

新型生物和靶向制剂治疗难治性类风湿关节炎的研究进展

耿魁魁*, 史天陆, 沈爱宗, 张圣雨[#](中国科学技术大学附属第一医院药剂科, 合肥 230001)

中图分类号 R593.22;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2807-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.22



摘要 目的:了解新型生物和靶向制剂治疗难治性类风湿关节炎(RRA)的临床研究进展,为临床合理使用该类药物提供参考。方法:对可用于治疗RRA的生物和靶向制剂的作用机制、临床疗效和安全性等方面的研究进展进行综述。结果与结论:可用于治疗RRA的生物制剂包括肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)、白细胞介素(IL)受体拮抗剂、B细胞耗竭剂及T细胞靶向药物等,靶向制剂包括Janus激酶(JAK)抑制剂等。TNFi(如阿达木单抗、英夫利西单抗等)主要通过阻断一些信号通路的转导而阻止炎症细胞聚集,是较早应用于改善RRA症状的生物类抗风湿药物,现有临床证据较为充分、应用较为广泛。IL受体拮抗剂(如托珠单抗、西鲁库单抗等)主要通过抑制外周血和关节液中IL-1、IL-6等的高表达来发挥作用,已被广泛用于治疗RRA。B细胞耗竭剂中,利妥昔单抗和贝利尤单抗在我国治疗RRA尚属超适应证用药,临床使用需持谨慎态度。T细胞靶向药物阿巴西普是目前唯一一个可用于治疗RRA的选择性T细胞共刺激调节剂,但其上市时间短,国内临床数据较少。对于TNFi反应不足的RRA患者可选择使用JAK抑制剂,如托法替布、巴瑞替尼等。由于每种药物具有不同的病理生理靶点,其临床效果和安全性也各不相同,随着更多临床有效性和安全性数据的公布,越来越多不同作用靶点的生物和靶向制剂将获批用于RRA的临床治疗,可为控制患者临床症状、阻止炎症恶化、改善其生活质量发挥重要作用。

关键词 难治性类风湿关节炎;新型生物制剂;靶向制剂;肿瘤坏死因子抑制剂;白细胞介素受体拮抗剂;B细胞耗竭剂;T细胞靶向药物;Janus激酶抑制剂;研究进展

类风湿关节炎(RA)可发生于任何年龄段,是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病。RA的基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失,同时可并发肺部疾病、心血管疾病、恶性肿瘤和抑郁症等^[1]。随着医学技术的进步和发展,临床治疗RA的药物种类日益增多,但在实际应用中受药物副作用等因素的影响,临床往往无法取得满意疗效,其中接受1种或2种抗风湿药物[如甲氨蝶呤(MTX)]治疗半年后病情仍无变化,或因合并结核、感染、多脏器功能衰竭、间质性肺炎等而无法耐受药物治疗的被称作难治性类风湿关节炎(RRA)^[2]。据统计,该类患者约占RA患者总数的6%^[3]。RRA治疗难度大,患者出现骨质侵蚀、关节畸形的概率较高,需引起临床的高度重视^[4]。近年来,新型生物和靶向制剂越来越多地被用于RRA的临床治疗,并取得较好的效果,与传统的抗风湿药物相比,其可显著延缓患者的疾病进展^[5]。《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》指出,对于经传统改善病情的抗风湿药物(DMARDs)治疗未达标的RA患者,建议使用1种传统DMARDs联合1种生物制剂,或1种传统DMARDs联合1种靶向DMARDs进行治疗^[1]。目前,应用于临床的新型生物制剂较多,包括肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)、

白细胞介素(IL)受体拮抗剂、B细胞耗竭剂及T细胞靶向药物等,靶向DMARDs主要指Janus激酶(JAK)抑制剂,其分别属于不同的药物类别,具有不同的病理生理靶点及作用机制。本研究综述了上述多种新型生物和靶向制剂用于RRA的治疗进展,以期为临床合理使用该类药物提供参考。

1 TNFi

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种促进关节炎的促炎蛋白,具有多种细胞效应。TNF- α 由活化的单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞产生,通过TNF受体1和2发挥促炎作用。TNF- α 及其受体的相互作用可以激活关键信号通路,如核因子 κ B(NF- κ B)通路、核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)信号通路、细胞外信号调节激酶信号通路以及促凋亡信号转导通路等,TNFi可通过阻断上述信号通路的信号转导而阻止炎症细胞聚集,从而快速缓解RRA患者症状^[6]。目前,用于RRA治疗的TNFi主要包括单抗和受体融合蛋白两大类,前者主要有阿达木单抗、英夫利西单抗和戈利木单抗等,后者则主要包括依那西普及其生物类似物。

