431.10±339.90	1124.03±1030.12
4 周	3.95±0.92*△	9.13±0.37*△	48.95±13.93*△	19.29±8.42	317.90±261.80	878.30±700.60
8 周	2.93±0.92*△	9.74±0.25*△	39.35±13.66*△	19.615±7.51	128.40±56.80*△	313.20±198.20*△
12 周	2.56±0.54*△	10.00±0.00*△	16.15±3.10*△	18.69±3.33	33.60±8.20*△	37.10±4.90*△

\*:  $P < 0.05$ , 与同期低剂量组相比;△:  $P < 0.05$ , 与同期中剂量组相比。

### 3 讨论

**3.1 TNF- 拮抗剂 rhTNFR:Fc 的作用机制** rhTNFR:Fc 可特异性阻断 TNF- 与其细胞表面受体的相互作用,具有起效快、半衰期长(102 h)的优点<sup>[7-8]</sup>,能显著延缓关节、骨滑膜破坏进程,减轻疼痛症状,改善活动指标<sup>[9]</sup>,rhTNFR:Fc 可以降低患者血清中 TNF-、INF-、IL-1、IL-6 的水平,同时升高 IL-10 水平;在抑制 Th1 型细胞因子的同时,增强 Th2 型细胞因子的效应,从而改善 RA 的病情<sup>[10]</sup>,也可与 MTX 联合用于抗风湿药物治疗效果不理想的中、重度 RA<sup>[11-12]</sup>,弥补传统的 DMARDs 的不足<sup>[13]</sup>。有研究表明小剂量 rhTNFR:Fc (12.50 mg)联合 MTX 治疗 RA 便能获得较好的临床效果。

### 2 结果

不同剂量 rhTNFR:Fc 治疗 RA 患者不同疗程在降低 DAS28、VAS、ESR、RF、CCP 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),CRP 各组不同时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 2)。(1)以 DAS28 为评价指标时,DAS28 的评分随着应用疗程逐渐降低,低剂量组使用 12 周时的 DAS28 的评分最低,因此维持 rhTNFR:Fc 治疗每次 25.00 mg 时能更好改善患者的临床症状和体征;(2)以 VAS 疼痛指数为评价指标时,低剂量组的 VAS 的评分最低,提示每次 25.00 mg 能更好改善患者的疼痛,VAS 的评分随着治疗开始有所升高,可能患者病情变化导致;(3)以 ESR 为评价指标时,ESR 的水平随着治疗疗程逐渐降低,高剂量组的 ESR 的水平最低,提示每次 50.00 mg 能更好改善患者的急性期反应物 ESR 水平,一般用药 8~12 周才能更好改善 ESR 水平;(4)以 RF 为评价指标,RF 的水平随着治疗疗程逐渐降低,用药需 8~12 周才能更好改善 RF 水平;(5)以 CCP 为评价指标时,CCP 的水平随着治疗疗程逐渐降低,用药 8~12 周才能更好改善 CCP 水平。

### 3.2 rhTNFR:Fc 不同剂量、不同治疗周期与各指标的关系

(1)以 DAS28 为评价指标时,DAS28 的评分随着应用疗程逐渐延长,以低剂量组使用 12 周时的 DAS28 评分 1.81 最低,当以临床症状和体征为治疗目标时,选用每次 25.00 mg 治疗即可。且只有长期使用 rhTNFR:Fc 才能更好地改善患者的临床症状和体征。(2)以 VAS 疼痛指数为评价指标时,低剂量组的 VAS 的评分最低,提示以控制疼痛为治疗目标时,选用每次 25.00 mg 治疗即能很好改善患者的疼痛。VAS 的评分随着治疗开始有所升高,可能患者病情变化导致。(3)以 ESR 为评价指标时,ESR 的水平随着治疗疗程逐渐降低,以每次 50.00 mg 治疗 12 周时的 ESR 水平最低,提示采用高剂量才能改善

患者的急性期 ESR 水平,表明炎症缓解,骨侵蚀的进展得到控制,只有长期用药才能更好控制炎症<sup>[14-15]</sup>。所以控制炎症为治疗目标时,选用每次 50.00 mg 治疗为佳,且只有长期用药才能更好改善 ESR 水平。(4)以 RF 为评价指标,RF 的水平随着治疗疗程逐渐降低,以每次 50.00 mg 治疗 12 周时的 RF 水平最低,只有长期用药才能更好改善 RF 水平,表明合理控制治疗疗程的重要性。(5)以 CCP 为评价指标时,CCP 的水平随着治疗疗程逐渐降低,以 50.00 mg 治疗 12 周时的 CCP 水平最低,表明炎症缓解,骨侵蚀的进展得到控制,所以只有长期用药才能更好控制炎症。

