

·论 著·

托珠单抗与英夫利西单抗在类风湿关节炎治疗中的疗效评价

张挺 周艳 李永吉 朱小春

[摘要] **目的** 比较托珠单抗与英夫利西单抗在治疗类风湿关节炎患者的疗效差异性。**方法** 选取类风湿关节炎患者60例,分为托珠单抗组(30例)、英夫利西组(30例),联合甲氨蝶呤治疗,分别记录两组患者治疗前后每次的临床症状、实验室指标变化及不良反应情况,并进行分析对比。**结果** 托珠单抗组在第2次、第3次、第4次输注时的血沉、疾病活动度评分(DAS)28评分、疼痛评分明显低于英夫利西单抗组,差异有统计学意义(t 分别=2.89、4.45、3.84、2.78、5.11、4.24、2.56、2.41、2.74, P 均 <0.05);托珠单抗组在第3次、第4次输注时的关节压痛数明显低于英夫利西单抗组,差异有统计学意义(t 分别=2.24、2.08, P 均 <0.05)。英夫利西单抗组中有8例患者在第4次输注时出现了DAS28评分反弹,托珠单抗组中有2例出现类似情况。英夫利西单抗组中疗效反弹的患者第4次输注DAS28评分明显高于第3次输注,差异具有统计学意义($t=3.54$, $P<0.05$);疗效反弹的患者关节肿胀数更少、压痛痛数少、DAS28评分更低、病程更长(t 分别=2.67、2.19、2.13、2.11, P 均 <0.05)。两组患者均无严重药物不良反应发生。**结论** 托珠单抗能更快降低患者的炎症指标,改善患者疼痛症状,更快达到疾病低活动状态,并能较好地维持治疗效果。

[关键词] 类风湿关节炎; 托珠单抗; 英夫利西单抗

Effects of tocilizumab and infliximab on the treatment of rheumatoid arthritis ZHANG Ting, ZHOU Yan, LI Yongji, et al. Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To compare the clinical effects of tocilizumab and infliximab on treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Totally 60 patients with rheumatoid arthritis were divided into the tocilizumab group (30 cases) and the infliximab group (30 cases). The drugs were administered by infusion along with stable dose of methotrexate. Clinical variables, disease activity, and adverse reactions were evaluated and compared. **Results** The tocilizumab group was more efficient in lowering the erythrocyte sedimentation rate, disease activity score 28 (DAS28) and VAS score at the second, third, fourth infusion points ($t=2.89, 4.45, 3.84, 2.78, 5.11, 4.24, 2.56, 2.41, 2.74, P<0.05$). The tocilizumab treatment group was more efficient in lowering the tender joint counts at the third, fourth infusion points ($t=2.24, 2.08, P<0.05$). The DAS28 score was rebounded in eight patients of the infliximab group after the last infusion. There were two cases with similar situation in tocilizumab group. The DAS28 score at the fourth infusion point was significantly higher than that at the third infusion point in eight patients of the infliximab group ($t=3.54, P<0.05$). There were less swollen and tender joint counts, lower DAS28 scores, longer duration of disease in the eight patients ($t=2.67, 2.19, 2.13, 2.11, P<0.05$). No special adverse reactions occurred in the two groups. **Conclusion** Tocilizumab can quickly lower the inflammatory parameters, improve the pain symptom, control disease activity and maintain the efficacy.

