

阿达木单抗联合甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床研究

张永, 韩曼曼, 梁冰雪, 尤贝贝, 王洪涛, 黄静*

安徽医科大学附属宿州医院(宿州市立医院) 风湿免疫科, 安徽 宿州 234000

摘要: **目的** 探讨阿达木单抗联合甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 2 月安徽医科大学附属宿州医院收治的 100 例类风湿关节炎患者。依据用药情况分为对照组(50 例)和治疗组(50 例)。对照组患者口服甲氨蝶呤片 10 mg/次, 1 次/周, 同时口服硫酸羟氯喹片 0.2 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上皮下注射阿达木单抗注射液, 40 mg/次, 1 次/2 周。两组患者连续用药 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者类风湿简化疾病活动指数(SDAI)评分和生活质量量表(QLQ-C30)评分, 免疫因子指标免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)和类风湿因子(RF)及炎症因子指标白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 94.00%, 明显高于对照组的 78.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 SDAI 评分降低明显, QLQ-C30 评分均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 SDAI 评分和 QLQ-C30 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IgG、IgM、RF、IL-17、TNF- α 和 IL-6 指标水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组指标水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿达木单抗联合甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎, 能够有效改善患者的病情, 减轻其疼痛症状, 并能有效降低炎症因子, 患者的生活质量有所改善。

关键词: 阿达木单抗注射液; 甲氨蝶呤片; 硫酸羟氯喹片; 类风湿关节炎; 类风湿简化疾病活动指数; 免疫因子; 炎症因子

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2383-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.030

Clinical study on adalimumab combined with methotrexate and hydroxychloroquine sulfate and in treatment of rheumatoid arthritis

ZHANG Yong, HAN Manman, LIANG Bingxue, YOU Beibei, WANG Hongtao, HUANG Jing

Department of Rheumatology and Immunology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University (Suzhou Municipal Hospital of Anhui Province), Suzhou 234000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of adalimumab combined with methotrexate and hydroxychloroquine sulfate and in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (100 cases) with rheumatoid arthritis in Suzhou Hospital of Anhui Medical University from January 2022 to February 2024 were divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Methotrexate Tablets, 10 mg/time, once weekly, and they were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were subcutaneous injection administered with Adalimumab Injection on the basis of the control group, 40 mg/time, once every two weeks. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the scores of SDAI and QLQ-C30, the levels of IgG, IgM, RF, IL-17, TNF- α and IL-6 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was 94.00%, which was significantly higher than that in the control group (78.00%, $P < 0.05$). After treatment, the SDAI scores of patients in both groups were significantly decreased, the QLQ-C30 scores were higher than before treatment ($P < 0.05$), and the SDAI scores and QLQ-C30 scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgG, IgM, RF, IL-17, TNF- α and IL-6 in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of adalimumab combined with methotrexate and hydroxychloroquine sulfate and can effectively improve the condition of

收稿日期: 2024-04-16

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020054)

作者简介: 张永, 硕士, 主要从事风湿病学研究。E-mail: zhangyong1827@163.com

*通信作者: 黄静, 女, 副主任医师。E-mail: hj831211@sina.cn

rheumatoid arthritis patients, alleviate their pain symptoms, and effectively reduce inflammatory factors, and the quality of life of patients has been improved.

Key words: Adalimumab Injection; Methotrexate Tablets; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; rheumatoid arthritis; SDAI; immune factor; inflammatory factor

