

thrombosis [J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2002, 2(1):13-25.

- [9] 陈再林,王宇红,蔡光先. 心宁胶囊对麻醉犬心肌缺血及血液生化指标的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(3):169-172.

[10] 马莹,颜天华,王秋娟,等. 红景天苷对犬冠状动脉结扎所致心肌缺血的保护作用[J]. *中国药科大学学报*, 2007, 38(6):553-557.

收稿日期:2015-09-15 修回日期:2015-10-25 编辑:王国品

· 临床研究 ·

## 甲氨蝶呤联合艾拉莫德对难治性类风湿性关节炎的短期临床疗效

孟德钎<sup>1</sup>, 王国如<sup>2</sup>, 潘文友<sup>1</sup>, 李慧<sup>1</sup>, 刘姗姗<sup>1</sup>, 李永胜<sup>1</sup>, 程玉玲<sup>1</sup>, 周冬梅<sup>3</sup>

1. 南京医科大学附属淮安第一人民医院免疫风湿科, 江苏 淮安 223300;

2. 南京医科大学附属淮安第一人民医院药剂科, 江苏 淮安 223300;

3. 南京医科大学附属淮安第一人民医院消化科, 江苏 淮安 223300

**摘要:** **目的** 观察甲氨蝶呤(MTX)联合艾拉莫德对难治性类风湿性关节炎(RA)的短期临床疗效及安全性,并与MTX联合来氟米特方案进行对照。**方法** 将2013年12月至2014年2月难治性RA患者66例随机分为实验组和对照组,实验组以MTX联合艾拉莫德治疗,对照组以MTX联合来氟米特治疗,疗程16周。在第0、8、16周时进行临床疗效评估。**结果** 两组患者治疗第8周时DAS28评分较0周均有所下降,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );治疗第16周时DAS28评分较0、8周时均有所下降,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。第0、8、16周时实验组与对照组比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。实验组与对照组比较,治疗第8周时ACR20分别为42.42%和24.24%,ACR50分别为27.27%和15.15%,两组间差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );ACR70分别为3.03%和0,两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗第16周时ACR20分别为72.72%和66.67%,ACR50分别为48.48%和45.45%,ACR70分别为21.21%和18.18%,两组比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。两组均无严重不良反应发生。**结论** 与MTX联合来氟米特比较,MTX联合艾拉莫德对难治性RA患者具有较好的短期临床疗效,且疗效更快,不良反应少。

**关键词:** 艾拉莫德; 类风湿性关节炎; 来氟米特; 甲氨蝶呤; 疗效; 不良反应

**中图分类号:** R 593.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1586-03

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性炎症性疾病,可导致关节破坏、畸形和残疾。其主要病理特点是在炎症刺激下,滑膜组织多种免疫细胞释放致炎细胞因子,滑膜成纤维细胞大量增殖,导致关节软骨及骨破坏从而导致关节畸形和功能丧失,严重影响劳动力和患者的生活质量<sup>[1]</sup>,致残率高。RA治疗比较常用的是非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情的抗风湿药物(DMARDs)、糖皮质激素、植物药等<sup>[2]</sup>。大多数联合治疗方案都以甲氨蝶呤(MTX)当作DMARDs的基础用药,常联合用来氟米特、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹

等。而艾拉莫德(iguratimod, T-614)是一种新的抗炎和免疫调节性质的小分子药物,是RA治疗的一个新的选择<sup>[3-5]</sup>。本研究评价MTX联合艾拉莫德对难治性RA患者的短期临床疗效及安全性,并与MTX联合来氟米特方案比较。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2013年12月至2014年2月本院住院及门诊RA患者,同时符合入组标准、排除标准并完成整个研究的难治性RA患者为66例,按数字随机方法分为两组。MTX联合艾拉莫德组(实验组)33例,男4例,女29例;年龄(44.2±20.5)岁。MTX联合来氟米特组(对照组)33例,男7例,女26例;年龄(41.7±22.8)岁。两组患者性别、年龄、疾病活动性评分(disease activity score, DAS)28比较

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2015.12.010

**基金项目:** 江苏省淮安市科技局科技支撑计划项目(HAS2013011)

**通讯作者:** 王国如, E-mail: hasyywgr@163.com

差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

**1.2 入组标准** 入组患者均符合美国风湿病学会(ACR)1987年RA分类标准或ACR/欧洲抗风湿联盟2009年的RA分类标准,关节功能Ⅱ~Ⅲ级,并且筛查病情活动。病情活动的判断指标:(1)休息时中等程度疼痛;(2)晨僵持续时间 $\geq 1$ h;(3)关节肿胀 $\geq 3$ 个;(4)关节压痛 $\geq 5$ 个;(5)血沉(魏氏法) $\geq 28$ mm/h。此外,所有患者均经NSAIDs和2种以上DMARDs治疗6个月以上或1种DMARDs治疗1年以上,病情仍处于活动状态,方符合难治性RA条件而入组。

