

甲泼尼龙联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床疗效及作用机制研究

盖楠楠, 张 薇

西安市第五医院 风湿病科, 陕西 西安 710082

摘要: **目的** 探究甲泼尼龙联合甲氨蝶呤在治疗类风湿关节炎(RA)中的效果, 并对其作用机制进行探究。**方法** 选取2014年1月—2017年1月于来西安市第五医院就诊120例RA患者, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 各60例。对照组患者单纯使用甲氨蝶呤10 mg/次, 1次/周, 12周为1疗程; 观察组在对照组基础上加用甲泼尼龙片, 前4周8 mg/次, 1次/d, 4周逐渐减量改为2 mg/次, 1次/d, 12周为1疗程。治疗1周后对两组28个关节疾病活动度评分(DAS-28)进行对比, 治疗12周后对两组红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)进行对比, 采用视觉模拟量表(VAS)对两组患者治疗前后疼痛度进行评价。**结果** 治疗1周后, 两组DAS-28评分均有下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组得分低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗12周后, 两组ESR、CRP明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 但观察组ESR较对照组更慢, CRP含量更少, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。RF检测观察组阳性率为41.67%, 低于对照组的58.33%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); VAS治疗前两组差异无统计学差异, 治疗后观察组得分明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甲泼尼龙联合甲氨蝶呤在治疗RA效果显著, 其机制为甲氨蝶呤能够抑制体内T细胞的增值, 起到一定免疫抑制作用, 甲泼尼龙能够延缓炎症反应对关节的破坏, 也能够降低甲氨蝶呤在使用过程中的不良反应, 二者联合应用效果显著, 值得进行临床推广。

关键词: 甲氨蝶呤; 甲泼尼龙; 类风湿性关节炎

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)11-2082-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.030

Clinical efficacy and mechanism of chlorella desmoside combined with methylprednisolone in the treatment of rheumatoid arthritis

GAI Nannan, ZHANG Wei

Rheumatology Department, Xi'an No.5 Hospital, Xi'an 710082, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of methotrexate (MTX) combined with methylprednisolone in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), and to explore its mechanism; **Methods** From January 2014 to January 2017, 120 patients with RA were randomly divided into experimental group and control group according to the random number table method. The control group was treated with MTX alone. The experimental group received MTX (DAS-28) were compared between the two groups after 12 weeks of treatment. After 12 weeks of treatment, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) Rheumatoid factor (RF) were compared, the visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the pain before and after treatment. **Results** After 1 week of treatment, the scores of DAS-28 decreased, and the score of the experimental group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the ESR and CRP were significantly decreased ($P < 0.05$). The positive rate of RF test was 41.67% in the experimental group and 58.33% lower than that in the control group. The difference between the two groups before and after VAS treatment was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), but the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The scores of the experimental group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** TX combined with methylprednisolone in the treatment of RA effect is significant, the mechanism for the MTX can inhibit the value of T cells in the body, play a certain immunosuppressive effect, methylprednisolone can delay the inflammatory response to joint damage, can also reduce the MTX in The use of the process of adverse reactions, the combined effect of the two significant, worthy of clinical promotion.

