

重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特联合超短波治疗 RA 的临床疗效

徐建萍^{a**}, 郭粉娥^b, 岳晓琳^a, 王佩^a, 周红敏^a, 李俊芳^a, 王卫远^a, 刘曦^a

(邯郸市中心医院 a. 免疫科, b. 康复医学科, 河北 邯郸 056001)

中图分类号: R684

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2018)21-4346-04

摘要: 目的 分析重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(rhTNFR:Fc)、来氟米特联合超短波治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效。**方法** 选择2016年2—12月邯郸市中心医院诊治150例RA患者为研究对象,按照随机数字法分为对照组和观察组,各75例。对照组给予rhTNFR:Fc每次25 mg,皮下注射,2次/周,来氟米特每次20 mg,每日1次,口服;观察组在对照组基础上联合超短波治疗。分别评估两组患者治疗后6周、12周的临床疗效,治疗前、治疗后6周、12周的28个关节的疾病活动度评分(DAS28评分)、晨僵时间、休息痛;并检测患者红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)水平。**结果** 治疗后12周,观察组治疗总有效率高于对照组[98.67%(74/75)比90.67%(68/75)]($P < 0.05$)。两组治疗后6周、治疗后12周DAS28评分、晨僵时间和休息痛评分、ESR、RF、CRP和抗CCP抗体水平均较治疗前呈下降趋势,且观察组下降速度更快,两组在组间、时点间、组间·时点间交互作用比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 应用rhTNFR:Fc、来氟米特联合超短波治疗RA患者,临床疗效显著,并能显著改善关节功能,降低血ESR、RF、CRP和抗CCP抗体水平,并随治疗时间的延长,效果更佳。

关键词: 类风湿关节炎; 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白; 来氟米特; 超短波

Clinical Effect of Recombinant Human Type II Tumor Necrosis Factor Receptor Antibody Fusion Protein, Leflunomide Combined with Ultrashort Wave Therapy for the Treatment of RA Patients XU Jianping^a, GUO Fen'e^b, YUE Xiaolin^a, WANG Pei^a, ZHOU Hongmin^a, LI Junfang^a, WANG Weiyuan^a, LIU Xi^a. (a. Department of Immunization, b. Department of Rehabilitation, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)

Abstract: Objective To analyze the application of recombinant human type II tumor necrosis factor receptor antibody fusion protein (rhTNFR:Fc), leflunomide combined with ultrashort wave therapy in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 150 patients with RA treated in Handan Central Hospital from Feb. 2016 to Dec. 2016 were selected and divided into a control group and an observation group, according to the random number method, with 75 cases in each group. The control group was given rhTNFR:Fc 25 mg/time, subcutaneous injection, 2 times/week, leflunomide 20 mg/time, 1 time/d, oral. The observation group was given ultrashort wave therapy on the basis of the control group's regimen. The rest pain, morning stiffness, and 28 joint disease activity scores (DAS28) were assessed before treatment and after 6 and 12 weeks of treatment. And erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), anti-cyclic citrate peptide (CCP) antibody levels were measured. **Results** The total effective rate of the observation group after 12 weeks of treatment was higher than that of the control group [98.67% (74/75) vs 90.67% (68/75), $P < 0.05$]. DAS28 scores, morning stiffness and rest pain scores, ESR, RF, CRP and anti-CCP antibody levels were all decreased after 6 and 12 weeks of treatment, and the observation group decreased faster, and the differences between groups, time points, group · time point interaction were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of

rhTNFR:Fc, leflunomide combined with ultrashort wave therapy for RA patients is better and can significantly improve the joint function, lower blood ESR, RF, CRP and anti-CCP antibody levels, which gets better with extension of the treatment time.

Key words: Rheumatoid arthritis; Recombinant human type II tumor necrosis factor receptor antibody fusion protein; Leflunomide; Ultrashort wave

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性自身免疫病,以慢性破坏性关节炎为特征,临床主要表现为多关节滑膜炎和关节外病变。临床治疗RA 主要应用非甾体抗炎药、慢作用抗风湿药、糖皮质激素以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)拮抗剂等药物,需长期药物治疗,目前国内尚无法根治RA 的有效方法^[1-3]。探索能够更好地治疗RA 的新型治疗方法仍是医务工作者研究的热点。超短波亦称甚高频波、米波,波长在1~10 m,超短波疗法是应用超短波超高频交流电作用人体,以达治疗的目的。超短波治疗通过温热的良性刺激,促进局部血液循环,改善机体组织营养状态,提高新陈代谢,有利于炎症的吸收和消退^[4-5]。超短波治疗使用方便、无痛苦、无不良反应,在药物治疗的基础上应用超短波以改善患者的临床症状,提高其生活质量^[6]。本研究主要探讨重组人II型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(recombinant human type II tumor necrosis factor receptor antibody fusion protein, rhTNFR:Fc)、来氟米特联合超短波治疗RA 患者的临床疗效及对患者关节功能的改善作用,为临床治疗提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2—12月邯郸市中心医院诊治的150例RA 患者为研究对象,按照随机数字法分为对照组和观察组,各75例。对照组男19、女56例,年龄31~65岁,平均(54.3±8.3)岁;病程6~27年,平均(11.2±3.1)年;关节功能分级^[7]:

