

•风湿免疫科专题

艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性
类风湿关节炎的效果观察

杨霞

(会宁县人民医院风湿免疫科, 甘肃 白银 730799)

摘要: **目的** 探讨艾拉莫德联合甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎患者炎症因子及红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)水平的影响。**方法** 选取会宁县人民医院2019年6月至2020年6月收治的难治性类风湿关节炎患者60例,按照随机数字表法分为对照组(30例)与观察组(30例)。对照组患者采用甲氨蝶呤治疗,观察组患者在对照组的基础上联合艾拉莫德治疗,两组患者均连续治疗4个月。对比两组患者治疗1、2、4、6周后的病情活动度变化,治疗前、治疗4个月后的血清炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)、ESR、RF水平及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗1、2、4、6周后两组患者的类风湿关节炎病情活动度评价表(DAS28)评分均逐渐降低,且治疗后各时间点观察组显著低于对照组;治疗4个月后,两组患者血清白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、VEGF及ESR、RF水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组(均 $P<0.05$);治疗期间观察组患者不良反应总发生率(3.33%)与对照组(13.33%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗可明显降低难治性类风湿关节炎患者体内炎症因子及ESR、RF水平,提升临床治疗效果,促进患者恢复。

关键词: 难治性类风湿性关节炎;艾拉莫德;甲氨蝶呤;炎症因子;红细胞沉降率;类风湿因子

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0004.04

类风湿性关节炎是以侵袭性关节炎为主要症状的自身免疫性疾病,好发于人体的手、腿等小关节部位,可呈对称性出现,临床常见表现有长时间的晨僵、肿胀、疼痛等,并随病情进展出现患侧关节畸形,严重者可导致关节功能丧失,发展为难治性类风湿性关节炎,影响患者的日常生活。目前临床对于难治性类风湿关节炎患者常使用抗风湿或非甾体类抗炎药物进行治疗,甲氨蝶呤作为抗风湿

药物中的一种,可通过抑制患者机体内的炎症因子来缓解症状,但药物起效较慢,且长期使用可使患者产生胃肠道不良反应^[1]。艾拉莫德作为一类新型的抗风湿药物,可在保护患者骨质的基础上控制病情发展,且对患者机体伤害较小^[2]。为增强难治性类风湿性关节炎的临床治疗效果,故本研究旨在探讨艾拉莫德联合甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎患者炎症因子及红细胞沉降率(ESR)、类风湿因

作者简介: 杨霞,大学本科,主治医师,研究方向:风湿免疫性疾病的治疗。

- [2] 强博,王祝娟. 甲泼尼龙联合环磷酰胺和他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2053-2056.
- [3] 汤春荣,王洁,林栩,等. 他克莫司与环磷酰胺联合免疫吸附法治疗老年系统性红斑狼疮肾炎的疗效及对炎症和免疫功能指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2783-2785.
- [4] 中华中医药学会. 系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(6): 146-148.
- [5] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 145-147.
- [6] 秦军建,邢艳芳,黄爱英. 他克莫司联合甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎肾病综合征的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2758-2760, 2765.
- [7] 白雪梅,李辉,李向东,等. 百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1181-1184.
- [8] 龙洁,王涛,朱长亮. 西药联合免疫吸附法治疗系统性红斑狼疮肾炎的效果及对炎症细胞因子和免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(24): 63-66.
- [9] 喻路,朱茵,肖均建. 免疫球蛋白联合白芍总苷对系统性红斑狼疮炎症作用及免疫功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 112-113.
- [10] 高杨,阮秀芳,安凌春. 肾脏替代治疗联合免疫吸附对狼疮肾炎患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(7): 419-422.
- [11] 郑擎,周莉明,黄宇,等. DNA 免疫吸附联合糖皮质激素、环磷酰胺对老年系统性红斑狼疮肾炎患者免疫功能及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6882-6884.