类风湿关节炎是以对称性、外周小关节炎为特征的一种原因不明的慢性系统性炎症性疾病^[1]。流行病学调查显示类风湿关节炎在我国的发病率为 0.32%~0.36%，临床典型症状多由关节、肌腱等处的滑膜炎引起^[2]。一旦类风湿关节炎疾病过程开始，最常累及的关节为腕关节、足部小关节、近端指间关节、掌指关节等^[3]。同时类风湿关节炎是引起关节破坏、导致残疾最常见的慢性炎症性疾病^[4]。指南指出^[5]，甲氨蝶呤是目前治疗类风湿关节炎的首选药物，当单一传统合成改善病情抗风湿药效果不佳时，可联合另一种或 2 种传统抗风湿药物进行治疗。类风湿关节炎是一种慢性系统性疾病，可合并有关节外表现，如肺间质改变、皮下结节、心包炎、周围神经病变、血管炎及血液系统受累等^[6]。若不给予有效治疗，病情持续进展，可能出现关节畸形及内脏受损，患者生活无法自理，丧失劳动力，造成患者及家属严重经济及心理负担^[7]。阿达木单抗通过与体内肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 特异性、高亲和力地结合，抑制其生物学活性，从而使疾病得到改善^[8]。硫酸羟氯喹可抑制抗原递呈细胞功能及炎症因子的释放，使滑膜炎性细胞渗出减少，使病情好转^[9]。因此本研究探讨采用阿达木单抗联合甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹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

选择 2022 年 1 月—2024 年 2 月安徽医科大学附属宿州医院收治的 100 例类风湿关节炎患者为研究对象，年龄 43~76 岁，平均年龄 (53.61±13.28) 岁；病程 1.3~6.5 年，平均病程 (4.25±1.21) 年，身体质量指数 (BMI) (23.89±7.46) kg/m²。本研究经宿州市立医院医学伦理委员会审批批准 (A2021028)。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准：(1) 诊断均符合 2010 年美国风湿病学会 (ACR) RA 分类诊断标准^[10]；(2) 晨僵，关节内或关节周围晨僵至少 1 h，持续至少 6 周；(3) 患者同意签订知情书；(4) 依从性好，能够及时复诊回访者。

排除标准：(1) 对治疗药物过敏或不耐受者；

(2) 合并其他严重系统性慢性疾病或脏器功能不全者；(3) 有重度营养不良或确诊恶性肿瘤者；(4) 患有其他免疫性疾病者；(5) 精神病患者或智力、表达能力缺陷患者；(6) 严重关节畸形、致残者。

1.3 药物

阿达木单抗注射液由百奥泰生物制药股份有限公司生产，规格 40 mg : 0.8 mL，产品批号 202112015、202401009。硫酸羟氯喹片由上海上药中西制药有限公司生产，规格 0.1 g/片，产品批号 C0112023358。甲氨蝶呤片由上海上药信谊药厂有限公司生产，规格 2.5 mg/片，产品批号 202111030、202312019。

1.4 分组及治疗方法

依据用药情况将患者分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)，其中对照组患者年龄 43~74 岁，平均年龄 (53.21±13.01) 岁；病程 1.3~6 年，平均病程 (4.03±1.09) 年；发病位置：手关节 18 例，肘关节 10 例，膝关节 14 例，其他关节 8 例；BMI (23.71±7.16) kg/m²。治疗组患者年龄 45~76 岁，平均年龄 (53.97±13.68) 岁；病程 1.5~6.5 年，平均病程 (4.34±1.30) 年；BMI (24.06±7.67) kg/m²。两组临床相关资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者给予传统改善病情抗风湿药治疗：口服甲氨蝶呤片 10 mg/次，1 次/周，硫酸羟氯喹片 0.2 g/次，2 次/d。治疗组在对照组的基础上皮下注射阿达木单抗注射液，40 mg/次，1 次/2 周。两组患者连续用药 12 周观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[11]

显效：患者关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利等症状及相关指标改善 75% 以上。有效：患者关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利等症状及相关指标改善 50% 以上。无效：患者关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利等症状及相关指标改善低于 30%，无好转迹象，甚至病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 免疫因子 治疗前后抽取晨起患者静脉血 3 mL，

采用上海瑞兴 2600 型全自动血液生化分析仪检测免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、类风湿因子 (RF)，按照试剂盒标准严格执行。

1.6.2 关节炎患者生活质量情况 两组患者治疗前后均进行生活质量评价，采用生活质量量表评分 (QLQ-C30) [12] 对患者的角色、情绪、社会、躯体等功能评估，各维度总分得分范围均为 0~100 分，得分越高表示患者的生活质量越高。

