

注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对强直性脊柱炎继发骨破坏及 OPG/RANKL 系统影响的相关性研究

戴森华

(萍乡市人民医院风湿免疫科,江西 萍乡 337000)

摘要:目的 探讨注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(rh TNFR:Fc)对强直性脊柱炎(AS)继发骨质破坏及 OPG/RANKL 系统的影响。方法 纳入门诊及住院确诊为 AS 病人 60 例,按数字表法随机均分为两组,治疗组:rh TNFR:Fc + 甲氨蝶呤 + 柳氮磺吡啶;对照组:甲氨蝶呤 + 柳氮磺吡啶,疗程为 24 周,酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组病人的骨钙素(OC)、C 端肽(CTX)及细胞核因子 κ B 受体活化子配基(RANKL)、骨保护素(OPG),比较两组上述指标的差异。AS 病人骨盆片评分采用 Bath AS 放射学评分标准评估,选取治疗前与治疗 24 周后两个时间点,并进行安全性评估。结果 治疗后两组病人 OC 均较治疗前表达升高,且治疗组表达要明显高于对照组($P < 0.05$),治疗后两组病人 CTX 均较治疗前表达下降($P < 0.05$),且治疗组表达要低于对照组($P < 0.05$);治疗后两组病人 OPG 均较治疗前表达有所提高($P < 0.05$),且治疗组表达要高于对照组($P < 0.05$),治疗后两组病人 RANKL 均较治疗前表达有下降($P < 0.05$),且治疗组表达要低于对照组($P < 0.05$);两组均未发现严重的不良反应。结论 rh TNFR:Fc 治疗 AS 继发骨破坏可有效的降低骨代谢,促进骨形成,且不良反应少,疗效更佳。

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;柳氮磺吡啶;强直性脊柱炎;骨破坏

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.08.043

rh TNFR:Fc-related study of ankylosing spondylitis secondary to bone destruction and OPG/RANKL system effects

DAI Senhua

(Department of Li Rheumatism Lead, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337000, China)

Abstract: Objective To discuss the effect of rh TNFR:Fc ankylosing spondylitis secondary to bone destruction and OPG/RANKL system. **Methods** In our hospital outpatient and inpatient treatment, diagnosis of ankylosing spondylitis (ankylosing spondylitis, AS) 60 patients were randomly divided into two groups of 30 patients (treatment group) group a: rh TNFR:Fc + methotrexate + sulfasalazine;

基金项目:萍乡市卫生局项目(2014NS026)

- [5] 潘瑞,杨春芳,潘家华. 过敏性紫癜伴肺出血 1 例报道[J]. 安徽医药,2015,19(3):526.
- [6] STEFANELLO B, DEPAULA EV, ANDRADE OF, et al. Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single center retrospective evaluation[J]. J Clin Apher, 2014,29(6):311-315.
- [7] 储昭乐. 儿童过敏性紫癜性肾炎相关危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报,2013,38(10):1301-1302,1305.
- [8] 张海涛,袁丽萍,彭启迪,等. 酸敏感离子通道在紫癜性肾炎肾组织中的表达及其对肾损伤的影响[J]. 安徽医药,2016,20(4):715-718.
- [9] 胡海玉,鹿玲. 过敏性紫癜患儿复发与反复的危险因素分析[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(21):1663-1665.
- [10] 吴海丽,李贤斌. 气雾型布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效及对肺功能和血清炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(5):467-469,473.
- [11] 赵力芳,贾鲲鹏. 孟鲁司特钠联合匹多莫德片治疗小儿过敏性紫癜的临床效果[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(1):133-134,140.
- [12] 赵素香. 孟鲁司特钠治疗小儿过敏性紫癜疗效观察[J]. 儿科药理学杂志,2013,19(1):25-27.
- [13] POTERUCHA TJ, WETTER DA, GRANDE JP, et al. A retrospective comparison of skin and renal direct immunofluorescence findings in patients with glomerulonephritis in adult Henoch-Schönlein purpura[J]. J Cutan Pathol, 2014,41(7):582-587.
- [14] 陈忠秀,李嘉文,赵扬,等. 益生菌的应用现状和发展前景[J]. 中国微生物生态学杂志,2016,28(4):493-497.
- [15] 中华预防医学会微生物生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临床应用专家共识(2016版)[J]. 中国实用内科杂志,2016,9(10):193-206.
- [16] 罗文,许华,陈晓晴,等. 过敏性紫癜患儿肠道菌群的变化[J]. 临床儿科杂志,2014,32(10):907-911.