收稿日期: 2018-05-13

第一作者: 盖楠楠(1978—), 女, 河南人, 本科, 主治医师, 研究方向为风湿关节炎的诊断及治疗。

Tel: 15029255770 E-mail: gainannan_1978@papmedhos.top

Key words: methotrexate; methylprednisolone; rheumatoid arthritis

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜炎性改变为主,可累及全身重大器官的自身免疫性疾病,统计数据显示,该病在我国的发病率为0.3%~0.4%^[1]。现阶段对于RA的免疫学和分子生物学研究较为深入,但对于该病的发病原因尚无法完全确定,只能根据相关性分析得出遗传因素、微生物感染、激素分泌、环境影响、精神因素等均与该病的发生有一定联系,该病发病之初症状并不明显,患者多出现晨僵、关节肿痛等,随着病情的发展可出现肌肉萎缩、关节变形、关节腔变窄直至消失,使患者出现活动困难,甚至丧失生活能力,出现终生残疾^[2]。RA的治疗手段主要有手术治疗和非手术治疗两种^[3],非手术治疗包括保守治疗(理疗、适当锻炼等)和药物治疗(生物制剂、非甾体类抗炎药、抗风湿药、激素等),手术治疗主要为切除病变严重的滑膜组织,目的在于改善关节活动受限症状,但手术治疗创伤大、并发症多,患者多难以接受。甲氨蝶呤为抗叶酸类药物,主要通过抑制二氢叶酸还原酶的合成来降低细胞免疫和体液免疫,同时该药还有抗感染效果,是现阶段常用的RA治疗药物,甲泼尼龙为肾上腺素皮质类激素,具有抗炎抗变态效果,多项临床研究证实该药在治疗RA方面具有较为积极的意义^[4]。本文研究发现,甲泼尼龙联合甲氨蝶呤联合应用能够显著改善RA临床症状。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2017年1月于西安市第五医院进行就诊治疗的120例RA患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例,其中观察组患者男24例,女36例,年龄26~71岁,平均年龄(36.2±6.5)岁,病程2~15年,平均病程(6.3±2.9)年;对照组患者中男29例,女31例,年龄29~70岁,平均年龄(37.5±5.9)岁,病程3~16年,平均病程(7.1±2.6)年。两组患者一般资料如年龄、性别、病程等对比差异不具有统计学意义,具有可比性。

纳入标准:(1)所有患者均符合1987年美国风湿病协会(ARA)修订的RA诊断以及分类标准;(2)患者年龄位于22~75岁;(3)未接受过甲氨蝶呤或同等类型的生物制剂治疗;(4)患者意识清醒,无精神病史;(5)患者对本次调研过程、方法清楚明白并签署知情同意书。

排除标准:(1)合并精神疾患者;(2)合并凝血障碍患者;(3)合并严重肝肾功能不全患者;(4)合并其他器质性疾病如冠心病者;(5)哺乳或妊娠妇女;(6)存在烟酒滥用者。

1.2 方法

对照组患者单纯使用甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司,规格2.5 mg/片,生产批号:0361607、0361603)进行治疗,10 mg/次,1次/周,12周为1疗程;观察组在对照组基础上加用甲泼尼龙片(天津天药药业股份有限公司,批号201410263,4 mg/片,生产批号:JP170503b),前4周8 mg/次,1次/d,4周逐渐减量改为2 mg/次,1次/d,12周为1疗程;两组患者在用药时均给予叶酸片、胃黏膜保护剂、补充钙剂、活性维生素D等治疗。

1.3 观察指标及标准

1.3.1 DAS-28评分 DAS-28为RA活动分数计算工具,根据其评分可以对RA患者关节功能、关节肿胀度、关节活动度等指标进行综合分析,该数据的计算公式为 $[0.56 \times (\text{压痛关节数})/2 + 0.28 \times (\text{肿胀关节数})/2 + 0.70 \times \ln(\text{血沉})] \times 1.08 + 0.16$,当该数值>5.1时,指示患者RA程度较为严重,3.2~5.1提示病情中等,2.6~3.2提示病情不严重,2.6以下为正常^[6]。

1.3.2 两组患者ESR、CRP对比 治疗前与治疗12周后,于清晨抽取两组患者空腹血,进行ESR的测量,并使用上海依科赛生物制品有限公司的试剂盒对两组患者的CRP进行测定,而后进行对比分析。

1.3.3 两组患者的RF阳性率对比 利用免疫比浊法原理,使用美国贝克曼库尔特公司研制的试剂盒进行RF含量测定,取RF>20 IU/mL为阳性,对比治疗前后两组患者的阳性率。

