· 药物与临床 ·

托珠单抗治疗类风湿关节炎 35 例*

陈赵玲,刘岐焕,刘婧依,蒋小端,薛颖

(湖北医药学院附属东风医院血液风湿科,十堰 442000)

摘 要 目的 探讨托珠单抗治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效并评价其安全性。方法 选取该院 2015 年 3 月—2016 年 3 月风湿科收治的 70 例 RA 患者为研究对象,采用随机数表法将患者分为治疗组和对照组,每组 35 例。治疗组患者静脉滴注托珠单抗,8 mg·kg⁻¹,每 4 周 1 次。对照组患者口服来氟米特片,第 1~3 天,50 mg·d⁻¹;第 4 天至治疗结束,20 mg·d⁻¹。两组治疗周期均为 24 周。比较治疗前及治疗过程中关节肿胀度、关节疼痛度、晨僵时间、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、重组人源化抗人白细胞介素 6(IL-6)及重组人源化抗人白介细胞素 8(IL-8)。比较两组患者治疗总有效率。统计患者在治疗过程中出现的药品不良反应,比较药品不良反应发生率。结果 治疗后治疗组关节肿胀度、关节疼痛度、晨僵时间、ESR、CRP、IL-6 及 IL-8 显著低于对照组(P<0.05);总有效率较对照组显著高(P<0.05);药品不良反应发生率显著低于对照组(P<0.05)。结论 托珠单抗与来氟米特在 RA 的治疗中均有一定疗效,但托珠单抗疗效更显著,药品不良反应发生率低,具有较高的临床推广价值。

关键词 托珠单抗;来氟米特;类风湿关节炎

中图分类号 R979.5; R684 文献标识码 B 文章编号 1004-0781(2017)12-1380-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.12.012

Clinical Efficacy and Safety of Tocilizumab on Rheumatoid Arthritis in 35 Cases

CHEN Zhaoling, LIU Qihuan, LIU Jingyi, JIANG Xiaoduan, XUE Ying (Department of Rheumatism, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

ABSTRACT Objective To explore and compare the clinical curative effect of tocilizumab and leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis and to evaluate the safety. **Methods** From March 2015 to March 2016,70 cases of rheumatoid arthritis treated in the department of rheumatism in this hospital were divided into treatment group and control group by using a random number table method, 35 cases in each group. The patients in the observation group were intravenously treated with tocilizumab, at dosage of 8 mg \cdot kg⁻¹, once every four weeks. The control group was treated by oral administration of leflunomide tablets, at 50 mg \cdot d⁻¹ from the 1st to 3rd day, and at 20 mg \cdot d⁻¹ from the fourth day to the end of the treatment. The treatment period was 24 weeks in the two groups. Joint swelling, joint pain, morning stiffness, ESR, CRP, IL-6 and IL-8 were recorded and compared before and during the treatment. Total effective rate of treatment was compared between the two groups. Adverse drug reaction was recorded and the incidence of adverse drug reactions was compared. **Results** After the treatment, joint swelling, joint pain, morning stiffness, ESR, CRP, IL-6 and IL-8 were significantly lower in the treatment group than those in the control group (P<0.05). After the treatment, the total effective rate of the treatment was significantly higher than that of the control group (P<0.05). **Conclusion** Tocilizumab and leflunomide has certain curative effect in the treatment of rheumatoid arthritis, but tocilizumab is more effective, with low incidence of adverse reaction and a high clinical value.

KEY WORDS Tocilizumab; Leflunomide; Rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种全身免疫性疾病。该病病因不明,一般认为是滑膜组织

收稿日期 2016-11-14 修回日期 2017-02-10

基金项目 * 湖北省科学技术研究与开发资金项目 (2009CDA063)

作者简介 陈赵玲(1982-),女,湖北十堰人,主治医师,硕士,从事血液风湿科临床工作。电话:0719-8272442, E-mail:chenzhaoling86@163.com。

通信作者 刘岐焕(1970-),女,陕西岐山人,主任医师,硕士,从事血液风湿科临床工作。电话:0719-8272442, E-mail: liuqihuan03@163.com。

炎症引起骨质破坏,继而造成患肢畸形或残疾,严重影响患者生活。炎症介质重组人源化抗人白细胞介素 6 (IL-6)可促进 B 细胞增殖及类风湿因子的合成,与TNF-α 共同参与 RA 的病理过程。托珠单抗是一种专门针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体,可直接作用于RA 的致病因子,临床上多用于治疗应答不足的成人中、重度 RA,疗效确切,但患者用药后出现肝功能异常、血脂升高等不良反应。来氟米特是一种异唑类免疫调节药,具有抗增殖活性,张君[1]研究证明该药具有抗炎作用,常用于治疗 RA。为了探讨二者疗效及

不良反应的差异,笔者对我院风湿科 2015 年 3 月—2016 年 3 月收治的 RA 患者分别给予托珠单抗与来氟米特治疗,为临床优化治疗、改善预后提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

