

- 螺钉内固定手术治疗胸腰椎骨折的疗效比较[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(2): 112 - 116.
- 12 王秀会, 朱汉光, 吴祖民, 等. 经皮微创相邻节段弓根钉植入治疗单节段胸腰椎椎体骨折[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(9): 785 - 787.
- 13 池永龙, 徐华梓, 林 焱, 等. 微创经皮椎弓根螺钉内固定治疗胸腰椎骨折的初步探讨[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(21): 1307 - 1311.
- 14 Lee SH, Choi WG, Lim SR, et al. Minimally invasive anterior lumbar interbody fusion followed by percutaneous pedicle screw fixation for isthmic spondylolisthesis[J]. Spine J, 2004, 4(6): 644 - 649.
- 15 Foley KT, Lefkowitz MA. Advances in minimally invasive spine surgery[J]. Clin Neurosurg, 2002, 49: 499 - 517.
- 16 周 跃, 王 健, 初同伟, 等. 经皮椎弓根螺钉固定、内窥镜下腰管减压、椎间融合的临床应用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(5): 333 - 336.
- 17 张玉良, 裴仁模, 舒 亮, 等. METRx 辅助下置钉胸腰椎骨折微创内固定术[J]. 脊柱外科杂志, 2004, 2(3): 167 - 168.
- 18 汪学军, 李开南, 母建松, 等. 椎间盘镜下椎弓根螺钉内固定治疗胸腰椎骨折[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(4): 316 - 317.
- 19 王 建, 周 跃, 初同伟, 等. 内窥镜下单侧神经减压椎间融合椎弓根螺钉固定的临床应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(19): 1445 - 1448.
- 20 Mahar A, Kim C, Wedemeyer M, et al. Short-segment fixation of lumbar burst fractures using pedicle fixation at the level of the fracture[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2007, 32(14): 1503 - 1507.
- 21 Dickerman RD, Reynolds AS, Tackett J, et al. Percutaneous pedicle screws significantly decrease muscle damage and operative time; surgical technique makes a difference[J]. Eur Spine J, 2008, 17(10): 1398.
- [收稿日期 2012-02-21][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

生物制剂治疗类风湿关节炎的研究进展

石宇红(综述), 谭 毅(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号: Z2009044)

作者单位: 541002 广西, 桂林医学院附属医院风湿免疫科

作者简介: 石宇红(1977-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 自身免疫性疾病的诊治。E-mail: stone1977tree@yahoo.com.cn

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一类常见致残性自身免疫性疾病, 传统的治疗药物主要有非甾体抗炎药、糖皮质激素等, 但仍有部分病人病情无法控制, 最终导致关节进行性破坏。近年来, 多种生物制剂的出现为难治性RA的治疗带来了希望, 可以有效控制风湿病活动和改善患者生活质量。该文就生物制剂在RA中的治疗进展作一综述。

[关键词] 类风湿关节炎; 生物制剂; 治疗

[中图分类号] R 593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)06-0562-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.06.33

Progress of biological agents for treatment of rheumatoid arthritis SHI Yu-hong, TAN Yi. Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi 541002, China

[Abstract] Rheumatoid arthritis(RA) is a common disabling autoimmune diseases. Traditional drugs treatment for RA include nonsteroid anti-inflammatory drugs, corticosteroids and so on. Lots of patients can't get satisfied control for the condition of refractory RA, and result in severe joint damage. Biological agents have revolutionized the treatment of RA. These agents play an important role in the control of rheumatic conditions and the improvement of quality of life in RA patients.

[Key words] Rheumatoid arthritis(RA); Biological agents; Treatment

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一类以关节非化脓性滑膜炎为特征的自身免疫性疾病。

常以小关节起病, 多为对称性、持续、反复发作, 是人群劳动力丧失和致残的主要病因之一。传统的抗风

湿药物可使患者缓解症状,减轻疼痛、僵硬及关节肿胀,但骨侵蚀和骨破坏仍在继续。随着对 RA 发病机制的深入研究,多种炎性细胞及其所分泌的细胞因子在 RA 发病机制中所起的重要作用越来越受到重视,从而近年来越来越多的针对各种炎性细胞及细胞因子的生物制剂被广泛用于 RA 的治疗。本文对近年来用于 RA 治疗的生物制剂进行综述,探讨其应用于临床的最新研究进展。

