

肿瘤坏死因子抑制剂的进展

钱 钰¹, 周建平¹, 高 鹏², 徐 晨^{3*}

1. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 211198

2. 广东药学院, 广东 广州 510006

3. 北京三元基因工程有限公司, 北京 102600

摘要: 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、节段性肠炎 (Crohn's disease, CD) 等疾病具有类似的发病机制。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 在这些疾病的发生发展中具有非常重要的作用。TNF 分子在细胞因子免疫调节网络中位于中枢环节, 是重要的炎症介质, 过量的 TNF 导致炎症的发生。目前上市的 TNF 抑制剂种类繁多, 治疗效果显著。然而随着 TNF 抑制剂广泛应用, 这类药物的安全性逐渐受到重视。本文综述了 TNF 与疾病关系、上市的 TNF 蛋白抑制剂的分子结构、临床应用等方面, 重点关注药物潜在的不良反应, 并对近期新型 TNF 抑制剂的研究开发进行总结。

关键词: 肿瘤坏死因子; 抑制剂; 类风湿性关节炎; 不良反应

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)02-0143-07

Research progress on tumor necrosis factor inhibitors

QIAN Yu¹, ZHOU Jian-ping¹, GAO Peng², XU Chen³

1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

3. Beijing Tri-Prime Genetic Engineering Co., Ltd., Beijing 102600, China

Abstract: The pathogenesis mechanisms of diseases like rheumatoid arthritis (RA), Crohn's disease (CD) are quite similar. Tumor necrosis factor (TNF) is likely to be of fundamental importance on the generation and development and plays a key role on the cytokine immune network. High level of TNF could induce inflammation. There are some TNF inhibitors marketed or in research, and both of them had remarkable efficacy. Along with TNF inhibitors being widely used, it's more important to concern about the safety profiles. Therefore, this article reviews the relationship between TNF and diseases, and five TNF protein inhibitors available through structures and clinical use, keeping eyes on their possible side effect and providing some new TNF inhibitors with bright future.

Key words: tumor necrosis factor (TNF); inhibitors; rheumatoid arthritis (RA); side effect

肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是一种致炎性细胞因子, 在免疫反应调节、T 细胞介导的组织损伤、慢性炎症的发生发展等方面具有重要作用。TNF 可通过激活的 T 细胞和巨噬细胞等免疫细胞的分泌, 与其他细胞因子一起形成复杂的免疫网络, 发挥多种生物学功能, 如免疫细胞招募、细胞增殖、细胞凋亡和免疫调节等。近年来, TNF 抑制剂在治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、节段性肠炎 (Crohn's disease, CD)、强直性脊柱炎、银屑病关节炎等疾病方面取得了很大的进展, 临床治疗也表现出很好的效果。抑制 TNF 的活

性有多种途径, 如抗 TNF 抗体, 受体融合蛋白降低其体内水平; 小分子信号通路抑制剂, miRNA 等抑制其蛋白的转录表达。本文就 TNF 的药理学机制、TNF 抑制剂的临床使用的研究进展加以阐述。

1 TNF 的生物学机制

1.1 细胞凋亡的信号通路

TNF 三聚体结合到 TNF 受体的胞外区后, TNFR 相关死亡蛋白 (TNFRI associated death domain protein, TRADD) 通过其 C 端的死亡结构域与 TNFRI 的死亡结构域结合, 形成 TNFRI/TRADD 复合体。随后激活 Fas 相关死亡蛋白 (Fas

收稿日期: 2011-11-09

作者简介: 钱 钰 (1987—), 硕士研究生, 研究方向为蛋白质药物新剂型、治疗性抗体。E-mail: we.igeqy@yahoo.com.cn

*通讯作者 徐 晨 E-mail: xuchen@triprime.com

TNFR associated death domain protein, FADD), 进一步通过自身的死亡域与 FADD 类似的白介素 1 β 转化酶(FADD-like interleukin-1 β -converting enzyme, FLICE) 的死亡域结合, 继续激活下游 ICE/CED-3 家族成员中的 caspase-3、caspase-9, 最终导致细胞凋亡^[1]。进一步研究发现激活的 FLICE 能直接促使细胞色素 C 从线粒体释放到胞质后引发 caspase 活化级联反应, 导致细胞死亡。受体相互作用蛋白(receptor interacting protein, RIP) 和 TRADD 在依赖 TNF 的情况下通过各自的死亡域相互连接, 诱导细胞凋亡。

