

· 研究报告 ·

托珠单抗对类风湿关节炎患者疗效、免疫球蛋白及辅助性 T 细胞水平的影响

杜 勤, 徐红娣(浙江省青春医院内科, 浙江 杭州 310000)

[摘要] 目的 观察托珠单抗对类风湿关节炎(RA)患者的疗效, 以及对患者免疫球蛋白、辅助性 T 细胞水平的影响。方法 选择本院收治的 RA 患者 90 例, 随机分为对照组与观察组, 每组 45 例。对照组患者接受英夫利西单抗联合甲氨蝶呤治疗方案, 观察组患者接受托珠单抗联合甲氨蝶呤治疗方案。两组患者均连续治疗 6 个月。比较两组患者治疗后的临床疗效; 分别检测两组患者治疗前后血清中免疫球蛋白、T 辅助细胞-1(T helper1, Th1)以及调节性 T 细胞(T Regulatory, Treg)的水平。结果 治疗后, 两组患者晨僵、关节压痛及关节肿胀情况均有所好转, 且观察组患者的上述症状情况好转程度明显优于对照组($P<0.05$)。两组患者血清中 IgG 及 Th1 细胞水平均显著降低, 且观察组患者血清中 2 种细胞水平显著低于对照组($P<0.05$); 而两组患者 Treg 细胞水平均有明显升高, 且观察组 Treg 水平显著高于对照组($P<0.05$)。结论 托珠单抗可有效改善 RA 患者临床症状, 改善患者免疫功能紊乱, 具有较好的临床疗效。

[关键词] 托珠单抗; 类风湿关节炎; 免疫蛋白; T 辅助细胞; 调节性 T 细胞

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)01-0071-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.201905023

Effects of tocilizumab on the efficacy, immunoglobulin and helper T cells in patients with rheumatoid arthritis

DU Qin, XU Hongdi (Internal Medicine Department, Zhejiang Youth Hospital, Hangzhou 310000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of tocilizumab on the efficacy, immunoglobulin and helper T cells in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** 90 patients with rheumatoid arthritis in our hospital were randomly divided into control group and observation group, 45 cases in each group. The patients in the control group were treated with infliximab and methotrexate. The patients in the observation group were treated with tocilizumab and methotrexate. The patients in the two groups were both treated for 6 months. The clinical efficacy of the two groups was compared after treatment. Before and after treatment, the serum levels of immunoglobulin, Th-1 and Treg of patients in two groups were measured. **Results** The results showed that after treatment, the situation of morning stiffness, joint pressure pain and joint swelling of the patients in the two groups were improved, and the improvement of morning stiffness, joint pressure pain and joint swelling in the observation group was greater ($P<0.05$). The levels of IgG and Th1 cells in the serum of patients in the two groups significantly decreased, and the levels of IgG and Th1 cells in the serum of the patients in the observation group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The serum level of Treg cells in the serum of patients in the two groups increased significantly, and the level of Treg in the serum of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Topazumab could effectively improve the clinical symptoms of patients with rheumatoid arthritis, and improve the immune dysfunction of the patients with better clinical efficacy.

[Key words] tocilizumab; rheumatoid arthritis; immunoglobulin; Th1; Treg

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)属于以患者关节处滑膜慢性炎症为主要临床表现的自身免疫性疾病, 具有病程较长、致残率较高等特点, 严重影响患者生活质量^[1-3]。RA 治疗的主要目的为减轻关节炎反应, 抑制关节病变发展及骨质疏

松等不可逆的骨质破坏, 恢复并保护关节和肌肉的功能, 最终达到病情完全缓解或降低疾病活动度的目标^[4-5]。英夫利西单抗属于关节炎控制性抗风湿药物, 可减轻患者症状, 增加关节活动幅度, 但患者会出现病情反弹的情况^[6]。托珠单抗为治疗风湿类关节炎常用药物, 具有较高的安全性^[7]。本研究比较了英夫利西单抗与托珠单抗对 RA 患者的疗效, 以及对患者免疫功能的影响, 以期为临床用药提供依据。

