

甲氨蝶呤与雷公藤多苷分别联合来氟米特治疗类风湿关节炎的效果比较

黄静¹, 孔菲菲¹, 张永¹, 马晓蕾²

1. 宿州市立医院 风湿免疫科, 安徽 宿州 234000

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 风湿免疫科, 江苏 南京 210009

摘要: 目的 比较甲氨蝶呤片与雷公藤多苷片分别联合来氟米特片治疗类风湿关节炎的临床效果。方法 选取2016年1月—2018年12月在宿州市立医院就诊的68例类风湿关节炎患者作为研究对象, 采用单纯随机分组法将患者分为观察组($n=34$)和对照组($n=34$)。对照组给予患者口服雷公藤多苷片20 mg, 3次/d, 同时给予口服来氟米特片20 mg, 1次/d。观察组给予患者口服甲氨蝶呤片10 mg, 1次/周, 同时给予口服来氟米特片20 mg, 1次/d。两组均连续用药3个月。对比两组患者的临床疗效、临床症状、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和类风湿因子(RF)水平。结果 治疗后, 观察组总有效率为97.06%显著高于对照组的70.59%($P<0.05$)。治疗后, 观察组临床症状(晨僵时间、关节肿胀数和关节疼痛数)显著少于对照组($P<0.05$)。治疗后, CRP、ESR和RF水平均显著低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生分别为8.82%和5.88%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 甲氨蝶呤片联合来氟米特片治疗类风湿关节炎效果优于雷公藤多苷片联合来氟米特片, 且安全性良好, 值得临床推广。

关键词: 甲氨蝶呤片; 与雷公藤多苷片; 来氟米特片; 类风湿关节炎; C反应蛋白; 红细胞沉降率; 类风湿因子

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)01-0103-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.019

Comparison on efficacy of methotrexate and tripterygium glycosides combined with leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis

HUANG Jing¹, KONG Feifei¹, ZHANG Yong¹, MA Xiaolei²

1. Department of Rheumatism Immunology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000, China

2. Department of Rheumatology Immunology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medicine School, Nanjing 210009, China

Abstract: Objective To compare the clinical effects of Methotrexate Tablets and Tripterygium Glycosides Tablets combined with Leflunomide Tablets in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** A total of 68 patients with rheumatoid arthritis in Suzhou Municipal Hospital from January 2016 to December 2018 were randomly divided into observation group ($n = 34$) and control group ($n = 34$). Patients in the control group were *po* administered with Tripterygium Glycosides Tablets 20 mg, three times daily, at the same time, patients were *po* administered with Leflunomide Tablets 20 mg, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Methotrexate Tablets 10 mg, once weekly. And treated with Leflunomide Tablets 20 mg, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. Clinical efficacy, clinical symptoms, and the levels of CRP, ESR and RF were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation was 97.06%, which was significantly higher than 70.59% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptoms (morning stiffness time, joint swelling, and joint pain) in the observation group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CRP, ESR and RF levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Adverse reactions in two groups was 8.82% and 5.88%, there was no significant difference between the two groups. **Conclusion** The effect of Methotrexate Tablets combined with Leflunomide Tablets in treatment of rheumatoid arthritis is better than that of Tripterygium Glycosides Tablets combined with Leflunomide Tablets, and it is safe and worthy of clinical promotion.

Key words: Methotrexate Tablets; Tripterygium Glycosides Tablets; Leflunomide Tablets; rheumatoid arthritis; CRP; ESR; RF

收稿日期: 2019-08-18

基金项目: 南京市卫生局青年启动项目(QYK11165)