1.1 阿达木单抗

阿达木单抗可以与TNF- α 特异性结合,通过阻断TNF- α 与细胞表面TNF受体的相互作用而抑制其生物学功能^[6-7]。钱瑾^[6]考察了阿达木单抗联合雷公藤多苷对MTX治疗反应不佳的活动性RA患者的效果及安全性,结果发现,阿达木单抗联合雷公藤多苷可明显下调患者C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)和红细胞沉降

* 副主任医师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:gengkui@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:1477479795@qq.com

率(ESR)水平,有效改善患者关节疼痛、肿胀的症状,缩短其晨僵时间,同时具有较高的安全性。杨喜梅等^[7]基于国外4项有关阿达木单抗治疗RRA的随机对照试验数据开展的一项Meta分析的结果显示,阿达木单抗和安慰剂在美国风湿病学会(ACR)标准评定病情缓解20%、50%、70%(分别记为ACR20、ACR50、ACR70)应答率以及触痛关节数、肿胀关节数、患者对疼痛的评估、患者对疾病活动性的综合评价、患者对活动能力的评价和医师对疾病活动性的综合评价等方面的差异均有统计学意义($P < 0.05$),而在严重的不良反应、难治的不良反应和严重感染等方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 英夫利西单抗

英夫利西单抗是一种人-鼠嵌合单克隆抗体,能与可溶形式和跨膜形式的TNF- α 以高亲和力结合,抑制TNF- α 与受体结合,从而使TNF- α 失去生物活性^[8-9]。2010年,ACR/欧洲风湿病联盟建议,经MTX等治疗无效的RA患者可使用英夫利西单抗^[8]。方云等^[9]对比了84例分别使用他克莫司和英夫利西单抗治疗的RRA患者的临床效果,结果显示,使用英夫利西单抗治疗后患者的晨僵时间、肿胀关节数、压痛关节数、28个关节疾病活动度(DAS28)评分、ESR等指标均显著短于/少于/低于他克莫司组,总缓解率显著高于他克莫司组($P < 0.05$)。在比利时开展的一项长达10年的有关英夫利西单抗治疗RRA的队列研究结果显示,成功接受英夫利西单抗治疗10年的RRA患者的DAS28评分、疼痛评分、医师视觉模拟量表和健康评估问卷的结果均较其他队列研究更低,21.7%的患者在10年的随访期内采用了英夫利西单抗维持治疗,可见英夫利西单抗有利于RRA患者病情的长期控制^[10]。

1.3 戈利木单抗

戈利木单抗是首个采用转基因小鼠制备的全人源的针对TNF的免疫球蛋白G(IgG)单克隆抗体,已在全球多个国家和地区上市,可用于各类RA患者,包括经MTX以及其他TNFi治疗失败的RA患者^[11]。潘璐等^[12]观察了戈利木单抗联合来氟米特用于经MTX治疗效果不佳RRA患者的疗效,结果显示,较单用来氟米特治疗的患者,戈利木单抗联合来氟米特能有效缓解患者晨僵、关节肿胀/压痛等临床症状,可降低其ESR、CRP、RF和血清相关炎症因子水平,提高治疗效果,且不增加不良反应发生率,安全性较好。韩国的一项研究运用贝叶斯法比较了各生物制剂用于经MTX治疗效果不佳的RRA患者的疗效,结果显示,相比于接受阿达木单抗、依那西普、英夫利西单抗联合传统DMARDs治疗的患者,接受戈利木单抗联合MTX治疗的患者的疗效更佳,其DAS28缓解率更高^[13]。Shimizu等^[14]研究表明,731例对一线生物制剂治疗反应不足的RA患者应用戈利木单抗

治疗24周后,其临床体征和症状均较治疗前显著改善,用CRP计算的DAS28(DAS28-CRP)评分和用ESR计算的DAS28(DAS28-ESR)评分均较治疗前显著下降($P < 0.05$)。可见,无论是对MTX还是生物制剂反应不足的RRA患者,戈利木单抗都是有效的。