1 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 拮抗剂

用于治疗 RA 的生物制剂中,研究最多最广的是 TNF- α 拮抗剂。TNF- α 是 RA 发病过程中最为关键的细胞因子,在 RA 患者外周血、滑液及滑膜组织中均有高表达;它通过启动下游细胞因子如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等的表达,促进滑膜细胞增生;TNF- α 还可使滑膜细胞及成骨细胞细胞核因子 κ B 受体活化因子配基(RANKL)的表达增强,而 RANKL 与破骨细胞表面的核激活因子受体(RNAK)结合导致骨破坏;TNF- α 还可促进破骨细胞基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinases-3, MMP-3)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的表达,促进关节侵蚀。故此,TNF- α 不仅与 RA 的滑膜炎有关,而且与 RA 所致关节损伤有关,因此被认为是 RA 发病中的重要环节。因此设计针对 TNF- α 的药物,抑制 TNF- α 的表达,对 RA 的治疗有重要意义。TNF- α 拮抗剂是首先在美国上市用于治疗 RA 的生物制剂,包括依那西普(etanercept, ETA)、英夫利昔单抗(infliximab, IFX)和阿达木单抗(Adalimumab, ADA)等。

1.1 ETA ETA 是一种重组的人可溶性肿瘤坏死因子(TNF)受体蛋白,为二聚体融合蛋白,由人类 75 KD(道尔顿)TNF 受体的细胞外配体结合部分与人免疫球蛋白 G(IgG)Fc 段连接而成,由 931 个氨基酸组成,相对分子质量为 150 000,可以竞争性地与血中 TNF- α 结合,阻断 TNF- α 与细胞表现的 TNF 受体结合,阻断体内过高的 TNF 作用,从而抑制由 TNF 受体介导的异常免疫反应及炎症过程^[1]。ETA 的平均半衰期为 (102 ± 20) h,推荐用量 25 mg/次,皮下注射,每周 2 次;儿童用量 0.4 mg/kg,每周 2 次。该药的常见副作用为注射部位的皮肤反应,一般较轻;其次为上呼吸道感染,很少发生过敏反应。

万方数据

ETA 是第一个被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗 RA 的生物制剂。迄今为止,多项国外及国内临床试验证实它可以明显降低 RA 患者的血沉、C 反应蛋白等炎症指标的水平,还能明显延缓骨质破坏的过程,在 RA 的治疗中有显著疗效。Moreland^[2,3]、Keremer^[4]等都曾对单用或联合应用甲氨蝶呤(MTX)进行了长期效果研究,发现 ETA 在改善临床症状和骨侵蚀方面均优于 MTX 组,且有助于减少糖皮质激素的用量。TEMPO 试验^[5]是一项针对 ETA 联合 MTX 疗效观察的随机对照临床试验,入组 686 例 RA 患者,分别接受 ETA、MTX 及二者联合用药,结果显示联合用药在病情改善方面显著优于二者单药治疗效果,对三组患者进行了影像学评估,3 年后联合用药组 76% 影像学无进展,单用 ETA 和单用 MTX 组分别为 61% 和 51%,三组患者不良反应方面差异无统计学意义。该项研究数据显示联合用药不但可以有效缓解类风湿活动,还可以显著延缓 RA 患者的影像学进展,且不增加其不良反应的发生。

1.2 IFX IFX(商品名:类克)是 TNF- α 的人鼠嵌合(25% 鼠蛋白和 75% 人蛋白)的 IgG1 κ 同型链单克隆抗体,可与细胞膜表面的 TNF- α 高亲和结合,从而使 TNF- α 丧失生物活性。该药半衰期为 8.0 ~ 9.5 d。静脉滴注,用药时间不得 < 2 h^[6]。标准治疗方案是 3 mg/kg,开始以 0 周、2 周和第 6 周为负荷量治疗,以后每 8 周用药 1 次维持治疗。其 1998 年在美国上市,2007 年底在中国上市。因 IFX 反复静脉给药可在患者体内产生抗 IFX 抗体,而应用 MTX 可减少抗体的产生^[7],因此临床上常规与 MTX 联合。ATTRACT^[8]是一项针对 IFX 联合 MTX 对活动性 RA 的疗效的多中心、随机、对照、双盲试验,纳入 428 例活动性 RA 患者,所有患者在接受 MTX 治疗的基础上,分别按 3 mg/kg 或 10 mg/kg、每 4 周或 8 周联合 IFX 治疗以及每 4 周接受 1 次安慰剂治疗。结果表明接受不同剂量和周期治疗的 IFX 患者 ACR20 缓解率均达 50%,安慰剂组患者缓解率为 20%。54 周时进行影像学评估发现 IFX 治疗组骨质破坏明显较安慰剂组缓慢,102 周时进行健康状况、关节影像学评估显示 IFX 组患者生活质量以及关节影像学改善情况明显优于安慰剂组。另一项瑞典的研究^[9]以 IFX 联合 MTX 与 MTX 联合柳氮磺吡啶、羟氯喹对照,纳入病例为 MTX 单药治疗失败的早期 RA 患者,结果显示 IFX 组比柳氮磺吡啶、羟氯喹组具有更好的反应性,该研究结果表明 MTX 治疗