综上所述,应用 rhTNFR:Fc 治疗 RA 可获得较好的临床效果,但应根据临床实际情况、治疗目标、治疗成本,正确选用剂量及治疗周期。

#### 参考文献:

- [1] 王晓非,赵丽娟. 血浆置换疗法在风湿免疫性疾病中的应用[J]. 中国实用内科杂志,2000,20(4):199-201.
- [2] Yood RA. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis:2002 update[J]. Arthritis Rheum,2002,46(2):328-346.
- [3] Feldmann M,Brennan FM,Maini RN. The role of cytokines in rheumatoid arthritis [J]. Annu Rev Immunol,1996,14(1):397-440.
- [4] 赵浩,赵福涛,王艳玲. 不同剂量重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎疗效分析[J]. 上海交通大学学报:医学版,2009,29(12):1509-1511.
- [5] 戴自英. 实用内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,1995:174-175.
- [6] Symmons DP,Silman AJ. The world of biologics[J]. Lupus,2006,15(3):122-126.
- [7] 孙晓云,苏茵. rhTNFR:Fc 对类风湿关节炎患者血清中致炎及抗炎性细胞因子的影响[J]. 中华风湿病学杂志,2006,10(4):209-213.
- [8] Brandt J,Listing J,Haibel H,et al. Longterm efficacy and

safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology(Oxford),2005,44(3):342-348.

- [9] Raza K,Buckley CE,Salmon M,et al. Treating very early rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2006,20(5):849-863.
- [10] Moreland LW,Cohen SB,Baumgartner SW,et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol,2001,28(6):1238-1244.
- [11] Prevo ML,van Gestel AM,van T Hof MA,et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score [J]. Br J Rheumatol,1996,35(11):1101-1105.
- [12] Atzeni F,Tufiel M,Capsoni F,et al. Autoimmunity and anti TNF alpha agents[J]. Ann NY Acad Sci,2005,1051(6):559-569.
- [13] American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis:2002 update [J]. Arthritis Rheum,2002,46(2):328-346.
- [14] Bathon JM,Martin RW,Fleischman RM,et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis[J]. New Eng J Med,2000,343(22):1586-1593.
- [15] Maini RN,Breedveld FC. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexat[J]. Arthritis Rheum,2004,50(4):1051-1065.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-04-22)

(上接第 2840 页)

56( Suppl 2):S27-39.

- [3] 中华人民共和国卫生部. 内镜清洗消毒技术操作规范(2004 年版) [EB/OL]. (2012-03-09) [2006-08-29]. <http://www.39kf.com/cooperate/Medicine-health-laws/moh/2006-08-29-249137.shtml>.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染管理规范(试行) [EB/OL]. (2012-03-09) [2011-04-06]. [http://china.findlaw.cn/yiliaofagui/yiqxf/18319\\_8.html](http://china.findlaw.cn/yiliaofagui/yiqxf/18319_8.html).
- [5] 袁玉华,俞汀. 浙江省医疗机构 2009 年内镜消毒灭菌状况的调查[J]. 护理与康复,2011,10(8):662-663.
- [6] 马小芳,肖楠,王晓妮,等. 内镜消毒管理现状调查[J]. 中国消毒学杂志,2005,22(4):474-475.
- [7] 黄俊毅,陈坤. 浙江省医疗机构 2008 年内镜消毒管理现状调查[J]. 浙江预防医学,2009,21(9):40,45.

- [8] 龚瑞娥,吴安华,王曼平,等. 内窥镜的使用与消毒现状[J]. 中国内镜杂志,2002,8(2):99-100.
- [9] 胡必杰,何礼贤,沈坤雪,等. 支气管镜与胃镜的消毒抽样调查[J]. 中华医院感染学杂志,2002,12(2):132-134.
- [10] 杨广岚,胡庆生,徐庆华,等. 安徽省 26 所医院胃镜消毒工作质量的调研[J]. 中华医院感染学杂志,2003,13(6):549-551.
- [11] 杨锦玲,杨怀,黄山,等. 贵州省 10 所综合医院内镜消毒质量调查[J]. 中国消毒学杂志,2006,23(1):53-55.
- [12] Gamble HP,Duckworth GJ,Ridgway GL. Endoscope decontamination incidents in England 2003-2004 [J]. J Hosp Infect,2007,67(4):350-354.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-06-22)