1.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 在细胞中通常和抑制因子 I κ B 结合, 以非活性状态存在。受 TNF 刺激后, I κ B(尤其是 I κ B α) 被降解, 活化 NF- κ B 为 NF- κ B 激活的经典模式。I κ B α 在 IKK 激酶复合体的作用下, 分子中 Ser32 和 Ser36 位点被磷酸化。磷酸化后的 I κ B α 被泛素连接酶复合体 SCF 家族成员 E3RSI κ B/ β -TrCP 识别, I κ B α 中 Lys21、Lys22 泛素化, 然后被 S26 蛋白酶复合体识别并迅速降解, 使得与之结合的 NF- κ B 的核定位信号暴露, 进入核内起始转录^[2]。

1.3 TNF 与 RA 发生发展

TNF 参与 RA 滑膜组织增生、炎症和自身免疫反应 3 个病理生理过程, 在 RA 局部炎症反应、血管生成和组织损伤中起着重要作用。TNF 诱导的黏附分子, 如血管细胞黏附分子(VCAM-1)、选择素 E、细胞间黏附分子 1(ICAM-1) 等是血液中白细胞迁移的诱导因素, 可能参与了淋巴细胞和炎症细胞向关节组织及滑液的聚集, 并导致炎症反应持续发生。

在 RA 骨侵蚀的研究中发现 TNF- κ B 激活受体

配体(receptor activator of nucleat factor κ B ligand, RANKL) 可以调节破骨细胞介导的骨再吸收^[3]。TNF 可激活 RANKL, 经该途径转导信号直接促进破骨细胞的增殖和分化, 并可通过作用于转化生长因子 β (transformation growth factory- β , TGF- β) 间接刺激破骨细胞形成。李文峰等^[4]研究发现 TNF 激活 NF- κ B 而降低骨形成蛋白-2(BMP-2) 信号通路中磷酸化的 Smad1, 进而抑制成骨细胞的分化和骨形成。

2 TNF 生物大分子抑制剂

通过抗体中和过剩的 TNF 蛋白是抗 TNF 治疗最直接的方法。目前上市的 TNF 蛋白类抑制剂主要有 5 种, 分别为 infliximab(英夫利昔单抗, 商品名 Remicade)、adalimumab(阿达木单抗, 商品名 Humira)、golimumab(格利木单抗, 商品名 Simponi)、certolizumab(赛妥珠单抗, 商品名 Cimzia) 以及 etanercept(依那西普, 商品名 Enbrel)。其中 adalimumab 是第一个上市的从噬菌体抗体库中筛选得到的全人源抗体。

2.1 TNF 抑制剂结构

TNF 抑制剂的分子结构简略示意图见图 1。除 etanercept 是 TNF 受体融合蛋白之外, 其余都是抗 TNF 单克隆抗体或抗体片段。

TNF 抑制剂 infliximab、adalimumab、golimumab 是完整的二价 IgG 单抗, certolizumab 是共价连接 PEG 的单价 Fab 片段。infliximab 是嵌合抗体, 其中约 25% 为鼠源 V_H、V_L 区, 75% 为人源 C_{H1} 和 Fc 恒定区序列。certolizumab 是人源化的 Fab 抗体, 为鼠抗 TNF 单抗的 CDR 区与人 V_H、V_L 的框架区的嵌合。adalimumab、golimumab 是全人单抗, 都具有补体激活和结合 Fc 受体的能力。certolizumab 不