1.4 依那西普

依那西普是细胞表面TNF受体的竞争性抑制剂,可以抑制TNF的生物活性,从而阻断TNF介导的炎症反应;依那西普可能还参与调控由TNF诱导或调节的其他下游分子(如细胞因子、黏附分子或蛋白酶)控制的生物反应,从而发挥治疗作用^[15-16]。梁柳琴等^[15]对比了依那西普(治疗组)和MTX(对照组)治疗RRA的效果和安全性,结果表明,治疗12周后,治疗组患者的ACR20应答率显著高于对照组,DAS28评分显著低于对照组($P < 0.05$),且治疗组最常见的不良反应主要是注射部位反应和上呼吸道感染,表明依那西普的安全性较好,是一种安全有效的RA治疗药物,适用于对MTX等传统DMARDs疗效不佳的RRA患者。Chen等^[16]的一项Meta分析结果显示,依那西普治疗RRA的疗效显著优于安慰剂或MTX,且高剂量(每次25mg,每周2次)的效果更佳。

TNFi是较早应用于改善RRA症状的生物制剂类抗风湿药物,现有临床证据较为充分,应用较为广泛。目前,阿达木单抗、英夫利西单抗、戈利木单抗、依那西普等TNFi均已在我国上市销售,并已被纳入基本医疗保险药品目录^[17],在发挥治疗作用的同时也减轻了患者的经济负担。

2 IL受体拮抗剂

IL是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,在细胞相互作用、免疫调节、造血以及炎症过程中起着重要的调节作用。研究表明,RA患者外周血和关节液中高表达的IL-1、IL-6参与了RA发病早期进行性炎症的发生和晚期骨破坏的形成,因此阻断IL-1、IL-6的生物作用可有效抑制关节炎症^[18-19]。

2.1 IL-1受体拮抗剂

IL-1是一种具有免疫和促炎作用的细胞因子,可通过激活破骨细胞、刺激基质金属蛋白酶(MMPs)的生成来阻止软骨恢复,加速关节破坏^[20]。阿那白滞素是IL-1受体拮抗剂的非糖基化重组形式,与天然的人IL-1 β 受体拮抗剂的结构相比,其在N-末端多了1个蛋氨酸,可通过与IL-1受体结合而降低IL-1 α 和IL-1 β 的活性,其不良作用包括胃肠道反应、过敏反应以及上呼吸道感染^[6]。在一项为期2年的阿那白滞素治疗重度RA的临床观察中,经阿那白滞素治疗后,16例先前经TNFi治疗无效的患者有效率达81.2%,且未见严重的不良反应发生,表明阿那白滞素用于TNFi治疗无效患者的疗效和安全性均较好^[21]。

2.2 IL-6受体拮抗剂

IL-6是RA炎症反应的一个关键递质,RA患者的血清和滑膜室组织可见IL-6水平升高,局部IL-6的高表达能刺激白细胞在关节处聚集,从而促进破骨细胞的成熟和活化,抑制软骨细胞增殖,刺激滑膜增生,最终导致关节损伤^[22-26]。目前已用于临床的IL-6受体拮抗剂有已上市的托珠单抗和处于临床试验3期的西鲁库单抗。

2.2.1 托珠单抗 托珠单抗为重组人源化抗IL-6受体单克隆抗体,可通过特异性地与可溶性形式和跨膜形式的IL-6受体结合来阻断信号转导,从而抑制IL-6活性。张敏等^[22]观察了18例RRA患者应用托珠单抗的治疗效果,结果显示,患者在第4、8、12周时的炎症相关指标ESR、CRP水平及DAS28评分均显著低于基线水平($P < 0.05$),仅有少数患者出现一过性的不良反应,表明托珠单抗在RRA患者中具有较好的疗效和安全性。徐辉等^[23]观察了69例接受托珠单抗静脉注射治疗的门诊RRA患者,发现治疗12周后患者的ESR和CRP水平、肿胀关节数、压痛关节数、休息痛、晨僵时间均较治疗前有不同程度的改善($P < 0.05$),且未出现严重的不良反应。还有一些研究也证实,托珠单抗治疗RRA具有起效快、疗效持久的优点^[24-25]。但韩国的一项回顾性队列研究发现,与TNFi相比,接受托珠单抗治疗的RA患者发生皮肤、皮下组织严重感染的风险更高,提示皮肤感染的高危患者应慎用托珠单抗^[26]。

2.2.2 西鲁库单抗 西鲁库单抗是一种以高亲和力直接结合IL-6的人单克隆抗体,在RRA的临床治疗中显示出了较好的效果。一项有关西鲁库单抗治疗RRA的3期临床试验纳入了20个国家的878例患者,其中523例(约占60%)患者接受过包括TNFi在内的2种或2种以上生物制剂的治疗,结果显示,在TNFi和其他生物制剂治疗效果不佳或无法耐受的RA患者中,西鲁库单抗的两种给药方案(50 mg,每4周1次或100 mg,每2周1次)均可显著改善患者的症状体征,且患者耐受性良好^[27]。在日本开展的一项评价其安全性和有效性的3期临床试验结果显示,对于经MTX治疗效果不佳的RA患者,西鲁库单抗以上述两种给药方案治疗52周的效果与剂量呈相关性,且患者均未见严重的不良反应发生,耐受性均良好^[28]。另一项同样在日本开展的西鲁库单抗治疗经TNFi治疗效果不佳或无法耐受的RRA患者的3期临床试验结果也表明,西鲁库单抗治疗24、52周后,RRA患者的临床疗效指标均有显著改善,但少数患者治疗后中性粒细胞、血小板、血红蛋白和白细胞计数均低于正常范围,谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平均高于正常范围,提示临床应用该药时应密切关注患者的上述不良反应^[29]。