(收稿日期:2017-02-23,修回日期:2017-03-04)

(control group) group II: methotrexate + sulfasalazine, treatment for 24 weeks, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) determination of the two groups of patients with bone metabolism markers osteocalcin (OC), C-telopeptide (CTX) and receptor activator of nuclear factor- κ B promoter ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), and compare the two groups. AS patients with pelvic score sheet using the Bath AS Radiology score evaluation before selecting treatment and 24 weeks after two time points and safety assessments. **Results** After treatment, the expression of CTX decreased in both groups ($P < 0.05$). The expression of CTX in treatment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). The expression of OPG in the two groups after treatment was higher than that in the control group ($P < 0.05$) and the expression in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The expression of RANKL in both groups was lower than that in the control group ($P < 0.05$) and the expression of RANKL in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After 24 weeks, the pelvic score of the two groups was lower than that before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The adverse effects of the two groups were analyzed. The results showed that there was no significant difference between the two groups side effect. **Conclusion** rh TNFR:Fc treatment of ankylosing spondylitis secondary to bone destruction can effectively reduce bone metabolism and promote bone formation, which with fewer side effects and fewer adverse reactions is most effective.

Key words: rh TNFR:Fc; Methotrexate; Sulfasalazine; Ankylosing spondylitis; Bone destruction

强直性脊柱炎(AS)是以脊柱炎、肌腱端炎、骶髂关节炎为主要临床特征的一类疾病,属慢性炎症性血清阴性脊柱关节病,病变可累及椎间关节、髋关节、骶髂关节等^[1]。AS以骨质改变为主要病理特征,既有炎症相关的骨吸收表现,又有特征性慢性炎症部位的新骨形成^[2],疾病发生的初期可出现不同程度的骨质破坏,增加了骨质疏松(OP)及骨折的风险,若得不到及时治疗,晚期还会导致关节畸形,关节功能障碍,因此该疾病已成为我国重要的公共卫生问题^[3-5],尽早阻止AS继发骨破坏,保护关节功能至关重要。本研究旨在通过与传统治疗方案的对比,观察注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(rh TNFR:Fc)对骨代谢、RANKL/OPG系统、影像学的影响,以了解该病的最佳治疗方案,探索治疗方法的安全性、有效性,并尽可能阻止继发骨破坏的可能,为AS的临床治疗提供安全有效的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2012年7月—2014年7月萍乡市人民医院门诊及住院就诊确诊为AS病人60例,按数字表法随机均分为两组,每组30例,治疗组男19例,女11例,年龄(22.25 ± 5.23)岁,病程(3.14 ± 1.27)年;对照组男20例,女10例,年龄(22.25 ± 10.23)岁,病程(3.28 ± 1.05)年;两组病人的一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。本研究经萍乡市人民医院医学伦理委员会批准,病人均签署知情同意书。

1.2 诊断、纳入标准 参照临床诊疗指南——骨科分册^[6]进行制定。纳入标准:年龄18~30岁,病人入组时均处于疾病活动期,且Bath AS疾病活动性指数(BASDAI) ≥ 4 方可入组。

1.3 排除标准 先前用过包括 rh TNFR:Fc 在内的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 拮抗剂;结核、恶性肿瘤、严重感染、其他风湿性疾病及重要脏器衰竭;脊柱关节强直或骶髂关节、髋关节强直;1个月内使用过糖皮质激素或2周内糖皮质激素每日用量 > 10 mg。

1.4 研究方法

1.4.1 治疗方案 治疗组采用 rh TNFR:Fc + 甲氨蝶呤 + 柳氮磺吡啶治疗方案,给予甲氨蝶呤每周 7.5 ~ 15 mg, rh TNFR:Fc 皮下注射每周 50 mg, 柳氮磺吡啶 $1.5 \sim 2.0$ g $\cdot$ d⁻¹, 疗程 24 周。对照组采用甲氨蝶呤 + 柳氮磺吡啶治疗方案,给予柳氮磺吡啶 $1.5 \sim 2.0$ g $\cdot$ d⁻¹, 甲氨蝶呤每周 7.5 ~ 15 mg, 疗程 24 周。

1.4.2 随访 所有病人随访 24 周,即治疗 24 周后,以治疗 24 周后的结果评判。

1.4.3 观察指标 (1) 骨钙素(OC)、C 端肽(CTX)及细胞核因子 κ B 受体活化子配基(RANKL)、骨保护素(OPG)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,按试剂盒说明书进行。(2) 影像学进展评价:对 AS 病人治疗前及治疗 24 周后的骨盆片评分,采用 Bath AS 放射学评分标准(BASRI)评定。(3) 安全性观察:治疗 4、8、16、24 周检查血常规、肝肾功能等实验室指标,并记录不良事件的发生,以了解用药的安全性。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 的统计软件对本研究数据分析。对两组间的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间基线计量资料采用独立样本 t 检验计算分析。计数资料采用 χ^2 检验,同时给予组内前后的数据比较,采用配对 t 检验进行分析;两组间样本在治疗后以方差分析。以 $P < 0.05$ 代表组间比较的差异有统计学意义。

