

· 药物与临床 ·

# 托珠单抗治疗类风湿关节炎 35 例<sup>\*</sup>

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,  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每 4 周 1 次。对照组患者口服来氟米特片, 第 1~3 天,  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 第 4 天至治疗结束,  $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。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  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , once every four weeks. The control group was treated by oral administration of leflunomide tablets, at  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  from the 1st to 3rd day, and at  $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  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 ( $P < 0.05$ ). After the treatment, incidence of adverse reaction was significantly lower in the treatment group than that in 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

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- $\alpha$  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。来氟米特是一种异噻类免疫调节药,具有抗增殖活性,张君<sup>[1]</sup>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

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: chen\_zhaoling86@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。



表 3 两组患者疗效比较

Tab.3 Comparison of the efficacy between two groups of patients

组别	例数	缓解	显效	有效	无效	例	
						总有效	%
对照组	35	12	5	6	12	23	65.71
治疗组	35	17	11	5	2	33	94.29 <sup>*1</sup>

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

表 4 两组患者不良反应比较

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

组别	例数	腹泻	皮疹	肝肾功 能异常	呕吐	不良反 应	
						例	%
对照组	35	3	4	5	3	15	42.86
治疗组	35	1	2	1	1	5	14.29 <sup>*1</sup>

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

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<sup>[2]</sup>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<sup>[3]</sup>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<sup>[4]</sup>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<sup>[5]</sup>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<sup>[6]</sup>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<sup>[7]</sup>研究结果较为一致;王硕等<sup>[8]</sup>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<sup>[9]</sup>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.锝[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.