[作者简介] 杜 勤, 本科, 主治医师, 研究方向: 内科常见病的诊治, Tel: 13588131592, Email: duqin2011@163.com

[通讯作者] 徐红娣, 本科, 副主任医师, 研究方向: 内科常见病的诊治、老年病的诊治, Email: 34060152@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年8月至2017年8月浙江省青春医院收治的RA患者90例,随机分为对照组与观察组。诊断标准:所有入选患者均符合美国风湿病学会制定的关于RA的诊断标准^[8]。对照组45例:男性28例,女性17例,年龄33~62岁,平均年龄(46.82±5.07)岁,病程1~17年,平均病程(9.28±1.12)年。观察组45例:男性26例,女性19例,年龄32~65岁,平均年龄(46.64±4.72)岁,病程1~20年,平均病程(10.35±1.67)年。纳入标准:①符合RA诊断标准者;②休息痛、晨僵、关节压痛间歇或持续时间超过4周者;③关节肿胀可见或有关节肿胀史者;④年龄≥18周岁者。排除标准:①合并严重肝肾功能障碍者;②孕妇及哺乳期患者;③合并其他免疫系统相关疾病者;④对本次研究用药物过敏者;⑤不能全程配合本次研究者。该研究获得医院伦理委员会批准;患者均同意加入本次研究并签署知情同意书;两组患者一般临床资料比较,无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组患者接受甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644)联合英夫利西单抗(西安杨森制药有限公司,批准文号:注册证号S20120012)治疗。甲氨蝶呤片:口服,10 mg/次,1次/周;英夫利西单抗:静脉注射,首次给予本品3 mg/kg,然后在首次给药后的第2周和第6周及以后每隔8周各给予1次相同剂量。观察组患者接受甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644)联合托珠单抗(瑞士Roche Pharma Ltd.,注册证号:S20171024)治疗。甲氨蝶呤片:口服,10 mg/次,1次/周;托珠单抗:静脉注射,8 mg/kg,每4周静脉滴注1次。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 疗效评定^[9]

两组患者分别于治疗前及接受治疗6个月后,观察并记录患者临床症状,包括:晨僵时间、关节压痛数目及关节肿胀数目。随时记录两组患者不良反应的发生时间、程度及持续时间、治疗措施及结果。

1.4 免疫球蛋白水平检测

两组患者分别于治疗前及接受治疗6个月后,采集两组患者晨空腹静脉血10 ml,4 000 r/min离心10 min,取上层血清。利用ELISA试剂盒(R&D

Systems)检测两组患者血清中免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)水平。本次实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 辅助性T细胞水平检测

两组患者分别于治疗前及接受治疗6个月后,采集两组患者晨空腹静脉血4 ml。2 ml加入肝素抗凝管中用于Th1细胞水平检测;2 ml直接用于Treg细胞水平检测。利用流式细胞仪(赛默飞世尔科技有限公司)检测上述待测样本对应细胞的水平。

1.6 统计学分析

将本次研究所得数据输入SPSS17.0统计学软件系统进行统计学分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效

本次研究结果显示,治疗后,与本组治疗前比较,两组患者晨僵、关节压痛及关节肿胀情况均有所好转,且观察组患者晨僵、关节压痛及关节肿胀情况好转程度更显著($P<0.05$),详见表1。治疗中,对照组患者出现轻微头晕1例,观察组患者出现肠胃反应1例,经对症处理后,继续参与研究。

表1 两组患者治疗前后临床症状比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	晨僵时间 (t/min)	关节压痛数 (个)	关节肿胀数 (个)
对照组(45例)			
治疗前	128.17±11.25	13.26±1.42	10.11±1.02
治疗后	75.39±8.01*	8.79±0.98*	6.88±0.71*
观察组(45例)			
治疗前	124.34±11.08	12.97±1.26	10.82±10.06
治疗后	45.39±5.06**	4.56±0.52**	3.75±0.43**

* $P<0.05$,与本组治疗前比较;# $P<0.05$,与对照组治疗后比较

2.2 免疫球蛋白水平

本次研究结果显示,治疗前,两组患者血清中IgA、IgM、IgG水平比较无明显差异($P>0.05$)。治疗后,与本组治疗前比较,两组RA患者血清中IgG水平均显著降低;且观察组患者血清中IgG水平显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清中IgA、IgM水平无明显变化($P>0.05$)。详见表2。

