

细胞因子与类风湿性关节炎治疗的研究进展

成冰燕, 王占元(解放军 52831 部队卫生队, 承德 067000)

摘要: 本文简述了白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF α)在类风湿性关节炎(RA)发病机制中的重要作用,以及IL-1和TNF α 单克隆抗体、可溶性受体、受体拮抗剂或基因治疗对RA病人的临床应用前景。

关键词: 类风湿性关节炎;白细胞介素-1;肿瘤坏死因子

中图分类号: R979.5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)03-0143-02

类风湿性关节炎(RA)是一种全身自身免疫性疾病,到目前为止,国内外还没有疗效确切的治疗类风湿性关节炎的药物,绝大多数患者采用非甾体抗炎药和免疫抑制剂减轻关节炎症和控制症状,但是严重的药物副作用限制了临床使用。目前对RA的病理机制有了不少新的认识,针对RA发病过程的因素也研究出了高效低毒的药物分子和新的治疗手段,本文就此方面的进展作一简要的综述。

1 类风湿性关节炎的病理机制

类风湿性关节炎的病因和病理过程一直是个谜,近20年来,全世界的有关学者对此做出了巨大的努力,目前多数学者认为,RA的启动是通过提呈至今未明的抗原或自身抗原给CD4⁺淋巴细胞,两者相互作用从而激活了淋巴细胞。而活化的淋巴细胞刺激单核/巨噬细胞释放单核因子,特别是白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF α)。这些单核因子是主要的前炎症细胞因子,对关节实质细胞和内皮细胞具有广泛的作用,在形成RA炎症、粘附、新生血管生成和骨质减少起着重要的作用^[1]。

1.1 白细胞介素-1

IL-1分为IL-1 α 和IL-1 β ,主要由巨噬细胞分泌,内皮细胞和淋巴细胞也能产生。IL-1能诱导一系列全身的炎症反应,包括引起发热和诱发消瘦,合成急性期蛋白,也可对软骨和骨基质代谢产生局部作用。IL-1还参与新生血管生成,增加滑膜细胞和内皮细胞表达粘

附分子,如细胞间粘附分子-1(ICAM-1)和血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)及E-选择素,促进白细胞进入滑膜。IL-1是最强的骨吸收剂,因此在RA局部骨质减少中起着重要的作用。RA病人滑膜细胞和滑液中已检测到大量的IL-1。

1.2 肿瘤坏死因子

TNF α 主要由单核巨噬细胞产生,具有许多与IL-1相同的炎症作用,能上调滑膜细胞和内皮细胞表达ICAM-1、VCAM-1和E-选择素。在体内外均可促进新生血管生成,也能促进骨质疏松。RA病人血液和滑液中存在大量TNF α ,滑膜组织中巨噬细胞和内皮细胞能表达抗原性TNF α ,而且血清和滑液中TNF α 水平与临床RA病情相关。

2 类风湿性关节炎的治疗

根据RA疾病的基本病理机制,针对这些炎症介质的靶向治疗,对RA的治疗来说可能是特异的,抑制炎症介质的产生和作用对改善RA具有重要的意义。

2.1 IL-1靶标

IL-1可溶性受体^[2]:体内和体外试验表明能结合并中和IL-1生物活性,但此结合延长了细胞因子的循环寿命,而提高其活性。临床试验表明,IL-1可溶性受体治疗顽固性RA,有改善RA病人关节肿胀、缓解疼痛的作用趋势,但无统计学意义。

IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)^[3]:天然的IL

- 1 受体拮抗剂, 中性粒细胞、单核细胞能产生 IL- 1 ra, 存在于 RA 病人关节滑液中。IL- 1 ra 浓度超过 IL- 1 10~ 100 倍才能抑制 IL- 1 生物活性。IL- 1 ra 临床试验正在进行中, I 期临床试验表明, 大剂量 IL- 1 ra 能减少 RA 病人关节疼痛, 常见不良反应有皮肤反应。由于 IL- 1 ra 可抑制局部骨吸收, 可能减少 RA 病人的骨质破坏。