子(RF)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取会宁县人民医院2019年6月至2020年6月收治的难治性类风湿关节炎患者60例,按照随机数字表法分为对照组(30例)与观察组(30例)。对照组患者中女性17例,男性13例;年龄17~67岁,平均(41.58±4.01)岁;病程1~11年,平均(6.00±1.21)年。观察组患者中女性20例,男性10例;年龄18~64岁,平均(41.01±4.23)岁;病程1~16年,平均(5.76±2.00)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可进行对比分析。诊断标准:参照《临床诊疗指南:风湿病分册》^[3]中难治性类风湿性关节炎的相关诊断标准。纳入标准:符合上述相关诊断标准者;经非甾体类抗炎药和2种抗风湿药治疗6个月以上或1种抗风湿药治疗1年以上无效者;无原发性心血管疾病者等。排除标准:对该研究药物过敏者;合并严重肝、肾功能异常者;造血系统疾病、急性或慢性感染性疾病、恶性肿瘤者等。本研究已经院内医学伦理委员会审核批准,且患者对本研究知情并签署同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均给予止痛、补钙、胃黏膜保护剂等常规药物对症治疗。对照组患者在此基础上采用甲氨蝶呤片(湖南正清制药集团股份有限公司,国药准字H19983205,规格:2.5 mg/片)口服治疗,10 mg/次,1次/周,治疗2周后调整剂量,12.5 mg/次,2次/周,每次间隔3 d,治疗1个月后再调整剂量,15 mg/次,1次/周。观察组患者采用艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗,予以艾拉莫德片(海南先声药业有限公司,国药准字H20110084,规格:25 mg/片)口服治疗,25 mg/次,2次/d,甲氨蝶呤服用方法同对照组。两组患者均连续治疗4个月。

1.3 观察指标 ①观察并比较两组患者治疗后1、2、4、6周的病情活动度变化,参照类风湿关节炎病情活动度评价表(DAS28)^[4]评定,评分标准:评分分值<2.6分为病情缓解;评分分值为2.6~3.3分为类风湿关节炎病情低活动;评分分值为3.4~5.5分为类风湿关节炎病情中活动;

评分分值>5.5分为类风湿关节炎病情高活动。②观察并比较两组患者治疗前、治疗4个月后的血清炎症因子,分别于治疗前、治疗4个月内在患者空腹状态下采集静脉血液5 mL,离心(离心转速:3 000 r/min,离心时间:10 min)取血清,采用酶联免疫吸附实验法测定两组患者血清白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及血管内皮生长因子(VEGF)水平。③观察并比较两组患者治疗前、治疗4个月后ESR、RF水平,血液采集方法同②,将2 mL静脉血经抗凝处理后,采用血沉测试仪测定ESR水平;另3 mL进行血清制备,方法同②,采用全自动分析仪测定血清RF水平。④统计两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括呕吐、恶心、白细胞减少、肝损伤及皮疹等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,不良反应为计数资料,以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;病情活动度、炎症因子、VEGF、ESR、RF水平等为计量资料,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多时间点间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病情活动度 治疗1、2、4、6周后两组患者的DAS28评分均逐渐降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

表1 两组患者DAS28评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗1周后	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后
对照组	30	6.75±1.69	6.02±1.75	5.03±1.67**	4.93±1.70**
观察组	30	4.23±1.57	3.79±1.61	2.45±1.12**	2.01±0.91**
t 值		5.984	5.136	7.028	8.294
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前1周比,* $P<0.05$;与治疗前2周比,** $P<0.05$ 。

DAS28:类风湿关节炎病情活动度评价表。

2.2 血清IL-1、TNF- α 、VEGF水平 治疗4个月后,两组患者血清IL-1、TNF- α 、VEGF水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

表2 两组患者血清IL-1、TNF- α 、VEGF水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	例数	IL-1		TNF- α		VEGF	
		治疗前	治疗4个月后	治疗前	治疗4个月后	治疗前	治疗4个月后
对照组	30	24.91±7.73	12.21±3.03 Δ	385.61±60.25	261.30±55.35 Δ	1 038.67±200.31	923.59±143.92 Δ
观察组	30	24.74±7.71	7.51±3.35 Δ	373.99±73.16	198.28±50.21 Δ	1 040.01±195.91	811.49±132.80 Δ
t 值		0.085	5.699	0.672	4.619	0.026	3.135
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比, $\Delta P<0.05$ 。IL-1:白细胞介素-1;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;VEGF:血管内皮生长因子。

2.3 ESR、血清 RF 水平 治疗 4 个月后，两组患者 ESR、血清 RF 水平均显著低于治疗前，且观察组显著低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 不良反应 观察组患者不良反应总发生率（3.33%）与对照组（13.33%）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 4。

