

## 托法替布联合柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎的临床研究

庞琳焯<sup>1</sup>, 朱平<sup>1</sup>, 李治琴<sup>2</sup>, 杨西超<sup>3</sup>, 杜望磊<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院 临床免疫科, 陕西 西安 710032

2. 咸阳市第一人民医院 风湿科, 陕西 咸阳 713000

3. 西安市红会医院 风湿免疫内分泌科, 陕西 西安 710054

**摘要:** **目的** 探讨托法替布联合柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 6 月—2022 年 6 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院收治的 118 例类风湿关节炎患者, 采用随机数字表法分为对照组 (59 例) 和治疗组 (59 例)。对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片, 4 片/次, 3 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服枸橼酸托法替布片, 5 mg/次, 2 次/d。两组患者连续服用药物 7 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 关节疼痛评分 (VAS), 实验室指标红细胞沉降率 (ESR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、血清类风湿因子 (RF)、C 反应蛋白 (CRP) 水平及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率 (98.31%) 明显高于对照组 (83.05%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组出现的关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、食欲减退等症状缓解时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 VAS 评分均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者实验室指标 ESR、RF、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 8.47%, 明显低于对照组 (18.64%,  $P < 0.05$ )。**结论** 托法替布联合柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎疗效确切, 可有效缓解关节炎症状, 关节止痛效果较佳, 且安全有效。

**关键词:** 枸橼酸托法替布片; 柳氮磺吡啶肠溶片; 类风湿关节炎; 关节疼痛评分; 红细胞沉降率; 类风湿因子

中图分类号: R982

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2022)11 - 2574 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.025

## Clinical study on tofacitinib combined with sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis

PANG Lin-xuan<sup>1</sup>, ZHU Ping<sup>1</sup>, LI Zhi-qin<sup>2</sup>, YANG Xi-chao<sup>3</sup>, DU Wang-lei<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

2. Department of Rheumatology, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 713000, China

3. Department of Rheumatism, Immunology and Endocrinology, Xi'an Honghui Hospital, Xi'an 710054, China

**Abstract: Objective** To study the clinical effect of tofacitinib combined with sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (118 cases) with rheumatoid arthritis in the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from June 2020 to June 2022 were divided into control (59 cases) and treatment (59 cases) group by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 4 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tofacitinib Citrate Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 7 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, VAS score, the levels of Laboratory indicators ESR, TNF- $\alpha$ , RF, and CRP, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (98.31%) was significantly higher than that of the control group (83.05%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the relief time of joint pain, joint swelling, joint morning stiffness, loss of appetite and other symptoms in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the VAS score of both groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ESR, RF, TNF- $\alpha$ , and CRP in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group were significantly lower than those

收稿日期: 2022-08-12

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2019ZY-CXPT-03-01)

作者简介: 庞琳焯, 女, 主治医师, 研究方向为免疫学。E-mail: zhaoyouyou0810@163.com

in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was 8.47%, which was significantly lower than that in the control group (18.64%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tofacitinib combined with sulfasalazine have definite curative effect, can effectively relieve the symptoms of arthritis, the effect of joint pain relief is better, and it is safe and effective.

**Key words:** Tofacitinib Citrate Tablets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; rheumatoid arthritis; VAS; ESR; RF

类风湿关节炎是慢性关节疾病常见疾病, 多引发关节对称受累与多关节疾病的特征。研究证实, 全身性自身免疫性病变与该病有关<sup>[1]</sup>, 病理特点为关节滑膜炎炎症性细胞浸润, 以关节滑膜炎性改变为基础, 侵犯软骨组织形成侵袭性血管翳, 造成软骨组织破坏, 最终可导致关节功能及结构的改变<sup>[2]</sup>。并且病情发展严重时可导致关节僵直、畸形、关节功能丧失情况发生, 致残率相对较高, 严重影响了患者的生活质量和劳动能力<sup>[3]</sup>。托法替布可抑制激酶磷酸化, 阻断非受体酪氨酸激酶聚集途径, 能够很好地保护类风湿关节炎患者的软骨与骨组织<sup>[4]</sup>。柳氮磺吡啶具有特殊的结缔组织亲和力, 能抑制前列腺素合成, 并通过免疫抑制发挥抗炎作用<sup>[5]</sup>。因此, 本研究采用托法替布与柳氮磺吡啶联合治疗类风湿关节炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 6 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院收治的 118 例类风湿关节炎患者为研究对象, 其中男 61 例, 女 57 例; 年龄 21~74 岁, 平均年龄 (47.51±1.61) 岁; 病程 5 个月~7.5 年, 平均病程 (4.03±0.64) 年。