失败的早期 RA 加用 IFX 比加用传统慢作用抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 获益更多。

1.3 ADA ADA 是一种完全人源化可以与 TNF- α 特异性结合的重组全人免疫球蛋白 G1 (immunoglobulin G1, IgG1) 单克隆抗体, 它不但可以结合游离 TNF- α 以阻断其炎性效应, 而且还可以在补体作用下溶解已经结合 TNF- α 的炎性细胞, 从而达到有效的抗炎作用。与 IFX 一样, ADA 也是抗 TNF- α 单克隆抗体, 临床疗效与 IFX 相当, 但它是一种完全人源化的重组 TNF- α IgG1 单克隆抗体, 比 IFX 相比有较低的免疫原性, 较少引起自身免疫样综合征。ADA 吸收缓慢, 达峰时间约需 130 h, 半衰期约 16 d。推荐剂量 40 mg/次, 2 周 1 次, 皮下注射, 单独使用时可每周用药 1 次。ARMADA^[10] 为一项针对 MTX 治疗失败 RA 患者的随机、双盲试验, 分别加用 ADA 或安慰剂治疗, 24 周时, ADA 组的 ACR20、ACR50、ACR70 缓解率明显高于安慰剂组, 两组的安全性和耐受性差异无统计学意义, 表明在 MTX 治疗失败的 RA 患者中加用 ADA 可显著提高临床缓解率。

1.4 Certolizumab pegol Certolizumab pegol 是 2009 年 FDA 批准用于中重度 RA 治疗的新型 TNF- α 拮抗剂, 该药是由聚乙二醇修饰的人源化 TNF- α 抗体 Fab 段组成, 由于聚乙二醇的修饰, 使该药半衰期达 14 d, 在给药间隔时间上可长达 4 周, 另外和其他 TNF- α 拮抗剂相比, 该药缺乏 Fc 段, 因此不能形成免疫复合物或激活补体和启动抗体或补体依赖的细胞毒作用, 从而杀死带有膜结合型 TNF- α 的细胞。FAST4WARD 研究^[11] 纳入传统 DMARDs 治疗失败的 RA 患者, 分别予 Certolizumab pegol 单独用药 (400 mg/次, 4 周给药 1 次) 和安慰剂组 (4 周给药 1 次), 结果表明实验组 ACR20 缓解率、ACR70 缓解率及 DAS28 评分均明显优于安慰剂组。该试验表明传统 DMARDs 治疗失败患者接受 Certolizumab pegol 治疗仍有效。

1.5 Golimumab (GLM) GLM 是一种全人源化抗 TNF- α 单克隆抗体, 目前仍在临床试验中, 其 III 期临床试验^[12] 将不同剂量的 GLM 单药或联合 MTX 用于对 MTX 反应不佳的活动期 RA 患者, 结果发现单药治疗效果较联合用药效果稍差, 但联合用药也增加了严重副作用的发生。大部分 RA 患者对 TNF- α 拮抗剂有很好的耐受性, 副作用是增加了临床感染的发生, 尤其是肺部感染 (肺结核) 和皮下注射引起的局部反应最常见。在其应用于临床治疗的

10 年期间, 因免疫抑制、注射及输液反应所致的感染危险有增加, 同时也发现有发生因药物诱导的自身免疫综合征如系统性红斑狼疮的风险, 还观察到一些罕见的副作用, 如加重心力衰竭和脱髓鞘脑病等。很多 RA 患者应用 TNF 治疗后, 预后得到了极大地提高。但因为 RA 发病机制的多样性、编码 TNF- α 、TNF- α 受体及主要组织相容性复合体及病人的对 TNF- α 治疗的预期应答能力都存在多态性^[13], 所以只有 60% 的患者有效。

