

·药物与临床·

# 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 逐步减量维持治疗强直性脊柱炎的效果

黄少辉<sup>1</sup>, 李 渊<sup>2</sup>, 李淑婧<sup>3</sup>, 王春玲<sup>1</sup>, 谢亲建<sup>4</sup>, 刘卓奇<sup>1</sup>(武警甘肃总队医院特色专业一科<sup>1</sup>, 外二科<sup>2</sup>, 卫勤处<sup>3</sup>, 药剂科<sup>4</sup>, 甘肃 兰州 730050)

**摘要:**目的 研究重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白标准治疗3个月后逐步降低给药频率维持治疗的疗效和安全性评价。方法 选取我院2015年6月~2019年6月收治的经标准治疗3个月的强直性脊柱炎患者46例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和实验组,各23例。对照组给予25 mg皮下注射,2次/周,持续治疗6个月;实验组6个月内逐步将治疗间隔调整为每2周1次,比较两组治疗后ASAS20比例,炎症因子[C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)]、活动度(BASDAI指数)和药物不良反应发生情况。结果 治疗3、6个月后,两组达到ASAS20占比、CRP、ESR、BASDAI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );实验组不良反应发生率为10.26%,低于对照组的30.77%,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白标准治疗后逐步延长给药间隔,可以持续改善临床症状,保持疾病低活动度,且不良反应较少。

**关键词:**强直性脊柱炎;重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白;C反应蛋白

中图分类号:R593.23

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.02.042

文章编号:1006-1959(2021)02-0152-03

## Effect of Recombinant Human Type II Tumor Necrosis Factor Receptor-antibody Fusion Protein Reduction on the Treatment of Ankylosing Spondylitis

HUANG Shao-hui<sup>1</sup>, LI Yuan<sup>2</sup>, LI Shu-jing<sup>3</sup>, WANG Chun-ling<sup>1</sup>, XIE Qin-jian<sup>4</sup>, LIU Zhuo-qi<sup>1</sup>(The First Department of Specialty<sup>1</sup>, the Second Department of Surgery<sup>2</sup>, Department of Health Service<sup>3</sup>, Department of Pharmacy<sup>4</sup>,

Gansu General Corps Hospital of the Armed Police Force, Lanzhou 730050, Gansu, China)

**Abstract:** Objective To study the efficacy and safety evaluation of the standard treatment of recombinant human tumor necrosis factor receptor-antibody fusion protein 3 months after gradually reducing the frequency of administration. Methods A total of 46 patients with ankylosing spondylitis treated in our hospital from June 2015 to June 2019 who had undergone standard treatment for 3 months were selected as the research objects. According to the random number table, they were divided into control group and experimental group, with 23 cases in each group. The control group was given 25 mg subcutaneous injection twice a week for 6 months of continuous treatment; The experimental group gradually adjusted the treatment interval to once every 2 weeks within 6 months, and compared the ratio of ASAS20, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR)], and activity (BASDAI index) between the two groups after treatment. And the occurrence of adverse drug reactions. Results After 3 and 6 months of treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in the proportion of ASAS20, CRP, ESR, and BASDAI ( $P>0.05$ ); The incidence of adverse reactions in the experimental group was 10.26%, which was lower than 30.77% in the control group, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Conclusion Prolonging the interval of administration after standard treatment of recombinant human type II tumor necrosis factor receptor-antibody fusion protein can continuously improve clinical symptoms, maintain low activity of disease, and have less adverse reactions.

**Key words:** Ankylosing spondylitis; Recombinant human type II tumor necrosis factor receptor-antibody fusion protein; C reactive protein

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种与 HLA-B27 基因密切相关的慢性炎症性关节炎,主要累及中轴关节及邻近软组织,临床表现为进行性加重的关节疼痛、僵硬和功能障碍,也可累及肩、肘、髋、膝、踝等周围关节。传统治疗药物包括非甾体抗炎药和慢作用抗风湿药,在临床治疗中起效慢,效果欠佳,且不良反应发生率高。重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白是近年来较广泛应用于临床的一种生物靶向药,可特异性、竞争性的与血中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )结合,降低其活性来发挥抗炎等作用,具有起效快、效果佳、副作用少等优点<sup>[1]</sup>。但连续标准剂量治疗可引起免疫功能降低,发生的感染性疾病的机率增加,另外连续治疗增加患者经济负担,部分患者不得不在症状缓解后中断