纳入标准: (1) 符合《类风湿性关节炎诊疗指南》<sup>[6]</sup>诊断标准; (2) 入组前 1 个月未接受抗风湿药物治疗; (3) 患者签订知情同意书。排除标准: (1) 合并肝、肾、心等严重疾病者; (2) 药物过敏史; (3) 妊娠及哺乳妇女; (4) 伴有其他风湿病免疫系统疾病; (5) 家族性遗传精神性疾病。

### 1.2 药物

柳氮磺吡啶肠溶片由上海福达制药有限公司生产, 规格 0.25g/片, 产品批号 202001023、202205007。枸橼酸托法替布片由 Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH 生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 201911006、202204029。

### 1.3 分组和治疗方法

随机数字法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 59 例; 其中对照组患者男 29 例, 女 30 例; 年龄 21~70 岁, 平均年龄 (45.50±1.35) 岁; 病程

5 个月~6 年, 平均病程 (3.25±0.72) 年。治疗组患者男 32 例, 女 27 例; 年龄 24~74 岁, 平均年龄 (49.02±1.42) 岁; 病程 7 个月~7.5 年, 平均病程 (4.10±0.83) 年。两组患者临床资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片, 4 片/次, 3 次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服枸橼酸托法替布片, 5 mg/次, 2 次/d。两组患者连续治疗 7 周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显效: 患者关节晨僵、关节疼痛、关节肿胀等缓解显著, 实验室指标恢复正常; 有效: 患者关节晨僵、疼痛、关节肿胀及实验室指标等有所好转; 无效: 症状及实验室指标未见改变, 甚至加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状缓解时间** 使用 2 种药物治疗期间, 嘱患者家属观察出现的关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、食欲减退等临床症状缓解情况, 同时记录相应缓解时间进行分析。

**1.5.2 关节疼痛测定** 所有患者均采用视觉模拟评分法 (VAS) 检测, 将疼痛程度采用共 0~10 个数字表, 0 表示无痛, 10 代表最痛, 分数越高表示关节疼痛越严重<sup>[8]</sup>。

**1.5.3 实验室指标** 在清晨空腹状态下进行抽取上肢静脉血 5 mL, 使用离心机离心 10 min, 血清保存在 -50 °C 冰箱中待检; 采用酶联免疫吸附法测定红细胞沉降率 (ESR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、血清类风湿因子 (RF)、C 反应蛋白 (CRP) 水平。

### 1.6 药物不良反应

观察患者在治疗期间因服用药物发生的不良反应情况, 并加以对比分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 以百分比表示; ESR、RF、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平计量资料用  $t$  检验, 以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效情况比较

治疗后, 治疗组患者总有效率 (98.31%) 高于

对照组 (83.05%,  $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组患者出现的关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、食欲减退缓解时间均明显早于对照

组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 VAS 评分比较

治疗后, 两组 VAS 评分均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	36	13	10	83.05
治疗	59	50	8	1	98.31*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	关节疼痛缓解时间/周	关节肿胀缓解时间/周	关节晨僵缓解时间/周	食欲减退缓解时间/周
对照	59	4.63 ± 0.69	4.79 ± 0.50	5.36 ± 0.58	4.73 ± 0.61
治疗	59	3.19 ± 0.73*	2.77 ± 0.38*	3.49 ± 0.41*	2.11 ± 0.54*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on VAS score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	59	7.82 ± 1.24	6.10 ± 0.79*
治疗	59	7.79 ± 1.15	3.46 ± 0.58*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组实验室指标比较

治疗后, 两组实验室指标 ESR、RF、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组上述实验室指标明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 8.47%, 明显低于对照组患者不良反应发生率 (18.64%,  $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 4 两组实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on laboratory indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	ESR/(mm·h <sup>-1</sup> )	RF/(IU·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )
对照	59	治疗前	67.38 ± 6.17	159.34 ± 26.13	42.73 ± 7.24	20.17 ± 8.12
		治疗后	35.43 ± 4.29*	113.50 ± 19.46*	33.49 ± 5.17*	16.35 ± 6.62*
治疗	59	治疗前	66.45 ± 5.78	158.45 ± 25.21	42.82 ± 7.21	19.28 ± 8.30
		治疗后	18.62 ± 3.81*▲	91.52 ± 15.34*▲	22.53 ± 4.38*▲	11.27 ± 4.15*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	厌食/例	消化不良/例	腹痛/例	发生率/%
对照	59	3	2	4	2	18.64
治疗	59	1	1	2	1	8.47*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

