

## 艾拉莫德联合依那西普治疗难治性类风湿性关节炎的临床疗效研究

李学荣, 张榜硕, 陈永平

作者单位: 重庆三峡中心医院血液风湿科, 重庆 404000

通信作者: 张榜硕, 男, 副主任医师, 研究方向为风湿病的诊治, E-mail: 405165366@163.com

基金项目: 重庆市万州区科学技术项目 (201503019)

**摘要:** **目的** 观察艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎 (RA) 病人的近期临床疗效。 **方法** 按纳入标准, 将 2014 年 6 月至 2015 年 10 月重庆三峡中心医院收治的 60 例难治性 RA 病人采用随机数字表法分为两组, 其中艾拉莫德组使用艾拉莫德联合依那西普治疗, 甲氨蝶呤组使用甲氨蝶呤联合依那西普治疗, 记录两组病人治疗 12 周后的临床指标, 包括 DAS28 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间、类风湿因子、红细胞沉降率和 C 反应蛋白。 **结果** 艾拉莫德组总有效率为 96.66%, 甲氨蝶呤组为 93.33%, 艾拉莫德组疗效优于甲氨蝶呤组, 差异有统计学意义 ( $U_c = 4.505, P = 0.034$ )。艾拉莫德组与甲氨蝶呤组在治疗前的 DAS28 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间、类风湿因子、红细胞沉降率和 C 反应蛋白数值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。经 12 周治疗后, 两组 DAS28 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间、类风湿因子、红细胞沉降率和 C 反应蛋白均较治疗前下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后艾拉莫德组的 DAS28 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间、类风湿因子、红细胞沉降率和 C 反应蛋白数值均低于甲氨蝶呤组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 艾拉莫德联合依那西普对难治性 RA 病人具有确切的近期疗效, 优于甲氨蝶呤联合依那西普治疗方案。

**关键词:** 关节炎; 类风湿; 艾拉莫德; 类风湿因子; C 反应蛋白; 治疗结果; 依那西普; 甲氨蝶呤

## Clinical curative effect of iguratimod combined with etanercept in the treatment of refractory rheumatoid arthritis

LI Xuerong, ZHANG Bangshuo, CHEN Yongping

Author Affiliation: Department of Rheumatology, Chongqing Three Gorges Center Hospital, Chongqing 404000, China

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of iguratimod combined with etanercept in treating patients with refractory rheumatoid arthritis (RA). **Methods** According to the inclusion criteria, 60 patients with refractory rheumatoid arthritis treated in Chongqing Three Gorges Center Hospital from June 2014 to October 2015 were collected and randomly assigned into iguratimod group and methotrexate group by using the random number table method. The iguratimod group was treated with iguratimod combined with etanercept while the methotrexate group was treated with methotrexate combined with etanercept. After 12 weeks of treatment, the clinical indicators including DAS28 score, number of joint pain and joint swelling, morning stiffness time, rheumatoid factors (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were recorded and compared between the two groups. **Results** The total effective rate of iguratimod group was 96.66%, and that of the methotrexate group was 93.33%. The curative effect of the iguratimod group was better than that of the methotrexate group, with statistically significant difference ( $U_c = 4.505, P = 0.034$ ). Before treatment, DAS28 score, number of joint pain and joint swelling, morning stiffness time, RF, ESR and CRP of the two groups had no statistically significant differences ( $P > 0.05$ ). After 12 weeks of treatment, DAS28 score, number of joint pain and joint swelling, morning stiffness time, RF, ESR and CRP of the two groups were decreased with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment, DAS28 score, number of joint pain and joint swelling, morning stiffness time, RF, ESR and CRP of iguratimod group were lower than those in the methotrexate group; the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Iguratimod combined with etanercept in treating patients with refractory rheumatoid arthritis had a definite short-term curative effect, and was superior to methotrexate combined with etanercept.