I 级6例、II级30例、III级28例、IV级11例;观察组男20例、女55例,年龄32~65岁,平均(54.4±8.0)岁;病程7~27年,平均(11.3±2.8)年;关节功能分级:I 级5例、II级29例、III级29例、IV级12例。两组患者性别、年龄等基本临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:均符合RA 诊断标准^[8],28个关节的疾病活动度评分(28 joint

disease activity scores, DAS28 评分)>3.2分。排除标准:恶性肿瘤、有活动性消化道溃疡病史、关节严重畸形、对药物过敏及不能耐受者、6个月内有使用过TNF- α 拮抗剂、免疫抑制剂者。

1.3 方法 对照组患者给予rhTNFR:Fc(三生国健药业(上海)股份有限公司生产,批号:20150830)每次25 mg,皮下注射,2次/周。来氟米特(大连美罗大药厂生产,批号:20150714)每次20 mg,每日1次,口服^[9]。观察组在对照组基础上应用超短波进行治疗。超短波法:应用超短波电疗机(型号:DL-C-B)治疗,波长7.37 m,频率40.08 MHz,患者取平卧位或侧卧位,将电极板于疼痛关节上下对置,间隙2~4 cm,无到微热量处理,每次15~20 min。每日1次,10 d为1个疗程,间歇3 d,进行下一疗程。两组患者均连续治疗12周^[10]。

1.4 观察指标 两组患者分别于治疗后6周和12周进行关节功能和临床疗效评估,评估患者治疗前、治疗后6周、12周的DAS28评分(0~10分,分数越低,疾病活动度越小)、晨僵时间、休息痛评分(采用视觉模拟评分法评估,总分0~10分,分数越低,疼痛程度越小)^[11]。分别抽取两组患者空腹静脉血,在治疗前、治疗后6周和12周后采用魏氏法检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),采用酶联免疫吸附法检测类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic peptide containing citrulline, CCP 抗体)。

1.5 临床疗效判断标准 显效:患者关节肿胀、疼痛等临床症状体征消失,DAS28 评分指标下降75%以上;有效:患者关节肿胀、疼痛等临床症状体征减轻明显,DAS28 评分改善下降31%~75%;无效:患者关节疼痛、肿胀、活动受限均无明显改善,DAS28 评分指标下降低于30%^[12]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 应用SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量资料的比较采用重复测量资料的方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后 6 周,观察组总有效率与对照组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.778, P = 0.051$), 两组临床疗效比较差异无统计学意义 ($Z = 0.804, P = 0.422$); 治疗后 12 周, 观察组总有效率高于对照组 [98.67% (74/75) 比 90.67% (68/75)] ($\chi^2 = 4.754, P = 0.029$), 观察组临床疗效优于对照组 ($Z = 2.408, P = 0.016$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 DAS28 评分、晨僵时间和

休息痛比较 两组治疗后 6 周、治疗后 12 周 DAS28 评分、晨僵时间和休息痛均较治疗前呈下降趋势,且治疗组下降速度更快,两组在组间、时点间、组间·时点间交互作用比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 两组 RA 患者治疗后 6 周和 12 周临床

疗效比较 (例)

组别	例数	治疗后 6 周			治疗后 12 周		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效
对照组	75	36	23	16	39	29	7
观察组	75	38	28	9	52	22	1

RA:类风湿关节炎;对照组:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特治疗;观察组:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特联合超短波治疗

