

- [11] 王晶晶,戴永红,王爱保,等. 肾炎康复片联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J]. 中国临床研究,2014,27(2):168-169.
- [12] Smeets B,Stucker F,Wetzels J,et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular[J]. Am J pathol,2014,184(12):3239-3248.
- [13] Gallon L,Leventhal J,Skaro A,et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation [J]. N Engl Med,2012,366(17):1648-1649.
- [14] Huang J,Liu G,Zhang YM,et al. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney int,2013,84(2):366-372.
- [15] 刘志明,杨莉. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及相关评估方程在糖尿病肾病患者中的适用性评价[J]. 中国临床研究,2014,27(12):1451-1454.

收稿日期:2015-09-30 修回日期:2015-10-13 编辑:王宇

· 临床研究 ·

## 人 II 型肿瘤坏死因子受体与抗体融合蛋白 治疗类风湿性膝关节炎疗效

赵进军, 欧阳晴晴, 王然, 樊丹冰, 陈晓芳, 杨敏

广州南方医院风湿免疫科, 广东 广州 510515

**摘要:** **目的** 探讨关节腔内注射重组人 II 型肿瘤坏死因子受体与抗体融合蛋白(益赛普)治疗类风湿性膝关节炎的疗效,为临床诊治提供参考。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2015 年 3 月就诊的 40 例类风湿关节炎合并膝关节肿胀积液患者,按照患者自愿原则分为观察组与对照组,各 20 例。对照组使用复方倍他米松 7 mg 单次注射治疗;观察组在对照组基础上对目标膝关节腔内注射 25 mg 益赛普,单次注射治疗。对比两组的改良特种外科医院膝关节评分(HSS)、膝关节视觉模拟疼痛(VAS)评分、膝屈曲范围、膝关节周径、滑膜厚度、不良反应。**结果** 观察组与对照组改良 HSS 评分、VAS 评分治疗后均较治疗前显著改善( $P$  均  $< 0.05$ ),且观察组两种评分值及其改善率均明显优于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。两组膝周径、膝屈曲范围、滑膜厚度治疗后较治疗前均显著改善( $P$  均  $< 0.05$ );治疗后组间膝周径、膝屈曲范围改善率比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );而滑膜厚度改善率 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 观察组 [7.25% (5.64%, 8.94%)] 明显高于对照组 [3.54% (1.97%, 4.24%)],  $P < 0.05$ 。观察组不良反应发生率为 35.00%,与对照组(30.00%)对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 累及膝关节的类风湿关节炎患者用益赛普进行关节腔内单次注射治疗有较好的临床效果。

**关键词:** 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 类风湿关节炎; 膝关节; 关节腔内注射; 改良特种外科医院膝关节评分; 视觉模拟疼痛评分; 膝周径; 膝屈曲范围; 滑膜厚度

**中图分类号:** R 593.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0062-03

类风湿关节炎是典型的风湿性疾病,患者容易出现外周炎性关节炎,重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(rhTNFR:FC,益赛普)通过抗肿瘤坏死因子治疗类风湿关节炎的临床效果已经得到公认,本文旨在探讨 rhTNFR:FC 治疗类风湿性膝关节炎的疗效,为临床诊治提供参考。现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 1 月至 2015 年 3 月就诊的 40 例类风湿关节炎患者,按照患者自愿原则分

为观察组与对照组,各 20 例。观察组:男性 9 例,女性 11 例;年龄 24~66(51.92±4.48)岁。对照组:男性 8 例,女性 12 例;年龄 22~68(51.34±4.75)岁。本研究经过医院伦理委员会批准实施,所有患者均完成治疗,无退出病例。纳入标准:(1)依从性好;(2)病程  $< 3$  年;(3)符合 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)的类风湿关节炎分类标准或 1987 年 ACR 的 RA 分类标准<sup>[1-2]</sup>;(4)膝关节无变形;(5)治疗前 6 周内未接受过肿瘤坏死因子相关治疗;(6)治疗前 8 周内未接受关节置换、滑膜切除术等手术;(7)无结核病或结核病史。排除标准:(1)孕妇;(2)急慢性感染患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)严重肝、肾功能不全,或有心、肺疾病

表 1 两组改良 HSS 评分、VAS 评分比较 (n = 20)

组别	时间	改良 HSS 评分	VAS 评分
观察组	治疗前( $\bar{x} \pm s$ )	65.49 ± 7.50	6.43 ± 1.04
	治疗后 4 周( $\bar{x} \pm s$ )	87.56 ± 8.13 <sup>*#</sup>	2.52 ± 1.55 <sup>*#</sup>
	改善率[%, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	23.12(15.48, 39.86) <sup>#</sup>	60.46(49.53, 67.15) <sup>#</sup>
对照组	治疗前( $\bar{x} \pm s$ )	66.16 ± 7.38	6.68 ± 1.46
	治疗后 4 周( $\bar{x} \pm s$ )	73.46 ± 7.79 <sup>*</sup>	3.82 ± 1.21 <sup>*</sup>
	改善率[%, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	10.66(6.12, 17.77)	49.65(42.27, 59.78)

