

注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效果研究

余素君, 纳世丽, 康 丽

攀枝花市中心医院风湿科, 四川 攀枝花 617000

摘要: **目的** 探究注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效果。**方法** 选择2013年1月—2016年12月攀枝花市中心医院收治的类风湿关节炎患者87例为研究对象, 随机将其分为42例的对照组(经甲氨蝶呤治疗)和45例的观察组(经注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗), 对比两组患者的临床指标、炎性指标和血清炎症因子水平。**结果** 治疗前, 两组患者的晨僵、关节疼痛数、20 m步行时间均无差异; 治疗后, 两组患者的上述指标均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者的炎性指标类风湿因子(RF)、血沉(ESR)及C反应蛋白(CRP)均无差异; 治疗后, 两组患者的上述指标均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者的血清炎症因子水平白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均无差异; 治疗后, 两组患者的IL-6、TNF- α 均比治疗前显著降低, IL-10比治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤可有效改善类风湿关节炎患者的临床指标、血清炎症因子水平和炎性指标, 临床应用价值较高。

关键词: 注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)05-0940-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.025

Effect of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II:IgG Fc Fusion Protein for Injection combined with methotrexate on rheumatoid arthritis

YU Sujun, NA Shili, KANG Li

Rheumatology Department, Panzhihua City Central Hospital, Panzhihua 617000, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of Yisaipu in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** We selected 87 patients with rheumatoid arthritis who were admitted to our hospital from January 2013 to December 2016 as research subjects. They were randomly divided into a control group of 42 patients (treated with methotrexate) and a study group of 45 patients (treated with Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II:IgG Fc Fusion Protein for Injection plus methotrexate). The clinical parameters, inflammatory markers and serum inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there was no difference in morning stiffness, joint pain, and 20 m walking time between the two groups. After treatment, the above indicators of both groups were lower than before treatment, and the study group was more significant. Before treatment, the RF, ESR, and CRP levels of rheumatoid arthritis were not different between the two groups. After treatment, the above indicators of both groups were lower than before treatment, and the study group was more significant. Before treatment, serum IL-6, IL-10, and TNF- α levels were not different between the two groups. After treatment, both IL-6 and TNF- α levels were higher than before treatment in both groups. With a decrease, IL-10 was higher than before treatment, and the study group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α Receptor II:IgG Fc Fusion Protein for Injection combined with methotrexate can effectively improve clinical indicators, serum inflammatory factors and rheumatoid arthritis related indicators in patients with rheumatoid arthritis, and has higher clinical value.

收稿日期: 2018-12-28

第一作者: 余素君(1979—), 女, 四川遂宁人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为风湿科疾病的诊治。Tel: 13628165500 E-mail: yusujun10688@163.com

Key words: Recombinant Human Tumor Necrosis Factor - α Receptor II : IgG Fc Fusion Protein for Injection; methotrexate; rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种临床上较为常见的慢性自身免疫性疾病,关节功能受损致畸、活动度丧失、预期寿命缩短是该病的主要临床症状,具有病情反复发作、致残性高、发病机制未明确等特点,严重影响患者及其家属的生活质量^[1-2]。甲氨蝶呤作为传统的抗风湿药物,据临床资料报道,单一使用甲氨蝶呤仅对部分患者疗效显著,且同时该药具有起效较慢、副作用大等缺点^[3-4],临床应用具有一定的局限性,因此,多将其与其他药物联合使用。注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白作为一种生物医学DNA重组技术发展的产物^[5],其治疗RA的起效时间快、特异性高,一般患者服用3个月即可达到较好的治疗效果。但单一使用注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白患者由于长期服药的缘故,易出现免疫力下降、院内感染、充血性心力衰竭等不良后果^[6-7]。为此,本文选择2013年1月—2016年12月攀枝花市中心医院收治的类风湿关节炎患者87例为研究对象,旨在探究注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年12月—2016年12月攀枝花市中心医院收治的类风湿关节炎患者87例为研究对象,随机将其分为42例的对照组和45例的观察组,对照组中男19例、女23例,年龄在22~67岁,平均年龄为(42.6±5.4)岁;病程为2~8年,平均病程为(4.9±1.5)年;观察组中男21例、女24例,年龄在25~66岁,平均年龄为(43.1±5.1)岁;病程为2~9年,平均病程为(5.0±1.6)年;对比两组基础资料,无统计学差异。