**1.3 排除标准** 患者有下列之一者,均排除出本研究:(1)对所用药物过敏者;(2)1年内使用生物制剂者;(3)合并有心力衰竭、呼吸衰竭、恶性高血压、严重肝肾损害及血液、内分泌代谢疾病患者;(4)孕妇、哺乳期妇女;(5)急慢性感染、活动性结核病及恶性肿瘤患者;(6)资料不完整者。

**1.4 伴随治疗** 患者在研究中如关节疼痛不能耐受可继续使用NSAIDs;实验前已经使用糖皮质激素,泼尼松 $< 10$ mg/d,并且已超过1个月者,可继续使用;可予叶酸、钙片、护胃药物;在实验过程禁止合并使用其他DMARDs、生物制剂及雷公藤多甙或类似植物药等影响本病疗效考核的药物。

**1.5 治疗方法** 实验组:MTX片(上海信谊药厂有限公司生产)10mg/周,每周1次;同时联用艾拉莫德片(商品名:艾得辛,先声药业有限公司生产)50mg/d,分早晚各25mg服用。对照组:MTX片10mg/周,每周1次;同时联用来氟米特片(商品名:妥抒,福建汇天生物药业有限公司生产)10mg/d,每天1次口服。两组疗程均为16周。患者在第1次用药及在此后的第4、8、12、16周到医院接受随访。随访期间接受体检、实验室检查和其他相关检查。

**1.6 观察指标** 治疗0、8、16周观察临床及实验室指标,包括关节压痛数(28个关节计)、关节肿胀数(28个关节计)、医生对病情总体评价(采用VAS评价,0~100mm)、患者对病情总体评价(采用VAS评价,0~100mm)、关节疼痛评分(采用VAS评价,0~100mm)、健康问卷(HAQ)评分、慢性病治疗功能评估(FACIT)等。

**1.7 临床疗效评估及不良反应** 计算患者治疗0、8、16周的DAS28;计算患者治疗8、16周的ACR20、ACR50、ACR70(即分别达到ACR制定的RA疗效缓解20%、50%、70%受试者比例),并记录不良反应。

**1.8 统计学方法** 采用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用成组 $t$ 检验;组内

比较用重复测量方差分析及两两比较LSD- $t$ 检验。计数资料以%表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

## 2 结果

**2.1 两组患者 DAS28 评分变化的比较** 两组患者治疗第8周时DAS28评分较0周均有所下降,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );治疗第16周时DAS28评分较0、8周时均有所下降,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。第0、8、16周时实验组与对照组比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表1。

**2.2 两组患者血清 ACR20、ACR50、ACR70 变化的比较** 两组治疗第8周时血清ACR20、ACR50比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),血清ACR70比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗第16周时血清ACR20、ACR50、ACR70比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表2。

表1 两组患者治疗前后 DAS28 评分的变化 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	0周	8周	16周
实验组	33	6.53 $\pm$ 1.65	4.09 $\pm$ 1.21*	2.92 $\pm$ 1.27*▲
对照组	33	6.37 $\pm$ 1.89	5.17 $\pm$ 1.64*	3.23 $\pm$ 1.08*▲

注:与0周比较,\* $P < 0.05$ ;与8周比较,▲ $P < 0.05$ 。

表2 两组患者血清 ACR20、ACR50、ACR70 的比较 (%)

组别	例数	8周			16周		
		ACR20	ACR50	ACR70	ACR20	ACR50	ACR70
实验组	33	42.42	27.27	3.03	72.72	48.48	21.21
对照组	33	24.24	15.15	0	66.67	45.45	18.18
$P$ 值		$< 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$

**2.3 不良反应** 所有人组患者均无严重不良反应。实验组转氨酶轻度升高1例,加用护肝片后恢复正常。实验组和对照组各有1例患者出现恶心、食欲下降,予对症处理后好转。

## 3 讨论

RA是一种主要针对关节滑膜、软骨、骨骼的慢性系统性自身免疫疾病,临床表现为滑膜炎和滑膜异常增生、产生自身抗体、受累关节晨僵、软骨和骨破坏变形等。该疾病一旦发生,就会累及滑膜血管,这可能是由于T淋巴细胞、B淋巴细胞失调导致对自身抗原的免疫反应。这些细胞浸润滑膜并进一步被激活而产生细胞因子,细胞因子反过来又激活各种效应细胞,如中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞和肥大细胞。浸润的炎性细胞释放细胞因子、自身抗体和降解酶。滑膜异常增生形成血管翳,血管翳侵入骨关节并降解软骨。炎症增强了固有纤维样滑膜细胞和

破骨细胞的活性,引起骨侵蚀,导致受累关节畸形、致残从而丧失劳动能力<sup>[6-7]</sup>。RA 的治疗包括 NSAIDs、DMARDs、糖皮质激素、中药制剂等。近年来,生物制剂显著改善了 RA 患者的预后,主要包括:阿达木单抗、阿那白滞素、利妥昔、益赛普、英夫利西单抗、托珠单抗等<sup>[1,8]</sup>。但耐药性和高昂的价格限制了它的广泛应用。还有学者用间充质干细胞治疗 RA,为 RA 的治疗作出了新的有益探索,但干细胞确切作用方式、体内分布、免疫调节的稳定性、分化的方向等尚不清楚,短期内难有大的突破<sup>[9]</sup>。目前亟需新的、经济有效的化学药物的出现,而艾拉莫德是一种新的小分子化合物,兼具有 DMARD 和 NSAID 的特性,受到业界广泛瞩目<sup>[3-4]</sup>。