基因治疗^[4]: IL- 1 受体拮抗剂基因可用离体或在体转移方法, 将基因转移入滑膜, 使其在体内发挥作用。研究发现, 将 IL- 1 ra 基因转移入家兔和大鼠实验性关节炎模型中, IL- 1 ra 具有保护家兔软骨的作用; 能抑制大鼠脚爪肿胀, 提高临床评分, 部分减少软骨和骨破坏。目前人 IL- 1 ra cDNA 载体研究以及转移方法也取得较大的进展, 人 IL- 1 ra 离体基因转移试验已获准进入临床试验。

2.2 TNF α 靶标

TNF α 是目前 RA 治疗试验的主要靶标。抗 TNF α 单克隆抗体 (mAb) 和可溶性 TNF α 受体溶合蛋白能特异结合 TNF α , 目前已进入临床试验。

抗 TNF α 单克隆抗体^[5]: 动物实验表明, 小鼠转入 TNF α 基因, 可持续表达 TNF α , 自发产生类似 RA 的关节炎, 抗 TNF α mAb 能减轻 TNF α 转基因小鼠以及胶原诱导的关节炎模型小鼠的炎症。

起初, 单克隆抗体主要是鼠源性的, 人体应用异种鼠蛋白后, 反复使用可导致疗效下降且可引起严重不良反应。随着分子生物学技术的发展, 最近研究出了 TNF α 人- 鼠嵌合体抗体 (cA2) 和人抗 TNF α mAb (CDP- 571) 两种抗体进入临床试验。TNF α 人- 鼠嵌合体 (cA2) 抗体即将人的多肽置换鼠抗体的 Fc 段, 人抗 TNF α mAb 就是将 F(ab)₂ 也换成人的多肽。这些改变使抗体的免疫原性降低, 半寿期延长 5~ 6 倍。抗 TNF α mAb 临床试验表明: 临床疗效与剂量相关。大剂量抗 TNF α mAb (10mg/kg) 一次静脉注射, RA 病人病情迅速且显著改善, 持续

时间达 4~ 8 周。症状改善伴随急性期蛋白降低, 血浆溶解素和尿中吡啶啉和脱氧吡啶啉水平降低, 表明抑制 TNF α 能减少关节破坏。

虽然抗 TNF α mAb 能有效治疗 RA, 但需反复给药。研究还发现, 抗 TNF α mAb 作用的持续时间随用药次数增加逐渐缩短。其不良反应有皮疹、感染以及产生自身抗体如抗 dsDNA 和抗心脂质抗体。

TNF α 可溶性受体^[6]: TNF α 可溶性受体结合于免疫球蛋白 G 恒定区, 体内和体外试验表明 TNF α 可溶性受体均能阻断 TNF α 生物活性。临床试验表明, 可溶性 TNF α 受体治疗顽固性 RA, 能减少 RA 病人关节肿胀、疼痛, 但统计学无显著意义。

3 结语

鉴于 IL- 1 和 TNF α 在 RA 病理机制中的作用, 以及目前 RA 病人治疗手段的局限性, 以 IL- 1 和 TNF α 为靶标, 采用单克隆抗体、可溶性受体、受体拮抗剂或基因治疗手段, 抑制其产生和活性在临床试验中已显示出应用前景。相信随着研究的深入, 应用特异性免疫调节治疗 RA 病人会更加有益。

参考文献:

- [1] Szekanca Z, Koch AE, Kunkel SL, et al. Cytokine in rheumatoid arthritis. potential targets for pharmacological intervention [J]. *Drugs Aging*, 1998, 12: 377.
- [2] Barrera P, Boerbooms AMT, van de Putte LBA, et al. Effects of antirheumatic agents on cytokines [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1996, 25: 234.
- [3] Lebsac ME, Paul CC, Bloedow DC. Subcutaneous IL- 1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1991, 34(suppl): S45.
- [4] Evans CH, Robbins PD. Pathway to gene therapy in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1996, 8: 230.
- [5] Choy EHS. Clinical pharmacology and therapeutic potential of monoclonal antibody treatment in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs Aging*, 1998, 12: 139.
- [6] Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis receptor (p75) - fusion protein [J]. *N Eng J Med*, 1997, 337: 141.