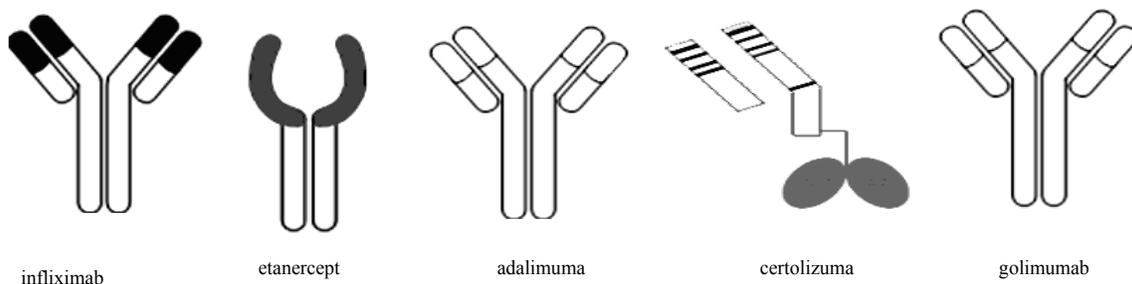


图 1 5 种 TNF 蛋白抑制剂分子结构简略示意图

Fig.1 Simple diagrams of molecular structures of five TNF inhibitors

能激活上述的效应，但能够通过共价结合 2 个相对分子质量为 2.0×10^4 的交联 PEG，增加体内溶解性和半衰期^[5]。

etanercept 是由人 TNFR2 胞外部分的二聚体和 人 IgG1 的 Fc 段组成的融合蛋白。TNFR2 包含 CDR1 到 CDR4 4 个区域。CDR1 是形成细胞表面 TNFR 自身复合物的基础，CDR2 和 CDR3 可结合 TNF，CDR4 功能还未知^[6]。C 末端区域包含 57 个氨基酸残基，含有 13 个 O-糖基化残基和 11 个脯氨酸残基。由于 Fc 段可以结合内皮细胞新生儿 Fc 受体 (neonatal Fc receptor, FcRn)，血浆半衰期得到延长，但与正常 IgG1 单抗或其他融合蛋白相比，血浆半衰期明显较短，提示 etanercept 的 Fc 段构象或立体结构的亲和力可能不同于 infliximab 和 adalimumab 的 Fc 段^[7]。

2.2 TNF 蛋白抑制剂的临床应用

目前 TNF 抑制剂主要用于治疗各种慢性炎症，特别针对类风湿性关节炎。传统的 RA 治疗药物包括缓解病情的抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)，以及糖皮质激素、非甾体抗炎药等，可以在短期内抑制炎症，减少疼痛和肿胀^[8]。TNF 抑制剂与这些类药物比较，无论是单药治疗还是联合使用都具有起效快、缓解病情快的特点^[9]。已有大量的临床试验探究使用 TNF 抑制剂与 DMARDs 的疗效^[10]。其中一项试验包括 632

位早期 RA 病人，比较 etanercept 10 mg 或 25 mg 每周 2 次单药治疗的疗效。第 12 个月，达到美国风湿病学会类分湿关节炎改善的基本定义 ACR20 (触痛关节数减少 $\geq 20\%$ ，肿胀关节数减少 $\geq 20\%$) 的标准，etanercept 25 mg 治疗组的缓解率为 72%，效果较明显；另一项临床试验比较 etanercept 和 MTX 联合治疗与 2 个单药治疗的疗效，结果显示联合治疗疗效明显优于单药治疗；Burmester 等^[11]参加的临床试验认为 adalimumab 与 MTX 联合治疗能使 RA 主要疗效指标得到显著地改善和维持，对单药耐受的患者是有效的，Breedveld 等^[12]的实验也得出类似的结果。因此 TNF 抑制剂单药治疗效果较好，而联合治疗疗效优于单药治疗。

已上市的 5 种 TNF 抑制剂的基本性质、药动学参数等见表 1、2，这些因素影响着药物的安全性和有效性^[13]。

关于 5 种药物的药动学方面的研究包括 3 个方面：给药方式、半衰期和血药浓度峰谷比。infliximab 给药后起始浓度非常高，基本为 adalimumab 和 etanercept 稳态时浓度的 13~40 倍。当 infliximab 以 3 mg/kg、每 8 周给药 1 次治疗 RA 时，峰浓度为最低浓度的 50 倍。与 infliximab 相比，etanercept 的半衰期短，血浆清除率高。给药方式为皮下注射，吸收缓慢，48~60 h 后达到峰浓度，并可保持平稳 2~4 周。

表 1 目前上市的 5 种 TNF 抑制剂的概况

Table 1 Introduction of five TNF inhibitors on market

TNF 抑制剂	曾用名	公司/ 上市时间	分子结构	M _r / $\times 10^5$	Fc γ R 结合 力 ^[14-15]	CDC ^[16]	ADCC ^[17]	申请适应症和疗效
infliximab	cA2	Centocor/ 1998	人鼠嵌合	1.50	++	+++	+++	RA(+++), PsA(+++), AS(+++), CD(+++)
etanercept	p75TNFR-Fc	Amgen/ 1998	IgG1 κ	1.50	—	++	++	RA(+++), PsA(+++), AS(+++)
adalimumab	D2E7	Abbott/ 2002	人 sTNFR2-	1.48	++	+++	+++	RA(+++), PsA(+++), AS(+++), CD(+++)
certolizumab	CDP870	UCB/ 2008	Fc γ 1	约 0.9	—	—	—	RA(+++), CD(+++)
golimumab	CNTO-148	Centocor/ 2009	人 IgG1 κ	1.50	++	+++	+++	RA(+++), PsA(+++), AS(+++),