表1 两组骨代谢标志物比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OC		CTX	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	17.55 $\pm$ 1.68	20.28 $\pm$ 0.71 ^b	0.63 $\pm$ 0.21	0.35 $\pm$ 0.04 ^b
治疗组	30	17.53 $\pm$ 1.58	23.14 $\pm$ 0.54 ^{ab}	0.54 $\pm$ 0.26	0.19 $\pm$ 0.05 ^{ab}

注:与对照组同期相比,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 两组对 OPG/RANKL 水平影响比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPG		RANKL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	574.63 $\pm$ 158.41	592.65 $\pm$ 102.35 ^b	6.65 $\pm$ 2.03	5.54 $\pm$ 1.63 ^b
治疗组	30	572.54 $\pm$ 189.36	678.69 $\pm$ 86.25 ^{ab}	6.36 $\pm$ 2.22	3.31 $\pm$ 1.55 ^{ab}

注:与对照组同期相比,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组骨代谢标志物比较 治疗后两组病人 OC 均较治疗前表达上升($P < 0.05$),且治疗组表达要高于对照组($P < 0.05$),治疗后两组病人 CTX 均较治疗前表达下降,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组表达要低于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组对 OPG/RANKL 水平影响比较 治疗后两组病人 OPG 均较治疗前表达上升,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组表达要高于对照组($P < 0.05$),治疗后两组病人 RANKL 均较治疗前表达下降,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组表达要低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组 BASRI 评分比较 治疗24周后两组病人的 BASRI 评分均较治疗前降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组 BASRI 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	1.9 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 0.7
治疗组	30	1.8 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 0.4

2.4 不良反应 对两组的不良事件等安全性情况进行分析,结果显示,两组均未发现严重的不良反应,其中治疗组有10例病人出现不良反应,包括注射部位局部反应3例、头痛1例、眩晕1例、上呼吸道感染2例、血象升高1例、转氨酶升高1例、胃肠道不适1例;对照组有8例病人出现了不良反应,包括白细胞减少1例、血小板减少1例、皮肤红斑1例、恶心呕吐2例、头痛1例、眩晕1例、过敏1例,两组病人均未做任何特殊处理,停药后症状消失。

3 讨论

AS一方面表现与炎症导致的骨吸收相关,另一方面又有病变部位新骨形成,该病发病的早期容易出现骨质丢失及骨质破坏的现象,尤其是年轻病人容易发生非创伤性的骨质疏松,增加了发生骨折的风险。若得不到及时有效治疗,疾病发展到晚期还可能造成病人的关节功能障碍,导致关节畸形,影响病人的生活质量^[7-9]。

近年来研究发现在 AS 骨破坏过程中,OPG/RANKL 系统发挥着至关重要的作用,AS 骨破坏的发病是导致畸形、关节功能受限的重要因素^[11]。OPG/RANKL 系统是使成骨细胞和(或)骨髓间质细胞与破骨细胞相偶联,在破骨细胞分化、活化过程中发挥重要作用的信号传导通路。与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合后,促进破骨细胞的分化及骨吸收活性。早年对 AS 的治疗以药物治疗为主,采取抗风湿类药物、非甾体抗炎药等,另外一些物理治疗及积极的护理干预对疾病的控制具有重要的帮助,可在一定程度上缓解病人的临床症状,但是对于疾病的进展及骨质的破坏方面尚未有明确的证据^[12]。AS 分泌表达 OPG 与 RANKL 竞争性结合,阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合。近年来研究以 TNF- α 为治疗靶点的 rh TNFR:Fc 治疗方法是 AS 的一种全新策略,其安全性高,但对于能否阻止 AS 的骨破坏,国内外尚无充分的证据,本研究通过采用与传统 AS 治疗方案对比的方法,在常规治疗的基础上加用 rh TNFR:Fc,通过对 AS 病人的治疗前后的影像学、骨代谢情况、血清 OPG/RANKL 系统的表达等方面的影响,为临床治疗 AS 提供一种新的安全有效方法。

rh TNFR:Fc 目前已推广用于治疗 AS。TNF- α 和免疫细胞表面的 TNF- α 受体结合,可诱发炎症的

发生,促进炎症因子的表达。而天然存在的 TNF- α 受体有 P55 和 P75 两种,可溶性受体和 TNF- α 结合后,都有跨膜和可溶性两种形式,但是两种形式都不会产生信号传递作用,而是在免疫细胞表面形成跨膜受体竞争,从一定程度上限制了跨膜转运,因此它是 TNF 的强抑制剂^[13]。它的亲和力比天然的可溶性受体高,rh TNFR:Fc 是用 DNA 重组技术的可溶性 TNF 受体,因为天然的是单体,二聚体亲和力更高,rh TNFR:Fc 是二聚体。因此可竞争性地结合 TNF- α ,抑制 TNF- α 活性,阻断炎症等免疫细胞的信号传递,从而控制和调节了炎症反应,发挥对 AS 的治疗作用^[14]。