1.6.3 疾病活动程度 对入组患者治疗前后的疾病活动程度进行评价，采用类风湿关节炎简化疾病活动指数 (SDAI) [13] 评分进行评估，其中疾病低度活动程度为 ≤ 11 分，中度活动程度为 11~26 分，重度活动程度为 > 26 分，评分值数越高代表疾病越严重。

1.6.4 细胞因子 治疗前后采集患者空腹、安静状态下外周静脉血 5 mL，分离血清，静置 20 min 后，取血清存放 -20°C 冰箱中，应用酶联免疫吸附试验

(ELISA) 测定患者的白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平，检验人员严格按照试剂盒说明操作。

1.7 不良反应观察

治疗过程中，记录药物所引发患者出现的胃肠道反应、头痛、皮疹等不良反应，并计算总不良反应发生率。

1.8 统计学分析

采用统计软件 SPSS 26.0 处理数据，计数资料用 χ^2 检验，计数资料选择百分比描述；计量资料用 t 检验，选择 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者临床总有效率为 94.00%，明显高于对照组 78.00%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

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	50	12	27	11	78.00
治疗	50	29	18	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.2 两组 SDAI 和 QLQ-C30 评分比较

治疗后，两组患者 SDAI 评分降低明显，而生活质量各维度评分均高于治疗前 ($P < 0.05$)，且经治疗后，与对照组比较，治疗组 SDAI 评分降低明显，生活质量各维度评分均高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2、3。

表 2 两组患者 SDAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SDAI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SDAI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	14.69 \pm 4.18	7.91 \pm 2.44*
治疗	50	14.71 \pm 4.21	3.58 \pm 1.67* [▲]

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.

2.3 两组免疫因子水平比较

治疗后，两组 IgG、IgM、RF 指标均低于治疗

前 ($P < 0.05$)，且治疗后，与对照组比较，治疗组的 IgG、IgM、RF 指标均降低 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后，两组患者 IL-17、TNF- α 、IL-6 指标均低于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗后，与对照组比较，治疗组 IL-17、TNF- α 、IL-6 水平均较低 ($P < 0.05$)，见表 5。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中，对照组胃肠道反应 4 例、头痛 2 例、皮疹 1 例，不良反应发生率为 14.00%；治疗组胃肠道反应 2 例、头痛 1 例、皮疹 1 例，不良反应发生率为 8.00%；两组患者服用药物不良反应总发生率对比差异无统计学意义，见表 6。

3 讨论

类风湿关节炎是一种以持续性滑膜炎和对称性的多关节慢性炎症病变为特征的免疫性疾病，临床症状多变，除关节症状外，多个系统受累，出现相应系统性并发症 [14]。临床症状常反复发作，逐渐造

表 3 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	角色功能评分	情绪功能评分	社会功能评分	躯体功能评分
对照	50	治疗前	62.42 ± 3.54	65.52 ± 3.13	62.87 ± 3.28	61.32 ± 4.21
		治疗后	71.34 ± 3.58*	69.26 ± 2.72*	71.55 ± 4.41*	75.23 ± 3.76*
治疗	50	治疗前	62.49 ± 3.46	66.26 ± 2.84	63.15 ± 3.35	60.88 ± 4.42
		治疗后	80.33 ± 3.63* [▲]	78.54 ± 2.55* [▲]	79.52 ± 4.67* [▲]	84.59 ± 3.48* [▲]

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 4 两组患者 IgG、IgM 和 RF 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on IgG, IgM, and RF indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgG/(g·L ⁻¹)		IgM/(g·L ⁻¹)		RF/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	12.79 ± 3.51	11.55 ± 3.06*	1.78 ± 0.63	1.59 ± 0.48*	102.40 ± 28.43	79.19 ± 25.16*
治疗	50	12.81 ± 3.47	9.76 ± 2.53* [▲]	1.75 ± 0.58	1.40 ± 0.27* [▲]	103.27 ± 28.39	71.05 ± 18.42* [▲]

