

艾拉莫德联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎的临床研究

王京旭, 李连菊, 李晓丽

邢台市人民医院 风湿免疫科, 河北 邢台 054031

摘要: **目的** 探讨艾拉莫德片联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 4 月—2016 年 4 月在邢台市人民医院进行治疗的类风湿关节炎患者 96 例为研究对象, 根据入院先后将患者分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组皮下注射注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 25 mg/次, 2 次/周。治疗组在对照组基础上口服艾拉莫德片, 25 mg/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的关节症状、类风湿关节炎患者病情评价 (DAS-28) 评分、健康评估问卷 (HAQ) 评分和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 79.17%、93.75%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组关节疼痛数、关节压痛数、关节肿胀数和晨僵时间均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 DAS-28 评分、HAQ 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-37 (IL-37)、类风湿因子 (RF) 和血沉 (ESR) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 艾拉莫德片联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎具有较好的临床疗效, 可改善患者临床症状, 降低机体炎症反应, 改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 艾拉莫德片; 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 类风湿关节炎; 关节症状; DAS-28 评分; HAQ 评分; 血清学指标

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)11-2221-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.039

Clinical study on iguratimod combined with recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II: IgG Fc fusion protein in treatment of rheumatoid arthritis

WANG Jing-xu, LI Lian-ju, LI Xiao-li

Department of Rheumatology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 54031, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Igaratimod Tablets combined with Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (96 cases) with rheumatoid arthritis in Xingtai People's Hospital from April 2015 to April 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection, 25 mg/time, twice weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Igaratimod Tablets on the basis of the control group, 25 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and joint symptoms, DAS-28 scores, HAQ scores, and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 79.17% and 93.75%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, joint pain count, tender joint counts, joint swelling count, and morning stiffness time in two groups were significantly decreased, and the difference

收稿日期: 2017-07-18

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20171464)

作者简介: 王京旭 (1982—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为内科学风湿病。Tel: 15131909256 E-mail: wangjingxu919@sohu.com

was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, DAS-28 scores and HAQ scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-37, RF, and ESR in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Igaratimod Tablets combined with Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection has clinical curative effect in treatment of rheumatoid arthritis, can improve clinical symptoms, decrease the body inflammatory reaction, and improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Igaratimod Tablets; Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection; rheumatoid arthritis; DAS-28 score; HAQ score; joint symptoms; serological indexes

类风湿关节炎是临床常见的一种自身免疫性疾病, 临床以关节疼痛、肿胀、晨僵、功能障碍和畸形为主要表现, 具有反复发作、迁延难愈等特点, 对患者生活质量有着严重影响^[1]。重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白可竞争性地与血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 结合, 阻断它与细胞表面肿瘤坏死因子 (TNF) 受体结合, 降低其活性来发挥抗炎等作用^[2]。艾拉莫德具有免疫抑制、抗炎、抑制骨吸收和促进骨形成等作用^[3]。因此, 本研究选取 2015 年 4 月—2016 年 4 月在邢台市人民医院进行治疗的 96 例类风湿关节炎患者, 采用艾拉莫德片联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗, 取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 4 月—2016 年 4 月在邢台市人民医院进行治疗的类风湿关节炎患者 96 例作为研究对象, 入选患者均符合类风湿性关节炎诊断标准^[4]。其中男 42 例, 女 54 例; 年龄 30~68 岁, 平均年龄 (44.72 \pm 2.35) 岁; 病程 2~10 年, 平均病程 (7.36 \pm 1.27) 年。

排除标准: (1) 正在使用其他相似作用药物进行治疗者; (2) 伴有心、肝、肾等重要脏器功能不全者; (3) 对本研究药物过敏者; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 伴有精神疾病者; (6) 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白由上海中信国建药业股份有限公司生产, 规格 25 mg/瓶, 产品批号 150203; 艾拉莫德片由先声药业有限公司生产, 规格 25 mg/片, 产品批号

150305。

1.3 分组和治疗方法

根据入院后将患者分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组男 20 例, 女 28 例; 年龄 30~66 岁, 平均 (44.68 \pm 2.31) 岁; 病程 2~9 年, 平均 (7.32 \pm 1.23) 年。治疗组男 22 例, 女 26 例; 年龄 30~68 岁, 平均 (44.76 \pm 2.39) 岁; 病程 2~10 年, 平均 (7.42 \pm 1.34) 年。两组一般临床资料间比较没有明显差别, 具有可比性。