2 TNF 超家族 (TNF-SF) 成员靶点生物制剂

2.1 Baminercept-a (BG9924) 淋巴细胞毒素 (LT) 是一类与炎性疾病相关的 TNF-SF 细胞因子。Baminercept-a 是由 LT- β 受体与人 IgG1 Fc 段构成的融合蛋白。与活化的淋巴细胞及自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 的 LT α 1 β 1 和 LIG HT (LT- β 受体配基) 结合, 通过阻断它们与抗原提呈细胞 (APC) 结合减少 T 细胞活性。II 期临床试验^[14] 结果显示, BG9924 治疗 4 周时 50% 患者可达到 ACR50 缓解, 且不良反应少, 安全耐受性好。

2.2 Briobacept (BR3-Fc) BR3-Fc 是 B 细胞激活因子 (BAFF) 受体 BR3 的细胞外段与人 IgGFc 的融合蛋白; BAFF 是 B 细胞存活因子, 属于 TNF-SF。BR3-Fc 可通过阻断 BAFF 调节 B 细胞活性。Salliot^[15] 研究显示, 使用不同剂量的 BR3-Fc 治疗 RA 患者 2 个月后, 患者血中 CD19⁺ 可出现非剂量依赖性下降, 还伴有类风湿因子和抗环瓜氨酸抗体的降低, 提示该药有望成为 RA 治疗的新靶点。

3 抗 CD20 单克隆抗体

CD20 (B-lymphocyte antigen CD20) 是 B 细胞表面特有的抗原结构, 是信号传导通道复合物的一部分, 功能类似钙离子通道, 参与调节 B 淋巴细胞的生长和分化。它是由胞外区、跨膜区和胞内区三部分组成, 胞外区基因长 132 bp, 编码 44 个氨基酸。CD20 仅在前-B 淋巴细胞、未成熟 B 淋巴细胞、成熟 B 淋巴细胞及激活 B 淋巴细胞中表达, 在浆细胞、淋巴多能干细胞以及其它组织均无 CD20 的表达, 人体血清中也无游离 CD20 的存在。因此 CD20 最常用来作 B 细胞标志。

3.1 利妥昔单抗 (Rituximab, RTX, 美罗华) RTX 是人鼠嵌合的抗 CD20 单克隆抗体, 可以选择性、暂时性地大量拮抗 CD2⁺ B 细胞亚群。该药首先在 1997 年上市用于治疗 B 细胞淋巴瘤, 之后在 2006 年美国 FDA 批准用于治疗对 TNF 拮抗剂无效的难治性中、重度 RA。RTX 可通过补体介导的 B 细胞

溶解、抗体-依赖细胞毒作用和诱导凋亡等途径去除循环系统中表达 CD20 的 B 细胞,从而达到治疗自身免疫性疾病的目的。RTX 的第 1 个随机、双盲、对照的 II a 期试验^[16] 分别将 RTX 单药、联合 MTX 及环磷酰胺,与 MTX 单药治疗应用于 RA 患者,结果显示 RTX 单药组及联合用药组 ACR50 的缓解率均明显高于 MTX 单药组,说明 RTX 无论是单药使用还是联合其它药物,在 RA 治疗中均有较好的疗效。第 2 个大型随机、双盲、对照、多中心 II b 期试验^[17] 将入选的 465 例患者随机分为 9 组,给予不同剂量 RTX 再联合不同剂量激素治疗,结果显示 RTX 500 mg 和 1 000 mg 组同样有效,糖皮质激素剂量与治疗效果之间无明显相关。III 期临床试验^[18] 则证实了 RTX 不仅在 ACR 的缓解指标上有明显优势,在放射学表现、关节功能及生活质量的改善方面均同样有效。RTX 可出现严重不良反应,如致命的输液反应,溶瘤综合征及严重的皮肤黏膜反应,但用于 RA 患者的不良反应的发生率和严重程度均比用于治疗肿瘤患者时低。

3.2 Ocrelizuma 该药是一种人源化的 CD20 单抗。一项大规模的 II 期临床试验^[19], 纳入了 237 例 RF 阳性 RA 患者,均对 MTX 应答不良,应用不同剂量 Ocrelizuma 治疗,各组均用 MTX,结果显示,200 mg 及以上剂量组临床疗效好,各组均出现血清 IgM 浓度下降,且严重不良反应的发生率与安慰剂组差异无统计学意义,提示 Ocrelizuma 整体耐受性好,免疫原性较低。