**Key words:** Arthritis, rheumatoid; Iguratimod; Rheumatoid factor; C-reactive protein; Treatment outcome; Etanercept; Methotrexate

类风湿关节炎 (RA) 是一种以对称性、多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性、进行性、侵蚀性

疾病。滑膜炎是其基本病理改变, 关节滑膜异常增生形成绒毛状突入关节腔, 侵蚀关节软骨、软骨下

骨、韧带、肌腱等组织,造成关节软骨、骨和关节囊破坏,最终致关节畸形和功能障碍。其中部分 RA 病人经非甾体抗炎药和 2 种以上抗风湿慢作用药 (DMARDs) 治疗大于半年或 1 种 DMARDs 治疗大于 1 年,病情仍处于活动状态,称为“难治性 RA”。

经研究,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1、IL-6 等细胞因子在 RA 的发病机制中起至关重要的作用,且有 T、B 淋巴细胞的浸润作用<sup>[1]</sup>。TNF- $\alpha$  拮抗剂通过靶向治疗可迅速地减轻炎症反应、有效缓解病情、抑制 RA 关节破坏<sup>[2-3]</sup>。国内外研究早已证实,运用 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗 RA 取得较好的疗效,病人症状、体征和功能均有改善,该药能抑制关节破坏,不良反应较低<sup>[4-6]</sup>,疗效显著。艾拉莫德为一种新型的改善病情的 DMARDs,可有效抑制炎症细胞,同时对 B 淋巴细胞起免疫调节作用,缓解关节损伤<sup>[7]</sup>。多项研究表明,艾拉莫德对多种细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-4、IL-17 都有显著的抑制作用<sup>[8]</sup>,并促进成骨细胞分化,阻止骨质被破坏,减少病人的致残率和致畸率<sup>[9]</sup>。本研究对我科 60 例难治性 RA 病人使用艾拉莫德联合依那西普治疗的近期疗效进行评价,并且与甲氨蝶呤联合依那西普联合治疗相比较,为临床治疗难治性 RA 提供一种新的治疗方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有病人均符合美国风湿病学会 (ACR)1987 年推出的 RA 诊断标准或 ACR 和欧洲抗风湿联盟 (EULAR)2010 年联合推出的 RA 诊断标准。

入选病人为 2014 年 6 月至 2015 年 10 月重庆三峡中心医院收治的 60 例难治性 RA 病人,男性 8 例,女性 52 例,发病年龄范围为 28~68 岁,年龄( $50 \pm 5$ )岁,病程范围为 0.5~25 年,病程( $10 \pm 8$ )年,所有病人在治疗前均用 $\geq 2$  种 DMARDs (甲氨蝶呤、来氟米特、硫酸羟氯喹、柳氮磺胺吡啶片、雷公藤多苷片等)12 周以上、非甾体类消炎药 (NSAIDs) 4 周以上、小剂量糖皮质激素 (强的松或甲泼尼龙片每天 0.5~3 片) 4 周以上,仍有病情活动。

排除标准:①有严重的心、肝、肾等重要脏器和血液、内分泌系统病变、恶性肿瘤病史;②有胃肠道出血及十二指肠溃疡疾病者;③结核、乙型病毒性肝炎及其他严重感染;④神经系统的脱髓鞘病变;⑤过敏体质的病人;⑥孕妇、哺乳期妇女及正在备孕的男性或女性。

筛查时病情活动:①关节肿胀 $\geq 4$  个;②关节压痛 $\geq 4$  个;③关节晨僵 $> 30$  min;④红细胞沉降率

(ESR) $\geq 30$  mm/h,或者 C 反应蛋白 (CRP) $\geq 1.0$  mg/L;⑤血小板增高;⑥类风湿因子 (RF) 高于正常值 3 倍以上;⑦关节外表现:有类风湿结节、血管炎。以上符合 4 条即可诊断为病情活动。