目前,IL受体拮抗剂相关研究大多集中于IL-6受体拮抗剂,其中托珠单抗已被广泛用于临床治疗RRA,临

床证据充足,并已被纳入医保药品目录;而阿那白滞素和西鲁库单抗尚未在我国获批上市。此外,近期有研究发现,IL-23受体编码基因的表达可能与RA的发生相关,现已成为IL受体拮抗剂的研究热点之一^[30]。

3 B细胞耗竭剂

B细胞在RA中起着重要作用,其产生的抗体(如RF、抗环瓜氨酸肽抗体)以及分泌的细胞因子、趋化因子等沉积在关节滑膜内,可引发关节炎;同时,其还可充当抗原递呈细胞活化抗原特异性T细胞,产生TNF- α ,进一步促进关节炎,最终导致关节组织炎症损伤^[31-32]。利妥昔单抗是一种人-鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性地与跨膜抗原CD20结合,启动后者介导的B细胞溶解的免疫反应,使得RA患者外周血中的B细胞持续不断地被耗竭。该药于2006年在美国获批用于对1种或多种TNFi疗效不佳的RA患者^[33]。波兰的一项研究评估了利妥昔单抗治疗TNFi无效的RRA患者的效果,结果表明,利妥昔单抗除可迅速改善患者的临床症状外,还可显著降低患者的血清MMPs水平,且反复注射利妥昔单抗可维持其对血清MMPs的抑制作用^[31]。一项前瞻性多中心临床研究显示,经TNFi治疗无效的RRA患者采用利妥昔单抗治疗6个月后,其临床指标均有明显改善,且没有发生严重的不良事件,表明利妥昔单抗可作为TNFi治疗失败后的二线治疗药物^[32]。据调查,利妥昔单抗自2006年首次上市以来,在接受该药治疗的409706例RA患者中,没有发现任何器官特异性恶性肿瘤风险增加的证据,表明其安全性良好^[33]。

利妥昔单抗在我国被批准用于非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病的治疗,其用于RRA属超适应证用药范围,故临床使用需持谨慎态度,用药过程中应密切观察患者的疗效和不良反应。国外有研究显示,另一种B细胞耗竭剂——贝利尤单抗在治疗RRA方面也具有较好的效果,有进一步开发的价值^[34]。贝利尤单抗于2019年7月在我国获批上市销售,但其主要适应证为系统性红斑狼疮,其是否可用于RRA的治疗尚需要更多临床数据予以支持。

4 T细胞靶向药物

T细胞在RA发病机制中起着关键作用,患者不正常的T细胞库是RA发病的内在因素,T细胞通过直接接触或分泌介质的方式调节其他致病细胞的作用,控制RA的发生和发展。因此,通过阻断协同刺激信号来调节T细胞活性被学者认为可以抑制炎症并改善RA患者的预后。阿巴西普是一种通过重组DNA技术产生的合成蛋白质,为选择性T细胞共刺激调节剂,其可通过与抗原呈递细胞上的CD80和CD86结合,阻断两者与T细胞上CD28的相互作用,从而抑制T细胞的激活,减少促炎性细胞因子的产生,可被用于治疗经1种或多种抗风湿药(如MTX、TNFi等)治疗应答不足的中、重度RA患

者,可延缓疾病带来的结构性损伤进程,改善患者的躯体功能,减轻患者的症状^[35-37]。来自印度的一项关于阿巴西普治疗RRA的前瞻性研究表明,在治疗3个月时,完成12个月随访的57例患者的DAS28评分和ESR水平均较治疗前显著下降,并持续改善到治疗6个月和治疗12个月,其中有30例患者达到了初级治疗终点,其常见不良反应为头痛和上呼吸道感染。可见,对于传统DMARDs和TNFi反应不充分的RRA患者,阿巴西普是一种有效且安全的治疗选择^[35]。而法国的一项多中心临床研究结果表明,对于非TNFi应答不足的RRA患者,相比阿巴西普单药治疗,阿巴西普联合MTX并不能显著改善患者的治疗效果,建议该类患者单独使用阿巴西普^[36]。