3.3 Ofatumumab 和 RU-015 Ofatumumab 是完全人源化的 CD20 单克隆抗体,II 期临床试验纳入了 200 例 RA 患者,采用不同剂量的 Ofatumumab 治疗,24 周后所有不同剂量组的患者均较安慰剂组出现了明显缓解。RU-015 是一种针对 CD20 的小分子药物,在 I 期临床试验中发现,使用该药治疗后出现了剂量依赖性 B 细胞减少,但无严重不良反应发生。

4 人重组白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)

IL-1Ra 是 IL-1 的天然抑制剂,二者结合后,可以阻止 IL-1 与其受体结合,从而抑制 IL-1 的致炎作用,减少滑膜炎反应及关节和软骨的破坏。阿那白滞素(Anakinra)于 2001 年被 FDA 批准上市,单用或联合除 TNF- α 拮抗剂的其它 DMARDs,治疗对一个或多个 DMARDs 药物治疗无效的 RA。一项大规模临床试验^[20] 对 Anakinra 治疗 RA 的疗效进行了评估,发现经用药 24 周后,Anakinra 组(150 mg/d)

达到 ACR20 的比例及改善放射学进展方面均明显优于安慰剂组;且 Anakinra 与 MTX 联用,疗效优于单一用药。Anakinra 最常见的不良反应是与剂量相关的注射部位反应。有研究表明^[21], Anakinra 与 TNF- α 联用时严重感染的发生率会增高,因此不推荐二者联用。

5 抗 IL-6 受体单克隆抗体

研究发现在 RA 的滑膜细胞内 IL-6 水平升高,提示 IL-6 在 RA 的发现中起一定的作用。TNF- α 和 IL-1 可上调 IL-6 的表达,诱发一系列炎症反应,如急性反应蛋白表达、T 细胞及 B 细胞增殖等。Tocilizumab(商品名 actemra, MRA)是完全人源化的抗 IL-6 受体单克隆抗体。它通过竞争性与可溶性和膜结合型 IL-6R 结合,从而抑制 IL-6 的功能^[22]。MRA 治疗 RA 的用量是 4 ~ 10 mg/kg,静脉注射,每 4 周给药 1 次。一项对 MRA 单药和联用 MTX 在应用 MTX 疗效不佳的 359 例 RA 患者的安全性和疗效研究^[23] 表明,MRA 单药治疗 ACR20、ACR50 和 ACR70 缓解率明显高于安慰剂组和 MTX 单药组,并且其单药或联用 MTX 大多数病例耐受性良好。2007 年欧洲风湿病联盟会(EULAR)报道了对 MTX 应答不良的中重度 RA 患者给予 MRA 治疗的 III 期临床试验结果,显示 MRA 治疗 RA 效果明显,而且安全性及耐受性好。

6 共刺激阻断因子

近年研究发现细胞毒 T 细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA4)是一种重要的免疫调节因子,可通过 T 细胞共刺激途径抑制免疫反应。阿巴西普(Abatacept)是第一个应用于临床的 CTLA-Ig 药物,由 CTLA4 细胞外功能区和人 IgG1 Fc 段组成的融合蛋白,通过抑制共刺激分子 CD28 和 CD80/CD86 活化 T 细胞的第二刺激信号,从而抑制 T 细胞活化。2005 年 FDA 批准其用于治疗对其他药物不敏感的 RA。多项临床研究^[24~26] 显示阿巴西普可明显改善 RA 患者临床症状,抑制关节破坏,尤其是对其它免疫抑制剂如 MTX、TNF- α 拮抗剂等反应不佳的难治性 RA 患者。常见的不良反应为与输液相关的头痛、上呼吸道感染、恶心,严重不良反应为严重感染和恶性肿瘤。因被观察到的药物不良事件多发生于阿巴西普与其它生物制剂联合组,尚不推荐与疾病缓解型抗风湿生物制剂联用,可单用或与 TNF- α 拮抗剂以外的 DMARDs 联用。

7 结语

综上所述,生物制剂的研究和开发在近 10 年来取得了飞速的发展,为 RA 患者带来曙光,尤其是为那些对传统 DMARDs 治疗无效或疗效差的患者提供了一种新的选择。但其开始应用时间短,远期疗效及其严重副作用还需进一步观察。随着对 RA 发病机制的认识不断加深,还会有更多的生物制剂出现,选择何种生物制剂来治疗,既能更好的控制病情活动,又具最少的药物副作用,是我们面临的挑战。