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 两组患者 IL-17、TNF- α 和 IL-6 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on IL-17, TNF- α and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-17/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(mg·mL ⁻¹)		IL-6/(mg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	306.51 ± 43.28	253.54 ± 36.19*	51.45 ± 9.60	40.31 ± 8.45*	38.73 ± 7.71	34.28 ± 5.13*
治疗	50	305.47 ± 42.65	171.33 ± 25.43* [▲]	51.37 ± 9.41	26.73 ± 6.51* [▲]	38.65 ± 7.68	23.50 ± 3.99* [▲]

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 6 两组不良发生率比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	头痛/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	4	2	1	14.00
治疗	50	2	1	1	8.00

成关节软骨及骨破坏, 尤其急性发作时致使关节破坏加速进展, 如果不能及时控制, 导致病程延长, 会引起关节畸形和残疾^[15]。邱安琪^[16]研究证实, 免疫系统中的 T、B 细胞以及细胞因子在类风湿关节炎的发病中起着至关重要的作用。类风湿关节炎已成为我国一大慢性疾病, 任何年龄均可患病, 在女性和老年人中最为典型, 一旦发病难以治愈, 且致残率极高^[17]。目前, 对于疾病发生的具体机制仍旧未能阐明, 该病不仅会引起关节病变, 还会引起严重的并发症, 如骨质疏松、神经系统、心血管疾病和恶性肿瘤等^[18]。另外在类风湿关节炎患者的体

内, 活化的 CD4⁺ T 细胞大量增殖并聚集于滑膜组织中, 产生并分泌大量的 IL-1、IL-6 等细胞因子, 这些细胞因子的过度分泌导致了炎症反应的持续性增强^[19]。

在治疗方面, 早诊断早治疗尤为重要, 阿达木单抗属于机体内 TNF- α 拮抗剂, 同时具有较高的亲和力, 并能减少关节功能性障碍, 促使病情较快好转^[20]。硫酸羟氯喹是 4-氨基喹诺酮抗疟药物, 可有效抑制关节滑膜增生, 并极大地减轻类风湿关节炎患者炎症反应, 延缓患者骨损伤^[21]。甲氨蝶呤是一种免疫抑制剂, 可以控制类风湿关节炎病情的进展,

保护关节功能^[22]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组的 IgG、IgM、RF 指标、SDAI 评分均低于对照组,QLQ-C30 评分高于对照组,说明阿达木单抗与传统改善病情抗风湿药联合治疗,能够积极控制患者病情,并减少并发症发生,能对患者生活质量极大的改善。研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后的 IL-17、TNF- α 、IL-6 水平均降低,说明阿达木单抗与传统改善病情抗风湿药共同使用,能极大地纠正类风湿关节炎疼痛、晨僵、肿胀症状,能使患者体内炎症因子的水平减低,较快的缓解患者病情。其中 IL-17 水平升高能通过诱导滑膜细胞、软骨细胞过度表达,使蛋白多糖分子断裂,破坏软骨组织^[23]。TNF- α 含量增加,能在局部募集炎症细胞,并在关节滑膜处聚集,增强炎症反应,加快滑膜细胞增殖。IL-6 是促炎因子,其水平升高可诱导破骨细胞分化,加快类风湿关节炎患者软骨破坏进程,使病情加重^[24]。张南廷等^[25]研究阐明,类风湿关节炎患者因体内炎症反应呈进行性加重,导致滑膜衬里细胞大量生成,进一步加剧骨及软骨组织受损程度,增加骨侵蚀发生风险。