阿巴西普是全球第一个也是目前唯一一个选择性T细胞共刺激调节剂,该药于2020年1月在我国获批上市,用于治疗中、重度活动性RA^[37]。但由于该药的上市时间短,国内临床数据较少,其在我国患者中的治疗效果和安全性有待进一步研究证实。

5 JAK抑制剂

JAK是一类非受体酪氨酸激酶家族,现已发现其中4个成员(JAK1、JAK2、JAK3和TYK1)在宿主防御、造血功能、机体生长、神经发育和免疫反应中发挥了重要作用。JAK可转导来自于细胞表面受体的相关信号,这些信号可作用于参与炎症和免疫调节的各种细胞因子和生长因子,因此JAK抑制剂也是一类有效的抗RRA药物,近些年受到了学界较多的关注^[38]。

5.1 托法替布

托法替布2017年3月在我国获批上市,用于MTX疗效不足或对其无法耐受的中、重度活动性RA成年患者。目前,已有随机、双盲、对照、多中心的3期临床试验证实,托法替布对不同类型的RA患者(包括非生物制剂型DMARDs治疗失败的RRA患者)均有较好的治疗效果:口服托法替布5 mg或10 mg单药治疗或与传统DMARDs(主要为MTX)联合治疗,均可使患者体征、症状、躯体功能持续改善,且起效迅速^[39]。此外,托法替布在合并高危因素的RA患者中也显示了较好的疗效:一项有关托法替布联合MTX用于RA合并高危因素(间质性肺疾病、慢性心功能不全、乙型肝炎、恶性肿瘤)患者的疗效及安全性的临床对照试验结果显示,托法替布联合MTX具有较好的疗效及安全性,其可通过下调患者血清T细胞免疫球蛋白黏蛋白3和程序性死亡受体1水平而发挥抗风湿作用^[40]。

5.2 巴瑞替尼

巴瑞替尼是一种口服高选择性JAK1和JAK2抑制剂,适用于中、重度活动期RA患者,特别适用于对至少1种TNFi反应不足或耐受不良的患者。一项3期临床试验结果表明,与安慰剂相比,RRA患者口服巴瑞替尼2 mg

或4 mg治疗后,其生理功能、疲劳、疼痛和生活质量等方面均有显著改善^[41]。美国的一项随机对照临床试验结果表明,巴瑞替尼在不同生物类DMARDs难治型患者中均显示出了一致的、有益的治疗效果,且与安慰剂相比,患者口服巴瑞替尼2 mg或4 mg、治疗12周或24周后,其ACR20应答率更高($P<0.05$)^[42]。

5.3 非戈替尼

非戈替尼是一种口服的小分子JAK1抑制剂,目前已在欧洲和日本获得上市批准。美国的一项随机对照研究表明,给予常规抗风湿药物治疗无效的RRA患者非戈替尼100 mg或200 mg, qd,其疗效显著优于安慰剂,该药常见的不良反应包括鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染等,表明非戈替尼的有效性和安全性均良好^[43]。

5.4 乌帕替尼

乌帕替尼也是一种JAK1抑制剂,目前在治疗多种自身免疫性疾病及炎症性疾病的临床试验中表现出了很好的效果。一项在26个国家开展的双盲、随机、对照3期临床试验显示,与安慰剂相比,RRA患者接受乌帕替尼缓释制剂15 mg或30 mg, qd,治疗12周后,其症状得以显著改善,但其出现严重感染、带状疱疹和导致停药的不良事件发生率随着乌帕替尼剂量的增加而升高^[44]。Strand等^[45]开展的一项乌帕替尼治疗对传统DMARDs反应不充分的RA患者的随机对照试验结果表明,相比安慰剂,患者口服乌帕替尼15 mg或30 mg治疗12周后,其疾病活动、疼痛、健康评估问卷-残疾指数、慢性疾病治疗-疲劳功能评估、关节晨僵时间和严重程度、36型健康调查和工作不稳定性量表等指标均有显著改善($P<0.05$),表明乌帕替尼可显著改善RRA患者的整体疾病活动性、疼痛、身体功能、疲劳、关节晨僵时间和严重程度以及工作不稳定性。韩国的一项基于随机对照试验证据的乌帕替尼、巴瑞替尼、托法替布和非戈替尼治疗RRA的贝叶斯网络荟萃分析研究表明,在疗效方面,采用乌帕替尼15 mg治疗的患者的ACR20应答率最高,采用巴瑞替尼4 mg治疗的患者的ACR50应答率最高,采用托法替布5 mg治疗的患者的ACR70应答率最高;在安全性方面,托法替布和非戈替尼致严重不良事件的发生率更低。因此,临床可结合RRA患者的预期ACR应答率选择不同的治疗药物^[46]。另外一项贝叶斯网络荟萃分析表明,在对TNFi反应不足的RRA患者中,JAK抑制剂有较为显著的有效性,可获得较高的ACR20应答率,因此该研究建议,TNFi反应不足的RRA患者可选择使用JAK抑制剂^[47]。