1.3.4 VAS评分 VAS测量方式为于纸面划一条10 cm的横线,0 cm处为无痛,1~3 cm为轻度疼痛,4~6 cm为中度疼痛,7~9 cm为重度疼痛,10 cm处为剧痛,患者根据自身情况在纸面上做标记,表明自身感受的疼痛度^[7]。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0对采集的数据实施分析,计数资料以率的形式表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组DAS-28评分对比

治疗前两组患者DAS-28评分基本相似,差异

并无统计学意义;治疗后两组患者 DAS-28 评分均有下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);但观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后 DAS-28 评分对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on DAS-28 scores before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DAS-28 评分	
		治疗前	治疗后
对照	60	5.23±1.34	3.52±0.84*
观察	60	5.19±1.27	3.01±0.26**

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 ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组治疗前后 ESR、CRP 对比

治疗前两组患者 ESR、CRP 数值均较高,但两组间差异无统计学意义;治疗后,两组 ESR、CRP 都有所下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);但观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后 RF 测量阳性率对比

治疗前观察组阳性率为 86.67%(52/60),对照组阳性率为 85.00%(51/60),两组对比差异无统计学意义;治疗后观察组阳性率为 41.67%(25/60),对照组阳性率为 58.33%(35/60),两组对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组治疗前后 VAS 得分对比

治疗前,两组 VAS 得分差异不具有统计学意义;治疗后,两组 VAS 评分均明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组 VAS 得分明显低于对照组,两组对比差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

RA 典型临床表现为外周关节出现缓慢的、对称性的炎症反应,进而使关节出现不同程度的肿胀、畸形甚至功能障碍,该病的发生会严重影响患者的生活质量,发展至后期甚至可造成关节功能丧失,引发永久残疾,给患者的家庭及社会带来极大的负担。临床研究分析,该病的病理改变如下^[8-9]:首先关节滑膜出现炎症反应,炎性细胞浸润引发新生血管的大量形成,进而形成血管翳,血管翳的出现会对关节软骨及成骨造成破坏,从而改变关节功能,最终引发关节功能丧失^[10]。过去的研究认为,RA 的组织病理性改变只在病情的终末期出现,而近些年的研究指出,患者滑膜出现炎性改变的 6~12 周时,已经开始出现组织病理学和免疫学的变化,早期的药物干预能够显著抑制病情发展,对患者预后具有积极意义^[11]。现阶段对于 RA 发病原因的研究尚无太大进展,多数研究认为感染、遗传、激素、环境等因素都与该病的发生存在关联,而近些年对 RA 的免疫学研究指出,机体内辅助 T 淋巴细胞功能紊乱是引发该病的病因之一,RA 患者体内 B 淋巴细胞呈现异常活跃的表达状态,故 RA 靶向药

表 2 两组治疗前后 ESR、CRP 对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on ESR and CRP before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ESR/(mm·h ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	54.3±24.7	34.9±12.5*	36.4±25.7	24.3±10.9*
观察	60	55.6±25.4	24.2±10.7**	38.7±24.1	15.6±9.8**

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 ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗前后 VAS 评分对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS scores before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	60	6.9±2.1	4.9±1.6*
观察	60	7.4±1.2	2.3±0.2**

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 ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

物的研究逐渐成为热门之一。RA的治疗药物选择随着人们认识的改变在不断变化,由最初的水杨酸盐、肾上腺皮质类激素,到现在的生物制剂,药物的靶向作用越来越明显,药物副作用也越来越少,安全性不断得到提升。

甲氨蝶呤是现阶段临床上常用的治疗RA的药物之一,具有较为明显的免疫抑制作用,临床研究分析该药治疗RA的作用机制如下:(1)抑制细胞增殖;(2)加快体内T淋巴细胞的凋亡;(3)改变机体内细胞因子、免疫系统应答及成骨形成过程。钱定军^[12]的研究指出,甲氨蝶呤能够特异性降低RA患者机体IL-10的分泌,进而减弱辅助Th2的作用,达到改善病情的目的,通过观察对比,结果现实治疗有效率较高,但同时该学者还指出,单独长期使用甲氨蝶呤会引发较为严重的肝损害和骨髓抑制,建议采用联合应用的方式进行RA的治疗^[13]。

