

类风湿性关节炎中药新药临床前的药效学评价

王 停^{1*}, 韩 玲¹, 荆 鲁²

(1. 国家药品审评中心, 北京 100038; 2. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091)

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的以关节组织慢性炎症性病变为主要表现的自身免疫性疾病。主要病理变化为关节滑膜细胞浸润,滑膜翳形成,软骨及骨组织的侵蚀^[1]。本病临床发病率较高,申报治疗本病的中药新药也较多。从目前申报资料分析,药效学试验中存在以下问题:关于类风湿性关节炎动物模型选择较为单一,多只选用佐剂性关节炎模型,较少考虑选用Ⅱ型胶原关节炎模型;在佐剂性关节炎模型试验中,未观察对继发病变治疗作用的影响,未结合本品的功能主治及药物特点进行次要药效学试验等。

1 关于动物模型的选择

1.1 佐剂性关节炎(AA)模型 此模型是 Freund 于 20 世纪 50 年代创立的,又称福氏佐剂关节炎,福氏佐剂分为完全佐剂(CFA)和不完全佐剂(IFA)。其机制是结核杆菌致关节炎抗原为 65×10^3 热休克蛋白(HSP),RA 病人软骨内具有与 65 kD HSP 相似的蛋白多糖桥联蛋白抗原成分,FCA 注入激活 T 细胞,激活 T 细胞参与 RA 发病机制。原发病变主要表现为致炎局部的炎症反应,续发病变一般于致炎后 10~20 d 出现,约 20 d 达到高峰,病理改变为滑膜下组织炎症,滑膜增生,血管翳形成,软骨破坏。4 周后,关节红肿减退,骨质减少,新骨形成,关节间隙变窄,形成不可逆的关节改变。AA 大鼠的关节组织病理学及血中变化与人 RA 相似。同时,对其免疫学机制研究发现,此模型存在明显的细胞免疫异常,为一种典型的免疫性炎症模型。AA 制作方法简单,可广泛应用于多种动物,便于研究者选择应用。AA 的缺点在于它与类风湿性关节炎有较大差异,病变具有自限性^[2]。

1.2 Ⅱ型胶原关节炎(CIA)模型 Ⅱ型胶原诱导的关节炎模型是 DE Trentham 等于 1977 年创立的,由Ⅱ型胶原(collagen II, CII)诱导。Ⅱ型胶原是软骨的主要成分,为关节炎发病学中的自身抗原。该模型采用 CII 配合不完全福氏佐剂,主要表现为多发性外周关节炎,关节局部红肿,严重致关节畸形。病理变化为增生性滑膜炎,关节软骨破坏、骨侵蚀,关节腔内有炎性细胞浸润。体内可检出针对自身Ⅱ型胶原的高滴度的 IgG 抗体。这些临床表现及实验室指标与人 RA 密切相关,是筛选和研究治疗 RA 药物的较理想模型^[3]。

此外,其他如蛋清诱导关节炎模型、甲醛诱导关节炎模型、IL-1 和 TNF- α 诱导关节炎模型以及家兔卵蛋白性关节炎模型等,也各有特点,可根据具体需要采用^[4]。

总之,上述 RA 动物模型,特别是 AA 和 CIA 在临床表现、实验室指标和病理机制上,既有各自特点,又有许多相似之处,且与人 RA 在临床表现、病理、免疫有着相似或相近的特点,是研究 RA、筛选抗炎免疫药物的较理想模型。需要指出的是,Ⅱ型胶原诱导的关节炎模型与佐剂性关节炎相比,更贴近人 RA 发病机制,是近年来发展起来的重要模型,国外已广泛用于抗关节炎药物的研究和评价,应考虑为 RA 的首选模型^[3,4]。

2 关于不同类别药物临床前药效学评价的模型选择

若模型选择单一,则使药效评价结果不确定。一般来说,对于达到有效部位或有效成分的中药新药,应同时进行Ⅱ型胶原关节炎模型和佐剂性关节炎致炎模型试验。对于中药复方新药,可选用Ⅱ型胶原关节炎模型或佐剂性关节炎致炎模型进行试验,此外,还应结合本品的功能主治及药物特点进行次要药效学的观察研究。

3 关于对继发病变治疗作用的观察

从已申报的资料来看,绝大多数选用佐剂性关节炎模型的研究者未设计受试物对继发病变治疗作用影响的试验,这是导致该试验发补率较高的主要原因。分析其试验方案,不难发现研究者对继发病变治疗作用的认识不充分,表现在:①尽管文字描述是观察对继发病变的影响,但试验设计并未按照模型中继发病变出现的时间考虑,即试验设计有误;②没有认识到观察受试物对继发病变的治疗作用更切合临床实际,未考虑到许多患者是在出现继发病变之后才进行治疗,目前临床也主要观察药物对继发病变的疗效。故佐剂性关节炎模型中应重点观察受试物对继发病变的治疗作用。当然,观察对原发病变的治疗作用也有一定意义,因此建议应尽可能分别观察本品对原发病变和继发病变的治疗作用。

4 关于其他试验项目的选择

在药效学评价中,除应针对主要药效学动物模型进行研究外,还应结合受试物的功能主治及药物特点有针对性地设计次要药效学试验,如非特异抗炎试验、镇痛试验、活血化瘀试验等,需特别强调的是对主要用于改善类风湿关节炎症状的中药复方,这些次要药效学试验就显得更为重要。

其中,研究者最容易忽视的是观察受试物的活血化瘀作用。近年来,有人对 RA 病人的血流变和微循环进行了测定,

[收稿日期] 2006-03-12

[通讯作者] * 王停, Tel: (010) 67892345, E-mail: wandt123@yahoo.com.cn

发现 RA 病人处于高黏血液状态,甲皱微循环有异常改变。经活血化瘀中药治疗前后对照显示,有些中药复方制剂具有清除抗原抗体复合物,改善组织的缺氧、缺血状态,清除自由基,促进机体血液循环及组织代谢,从而增强免疫力,改善高黏血液状态和甲皱微循环异常状态的作用^[5]。在进行新药评价中应结合受试物情况全面考虑、设计试验项目,以达到能反映出受试物药效特点的评价目的。

相信随着人们对类风湿性关节炎的发病机制的进一步认识以及类风湿性关节炎试验动物模型的进一步完备,治疗类风湿性关节炎新药临床前药效学评价体系将更科学、规范和完善。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠. 实用内科学. 11 版. 北京:人民卫生出版社,2001: 2318.
- [2] 王春田,于 静. 类风湿关节炎动物模型研究进展. 辽宁中医杂志,2003,30(6):511.
- [3] 张玲玲,沈玉先,魏 伟. 类风湿关节炎动物模型与临床的关系. 中国药理学通报,2002,18(5):502.
- [4] 王北婴,李仪奎. 中药新药研制开发技术与方法. 上海:上海科学技术出版社,2001:722.
- [5] 申秀云,朱向东. 中医药治疗类风湿性关节炎的研究现状评价及展望. 甘肃中医学院学报,2005,22(2):48.

[责任编辑 刘 颀]