治疗,导致病情再次加重。本研究重点探讨重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白在标准治疗3个月后逐步降低治疗频率与标准治疗的疗效和安全性比较,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2015年6月~2019年6月武警甘肃总队医院收治的经重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白标准治疗3个月的46例AS患者作为研究对象,采用随机数字法分为实验组和对照组,每组23例。纳入标准:①符合2010年中华医学会风湿病学分会发布的《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》<sup>[2]</sup>中AS的诊断标准;②均为男性。排除标准:①1年内曾接受同种类生物制剂治疗患者;②合并其它器质性疾病患者,如肝、肾功能损害,心功能不全;③活动性肺结核患者;④慢性乙型、丙型肝炎患者;⑤其他严重感染性疾病患者。实验组患

作者简介:黄少辉(1984.5-),男,山东烟台人,硕士,主治医师,主要从事风湿病、皮肤病的研究

者年龄 18~30 岁,平均年龄( $23.08\pm 3.27$ )岁;病程 1~36 个月,平均病程( $13.87\pm 9.00$ )个月。对照组患者年龄 18~30 岁,平均年龄( $22.52\pm 3.48$ )岁;病程 1~30 个月,平均病程( $12.78\pm 7.94$ )个月。两组年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经过我院医学伦理委员会批准,患者治疗前都签署知情同意书。

**1.2 方法** 对照组连续给予重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(上海中信国健药业股份有限公司生产,国药准字 S20050058,规格:12.5 mg/支)25 mg 皮下注射,2 次/周,治疗 6 个月。实验组给予皮下注射重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白 25 mg,1 次/2 周,治疗 3 个月后治疗频率调整为每 2 周 1 次,继续治疗 3 个月。

**1.3 观察指标** 比较两组治疗后 ASAS20 比例,炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)]、活动度(BASDAI 指数)和药物不良反应发生情况(局部皮肤红肿与瘙痒、头晕、呼吸道感染、肝功能受损)。

**1.3.1 ASAS20 比例** 根据强直性脊柱炎国际评估委员会工作小组制定发布的 ASAS20 标准<sup>[9]</sup>进行评估,患者在以下 4 项指标中至少有 3 项有 20%的改善,未达到 20%改善的项目与基线比无恶化:①患者总体 VAS 评分;②患者评估的总体背痛及夜间背痛 VAS 评分;③强直性脊柱炎功能指数(BASFI);④BASDAI 中的 VAS 晨僵平均得分。

**1.3.2 活动度** 根据强直性脊柱炎病情活动指数

(BASDAI)<sup>[10]</sup>对过去 1 周的症状,包括疲劳、中轴关节痛、外周关节痛、压触痛以及晨僵程度和持续时间共 6 个项目进行评分。采用 10cm 水平视力表(visual analogue scale,VAS)评分,无为 0 分,最严重为 10 分。晨僵时间每 15min 为 1 分,晨僵大于 2h 为 10 分,晨僵的时间和程度的平均分为晨僵平均得分。前 4 项评分总和加晨僵得分除以 5,平均分数 $\leq 4$ 分视为疾病静止,4~6 分为病情可疑活动, $\geq 6$ 分视为疾病活动。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据统计分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组达到 ASAS20 占比比较** 治疗 3、6 个月后,两组达到 ASAS20 占比比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗后达到 ASAS20 占比比较[n(%)]

组别	n	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
实验组	23	19(82.61)	19(82.61)
对照组	23	20(86.96)	22(95.65)
$\chi^2$		0.168	2.020
P		0.681	0.155