本文结果显示,MTX 联合艾拉莫德实验组在治疗第 8 周时即能显著改善难治性 RA 患者的关节症状和体征,降低其 DAS28 评分。实验组 ACR20、ACR50、ACR70 优于对照组,提示实验组临床疗效优于 MTX 联合来氟米特组。但两组方案在治疗 16 周时临床疗效无明显差异,提示 MTX 联合艾拉莫德在用药 8 周前即起效,较对照组起效快。用药 16 周临床观察显示两组患者的疗效随着用药时间延长而逐渐增高。因此,MTX 联合艾拉莫德治疗难治性 RA 疗效肯定,与传统方案 MTX 联合来氟米特相比疗效相近,但起效更快。研究表明,无论在关节压痛数、关节肿胀数、关节疼痛评分、HAQ 评分、ACR 等,艾拉莫德都有较好的疗效,并且艾拉莫德和 MTX、柳氮磺吡啶的安全性 and 有效性相似,艾拉莫德对接受过包括 MTX 在内的其他 DMARDs 治疗但效果不佳的患者疗效更明显<sup>[3,10-11]</sup>。两组不良反应均轻且少见。

艾拉莫德主要作用机制是通过选择性抑制 COX-2 减少炎症组织中前列腺素的产生;抑制炎症组织释放缓激肽;抑制多种炎性细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$  的生成<sup>[3,12]</sup>;抑制抗原特异性 T 细胞增殖;降低 RA 患者 B 细胞产生的免疫球蛋白 IgG 和 IgM 水平<sup>[3,13]</sup>;刺激成骨细胞分化和骨的构建;抑制滑膜细胞共刺激因子表达和细胞因子如单核细胞趋化因子-1 等的产生;抑制 NF- $\kappa$ B 的活性而不阻断 NF- $\kappa$ B 的降解<sup>[4,14]</sup>。也有研究表明,艾拉莫德还通过降低 MMP-1、MMP-3 的 mRNA 及蛋白的表达来显著减少 RA 患者 MMP-1、MMP-3 的表达,抑制 RA 滑膜成纤维细胞的侵袭从而发挥抗 RA 作用<sup>[15]</sup>。

综上所述,本研究通过 MTX 联合艾拉莫德与 MTX 联合来氟米特的比较,显示 MTX 联合艾拉莫德治疗难治性 RA 具有疗效确切、起效快、患者耐受性

好、安全性高等优点。但其对难治性 RA 的远期疗效尚需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Kloesch B, Becker T, Dietersdorfer E, et al. Anti-inflammatory and apoptotic effects of the polyphenol curcumin on human fibroblast-like synoviocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15 (2): 400-405.
- [2] 田东林,潘磊,高国卫,等. 类风湿关节炎治疗研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(11): 137-139.
- [3] Hara M, Ishiguro N, Katayama K, et al. Safety and efficacy of combination therapy of iguratimod with methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: an open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(3): 410-418.
- [4] Mucke HA. Iguratimod: a new disease-modifying antirheumatic drug [J]. *Drugs Today*, 2012, 48(9): 577-586.
- [5] Okamura K, Yonemoto Y, Okura C, et al. Efficacy of the clinical use of iguratimod therapy in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(2): 235-240.
- [6] Hu W, Xia LJ, Chen FH, et al. Recombinant human endostatin inhibits adjuvant arthritis by down-regulating VEGF expression and suppression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  production [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(8): 827-835.
- [7] Maruotti N, Cantatore FP, Ribatti D. Putative effects of potentially anti-angiogenic drugs in rheumatic diseases [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(2): 135-140.
- [8] 郑文洁,曾小峰. 生物制剂在类风湿关节炎中的应用与进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(4): 1-7.
- [9] 刘贺,陈伟,王轶楠,等. 类风湿性关节炎的间充质干细胞治疗研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(21): 3534-3536.
- [10] Sullivan S. Iguratimod: novel DMARD promising for rheumatoid arthritis [J]. *Inpharma*, 2004, 7: 1450.
- [11] Li J, Mao H, Liang Y, et al. Efficacy and safety of iguratimod for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 310628.
- [12] Luo Q, Sun Y, Liu W, et al. A novel disease-modifying antirheumatic drug, iguratimod, ameliorates murine arthritis by blocking IL-17 signaling, distinct from methotrexate and leflunomide [J]. *J Immunol*, 2013, 191(10): 4969-4978.
- [13] Du F, Lü LJ, Fu Q, et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(6): R136.
- [14] 刘丹,陈好,丁汉飞,等. 艾拉莫德(T-614)在类风湿关节炎基础实验与临床疗效的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(9): 1052-1055.
- [15] Du F, Lü LJ, Teng JL, et al. T-614 alters the production of matrix metalloproteinases (MMP-1 and MMP-3) and inhibits the migratory expansion of rheumatoid synovial fibroblasts, in vitro [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(1): 54-60.