

重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑颗粒治疗中、重度寻常型银屑病的疗效观察

贺芬^{1*},李敦国²,陈明亮³,姚晓长³(1.南华大学附属第二医院药剂科,湖南衡阳 421000;2.莱芜市雪野中心卫生院皮肤科,山东莱芜 271117;3.中南大学附属湘雅医院皮肤科,长沙 410008)

中图分类号 R758.63 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2245-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.12

摘要 目的:观察重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑颗粒治疗中、重度寻常型银屑病的临床疗效和安全性。方法:将62例中、重度寻常型银屑病患者随机均分为试验组与对照组,两组患者均皮下注射重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白25 mg,2次/周,试验组患者加服银屑颗粒6 g,tid。两组患者疗程均为12周。试验组12周后皮损面积和严重程度指数(PASI)改善率达到90%(PASI 90)的患者继续口服银屑颗粒6 g,bid,持续8周。比较两组患者12周后疗效及PASI 90患者2年内复发时间、复发率,并观察不良反应情况。结果:试验组30例、对照组29例患者完成了12周的试验。试验组患者PASI 50、PASI 75、PASI 90的比例分别为96.7%、83.3%、60.0%,对照组患者分别为89.7%、82.8%、55.2%,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。PASI 90患者2年随访期内试验组有6例复发,占33.33%,对照组有8例,占50.0%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但试验组复发时间较对照组显著延迟($P<0.05$)。两组患者均未见严重不良反应发生,不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑颗粒与单用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中、重度寻常型银屑病的疗效及不良反应相近,但前者2年内复发率有所降低,复发时间显著延迟。

关键词 银屑病;重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白;银屑颗粒;疗效;安全性;复发率

Efficacy Observation of Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor-Fc Fusion Protein Combined with Yinxie Granules for Moderate and Severe Vulgaris Psoriasis

HE Fen¹, LI Dun-guo², CHEN Ming-liang³, YAO Xiao-chang³(1.Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hunan Hengyang 421000, China; 2.Dept. of Dermatology, Laiwu Xueye Center Hospital, Shandong Laiwu 271117, China; 3.Dept. of Dermatology, Xiangya Hospital Affiliated to Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of recombinant tumor necrosis factor receptor (rhTNTR)-Fc fusion protein combined with Yinxie granules for moderate and severe vulgaris psoriasis. METHODS: 62 patients with moderate and severe vulgaris psoriasis were randomly divided into trial group and control group; trial group was given rhTNTR-Fc fusion protein 25 mg, twice a week, and Yinxie granules 6 g, tid. Control group was given rhTNTR-Fc fusion protein 25 mg, twice a week. Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. Psoriasis area and severity index (PASI) of trial group was improved nu 90% (PASI 90) 12 weeks later, and then they were given Yinxie granules 6 g, bid for consecutive 8 weeks. Therapeutic efficacy of 12-week treatment, the recurrence time and rate of PASI 90 patients during 2 years were compared between 2 groups. RESULTS: 30 patients of trial group and 29 patients of control group finished the 12-week course of treatment. PASI 50, PASI 75 and PASI 90 was achieved by 96.7%, 83.3%, 60.6% of patients in treatment group, and by 89.7%, 82.8%, 55.2% of patients in control group, respectively. There was no statistical significance ($P>0.05$). 6 PASI 90 patients in trial group (33.33%) and 8 in control group (50.0%) suffered from psoriasis again during followed-up of 2 years; there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$), but recurrence time of trial group had delayed ($P<0.05$). No severe ADR were observed in 2 groups, and there was no statistical significance in the incidence of ADR ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy and ADR of rhTNTR-Fc fusion protein combined with Yinxie granules is similar to rhTNTR-Fc fusion protein alone in the treatment of moderate and severe vulgaris psoriasis. However, combination therapy decreases the recurrence rate and delays the recurrence.