所有患者均进行功能锻炼、饮食指导等基础处置。对照组皮下注射注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 25 mg/次, 2 次/周。治疗组在对照组基础上口服艾拉莫德片, 25 mg/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效: 经过治疗后患者晨僵、关节疼痛和肿胀等临床症状均消失; 有效: 经过治疗后患者晨僵、关节疼痛和肿胀等临床症状较前明显缓解; 无效: 经过治疗后患者晨僵、关节疼痛和肿胀等临床症状没有改善甚至进一步加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

观察两组治疗前后关节疼痛数、关节压痛数、关节肿胀数和晨僵情况。

采用类风湿关节炎患者病情评价 (DAS-28) 评分评估患者疾病活动性。DAS-28 包括关节压痛总数 (TJC)、关节肿胀总数 (SJC)、血沉 (ESR)、患者对整体健康状态 (GH) 的评价^[6]。

DAS-28 评分 = 0.56 \times TJC + 0.28 \times SJC + 0.7 \times ln (ESR) + 0.014 \times GH

采用健康评估问卷 (HAQ) 评分评估患者病情,

包括穿衣和梳理、起身、进食、行走、个人卫生、触物、握物、活动8项,每项0~3分,0分毫无困难,1分有些困难,2分很困难或需要协助,3分无法完成^[7]。

采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-37(IL-37)水平,采用魏氏法检测ESR水平,采用免疫速率散射比浊法测定类风湿因子(RF)。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能出现的与药物相关的皮疹、上腹不适、头晕、头痛、胸闷、心悸、转氨酶升高、肌肉酸痛等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件,两组患者治疗前后关节疼痛指数、关节压痛指数及肿胀指数、DAS-28评分、HAQ评分及血清学指标的比较采用*t*检验,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效21例,有效17例,总有效率为79.17%;治疗组显效37例,有效8例,总有效率为93.75%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组关节症状改善比较

治疗后,两组关节疼痛数、关节压痛数、关节肿胀数和晨僵时间均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组DAS-28和HAQ评分比较

治疗后,两组DAS-28评分、HAQ评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	21	17	10	79.17
治疗	48	37	8	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组关节症状改善比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 2 Comparison on improvement of joint symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	关节疼痛数/个	关节肿胀压痛数/个	关节肿胀数/个	晨僵时间/h
对照	治疗前	19.51 \pm 1.39	17.55 \pm 1.26	12.18 \pm 1.45	2.88 \pm 0.37
	治疗后	7.62 \pm 0.43*	6.76 \pm 0.24*	3.46 \pm 0.18*	1.97 \pm 0.16*
治疗	治疗前	19.47 \pm 1.36	17.52 \pm 1.24	12.16 \pm 1.48	2.86 \pm 0.35
	治疗后	2.35 \pm 0.13* [▲]	2.42 \pm 0.17* [▲]	1.13 \pm 0.12* [▲]	1.04 \pm 0.12* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组DAS-28和HAQ评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on DAS-28 scores and HAQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAS-28 评分/分	HAQ 评分/分
对照	48	治疗前	6.49 \pm 0.36	20.55 \pm 3.39
		治疗后	4.26 \pm 0.17*	13.32 \pm 1.46*
治疗	48	治疗前	6.47 \pm 0.34	20.53 \pm 3.36
		治疗后	2.12 \pm 0.14* [▲]	9.28 \pm 1.42* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-37、RF、ESR 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	观察时间	TNF- α (pg·mL ⁻¹)	IL-1 β (pg·mL ⁻¹)	IL-37/(pg·mL ⁻¹)	RF/(U·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)
对照	治疗前	64.39 ± 5.45	13.51 ± 1.29	56.83 ± 4.36	202.76 ± 32.42	73.62 ± 9.56
	治疗后	12.43 ± 1.36*	9.45 ± 0.81*	35.73 ± 2.64*	86.37 ± 14.94*	19.76 ± 2.39*
治疗	治疗前	64.37 ± 5.42	13.47 ± 1.26	56.87 ± 4.32	202.72 ± 32.38	73.65 ± 9.54
	治疗后	6.82 ± 1.27* [▲]	5.14 ± 0.76* [▲]	21.74 ± 2.45* [▲]	48.74 ± 14.75* [▲]	15.63 ± 2.37* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者均没有明显的药物相关不良反应的发生。

