注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎的效果及安全性研究

周雪梅[1]，卢祥云[1]，梁宏达[1]，王晓庆[2*]
（1. 青岛大学附属医院风湿免疫科，山东青岛 266000；2. 高密市人民医院风湿免疫科，山东潍坊 261599）

摘要：目的 评价并比较注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白（recombinant human tumor necrosis factor receptor Ⅱ-immunoglobulin G-Fc fusion protein for injection，rhTNFR-Fc）联合甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）与单用MTX治疗活动性类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的效果与安全性。**方法** 选取2021年7月1日至2022年7月1日于高密市人民医院风湿免疫科就诊的活动性RA患者72例，根据就诊顺序编号，按随机数字表法分为联合组和单药组，每组36例。两组均予MTX口服，联合组加用安佰诺，均治疗24周。比较治疗前后关节症状、炎症指标、疗效及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，两组C反应蛋白（2.50 mg/L *vs* 6.35 mg/L）、红细胞沉降率（20.50 mm/h *vs* 27.50 mm/h）水平下降，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。两组美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）疗效评价标准20（88.89% *vs* 66.67%）、ACR50（75.00% *vs* 50.00%）及ACR70应答率（63.89% *vs* 38.89%）、28个关节疾病活动度评分（2.32分 *vs* 2.74分）差异具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** rhTNFR-Fc联合MTX可降低RA患者的炎症指标，效果较佳且不会增加不良反应发生率，具有较高的安全性与临床应用价值，值得进一步推广。

关键词：注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白；甲氨蝶呤；类风湿关节炎；疗效；安全性
中图分类号：R593.22 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）03-0258-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.010

Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor receptor Ⅱ-immunoglobulin G-Fc fusion protein for injection combined with methotrexate for injection in the treatment of active rheumatoid arthritis

ZHOU Xuemei[1], LU Xiangyun[1], LIANG Hongda[1], WANG Xiaoqing[2*]
(*1. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Gaomi People's Hospital, Weifang 261599, Shandong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate and compare efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor receptor Ⅱ-immunoglobulin G-Fc fusion protein for injection (rhTNFR-Fc) combined with methotrexate (MTX) and MTX alone in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA). ***Methods*** A total of 72 patients with active RA who visited department of rheumatology and immunology, Gaomi people's hospital from July 1, 2021 to July 1, 2022 were selected and divided into combination group and control group according to the order of treatment and random number table method, with 36 cases in each group. Both groups were given MTX orally and the combination group was given rhTNFR-Fc, all patients were treated for 24 weeks. Joint symptoms, inflammatory indicators, efficacy and adverse reactions were compared before and after treatment. ***Results*** After treatment, the levels of C-reactive protein (2.50 mg/L *vs* 6.35 mg/L) and erythrocyte sedimentation rate (20.50 mm/h *vs* 27.50 mm/h) decreased in the two groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in response rates of American College of Rheumatology (ACR) 20 (88.89% *vs* 66.67%),

收稿日期：2022-09-28；**修回日期：**2023-01-12
作者简介：周雪梅，在读研究生，研究方向：风湿免疫相关疾病。
通信作者：王晓庆，主治医师，研究方向：风湿免疫相关疾病。
基金项目：潍坊市科技发展计划项目（2019YX106）

ACR50（75.00% *vs* 50.00%） and ACR70（63.89% *vs* 38.89%） and disease activity score 28（2.32 scores *vs* 2.74 scores）（$P<0.05$）. ***Conclusion*** RhTNFR-Fc combined with MTX can reduce inflammatory indexes in RA patients with better effect and does not increase the incidence of adverse reactions. It has high safety and clinical application value, and is worthy of further promotion.

Key words: recombinant human tumor necrosis factor receptor Ⅱ-immunoglobulin G-Fc fusion protein for injection; methotrexate; rheumatoid arthritis; curative effect; security

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种自身免疫性疾病，女性患病率高于男性，男女比例约为 1 ∶ 4[1]。RA 病理为关节滑膜的炎症和血管炎，主要累及骨与关节[2]。RA 患者主要症状为关节肿痛，部分患者最终可出现关节畸形，严重影响生活质量，同时给社会和个人带来负担[3]。

甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）是美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）推荐的治疗 RA 的一线药物，但目前单用 MTX 效果有限，联合用药十分必要[3]。注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白（recombinant human tumor necrosis factor receptor Ⅱ -immunoglobulin G-Fc fusion protein for injection，rhTNFR-Fc）可竞争性与血中肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）结合，以调控炎症反应，属于新型生物制剂。目前，rhTNFR-Fc 主要用于治疗中、重度活动性 RA、18 岁及以上成人中、重度斑块状银屑病、活动性强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）等，效果均较佳。本研究评价并比较 rhTNFR-Fc 联合 MTX 与单用 MTX 治疗活动性 RA 的疗效与安全性，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2021 年 7 月 1 日至 2022 年 7 月 1 号于高密市人民医院风湿免疫科就诊的活动性 RA 患者 72 例，按随机数字表法分为联合组和单药组，每组 36 例。所有患者知情同意本研究。本研究经本院伦理委员会批准（00047 号 2021-06）。

因本研究主要疗效指标为 28 个关节疾病活动度评分（disease activity score 28，DAS28），且为独立样本对比研究，可参考计量资料样本量计算公式：$n = 2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \times \delta^2/d^2$，其中 Z_α 代表 α 水平相应标准正态差，$\alpha = 0.05$，选择 1.96 的值，Z_β 代表 β 水平相应标准正态差，$\beta = 0.20$，选择 0.842 的值，δ 代表预估标准差，d 代表预估均数之差，计算 $n \approx 30$。考虑临床样本删失问题，则每组应多增加 10% ～ 20%，此处选择 20%，则 $n = 36$，两组样本量共 72。

纳入标准：①符合 1987 年 ACR RA 分类标准，或 2010 年 ACR RA 分类标准[3]，晨僵时间≥ 30 min，关节肿胀≥ 3 个，关节压痛≥ 5 个，红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）≥ 28 mm/h。②年龄≥ 18 周岁。排除标准：①心功能、肝肾功能异常。②感染、血液系统疾病、肿瘤患者。③对 MTX 和 rhTNFR-Fc 等本研究药物过敏者。④妊娠、哺乳期或备孕者。⑤存在心理疾病或精神类疾病，不能配合者。

1.2 方法

两组均予 MTX 片（2.5 mg/ 片，036200401，上海上药信宜药厂有限公司）口服，一周 1 次，每次 10 mg；联合组加用 rhTNFR-Fc（25 mg/ 支，20210716，浙江海正药业）皮下注射，一周 2 次，每次 25 mg，或一周 1 次，每次 50 mg。两组均治疗 24 周。

1.3 观察指标

主要观察指标：DAS28：由压痛关节数、肿胀关节数和 ESR 计算得出，DAS28 = （0.56×sqrt 压痛关节数 + 0.28×sqrt 肿胀关节数 + 0.7×ln ESR）×1.08[4]。28 个关节包括双手近端指间关节 10 个、掌指关节 10 个、腕关节 2 个、肘关节 2 个、肩关节 2 个、膝关节 2 个。

次要观察指标：①采用ACR疗效评价标准进行评价[3]，ACR20、ACR50、ACR70的定义是：患者晨僵、触痛及肿胀关节有20%、50%、70%改善，及下列5项中至少有3项有20%、50%、70%改善：a. 患者对痛疼的自我评价［视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）］；b. 患者对目前疾病总体情况的自我评价（VAS）；c. 医生对患者疾病总体状况的评分（VAS）；d. 健康状况问卷；e. 急性期反应物。②关节症状情况：关节压痛、肿胀个数、晨僵时间等。③炎性指标变化：C反应蛋白（C reactive protein，CRP）、ESR。④类风湿因子（rheumatoid factor，RF）。记录和比较两组治疗期间不良反应。

1.4 统计学方法

使用SPSS26.0进行数据分析，非正态分布的资料使用中位数四分位数间距进行描述，使用非参数检验，组间U检验，组内符号秩检验，进行差异性分析。对于计数资料，使用n(%)进行描述，使用χ^2（包括连续性校正法）进行分析。以$P<0.05$为差异具有统计学意义，本次检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 一般资料

联合组：男8例，女28例，年龄50～70岁，平均（53.89±14.19）岁。单药组：男10例，女26例，年龄50～70岁，平均（56.44±8.84）岁。两组一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	病程/年
联合组（n=36）	8（22.22）/28（77.78）	53.89±14.19	9.78±4.81
单药组（n=36）	10（27.78）/26（72.22）	56.44±8.84	9.11±3.93
χ^2/t值	0.077	0.915	0.647
P值	0.781	0.363	0.520