已有研究表明,TNF- α 拮抗剂已在 AS 治疗的临床中使用,可有效控制病人疾病的发展,改善病人的临床症状,提高了病人的活动度及生活质量,疗效肯定。该药物被认为应该在治疗活动性 AS 起始阶段使用,可有效阻止关节骨质的破坏,提高了治疗质量^[15]。但是由于骨质破坏涉及的因素很多,本身机制复杂,因此在治疗效果的观察上不能仅仅局限在炎症因子方面,还需要更进一步探讨是否对 OPG/RANKL 系统产生作用,能否有效的阻止继发症状的发生及疾病的进程,将有待于进一步研究探讨。

本研究通过观察骨代谢标志物的变化及影像学进展,研究 rh TNFR:Fc 对 AS 病人继发骨破坏的影响,了解 rh TNFR:Fc 对影响 AS 病人 OPG/RANKL 系统的表达,研究 AS 病人继发骨破坏的发病机制,并探求治疗效果及安全性,通过 rh TNFR:Fc 治疗可促进成骨的表达,有利于病人骨组织工程修复,且未发现任何严重的不良反应,但是还需要进行大规模多中心扩大样本量的随机对照试验,以更好的探讨药物治疗疗效及安全性,为 AS 继发骨破坏提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] GLADMAN DD, TOM BD, MEASE PJ, et al. Informing Response Criteria for Psoriatic Arthritis (PsA). II: Further Considerations and a Proposal—The PsA Joint Activity Index[J]. The Journal of Rheumatology, 2010, 37(12): 2559-2565.
- [2] 邓拥军. 80 例类风湿关节炎患者血清骨代谢指标分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(12): 14-15.
- [3] HEILAND GR, APPEL H, PODDUBNY D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(4): 572-574.
- [4] ANANDARAJAH AP, EL-TAHA M, PENG C, et al. Association between focal erosions and generalised bone loss in psoriatic arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(7): 1345-1347.
- [5] MARUOTTI N, GRANO M, COLUCCI S, et al. Osteoclastogenesis and arthritis[J]. Clin Exp Med, 2011, 11(3): 137-145.
- [6] WU ZX, GONG FT, LIU L, et al. A comparative study on screw loosening in osteoporotic lumbar spine fusion between expandable and conventional pedicle screws[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 132(4): 471-476.
- [7] CHEN M, CHEN R, XIONG J, et al. Evaluation of different moxibustion doses for lumbar disc herniation: multicentre randomised controlled trial of heat-sensitive moxibustion therapy[J]. Acupunct Med, 2012, 30(4): 266-272.
- [8] MAEJIMA H, TANIGUCHI T, WATARAI A, et al. Analysis of clinical, radiological and laboratory variables in psoriatic arthritis with 25 Japanese patients[J]. J Dermatol, 2010, 37(7): 647-656.
- [9] MOMSEN AM, RASMUSSEN JO, NIELSEN CV, et al. Multidisciplinary team care in rehabilitation: an overview of reviews[J]. J Rehabil Med, 2012, 44(11): 901-912.
- [10] COOPER C, COLE ZA, HOLROYD CR, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(6): 1277-1288.
- [11] WANG YT, YANG XJ, YAN B, et al. Clinical application of three-dimensional printing in the personalized treatment of complex spinal disorders[J]. Chinese Journal of Traumatology, 2016, 19(1): 31-34.
- [12] GLADMAN DD, MEASE PJ, CHOY EH, et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3): R113.
- [13] KORKOSZ M, GASOWSKI J, LESZCZYŃSKI P, et al. Effect of tumour necrosis factor- α inhibitor on serum level of dickkopf-1 protein and bone morphogenetic protein-7 in ankylosing spondylitis patients with high disease activity[J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(1): 43-48.
- [14] KWON SR, LIM MJ, SUH CH, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(8): 2523-2527.
- [15] KORKOSZ M, GASOWSKI J, LESZCZYŃSKI P, et al. High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14: 99.

(收稿日期:2016-09-30, 修回日期:2016-11-03)