CDC-complement dependent cytotoxicity (补体依赖的细胞毒性) ADCC-antibody dependent cellular cytotoxicity (抗体依赖的细胞介导的细胞毒性)

AS-ankylosing spondylitis (强直性脊柱炎) PsA-psoriatic arthropathy (牛皮癣性关节炎)

+++ 强 ++ 中等 +弱

+++strong ++ middle + weak

表 2 目前上市的 5 种 TNF 抑制剂的药动学参数

Table 2 Pharmacokinetics parameters of five TNF inhibitors on market

TNF 抑制剂	给药途径	剂量	半衰期/d	分布容积/L	清除率/(mL·h ⁻¹)	C _{max} /(μg·mL ⁻¹)	RA 单独用药	RA 联用	MTX	CD 单独用药
infliximab	iv	每月或两月 3~10 mg/kg	8~10	4.3±2.5	11	118	+++	+		+++
etanercept	sc	每周两次, 每次 25 mg; 或每周 50 mg	4	8.0	72±5	1.1±0.6	+	+/-		+
adalimumab	sc	每周或每两周 40 mg	10~20	4.7~6.0	12	4.7±1.6	+	+/-		+
certolizumab	sc	100、200、400 mg/月	14	6~8	17	43~49	++	+		++
golimumab	sc	每半月或者每月 50、100 mg	7~20	58~126 mL/kg	16.7	2.5	+	+/-		

+++强 ++中等 +弱 +/-较弱

+++strong ++middle +weak +/-very weak

adalimumab 每两周皮下注射 40 mg, 可保证最低血药浓度 4~8 μg/mL, 比临床有效剂量 (0.8~1.4 μg/mL) 高出 3~7 倍。golimumab 半衰期在 7~20 d, 每次皮下注射 50 mg, 2~6 d 达到最高血药浓度^[18]。certolizumab 半衰期为 2 周, 且皮下注射生物利用率较高。

随着传统 DMARDs 和近 10 年以 TNF 抑制剂为代表的各种生物制剂药物的增多, 临床建议患者应该尽早使用抗风湿病的药物, 但最佳的治疗方案仍然没有定论。BeSt 研究是一项 508 位早期 RA 患者的临床试验, 运用 4 种常规治疗方案的随机临床对照研究: 单药序贯治疗, 上阶梯联合治疗, 初始与 MTX 联合治疗并使用高剂量强的松, 而后逐渐减量, infliximab 与 MTX 联合治疗。每 3 个月调整一次治疗方案以达到低疾病活动度, 结果显示初始联合治疗与单药序贯治疗和上阶梯联合治疗相比, 表现出了更早的功能改善和较少的放射学损害进展, 可为用药提供指导。

2.3 TNF 抑制剂的不良反应

TNF 抑制剂在类风湿性关节炎患者中应用的日益广泛, 其所带来的风险也逐渐引起了人们的重视^[4]。已报道的 TNF 抑制剂常见的不良反应有: 恶性肿瘤, 细菌、病毒和真菌引发的感染, 药物的免疫反应, 皮肤过敏反应等。

2.3.1 恶性肿瘤 一项对多个大样本临床研究的分

析结果表明, TNF 抑制剂的不良反应发生率较对照组增多。Westhovens 等^[19]研究了接受高剂量 infliximab 治疗的效果, 结果发生严重感染的危险性明显增加, 但恶性肿瘤的危险性未增加。由此推测, 高于推荐剂量可能与不良反应发生率升高有关。Demirkaya 等^[20]研究了青少年的幼年特发性关节炎患者使用抗 TNF 治疗后, 细胞对于活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 造成 DNA 损伤的敏感性。发现治疗后的患者淋巴细胞更具有敏感性, 更易被 ROS 损伤, 同时 DNA 修复作用也弱化。

2.3.2 感染 临床试验和市场销售反馈的数据表明, 使用 TNF 抑制剂有可能导致感染, 其原因可能是由于这类药物引起的免疫抑制效果^[21]。研究显示, 在首次使用 TNF 抑制剂的几个月后, 爆发严重感染并发症的风险显著增加^[22]。感染类型主要包括慢性病毒感染、结核病等。因此对于接受 TNF 抑制剂治疗的患者, 在治疗前必须严格筛查是否有各种活动性或潜在的感染灶, 以降低感染风险。