KEY WORDS Psoriasis; Recombinant tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein; Yinxie granules; Therapeutic efficacy; Safety; Recurrence rate

- 诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:118-119.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床指导原则:试行[M].北京:中国医药出版社,2002:125-129.
- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].6版.北京:中国中医药出版社,2003:154-160.
- [6] 甘景梨,陈巧平,段惠峰.度洛西汀对抑郁症多导睡眠图及主观睡眠质量的影响[J].实用医药杂志,2011,28(3):204.
- [7] 梅全喜.现代中药药理与临床应手册[M].北京:中国中医药出版社,2008:281-941.

(收稿日期:2012-12-12 修回日期:2013-02-01)

*主管药师,本科。研究方向:药理学。电话:0734-8899733

银屑病是一种慢性、反复发作的免疫系统疾病,这种慢性炎症疾病的病理过程包括T细胞活化和炎症浸润、真皮血管改变及炎症因子诱导角质细胞过度增殖和分化,其中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)与银屑病的发生和反复发作具有高度的相关性^[1-3]。临床使用的大部分非特异性免疫抑制剂,虽能够减缓疾病的发展,但副作用很大,限制了药物长期使用和患者的依从性^[2]。重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白是一种生物制剂,能特异性阻断TNF- α ,临床上用于治疗类风湿性关节炎和中、重度银屑病取得了良好的疗效^[4-5]。据文献^[1-4]报道,重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白长期耐受性好,停药后再次使用不产生耐药性。但目前有关银屑病治愈患者的复发和反跳情况以及重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白与中成药联合应用的临床疗效鲜有报道。本试验旨在研究重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑颗粒治疗中、重度寻常型银屑病的临床疗效、安全性及基本治愈患者2年内的复发率,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2008—2010年在南华大学附属第二医院皮肤科门诊接受治疗的中、重度寻常型银屑病患者62例。入选标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁,中、重度寻常型银屑病患者,病程 ≥ 6 个月,受损体表面积 $\geq 10\%$,银屑病患者皮损面积和严重程度指数(PASI)评分 ≥ 10 ;(2)以前至少接受过一次局部或全身治疗,效果不佳,近2个月内未接受过生物制剂治疗;(3)同意观察并愿意接受随访,自愿签署知情同意书。排除标准:(1)孕妇和哺乳期妇女;(2)有严重的心、肝、肾等重要器官和血液、内分泌系统病变及病史者;(3)正处于严重的局部或全身急、慢性感染期患者;(4)有结核病史者;(5)红皮病性、脓包型、关节病性银屑病患者;(6)对重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白和银屑颗粒过敏者;(7)有其他原因的皮肤问题,干扰结果评定的患者。根据受试者就诊的先后顺序编号,依据随机数字表法均分成试验组和对照组。试验组31例,男性18例,女性13例;年龄22~66岁,平均(43.90 \pm 10.87)岁;病程1.5~37年,平均(12.67 \pm 9.55)年。对照组31例,男性19例,女性12例;年龄21~65岁,平均(44.10 \pm 10.63)岁;病程1~41年,平均(13.77 \pm 10.13)年。两组患者性别、年龄、病程等差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

试验组:皮下注射重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(上海中信国健药业股份有限公司)25 mg,2次/周,饭后口服银屑颗粒(山东鲁泰环中制药有限公司)6 g,tid;对照组:重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白用法用量与试验组一样,无需口服银屑颗粒。两组患者疗程均为12周。12周后两组PASI评分改善率达到90%(PASI 90)的患者停止接受重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗(其余患者建议继续接受治疗,也可自愿选择接受其他治疗方案,不计入2年内复发率的统计),试验组PASI 90患者持续口服银屑颗粒(未达到PASI 90的患者建议继续服用,也可选择其他治疗方案,不计入2年内复发率的统计)6 g,bid,8周后停止用药。