3 讨论

类风湿性关节炎为自身免疫性疾病的一种, 临床上以慢性、对称性、多发性和关节处病变, 多发生在手、足和腕关节等处, 成对称性分布, 早期关节肿胀、疼痛和功能障碍, 晚期可导致关节畸形, 具有较高的致残率, 对患者生活和工作有着严重的影响^[8]。

重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白的主要成分为重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白, 可竞争性地与血中 TNF- α 结合, 阻断它与细胞表面 TNF 受体的结合, 降低其活性来发挥抗炎等作用^[2]。艾拉莫德为新型的慢作用抗风湿性药物, 其可通过抑制核转录因子 κ B (NF- κ B) 活性, 进而抑制白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-8 (IL-8)、TNF- α 等炎性细胞因子生产, 并具有抑制骨吸收和促进成骨效应、骨质保护等作用^[3]。因此, 本研究对类风湿性关节炎采用艾拉莫德联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白治疗, 取得了满意效果。

类风湿性关节炎的发生和发展与炎性细胞因子间有着密切关系。TNF- α 为促炎症因子, 可促进炎性细胞聚集和活化, 加重炎症反应, 可诱发类风湿性关节炎发生^[9]。IL-1 β 作为炎症因子, 具有促进白细胞、白细胞介素-6 (IL-6) 等黏附于血管壁, 进而增加机体的炎症反应^[10]。IL-37 在正常机体组织中较少, 而在炎症反应组织中表达较高, 其可通过与 IL-18 BP 结合, 进而增强了抑制 IL-18 诱导生成

γ -干扰素 (IFN- γ) 的能力^[11]。RF 是在类风湿性关节炎患者血清中发现的一种以变性 IgG 为靶抗原的自身抗体, 主要存在于类风湿性关节炎患者的血清和关节液中, 是诊断类风湿性关节炎常用的指标^[12]。在机体长时间处于炎症状态下会导致 ESR 水平急剧上升, 进一步加重病情^[13]。本研究中, 与治疗前比较, 两组治疗后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-37、RF 和 ESR 均降低, 且降低以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明艾拉莫德联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白可有效地降低机体炎症反应。此外, 治疗后, 治疗组的有效率为 93.75%, 明显高于对照 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗后关节疼痛数、关节压痛数、肿胀数和晨僵时间均降低, 且降低以治疗组为显著 ($P < 0.05$)。同治疗前比较, 两组治疗后 DAS-28 评分、HAQ 评分均降低, 且降低以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明艾拉莫德联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白治疗类风湿性关节炎效果确切。

综上所述, 艾拉莫德联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白治疗类风湿性关节炎具有较好的临床疗效, 可改善患者临床症状, 降低机体炎症反应, 改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈灏珠, 林果为, 姜林娣, 等. 实用内科学 [M]. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2708-2716.
- [2] 李志彬. 益赛普治疗风湿免疫疾病的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2015, 15(80): 102, 106.
- [3] 郝春芳, 刘毅, 赵毅. 艾拉莫德在类风湿性关节炎治

- 疗中的研究 [J]. 华西医学, 2013, 28(5): 795-798.
- [4] 吕芳, 李兴福. 2010年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读 [J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9(4): 307-310.
- [5] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 498-490.
- [6] 姚血明, 马武开, 唐芳, 等. 类风湿关节炎患者 DAS28 积分与疾病活动指标的相关性分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(1): 79-81.
- [7] 刘键. 类风湿性关节炎中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 66-75.
- [8] 张奉春. 风湿病学新进展 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 5.
- [9] 梁秀云. 类风湿性关节炎患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 的水平变化及意义 [J]. 海南医学, 2012, 23(4): 85-87.
- [10] 王志中, 王勇, 牟方祥, 等. 血小板、TNF- α 及 IL-1 β 与活动期类风湿关节炎的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(5): 469-472.
- [11] Xia T, Zheng X, Qian B, *et al.* Plasma interleukin-37 is elevated in patients with rheumatoid arthritis: its correlation with disease activity and Th1 /Th2/Th17-related cytokines [J]. *Dis Markers*, 2015, 6(10): 1-6.
- [12] 邵耀明, 倪芳颖, 陈国千. 类风湿关节炎实验诊断指标的比较分析 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(10): 1655-1656.
- [13] 于峰. C反应蛋白与血沉在类风湿性关节炎中的应用价值 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 6(1): 67-68.