

类风湿关节炎生物制剂及其先进疗法的研究进展

张钰莹

(中国药科大学 300222)

摘要:类风湿关节炎(英文: Rheumatoid arthritis, 简称 RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病。全身小关节处易发生该病变,例如手部、足部、腕部等,极易导致患者残疾^[1]。目前临床上尚无对类风湿关节炎的特效治疗,其治疗均旨在控制病情,不能达到治愈效果。其中类风湿性关节炎的药物治疗主要分为三线治疗,非甾体类药物主要用于与第一线的治疗,第二线为慢作用缓解病情药,最后一线主要为激素。但这三线药物治疗仅针对症状轻发展快的病人,且至少达到缓解病情的作用,对于难治性的类风湿关节炎效果不明显^[2]。然而随着生物技术的不断发展和进步,近年来,逐渐有多种生物制剂应用类风湿性关节炎的治疗,其均具有良好的特异性和靶向性,带来了难治性的类风湿关节炎患者新的希望。本文就类风湿生物制剂的作用机制及其先进疗法的研究进展作一综述。

关键词:类风湿关节炎;生物制剂;先进疗法

类风湿关节炎是一种慢性的以炎性滑膜炎为主的全身免疫性疾病。其病变具有对称性,且易反复发作。年龄在20~45岁之前的人群易患类风湿关节炎,女性患者多见于男性患者。类风湿关节炎发作时关节常出现持续性的肿胀和压痛,以及1小时以上持续性的晨僵,病情不断恶化到晚期会出现关节不同程度的畸形,具有很高的致残性。然而传统的三类治疗类风湿性关节炎的药物仅能缓解症状,该对骨的侵蚀和破坏并没有停止。近年来,研究者们深入探究RA的发病机制得出,多种炎性细胞以及其分泌的炎性因子在类风湿关节炎的发病机制中起到非常重要的作用,随着生物技术的不断发展,使得越来越多的针对这些炎性细胞和炎性介质的生物制剂被应用于RA的临床治疗上。本文主要针对治疗类风湿关节炎的生物制剂和先进疗法的作用机制以及研究进展来作综述,为以后类风湿关节炎治疗方法的深入探究提供思路。

1. 抗炎性细胞因子的生物制剂

1.1 抗肿瘤坏死因子的生物制剂: 肿瘤坏死因子- α 是一种促炎性因子,主要由巨噬细胞分泌,参与调节免疫反应以及炎症反应和损伤反应,肌肉骨骼发生炎症反应时TNF- α 水平升高,且在炎症性骨骼疾病的局部骨破坏中起主导作用。目前全球有5种TNF- α 抑制剂上市,主要用于重度类风湿性关节炎的治疗。TNF- α 抑制剂通过特异性拮抗TNF- α ,有效地抑制肿瘤因子功能,从而有效地控制关节炎症状,同时也有防止关节骨破坏,从而达到有效控制病情发展的治疗目的。常用的TNF- α 抑制剂有:依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗等。

1.2 抗白介素-6受体拮抗剂: 白介素-6是一种多种细胞产生的抗炎药物,它能够通过增加血管内皮生长因子的表达来促进炎症相关细胞的分化,并与白介素-1一起诱导产生MMPs,从而增加骨吸收,并促进WBC氧化应激。这种药物可以有效地抑制类风湿关节炎的发展,从而改善患者的病情。现应用与临床的抗白介素-6受体拮抗剂的生物制剂有两种。托珠单抗具有特殊的整合白介素-6受体的功能,可以阻断其传递信号;而Sarilumab则具有高亲和力,可以阻止IL-6与其受体联系成为复合物,进而阻断发炎信息,进而发挥抗炎作用。

2. 靶向免疫细胞的生物制剂

2.1 抗T细胞特异性的生物制剂: 在类风湿关节炎发病机制中,T细胞担任着非常重要的角色,T淋巴细胞在类风湿关节炎的要体免疫和细胞免疫应答中起到中枢作用,又因为完全活化T淋巴细胞离不开共刺激途径,因此就上述而论抑制T淋巴细胞的功能就相当于抑制了RA的炎症反应,控制住了病情。其中CTLA-4是免疫应答起始阶段活化T细胞的重要共同活化因子,它并不持续表达,只是在活化T细胞后出现,是B7的受体^[3]。根据上述研究结果,细胞毒T淋巴细胞抗原-4抗体可以通过竞争性地阻止B7的功能,阻断其与CD28的融合,可以有效地控制T细菌的活动,减少发炎反

应。细胞毒T淋巴细胞抗原-4抗体类药物包括: Abatacept(是首个被批准的选择性刺激调节剂)。科学研究表明, Abatacept可以用来治愈甲氨蝶呤疗法失效的RA病人,以及已经采用TNF- α 控制剂疗法但由于疾病而无法继续治疗的病人。上述发现激发了科学家们对靶向T蛋白质依赖性效应器和调控途径的深入研究,未来RA的临床治疗将重点放在建立免疫同源性上,以期获得更有效的治疗结果。

2.2 抗B细胞特异性的生物制剂:

RA病人的滑膜中可以监测到大批B细菌和浆细胞,而且他们还会产生抗瓜氨酸、氨甲酰化和乙酰化基因的IgG和IgA抗体,这些都表明B细菌在RA发生机理中发挥着主要功能。贝利木单抗是一类抗B淋巴细胞激活因子抗体,它能够与可溶性人BLyS相互作用,从而控制其生命活动。RA病人血清和滑液中BLyS浓度增高,这与类风湿因子浓度增高相关,而BLyS的作用机制对B细菌的生存至关重要,它可以阻止自身免疫性B细菌克隆的凋亡,但是,目前尚未有II期临床试验证实贝利木单抗对RA病人具有显著的疗效^[4]。

3. RA的先进疗法

伴随RA病理生理学的不断深入,基因组疗法已成为一种有效的方法。学者们利用传统和全基因组技术,对RA相关性的遗传性组织结构开展了深入的研究,发现大约一百个基因座与RA的发病机制及其发展趋势关联,当中大部分与免疫反应或调节基因产物关联。治疗RA的方法已经取得了长足的进展,当中靶向基因治疗尤为重要。例如,通过在哺乳动物模式上检测聚合siRNA/巯基乙二醇壳聚糖纳米颗粒和Notch1纳米粒子,我们发现它们能够有效地抑制TNF- α 基因的表达,这证明了基因疗法是可行的。

4. 小结

随着生物制剂和先进疗法的问世,RA的医疗有了新的期望,尤其是一些传统药物医疗功效较差的病人,可以从中获得更多的医疗选择性。尽管使用生物制剂可能会产生一些副作用,但总体来说,它们仍然是安全可靠的。但长期的临床疗效及安全性尚有待进一步研究。

参考文献:

- [1]卢添宝,张志智.生物制剂在类风湿关节炎治疗中的研究进展[J].2009, 25(18): 2818-2820
- [2]吴孟超, 吴在德, 吴肇汉, 等.外科学[M].9版.北京:人民卫生出版社, 2018
- [3]赵靖,潘祝平.类风湿关节炎生物制剂及其先进疗法的研究进展[J].中国生物制品学杂志.2020,(12)
- [4]武瑜,王雪梅,张建国.生物制剂靶向治疗类风湿关节炎的研究进展[J].医学综述.2015,21(9):1540-1543