

α 1-酸性糖蛋白对类风湿关节炎活动性评估的意义*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 叶丛 董凌莉 李守新 胡绍先 朱盈姿 耿哲*,
武汉 430030

摘要 目的:探讨血清 α 1-酸性糖蛋白(AAG)是否可作为接受生物制剂依那西普以及托珠单抗治疗的类风湿关节炎(RA)患者评估疗效的有效检测指标。方法:接受生物制剂治疗 ≥ 24 周的84例RA患者,根据治疗后24周时临床疾病活动评分(CDAI),将其分为低活动组(CDAI ≤ 10)与中高活动组(CDAI > 10)。分析患者AAG、血沉(ESR)、高敏C反应蛋白(hsCRP)等指标的变化。结果:依那西普组41例,其中低活动组18例,中高活动组23例;托珠单抗组43例,其中低活动组22例,中高活动组21例。治疗后无论是依那西普还是托珠单抗组,低活动组患者AAG、ESR、hsCRP、CDAI、DAS28-ESR水平均较基线有明显下降,与中高活动组相比具有显著性差异($P < 0.001$)。应用了依那西普的中高活动组上述指标较基线的改变不明显,应用了托珠单抗的中高活动组AAG、ESR、hsCRP却明显下降。结论:AAG可以作为监测依那西普治疗后RA疾病活动度的良好指标;但对于托珠单抗治疗后的患者而言,AAG与ESR、hsCRP一样,并不能准确反映疾病活动情况。

关键词 α 1-酸性糖蛋白; 类风湿关节炎; 依那西普; 托珠单抗

中图分类号 R593.21 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180205

The value of α 1-acid glycoprotein for estimating disease activity in patients with rheumatoid arthritis YE Cong, DONG Ling-li, LI Shou-xin, HU Shao-xian, ZHU Ying-zi, GENG Zhe*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To determine the value of serum α 1-acid glycoprotein (AAG) for estimating the activity of rheumatoid arthritis (RA) in patients treated with biological DMARDs. Methods: A total of 84 RA patients treated with etanercept or tocilizumab for at least 24 weeks were included in this study. According to the clinical disease activity index (CDAI) at 24 weeks, they were then divided into low disease activity (CDAI ≤ 10) and medium or high disease activity (CDAI > 10) groups. Serum levels of AAG, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) were analyzed after treatment. Results: Of the 41 etanercept-treated patients, 18 were in low activity group and 23 in medium or high disease activity group. Of the 43 tocilizumab-treated patients, 22 patients were in CDAI ≤ 10 group and 21 in CDAI > 10 group. AAG, ESR, hsCRP, CDAI and disease activity score 28 (DAS28)-ESR were all significantly decreased in low disease activity group as compared with those in medium or high disease activity group after treatment ($P < 0.001$), regardless treatment with etanercept or tocilizumab. For patients treated with etanercept, AAG, ESR, hsCRP, CDAI and DAS28-ESR had no significant change in medium or high disease activity group. For tocilizumab-treated group, CDAI and DAS28-ESR had no significant change in medium or high disease activity group as compared with baseline, however, AAG, ESR and hsCRP were reduced significantly. Conclusion: AAG can be considered as a reliable marker for evaluating the disease activity in RA patients treated with etanercept. However, for patients treated with tocilizumab, AAG may not exactly reflect disease activity.

Key words α 1-acid glycoprotein; Rheumatoid arthritis; Etanercept; Tocilizumab

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以对称性、侵蚀性多关节炎为主要临床表现的系统性自身免疫性疾病,是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一。在过去的十余年间,包括TNF α 抑制剂依那西普(etanercept)和IL-6受体单克隆抗体托珠单抗(tocilizumab, TCZ)在内的多种生物类改善

病情抗风湿药(biological DMARDs, bDMARDs)的出现使得RA的预后有了明显的改善^[1]。

本研究拟在接受目前临床常见的生物制剂依那西普以及托珠单抗治疗的RA患者中明确 α 1-酸性糖蛋白(α 1-acid glycoprotein, AAG)是否可作为评估疗效的检测指标。