- 1.1 临床资料 选择上述时间内我院风湿科收治的 70 例 RA 患者为研究对象,采用随机数表法将患者分 为治疗组(n=35)和对照组(n=35)。纳入标准:①晨 僵至少持续1h:②腕、掌指、指间关节至少1处肿胀; ③骨质侵蚀或关节及邻近部位有骨质脱钙: ④年龄> 18岁。排除标准:①对托珠单抗或者对制剂中辅料发 生超敏反应的患者;②妊娠及哺乳期妇女;③有免疫缺 陷、未控制的感染、活动性胃肠道疾病、肝肾功能不足、 骨髓发育不良的患者;④准备生育的男性患者。诊断 标准:①晨僵;②至少一个关节活动时疼痛或压痛;③ 至少两个关节肿胀: ④对称性关节肿胀: ⑤标准 X 线 确诊:⑥类风湿因子阳性。所有患者症状持续均大于 6周。经我院伦理委员会批准审核,患者对本次研究 知情同意并签署知情同意书。两组患者在年龄、病程、 性别比例、关节功能分级及 X 线分期等方面,均差异 无统计学意义(P>0.05),说明分组均衡,具有可比性。 见表1。
- 1.2 治疗方法 治疗组患者静脉滴注托珠单抗注射液(商品名:雅美罗,日本 Chugai Pharma Manufacturing Co.Ltd,批准文号:注册证号 S20130021,规格:80 mg:4 mL),每4周一次,每次8 mg·kg⁻¹,对于体质量>100 kg 的患者,单次滴注剂量不得大于 800 mg。对照组患者口服来氟米特片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,批准文号:国药准字 H20080420,规格:每片

- 10 mg),第 $1 \sim 3$ 天,50 mg·d⁻¹;第 4 天至治疗结束,20 mg·d⁻¹。两组治疗周期均为 24 周。
- 1.3 观察指标 ①统计并比较两组年龄、病程及性别比例等临床资料。②分别于治疗前及治疗过程中记录关节肿胀度、关节疼痛度、晨僵时间、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、重组人源化抗人白细胞介素 6(IL-6)及重组人源化抗人白细胞介素 8(IL-8)。③比较两组治疗效果。疗效判定:计算每个患者的疗效平均指数(EAI=治疗单项指标改善百分数之和/项目总个数)用于判定治疗效果。缓解:治疗后 EAI 改善≥90%;显效:治疗后 EAI 改善≥60%,<90%;有效:治疗后 EAI 改善≥90%;显效:治疗后 EAI 改善≥60%,<90%;有效:治疗后 EAI 改善≥30%,<60%;无效:治疗后 EAI 改善<30%或出现负值(加重)。总有效率(%)=(缓解+显效+有效)病例数/总病例数×100%。④统计患者在治疗过程中出现的药物不良反应,比较药物不良反应发生率。
- 1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 版统计学软件进行数据分析处理,计数资料采取率用(n,%)表示,计量资料以均数±标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,利用人工和计算机对数据进行再次核查。组间数据比较行 χ^2 、t 值检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

- 2.1 两组患者治疗后相关指标 见表 2。
- 2.2 两组患者疗效比较 见表3。
- 2.3 两组患者的不良反应比较 治疗后治疗组不良 反应发生率 14.29%,显著低于对照组的 42.86%,差异 有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

3 讨论

RA 是一种自身免疫性疾病,具有病程长、治疗难度大、致畸致残率大的特点,是我国重要的公共卫生问

表 1 两组患者临床资料比较

 $\overline{x} \pm s$, n = 35

70 Bil	性别		年龄/	病程/		关节功能分级				X 线分期			
组别	男/例	女/例	岁	个月	I/例	Ⅱ/例	Ⅲ/例	IV/例	I/例	Ⅱ/例	Ⅲ/例	IV/例	
对照组	18	17	32.1±5.1	25.4±2.9	6	15	13	1	16	11	6	2	
治疗组	16	19	30.3 ± 5.7	26.3±2.5	7	16	10	2	18	10	7	0	

表 2 两组患者治疗后相关指标比较

Tab.2 Comparison of treatment-related indices between two groups of patients

 $\overline{x} \pm s$, n = 35

组别	关节肿胀度	关节疼痛度	晨僵时间/	ESR/	CRP/	IL-6	IL-8
组加		分		$(mm\boldsymbol{\cdot}h^{-1})$	$(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}) \qquad (\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$		L-1)
对照组	5.32 ± 1.14	1.26±0.77	23.81±8.91	36.2 ± 10.1	19.29 ± 7.33	147.3±28.5	1.04±0.31
治疗组	治疗组 4.02±0.97		16.39 ± 7.42	28.3 ± 9.4	15.82±6.81	122.9 ± 20.7	0.92 ± 0.14
t	5.138	2.230	3.786	3.387	2.052	4.098	2.087
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组患者疗效比较

Tab.3 Comparison of the efficacy between two groups of

patients							例
———— 组别	例数	缓解	显效	有效	 无效	总有效	
组刑	りり女人	汲胜	ALXX	有双	儿双	例	%
对照组	35	12	5	6	12	23	65.71
治疗组	35	17	11	5	2	33	94.29 * 1

与对照组比较 $\chi^2 = 8.929$, *1P < 0.05Compated with control group $\chi^2 = 8.929$, *1P < 0.05