表 4 两组患者不良反应总发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	呕吐	恶心	白细胞减少	肝损伤	皮疹	总发生
对照组	30	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	4(13.33)
观察组	30	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)
χ^2 值							0.873
P 值							>0.05

3 讨论

类风湿性关节炎是一种病因尚不明确的慢性疾病，可发生于任何年龄段，且女性多发，与自身免疫、遗传、感染、性激素等因素密切相关，其主要特征有滑膜衬里细胞增生、间质大量炎性细胞浸润及骨组织的破坏等，可导致患者体内炎性因子水平不断升高，从而促使病情进一步恶化，最终形成难治性类风湿关节炎，严重影响患者的日常生活和身心健康。甲氨蝶呤是一种免疫抑制剂，可通过抑制难治性类风湿关节炎患者体内二氢叶酸还原酶，减少中性粒细胞的趋化，从而减轻患者机体的炎症反应，但单独使用疗效欠佳，不利于患者预后^[5]。

艾拉莫德是一种有机化合物，具有抗炎、抑制骨吸收和促骨形成的作用，可以抑制机体内免疫球蛋白和细胞因子的生成，促进骨质重塑，从而减轻关节疼痛、肿胀等症状^[6-7]。IL-1、TNF- α 可促进淋巴细胞的增殖和分化，从而加重难治性类风湿关节炎患者的炎症反应；VEGF 具有高特异性，其水平升高可增加血管通透性，进而促进患者病情进展^[8]。为进一步提高难治性类风湿关节炎的治疗效果，本研究将艾拉莫德应用于临床治疗中，本研究结果显示，观察组患者治疗 1、2、4、6 周后的 DAS28 评分及治疗 4 个月后血清 IL-1、TNF- α 、VEGF 水平均显著低于对照组，提示艾拉莫德联合甲氨蝶呤可明显降低难治性类风湿关节炎患者体内的炎性因子，从而减轻患者的炎症反应，

利于病情好转，与莫守崎等^[9] 研究结果相符。

ESR 可反映难治性类风湿关节炎发作时患者机体内炎症反应程度；RF 可用于诊断类风湿关节炎，与患者病情呈正相关。有研究指出，艾拉莫德可通过抑制难治性类风湿关节炎患者缓激肽的增多，与机体 B 细胞直接发生作用，降低核因子- κ B 的活性，从而减少 ESR、RF 的生成，减轻患者的病痛，且不会增加患者的不良反应^[10]。本研究结果显示，观察组患者治疗 4 个月后 ESR、血清 RF 水平均显著低于对照组，而两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，提示艾拉莫德联合甲氨蝶呤可有效降低难治性类风湿关节炎患者体内 ESR、RF 水平，促进患者病情恢复，且安全性良好。

综上，艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗可以明显降低难治性类风湿性关节炎患者体内炎性因子及外周血 ESR、血清 RF 水平，提升临床治疗效果，促进患者恢复，值得临床上的推广应用。

参考文献

- [1] WIJESINGHE H , GALAPPATTHY P , SILVA R D , et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial[J]. BMC Musculoskel Dis, 2017, 18(1): 310.
- [2] 毛小红, 方洁. 艾拉莫德联合常规治疗对不同 IgG 滴度类风湿关节炎患者疗效与安全性的回顾性分析 [J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1127-1129.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南: 风湿病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1.
- [4] 张晓辉. 慢性病管理结合协同家属管理模式对类风湿关节炎患者恢复情况及健康状况评估问卷评分 28 个关节疾病活动度评分的影响 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(6): 1031-1032.
- [5] MIYOUNG, CHOI, MIN, et al. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison[J]. Korean J Intern, 2017, 32(3): 536-547.

