

艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床研究

莫守崎¹, 许百洁¹, 李依蓝², 薛晓倩¹, 王震汕³, 李奕琰¹

1. 揭阳市人民医院(中山大学附属揭阳医院)风湿免疫科, 广东 揭阳 522000

2. 揭阳市人民医院(中山大学附属揭阳医院)体检中心, 广东 揭阳 522000

3. 揭阳市人民医院(中山大学附属揭阳医院)放射科, 广东 揭阳 522000

摘要: **目的** 研究艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床效果。**方法** 选择2015年1月—2017年11月在揭阳市人民医院进行诊治的60例类风湿性关节炎患者, 随机分为两组。对照组口服甲氨蝶呤治疗, 每次10 mg, 每天1次; 观察组联合口服艾拉莫德治疗, 每次25 mg, 每天2次。两组均治疗3个月。比较两组的临床治疗效果, 并比较两组治疗前后的血清C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体和红细胞沉降率, 以及白介素-6、淋巴细胞绝对值、免疫球蛋白G。**结果** 观察组的有效率90.00%高于对照组70.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组的血清C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体和红细胞沉降率均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组的淋巴细胞绝对值、免疫球蛋白G、白介素-6均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的不良反应率相比无明显差异。**结论** 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床效果显著, 是一种安全有效的治疗方案。

关键词: 甲氨蝶呤; 艾拉莫德; 类风湿性关节炎; 临床效果

中图分类号: R994 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)07-1288-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.025

Clinical analysis of methotrexate combined with iguratimod in the treatment of rheumatoid arthritis

MO Shouqi¹, XU Baijie¹, LI Yilan², XUE Xiaoqian¹, WANG Canshan³, LI Yilian¹

1. Rheumatology Department of Jieyang People's Hospital (Jieyang Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University), Jieyang 522000, China

2. Health Examination Center of Jieyang People's Hospital (Jieyang Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University), Jieyang 522000, China

3. Radiology Department of Jieyang People's Hospital (Jieyang Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University), Jieyang 522000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of methotrexate combined with iguratimod in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Selected 60 cases of patients with rheumatoid arthritis who were treated in our hospital from January 2015 to November 2017, divided into two groups randomly. The control group was treated with methotrexate, 10 mg each time, 1 times a day. The observation group was treated with oral iguratimod, 25 mg each time, 2 times a day. The clinical therapeutic effect of two groups were compared, and compared the serum C reactive protein, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody and erythrocyte sedimentation rate, interleukin -6, LYMPH, immunoglobulin G. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 90.00% (27/30), which was higher than 70.00% of the control group (21/30) ($P < 0.05$); after treatment, serum C reactive protein, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibody and erythrocyte sedimentation rate of the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious ($P < 0.05$); the levels of interleukin-6, immunoglobulin G, LYMPH in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious ($P < 0.05$). There was no significant difference in the adverse reaction rate between the two groups. **Conclusion** Methotrexate combined

收稿日期: 2018-01-09

基金项目: 揭阳市科技计划项目(2015B01003)

第一作者: 莫守崎(1985—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为风湿免疫病。Tel: 13751680011 E-mail: moshouqi_1985@papmedline.cn

with iguratimod in the treatment of rheumatoid arthritis clinical effect is significant, is a safe and effective treatment.

Keywords: methotrexate; iguratimod; rheumatoid arthritis; clinical effect

类风湿性关节炎作为一种临床上极为常见的慢性全身性自身免疫性疾病, 临床表现包括由小关节滑膜而引发的软骨破坏、关节肿痛以及关节间隙变窄, 病情严重者由于骨质破坏吸收造成关节畸形、关节僵直以及功能障碍^[1-3]。目前临床上治疗类风湿性关节炎的基本原则为控制关节和其他组织的炎症, 保持及修复关节功能, 预防畸形发生, 但尚无有效的根治方法。艾拉莫德作为一种治疗类风湿性关节炎的新药, 具有缓解临床症状、纠正免疫功能异常以及促进关节损伤恢复等功能^[4]。本研究探讨了甲氨蝶呤联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎临床效果, 以期为临床治疗类风湿性关节炎提供一种安全有效的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2017年11月在揭阳市人民医院诊治的60例类风湿性关节炎患者, 纳入标准: ①患者年龄在18~75岁; ②所有患者均符合类风湿性关节炎的诊断标准^[5]; ③愿意配合研究, 并签署“知情同意书”。排除标准: ①患有严重心、肝、肾功能疾病者; ②妊娠及近期使用避孕药物者; ③不能完全配合本次研究者。随机分为两组。观察组30例, 男13例, 女17例; 年龄24~71岁, 平均(56.39±12.45)岁; 包括骨关节病18例, 系统性红斑狼疮1例, 原发性干燥综合征8例, 系统性硬化症1例, 混合性结缔组织病2例。对照组30例, 男14例, 女16例; 年龄24~72岁, 平均(57.13±11.92)岁; 包括骨关节病16例, 系统性红斑狼疮2例, 原发性干燥综合征9例, 系统性硬化症2例, 混合性结缔组织病1例。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均采用钙尔奇补钙、非甾体消炎止痛药以及兰索拉唑保护胃黏膜等常规对症治疗方案。对照组口服甲氨蝶呤片(国药准字H31020644, 上海信谊药厂有限公司生产, 规格2.5 mg, 批号141002)治疗, 每次10 mg, 每天1次; 观察组联合口服艾拉莫德片(国药准字H20110084, 先声药业有限公司生产, 规格25 mg, 批号42-140801)治疗, 每次25 mg, 每天2次。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标