第一作者: 黄静(1983—), 女, 安徽宿州人, 硕士, 主治医师, 从事类风湿关节炎药物疗效评估。E-mail: jingh066@163.com

类风湿关节炎是常见的风湿性疾病,其临床症状表现多样,以对称性的小关节肿痛、活动受限为主要表现,发作与缓解交替,致残率高,若治疗不及时可发展为关节的僵硬畸形,患者生活质量将会受到严重影响^[1-2]。类风湿关节炎治疗目标为控制疼痛等症状,改善关节功能及最大限度提高日常生活质量^[3]。抗风湿药是治疗类风湿关节炎的首选药物,其中来氟米特是治疗类风湿关节炎的有效药物之一,常与其他药物联合应用以提高治疗总有效率^[4]。雷公藤多苷片具有抗炎及抑制细胞和体液免疫等作用^[5]。甲氨蝶呤在临床上也可以用来治疗类风湿关节炎,是一种免疫抑制剂,是细胞周期特异性药物,用药后可以作用于细胞周期的S期,属于类风湿关节炎的一级药物,发挥抗炎、免疫抑制等多重效果,抑制二氢乳清脱氢酶活性,但是单纯用药不能快速患者的症状,起效的速度慢^[6]。临床上常与其他药联合使用来提高疗效。本研究比较了类风湿关节炎患者采用甲氨蝶呤与雷公藤多苷分别联合来氟米特的临床效果,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2018年12月在宿州市立医院就诊的68例,男17例,女51例,年龄40~75岁,平均(57.86±3.32)岁,病程0.5~6年,平均(3.18±1.16)年。样本量计算方法采用预实验法,将类风湿关节炎患者采用单纯随机分组方法,按符合纳入标准的观察病例进入研究的先后顺序进行随机分组,分为观察组($n=34$)和对照组($n=34$)。其中观察组男性9例,女性25例,年龄40~74岁,平均年龄(57.65±3.28)岁,病程0.5~5年,平均病程(3.12±1.21)年;对照组男性8例,女性26例,年龄41~75岁,平均(58.11±3.35)岁,病程0.5~6年,平均(3.21±1.18)年。两组一般资料具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合RA诊断标准^[7];(2)无严重心肺疾病及糖尿病病史;(3)无相关药物过敏史;(4)患者知情同意本研究。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并心、肝、肾等重要脏器损害者;(3)合并肿瘤、结核、艾滋病患者;(4)近期接受抗风湿药治疗;(5)晚期、关节严重畸形的患者或先天手关节发育异常患者。

1.3 治疗方法

对照组患者口服雷公藤多苷片(上海复旦复华药业有限公司,国药准字Z31020415,规格10 mg,产品

批号:150604、160801、170203)20 mg,3次/d,同时口服来氟米特片(美罗药业股份有限公司,国药准字H20080047,规格10 mg,产品批号:28161110、30140406、34180805)20 mg,1次/d。观察组患者口服甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格2.5 mg,产品批号:014130206、025110401、036180503)10 mg,1次/周,同时给予口服来氟米特20 mg,1次/d。两组均连续用药3个月。两组研究期间均无病例脱落。

1.4 疗效判定^[8]

28个关节疾病活动度评分(DAS28评分)、红细胞沉降率水平、类风湿因子水平恢复正常,临床症状显著改善判定为显效;DAS28评分、红细胞沉降率水平、类风湿因子水平均有一定程度降低,但未达正常范围,临床症状有所缓解判定为有效;DAS28评分、红细胞沉降率水平、类风湿因子水平均无变化,临床症状无改善或加重判定为无效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.5 观察指标

1.5.1 关节活动度评分 采用根据国际改良的DAS28评分量表评价关节疾病的活动度^[9],包括28个关节计分,DAS28≤2.6分表明病情处于缓解期,2.6分<DAS28≤3.2分为轻度活动期,3.2分<DAS28≤5.1分为中度活动期,DAS28>5.1分为重度活动期。

1.5.2 临床症状 由同一组医师组观察两组疗后晨僵时间、关节肿胀数和关节疼痛数。

1.5.3 实验室指标 比较治疗后两组患者的C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和类风湿因子(RF)水平。在治疗后采取两组患者空腹静脉血5 mL,离心取上清,用速度散射比浊法检测检测CRP和RF。用自然沉降法检测ESR。试剂盒均购买于上海酶联免疫生物科技有限公司,严格按照说明书操作。