资料与方法

一般资料 本研究纳入2015年1月~2017年1月在华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81501415);武汉市科技计划项目(No:2017060201010184);湖北省卫生和计划生育委员会青年人才项目(No:WJ2017M069)

*通信作者:耿哲, E-mail: gengzhe2001@163.com

免疫科进行生物制剂治疗 ≥ 24 周的 84 例 RA 患者,其中依那西普组 41 例,托珠单抗组 43 例。本研究通过了医院伦理委员会审批,入组前所有患者均已签署知情同意书。所有患者均符合 2010 ACR/EULAR 的 RA 诊断标准,入组时按临床疾病活动评分 (clinical disease activity index, CDAI) 均处于高疾病活动期 (CDAI > 22)。根据治疗 24 周时 CDAI 疾病活动度情况,上述患者被分为低活动组 (CDAI ≤ 10) 与中高活动组 (CDAI > 10)。

方法 依那西普 (商品名:恩利) 的推荐剂量为 25 mg,皮下注射,每周 2 次。TCZ (商品名:雅美罗) 的推荐剂量为 8 mg/kg,静脉注射,每 4 周 1 次。整个研究中所有患者每次使用剂量均无减量,但部分患者因自身经济、工作或家庭等因素或因出现不良反应等未能按时用药,使两次用药间隔时间延长,用药依从性下降。本研究依据美国药物临床试验中常用的计算公式:药物依从性 (%) = 实际剂量/标准剂量 $\times 100\%$ [2]。

资料采集 抽取患者静脉血,用于测定血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、高敏 CRP (high sensitive C-reactive protein, hsCRP)、AAG,后两项用免疫比浊法测定 (应用美国 Boster 公司制造的蛋白质测定系统)。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 及 GraphPad Prism 5.0 统计软件,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以百分数 (%) 表示。连续性变量组间比较采用 t 检验。相关性采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

生物制剂治疗前患者基线资料比较 依那西普与托珠单抗两组患者之间性别构成、年龄、病程、肿胀关节数、压痛关节数、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽 (cyclic citrullinated peptide, CCP) 抗体、ESR、hsCRP、AAG 以及活动度评分 DAS28-ESR 和

CDAI 等指标均无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 1。

生物制剂治疗后患者 CDAI 评分比较 根据 CDAI 评分定义,依那西普组 41 例经治疗后可分为低活动组 18 例,中高活动组 23 例;托珠单抗组 43 例,治疗后分为低活动组 22 例,中高活动组 21 例。治疗后无论是依那西普还是托珠单抗组,低活动组患者 CDAI 及 DAS28-ESR 水平明显下降,与中高活动组相比具有显著性差异 ($P < 0.001$);而中高活动组上述指标较基线的改变不明显,见图 1。

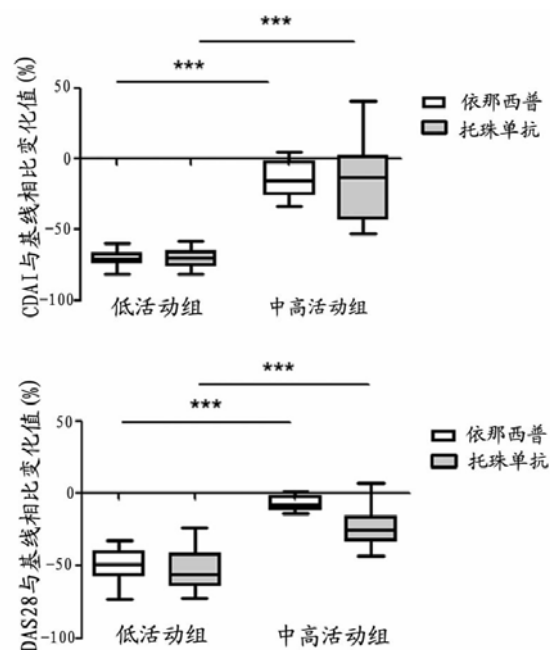


图 1 治疗后 CDAI 及 DAS28-ESR 变化

低活动组患者治疗前、后 ESR、hsCRP、AAG 比较 ESR、hsCRP、AAG 三项指标与基线比均明显下降,但治疗后上述指标在依那西普与托珠单抗组间无统计学差异 ($P > 0.05$),见图 2。