2.3 辅助T细胞水平

治疗前两组患者Th1、Treg水平比较无明显差

表2 两组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IgG(g/L)
对照组(45例)			
治疗前	2.64±0.39	1.68±0.25	16.97±1.85
治疗后	2.49±0.42	1.72±0.23	13.88±1.46*
观察组(45例)			
治疗前	2.69±0.40	1.63±0.21	16.82±1.89
治疗后	2.54±0.36	1.69±0.26	11.02±1.17**

* $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ** $P<0.05$, 与对照组治疗后比较

异($P>0.05$)。治疗后, 与本组治疗前比较, 两组患者 Th1 水平明显降低, Treg 水平明显升高($P<0.05$); 治疗后观察组患者 Th1 水平为(3.24±0.31)% 较对照组 [(5.16±0.53)%] 显著降低, 观察组 Treg 表达水平为(4.58±0.50)%, 高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

表3 两组患者治疗前后辅助 T 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Th1(%)	Treg(%)
对照组(45例)		
治疗前	8.07±0.79	1.59±0.17
治疗后	5.16±0.53*	2.29±0.32*
观察组(45例)		
治疗前	8.11±0.86	1.62±0.16
治疗后	3.24±0.31**	4.58±0.50**

* $P<0.05$, 与本组治疗前比较; ** $P<0.05$, 与对照组治疗后比较

3 讨论

关节晨起僵硬、畸形、压痛、肿胀等, 均为 RA 的临床表现。RA 为慢性自身免疫性疾病, 最终可导致患者骨质疏松, 甚至关节残废, 严重影响生活质量^[10-12]。目前, RA 的发病机制尚未明确, 其治疗目的主要为恢复并改善患者关节功能。常用药物包括免疫制剂、非甾体抗炎药、糖皮质激素等。托珠单抗为新型生物制剂, 属于重组人源化抗人白介素-6 受体单克隆抗体。研究显示, 托珠单抗可显著抑制患者炎症反应及对关节结构的破坏, 具有较好的临床疗效^[13]。因此, 本研究观察并对比了托珠单抗与英夫利西单抗对 RA 患者的治疗效果。结果显示, 治疗后, 两组患者晨僵、关节压痛及关节肿胀情况均有所好转, 且观察组患者上述临床症状好转程度更明显($P<0.05$)。结果表明, 托珠单抗治疗 RA 具有显著的临床效果, 可提升患者生活

质量, 与已有报道相符^[14]。

RA 为慢性自身免疫性疾病。已有研究发现, RA 与机体自身免疫功能紊乱有密切联系。患者血清中免疫球蛋白水平检测可以作为 RA 早期诊断及疾病程度判定的重要指标^[15]。因此, 本次研究比较了两组患者治疗前后血清中 IgA、IgM、IgG 水平变化。结果显示, 治疗后, 两组 RA 患者血清中 IgG 水平均显著降低; 且观察组患者血清中 IgG 水平降低程度较对照组明显($P<0.05$)。此结果提示我们, 托珠单抗与英夫利西单抗分别联合甲氨蝶呤治疗 RA, 均可改善患者免疫功能紊乱情况, 且托珠单抗治疗效果更佳。IgG 是体液免疫功能指标之一, 其高水平表达显示机体免疫功能处于亢进状态, 会对机体关节造成不可逆的损伤。已有报道发现, 托珠单抗可显著下调 RA 患者血清中 IgG 水平。本次研究结果与已有报道相符^[16]。

研究发现, 当机体受到外界因素侵袭后, 辅助性 T 细胞可通过产生大量细胞因子的方式参与机体免疫应答, 导致机体炎症反应程度加重^[17]。因此, 本研究进一步比较了两组患者治疗前后辅助性 T 细胞水平变化。结果显示, 治疗前, 两组患者血清中 Th1、Treg 水平无明显差异($P>0.05$)。治疗后, 两组患者血清中 Th1 水平明显降低, Treg 水平明显升高; 且观察组患者血清中上述辅助性 T 细胞水平变化趋势高于对照组($P<0.05$)。结果提示, 托珠单抗可显著降低患者 Th1 水平, 升高 Treg 水平。Th1 细胞可通过分泌多种炎症因子参与 RA 的发病过程。Treg 则具有控制机体自身免疫及维持机体免疫耐受的作用。因此, 托珠单抗对 RA 的治疗作用可能与其降低患者炎症反应, 同时抑制患者免疫功能亢进有关。

综上所述, 托珠单抗与甲氨蝶呤联合用药, 可有效改善 RA 患者临床症状, 改善患者免疫功能紊乱, 具有较好的临床疗效。

【参考文献】

- [1] ZABOTTI A, MANDL P, ZAMPOGNA G, et al. One year in review 2018: ultrasonography in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(4): 519-525.
- [2] COHEN S B, ALTEN R, KAMEDA H, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 155.