类风湿关节炎是主要累及关节滑膜的慢性自身免疫性疾病,因大量炎症细胞(中性粒细胞、浆细胞、巨噬细胞等)浸润滑膜造成损伤为其特征<sup>[9]</sup>。其发病机制复杂,致残率较高,不仅可引起关节破坏,也可累及多系统(肺、血液系统、心血管、肾脏等),严重影响生活质量<sup>[10]</sup>。病因主要与环境因素、感染因素、内分泌因素、遗传因素、免疫因素有关<sup>[11]</sup>。有研究认为细胞因子在发病机制中起了很重要的作用, TNF- $\alpha$  等炎症因子刺激滑膜组织中新生血管形成、滑膜细胞增殖、巨噬细胞浸润,同时又反作用于免疫细胞从而使病情加重<sup>[12]</sup>。目前仍无根治性药物,临床治疗难度大,为提高该病患者的生存质量,实现达标治疗提供更好的治疗方法<sup>[13]</sup>。托法替布是小分子抑制剂的一种,通过抑制 JAK-STAT 通路,直接阻断多种细胞因子的聚集,从而抑制该病炎症反应,减轻关节损伤程度<sup>[14]</sup>。柳氮磺吡啶可通过抑制嘌呤合成过程,引起细胞内甲酰基酶聚集及腺苷释放增多,腺苷与炎症细胞表面的受体相结合,从而抑制炎症细胞活性的能力<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,治疗组出现的关节疼痛、关节肿胀、关节晨僵、食欲减退等症状缓解时间均低于对照组。说明托法替布与柳氮磺吡啶同时治疗,关节症状缓解起效快,并可调节机体免疫反应诱导病情好转。本研究结果显示,治疗组治疗后的 VAS 评分低于对照组;治疗组治疗后的 ESR、RF、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平均低于对照组。说明上述两种药物联合运用治疗效果优,可有效降低关节疼痛,能够快速抑制炎症因子(TNF- $\alpha$ 、CRP)反应,从而达到控制病情发展的作用<sup>[16]</sup>。其中 ESR 是非特异性急性时相反应蛋白,水平升高使机体组织处于病理疾病状态。RF 是该病的敏感非特异指标,水平升高可直接反映疾病早期诊断的敏感性<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  可通过激活内皮细胞、白细胞聚集,并能活化破骨细胞增加,促进该病关节加重。CRP 水平在组织损伤、炎症损害等发生时表达升高,与关节炎持续加重正相关<sup>[18]</sup>。

综上所述,托法替布联合柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎疗效确切,可有效缓解关节炎症状,关节止痛效果较佳,调节机体炎性反应,且安全有效,值得推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 万丽丽,王晓东,慈春增. 类风湿关节炎的治疗进展 [J]. 医药, 2015, 11(16): 294-296.
- [2] 胡晓敏,宗英,余珊珊,等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 36-43.
- [3] 磨红,马宗伯,吴成龙. 类风湿关节炎治疗研究进展 [J]. 内科, 2017, 12(3): 334-337.
- [4] 高乐女,钟兵,陈雪猛,等. 托法替布治疗中重度类风湿关节炎的疗效及安全性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(13): 29-31.
- [5] 杜凯阳,肖征宇. 柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8(6): 480-482.
- [6] 黄燕,王承德,陈伟,等. 类风湿性关节炎诊疗指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 150-151.
- [7] 吴东海,王国春. 临床风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 511-518.
- [8] 马沙. 甲氨蝶呤与来氟米特联用对类风湿关节炎患者促炎症细胞因子与 VAS 疼痛评分水平及其肿胀疼痛关节数的影响 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(9): 1388-1389.
- [9] 伍伟,何东初. 类风湿关节炎的生物治疗进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2016, 30(9): 618-622.
- [10] 魏蕾,姜林娣. 类风湿关节炎病因和发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(9): 1548-1551.
- [11] He Y f, Mai C T, Pan H D, et al. Targeting immunometabolism by active ingredients derived from traditional Chinese medicines for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(4): 451-460.
- [12] 蔡辉,常文静,商玮. 血管新生在类风湿关节炎中的作用 [J]. 安徽医药, 2015, 19(3): 417-421.
- [13] 张缪佳. 类风湿关节炎的诊断与治疗 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1562-1563.
- [14] 李若茗,解染,田欣,等. 托法替布治疗类风湿关节炎的快速卫生技术评估 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(5): 462-469.
- [15] 刘晓光. 柳氮磺吡啶联合白芍总苷治疗类风湿关节炎的效果及对患者安全性的影响 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(15): 16-20.
- [16] 王梁谦,唐杨,李修洋,等. 血清中炎症细胞因子在类风湿关节炎患者中的检测及临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 762-764.
- [17] 王希平,梁顺容,叶丽燕,等. 抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 在类风湿关节炎诊断中的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17): 2067-2068.
- [18] 吴军伟,唐信福. 类风湿关节炎患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-17 和 CRP 表达的临床意义 [J]. 重庆医学, 2012, 41(30): 3211-3212.

[责任编辑 金玉洁]