[Key words] rheumatoid arthritis; tocilizumab; infliximab

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.005

基金项目:温州市科技局公益性科技计划项目(Y20150193)

作者单位:325000 浙江温州,温州医科大学附属第一医院
风湿免疫科

通讯作者:张挺, Email: asurfer@163.com

类风湿关节炎是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫性疾病。许多炎症因子参与了类风湿关节炎的发病机制^[1]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素-6

(interleukin-6, IL-6)在疾病的发生过程中扮演着重要的角色,以它们为靶目标的治疗是目前新型的一种治疗方式。针对两者细胞因子的不同药物如托珠单抗与英夫利西单抗在临床应用过程中,可能有各自的临床特点,但目前国内涉及两个药物的临床使用特点和疗效的差别的报道相对较少。本次研究旨在探讨托珠单抗和英夫利西单抗两种生物制剂在治疗类风湿关节炎患者的疗效差异性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月到 2016 年 6 月在温州医科大学附属第一医院确诊的高度活动的类风湿关节炎患者 60 例,其中男性 9 例、女性 51 例;年龄 26~70 岁,平均年龄(49.95 ± 13.87)岁,均符合美国风湿病学会类风湿关节炎标准^[2],且具有不良预后因素(基线期存在骨侵蚀;类风湿因子或抗环瓜氨酸肽抗体阳性;功能受限;关节外表现),疾病活动度评分(disease activity score, DAS28) ≥ 5.1 分,均属于高度活动。排除:①有严重的心、肝、肾等重要脏器病变者;②有胃肠道出血及十二指肠溃疡疾病者;③孕妇及哺乳期患者;④结核、乙型病毒性肝炎及其他严重感染、肿瘤、神经系统的脱髓鞘病变者;⑤过敏体质的患者。根据使用药物不同分为托珠单抗组(30 例)、英夫利西组(30 例)。托珠单抗组其中男性 4 例、女性 26 例;年龄 28~70 岁,平均年龄(52.10 ± 14.08)岁,病程 16~120 月,平均病程(68.35 ± 34.18)月;英夫利西组其中男性 5 例、女性 25 例;年龄 26~70 岁,平均年龄(47.80 ± 13.55)岁,病程 18~132 月,平均病程(70.41 ± 37.05)月。两组患者年龄、性别、病程比较,差异均无统计学意义

(P 均 >0.05)。

1.2 治疗方案 两组患者同时予以甲氨蝶呤片(由上海医药集团有限公司生产)10 mg 口服,每周一次。所有患者允许同时使用一种非甾体抗炎药,并辅以补充叶酸、护胃等对症治疗。托珠单抗组采用托珠单抗(由上海罗氏制药有限公司生产)8 mg/kg 静脉滴注,每 4 周一次。英夫利西单抗组采用英夫利西单抗(由西安杨森制药有限公司生产)静脉注射,首次给予本品 3 mg/kg,然后在首次给药后的第 2 周、第 6 周、第 14 周各给予第一次相同的量。

1.3 观察指标 定期随访,以首次给药后的第 2 次、第 3 次、第 4 次给药时间点作为各组观察指标的判定点。观察指标主要包括血沉、C 反应蛋白、关节压痛数及关节肿胀数(采用简化的 28 个关节)、DAS28 评分、晨僵时间、健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)^[3]、医生和患者对疾病活动总体评价、视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)。

1.4 安全性评价 观察患者用药过程中及用药后反应及定期检查血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、心电图、胸片和血压等指标以及观察不良反应及其病情转归情况。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学处理。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组样本处理前后不同时间点比较采用配对 t 检验;两组间资料的比较采用两独立样本 t 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后各项指标比较见表 1