注:与治疗前比较, \*P < 0.05; 与对照组比较, #P < 0.05。

表 2 两组膝周径、膝屈曲范围、滑膜厚度比较 (n = 20)

组别	时间	膝周径(cm)	膝屈曲范围(°)	滑膜厚度(mm)
观察组	治疗前( $\bar{x} \pm s$ )	36.68 ± 4.11	128.65 ± 12.37	6.26 ± 1.33
	治疗后 4 周( $\bar{x} \pm s$ )	36.04 ± 3.96 <sup>*</sup>	136.03 ± 14.57 <sup>*</sup>	5.88 ± 1.28 <sup>*</sup>
	改善率[%, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.91(0.65, 1.23)	5.64(4.67, 7.12)	7.25(5.64, 8.94) <sup>#</sup>
对照组	治疗前( $\bar{x} \pm s$ )	37.56 ± 5.04	129.73 ± 11.57	6.21 ± 1.33
	治疗后 4 周( $\bar{x} \pm s$ )	36.97 ± 4.67 <sup>*</sup>	137.21 ± 13.37 <sup>*</sup>	5.99 ± 1.28 <sup>*</sup>
	改善率[%, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.86(0.66, 0.92)	5.33(4.55, 6.95)	3.54(1.97, 4.24)

注:与治疗前比较, \*P < 0.05; 与对照组比较, #P < 0.05。

表 3 两组患者不良反应比较 (例)

组别	例数	皮疹	感染	腹泻	转氨酶升高	发生率(%)
观察组	20	2	1	2	2	35.00
对照组	20	1	1	2	2	30.00

患者。

1.2 治疗方法 注射治疗药物前所有患者实施穿刺抽除滑膜液, 对照组使用复方倍他米松 7 mg 单次注射治疗; 观察组在对照组基础上对目标膝关节腔内注射 25 mg rhTNFR: Fc, 单次注射治疗。

1.3 观察指标 治疗前及治疗 4 周后分别对比患者的下列指标进行疗效判断。(1) 改良特种外科医院膝关节评分(HSS)包括活动范围、主观疼痛、客观肿胀、行走能力等, 满分 100 分(膝关节功能正常无痛)<sup>[3-4]</sup>; (2) 膝关节视觉模拟疼痛评分(VAS)<sup>[5-6]</sup>; (3) 膝屈曲范围、膝周径(下肢伸展后髌骨下缘膝周径与髌骨上缘膝周径平均值)、滑膜厚度(灰阶超声下髌上囊滑膜最厚处厚度); (4) 不良反应。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 21.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用配对 *t* 检验和成组 *t* 检验; 偏态资料以中位数(第 25 百分位数, 第 75 百分位数) [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以频数和% 表示, 采用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组患者性别、年龄、治疗前改良 HSS 评分、VAS 评分和膝周径、膝屈曲范围、滑膜厚度等比较, 差异均无统计学意义(P 均 >

0.05), 均衡性良好。见表 1、2。

2.2 两组改良 HSS 评分、VAS 评分比较 两组两种评分治疗后均较治疗前明显改善: 改良 HSS 评分治疗后升高(P 均 < 0.05), VAS 评分治疗后下降(P 均 < 0.05); 且观察组两种评分值及其改善率均优于对照组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.3 两组膝关节相关指标比较 两组膝周径、膝屈曲范围、滑膜厚度治疗后较治疗前均显著改善: 膝周径、滑膜厚度减小(P 均 < 0.05), 膝屈曲范围增大(P 均 < 0.05)。治疗后组间膝周径、膝屈曲范围改善率差异无统计学意义(P 均 > 0.05); 观察组滑膜厚度改善率 7.25% (5.64%, 8.94%), 明显高于对照组 [3.54% (1.97%, 4.24%), P < 0.05]。见表 2。

2.4 两组不良反应比较 观察组不良反应发生率为 35.00%, 与对照组 (30.00%) 对比, 差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 3。

## 3 讨论

类风湿关节炎多发于 35 ~ 60 岁人群<sup>[7-8]</sup>, 并随着年龄增长发病率上升, 是典型的慢性全身性免疫性疾病, 常累及患者多个器官, 以炎症为主要临床表现。目前对于其发病机制尚无明确结论, 但多认为细胞因子改变是发病机制之一<sup>[9-10]</sup>。针对类风湿关节炎多使用生物制剂治疗, rhTNFR 是典型用药。

本研究结果提示, 两组患者治疗后 HSS 评分及 VAS 评分均有明显改善, 而观察组患者改善更加明显。rhTNFR: Fc 是 DNA 重组技术的产物, 人 II 型肿瘤坏死因子属于可溶体, 有效阻断 TNF- $\alpha$  与细胞表面受体的相互作用<sup>[11-13]</sup>。本文使用关节腔单次注射