临床疗效对比, 评价标准^[5]: 治疗后, 患者的中医临床症状有显著缓解, 证候积分减少 $\geq 70\%$ 即为临床缓解; 患者的中医临床症状明显改善, 证候积分减少 $\geq 50\%$ 即为显效; 患者的中医临床症状好转, 证候积分减少 $\geq 20\%$ 即为有效; 患者的中医临床症状无变化即为无效。

总有效率=(临床缓解+显效+有效)/总例数

分别在治疗前后, 于清晨采集5 mL静脉血, 采用速率散射比浊法检测血清C反应蛋白, 采用速率散射比浊法检测类风湿因子, 采用微粒子酶联免疫分析法检测抗环瓜氨酸肽抗体, 采用West-ergren法检测红细胞沉降率。使用ELISA双抗体夹心法测定血清白介素-6, 淋巴细胞绝对值、免疫球蛋白G试剂盒均购自苏州科铭生物技术有限公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS15.00软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经 t 检验, 组间率比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组的有效率90.00%(27/30)高于对照组70.00%(21/30), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组治疗前后生化指标比较

治疗前, 两组血清C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体和红细胞沉降率差异无统计学意义; 治疗后两组的血清C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体和红细胞沉降率均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后观察组以上指标均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后炎症水平对比

治疗前两组的白介素-6、淋巴细胞绝对值、免疫球蛋白无明显差异; 治疗后两组的白介素-6、淋巴细胞绝对值、免疫球蛋白G均较治疗前降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后观察组以上指标明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 不良反应

两组的不良反应率相比无明显差异, 见表4。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	30	2	10	6	9	70.00
观察	30	4	13	10	3	90.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表2 两组治疗前后生化指标对比

Table 2 Comparison on biochemical indexes before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	C 反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	类风湿因子/(kU·L ⁻¹)	抗环瓜氨酸肽抗体/(U·mL ⁻¹)	红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)
对照	30	治疗前	47.19±12.38	85.39±19.24	235.78±20.72	59.32±12.37
		治疗后	23.75±9.62*	42.53±12.37*	223.47±15.27*	35.12±9.45*
观察	30	治疗前	47.53±11.94	85.73±20.15	234.21±20.35	59.46±12.18
		治疗后	16.83±8.51*#	31.47±10.13*#	212.56±17.85*#	28.43±8.25*#

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3 两组治疗前后炎症水平对比

Table 3 Comparison on level of inflammation before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	淋巴细胞绝对值/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	免疫球蛋白 G/(g·L ⁻¹)	白介素-6/(ng·L ⁻¹)
对照	30	治疗前	2.1±0.21	21.27±6.46	19.35±2.28
		治疗后	1.9±0.15*	17.57±5.84*	24.46±3.57*
观察	30	治疗前	2.3±0.25	22.69±7.58	19.82±2.13
		治疗后	1.3±0.20*#	10.28±4.83*#	10.45±2.33*#

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 两组不良反应发生率对比

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞减少/例	胃肠道反应/例	血小板降低/例	腹泻/例	发热/例	皮肤反应/例	发生率/%
对照	30	1	1	0	1	1	1	16.67
观察	30	0	1	0	1	1	1	13.33