表1 两组患者治疗后各项指标比较

指标	托珠单抗组				英夫利西组			
	第 1 次输注	第 2 次输注	第 3 次输注	第 4 次输注	第 1 次输注	第 2 次输注	第 3 次输注	第 4 次输注
血沉/mm/h	45.70 $\pm$ 22.39	17.70 $\pm$ 10.62*	11.17 $\pm$ 5.55*	11.77 $\pm$ 5.46*	54.27 $\pm$ 28.28	35.43 $\pm$ 27.22*#	31.93 $\pm$ 20.22*#	30.60 $\pm$ 21.93*#
C 反应蛋白/mg/L	26.12 $\pm$ 10.51	11.42 $\pm$ 8.56*	6.59 $\pm$ 5.45*	5.90 $\pm$ 4.31*	31.04 $\pm$ 18.37	13.66 $\pm$ 9.69*	14.60 $\pm$ 7.60*	10.10 $\pm$ 5.32*
肿胀数/个	8.30 $\pm$ 3.22	3.80 $\pm$ 1.95*	1.60 $\pm$ 0.93*	0.80 $\pm$ 1.03*	8.60 $\pm$ 6.60	3.97 $\pm$ 4.01*	1.73 $\pm$ 1.82*	0.97 $\pm$ 1.19*
压痛数/个	11.07 $\pm$ 4.44	5.20 $\pm$ 2.44*	2.10 $\pm$ 0.84*	1.33 $\pm$ 0.84*	12.27 $\pm$ 6.60	5.93 $\pm$ 3.64*	3.07 $\pm$ 2.21*#	1.93 $\pm$ 1.34*#
DAS28 评分/分	6.23 $\pm$ 0.79	3.94 $\pm$ 1.05*	2.56 $\pm$ 1.03*	2.27 $\pm$ 1.08*	6.41 $\pm$ 1.08	4.68 $\pm$ 1.01*#	3.83 $\pm$ 0.89*#	3.36 $\pm$ 0.92*#
晨僵时间/min	109.00 $\pm$ 35.37	55.00 $\pm$ 23.45*	28.67 $\pm$ 15.70*	14.00 $\pm$ 16.53*	119.33 $\pm$ 73.48	56.67 $\pm$ 46.95*	25.83 $\pm$ 19.87*	15.33 $\pm$ 11.81*
HAQ 评分/分	2.04 $\pm$ 0.39	1.18 $\pm$ 0.30*	0.66 $\pm$ 0.23*	0.43 $\pm$ 0.28*	2.16 $\pm$ 0.43	1.16 $\pm$ 0.38*	0.63 $\pm$ 0.36*	0.45 $\pm$ 0.34*
患者评分/分	73.67 $\pm$ 7.65	38.33 $\pm$ 10.85*	19.67 $\pm$ 8.50*	15.70 $\pm$ 17.52*	76.33 $\pm$ 9.64	42.00 $\pm$ 14.00*	21.67 $\pm$ 10.85*	15.67 $\pm$ 12.78*
医生评分/分	73.67 $\pm$ 9.99	39.33 $\pm$ 12.30*	19.67 $\pm$ 8.50*	13.33 $\pm$ 9.22*	74.00 $\pm$ 10.37	40.67 $\pm$ 10.81*	21.67 $\pm$ 8.74*	16.67 $\pm$ 10.28*
VAS 评分/分	69.67 $\pm$ 12.13	34.67 $\pm$ 10.42*	18.33 $\pm$ 8.74*	10.33 $\pm$ 10.98*	75.33 $\pm$ 10.08	41.33 $\pm$ 9.73*#	24.67 $\pm$ 11.37*#	18.00 $\pm$ 10.64*#

注: *: 与第 1 次输注时比较, $P < 0.05$; #: 与托珠单抗组同一观察点的各指标比较, $P < 0.05$ 。

由表 1 可见,患者在使用英夫利西单抗及托珠单抗的第 2 次、第 3 次、第 4 次输注时,各项指标(血沉、C 反应蛋白、关节肿胀及压痛数、DAS28 评分、晨僵、HAQ 评分、患者及医生疾病活动总体评分、疼痛评分)较第 1 次输注时(基线)明显改善,差异均有统计学意义(t 分别 =4.85、4.81、4.90、4.17、3.51、3.95、6.74、6.91、6.60、8.12、8.87、8.68、15.80、14.23、12.29、9.18、8.24、8.16、16.20、15.87、17.38、18.68、27.07、22.04、19.03、25.95、21.85、20.82、23.66、22.23;7.49、8.74、8.42、4.00、5.59、5.76、13.30、12.11、12.29、12.19、11.74、11.40、14.00、17.72、17.93、15.38、14.55、14.82、15.08、20.97、19.61、19.88、31.72、16.40、16.14、24.23、23.57、17.00、21.45、18.69, P 均 <0.05)。托珠单抗组在第 2 次、第 3 次、第 4 次输注时的血沉、DAS28 评分、疼痛评分明显低于英夫利西单抗组,差异均有统计学意义(t 分别 =2.89、4.45、3.84、2.78、5.11、4.24、2.56、2.41、2.74, P 均 <0.05);托珠单抗组在第 3 次、第 4 次输注时的关节压痛数明显低于英夫利西单抗组,差异均有统计学意义(t 分别 =2.24、2.08, P 均 <0.05)。