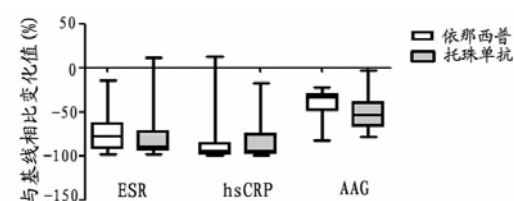


图 2 低活动组 ESR、hsCRP、AAG 治疗前后变化

表 1 治疗前 2 组患者基本情况比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	性别 (例)		年龄 (岁)	病程 (年)	肿胀关节数 (个)	压痛关节数 (个)	RF (IU/mL)
		男	女					
依那西普组	41	12	29	49.9 $\pm$ 16.2	6.4 $\pm$ 6.9	6.8 $\pm$ 6.1	14.8 $\pm$ 6.2	237.1 $\pm$ 245.6
托珠单抗组	43	9	34	49.3 $\pm$ 13.6	4.2 $\pm$ 5.5	6.2 $\pm$ 5.6	14.0 $\pm$ 5.6	185.6 $\pm$ 192.9
组别	例	抗 CCP 抗体 (RU/mL)		ESR (mm/h)	hsCRP (mg/L)	AAG (mg/L)	DAS28	CDAI
依那西普组	41	151.8 $\pm$ 141.4		78.1 $\pm$ 39.7	35.8 $\pm$ 25.1	129.0 $\pm$ 42.0	5.8 $\pm$ 0.9	36.0 $\pm$ 12.0
托珠单抗组	43	107.2 $\pm$ 121.8		75.1 $\pm$ 39.7	48.1 $\pm$ 46.0	138.2 $\pm$ 65.7	5.8 $\pm$ 0.9	35.8 $\pm$ 9.4

中高活动组患者治疗前、后 ESR、hsCRP、AAG 比较 见图 3。依那西普组患者 ESR、hsCRP、AAG 等炎症指标与基线相比无明显变化,与疾病本身活动情况一致。而托珠单抗组患者的 ESR、hsCRP、AAG 水平出现显著降低,且与依那西普组相比,均存在统计学差异($P < 0.001$)。其中,托珠单抗治疗后 hsCRP 下降最为明显,与 ESR 及 AAG 的下降程度相比,具有显著性差异($P < 0.001$)。

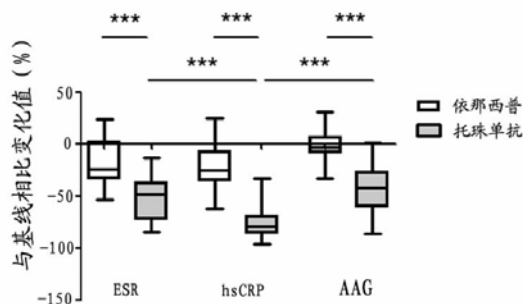


图3 中高活动组 ESR、hsCRP、AAG 治疗前后变化

生物制剂治疗后 ESR、hsCRP、AAG 与 CDAI 相关性分析 治疗后依那西普组 ESR、hsCRP、AAG 均与 CDAI 评分呈显著相关性,而托珠单抗组仅有 ESR 与 CDAI 的相关性为 0.320,hsCRP 以及 AAG 均未见有统计学意义的相关性($P > 0.05$),见表 2。