**2.2 两组治疗后炎症因子及活动度指标比较** 治疗 3、6 个月后,两组 CRP、ESR、BASDAI 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 两组治疗后炎症因子及活动度指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CRP(mg/L)		ESR(mm/h)		BASDAI	
		治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
实验组	23	9.87 $\pm$ 4.12	9.43 $\pm$ 4.27	20.17 $\pm$ 3.42	15.39 $\pm$ 4.63	3.30 $\pm$ 0.47	3.11 $\pm$ 0.72
对照组	23	9.31 $\pm$ 3.55	9.03 $\pm$ 4.41	18.78 $\pm$ 5.20	14.70 $\pm$ 5.27	3.43 $\pm$ 0.73	3.22 $\pm$ 0.94
t		0.487	0.309	1.073	0.476	-0.734	-0.407
P		0.629	0.759	0.289	0.637	0.467	0.686

**2.3 两组不良反应发生率比较** 治疗过程中两组均未发生严重药物不良反应。实验组发生注射部位皮肤轻度红肿、瘙痒 3 例,头痛、眩晕 1 例;对照组发生局部皮肤红肿、瘙痒 6 例,呼吸道感染 1 例,面部肿胀 1 例,均为一过性,未影响治疗。实验组不良反应发生率为 10.26%(4/23),低于对照组的 30.77%(8/23 例),但差异无统计学意义( $\chi^2=1.804$ , $P>0.05$ )。

## 3 讨论

AS 属慢性炎症性全身性疾病,好发于青壮年,发病率为 0.1%~1.6%,临床主要表现为晨僵和腰背痛,疾病中晚期可发生脊柱竹节样改变,伴明显活动受限;部分患者也可累及肩、髋、膝等外周关节,还可累及眼、皮肤、肠道、心脏、肺等器官。目前 AS 患者的一线治疗为非甾体抗炎药物,长期应用可缓解疼

痛、晨僵、改善关节功能,降低 CRP、ESR 及疾病活动度,延缓脊柱关节骨破坏的发展。当两种以上的非甾体抗炎药物使用 4 周,疗效仍不佳,或疾病持续高活动度时即可考虑联合肿瘤坏死因子拮抗剂(TNF inhibitors,TNFi)治疗<sup>[5,6]</sup>,其能与 AS 患者体内显著升高的 TNF- $\alpha$  发生特异性结合,降低 TNF- $\alpha$  活性,减少炎症细胞活化和炎性介质的合成与释放,减轻炎症反应,通过调节破骨和成骨平衡,减少骨质破坏及骨赘形成<sup>[7-10]</sup>。但临床中如何能将 TNFi 的治疗效果长期维持,目前仍无明确指南说明。

研究表明<sup>[11]</sup>,AS 患者 3.5 年内连续皮下注射依那西普 50 mg、1 次/周,最终 ASAS20 应答率达到 81%。另有研究显示<sup>[12]</sup>,治疗过程中冒然中断 TNFi 可导致疾病复发。但长期应用 TNFi 又可能会导致

特发性药物反应、局部注射部位过敏和感染等不良反应的发生。综合考虑治疗效果、药物不良反应和治疗成本,国外一些医疗机构已经着手研究 AS 治疗中的 TNFi 减量维持方案,部分早期研究表明,在疾病稳定期减少 TNFi 频率或剂量可使大多数患者的疾病持续缓解,且减量治疗过程中复发的患者恢复到标准剂量治疗后仍会有效<sup>[13]</sup>。许多国内研究也表明<sup>[14-17]</sup>,减量维持具有较好的临床疗效和安全性。本研究通过 BASDAI、CRP、ESR 对重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗效果进行评价,其中 BASDAI 完全由患者主观评价得出,能够较准确的通过临床症状对关节功能状态与病情控制情况进行评价,具有较高的特异性与可靠性;CRP 是一种非特异性急性反应蛋白,当炎症发生时明显升高,且数值的高低直接反应炎症的严重程度,在 AS 疾病活动期或得到有效治疗时其波动常早于症状变化,具有较高的敏感性;ESR 作为传统的炎性指标,虽特异性及敏感性均较 CRP 差,但操作简单,无设备要求,且其水平变化与炎症程度相关,故在 AS 病情活动度及治疗效果评价中仍广泛使用。本研究结果显示,所有研究对象在标准治疗 3 个月后,治疗 3、6 个月后,两组 CRP、ESR、BASDAI 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且 BASDAI $<4$ ,CRP、ESR 均在正常范围,说明患者经 TNFi 治疗,疾病均得到有效控制。实验组逐步减量至 25 mg,1 次/2 周,治疗 3 个月后,与对照组比较,其活动性指标及达到 ASAS20 占比比较均无差异( $P>0.05$ ),说明标准治疗后给药频率逐步降低仍可有效维持治疗。此外,实验组不良反应发生率为 10.26%(4/23),低于对照组的 30.77%(8/23),但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),因样本量较少,两组结果无差异,但结果仍具有一定的临床参考意义。总之,以上研究均提示,减少剂量长期维持可能是获得临床缓解的 AS 患者后续治疗的一种可行策略。