2.2 在本次研究过程中发现,英夫利西单抗组中有 8 例患者在第 4 次输注时,DAS28 评分出现了反弹,这 8 例患者与疗效维持的 22 例患者各项临床和实验室指标比较见表 2;在托珠单抗组中也有 2 例病例出现类似情况,因病例数少,未进行统计学比较。

表2 英夫利西单抗组中的疗效反弹组和维持组之间的比较

指标	疗效反弹组($n=8$)	疗效维持组($n=22$)
血沉 /mm/h	63.88 ± 32.28	50.77 ± 26.64
C 反应蛋白 /mg/L	32.42 ± 25.18	30.54 ± 29.99
肿胀数 / 个	3.75 ± 2.71*	10.36 ± 6.74
压痛数 / 个	8.13 ± 6.29*	13.77 ± 6.16
晨僵时间 /min	103.75 ± 60.22	125.00 ± 78.24
HAQ 评分 / 分	1.88 ± 0.56	2.26 ± 0.34
患者评分 / 分	71.25 ± 12.46	78.18 ± 7.95
病程 / 月	76.50 ± 49.66*	41.00 ± 37.40
DAS28 评分 / 分	5.82 ± 0.84*	6.62 ± 1.09
第 3 次输注时	3.64 ± 0.95	3.90 ± 0.88
第 4 次输注时	4.00 ± 0.89#	3.13 ± 0.83

注: *: 与疗效维持组比较, $P<0.05$; #: 与第 3 次输注时比较, $P<0.05$ 。

由表 2 可见,疗效反弹组的患者第 4 次输注

DAS28 评分明显高于第 3 次输注,差异具有统计学意义($t=3.54$, $P<0.05$);疗效维持组与疗效反弹组患者关节肿胀数、压痛痛数、DAS28 评分和病程比较,差异均有统计学意义(t 分别 =2.67、2.19、2.13、2.11, P 均 <0.05)。

2.3 不良反应 两组患者均无严重药物不良反应发生,在英夫利西单抗组中有 1 例患者出现皮疹,瘙痒明显,予激素等抗过敏等处理后症状改善,并输注完英夫利西单抗。两组病人中各出现 1 例肝功能轻度异常,经对症处理后好转,未影响继续使用托珠单抗和英夫利西单抗治疗。

3 讨论

类风湿关节炎是一个比较常见的疾病,我国的流行病学调查资料显示发病率为 0.3% 左右。类风湿性关节炎具有高度的致残性,目前对类风湿性关节炎的治疗目标不仅是缓解症状和体征,更加注重的是延缓或阻止关节结构的破坏进展,以保持正常的关节功能。早期联合改善病情抗风湿药治疗,可以延缓关节组织的破坏、减少病情反复发作,但抗风湿药治疗因其药物不良反应以及在部分患者中缺乏疗效,使其应用受到一定限制。

虽然目前类风湿性关节炎的发病机制尚不完全清楚,但许多研究显示 TNF- α 和 IL-6 在疾病的进展过程中有着重要的地位^[1],目前国外有研究显示托珠单抗比阿达木单抗能较快地获得临床缓解^[5]。英夫利西单抗和托珠单抗是目前国内使用较广泛的两种静脉使用的生物制剂,但比较两者临床作用特点的文章较少报道。通过本次研究结果显示两者药物治疗后的临床观察指标和实验室指标均有显著改善,证实托珠单抗和英夫利西单抗治疗类风湿关节炎疗效确切,药物不良反应少,安全性高。