表2 与 CDAI 相关性

组别	ESR	hsCRP	AAG
依那西普组	0.505 **	0.402 **	0.713 ***
托珠单抗组	0.320 *	0.285	0.307

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

AAG 反映生物制剂治疗后疾病活动度(依据 CDAI 评分)的灵敏性与特异性 依那西普组灵敏性为 82.6%,特异性为 100%;托珠单抗组灵敏性仅为 9.5%,特异性为 100%。

用药依从性 在 24 周治疗中,依那西普组患者的剂量依从性为 $(58.7 \pm 19.5)\%$;托珠单抗组为 $(66.4 \pm 25.1)\%$,组间无显著性差异($P > 0.05$)。依那西普组低疾病活动度患者与中高疾病活动度患者的剂量依从性分别为 $(73.5 \pm 15.0)\%$ 、 $(47.1 \pm 14.1)\%$;托珠单抗组则分别为 $(81.8 \pm 17.7)\%$ 、 $(50.3 \pm 21.5)\%$ 。依那西普与托珠单抗组低疾病活动度患者生物制剂的剂量依从性均显著高于中高疾病活动组($P < 0.001$)。

不良反应 2 组 84 名患者生物制剂治疗相关的不良反应有 17 例次,包括 2 例严重不良反应(输液反应与皮疹),见表 3。其中,转氨酶升高患者均经口服护肝药后好转;局部注射部位红肿患者在更换注射部位并减少用药次数后好转;高脂血症因血脂均非明显升高,故仅观察随诊;白细胞总数降低患者延长用药间隔时间,并加用口服升白细胞药后均好转;上呼吸道感染患者口服抗生素后均好转。严重不良反应 2 例:1 例输液反应发生于患者第四次输注托珠单抗时,立即停止输注,并予患者肌肉注射盐酸异丙嗪及补液治疗后好转;1 例严重躯干皮疹发生于患者第二次输注托珠单抗时,予地塞米松 5 mg 静脉推注后好转,以后注射时未再发生。

讨 论

CRP 及 ESR 是目前公认的监测 RA 活动度、评价治疗效果的重要客观指标,也因此成为了 DAS28 等评估 RA 疾病活动指数的重要组成部分。但这 2 项指标也有不足之处。CRP 在不同时期差异很大,导致可靠性下降^[3]。ESR 则可受到一些非炎症疾病状态,如慢性肾病、贫血、异常红细胞形态或血清蛋白水平等的影响^[4]。ESR 和 CRP 均随年龄和体重指数增加而升高^[5]。

AAG 是一种主要由肝脏合成的急性时相反应蛋白,在正常人血中浓度约为 $0.6 \sim 1.2 \text{ mg/mL}$ ^[6]。与 CRP 不同,AAG 是广泛糖基化的分子,占其分子质量 45% 的低聚糖对其免疫调节作用至关重要^[7]。既往研究表明,AAG 可作为评估自身免疫性疾病如 RA 及系统性红斑狼疮疾病活动度的有效指标^[8]。研究发现,AAG 还有一种通过核磁共振方法得到的新型炎症标记物 GlycA 的信号来源的主要贡献者。而 GlycA 不仅是 RA 疾病活动度的可靠评价指标,还可判断 RA 患者发生动脉粥样硬化的风险^[5]。

由于以依那西普为代表的 TNF α 抑制剂和以托珠单抗为代表的 IL-6 受体拮抗剂是目前国内治疗 RA 应用最为广泛的生物制剂,因此本研究重点观察给予这些生物制剂治疗后 AAG、ESR 及 hsCRP 的变化。作为可溶性 TNF 受体融合蛋白,依那西普可通过与 TNF α 特异性的结合快速缓解 RA 患者症

表3 生物制剂相关不良反应

[例(%)]

组别	例	转氨酶升高	注射部位红肿	高脂血症	白细胞降低	上呼吸道感染	输液反应	皮疹
依那西普组	41	2(4.9)	2(4.9)	0(0.0)	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)
托珠单抗组	43	3(7.0)	0(0)	3(7.0)	2(4.7)	1(2.3)	1(2.3)	1(2.3)