**1.2 治疗情况** 采用随机数字表法将 60 例难治性 RA 病人随机分为两组,甲氨蝶呤组 30 例病人口服甲氨蝶呤,每周 7.5 mg,联合依那普利 25 mg 皮下注射,每周 2 次。艾拉莫德组 30 例病人口服艾拉莫德片 (先声药业有限公司生产,批号 201400384) 25 mg 每日 2 次,联合依那西普 (上海中信国健药业有限公司生产,批号 201407064) 25 mg 皮下注射,每周 2 次,观察记录两组病人治疗 12 周后的临床指标,包括 DAS28 评分、关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间、RF、ESR 和 CRP,每 4 周复查血常规、肝肾功、尿常规。两组病人服用常规、稳定剂量的 NSAIDs 药物。病人或近亲属均签署知情同意书,研究、诊治方案符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.3 疗效评价标准** 显效:关节痛、关节肿胀、晨僵等症状缓解明显,晨僵时间缩短明显,CRP、RF、ESR 指标下降大于 75%;有效:关节痛、关节肿胀、晨僵等症状减轻,CRP、RF、ESR 指标下降 30%~75%;无效:关节痛、关节肿胀、僵等症状无改善,CRP、RF、ESR 指标下降幅度小于 30%。

采用 ACR 制定的 28 个关节的疾病活动度评分 (DAS28) 评估临床疗效。

**1.4 检测方法** 采用免疫透射比浊法、酶联免疫吸附实验 (ELISA)、魏氏法对 CRP、ESR、RF 进行检测,记录关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间,计算 DAS28 评分。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。以 $\chi^2$  检验比较一般计数资料、秩和检验比较等级资料、 $t$  检验比较计量资料。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组病人疗效比较** 艾拉莫德组总有效率为 96.66%,甲氨蝶呤组为 93.33%,两组疗效等级资料比较 (秩和检验),差异有统计学意义 ( $U_c = 4.505, P = 0.034$ ),见表 1。

表 1 两组难治性类风湿关节炎病人疗效比较

| 组别    | 例数 | 显效/<br>例 | 有效/<br>例 | 无效/<br>例 | 总有<br>效率/% |
|-------|----|----------|----------|----------|------------|
| 甲氨蝶呤组 | 30 | 20       | 8        | 2        | 93.33      |
| 艾拉莫德组 | 30 | 27       | 2        | 1        | 96.66      |

注:两组疗效比较, $U_c = 4.505, P = 0.034$

表2 两组难治性类风湿关节炎病人临床观察指标比较/ $\bar{x} \pm s$ 

| 组别                  | 例数 | 关节疼痛数      | 关节肿胀数     | ESR/(mm/h)  | CRP/(mg/L)  | RF/(IU/mL)   | 晨僵时间/h    | DAS28 评分/分 |
|---------------------|----|------------|-----------|-------------|-------------|--------------|-----------|------------|
| 甲氨蝶呤组               | 30 |            |           |             |             |              |           |            |
| 治疗前                 |    | 10.4 ± 3.2 | 7.5 ± 2.1 | 62.6 ± 20.4 | 79.4 ± 26.5 | 106.4 ± 18.5 | 3.2 ± 1.0 | 8.1 ± 1.2  |
| 治疗后                 |    | 2.3 ± 1.6  | 2.3 ± 1.1 | 23.3 ± 3.2  | 15.4 ± 2.1  | 45.2 ± 5.6   | 0.5 ± 0.3 | 2.7 ± 1.1  |
| 差值检验 <i>P</i> 值     |    | 0.000      | 0.000     | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000     | 0.000      |
| 艾拉莫德组               | 30 |            |           |             |             |              |           |            |
| 治疗前                 |    | 11.3 ± 4.0 | 8.0 ± 2.4 | 65.6 ± 22.1 | 76.3 ± 23.4 | 110.5 ± 13.5 | 3.2 ± 0.7 | 8.6 ± 1.9  |
| 治疗后                 |    | 1.0 ± 1.8  | 1.9 ± 1.0 | 18.2 ± 4.0  | 12.3 ± 5.6  | 41.3 ± 6.1   | 0.2 ± 0.1 | 2.1 ± 1.8  |
| 差值检验 <i>P</i> 值     |    | 0.000      | 0.000     | 0.000       | 0.000       | 0.000        | 0.000     | 0.000      |
| 组间对应比较              |    |            |           |             |             |              |           |            |
| 治疗前 成组检验 <i>P</i> 值 |    | 0.340      | 0.394     | 0.587       | 0.633       | 0.331        | 1.000     | 0.229      |
| 治疗后 成组检验 <i>P</i> 值 |    | 0.004      | 0.046     | 0.000       | 0.007       | 0.012        | 0.000     | 0.038      |