表 3 两组患者 ESR、RF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ESR(mm/h)		RF(IU/mL)	
		治疗前	治疗 4 个月后	治疗前	治疗 4 个月后
对照组	30	65.42 \pm 6.28	42.26 \pm 4.16 Δ	150.46 \pm 30.01	98.13 \pm 22.69 Δ
观察组	30	67.21 \pm 5.38	33.58 \pm 4.95 Δ	148.42 \pm 33.18	74.42 \pm 15.06 Δ
t 值		1.186	7.353	0.250	4.769
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比， $\Delta P<0.05$ 。ESR：红细胞沉降率；RF：类风湿因子。

•风湿免疫科专题

利妥昔单抗对免疫性血小板减少性 紫癜患儿免疫功能的影响

杨艳侠¹, 孙锡芹²

(1. 吉林市人民医院血液研究室; 2. 吉林市人民医院血液风湿科, 吉林 吉林 132001)

摘要: **目的** 探讨利妥昔单抗对免疫性血小板减少性紫癜 (ITP) 患儿外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值水平的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 11 月吉林市人民医院收治的 102 例 ITP 患儿为研究对象, 依照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 51 例。对照组患儿采取常规治疗 (及时止血、抗感染等), 观察组患儿在其基础上加用利妥昔单抗注射液治疗, 两组均治疗 1 个月。比较两组患儿治疗后的临床疗效; 比较两组患儿治疗前后外周静脉血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值; 比较两组患儿治疗期间不良反应发生率。**结果** 治疗后观察组患儿临床总有效 (90.20%) 显著高于对照组 (68.63%); 治疗后两组患儿外周静脉血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于治疗前, 且观察组显著高于对照组; 外周血 CD8⁺ 百分比显著低于治疗前, 且观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 治疗期间观察组患儿不良反应总发生率 (7.84%) 低于对照组 (9.80%), 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 利妥昔单抗治疗 ITP, 可有效改善患儿的免疫功能, 且无明显不良反应发生, 安全有效, 临床疗效显著。

关键词: 免疫性血小板减少性紫癜; 利妥昔单抗; 免疫功能; 不良反应

中图分类号: R554+6

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0007.03

免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 是儿童群体常见的一种疾病类型, 病因多样, 通常认为与机体免疫功能、细胞因子及遗传等因素关联密切。儿童 ITP 早期症状并不典型, 随着病情持续进展可能出现皮肤黏膜、内脏出血等明显症状, 对儿童生命健康与生长发育造成巨大影响, 因此应给予科学有效的治疗。目前对儿童 ITP 的治疗方式多样, 常用治疗药物包括免疫球蛋白、糖皮质激素用药等, 虽然此类药物能够在一定程度上缓解患儿的临床症状, 但是治疗上往往需大剂量给药, 容易引起诸多不良反应, 且停药后易复发, 影响患儿预后^[1]。利妥昔单抗属于一种单克隆抗体, 临床上该药物在复发或者耐药的滤泡性淋巴瘤的治疗方面的效果满意, 可改善机体免疫功能^[2]。然而此药物用于治疗儿童 ITP 的相关研究报告较少, 基于此, 本研究旨在探究利妥

昔单抗对免疫性血小板减少性紫癜 (ITP) 患儿免疫功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 11 月吉林市人民医院收治的 102 例 ITP 患儿为研究对象, 依照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 51 例。对照组中男患儿 30 例, 女患儿 21 例; 年龄 3~10 岁, 平均 (6.41±0.61) 岁。观察组中男患儿 31 例, 女患儿 20 例; 年龄 3~9 岁, 平均 (6.45±0.61) 岁。两组患儿临床一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可对组间实施比对分析。诊断标准: 参照《诸福堂实用儿科学》^[3] 中的 ITP 相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 符合利妥昔单抗用药指征者; 精神正常者等。排除标准: 合并心、肝、肾等器质性疾病者; 自身免疫疾病或者血液系统疾病者; 入

作者简介: 杨艳侠, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 血液相关疾病治疗后的实验监测。

- [6] 刘媛媛, 沈海丽. 艾拉莫德片联合雷公藤多苷片治疗活动期老年类风湿关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2283-2286.
- [7] 伦晓名, 沈育娟, 邢倩, 等. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎的临床疗效及对血清学指标的影响 [J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2886-2890, 2895.
- [8] 金都, 梁一民. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效

- 果及对类风湿因子、红细胞沉降率、糖皮质激素受体水平的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(2): 208-211.
- [9] 莫守崎, 许百洁, 李依蓝, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗风湿性关节炎临床研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1288-1291.
- [10] 王隆辉, 刘圣星, 陈荣, 等. 甲氨蝶呤片联合艾拉莫德片治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(3): 231-234.