2.3.3 免疫原性 对于上市较早的 3 种抗 TNF 蛋白抑制剂 infliximumab, adalimumab 和 etanercept 都包含一些非人源的序列结构, 在使用这类蛋白药物治疗时会诱发人体免疫反应^[23]。一项研究为 51 名 RA 患者用 3 mg/mL infliximumab 一年, 在 0、2、6、8、14 周给药, 并且之后每 8 周给药一次, 43% 的患者 (22 名) 出现了抗 infliximumab 抗体。Bendtsen 等^[24]

的研究也得到相似的结果, 44% 的 RA 患者在治疗的 6 个月后检测到相关抗体。

2.4 研究阶段的 TNF 生物大分子抑制剂

针对目前上市产品的适应症和不良反应, 新产品正处于临床试验中, 信息主要来源于 www.clinicaltrials.gov。编号 NCT00819572 试验是一个随机双盲的、安慰剂对照的临床研究, 研究药物 DLX105 的安全性、有效性和耐受剂量。DLX105 为抗 TNF 的 scFv 抗体片段, 用于治疗严重膝关节炎疼痛, 目前处于 II 期临床试验中。编号 NCT00126724 研究的是一种可以关节内注射的药物 tgAAC94。这种药物为含有 TNFR:Fc 融合基因的重组腺病毒载体, 能够在关节空间内分泌表达高浓度的 TNFR:Fc 融合蛋白达到治疗关节炎的目的。Mease 等^[25]的研究表明, 在双盲、安慰剂对照的 I 期试验中, 15 例关节炎具有轻微的或严重的关节肿胀。分别以 1 010 个病毒颗粒/mL 关节滑液注射, 观察关节压痛和肿胀分数的变化。结果提示 tgAAC94 单剂量给药是安全的, 注射部位耐受性好, 可以进行后续的大规模临床试验。

3 TNF 小分子抑制剂

随着 TNF 抑制剂出现的不良反应, 越来越多的研究开始关注于靶向 TNF 信号通路和合成通路的口服活性小分子化合物。它们具有一些潜在的优势, 如给药方便, 无需注射, 提高患者顺应性; 提高组织穿透力; 通过药剂学手段达到一日一次剂量; 减少免疫抑制; 易于工业化生产, 成本较低等。几种 TNF 小分子抑制剂分子结构见图 2。

3.1 沙利度胺

沙利度胺曾因严重的致畸反应几乎被禁用, 但是随着近年来研究的深入, 人们发现了其新的药物作用。研究证明, 沙利度胺对 RA 患者外周 T 淋巴细胞具有免疫调节的作用^[26]。采用高剂量 (500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 与 T 细胞共同培养, 可抑制 TNF mRNA 的表达。

3.2 p38 MAP 激酶抑制剂

MAP 激酶在调节 TNF 合成中具有关键作用, p38 MAP 激酶属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族, 在细胞外刺激下, p38 激活, 通过磷酸化激活其他激酶或转录因子, 调节信使 RNA 和基因表达。

早期发现的化合物 SB203580 和 SB242235 在体外具有 p38 抑制作用, 并在啮齿类动物模型中具有显著的抗炎作用。SB203580 可以连接到 p38 α 的未

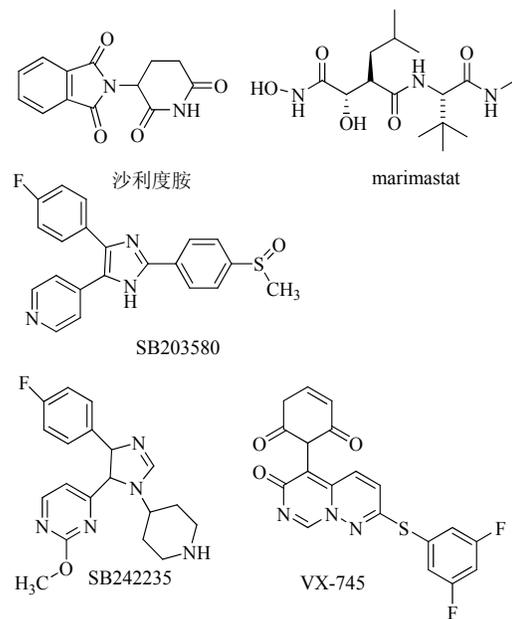


图 2 几种 TNF 小分子抑制剂的分子结构

Fig.2 Structures of small-molecule TNF inhibitors

激活形态, 然后在 ATP-结合口袋与 ATP 竞争性结合。但是由于毒性和缺乏特异性等原因, 英国葛兰素史克公司没有继续开发, 转而开发新的 p38 激酶抑制剂 681323, 目前尚属于临床研究阶段。