1.2 研究方法

对照组给予甲氨蝶呤片(国药准字H22022674,

通化茂祥制药有限公司,规格2.5 mg,批号:130812、140423、150601、161009)进行治疗,每次7.5~15 mg,每周1次。

观察组在对照组基础上,联合注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(商品名益赛普,国药准字S20050059,三生国健药业(上海)股份有限公司,规格12.5 mg/支,批号:20130218、20140522、20151021、20160311)进行治疗,皮下注射,每次2支,每周2次。

两组均治疗12周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标对比 记录并对比两组患者的晨僵、关节疼痛数、20 m步行时间等指标。

1.3.2 炎性指标对比 风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)经免疫速率散射比浊法进行测定,试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司;血沉(ESR)经2010全自动血沉仪(芬兰DRAGONMED)进行检测。

1.3.3 血清炎症因子水平对比 治疗前后取静脉血5 mL,离心收集血清,经Bio-Plex细胞因子检测仪(美国)检测两组患者的白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.4 统计学分析

采用SPSS20.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比经 t 检验;计数资料以率表示,对比经 χ^2 分析。

2 结果

2.1 两组临床指标对比

治疗前,两组患者的晨僵、关节疼痛数、20 m步行时间均无差异;治疗后,两组患者的上述指标均比治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者的炎性指标对比

治疗前,两组患者的炎性指标RF、ESR、CRP均无差异;治疗后,两组患者的上述指标均比治疗前

表1 两组临床指标对比

Table 1 Comparison on clinical indicators between two groups

组别	例数	晨僵/h		关节疼痛数/个		20m步行时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	4.6±0.5	1.1±0.2*	34.9±3.2	20.6±1.8*	36.1±3.3	25.3±1.8*
观察	45	4.5±0.4	0.5±0.1*#	34.2±3.5	13.1±1.5*#	36.8±3.6	19.1±1.2*#

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

显著降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者的血清炎症因子水平对比

治疗前,两组患者的血清炎症因子水平 IL-6、

IL-10、TNF- α 均无差异;治疗后,两组患者的 IL-6、TNF- α 标均比治疗前显著降低,IL-10 比治疗前显著升高($P<0.05$),且观察组显著优于对照组($P<0.05$),见表3。

表2 两组患者的炎症指标对比

Table 2 Comparison on inflammatory markers between two groups

组别	n/例	RF/(IU·mL ⁻¹)		ESR/(mm·h ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	203.5±40.1	98.6±18.3*	84.8±13.5	50.3±8.1*	4.9±2.2	3.9±0.6*
观察	45	202.9±38.5	51.3±10.2**	84.2±11.3	31.6±5.6**	4.8±2.1	3.0±0.5**

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 两组患者的血清炎症因子水平对比

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups

组别	n/例	IL-6/(pg·mL ⁻¹)		IL-10/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	27.9±8.2	11.3±3.2*	44.7±3.5	56.3±4.1*	11.5±3.1	8.7±0.9*
观察	45	28.3±8.6	6.0±1.5**	45.1±3.9	70.8±4.6**	11.3±3.4	5.1±1.0**

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

3 讨论

RA 是一种以对称性关节炎为主要表现的慢性、进行性、侵蚀性疾病,其在我国的发病率占全球总人数的 1%^[8-9],具有治疗效果不佳、发病机制未明、致残率较高等特点,虽然临床上用于治疗 RA 的药物众多,但彻底治愈仍是临床上广大学者研究的挑战之一。

甲氨蝶呤是国内外公认治疗 RA 的有效药物^[10],但由于其存在较大的肝毒性和骨髓抑制作用,长期使用甲氨蝶呤在临床应用中存在极大的局限性。目前,以其为基础的联合治疗方案正被临床广泛应用^[11]。注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白是一种主要成分为重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白的冻干粉针剂,广泛应用于中度及重度活动性类风湿关节炎的治疗过程中^[12]。本文通过给予类风湿关节炎患者甲氨蝶呤联合注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗,研究结果显示,治疗后,两组患者的上述指标均比治疗前有所降低,且观察组更为显著($P<0.05$);表明注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤可有效改善炎症指标,对疾病恢复具有促进作用。RF 是类风湿关节炎和其他疾病病人血清中出现的抗人变性免疫球