2.2 关节症状比较

治疗前，两组关节压痛个数、关节肿胀个数、晨僵时间差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组关节压痛数、关节肿胀数及晨僵时间较治疗前均降低，且联合组关节压痛数、关节肿胀数及晨僵时间均低于单药组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.3 炎症情况比较

治疗前，两组CRP、ESR、RF差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组CRP、ESR水平较前

表2 两组治疗前后关节压痛数、关节肿胀数及晨僵时间比较

Table 2 Comparison of the number of joint tenderness, joint swelling and morning stiffness before and after treatment between the two groups

关节症状	组别	治疗前	治疗后	Z值	P值
关节压痛数	联合组（n=36）	5.00（5.00，6.00）	0.00（0.00，1.00）	−5.385	0.001
	单药组（n=36）	6.00（5.00，6.00）	1.00（0.00，1.00）	−5.271	0.001
Z值		−1.210	−2.063		
P值		0.226	0.039		
关节肿胀数	联合组（n=36）	4.00（3.25，5.00）	0.00（0.00，1.00）	−5.349	0.001
	单药组（n=36）	4.00（3.00，4.00）	1.00（0.00，1.00）	−5.292	0.001
Z值		−1.017	−2.313		
P值		0.309	0.021		
晨僵时间	联合组（n=36）	60.00（50.00，60.00）	10.00（0.25，20.00）	−5.247	0.001
	单药组（n=36）	60.00（60.00，60.00）	20.00（10.00，28.75）	−5.154	0.001
Z值		−0.850	−2.782		
P值		0.395	0.005		

均明显下降，且联合组低于单药组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），两组 RF 水平较前明显下降，组间差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.4 疗效比较

治疗前，两组 DAS28 评分差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 DAS28 评分明显下降，且联合组低于单药组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），联合组 ACR20、ACR50、ACR70 应答率高于单药组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4、5。

表 4 两组治疗前后 DAS28 评分对比（单位：分）

Table 4 Comparison of DAS28 scores before and after treatment between the two groups (unit: score)

组别	治疗前	治疗后	*Z*值	*P*值
联合组（*n*=36）	4.81（4.70，5.03）	2.32（2.02，2.83）	−5.232	0.001
单药组（*n*=36）	4.79（4.67，4.98）	2.74（2.26，3.35）	−5.232	0.001
*Z*值	−0.220	−2.405		
*P*值	0.826	0.016		

2.5 不良反应比较

联合组发生肝功能损伤 4 例（11.11%），消化道症状 5 例（13.89%），呼吸道症状 2 例（5.56%），皮疹瘙痒 1 例（2.78%）；单药组发生肝功能损伤 5 例（13.89%），消化道症状 4 例（11.11%），呼吸道症状 2 例（5.56%），口腔溃疡 2 例（5.56%），皮疹瘙痒 1 例（2.78%）。两组不良反应发生率差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.514$，$P > 0.05$）。

表 5 两组临床疗效对比（单位：%）

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups (unit: %)

组别	ACR20	ACR50	ACR70
联合组（*n*=36）	32（88.89）	27（75.00）	23（63.89）
单药组（*n*=36）	24（66.67）	18（50.00）	14（38.89）
χ^2值	5.143	4.800	4.503
*P*值	0.023	0.028	0.034

3 讨论

RA 是一种原因不明的自身免疫性疾病，主要表现为滑膜、关节软骨和骨的慢性炎症[1]。早期临床表现以关节肿胀、疼痛为主，RA 已成为致畸重要疾病之一。因此，控制 RA 进展，降低关节畸形发生率，对提高患者生活质量至关重要。其中，RA 处于疾病活动期时，关节炎症进展对关节损伤及疾病进程影响较大，故寻找合适的 RA 治疗方案对改善预后十分重要[5]。

目前，传统改善病情抗风湿药中 MTX 对 RA 疗效颇佳[6]。MTX 是二氢叶酸还原酶抑制剂，可抑制二氢叶酸还原酶，从而阻止细胞 DNA 生成，具有较强的抗炎、抗免疫作用[7]。临床上多以 MTX 联合非

表 3 两组治疗前后 ESR、CRP 及 RF 水平对比

Table 3 Comparison of ESR, CRP and RF levels before and after treatment between the two groups

