

# 類風濕性關節炎研究重大突破：找到治療新標靶



主講人: 臺北榮總 張副院長德明

103/04/14

抗「炎」如抗「癌」！榮總找到類風濕性關節炎治療新標靶

抗「炎」如抗「癌」！榮總找到類風濕性關節炎治療的可能新標靶。台灣約有十萬人罹患類風濕性關節炎，患者因關節滑囊持續發炎，不僅發病時疼痛難耐，也常因關節發炎變形、損壞，導致日常活動受限、甚至失能。要如何阻斷這條發炎途徑？榮總研究團隊找到了一組全新調控機制。

榮總研究顯示，類風濕性關節炎患者的關節滑膜纖維母細胞(FLS)會受到發炎物質(IL-1 $\beta$ )刺激調控，釋放一種上皮生長因子 AREG 以及該生長因子活化所需要的酵素 TACE，進而啟動一系列反應，使得蛋白質分解酵素(MMP-1)、鈣黏蛋白(cadherin-11)等與軟骨侵襲破壞相關的酵素增加，進而造成關節與骨骼破壞、使病情更加惡化。

鎖定新標靶 終止”滑膜增生→軟骨、骨頭破壞→軟骨和骨頭壞死”三部曲

57歲林小姐是罹病30多年的老病號，30多年前開始出現手指關節僵硬、腫脹疼痛等症狀，原以為是骨科問題，跑遍了坊間醫院，吃遍了各種止痛藥，2年後才確診是罹患類風濕性關節炎，但這段時間裡，手部關節已經變形，林小姐吃飯、盥洗等日常生活都成了問題，雖然治療後，疼痛的程度已顯著減輕，但變形損壞的關節卻再也無法恢復成原本的樣子。

醫師表示，了解此一機制後，未來若能鎖定相關標的、設計治療藥物，將可望延緩、甚至停止滑膜細胞侵襲、增生，也就能從疾病的更上游、延緩類風濕性關節炎的病理進程。

近年癌症標靶治療正夯，這類標靶藥物主要是利用癌細胞上特有的標記當成標靶，鎖定癌細胞殺滅。台北榮民總醫院副院長張德明指出，本研究也就是把腫瘤治療的觀念，應用在類風濕性關節炎上，嘗試尋找出類風濕性關節炎病理機轉中的「標靶」。

張德明副院長指出，類風濕性關節炎的組織中，有一個類似癌細胞的病灶，也就是「滑膜細胞」。滑膜細胞跟腫瘤細胞一樣，會快速增生、會侵襲，進而造成軟骨以及骨頭的壞死。這個研究就是要看看，滑膜細胞上是不是也有像腫瘤細胞上一樣的「標靶」。設法找到標靶後，如果能夠直接抑制滑膜細胞的增生與侵襲，也就能在疾病的更上游，控制、延緩類風濕性關節炎的病理過程。

不只在下游澆水、還要從上游關火

目前類風濕性關節炎患者主要使用的藥物包括非類固醇抗發炎藥、疾病修飾抗風濕病藥(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), 以及生物製劑等。已經核准的生物製劑當中, 有一些是直接對付發炎物質例如抗腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )、第六介白質(IL-6), 另外也有對抗免疫細胞, 例如 T 細胞拮抗劑以及 B 細胞去除劑等。

張德明副院長解釋, 除了從下游去中和發炎介質、阻斷發炎反應, 對抗免疫細胞之外, 未來若能找到新的藥物, 搭配從上游針對新的標靶阻止滑膜細胞增生、侵襲, 因此, 這是另一標靶的選擇, 生產對抗 AREG 單株抗體, 來治療風濕性關節炎, 可望提高治療成效。

滑膜纖維母細胞發炎物質溫床、滑膜細胞增生

類風濕性關節炎是一種慢性自體免疫疾病, 病人的關節滑膜囊裡充滿了過多的淋巴球, 而滑膜增生則是此病的特徵。滑膜增生引發持續性的發炎, 誘發蛋白分解酵素, 造成軟骨組織破壞, 也就造成關節炎持續惡化。

在這個過程中, 滑膜纖維母細胞因為會分泌相關促進發炎因子、並吸引免疫細胞, 一般認為扮演著重要影響角色。

目前已知, 包括血小板生長因子(PDGF)、上皮細胞生長因子(EGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)等生長因子, 以及細胞激素如 IL-1、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 都可能與滑膜細胞增生相關。