表 2 两组 RA 患者治疗前后 DAS28 评分、晨僵时间、休息痛评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DAS28 评分(分)			晨僵时间(min)			休息痛(分)		
		治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周
对照组	75	8.2 ± 1.7	5.6 ± 1.2	3.6 ± 1.3	118 ± 20	73 ± 16	62 ± 11	7.2 ± 1.1	4.4 ± 1.1	3.2 ± 1.9
观察组	75	8.3 ± 2.1	5.1 ± 2.1	2.2 ± 1.5	119 ± 21	68 ± 14	51 ± 15	7.2 ± 1.2	4.0 ± 1.9	2.9 ± 1.8
组间		$F = 12.351 \quad P = 0.003$			$F = 16.249 \quad P < 0.001$			$F = 14.243 \quad P < 0.001$		
时点间		$F = 11.589 \quad P = 0.004$			$F = 14.226 \quad P < 0.001$			$F = 12.579 \quad P < 0.001$		
组间·时点间		$F = 12.021 \quad P = 0.003$			$F = 15.246 \quad P < 0.001$			$F = 113.157 \quad P < 0.001$		

RA:类风湿关节炎;DAS28:28个关节的疾病活动度评分;对照组:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特治疗;观察组:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特联合超短波治疗

2.3 两组患者治疗前后血 ESR、RF、CRP 和抗 CCP 抗体比较 两组治疗后 6 周、治疗 12 周 ESR、RF、CRP 和抗 CCP 抗体水平均较治疗前呈下降趋势,且观察组下降速度更快,两组在组间、时点间、组间·时点间交互作用比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨 论

RA 以关节症状为主,造成关节软骨、骨和关节囊的破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,主要表现为对称性、多发性关节炎^[13]。在临床治疗中,药物的诸多不良反应,使部分患者被迫中断治疗,其昂贵的价格也增加了患者经济负担。在继续应用传统的缓解病情抗风湿药基础上,探索研究 RA 更有效的治疗方案,寻求高效低毒,经济实惠的治疗方法具有重大临床意义。物理治疗 RA 常用的方法有红外线、蜡疗、超短波、He-Ne 激光等,价格低廉,使用方便,患者无痛苦,无不良反应,目前越来越引起临床

表 3 两组 RA 患者治疗前后血 ESR、RF、CRP 和

抗 CCP 抗体检测比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESR(mm/l h)			RF(kU/L)		
		治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周
对照组	75	79 ± 10	36 ± 8	29 ± 7	61 ± 8	36 ± 7	28 ± 6
观察组	75	80 ± 10	31 ± 9	27 ± 9	60 ± 8	32 ± 7	24 ± 7
组间		$F = 16.809 \quad P < 0.001$			$F = 15.221 \quad P < 0.001$		
时点间		$F = 13.953 \quad P < 0.001$			$F = 14.127 \quad P < 0.001$		
组间·时点间		$F = 14.671 \quad P < 0.001$			$F = 14.537 \quad P < 0.001$		
组别	例数	CRP(mg/L)			抗 CCP 抗体(kU/L)		
		治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 12 周
对照组	75	58 ± 6	35 ± 7	30 ± 7	61 ± 8	36 ± 7	28 ± 6
观察组	75	59 ± 7	31 ± 7	26 ± 6	60 ± 8	32 ± 7	24 ± 7
组间		$F = 17.831 \quad P < 0.001$			$F = 14.956 \quad P < 0.001$		
时点间		$F = 13.911 \quad P < 0.001$			$F = 11.728 \quad P < 0.002$		
组间·时点间		$F = 15.286 \quad P < 0.001$			$F = 13.125 \quad P < 0.001$		

RA:类风湿关节炎;ESR:红细胞沉降率;RF:类风湿因子;CRP:C 反应蛋白;抗 CCP 抗体:抗环瓜氨酸肽抗体;对照组:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特治疗;观察组:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白、来氟米特联合超短波治疗

关注。

本研究结果显示,在常规治疗基础上,应用超短波治疗,临床疗效显著,且患者关节功能改善明显,血 ESR、RF、CRP、抗 CCP 抗体水平显著下降。rhTNFR:Fc 为 TNF- α 拮抗剂,能促进可溶性膜型 TNF 受体结合,阻断其与细胞表面 TNF 受体相结合,抑制 TNF- α 介导的无菌性炎症反应^[14]。来氟米特是一种免疫调节剂,具有抗增殖活性,阻断二氢乳清酸脱氢酶的活性,减少活化淋巴细胞嘧啶的合成,抑制淋巴细胞增生,以减轻骨破坏^[15]。超短波疗法主要采用超短波高频电能、通过高频电场可以振动、摩擦,产生热效应,促进机体关节血液循环,改善血管通透性和关节新陈代谢而发挥作用^[16]。张晓玉^[17]应用来氟米特联合甲氨蝶呤治疗 RA,结果显示,观察组治疗 12 周后显效率显著上升,关节压痛数及 ESR、CRP 水平显著下降,证实来氟米特联合甲氨蝶呤治疗 RA 的疗效优于单纯应用甲氨蝶呤。刘新荣^[18]应用超短波加运动疗法治疗膝关节骨性关节炎,结果显示,治疗后观察组膝关节功能评分和总有效率均明显优于对照组。认为超短波运动康复疗法能够有效改善膝关节骨性关节炎运动功能,本研究结果与以上研究结果相似。超短波主要作用机制^[19-20]:治疗初期关节红肿痛,予以超短波无热量治疗,可改善患部血供,使吞噬细胞数量增多,抗体、补体、凝集素、调理素增多,从而消散水肿,利于炎性产物排除,使无菌性炎症得到控制。待患者关节红肿消退后,予以超短波微热量治疗,改善关节血液循环,促进炎性代谢物质及致痛物质的排除,消炎、止痛,促进关节损伤组织修复。超短波透入组织产热深,热分布均匀,可扩张局部毛细血管,具有解痉、消炎、镇痛等功能。而且物理疗法使用便捷,在各级医院均可推广应用。