1.3 观察指标及疗效判定标准

通过比较治疗前和治疗第4、8、12周后PASI评分评价疗效。PASI评分改善率=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。根据PASI评分改善率判定治疗效果,计算PASI评分改善率达到50%、75%和90%(PASI 50、PASI 75和PASI 90)的患者比例,PASI评分改善率 $<50\%$ 被认为无效。对两组PASI 90患者进行为期2年的随访,嘱咐患者若2年内皮肤出现相关症状应及时就诊并告知随访医师;常规随访2个月1次,观察受试者复发情况。复发及反跳:与12周试验终点相比,PASI评分增加 $>10\%$ 视为复发;发生红皮病性、脓包型银屑病及严重的皮肤炎症,或与治疗前相比,PASI评分增加 $\geq 25\%$,视为反跳^[4]。此外,观察并记录试验过程中的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 10.0软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

共59例患者完成了12周的临床试验,有3例患者因不良反应退出试验,其中试验组治疗2周后有1例患者因上呼吸道感染退出试验,对照组治疗8周后有2例患者分别因上呼吸道感染和白细胞减少退出试验。两组患者临床疗效比较见表1(第4周统计样本量为61例,试验组30例,对照组31例;第8、12周统计样本量为59例,试验组30例,对照组29例)。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	第4周后			第8周后			第12周后		
	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 50	PASI 75	PASI 90
试验组	20(66.7)	6(20.0)	1(3.3)	25(83.3)	20(66.7)	7(23.3)	29(96.7)	23(83.3)	18(60.0)
对照组	12(38.7)	7(22.6)	1(3.5)	24(82.8)	20(68.9)	6(20.7)	26(89.7)	25(82.8)	16(55.2)
χ^2	4.778	0.06	0.001	0.003	0.04	0.06	0.3	0.003	0.14
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者复发及反跳情况比较

通过对两组共34例(试验组18例,对照组16例)PASI 90患者的2年随访观察发现,试验组相比对照组复发率有所降低,且整体复发时间显著延迟。试验组患者在停药后1年内仅有1例复发,2年内共复发6例,占33.3%;对照组患者在停药后3个月内有2例复发,2年内共复发8例,占50.0%,其中1例反跳。试验组患者平均复发时间为(18.17 \pm 4.26)个月,对照组为(7.75 \pm 4.89)个月,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组PASI 90患者2年内复发率比较见表2。2年随访期内两组复发患者均未出现严重恶化,未出现红皮病性、脓包型银屑病及其他严重性皮肤炎症。复发患者给予重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(25 mg/次,2次/周)治疗,6周内大部分缓解。

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者均未出现严重不良反应,试验组与对照组总不良反应发生率分别为22.58%和19.35%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。其中,试验组上呼吸道感染2例,注射部分红肿、瘙痒1例(3天后自行缓解),丙氨酸氨基转移酶升高1例,

表2 两组 PASI 90 患者 2 年内复发率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of recurrence rate in PASI 90 responders between 2 groups within 2-year period [case(%)]

组别	3个月	6个月	12个月	18个月	24个月
试验组(n=18)	0(0)	0(0)	1(5.6)	4(22.5)	6(33.3)
对照组(n=16)	2(12.5)	4(25.0)	6(37.5)	8(50.0)	8(50.0)
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

血小板减少 2 例, 关节酸痛 1 例; 对照组上呼吸道感染 2 例, 丙氨酸氨基转移酶升高 3 例, 白细胞减少 1 例。两组均有少数患者出现头晕、肌肉酸痛, 但都可以自行缓解, 未出现结核病和恶性肿瘤, 没有死亡和其他严重不良反应病例。

3 讨论

重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白是一种基因工程技术融合蛋白, 可特异性结合可溶性 TNF- α , 竞争性抑制 TNF- α 与细胞表面受体结合, 从而阻断 TNF- α 诱导角质细胞和淋巴细胞产生细胞因子, 达到抑制炎症的效果^[1]。重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白具有药理作用靶点明确、临床疗效显著、不良反应轻等优势, 逐渐成为临床治疗自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病等较理想的生物制剂^[6]。大量的循证医学研究^[6]证实了重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白良好的疗效、安全性和药物耐受性, 显示了其临床应用价值。