的方式治疗,利于 rhTNFR:Fc 与滑膜组织、滑液内 TNF- $\alpha$  结合,降低炎症反应,改善患者膝关节疼痛感,结果可见观察组 VAS 评分下降更明显,同时通过抑制膝关节炎性反应,患者 HSS 评分均有显著改善,表明患者整体膝关节功能有明显改善,而不仅仅是膝关节肿胀程度改善。本文结果提示,两组患者膝周径、膝屈曲范围改善率无明显差异,提示 rhTNFR:Fc 对改善膝周径、膝屈曲范围无明显作用,可能与使用方式有关,有文献指出多次注射治疗对膝周径改善临床效果较好<sup>[1,9]</sup>,该种治疗方式可在后续研究中继续观察。观察组患者滑膜厚度改善率明显优于对照组,类风湿关节炎典型病理特点为滑膜炎<sup>[14-15]</sup>,患者炎性细胞浸润以及滑膜血管增生较为严重,对关节软骨侵蚀严重,导致骨破坏,主要表现为滑膜乳头样增生以及溃疡,类风湿关节炎患者滑膜病变十分顽固,因此单用复方倍他米松治疗临床效果较差,观察组在对照组基础上联合 rhTNFR:Fc 单次注射治疗反应较为敏感,直接与滑膜接触加强治疗效果。膝关节滑膜厚度是反映膝关节炎症程度的重要指标,容易量化,本文使用超声检测的方法客观评价厚度以对比炎症严重程度,较为可靠。本研究结果观察组不良反应与对照组对比差异无统计学意义,提示两组患者安全性相近。

综上所述,应用 rhTNFR:Fc 单次注射治疗类风湿性关节炎有较好临床效果。作者认为该方法对新发疾病患者临床效果较好,对长期病程患者效果一般,对关节炎晚期、严重关节破坏等患者,应积极实施关节置换术等治疗手段。

## 参考文献

- [1] 裴翔,郑丽华. 中药联合注射用人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白治疗老年类风湿关节炎的临床疗效分析[J]. 中国老年学杂志,2011,31(17):3411-3414.
- [2] Addo-Yobo E, Anh DD, El-Sayed HF, et al. Outpatient treatment of children with severe pneumonia with oral amoxicillin in four countries; the MASS study[J]. Trop Med Int Health,2011,16(8):1127-1129.
- [3] 马华,张红,邓小虎. 关节腔注射重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合复方倍他米松治疗类风湿关节炎膝关节炎的临床观察[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(2):65-67.
- [4] VanNess PH, Peduzzi PN, Quagliarello VJ. Efficacy and effectiveness as aspects of cluster randomized trials with nursing home residents: methodological insights from a pneumonia prevention trial[J]. Contemp Clin Trials,2012,33(6):1124-1131.
- [5] 苏敏,宋书林,张慧芳,等. 类风湿关节炎患者关节腔注射曲安奈德联合甲氨蝶呤治疗前后滑膜超声表现的变化[J]. 临床内科杂志,2012,29(11):760-762.
- [6] Danesh D, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: a randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone[J]. J Res Med Sci,2012,17(10):911-917.
- [7] 毋静,曲源,梁婉怡,等. 关节腔注射甲氨蝶呤和曲安奈德治疗类风湿关节炎的疗效评价[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(3):183-184.
- [8] Gacci M, Saleh O, Cai T, et al. Quality of life in women undergoing urinary diversion for bladder cancer: results of a multicenter study among long-term disease-free survivors[J]. Health Quality Life Outcomes,2013,11(1):43.
- [9] 焦娟,姜泉. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白膝关节腔内注射治疗类风湿关节炎临床观察[J]. 中国基层医药,2015,22(1):80-82.
- [10] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders[J]. Fertil Steril,2011,96(2):344-348.
- [11] 姚朝琼. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿性关节炎的疗效分析[J]. 实用临床医学杂志,2013,17(16):12-14.
- [12] 冯艳广,刘小军,魏琴. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中国临床研究,2013,26(10):1048-1049.
- [13] Caesarean scar pregnancy: comparative efficacy and safety of treatment by uterine artery chemoembolization and systemic methotrexate injection[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2012,161(1):75-79.
- [14] 周文煜,陈文莉,黄小妹,等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对类风湿关节炎患者血清 IgM-IgG-和 IgA-类风湿因子的影响[J]. 中华风湿病学杂志,2012,16(4):267-270.
- [15] Pregowski J, Kepka C, Kalinczuk L, et al. Comparison of intravascular ultrasound, quantitative coronary angiography, and dual-source 64-slice computed tomography in the preprocedural assessment of significant saphenous vein graft lesions[J]. Am J Cardiol,2011,107(10):1453-1459.

收稿日期:2015-07-30 修回日期:2015-08-20 编辑:周永彬