表 4 两组患者不良反应比较

Tab. 4 Comparison of adverse reactions between two groups of patients

ź	组别	例数	腹泻	皮疹	肝肾功	呕吐	不良反应	
	纽加				能异常	μΩ hT	例	%
	对照组	35	3	4	5	3	15	42.86
	治疗组	35	1	2	1	1	5	14.29 * 1

与对照组比较 $\chi^2 = 7.000$, *1P < 0.05Compated with control group $\chi^2 = 7.000$, *1P < 0.05

题之一。该病发病部位多为关节及关节周边软组织, 患病关节及其周围组织呈现进行性破坏,受损关节多 伴有功能障碍.严重影响患者生活质量。吴丽萍等[2] 研究表明,RA的发病率女性高于男性,是男性的2~3 倍:欧美国家的发病率明显高于我国。传统药物治疗 可减轻患者疼痛,但无法控制该病进一步发展及其对 患者关节的损伤。来氟米特是异唑类免疫调节剂之 一, 贾萍等[3] 研究表明, 该药作用机制是通过遏制二氢 乳清酸脱氢酶及酪氨酸激酶来影响活化淋巴细胞的嘧 啶合成,致使 DNA 合成障碍,进而抑制淋巴细胞增殖 及由此导致的机体免疫反应。该药对白细胞及血小板 影响较小。陆璧[4]研究证明,用药1年内,该药减缓骨 侵蚀及保护关节的作用优于甲氨蝶呤,但长期服药会 有不良反应,如全身乏力、腹泻、恶心呕吐、皮肤瘙痒、 脱发等。托珠单抗是免疫球蛋白 IgG1 亚型的重组人 源化抗人 IL-6 受体单克隆抗体,由中国仓鼠卵巢 (CHO)细胞通过 DNA 重组技术制得。张如峰等[5] 的 研究表明,多种细胞因子共同参与 RA 的病理过程,IL-6是其中的关键因素,在细胞存活、分化、增殖、凋亡中 有重要作用。托珠单抗与 IL-6 受体进行特异性结合, 阻断 IL-6 信号转导,减少 CRP、ESR,增加血红蛋白,减 少 B 细胞活化及软骨转化,抑制 T 淋巴细胞向 Th17 细 胞的分化,最终控制 RA。

本研究通过使用托珠单抗与来氟米特治疗 RA 患 者,结果发现托珠单抗与来氟米特在 RA 的治疗中均 有一定疗效,这与霍爱鑫等[6]研究结果相一致。本研 究还发现,治疗后治疗组关节肿胀度、关节疼痛度、晨 僵时间、ESR、CRP、IL-6及IL-8显著低于对照组,关节 肿胀度、关节疼痛度、晨僵作为 RA 患者的主要症状, 说明托珠单抗可显著缓解 RA 患者的症状,提高患者 生活质量. 这与张晶等^[7]研究结果较为一致: 王硕等^[8] 研究表明 IL-6 是一种炎性细胞因子,主要功能是诱导 肝脏合成急性期蛋白,其浓度与疾病活性及临床表现 密切相关,是RA 最主要的致病因子之一。治疗组治 疗后 IL-6 显著低于对照组说明托珠单抗可显著改善实 验室炎性指标,与杨兆文等[9]研究结果一致。治疗后 治疗组治疗总有效率较对照组显著高,药物不良反应 发生率显著低于对照组,说明托珠单抗安全性高于来 氟米特。

综上所述,与来氟米特相比,托珠单抗对 RA 疗效显著,能显著改善炎症指标,缓解患者临床症状,不良反应较少,具有较高的临床推广价值。

参考文献

- [1] 张君.甲氨蝶呤联合来氟米特治疗类风湿关节炎的疗效 [J].职业与健康,2014,30(10):1420-1422.
- [2] 吴丽萍,胡晓斐.类风湿性关节炎患者的自我管理研究现状[J].护理学报,2016,23(10);23-26.
- [3] 贾萍,荣晓凤,钟玉,等.得[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液 联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎的临床观察 [J].中国药房,2014,25(44):4174-4176.
- [4] 陆璧.甲氨蝶呤联合来氟米特治疗类风湿关节炎的临床研究[J].河北医药,2014,36(20):3132-3133.
- [5] 张如峰,包淑贞.老年类风湿性关节炎患者的血清细胞因子的表达及意义[J].实用临床医药杂志,2014,18(13):26-28.
- [6] 霍爱鑫,王淑云,张苗,等.白芍总苷胶囊配合来氟米特治疗类风湿性关节炎的临床疗效[J].陕西中医,2015,36(10);1378-1379.
- [7] 张晶,刘建,周乔,等.托珠单抗治疗难治性类风湿关节炎的临床观察[J].华西医学,2015,30(9):1633-1637.
- [8] 王硕,李时荣.VEGF、IL-6 在类风湿关节炎发病中的作用研究进展[J].山东医药,2014,54(7):94-96.
- [9] 杨兆文,曹金,张立民,等.托珠单抗在类风湿关节炎中的研究进展[J].世界临床药物,2014,35(9);523-526.