甲泼尼龙为糖皮质激素的一种,糖皮质激素应用于RA的治疗已经有65年的历史,由于大量长期使用激素会引发诸如向心性肥胖、股骨头坏死等不良反应,故而对这类药物的使用很多医学家持保留态度,但近些年的研究显示,糖皮质激素具有延缓关节破坏、增加甲氨蝶呤疗效、降低其不良反应的作用,因此小剂量糖皮质激素联合甲氨蝶呤在治疗RA中的应用越来越多,有研究后同样发现^[14]联合治疗的观察组晨僵时间、关节压痛数等指标均优于对照组,且其不良反应发生率较低,提示联合应用不但提高了治疗效果,而且提高了治疗安全性。

本文作者通过设立观察组合对照组,就甲氨蝶呤联合甲泼尼龙在治疗RA上的效果进行了探究,结果显示,联合治疗能够显著降低患者的DAS-28、VAS评分,降低患者ESR、CRP及RF的阳性率,分析其机制为甲氨蝶呤能够抑制滑膜炎性细胞增殖,降低关节炎性反应,进而延缓血管翳的形成,对已经发生病理改变的关节,通过加快T淋巴细胞的凋亡,进而起到抑制免疫应答的效果,同时也降低血管翳对成骨的破坏作用,延缓病情的发展^[15]。而甲泼尼龙的应用一方面增加了甲氨蝶呤的作用强度,减缓炎性细胞对成骨细胞的破坏,同时也降低了甲氨蝶呤的不良反应发生率,使长期用药成为可能。

总而言之,甲泼尼龙联合甲氨蝶呤在治疗RA方面具有较为积极的意义,能够显著改善RA患者的临床症状,同时降低治疗不良反应的发生率,值得进行临床推广。

参考文献

- [1] 赵金霞, 苏茵, 刘湘源, 等. 早期类风湿关节炎分类标准及其诊断意义的探讨 [J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(10): 651-656.
- [2] Moffett B S, Syblik D, Denfield S, et al. Epidemiology of immunoglobulin resistant kawasaki disease: results from a large, national database [J]. Ped Cardiol, 2015, 36(2): 374-378.
- [3] Sengul I, Akcay-Yalbuздag S, Ince B, et al. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(6): 640-645.
- [4] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34-34.
- [5] Pickering M C, Ismajli M, Condon M B, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis [J]. Rheumatology, 2015, 54(12): 2286.
- [6] 孙丹丹. 甲氨蝶呤联合小剂量糖皮质激素在类风湿关节炎达标治疗中的意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [7] 王莎莎, 吴斌, 邵勤, 等. 艾拉莫德阶段性联合甲泼尼龙和甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎伴白细胞减少的临床观察[J]. 新医学, 2017, 48(2): 114-117.
- [8] 汪珊. 生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2013, 42(26): 3100-3101.
- [9] Bautista E, Fragoso-Serrano M, Pereda-Miranda R. Jalapinoside, a macrocyclic bisdesmoside from the resin glycosides of Ipomea purga, as a modulator of multidrug resistance in human cancer cells [J]. J Nat Prod, 2015, 78(1): 168-172.
- [10] 王敬亚, 刘琳, 杨君霞, 等. 小剂量甲泼尼龙联合羟氯喹、甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. 华西医学, 2015, 23(11): 2001-2004.
- [11] Solomon J J, Brown K K. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Radiology, 2015, 4(3): 135-141.
- [12] 钱定军. 两种生物制剂联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(3): 185-186.
- [13] Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment [J]. Nat Med, 2015, 21(8): 895.
- [14] 姜德训, 白云静, 赵丽萍, 等. 艾拉莫德联合治疗原发性干燥综合征临床效果观察 [J]. 临床误诊误治, 2016, 29(8): 90-93.
- [15] 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): 415-21.