综上所述,研究重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗强直性脊柱炎,在标准治疗使疾病到达静止期后,通过逐步减量维持的方式可以持续改善临床症状,保持疾病低活动度,且不良反应较少。

#### 参考文献:

[1]陈桃,王天,蔡琪,许家健.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疗效及对血清 MK 和 Th17/Terg 的影响[J].河北医药,2019,41(9):1352-1355.

- [2]中华医学会风湿病学分会.强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010(8):557-559.
- [3]艾星,张杰,王朝云,等.阿达木单抗注射液生物类似药临床试验设计考虑要点[J].中国临床药理学杂志,2019,35(23):3167-3171.
- [4]路峰.ASDAS、RAPID3 及 BASDAI 病情活动性指标判断强直性脊柱炎患者活动度效果比较研究[J].中国实用医药,2017,12(32):68-69.
- [5]陈俊岚,周时高.强直性脊柱炎相关细胞因子的研究进展[J].江西中医药,2019,50(439):64-68.
- [6]蔡慧颖,钟华.强直性脊柱炎患者外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-17、IL-23 的表达[J].现代诊断与治疗,2016,27(18):3340-3342.
- [7]谢建丽,陈海英,王俊祥,等.超声评价抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  制剂对强直性脊柱炎跟腱附着点炎的疗效[J].临床荟萃,2018(5):431-433,439.
- [8]王星,张莹,郑军,等.TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗早期强直性脊柱炎临床效果观察[J].西南国防医药,2019(12):1200-1203.
- [9]高丽红,刘欣,吴歆,等.Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在强直性脊柱炎成骨中的研究进展[J].第二军医大学学报,2019,40(4):435-439.
- [10]Feng W,Guo J,Li M.RANKL-independent modulation of osteoclastogenesis[J].J Oral Biosci,2019,61(1):16-21.
- [11]Davis JC Jr,van der Heijde DM,Braun J,et al.Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis[J].Ann Rheum Dis,2008,67(3):346-352.
- [12]Verhoef LM,van den Bemt BJ,van der Maas A,et al.Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity[J].Cochrane Database Syst Rev,2019,5(5):CD010455.
- [13]Arends S,van der Veer E,Kamps FB,et al.Patient-tailored dose reduction of TNF- $\alpha$  blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice[J].Clin Exp Rheumatol,2015,33(2):174-180.
- [14]余海燕.注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白剂量递减方案与标准剂量维持方案治疗强直性脊柱炎的疗效比较[J].广州医药,2019,50(1):12-15.
- [15]杨婷婷,赵丽娟,肖卫国.强直性脊柱炎患者益赛普减量经验——为期 1 年的开放式前瞻性临床研究结果[J].中国医科大学学报,2011,40(1):57-59,63.
- [16]宋颖钰,崔阳,张晓,等.肿瘤坏死因子抑制剂减量维持治疗脊柱关节炎患者关节病变的初步研究[J].中华风湿病学杂志,2017,21(11):724-731.
- [17]王苏丽,刘维超,宋洋,等.注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白剂量递减方案治疗强直性脊柱炎的临床疗效观察[J].中华风湿病学杂志,2016,20(11):746-749.

收稿日期:2020-07-17;修回日期:2020-07-29

编辑/刘欢