炎症情况	组别	治疗前	治疗后	*Z*值	*P*值
ESR/mm·h^{-1}	联合组（*n*=36）	69.50（58.25，76.75）	20.50（12.00，26.75）	−5.232	0.001
	单药组（*n*=36）	65.50（56.25，81.50）	27.50（17.25，37.50）	−5.232	0.001
*Z*值		−0.056	−2.103		
*P*值		0.955	0.035		
CRP/mg·L^{-1}	联合组（*n*=36）	50.00（20.00，64.50）	2.50（0.50，5.45）	−5.232	0.001
	单药组（*n*=36）	39.50（20.25，61.25）	6.35（3.25，10.00）	−5.232	0.001
*Z*值		−0.733	−3.488		
*P*值		0.464	0.001		
RF/U·ml^{-1}	联合组（*n*=36）	175.00（150.00，325.75）	60.50（43.50，100.00）	−5.232	0.001
	单药组（*n*=36）	150.00（119.25，320.00）	57.50（47.75，95.00）	−5.232	0.001
*Z*值		−1.612	−0.305		
*P*值		0.107	0.761		

甾体抗炎药治疗活动期RA，但治疗期间部分患者病情反复，炎症指标很难达标，甚至发生对MTX不耐受，因此单用MTX疗效往往受限。

目前，TNF-α被认为是RA发病的关键致病因子，与全身慢性炎症关系密切[8]。rhTNFR-Fc是一种TNF-α受体拮抗剂，能够通过靶向对抗TNF活性，抑制自身炎症进展，成为近年来治疗RA的一种革命性药物。临床还将rhTNFR-Fc用于中、重度斑块状银屑病、活动性AS等疾病的治疗[9]。MTX及rhTNFR-Fc可在TNF引起炎症导致的RA活动过程中起到协同抗炎作用[10]。

本研究结果显示，联合组应用rhTNFR-Fc和MTX治疗24周后，关节肿胀数、压痛数及晨僵时间低于单用MTX的单药组，提示联合用药对改善临床症状具有重要意义；联合组ESR、CRP水平显著低于单药组，提示联合用药对改善炎症指标效果更佳；联合组DAS28评分显著低于单药组，同时ACR20、ACR50及ACR70应答率均显著高于单药组，提示联合用药疗效显著高于单用MTX的疗效。然而，两组RF水平在治疗后差异无统计学意义，提示联合用药和单用MTX对抑制RF生成效果相当。同时，观察期间两组不良反应发生率差异无统计学意义，故联合用药整体对活动期RA疗效显著，且不增加不良反应发生率。多项研究显示，rhTNFR-Fc联用MTX治疗RA可加快关节症状改善，减轻机体炎性反应，改善VAS评分，优化ACR20、50、70指标，临床疗效优于传统治疗，并能减轻放射学改变，值得临床推广，与本研究结果一致[11—13]。

4 结论

综上所述，rhTNFR-Fc联用MTX治疗RA效果明显，对减少关节肿胀及压痛个数、降低ESR、CRP水平具有重要意义，且不增加不良反应发生率，安全性较高，具有较高临床应用价值。

参考文献：

[1] 杨丽，刘荣华，黄四碧，等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房，2021, 32(17): 2154-2159.

[2] Huang J, Fu X, Chen X, *et al*. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 686155.

[3] Ye H, Su Y, Li R, *et al*. Comparison of three classification criteria of rheumatoid arthritis in an inception early arthritis cohort[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(10): 2397-2401.

[4] Singh JA. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2022, 48(3): 679-689.

[5] van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 174-187.

[6] Jiang X, Zeng J, Chen F, *et al*. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10652-10660.

[7] 孙晓顺，敖先伟，张艳芳，等. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者的临床疗效及可能机制[J]. 医学临床研究，2019, 36(4): 725-727.

[8] 温淑云. 安佰诺缓解类风湿关节炎疼痛的作用及机制研究[D]. 济南：山东大学，2017.

[9] Lata M, Hettinghouse AS, Liu CJ. Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis[J]. Ann NY Acad Sci, 2019, 1442(1): 5-16.

[10] Huang K, Chu N, Ding Y, *et al*. Comparative pharmacokinetics, safety, and immunogenicity study of the prefilled syringe and lyophilized formulation of a recombinant human tumor necrosis factor-α receptor Ⅱ: IgG Fc fusion protein in healthy chinese male subjects[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11(9): 1116-1123.

[11] 余素君，纳世丽，康丽. 注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效果研究[J]. 药物评价研究，2019, 42(5): 940-943.

[12] 李其战，杨小兰. 注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎的效果[J]. 中国医药科学，2022, 12(16): 73-76.

[13] 刘昌莲，华莎，李晓明，等. 注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床效果[J]. 临床医学研究与实践，2020, 5(11): 24-26.

（编辑：虞 瑛）