蛋白的自身抗体^[13];CRP 是机体在受到感染或损伤时血浆中产生的一种急性时相蛋白^[14];ESR 是指红细胞在一定条件下沉降的速度。该 3 项指标常用于类风湿关节炎诊断和疗效评价过程中^[15]。本文研究结果显示,治疗后,两组患者的上述指标均比治疗前有所降低,且观察组更为显著($P<0.05$);表明注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤可有效改善类风湿关节炎患者的炎症指标,尽管 RA 的发病机制尚未研究清楚,但多数学者认为该病的发生与机体体液和细胞免疫的异常有关。据相关报道显示,类风湿关节炎患者在发病期间多伴有大量炎症因子被激活释放,而 TNF- α 和 IL 被认为是促进疾病恶性发展的主要炎症因子^[16]。本文研究结果还显示,治疗后,两组患者的 IL-6、TNF- α 标均比治疗前有所降低,IL-10 比治疗前有所升高,且观察组更为显著($P<0.05$)。表明,注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤可有效改善类风湿关节炎患者的血清炎症因子水平,对其免疫功能恢复意义重大。

综上所述,注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤可有效改善类风湿关节炎患者的临床指标、血清炎症因子水平和炎症指标,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] 王振杰, 王菁. 益赛普联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎的疗效及对血清超敏C反应蛋白的影响[J]. 河北医学, 2016, 22(7): 1123-1125.
- [2] 徐大华, 纪伟, 陆燕, 等. 超声对益赛普治疗类风湿性关节炎膝关节病变的疗效评估[J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(8): 569-570.
- [3] Bijlsma J W, Welsing P M, Woodworth T G, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial [J]. Lancet, 2016, 388(10042): 343-355.
- [4] Fleischmann R, Schiff M, Heijde D V D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment[J]. Arthr Rheumatol, 2016, 69(3): 506-517.
- [5] 毕丹艳, 李芹, 张虹, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 880-882.
- [6] 王淼, 代建宇. 益赛普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者效果评价及对血清生化指标的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(6): 74-76.
- [7] 黄源. 益赛普联合甲氨蝶呤治疗中重度活动性类风湿关节炎的疗效和安全性评价[J]. 医学临床研究, 2017, 34(8): 1480-1482.
- [8] Louthrenoo W, Nilganuwong S, Nanagara R, et al. THU0207 diacerein in combination with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of early rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(Suppl 2): 261-262.
- [9] 吴辉辉, 杨光辉, 郑玥琪, 等. 益赛普联合泼尼松龙治疗类风湿关节炎合并自身免疫性肝炎肝硬化1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1969-1971.
- [10] 徐建, 陈安平, 夏燕, 等. 小剂量糖皮质激素与益赛普短期应用在类风湿性关节炎达标治疗中的疗效比较[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(6): 825-828.
- [11] 姚冬云, 赵文敏, 霍和水, 等. 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白局部注射辅助治疗类风湿关节炎伴中重型腕管综合征临床观察[J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(5): 365-367.
- [12] Charles-Schoeman C, Lee Y Y, Shahbazian A, et al. Improvement in HDL function in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate monotherapy or combination therapy in the TEAR Trial [J]. Arthr Rheumatol, 2016, 69(1): 46.
- [13] 赵进军, 欧阳晴晴, 王然, 等. 人II型肿瘤坏死因子受体与抗体融合蛋白治疗类风湿性膝关节炎疗效[J]. 中国临床研究, 2016, 29(1): 62-64.
- [14] 郑创史, 邱钊禹. 依那西普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效及对血清TL1A、TNF- α 、IL-6以及IL-17水平的影响[J]. 中国药师, 2016, 19(4): 715-717.
- [15] 朱帅, 黄煜鹏, 贺勇, 等. 依那西普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 266-268.
- [16] 麻璨琛. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效的Meta分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(3): 329-332.