参考文献

- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists [J]. *J Immunol*, 1993, 151 (3): 1548 - 1561.
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337 (3): 141 - 147.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130 (6): 478 - 486.
- Keremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, et al. Etanercept added to the background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis; continued observation [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (6): 1493 - 1499.
- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (4): 1063 - 1074.
- Siddiqui MA, Scott LJ. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2005, 65 (15): 2179 - 2208.
- Svenson M, Geborek P, Saxne T, et al. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (12): 1828 - 1834.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (22): 1594 - 1602.
- van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9688): 459 - 466.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (1): 35 - 45.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (6): 805 - 811.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (6): 789 - 796.
- Ranganathan P. Pharmacogenomics of tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis [J]. *Pharmacogenomics*, 2005, 6 (5): 481 - 490.
- Genovese MC, Greenwald MW, Alloway A, et al. Efficacy and safety of baminercept in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) results of the phase 2B study in the TNF-IR population [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 417.
- Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumor necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (2): 327 - 334.
- Edwarda JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (25): 2572 - 2581.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase II B randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (5): 1390 - 1400.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (9): 2793 - 2806.
- Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 (9): 2652 - 2661.
- Bresnahan B, Newmark R, Robbins S, et al. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31 (6): 1103 - 1111.
- Shaw M, Trapp R, Del GJ, et al. The effects of repeated doses of briobcept (BR3-FC) in patients with rheumatoid arthritis [C]. *EU-LAR*, 2008: 11 - 14.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (6): 1761 - 1769.

- 23 Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9):2817-2829.
- 24 Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(12):865-876.
- 25 Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(4):547-554.
- 26 Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11):1114-1123.
- [收稿日期 2012-03-01][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

戒烟药物的研究和应用进展

梁大华(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸内科

作者简介: 梁大华(1962-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病诊疗及戒烟。E-mail: liang86260@sina.com

[摘要] 吸烟是引发许多疾病的重要危险因素, 戒烟是减少烟草相关疾病的重要手段。戒烟药物有助于吸烟者戒烟。常用一线戒烟药物包括尼古丁替代疗法(NRT)制剂、安非他酮缓释制剂和伐尼克兰。该文对以上戒烟药物的研究和应用进展进行综述。

[关键词] 戒烟; 尼古丁替代疗法; 安非他酮; 伐尼克兰

[中图分类号] R 163.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)06-0567-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.06.34

Progress of research and application on smoking cessation drugs LIANG Da-hua, TAN Yi. Department of Respiratory Disease, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Smoking is an important danger factor of many diseases. Smoking cessation is important method of decrease tobacco related disease. The pharmacological interventions can help smokers in cessation. The first-line smoking cessation medication include nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and varenicline. This paper reviews the progress of research and application on smoking cessation drugs.

[Key words] Smoking cessation; Nicotine replacement therapy(NRT); Bupropion; Varenicline

烟草危害是当今世界最严重的公共卫生问题之一, 是人类健康所面临最大的、但是可以预防的危险因素。目前全球共有 11 亿吸烟者, 每年导致近 500 万人死亡。中国是世界上最大的烟草生产国和消费国, 据调查吸烟者约 3.5 亿, 有 5.4 亿被动吸烟者, 每年死于烟草相关疾病的人数为 100 万, 因此未来由烟草带来的健康及相关死亡问题会更加严重^[1,2]。世界卫生组织(WHO)《烟草控制框架公约》已于 2006-01-09 在我国生效, 医务人员应对烟草危害及戒烟药物的研究和应用要有进一步的了解, 以促进戒烟工作的开展。

1 烟草依赖与戒烟方法

1.1 烟草依赖与戒烟的益处 卷烟烟雾是由 4 000 多种化合物组成的复杂混合物, 有害成分主要为二氧化碳、焦油和其他有害物质, 其中至少有 69 种为已知的致癌物^[2], 而吸入的尼古丁与大脑的尼古丁乙酰胆碱受体结合并使之激活, 从而产生诸如增加认知、醒觉和负性情感控制的作用, 可使吸烟者自觉喜悦、敏捷、脑力增强, 减轻焦虑和抑制食欲。长期吸烟者需要不断吸烟获取尼古丁来满足体内产生的药理效应, 称为烟草依赖或称尼古丁依赖^[3]。吸烟者如果停止吸烟, 就会产生烦躁、易激惹、焦虑、急