(下转第 87 页)

- (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1274-1284.
- [21] KEDHI E, FABRIS E, VAN DER ENT M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial[J]. *BMJ*, 2018; k3793.
- [22] VALGIMIGLI M, CAMPO G, MONTI M, et al. Prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study (PRODIGY) investigators. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial[J]. *Circulation*, 2012, 125: 2015-2026.
- [23] MAURI L, KEREIAKES D J, YEH R W, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2155-2166.
- [24] COLLET J P, SILVAIN J, BARTHÉLÉMY O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9954): 1577-1585.
- [25] LEE C W, AHN J M, PARK D W, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2014, 129(3): 304-312.
- [26] PARK S J, PARK D W, KIM Y H, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15): 1374-1382.
- [27] GARRATT K N, WEAVER W D, JENKINS R G, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 62-73.
- [28] COSTA F, VRANCKX P, LEONARDI S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging dual-antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia) trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(20): 1242-1251.
- [29] SABATÉ M, RÄBER L, HEG D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical evaluation of the xience-V stent in acute myocardial infarction) and COMFORT-ABLE-AMI (comparison of biolimus eluted from an erodible stent coating with bare metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction) trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(1): 55-63.
- [30] 中华医学会心血管病学. 2013年抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 40(3): 183-194.
- [收稿日期] 2019-07-29 [修回日期] 2019-12-25
[本文编辑] 陈盛新

(上接第73页)

- [3] ALLEVA J M, DIEDRICH S P C, HALLIWELL E, et al. More than my RA: A randomized trial investigating body image improvement among women with rheumatoid arthritis using a functionality-focused intervention program[J]. *J Consult Clin Psychol*, 2018, 86(8): 666-676.
- [4] 胡晓敏, 宗英, 余珊珊, 等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(1): 36-43.
- [5] 钱中华, 孔小阳, 钱唯韵, 等. 舒适护理在老年类风湿关节炎患者中的应用[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(1): 85-86.
- [6] 张挺, 周艳, 李永吉, 等. 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[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(3): 255-258.
- [7] TANAKA Y, KAMEDA H, SAITO K, et al. Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 151.
- [8] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [9] 饶莉, 石哲群, 杨静. 痹祺胶囊联合托珠单抗治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. *中药材*, 2015, 38(4): 866-868.
- [10] OTSUKA Y, KIYOHARA C, KASHIWADO Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0196368.
- [11] 毕东敏, 魏建芬, 张万壮, 等. 麝香乌龙丸对中医不同证型类风湿关节炎血清MIF、ICAM-1、VCAM-1表达的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(4): 129-132.
- [12] CHOY E, CAPORALI R, XAVIER R, et al. Subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis: findings from the common-framework phase 4 study programme TOZURA conducted in 22 countries[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(6): 1129.
- [13] 杨洋, 李伟杰, 刘金玉, 等. 托珠单抗单用与联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎疗效和安全性比较的Meta分析[J]. *中国药师*, 2017, 20(5): 854-859.
- [14] 陈乐锋, 马剑达, 韦秀宁, 等. 托珠单抗联合治疗对难治性类风湿关节炎患者病情活动及心理状态的疗效观察[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(2): 115-118.
- [15] 肖雪野. 抗CCP抗体、补体及免疫球蛋白在类风湿性关节炎病理过程中的变化及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 514-517.
- [16] 刘军慧, 邹蕾, 罗妍. TCZ联合IMD治疗RRA的疗效和对ESR、CRP、IgG水平的影响[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(5): 406-409.
- [17] 罗小红, 周娟, 洪学志, 等. 青蒿治疗难治性类风湿关节炎患者的疗效及对TH17/Treg细胞因子的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(24): 2451-2455.
- [收稿日期] 2019-05-09 [修回日期] 2019-09-16
[本文编辑] 李睿旻