目前在我国获批上市的JAK抑制剂有托法替布和巴瑞替尼,其中托法替布的上市时间较早,已积累了较多的临床使用数据;而巴瑞替尼是2019年才被批准上市的,其临床应用还不够广泛,疗效和安全性尚有待进一步观察。

6 结语

据最新统计数据显示,RRA 发病率呈快速上升趋势,且经传统 DMARDs 治疗失败的患者占 6%~21%。RRA 的诱发因素包括治疗延迟、基线疾病活动水平、女性、吸烟、肥胖和较低的社会经济地位等^[48-49]。现有研究认为,患者特异的细胞因子/细胞通路靶点、滑膜组织病理生物学亚型以及相关基因表达情况等与 RRA 的进展相关^[50]。在我国,由于对 RA 的早期认识不足,临床 RRA 患者较为常见,许多患者反复发作、病情迁延不愈,最终因残疾而丧失劳动能力,给其家庭和社会带来了沉重的负担。近年来,越来越多的新型生物和靶向制剂通过不同的作用靶点发挥着治疗 RRA 的作用,取得了很好的临床治疗效果,但是上述制剂大多是通过抑制机体免疫反应而发挥作用的,其带来的机体感染、肿瘤等严重不良反应的发生率可能较高^[51-52]。此外,由于新型生物制剂的上市时间不长,有的还处于 3 期临床试验阶段,故其所致严重不良反应可能还未被完全发现,临床需要格外关注。

总之,新型生物和靶向制剂的临床应用为 RRA 的治疗提供了新的方法与思路,随着更多临床有效性和安全性数据的公布,越来越多不同作用靶点的生物和靶向制剂将会获批用于 RRA 的临床治疗,可为控制 RRA 患者的临床症状、阻止炎症恶化、改善其生活质量发挥重要作用。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

[2] 顾静. 免疫吸附治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(13): 117-119.

[3] KEARSLEY-FLEET L, DAVIES R, DE COCK D, et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(10): 1405-1412.

[4] 李宏超, 徐丽玲, 苏茵. 难治性类风湿关节炎诊治探讨[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(10): 689-693.

[5] 曹芝艳, 于泓. 类风湿关节炎治疗研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(21): 108-111.

[6] 钱瑾. 阿达木单抗联合雷公藤多甙对甲氨蝶呤治疗反应不佳活动性类风湿关节炎的效果及安全性分析[J/OL]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(35): 33-34 (2019-12-18) [2021-06-22]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=ZXJH201935023&DbName=CJFQ2019>.

[7] 杨喜梅, 窦存瑞, 魏花萍. 阿达木单抗治疗对缓解抗风湿性药物无效的类风湿性关节炎的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(1): 84-90.

[8] VONKEMAN H E, VAN DE LAAR M A. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: how

are they performing? [J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(3): 354-359.

[9] 方云, 任颖玲, 董章霞, 等. 他克莫司和英夫利西单抗治疗难治性类风湿关节炎的疗效分析[J]. 解放军药理学学报, 2018, 34(6): 568-570.

[10] DE KEYSER F, DE KOCK J, LEROI H, et al. Ten-year followup of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe, longstanding refractory disease: a cohort study[J]. J Rheumatol, 2014, 41(7): 1276-1281.

[11] 田新平, 曾小峰. 戈利木单抗治疗类风湿关节炎的进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(6): 423-425.

[12] 潘璐, 赵华, 牛刚, 等. 戈利木单抗配合来氟米特治疗甲氨蝶呤疗效不佳活动性类风湿关节炎的疗效探析[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 302-307.

[13] CHOI M, HYUN M K, CHOI S, et al. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(3): 536-547.

[14] SHIMIZU H, KOBAYASHI H, KANBORI M, et al. Effectiveness of golimumab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to first-line biologic therapy: results from a Japanese post-marketing surveillance study[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(3): 556-565.

[15] 梁柳琴, 詹钟平, 付迪, 等. 依那西普治疗难治性类风湿关节炎临床观察[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(18): 3229-3231.