1.5.4 不良反应 观察两组治疗期间出现恶心、呕吐、转氨酶升高等不良反应的发生情况。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计学软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察期间无脱落病例。治疗后,与对照组总有效率(70.59%)比较,观察组总有效率(97.06%)显著升高($P<0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状比较

治疗后,观察组临床症状(晨僵时间、关节肿胀数和关节疼痛数)显著少于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组实验室指标比较

治疗后,CRP、ESR和RF水平均显著低于对照

组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生率比较

治疗期间,对照组的不良反应发生率为5.88%,观察组的不良反应发生率为8.82%,两组不良反应差异无统计学意义,见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	13	11	10	70.59
观察	34	22	11	1	97.06*

与对照组比较: $*P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组临床症状比较

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups

组别	n/例	临床症状		
		晨僵时间/min	关节肿胀数/个	关节疼痛数/个
对照	34	1.25±0.21	3.49±1.04	5.82±2.21
观察	34	0.91±0.15*	3.01±1.12*	4.23±1.05*

与对照组比较: $*P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组实验室指标比较

Table 3 Comparison on laboratory indicators between two groups

组别	n/例	实验室指标		
		CRP/(mg·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	RF/(IU·mL ⁻¹)
对照	34	9.96±1.38	36.33±4.95	164.38±35.81
观察	34	7.10±1.21*	21.52±5.22*	110.25±22.54*

与对照组比较: $*P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	呕吐/例	恶心/例	转氨酶升高/例	不良反应发生率/%
对照	34	1	0	1	5.88
观察	34	1	1	1	8.82

3 讨论

类风湿关节炎是一种病因未明,多系统受累的全身性、慢性自身免疫病。该病迁延不愈发展至晚期,各大关节受到侵犯,患者出现关节疼痛和肿胀,并伴有关节功能障碍和畸形,给其带来巨大的心里精神压力^[10-11]。关节内软骨及骨质的侵蚀破坏是影响类风湿关节炎患者生活质量下降的主要原因^[12]。中年女性类风湿关节炎的发病率高于男性^[13]。

抗风湿药联合治疗是目前临床上治疗类风湿

关节炎的主要药物^[14]。来氟米特口服后迅速转化为活性代谢产物A771726,发挥免疫调节作用。甲氨蝶呤具有免疫抑制、抗炎及改善骨侵蚀等作用^[15]。有报道显示两者联合应用可起到抗炎及改善病情的作用^[16]。雷公藤多苷能有效拮抗与阻滞炎症因子产生,缓解炎症反应,其活性成分可抑制骨及关节软骨侵蚀^[17-18]。本研究中观察组的总有效率显著高于对照组,高达97.06%,说明甲氨蝶呤联合来氟米特治疗类风湿关节炎效果更佳。主要原

因认为二者的联合应用,甲氨蝶呤主要抑制免疫及抗炎,降低炎症反应,改善骨关节的侵蚀,控制病情的进展,来氟米特的药理作用与甲氨蝶呤相似,但是副作用较小,两者联合治疗,药理作用互补,增加了治疗效果。CRP含量可反映机体创伤、炎症程度;ESR可反映机体内部诸多病症;RF浓度升高预示关节功能异常^[19]。本研究中观察组临床症状(晨僵时间、关节肿胀数和关节疼痛数)和实验室指标(CRP、ESR和RF)均显著少于对照组。说明甲氨蝶呤联合来氟米特可有效改善类风湿关节炎患者的临床症状及实验室指标。这主要是由于甲氨蝶呤主要是通过抑制甲酰基转移和叶酸还原酶的活性,使得嘧啶和嘌呤核苷酸的合成受阻,导致DNA生物合成受到严重的抑制,从而达到抗炎的效果,与来氟米特联合应用可使RA滑膜组织中的白细胞介素、肿瘤坏死因子减少,从而达到抗炎和改善病情的作用^[20]。两组不良反应发生率8.82%和5.88%比较,差异无统计学意义。说明两种药物治疗类风湿关节炎均具有较好的安全性。提示虽然甲氨蝶呤单独使用毒性大,常伴有恶心、呕吐等不良反应,但是来氟米特的副作用小,两者联合使用减少了甲氨蝶呤的使用剂量,不会增加不良反应。本研究也存在一定的不足,样本量少,观察时间短,需要后期联合多家医院进行进一步的研究。