**2.2 两组病人治疗后各项临床指标** 两组病人治疗后各项临床指标:关节疼痛数、关节肿胀数、ESR、CRP、RF、晨僵时间、DAS28 评分均有改善,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );艾拉莫德组治疗后的关节疼痛数、关节肿胀数、ESR、CRP、RF、晨僵时间、DAS28 评分与甲氨蝶呤组治疗后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 3 讨论

RA 是常见的自身免疫性疾病,TNF- $\alpha$  在 RA 发病机制中起关键作用,是炎性瀑布反应的上游分子,故抑制 TNF- $\alpha$  对控制 RA 病情发展能起至关重要的作用。依那西普是一种 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,研究表明依那西普联合甲氨蝶呤治疗 RA 能快速缓解病人的临床症状,降低疾病的活动度,延缓关节破坏<sup>[10-11]</sup>。但是,甲氨蝶呤有骨髓抑制、肝肾功能损害、胃肠道反应等副作用,如长期使用,病人耐受性差,依从性不佳。艾拉莫德作为一种新型的 DMARDs,已有研究证实它可以对还氧酶-1、还氧酶-2 产生抑制作用<sup>[12]</sup>,也可以对免疫球蛋白、细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、IL-17 等产生抑制作用<sup>[13]</sup>,同时能显著抑制炎症反应、骨吸收、骨髓水肿和关节破坏,故有人认为艾拉莫德兼具有 NSAIDs 和 DMARDs 的抗炎、抗风湿的双重作用<sup>[14]</sup>,是难治性 RA 病人的良好选择。国内外关于艾拉莫德治疗难治性 RA 的临床报道比较少,且关于艾拉莫德联合生物制剂治疗难治性 RA 的临床试验尚未有文献报道。本研究纳入的对象均为难治性重度活动 RA 病人,在接受艾拉莫德联合依那西普治疗 12 周后,各项临床指标(关节疼痛数、关节肿胀数、晨僵时间、DAS28 评分、ESR、CRP、RF)明显改善( $P < 0.05$ )。

与甲氨蝶呤组比较,艾拉莫德联合依那西普在改善难治性 RA 病人 DAS28 评分方面虽然未完全达到临床缓解,但仍具有明显的临床疗效( $P < 0.05$ );在抑制 ESR、CRP、RF 以及改善晨僵时间、关节肿痛等症状方面疗效较好( $P < 0.05$ )。本研究也提示,该药在治疗难治性 RA 病人的不良反应方面有 1 例病人出现上腹部不适、1 例病人出现腹泻,并未显示出血液系统以及肝肾功能方面的不良反应,亦无感染情况出现,因此,艾拉莫德联合依那西普对难治性 RA 病人具有确切的疗效,且在后续观察中病人未出现病情反复。

综上所述,艾拉莫德联合依那西普治疗难治性 RA 可以较快缓解 RA 相关症状和体征,不会增加不良反应,有较好的安全性,值得临床上推广。通过本研究,为临床治疗难治性 RA 提供新的治疗方法,但是由于本药尚未普遍用于临床,所以其治疗难治性 RA 具体作用机制以及长期使用出现何种不良反应等尚无结论,还需要更多的临床研究。

### 参考文献

- [1] 焦志军,王文红,李晶,等. 类风湿关节炎患者外周血单个核细胞 Notch 及其配体表达[J]. 现代免疫学,2007,27(6):477-480.
- [2] 蔡辉,常文静,商玮. 血管新生在类风湿关节炎中的作用[J]. 安徽医药,2015,19(3):417-421.
- [3] 范家德. 白藜芦醇抗类风湿关节炎研究进展[J]. 安徽医药,2015,19(10):1845-1848.
- [4] GENOVESE MC, BATHON JM, FLEISCHMANN RM, et al. Long-term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2005,32(7):1232-1242.
- [5] 胡大伟,鲍春德,陈顺乐,等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 -