状,改善身体功能并阻止关节结构破坏^[9]。而托珠单抗是一种靶向作用于人 IL-6 受体的单克隆抗体,是目前唯一可单药治疗 RA 的生物制剂^[10]。

本研究发现,依那西普组中,AAG 及传统的 ESR、hsCRP 在生物制剂治疗后的变化与疾病本身活动情况较为相符,提示在这类生物制剂治疗后,上述指标能较好地反应疾病活动情况。而与此相对,托珠单抗组中,这些指标在治疗后疾病仍然明显活动的状态下仍出现总体显著性降低。究其原因,可能与托珠单抗本身的作用机制相关。在 RA 发病中 IL-6 与其受体结合后能介导一系列炎症反应,促使肝脏产生更多以 CRP 为代表的急性时相反应产物^[6]。因此,托珠单抗能通过阻滞可溶性及膜结合 IL-6 受体,减少 IL-6 对肝细胞的刺激,能在症状缓解前即迅速降低急性时相蛋白水平^[11]。因此,托珠单抗治疗后 hsCRP 下降最为明显,即使此时患者的临床评分并未达到低疾病活动度。而 AAG 和 CRP 一样,也属于肝脏合成的急性时相反应蛋白,也可能因为 IL-6 对肝脏刺激的减少而下降,本研究证实,其同样不适合作为接受了托珠单抗治疗的 RA 患者疾病活动度的准确评估指标。

无论是依那西普还是托珠单抗组,低疾病活动度患者生物制剂的剂量依从性均显著高于中高疾病活动度患者。究其原因,可能与以下因素相关:①疗效影响。一些患者自觉疗效不佳,症状缓解不明显,因而依从性较差,这部分患者显然疾病活动度相对较高;②经济因素。另一些患者因为经济费用问题,不得不减少用药次数,降低依从性,导致了疾病控制也不尽如人意。

参考文献

- 1 涂巍,胡绍先.生物制剂治疗类风湿关节炎的应用策略[J].内科急危重症杂志,2010,16(6):293-294.
- 2 Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(3):692-701.
- 3 Bogaty P, Dagenais GR, Joseph L, et al. Time variability of C-reactive protein: implications for clinical risk stratification[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60759.
- 4 Sox HC, Jr, Liang MH, The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(4):515-523.
- 5 Ormseth MJ, Chung CP, Oeser AM, et al. Utility of a novel inflammatory marker, GlycA, for assessment of rheumatoid arthritis disease activity and coronary atherosclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17:117.
- 6 Filip Z, Jan K, Vendula S, et al. Albumin and alpha1-acid glycoprotein: old acquaintances[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(8):943-954.
- 7 Olewicz-Gawlik A, Korcowska-Lacka I, Lacki JK, et al. Fucosylation of serum alpha1-acid glycoprotein in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(10):1679-1684.
- 8 Connelly MA, Gruppen EG, Otvos JD, et al. Inflammatory glycoproteins in cardiometabolic disorders, autoimmune diseases and cancer[J]. Clin Chim Acta, 2016, 459:177-186.
- 9 李春,叶华,陈进伟,等.依那西普治疗类风湿关节炎及强直性脊柱炎用药现状及依从性调查[J].中华风湿病学杂志,2015,19(8):528-533.
- 10 Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(12):1950-1954.
- 11 Wang J, Devenport J, Low JM, et al. Relationship between baseline and early changes in C-reactive protein and interleukin-6 Levels and clinical response to tocilizumab in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(6):882-885.

(2017-10-09 收稿 2017-12-20 修回)

《内科急危重症杂志》2018 年各期重点号

- | | | | | | |
|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|
| 第 1 期 | 消化系统疾病 | 第 2 期 | 血液病及风湿性疾病 | 第 3 期 | 神经及感染性疾病 |
| 第 4 期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 | 呼吸系统疾病 | 第 6 期 | 心血管疾病 |