[16] CHEN M, PENG D, ZHANG Z, et al. Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis[J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(11): 1132-1142.

[17] 徐蕊琳, 黄元楷, 陈磊, 等. 肿瘤坏死因子 α 抑制剂治疗类风湿关节炎的药物治疗学研究现状[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7): 732-738.

[18] TAKEUCHI T, YOSHIDA H, TANAKA S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis[J/OL]. Autoimmun Rev, 2021, 20(9): 102884 [2021-09-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221001579>. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102884.

[19] 马小梅, 符培亮, 朱维健. 膝关节液中白细胞介素 1β 、白细胞介素 6、白细胞介素 8 及肿瘤坏死因子 α 表达与组织病理学的相关性研究[J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(9): 1046-1051.

[20] NIKFAR S, SAIYARSARAI P, TIGABU B M, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(8): 1363-1383.

[21] BOTSIOS C, SFRISO P, FURLAN A, et al. Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice: outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis[J]. Reumatismo, 2007, 59(1): 32-37.

[22] 张敏, 谭震, 马艳, 等. 托珠单抗联合 cDMARDs 治疗难治

- 性类风湿关节炎的疗效及安全性评估[J].中华疾病控制杂志,2018,22(2):211-214.
- [23] 徐辉,邓玲,李学荣.托珠单抗治疗活动性难治性类风湿关节炎的疗效及不良反应[J].中国医刊,2019,54(4):425-427.
- [24] 施卫民.托珠单抗对难治性类风湿关节炎患者血清TL1A、IL-17的影响[J].现代实用医学,2018,30(12):1619-1621.
- [25] 黄煜鹏,刘钢.托珠单抗治疗难治性类风湿关节炎的疗效与安全性[J].华西医学,2017,32(7):988-992.
- [26] JEON H L, KIM S C, PARK S H, et al. The risk of serious infection in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab compared with tumor necrosis factor inhibitors in Korea[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(5):989-995.
- [27] ALETAHA D, BINGHAM C O 3rd, TANAKA Y, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1206-1217.
- [28] TAKEUCHI T, YAMANAKA H, HARIGAI M, et al. Sirukumab in rheumatoid arthritis refractory to sulfasalazine or methotrexate: a randomized phase 3 safety and efficacy study in Japanese patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):42.
- [29] TANAKA Y, TAKEUCHI T, HARIGAI M, et al. Efficacy and safety of sirukumab in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who were refractory or intolerant to anti-tumor necrosis factor therapy: subgroup analysis of a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study (SIRROUND-T)[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2):306-313.
- [30] SOYSAL E, ULUTAŞ F, TEPELI E, et al. IL-23R gene polymorphisms in rheumatoid arthritis[J/OL]. *Rheumatol Inter*, 2021[2021-09-22]. https://www.researchgate.net/publication/351546100_IL-23R_gene_polymorphisms_in_rheumatoid_arthritis. DOI:10.1007/s00296-021-04881-9.
- [31] KLIMIUK P A, DOMYSŁAWSKA I, SIERAKOWSKI S, et al. Regulation of serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 following rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor blockers[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(4):749-755.
- [32] TORRENTE-SEGARRA V, ACOSTA PEREIRA A, MORLA R, et al. VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an anti-TNF alpha as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first anti-TNF agent[J]. *Reumatol Clin*, 2016, 12(6):319-322.
- [33] EMERY P, FURST D E, KIRCHNER P, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab: analyses of global postmarketing safety data and long-term clinical trial data[J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(1):121-131.
- [34] KAEGI C, STEINER U C, WUEST B, et al. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders[J]. *Allergy*, 2021, 76(9):2673-2683.
- [35] ARJUN M N, HEGDE A, SHANMUGANANDAN K, et al. Safety and efficacy of abatacept among patients with refractory rheumatoid arthritis: experience from a north Indian tertiary care hospital[J]. *Indian J Rheumatol*, 2018, 13(3):163-167.
- [36] PASCART T, PHILIPPE P, DRUMÉZ E, et al. Abatacept monotherapy versus abatacept plus methotrexate for treatment-refractory rheumatoid arthritis[J]. *Am J Ther*, 2019, 26(3):e358-e363.
- [37] 徐东,曾小峰.阿巴西普治疗类风湿关节炎的机制及临床研究进展[J].中华风湿病学杂志,2020,24(10):702-709.
- [38] 张舒,王其琼,胡咏川,等.选择性JAK抑制剂:巴瑞替尼[J].临床药物治疗杂志,2019,17(8):5-8,22.
- [39] 杨玉慧,许秀丽,张波.治疗类风湿性关节炎新药托法替布[J].临床药物治疗杂志,2018,16(12):53-56,60.
- [40] 陈春燕,周华俊,周宇一,等.托法替尼联合甲氨蝶呤在类风湿性关节炎合并高危因素患者中的应用价值[J].现代实用医学,2019,31(12):1623-1625.
- [41] EMERY P, BLANCO R, MALDONADO COCCO J, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis[J]. *RMD Open*, 2017, 3(1):e000410.
- [42] GENOVESE M C, KREMER J M, KARTMAN C E, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(5):900-908.
- [43] GENOVESE M C, KALUNIAN K, GOTTENBERG J E, et al. Effect of filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: the FINCH 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(4):315-325.
- [44] GENOVESE M C, FLEISCHMANN R, COMBE B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139):2513-2524.
- [45] STRAND V, POPE J, TUNDIA N, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):272.
- [46] HO LEE Y, GYU SONG G. Comparative efficacy and