p38 激酶抑制剂 VX-745 同样能够结合 p38 α 的 ATP 结合位点, 抑制外周单核细胞释放 TNF 和 IL-1, 它的 IC₅₀ 在 50 nmol/L, 鼠中半衰期为 4.5 h, 并且不影响细胞色素 P450 的活性。目前第二代分子 VX-702 处于临床试验中。

3.3 TNF 转化酶抑制剂

正常 TNF 转录后先被翻译成前体蛋白。前体蛋白含有一段较长的前导序列, 帮助蛋白固定在胞外膜上。在局部和全身炎症中, 膜结合 TNF 会被剪切成游离的状态, 主要由 TNF 转化酶 (TNF converting enzyme, TACE) 完成, 它是一种特异性的锌依赖的金属蛋白酶。

marimastat 是一种 TACE 和基质金属蛋白激酶抑制剂, 作为抗癌药物正处于临床试验中^[27]。研究表明 marimastat 基本能够抑制 LPS 诱导的可溶性 TNF 表达。但是膜结合的 TNF 蛋白在许多疾病的发病机制中也非常重要, 所以靶向 TACE 的药物仍有其局限性。

4 结语

TNF 抑制剂作为药物本身具有很大的潜力, 2010 年单抗类药物的市场调查中, infliximab 和

adalimumab 销售额均超过 50 亿美元。然而, 现有的抗 TNF 生物治疗仍存在一些问题, 包括费用较高、长期使用效果尚待确定等。

治疗慢性炎症的过程中, 通过复杂的信号传导途径抑制细胞因子合成及产生效应, 可以有效地调节 TNF 表达, 抑制 TNF 活性。近来干扰 RNA 研究为 TNF 抑制提供新的思路, 多数 siRNA 研究针对 TNF 基因或 TACE 基因, 体外实验证明可以显著降低 TNF 表达^[28-29]。实验室研究的各类 TNF 抑制剂在临床使用中, 对 RA 或其他慢性炎症疾病表现出良好的应用前景, 其功能活性也各有差异, 有望开发出更加高效、安全的 TNF 抑制剂, 同时增加药物新的适应症也将是未来研究的重点。

参考文献

- [1] 刘珊英, 李 焱, 潘秋辉, 等. TNF- α 对肾脏近端小管上皮细胞 caspase-3 的调控作用及其机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2010(1): 146-149.
- [2] 高 霞, 马依彤, 杨毅宁, 等. 肿瘤坏死因子- α 激活大鼠心肌细胞核转录因子- κ B 活性 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31(4): 351-354.
- [3] 林 珊, 李莉娜, 郑振峰, 等. 血液透析患者骨密度与骨保护素和核因子 κ B 受体活化因子配体的关系 [J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(1): 58-59.
- [4] 李文锋, 侯树勋, 张伟佳, 等. TNF- α -NF- κ B 对成骨细胞分化过程中 BMP-2-Smad1 信号通路的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(1): 1-4.
- [5] Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn Disease: Exploring a new mechanism of action [J]. *BioDrugs*, 2008, 22(5): 331-337.
- [6] Mukai Y, Nakamura T, Yoshikawa M, et al. Solution of the structure of the TNF-TNFR2 complex [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(148): ra83.
- [7] Lobo E D, Hansen R J, Balthasar J P. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(11): 2645-2668.
- [8] Curtis J R, Singh J A. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care [J]. *Clin Therap*, 2011, 33(6): 679-707.
- [9] Nurmohamed M T, Dijkmans B A C. Are biologics more effective than classical disease-modifying antirheumatic drugs? [J]. *Arthritis Res Therap*, 2008, 10(5): 118.
- [10] Donahue K E, Gartlehner G, Jonas G E, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis [J]. *Annals Int Med*, 2008, 148(2): 124.
- [11] Burmester G R, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The research in active rheumatoid arthritis (ReAct) trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(6): 732.
- [12] Breedveld F C, Weisman M H, Kavanaugh A F, 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(1): 26-37.
- [13] Tracey D, Klareskog L, Sasso E H, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review [J]. *Pharmacol Therap*, 2008, 117(2): 244-279.
- [14] Arora T, Padaki R, Liu L, et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists [J]. *Cytokine*, 2009, 45(2): 124-131.
- [15] Kohno T, Tam L T, Stevens S R, et al. Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor-Fc fusion proteins vs anti-tumor necrosis factor mAbs [J]. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2007, 12(1): 5-8.
- [16] Wallis R S. Tumor necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks [J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(10): 601-611.
- [17] Taylor P C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10(3): 308-315.
- [18] Boyce E G, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-[alpha] inhibitor [J]. *Clin Therap*, 2010, 32(10): 1681-1703.
- [19] Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(4): 1075-1086.
- [20] Demirkaya E, Cok I, Durmaz E, et al. Genotoxicity of antitumor necrosis factor therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2010, 62(1): 73-77.
- [21] Shale M, Seow C, Coffin C, et al. Review article: chronic viral infection in the antitumor necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Therap*, 2010, 31(1): 20-34.
- [22] Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis

- factor therapy in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(2): 138-144.
- [23] Aarden L, Ruuls S R, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement [J]. *Current Opin Immunol*, 2008, 20(4): 431-435.
- [24] Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, *et al.* Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12): 3782-2789.
- [25] Mease P J, Hobbs K, Chalmers A, *et al.* Local delivery of a recombinant adenoassociated vector containing a tumour necrosis factor α antagonist gene in inflammatory arthritis: a phase 1 dose-escalation safety and tolerability study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8): 1247.
- [26] 严利文, 李晶, 裘影影, 等. 沙利度胺对类风湿关节炎 T 淋巴细胞的免疫调节作用 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12(8): 524-526.
- [27] 孙宇, 钟武, 李松, 等. 非异羟肟酸类肿瘤坏死因子转化酶抑制剂的研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2009, 36(3): 172-174.
- [28] 孙克宁, 高希武. 小分子干扰 RNA 真核表达载体阻断 U937 细胞肿瘤坏死因子 α 基因的表达 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(30): 5.
- [29] Kim S S, Ye C, Kumar P, *et al.* Targeted delivery of siRNA to macrophages for anti-inflammatory treatment [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(5): 993-1001.

“十二五”国家重点图书出版规划项目《植物药活性成分大辞典》已经出版



植物中的活性成分是植物药发挥疗效的物质基础,植物活性成分研究是阐释植物药的生物活性、临床疗效和毒性的必要手段,也是新药发现和创制的可行途径,更是中药药效物质基础研究、质量控制以及配伍合理性及作用规律研究的前提和基础。近些年来,随着国际上植物化学以及天然药物化学学科的迅速发展,大量的植物活性成分被研究和报道,形成大量、丰富的植物活性成分研究的信息源。但是,这些资料作为原始文献散在于成千上万的中外学术期刊上,不能满足读者对植物活性成分的系统了解、方便查阅和迅速掌握的需要。

天津药物研究院在国家科技部和原国家医药管理局新药管理办公室支持下,在建立“植物活性成分数据库”的基础上,组织科研人员经过几年的艰苦努力编纂了大型工具书《植物药活性成分大辞典》。

本套书分上、中、下共 3 册,共收载植物活性成分 8 719 个,约 700 万字。正文中每个活性成分包含英文正名、中文正名、异名、化学名、结构式、分子式和相对分子质量、理化性状(晶型、熔点、溶解性、旋光、紫外、红外、质谱、氢谱和碳谱)、植物来源、生物活性等内容。并于下册正文后附有 3 种索引——植物药活性成分中文名、植物药活性成分英文名和植物拉丁学名索引。

全书涵盖大量国内外专业期刊的翔实数据,内容丰富、信息量大,具有反映和体现信息趋时、简便实用的特色;编者在注重数据科学性、系统性的同时,着眼于全球药物研发前沿需求和我国市场实际应用的结合,为新药研究人员选题、立项、准确评价成果提供快速、简便、有效的检索途径,为植物药的开发、利用提供疗效优异、结构独特的活性分子或先导化合物。

该书已批准列入“十二五”国家重点图书出版规划项目,于 2011 年 11 月由人民卫生出版社出版发行,大 16 开精装本,每套定价 588 元。