本次研究通过对两种药物同一观察点分析可以发现,托珠单抗组在第 2 次、第 3 次、第 4 次输注时的血沉、DAS28 评分、疼痛评分明显低于英夫利西单抗组(P 均 <0.05),且在第 3 次、第 4 次输注时的关节压痛数明显低于英夫利西单抗组(P 均 <0.05),进一步证实托珠单抗起效迅速,比英夫利西单抗能更快地改善患者的疼痛等症状,降低疾病活动度,达到早期疾病缓解,与 Romao 等^[6]的研究结果有部分相同。目前认为托珠单抗可以快速抑制 IL-6 驱使的炎症,从而快速降低患者的血沉和 C 反应蛋白,而本次研究的 C 反应蛋白下降与英夫利西单抗组虽然无统计学差异,但相比之下也有较明显的下降

趋势。无统计学差异的原因可能与样本量偏少以及在临床工作过程中 C 反应蛋白值的干扰因素太多有关。虽然托珠单抗可以快速地降低炎症指标,但在评价药物疗效的时候应该结合患者的临床指标如关节肿胀数、压痛数及患者的疼痛的评分等情况^[7]。

本次研究中在英夫利西单抗组发现有 8 例患者,在第 4 次输注时,患者的 DAS28 评分出现了反弹,与第 3 次输注时 DAS28 评分相比明显升高($P < 0.05$)。且疗效反弹组的患者较疗效维持组患者关节肿胀数少、压痛数少、DAS28 评分低及病程长($P < 0.05$),而在托珠单抗组中也有 2 例病例出现类似情况。英夫利西单抗组出现反弹病例多,考虑可能与以下两方面相关:①英夫利西单抗最后一次输注的间隔时间偏长,药物疗效可能维持不到;②可能与两者药物的免疫原性相关,托珠单抗在治疗过程中有 1.1% 的患者会出现中和抗体,而英夫利西单抗有 10% 左右。也有文献报道了托珠单抗的低免疫原性特点^[8]。而为什么基线水平病程长、DAS28 评分低、关节肿痛数少的病人易病情反复,考虑可能是因为病程长的病人病情迁延反复,长期不断的换不同药物治疗,虽然在治疗过程中,关节肿痛数可能有减少,但总体对药物的治疗反应差。关节肿痛数少的病人,一般 DAS28 评分也低些,因为关节肿痛数在 DAS28 评分计算中的权重较高。本次研究观察到的这一现象仍需要大量的临床验证和研究,有待于进一步证实。本次研究两组患者均无严重药物不良反应发生,说明药物的安全性较好。

综上所述,托珠单抗和英夫利西单抗联合甲氨蝶呤治疗重度活动性类风湿关节炎患者都有效,且安全性较好,但托珠单抗组能更快地降低患者的炎症指标,改善患者疼痛症状,更快达到疾病低活动状态,并能较好地维持治疗效果。在临床工作过程中,托珠单抗可作为改善病情抗风湿药和肿瘤坏死因子抑制剂治疗效果不佳的类风湿关节炎患者的

另一个有效治疗选择。

参考文献

- 1 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23):2205-2219.
- 2 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3):315-324.
- 3 Bruce B, Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications[J]. Health Qual Life Outcomes, 2003, 1:20.
- 4 Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(1):44-48.
- 5 Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial[J]. Lancet, 2013, 381: 1541-1550.
- 6 Romão VC, Santos MJ, Polido-Pereira J, et al. Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 279890.
- 7 Nakashima Y, Kondo M, Harada H, et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate[J]. Mod Rheumatol, 2010, 20(4): 343-352.
- 8 Burmester GR, Choy E, Kivitz A, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 2016:210297.

(收稿日期 2017-01-25)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订