药品临床综合评价方法的应用现状

董名扬*, 王 舒, 菅凌燕#(中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2813-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.23



摘要 目的:了解我国药品临床综合评价方法的应用现状,为开展药品临床综合评价研究提供参考。方法:对我国药品临床综合评价维度和评价方法进行综述。结果与结论:药品临床综合评价是围绕药品安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等6个维度开展的全面的综合评价。目前,药品临床综合评价方法大体可分为证据收集和综合分析决策两方面,证据收集可采用文献分析、问卷调查、真实世界数据分析等方法,综合分析决策可采用德尔菲法、层次分析法、多准则决策分析法等分析方法。在证据收集层面,有效性、安全性及经济性评价建议采用文献分析和真实世界数据分析,创新性、适宜性和可及性评价建议采用问卷调查。在综合决策分析层面,应根据实际情况选用合适的分析方法,如专家数量足够时可采用德尔菲法,对同类别临床药品开展不同品种间的比较评价时可采用层次分析法进行直观比较。

关键词 药品临床综合评价;评价维度;评价方法;应用现状

药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具,其相关工作的标准化、规范化、科学化、同质化可助力药事服务质量的提升,保障临床基本用药的供应与规范使用,控制不合理药品的费用支出,更好地满足人民群众用药的需求和国家药物政策决策的需要。近年来,我国加强了对药品临床综合评价工作的重点部署,并先后于2019年4月发布了《国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》、2020年11月发布了《关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告》、2021年7月发布了《国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》^[1-3]。随着国家卫生健康委《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》的权威发布,我国药品临床综合评价有了相对完整的管理体系^[3]。本文拟对近年来我国药品

临床综合评价维度和评价方法的现状进行综述,旨在为评价者进行药品临床综合评价提供参考。

1 药品临床综合评价维度

药品临床综合评价是评价主体应用多种评价方法和工具开展的多维度、多层次证据的综合评价,其中评价维度是药品临床综合评价的基石^[3]。药品临床综合评价发展至今,评价维度也一直在发生转变。2011年11月中国药学会医院药专业委员会发布了《中国药品综合评价指南参考大纲》,2015年4月该专业委员会又发布了《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》,2021年7月国家卫生健康委发布了《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》,三者关于药品临床综合评价的维度及其内容各不相同^[3-5],详见表1。由表1可见,我国药品临床综合评价的维度数量虽然在减少,但其评价内

safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4):674-681.

[47] SUNG Y K, LEE Y H. Comparative effectiveness and safety of non-tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4):984-992.

[48] MELVILLE A R, KEARSLEY-FLEET L, BUCH M H, et al. Understanding refractory rheumatoid arthritis: implications for a therapeutic approach[J]. *Drugs*, 2020, 80(9):

849-857.

[49] BÉCÈDE M, ALASTI F, GESSL I, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(2):211-217.

[50] BUCH M H. Defining refractory rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7):966-969.

[51] CABRAL V P, ANDRADE C A, PASSOS S R, et al. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2016, 56(6):543-550.

[52] LIANG T H, LEE C S, LEE S S, et al. Efficacy and safety of opinercept tumor necrosis factor inhibitor therapy for drug-refractory rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial[J]. *Arch Rheumatol*, 2020, 35(2):170-179.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学、药品临床综合评价。电话:024-96615-71101。E-mail:dmy19971025@163.com

通信作者:主任药师,博士生导师,硕士。研究方向:临床药理学、临床药学。电话:024-96615-71101。E-mail:jianly@sj-hospital.org

(收稿日期:2021-06-28 修回日期:2021-10-16)

(编辑:孙 冰)