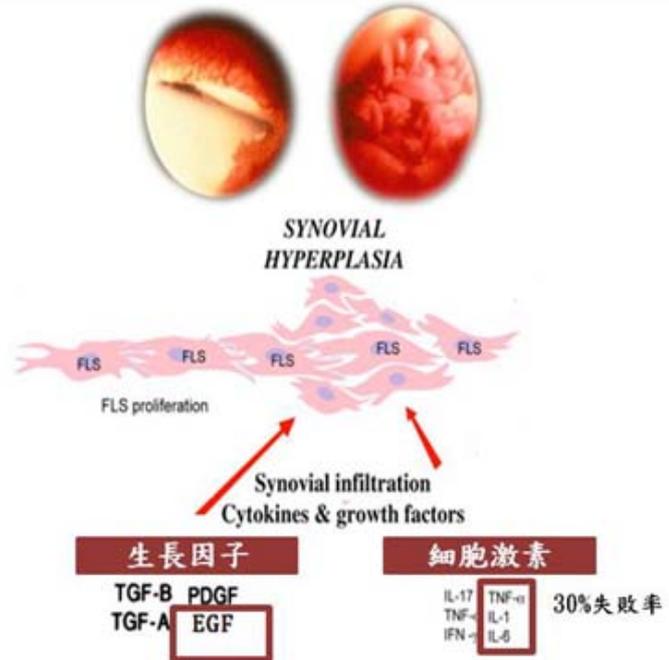
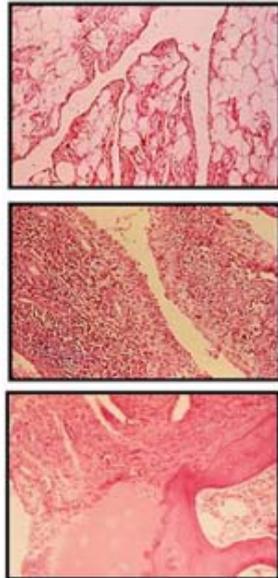
至於本研究則是針對上皮生長因子中的 AREG。AREG 是一個有 252 個胺基酸的蛋白質, 需經過酵素修飾、活化後, 才能發揮作用。這次研究顯示, 在滑膜纖維母細胞中, IL-1 $\beta$  促進 AREG 釋放的機轉, 會受到 TACE 酵素的活性影響。

AREG 與上皮細胞生長因子的接受器(EGFR)結合, 能引發一系列的訊息傳遞。在正常生理中, 包括纖維母細胞、尿路上皮細胞等的細胞增殖, 或是乳腺發育、骨骼形成、神經再生、囊胚的著床等, 都有 AREG 參與。

AREG 也會促進癌細胞的增生與侵襲。AREG 的過度表現與乳癌、大腸癌、肺癌、攝護腺癌、卵巢癌、皮膚癌以及胰臟癌等癌症病理機轉有關。

此外，在部分自體免疫性疾病，包括紅斑性狼瘡、乾癬以及類風濕性關節炎，AREG 的過度表現也會增加包括細胞激素如第八及第六介白質等促進發炎因子，增加疾病嚴重度。

## 以滑膜組織發炎及細胞浸潤為標靶



## 類風濕性關節炎研究重大突破：發炎影響胖瘦

主講人：臺北榮總風濕免疫科蔡長祐教授、胃腸科陳志彥醫師

身體發炎，腸道先知道？榮總發現胃腸荷爾蒙是未來類風濕性關節炎治療關鍵

身體發炎，腸道先知道？台北榮總研究發現，身體發炎物質會與胃腸道內分泌系統相互影響，由於腸道荷爾蒙會影響食慾、體重、脂肪與肌肉組成等，一旦發炎問題未經治療控制，身材胖瘦也相對容易失控。

這一系列研究由台北榮民總醫院胃腸科以及免疫科跨科合作，研究人員透過文獻回顧，並實際分析類風濕性關節炎患者治療過程，各種胃腸道荷爾蒙以及體重、身體組成的改變，構畫出體內調控食慾、能量代謝、身體組成的各種腸道荷爾蒙與發炎物質間的交互影響作用。

研究刊載在知名國際期刊「RHEUMATOLOGY(風濕病學)」，並獲選為當期封面頭條論文。

身體發炎影響荷爾蒙！變胖、變瘦由不得自己！

近年有越來越多研究顯示，內分泌荷爾蒙與身體發炎反應相關，目前已知，脂肪組織分泌的瘦體素(LEPTIN)會促進發炎、腸道上段分泌的飢餓素(GHRELIN)則會抑制發炎。連治療糖尿病的藥物、也朝著中和發炎介質、去除免疫細胞著手，甚至還有研究顯示，在確定罹患第二型糖尿病的6年前，就可以觀察到身體的細胞激素第一介白質拮抗素(IL-1 receptor antagonist)分泌量開始上升。