中医将银屑病称为“白疔”, 由风邪客于皮肤、阴虚血燥而不能滋养肌肤所致。银屑颗粒是由土茯苓和菝葜两味中药制成的复方制剂, 主要用于治疗寻常型银屑病, 土茯苓具有清热解毒除湿的作用, 菝葜具有祛风利湿、消肿止痛的作用。现代药理学研究^[7]证实, 土茯苓可抑制 T 细胞介导的细胞免疫, 对 2, 4, 6-三硝基氯苯所致的接触性皮炎及二甲苯所致的炎症具有很好的抑制作用; 菝葜可抑制毛细血管通透性亢奋, 显著降低炎性递质渗出, 菝葜的生物活性物质白藜芦醇可通过抑制内皮黏附蛋白表达而减少炎症细胞因子形成^[8]。

本试验为生物制剂与传统中药联合用药的临床观察, 治疗第 12 周后两组 PASI 评分均有显著改善; 治疗第 4 周后试验组 PASI 50 患者比例高于对照组, 差异趋近于有统计学意义 ($P=0.054$), PASI 75 及 PASI 90 组间比较差异无统计学意义; 而治疗第 12 周后 PASI 90 患者比例试验组略优于对照组, 两组比较差异无统计学意义。不同患者对重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白敏感性存在差异^[6], 银屑颗粒的药物组分菝葜和土茯苓分别具有抗炎和抑制细胞免疫的作用^[7-9], 联合用药可能增强部分患者对重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白的敏感性, 缩短起效时间, 增强疗效。Gordon KB 等^[9]的研究证实, 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对银屑病患者具有很好的疗效和耐受性, 平均复发时间为 3 个月。本研究通过对治疗 12 周后两组 34 例 PASI 90 患者为期 2 年的随访观察发现, 试验组患者相比对照组复发率有所降低, 且其中 6、12 个月内复发率组间比较差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 同时, 试验组患者平均复发时间显著延长 ($P < 0.05$)。综上所述, 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑颗粒治疗中、重度寻常型银屑病有助于提高 4 周内有效率 (PASI 50), 并延缓复发。

95.2% 的患者完成了 12 周的临床试验, 不良反应包括注射部位反应、上呼吸道感染及白细胞减少等, 未出现严重的不良反应, 未出现结核病及恶性肿瘤, 证明药物的安全性及耐受性良好。

银屑病是长期的、慢性的、反复发作的自身免疫性疾病, 本研究证实了重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑颗粒对中、重度寻常型银屑病有良好疗效, 显著延迟复发, 不良反应发生率与单独使用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白比较差异无统计学意义。本试验结果可为临床用药提供参考, 但要进一步确证重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白与银屑颗粒联合用药的药理学优势, 尚需要分析受试者治疗前、后血液中游离 TNF- α 含量及其他相关免疫学指标; 同时, 由于本试验样本量小, 要进一步确认其联合用药的临床推广意义, 还需要更大样本量的临床观察。

参考文献

- [1] Krueger GG, Elewski B, Papp K, *et al.* Patients with psoriasis respond to continuous open-label recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(Suppl 2):S112.
- [2] 张永东, 迟庆美. 益赛普治疗银屑病的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2008, 5(22):311.
- [3] 肖吉元, 焦海胜, 谢玉霞. 4 种用药方案治疗银屑病的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2008, 19(5):321.
- [4] Bissonnette R. Etanercept for the treatment of psoriasis[J]. *Skin Therapy Lett*, 2006, 11(1):1.
- [5] Tying S, Gordon KB, Poulin Y, *et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis[J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143(6):719.
- [6] 王育钰, 陶娟, 杨井, 等. 银屑病的生物治疗研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(21):3201.
- [7] 于丽秀, 陈东生. 菝葜抗炎作用机制的研究进展[J]. *医药导报*, 2012, 31(6):763.
- [8] 徐强, 王蓉, 徐丽华, 等. 土茯苓对细胞免疫和体液免疫的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 1993, 1(9):39.
- [9] Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, *et al.* Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then re-initiated on etanercept therapy[J]. *J Dermatolog Treat*, 2006, 17(1):9.

(收稿日期:2013-01-24 修回日期:2013-04-18)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