综上所述,应用 rhTNFR:Fc、来氟米特联合超短波治疗 RA 患者,临床疗效显著,并能显著改善关节功能。本研究尚需进一步对 RA 患者的远期疗效进行观察,以期减少生物制剂、免疫抑制剂用量,从而减轻患者经济负担。

参考文献

- [1] Umićević Mirkov M, Janss L, Vermeulen SH, et al. Estimation of heritability of different outcomes for genetic studies of TNF α response in patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(12):2183-2187.
- [2] 周静,宁乔怡,王莹,等.苗药五藤膏外敷联合红外线治疗膝骨关节炎临床观察[J].风湿病与关节炎,2016,5(1):5-7.
- [3] 符维广,李浩鹏.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的临床效果[J].中国医药导报,2017,14(6):112-114.
- [4] 李雪梅,刘萍.超短波结合中药活络酒涂擦治疗中老年双膝骨关节炎的效果观察[J].内蒙古中医药,2016,35(10):73-74.
- [5] 张震,吴迪,赵世春,等.综合康复治疗膝关节骨性关节炎的临床分析[J].航空航天医学杂志,2016,27(7):820-821.
- [6] 董宪传,方振伟,关雪峰雷,等.火灸联合超短波治疗膝关节骨关节炎临床疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(10):8-10.
- [7] 杨爱明.改良温针法联合照射治疗膝骨性关节炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(7):159-162.
- [8] 高登文.甲氨蝶呤联合小剂量来氟米特、雷公藤多甙片治疗类风湿性关节炎的疗效及安全性[J].泰山医学院学报,2017,38(5):524-525.
- [9] 刘小军,冯艳广,王俊丽,等.重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎 15 例[J].风湿病与关节炎,2013,2(8):33-35.
- [10] 王艳.超短波结合电针及中药外洗治疗退行性膝关节炎疗效观察[J].中医临床研究,2017,9(9):75-77.
- [11] Hadi MA, Raghavendra Rao NG, Srinivasa Rao A. Formulation and evaluation of ileo-colonic targeted matrix-mini-tablets of Naproxen for chronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(1):64-73.
- [12] 袁伟翔,李妍.蜡疗联合自拟中药封包治疗风寒湿痹肩关节周围炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2017,31(5):73-76.
- [13] 张磊.益赛普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的作用机制[J].中国老年学杂志,2014,34(12):3338-3339.
- [14] 陈丽斌,苏小玲,陈少英,等.甲氨蝶呤联合来氟米特治疗类风湿性关节炎的疗效分析[J].中国现代药物应用,2017,11(6):97-99.
- [15] 王京旭,李连菊,李晓丽,等.艾拉莫德联合重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(11):2221-2225.
- [16] 李荣平,谷晓晶,陈琥,等.依托考昔与注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对患者强直性脊柱炎的疗效与安全性评价[J].抗感染药学,2017,14(3):640-643.
- [17] 张晓玉.来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效观察[J].中国现代医生,2015,53(2):85-87.
- [18] 刘新荣.超短波加运动疗法治疗膝关节骨性关节炎[J].临床医学,2016,36(7):55-56.
- [19] 杜小芳.超短波、石蜡疗法联合关节松动术治疗肩周炎的疗效观察[J].中国社区医师,2016,32(10):152-153.
- [20] 梁剑凌,陈妙玲,宁江辉,等.超激光疼痛治疗仪对变形性关节炎患者活动能力、生活质量心境状态的影响研究[J].河北医药,2017,39(3):428-430.

收稿日期:2018-04-16 修回日期:2018-09-21 编辑:相丹峰