

# 托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效与安全性评价

赵 荣

(张家港市第一人民医院风湿免疫科, 江苏 苏州 215600)

**摘要:** **目的** 研究托法替布联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎(RA)患者的临床疗效及类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)水平的影响。**方法** 按随机数字表法将张家港市第一人民医院2020年7月至2021年6月收治的50例RA患者分成对照组(25例,单纯应用甲氨蝶呤治疗)和研究组(25例,采用托法替布联合甲氨蝶呤治疗),两组患者均持续治疗3个月。比较两组患者治疗后的临床疗效,治疗前后的RF、ESR、CRP水平,以及治疗期间出现不良反应的发生率。**结果** 治疗后研究组患者治疗总有效率为96.00%,与对照组的68.00%比显著升高;治疗后两组患者RF、ESR、CRP水平与治疗前比均显著降低,且研究组与对照组相比显著降低(均 $P<0.05$ );治疗期间对照组患者的不良反应总发生率为4.00%,研究组患者的不良反应总发生率为12.00%,两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 对RA患者采用托法替布和甲氨蝶呤联合治疗,可更有效降低RF、ESR及CRP水平,抑制机体炎性反应,提高治疗效果,且不增加不良反应发生率,安全性良好。

**关键词:** 类风湿性关节炎;托法替布;甲氨蝶呤;类风湿因子;红细胞沉降率;C-反应蛋白

**中图分类号:** R593.22

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.03.0043.03

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性的侵蚀性关节病变为主要表现的自身免疫系统性疾病,临床表现为以双手、腕、膝、距小腿关节、足关节受累为主的对称性、持续性多关节炎,同时还伴有发热、贫血、皮下结节、淋巴结肿大等关节外表现,以及关节晨僵、肿胀、疼痛及功能障碍等症状,难以治愈,但规范治疗能够实现达标治疗,因此,应及早进行科学的治疗,如果不经正规治疗,可能导致关节畸形和功能丧失<sup>[1]</sup>。RA的病因至今尚未完全阐明,可能与自身免疫、遗传、吸烟等因素有关,治疗原则是控制病情、降低致残率、缓解疼痛、减轻炎症、保护关节结构、维持功能、控制系统受累,改善患者生活质量水平等。甲氨蝶呤是目前国际上公认的一种抗风湿药物,其能够抑制体内嘌呤、嘧啶核苷酸的生成,并能诱导T淋巴细胞的表达,减少干扰素的生成,从而减轻炎症,控制骨质破坏,但是单一甲氨蝶呤治疗的用量多,且时间长,患者容易出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、脱发、消化不良等不良反应,临床疗效欠佳<sup>[2]</sup>。为了弥补甲氨蝶呤单一用药治疗的不足,需要进行联合用药。托法替布是一种新的抗风湿因子,JAK信号通路与RA发病过程中的炎症反应有关,托法替布是第一个JAK途径抑制剂,也是一种新型的口服蛋白酪氨酸激酶抑制剂,其通过抑制炎症反应,达到治疗类风湿性关节炎的目的<sup>[3-4]</sup>。目前关于甲氨蝶呤与托法替布联合用药用于RA的临床研究尚不多见,因此开展本研究,旨在探

讨甲氨蝶呤联合托法替布对RA的临床疗效,并与单独使用甲氨蝶呤的疗效比分析,现将研究结果作如下报道分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按随机数字表法将张家港市第一人民医院2020年7月至2021年6月收治的50例RA患者分成对照组(25例,单纯应用甲氨蝶呤治疗)和研究组(25例,采用托法替布联合应用甲氨蝶呤治疗)。对照组中男、女患者分别为6、19例;年龄35~67岁,平均 $(54.42\pm 1.08)$ 岁;病程6个月~3年,平均 $(1.34\pm 0.54)$ 年。研究组中男、女患者分别为5、20例;年龄33~69岁,平均 $(54.12\pm 1.08)$ 岁;病程6个月~3年,平均 $(1.32\pm 0.51)$ 年。两组患者性别、年龄、病程一般资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组间可行比分析。纳入标准:与《类风湿关节炎的诊断与治疗》<sup>[5]</sup>中的诊断标准符合者;出现发热、疲劳无力、手足盗汗等症状表现者;近期末接受过对本研究结果有影响的治疗者等。排除标准:心、肝、肾等脏器功能损害者;合并精神疾病者;存在相关药物禁忌证者;1年内有使用过生物制剂者;依从性差者等。本研究已经张家港市第一人民医院医学伦理委员会审核并批准,且患者均签署相关知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者予以甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格:

2.5 mg/片)口服治疗,10 mg/次,1次/周。在对照组的治  
疗基础上,研究组患者加用枸橼酸托法替布片(正大天晴  
药业集团南京顺欣制药有限公司,国药准字 H20193281,  
规格:5 mg/片)口服治疗,5 mg/次,2次/d,两组患者治  
疗时间均为3个月。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。显效:经过3个月治疗后  
患者关节疼痛消失,肿胀消失;有效:经过3个月治疗  
后患者偶有关节疼痛和肿胀;无效:经过3个月治疗后  
患者病情无改善甚至恶化<sup>[5]</sup>。总有效率=显效率+有效  
率。②实验室指标:包括类风湿因子(RF)、红细胞沉降  
率(ESR)及C-反应蛋白(CRP)指标水平。分别于治疗  
前后采集两组患者晨起空腹静脉血5 mL,将2 mL离体抗  
凝血液放入特制刻度测定管内,垂直放置室温中,1 h后,  
对红细胞层下沉距离进行测量,用毫米(mm)数值报告,  
记录ESR水平;将剩余3 mL血液进行血清的分离(转速  
3 500 r/min,时间15 min)取血清,用免疫比浊法检测血  
清RF、CRP水平。③观察两组患者治疗期间有无食欲不  
振、恶心、腹痛、腹泻等不良反应发生的情况。

**1.4 统计学方法** 用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,  
计数资料(治疗后的临床总有效率与治疗期间的不良反  
应发生情况)以[例(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料(治  
疗前后RF、ESR、CRP水平)以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验。以  
 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 治疗后,研究组患者治疗总有效率为  
96.00%,对照组患者治疗总有效率为68.00%,研究组患者  
与对照组相比显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见  
表1。

表1 两组患者临床症状及疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	25	8(32.00)	9(36.00)	8(32.00)	17(68.00)
研究组	25	15(60.00)	9(36.00)	1(4.00)	24(96.00)
$\chi^2$ 值					4.878
$P$ 值					<0.05

**2.2 RF、ESR、CRP 指标水平** 治疗后,两组患者RF、

表2 两组患者 RF、ESR、CRP 指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	RF(U/mL)		ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	301.32 $\pm$ 70.12	270.45 $\pm$ 20.52*	48.02 $\pm$ 6.18	29.45 $\pm$ 2.56*	67.06 $\pm$ 3.73	32.11 $\pm$ 2.72*
研究组	25	301.14 $\pm$ 70.45	220.53 $\pm$ 10.42*	48.03 $\pm$ 6.21	20.21 $\pm$ 1.91*	67.09 $\pm$ 3.65	28.62 $\pm$ 1.03*
$t$ 值		0.009	10.846	0.006	14.465	0.029	6.000
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ 。RF:类风湿因子;ESR:红细胞沉降率;CRP:C-反应蛋白。

ESR、CRP水平与治疗前比均显著降低,且研究组与对照  
组比显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见  
表2。

**2.3 不良反应** 治疗期间对照组患者的不良反应总发生  
率为4.00%,研究组患者的不良反应总发生率为12.00%,  
两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义  
( $P > 0.05$ ),见表3。

表3 两组患者不良反应的发生率比较[例(%)]

组别	例数	食欲不振	恶心	腹痛	腹泻	总发生
对照组	25	0(0.00)	1(4.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(4.00)
研究组	25	1(4.00)	1(4.00)	0(0.00)	1(4.00)	3(12.00)
$\chi^2$ 值						0.272
$P$ 值						>0.05

## 3 讨论

RA是一种以慢性、对称性、滑膜关节炎及关节外病  
变为特点的慢性自身免疫疾病,主要表现为软骨与骨破坏,  
从而导致持续性的关节损伤,引起关节的变形和功能减退<sup>[6-7]</sup>。因此,治疗的目的在于,有效地抑制关节及其周  
围组织的炎症反应,减轻病情,维持关节机能,减轻痛苦,  
延缓关节畸形。甲氨蝶呤是一种抗代谢药物,起效时间长,  
具有控制病情进展和抗炎作用,多与非甾体类抗炎药物联  
用,效果显著,目前临床上常被用来治疗RA,但治疗期  
间常伴有肠道反应、脱发、肝损伤等不良现象,从而导致  
治疗效果达不到预期目标<sup>[8]</sup>。

随着医学技术的进步,托法替布是治疗RA的一个新  
型药物,通过抑制细胞内JAK信号通路传导,抑制免疫  
细胞活化及促炎性细胞因子的释放,直接或间接抑制血  
清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等多  
个促炎性细胞因子的产生,阻断炎症的级联放大反应,  
使RA患者体内促炎性细胞因子水平呈指数级下降,从  
而达到治疗RA的目的<sup>[9-10]</sup>。甲氨蝶呤可降低血清IL-6、  
TNF- $\alpha$ 等促炎因子的分泌,抑制体内嘌呤、嘧啶核苷酸的  
生成,并能诱导T淋巴细胞的表达,减少炎症与骨质破  
坏,与甲氨蝶呤联合使用,提高临床治疗效果,控制病情  
发展<sup>[11-12]</sup>。ESR表示红细胞的沉降速度,其水平随着风湿