至於類風濕性關節炎，醫師們則觀察到，這群患者治療前、普遍體重較一般人瘦。台北榮民總醫院胃腸科陳志彥醫師指出，對於類風濕性關節炎的患者來說，體重過瘦是一種「惡」病質，可能與增加死亡率有關。臨床觀察，類風濕性關節炎患者的胃口差，在未經過治療前，BMI(身體質量指數通常在21-22以下)，也就是中間偏瘦。而這類患者經過生物製劑治療，體重就會上升，但沒有接受生物製劑治療，體重相對難以增加。

55歲唐小姐，11年前突然出現關節腫痛、全身僵硬無法行走，當時以為是月子沒作好引起的痠痛後遺症，但吃了許多止痛藥仍是一樣，甚至得每隔兩天至診所打止痛針，吃不下睡不著，體重也跟著減輕，大約降到57公斤，曾服用類固醇使得體重不斷上升到90公斤，工作也因此停擺，後來轉診到風濕免疫科，才確診是類風濕性關節炎，接受生物製劑治療後，不再需要使用類固醇，才漸漸回復正常生活及體重。

56歲的李小姐，罹患類風濕性關節炎已經27年，原以為是痛風，曾至中醫推拿整骨，嘗試各種偏方妙藥，但卻越發疼痛，甚至無法行走，一直到3年多前，第一次申請到生物製劑，治療後關節僵硬腫痛情形改善，飲食也回復正常，體重因此上升。

研究顯示，當類風濕性關節炎患者，使用生物製劑、控制住體內的發炎物質--腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )後，不僅關節發炎腫痛獲得控制，患者體重在一年內平均會提高1.9公斤。相較之下，沒有接受生物製劑治療的患者，BMI較不容易提升。除了體重增加，肌肉也有增加的趨勢。

進一步分析患者體內的各種激素表現可以發現，抗腫瘤壞死因子治療後，患者除了體重增加，包括脂肪組織分泌的瘦體素、飢餓素、GIP等分泌也受到影響。

其中，負責向大腦傳遞吃飽訊息的leptin，其餐後下降從治療後慢慢消失，而與骨質增加、脂肪合成以及體重增加相關的腸道荷爾蒙GIP，則在第十二個月開始下降，推測有可能因為治療一年後，患者已經增加了1.9公斤。當因為身體意識到已經過重，因而下降。也就是說，這胃腸道荷爾蒙、瘦體素與細胞激素間的交互作用，改變了類風濕性關節炎患者易瘦難胖的「惡」體質。

台北榮民總醫院免疫風濕科蔡長祐教授指出，臨床治療患者也發現，有患者接受類風濕性關節炎治療後，尿酸反而升高。由於尿酸與身體營養狀況相關，尿酸高代表營養狀況變好，也就是病患過瘦的狀況確實改善。

不過醫師也提醒，類風濕性關節炎患者，無論是過瘦、過重都不適合。像是56歲李小姐目前體重101公斤，仍然需要藉由運動復健及飲食控制，好好改善至正常體重較佳，否則肥胖容易導致體內發炎反應加劇，治療效果也會因此受影響。

發炎反應複雜 想胖？想瘦？有待進一步釐清機制

醫師表示，胃腸道荷爾蒙不只調控食慾與身體能量代謝，對類風濕性關節炎患者而言，也與發炎反應相關。不只是腸道荷爾蒙，其他包括生殖腺以及神經內分泌調控機制也都與發炎反應息息相關。透過了解腸道荷爾蒙以及免疫機轉間的關聯，對臨床治療類風濕性關節炎時，可透過輔助性治療等減少共病發生，也能提升患者的生活、飲食品質。

蔡長祐教授指出，免疫疾病與內分泌互相影響的情形，不只出現在類風濕性關節炎的患者身上，包括乾癬、糖尿病患者體重也會受到疾病影響。只是類風濕性關節炎患者因為體內不斷發炎、胃口變差，體重下降；而糖尿病、乾癬患者，卻因為慢性發炎反而容易胖。

此外，近年認為癌症也是一種發炎，癌症與類風濕性關節炎則是會瘦的這一組。這些究竟是透過甚麼樣的機制調控，目前仍不清楚，透過研究胃腸內分泌與免疫風濕疾病間的連結，希望未來能讓患者的治療更加完善。