3 讨论

类风湿性关节炎的发病原因较为复杂,可能与遗传、性激素和感染等原因相关。目前,以积极、早期、规律和联合作为治疗原则的药物治疗方案仍是临床治疗类风湿性关节炎的首选方法,并且通过将有效的药物进行联合使用,能发挥较为理想的治疗效果^[6-8]。有大量的研究表明,类风湿性关节炎的发病机制与机体滑膜组织中多种免疫细胞发生的紊乱具有紧密的相关性,如其细胞异常出现大量增殖,会造成 T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞浸润,引发白介素-6、以及白介素-23 等促炎因子分泌增多而导致炎症反应症状,从而造成骨破坏和关节软骨细胞破坏,

发生关节畸形、关节疼痛或残疾等临床症状^[9-10]。

甲氨蝶呤是临床上治疗类风湿性关节炎的首选药物,其通过对二氢叶酸还原酶进行强有力的抑制,阻碍四氢叶酸发生活化,使得细胞 DNA 的合成受到抑制,从而抑制细胞的增殖,控制关节滑膜和新生血管炎症,减缓骨关节的侵蚀速度,改善患者的临床症状^[11]。但患者如果长期服用甲氨蝶呤,机体内的抗药性会逐渐升高,单纯使用甲氨蝶呤的临床效果往往不佳。艾拉莫德通过对核因子-kB 的激活进行抑制,从而发挥抑制破骨,促成骨形成功能。本研究结果显示,观察组的有效率 90.00% 高于对照组 70.00% ($P < 0.05$); 提示甲氨蝶呤联合艾拉莫德

治疗类风湿性关节炎临床效果明显优于单纯使用甲氨蝶呤,二者能够发挥两种治疗药物的优势,促进患者的早期康复。本研究与杨利娜^[12]的研究结果相一致。

治疗后两组的血清C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体和红细胞沉降率均明显降低($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$);治疗后两组的白介素-6、免疫球蛋白G、淋巴细胞均明显降低($P<0.05$),且观察组更为明显($P<0.05$);提示甲氨蝶呤以及艾拉莫德两者可以协同抵抗类风湿性关节炎引起的炎症反应,能通过拮抗软骨破坏以及抑制滑膜增生,使关节破坏情况和关节炎反应减轻,从而改善患者的骨关节活动功能。甲氨蝶呤可以通过抑制DNA复制以及细胞增殖,不仅能诱导T细胞凋亡,还能阻碍T细胞增生,进而发挥减少细胞炎症因子的功能^[13-14]。艾拉莫德可以通过抑制淋巴细胞、白介素-6等促炎因子的破骨以及骨质流失作用,发挥保护骨质的作用。抑制上述的促炎因子,能对类风湿性关节炎患者的炎症反应以及组织损伤进行有效的抑制^[15]。而抑制炎症因子的表达可以降低纤维样细胞以及破骨细胞的活性,阻碍机体的骨吸收量,从而缓解类风湿性关节炎患者的临床症状。

综上所述,艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎临床效果显著,是一种安全有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Stoffer M A, Schoels M M, Smolen J S, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 16.
- [2] 刘雪涛,李庆. 类风湿性关节炎治疗药物进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(6): 1171-1173.
- [3] Singh J A, Saag K G, Jr B S, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthr Care Res*, 2016, 68(1): 1-25.
- [4] 赵文敏,姚冬云,霍河水,等. 艾拉莫德治疗活动性类风湿性关节炎的临床研究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2016, 39(5): 450-452.
- [5] 王永炎. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2005: 351.
- [6] Smolen J S, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(5): 276-289.
- [7] Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Extended report: Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(2): 415-421.
- [8] 王晨,黄鑫,江振洲,等. 类固醇激素在类风湿性关节炎中的作用研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(6): 757-763.
- [9] Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Int Med Res*, 2015, 38(4): 1213-1224.
- [10] 章平衡,刘健,谈冰,等. 类风湿性关节炎患者高凝血状态与核因子 κ B活化及致炎因子增加有关 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(3): 364-368.
- [11] 姚血明,孙运中,马武开,等. 多药耐药性基因1/P糖蛋白(mdr1/P-gp)高表达与类风湿性关节炎患者甲氨蝶呤耐药有关 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(6): 815-819.
- [12] 杨利娜. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿性关节炎效果观察 [J]. *吉林医学*, 2017, 38(2): 341-342.
- [13] 李威. 利妥昔单抗联合甲氨蝶呤在中重度类风湿性关节炎中的临床应用 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(5): 648-651.
- [14] 魏志强,安志良,安福宁. 双醋瑞因联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎患者的效果观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56(45): 75-77.
- [15] 刘小军,魏琴,冯艳广,等. 艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(11): 1453-1454.