性疾病、感染炎症性疾病等严重程度而升高<sup>[13]</sup>；CRP 一般是用来判断炎症程度高低和初步判断病毒感染或细菌感染的指标，其水平与疾病严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>。JAK 信号通路与 RA 发病过程中的炎症反应有关<sup>[15]</sup>。托法替布是 JAK 抑制剂，通过抑制炎症反应，达到治疗 RA 的目的，其是口服的小分子靶向药物，其治疗效果显著优于传统的抗风湿药物，能够更快缓解患者临床症状<sup>[16-17]</sup>。甲氨蝶呤可降低血清 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子的分泌，抑制体内嘌呤、嘧啶核苷酸的生成，并能诱导 T 淋巴细胞的表达，减少炎症与骨质破坏，提高治疗效果<sup>[18-19]</sup>。此次研究分析结果显示，治疗后研究组患者 RF、ESR、CRP 水平与对照组比，均显著降低，提示对 RA 患者采用托法替布和甲氨蝶呤联合治疗，对降低患者 RF、ESR 及炎性因子水平具有重要意义，且两组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义，提示采用托法替布和甲氨蝶呤联合治疗 RA 患者，临床疗效显著，不增加不良反应发生率，安全性较高，与徐建萍<sup>[20]</sup>等研究结果基本一致。

综上，采用托法替布和甲氨蝶呤联合治疗 RA 患者效果明显，对降低患者 RF、ESR 及炎性因子水平具有重要意义，且不增加不良反应发生率，安全性良好，值得进一步研究与推广。

## 参考文献

- [1] 刘禹全, 吕新亮. 甲氨蝶呤联合枸橼酸托法替布片治疗 4 种中医证型类风湿关节炎临床疗效比较 [J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(10): 9-12.
- [2] VIEIRA M C, WALLENSTEIN G V, BRADLEY J D, et al. FRI0185 Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs - a network meta-analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 71(3): 375.
- [3] 曲彩红, 黎小妍, 徐乐加, 等. 来氟米特与低剂量甲氨蝶呤联合塞来昔布致类风湿关节炎患者重度骨髓抑制伴肝肾功能损害 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(5): 377-380.
- [4] 张春燕, 范小冬, 秦元, 等. JAK 抑制剂托法替布治疗类风湿性关节炎效果的 Meta 分析 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(6): 543-550.
- [5] 张缪佳. 类风湿关节炎的诊断与治疗 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1562-1563.
- [6] 金都, 梁一民. 美洛昔康联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎临床症状和实验室指标的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(3): 359-361.
- [7] 唐佳. 塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效及安全性分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2018, 15(3): 101-104.
- [8] 黄源. 益赛普联合甲氨蝶呤治疗中重度活动性类风湿关节炎的疗效和安全性评价 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(8): 1480-1482.
- [9] 徐建萍, 郭粉娥, 岳晓琳, 等. 甲氨蝶呤、艾拉莫德联合物理疗法对类风湿关节炎患者的疗效及 RF、ESR、CRP 的影响观察 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(10): 1026-1030.
- [10] 南鹤, 张铎, 杨林. 托法替布治疗老年中重度类风湿关节炎疗效及安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3734-3737.
- [11] KREMER J M, KIVITZ A J, SIMON-CAMPOS J A, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomised controlled trial[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 95.
- [12] REYES J M, RODRIGUEZ A. Efficacy of tofacitinib in combination with methotrexate compared to biological dmards in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: overview of systematic review[J]. Value in Health, 2015, 18(3): 155.
- [13] 宋健, 于丽, 王文华, 等. 类风湿性关节炎患者 ACCP 抗体联合风湿四项 RF、ESR、CRP、ASO 检测的临床价值 [J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(1): 77-78.
- [14] 高学祥, 汪六庆. 血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ESR 水平联合检测在类风湿性关节炎患者早期诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(14): 2156-2159.
- [15] 庄铭城, 王小燕, 林泽伟. 托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床效果及对血清选择素表达的影响研究 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(18): 23-27.
- [16] YAMAMOTO M, YOKOYAMA Y, SHIMIZU Y, et al. Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis[J]. Modern Rheumatology, 2016, 26(4): 633-634.
- [17] BOYLE D L, SOMA K, HODGE J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1311-1316.
- [18] MCINNES I B, KIM H Y, LEE S H, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: A randomised study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 124-131.
- [19] 李若茗, 解染, 田欣, 等. 托法替布治疗类风湿性关节炎的快速卫生技术评估 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(5): 462-469.
- [20] 徐建萍, 郭粉娥, 岳晓琳, 等. 甲氨蝶呤、艾拉莫德联合物理疗法对类风湿关节炎患者的疗效及 RF、ESR、CRP 的影响观察 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(10): 1026-1030.