综上所述,阿达木单抗联合甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎,能够有效改善患者的病情,减轻其疼痛症状,并对关节炎性因子有效降低,患者的生活质量有所改善,故而可以推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋立先,刘春红,高蓉,等.沉默 PGRN 基因对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(5): 951-955.
- [2] 邓颖,金璨,段志豪,等.类风湿关节炎骨破坏的细胞网络调控及治疗研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(15): 62-68.
- [3] Gavin J P, Rossiter L, Fenerty V, et al. The role of occupational therapy for the self-management of rheumatoid arthritis: A protocol for a mixed methods systematic review [J]. *Musculoskeletal Care*, 2023, 21(1): 56-62.
- [4] 伍宏兵,周维风,曹云祥.手腕部关节超声对中老年类风湿关节炎腕关节病变的诊断价值及与实验室指标的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(11): 2672-2675.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12): 201.
- [6] England B R, Yang Y, Roul P, et al. Identification of multimorbidity patterns in rheumatoid arthritis through machine learning [J]. *Arthritis Care Res*, 2023, 75(2): 220-230.
- [7] Doumen M, de Cock D, Pazmino S, et al. Psychosocial burden predicts sustained remission in early rheumatoid arthritis: Unraveling the complex interplay of well-being and disease activity [J]. *Arthritis Care Res*, 2023, 75(4): 758-767.
- [8] 许男徽,伍嘉韵,韦妮君,等.基于马尔可夫模型的阿达木单抗治疗类风湿关节炎药物经济学评价 [J]. 中国药业, 2023, 32(23): 137-142.
- [9] 孙志娟,赵新伟,胡利伟,等.硫酸羟氯喹联合吡非尼酮对类风湿关节炎合并间质性肺病患者肺功能及炎症因子水平的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 31(10): 756-760.
- [10] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [11] 侯丽萍. 类风湿关节炎 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2006: 381-392.
- [12] 毛智军,普彦淞,王建华,等.EORTC QLQ-C30 量表对胃癌患者术后生活质量的评价研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(33): 12-14.
- [13] 刘素苗,张莉芸,马丹.临床疾病活动指数和简化疾病活动指数在类风湿关节炎疾病活动性评估中的比较研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(9): 601-605.
- [14] 程国华,郝晓娟,姜敏.类风湿关节炎患者 PLR、NLR、IL-27 水平检测及其与疾病活动度的相关性 [J]. 海南医学, 2023, 34(1): 19-21.
- [15] 刘庆阳,殷剑,王秋波.类风湿关节炎患者外周血白细胞 CCL5 表达水平与 TNF- α 抑制剂治疗效果的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(1): 67-71.
- [16] 邱安琪. 细胞因子在类风湿关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 830-834.
- [17] Cao G, Mao Z H, Niu T Y, et al. Oxymatrine ameliorates rheumatoid arthritis by regulation of Tfr/Tfh cell balance via the TLR9-MyD88-STAT3 signaling pathway [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(12): 6017-6024.
- [18] 黄自坤,张露,李雪,等.类风湿关节炎患者外周血 TFH 细胞 TIGIT 和 PD1 表达及意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(5): 838-844.
- [19] Atsumi T, Tanaka Y, Matsubara T, et al. Long-term safety and efficacy of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis in Japanese patients naïve to MTX treatment (FINCH 3) [J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(4): 657-667.
- [20] 王玮玮,陈惠霞.甲氨蝶呤联合阿达木单抗或来氟米

- 特治疗类风湿关节炎的临床效果及对炎症因子的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2023, 25(3): 66-69.
- [21] 吴俊灵, 彭志勇, 宁丽丽. 硫酸羟氯喹联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎的临床疗效及对生活质量的影响分析 [J]. 中国现代医生, 2022, 60(9): 96-99.
- [22] 刘锴. 风湿马钱片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1552-1555.
- [23] 白景芝, 王利, 王坤坤, 等. IL-17 和 CXCL10 及血清免疫球蛋白在类风湿关节炎合并感染患者鉴别诊断中的临床价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2479-2482.
- [24] 刘媛媛, 李洪春. 血清 LncRNA MEG3、miR-141 表达在类风湿关节炎诊断评估中的价值及与 IL-6、TNF- α 、RF、CRP 的相关性 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(7): 53-57.
- [25] 张南廷, 李丽, 吴记平. 类风湿关节炎患者血清 25-羟维生素 D、RANKL 表达水平及其与骨密度、炎症因子表达的相关性 [J]. 川北医学院学报, 2023, 38(11): 1534-1537.

[责任编辑 金玉洁]