综上所述,甲氨蝶呤联合来氟米特治疗类风湿关节炎效果优于雷公藤多苷联合来氟米特,且安全性良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 陈光耀,胡琪,徐愿,等.类风湿关节炎超声下亚临床滑膜炎的特征分析[J].中国全科医学,2019,22(6):735-738.
- [2] 韩峰,曲巍.类风湿关节炎外科治疗进展[J].国际骨科学杂志,2018,39(6):353-357.
- [3] 曾婷婷,田永建,谭立明,等.类风湿关节炎骨质疏松危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):74-78,84.
- [4] 陈晓宇.来氟米特与甲氨蝶呤联用对类风湿关节炎患者的临床疗效与安全性及其对炎症因子水平的影响[J].抗感染药学,2018,15(9):1609-1611.
- [5] 何斌,刘健.雷公藤多苷片联合来氟米特治疗类风湿关节炎效果和安全性系统评价[J].中国当代医药,2018,25(33):4-7.
- [6] 江珂,冯士广,路娜,等.小剂量泼尼松联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎炎症细胞因子的影响[J].检验医学与临床,2017,14(11):1553-1555.
- [7] 中华医学会风湿病学分会.类风湿关节炎诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.
- [8] 韩怡菊,杜敏.陈艾炜熨灸联合中药外敷对类风湿关节炎患者临床症状、生活质量及实验室相关指标的影响[J].河北中医,2018,40(11):121-125.
- [9] 姚血明,马武开,唐芳,等.类风湿关节炎患者DAS28积分与疾病活动指标的相关性分析[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(1):79-81.
- [10] 杨爽,彭兰取,牟茂婷,等.类风湿关节炎的治疗进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(A2):115-116.
- [11] 李培霆,李龙.类风湿关节炎相关外泌体及其治疗作用的研究进展[J].山东医药,2018,58(45):111-113.
- [12] 卢敏辉,张清,徐鹏慧,等.类风湿关节炎患者生活质量调查及其与临床指标的相关性分析[J].中国骨与关节杂志,2019,8(2):150-154.
- [13] 姜泉,王海隆,巩勋,等.类风湿关节炎辨证结合诊疗指南[J].中医杂志,2018,59(20):1794-1800.
- [14] 陈庆杰,宋萌,张丽华,等.风湿清合剂联合甲氨蝶呤治疗活动期类风湿关节炎疗效观察及作用机制探讨[J].解放军医药杂志,2019,31(2):86-89.
- [15] 杨波,杨正国,王霜,等.甲氨蝶呤联合来氟米特对类风湿关节炎患者炎症因子和免疫球蛋白的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(18):3463-3466,3528.
- [16] 王志波.来氟米特单独及联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者体征改善及血清CRP、ESR水平变化的影响[J].数理医药学杂志,2018,31(3):421-422.
- [17] 杨冬梅,刘俊.雷公藤多苷临床应用及不良反应的研究进展[J].中国医院药学杂志,2018,38(20):2185-2190.
- [18] 周毅骏,钦丹萍,杨新艳,等.雷公藤多苷片对溃疡性结肠炎大鼠miR-146a、miR-146b及TLR4/MyD88依赖信号通路的调控作用研究[J].中草药,2016,47(10):1723-1730.
- [19] 李凤,陈静丹,李珍珍.类风湿关节炎患者前白蛋白水平与临床表现的关系探讨[J].实用医院临床杂志,2019,16(1):14-18.
- [20] 杜占亮,王红莲,马祎,等.甲氨蝶呤与来氟米特联合功能锻炼治疗晚期类风湿关节炎患者疗效观察[J].内科,2018,13(1):15-18.