

## 托法替布、甲氨蝶呤联用对难治性类风湿性关节炎患者骨破坏与 T 细胞、 调节性 T 细胞、CD19+B 细胞及免疫炎症的关系

张 艳, 王明杰

衡水市人民医院 河北衡水

**【摘要】目的** 研究难治性类风湿性关节炎患者采用甲氨蝶呤联合托法替布方案进行治疗的临床效果。**方法** 选择在我院接受治疗的 300 例难治性类风湿性关节炎患者, 根据治疗方案的不同将其分成甲、乙、丙三组, 采用来氟米特联合甲氨蝶呤治疗的 100 例患者为甲组, 采用益赛普联合甲氨蝶呤治疗的 100 例患者为乙组 (这里的分组和后面方法中的分组不同, 分组甲乙组治疗方案不同), 采用托法替布联合甲氨蝶呤治疗的 100 例患者为丙组。对比三组研究对象药物治疗效果、治疗前后调节性 T 细胞、T 细胞、B 细胞、炎症因子、骨破坏程度评分、疼痛程度评分、药物不良反应情况。**结果** 丙组药物治疗总有效率高于乙组, 组间数据比较  $P < 0.05$ ; 治疗前后  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  值、炎症因子、骨破坏程度评分、疼痛程度评分的改善幅度大于对照组, 组间数据比较  $P < 0.05$ 。上述指标数据乙组与甲组组间比较, 差异无统计学意义  $P > 0.05$ 。**结论** 难治性类风湿性关节炎患者采用甲氨蝶呤联合托法替布方案进行治疗, 能够显著改善调节性 T 细胞、T 细胞、B 细胞、炎症因子、骨破坏程度, 迅速减轻疼痛, 减少药物不良反应, 使治疗总有效率提高。

**【关键词】** 难治性类风湿性关节炎; 甲氨蝶呤; 托法替布; 骨破坏

**【基金项目】** 衡水市科学技术研究发展计划项目 (2020014069Z)

### The relationship between bone destruction and T cells, regulatory T cells, CD19+ B cells and immune inflammation in patients with refractory rheumatoid arthritis combined with tofacitinib and methotrexate

Yan Zhang, Mingjie Wang

Hengshui City People's Hospital Hengshui, Hebei

**【Abstract】Objective** To study the clinical effect of methotrexate combined with tofacitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. **Methods** 300 patients with refractory rheumatoid arthritis who received treatment in our hospital were selected and divided into three groups: A, B and C according to different treatment plans. 100 patients were treated with leflunomide combined with methotrexate. The patients are group A, and 100 patients treated with Yisaipu combined with methotrexate are group B (the grouping here is different from the grouping in the following method, and the treatment plan of group A and B is different), and tofacitinib combined with methotrexate The 100 patients treated with pterin were group C. The drug treatment effects, regulatory T cells, T cells, B cells, inflammatory factors, bone destruction score, and adverse drug reactions were compared among the three groups of subjects before and after treatment. **Results** The total effective rate of drug treatment in group C was higher than that in group B,  $P < 0.05$  for the comparison of data between groups;  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  values, inflammatory factors, bone destruction score, and pain score before and after treatment improved more than those in the control group. Data comparison between groups  $P < 0.05$ . There was no significant difference in the above index data between group B and group A,  $P > 0.05$ . **Conclusion** The treatment of patients

with refractory rheumatoid arthritis with methotrexate combined with tofacitinib can significantly improve regulatory T cells, T cells, B cells, inflammatory factors, and bone destruction, rapidly reduce pain, and reduce Adverse drug reactions increase the overall effective rate of treatment.

**【Keywords】** Refractory rheumatoid arthritis; Methotrexate; tofacitinib; Bone destruction

类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的, 以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。我国 RA 的患病率约为 0.28%, 据此推算我国 RA 患病人数达 500 万。横断面调查研究显示, 我国 RA 患者连续应用 DMARDs 6 个月及以上的比例明显提升, 可达 80%, 但是其能够达到临床缓解的比例仍然不足 30%。本文研究难治性类风湿性关节炎患者采用甲氨蝶呤联合托法替布方案进行治疗的临床效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 11 月至 2021 年 11 月在我院接受治疗的 300 例难治性类风湿性关节炎患者, 根据治疗方案的不同将其分成甲、乙、丙三组, 采用来氟米特联合甲氨蝶呤治疗的 100 例患者为甲组, 采用益赛普联合甲氨蝶呤治疗的 100 例患者为乙组, 采用托法替布联合甲氨蝶呤治疗的 100 例患者为丙组。纳入标准: 1987 年 (ARA) 类风湿关节炎分类标准<sup>[1]</sup>: ① 晨僵至少持续 1 小时 (病程  $\geq 6$  周)。② 3 个或 3 个关节肿  $\geq 6$  周。③ 腕、掌指或近端指间关节炎中, 至少有一个关节肿胀 (病程  $\geq 6$  周)。④ 对称性关节炎病程  $\geq 6$  周。⑤ 类风湿结节。⑥ 类风湿因子阳性。⑦ 放射学改变: 类风湿关节炎放射学改变, 必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙。以上 7 条满足 4 条或 4 条以上并排除其他关节炎, 且经三种以上其他方案治疗均无实质性效果。排除标准: ① 合并严重肝功能受损者 (肝酶升高  $> 3$  倍正常上限); ② 中重度贫血者 (Hb  $< 9$ g/dL); ③ 结核、肝炎病史者; ④ 恶性肿瘤病史者; ⑤ 慢性/复发性感染和 (或) 严重感染者; ⑥ 传染病患者; ⑦ 哺乳期、妊娠期女性; ⑧ 备孕女性以及男性; ⑨ 年龄  $< 18$  岁者。甲组男性 58 例, 女性 42 例; 年龄 39-73 岁, 平均  $56.9 \pm 6.5$  岁; 关节炎病史 1-22 个月, 平均  $8.4 \pm 0.7$  个月; 乙组男性 54 例, 女性 46 例; 年龄 37-79 岁, 平均  $56.6 \pm 6.2$  岁; 关节炎病史 1-25 个月, 平均  $8.1 \pm 0.5$  个月; 丙

组男性 57 例, 女性 43 例; 年龄 35-71 岁, 平均  $56.6 \pm 6.2$  岁; 关节炎病史 1-25 个月, 平均  $8.3 \pm 0.8$  个月。数据组间无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可以进行比较分析。

### 1.2 方法

甲组: 口服来氟米特片, 每次 20mg, 每天用药一次, 口服甲氨蝶呤片, 每次 10mg, 每星期用药一次, 口服柳氮磺吡啶片, 每次 1.0g, 每天用药两次; 乙组: 皮下注射益赛普, 每次 25mg, 每星期用药 2 次, 口服甲氨蝶呤片, 每次 10mg, 每星期用药一次; 丙组: 口服枸橼酸托法替布, 每次 5mg, 每天用药两次, 口服甲氨蝶呤片, 每次 10mg, 每星期用药一次。

### 1.3 观察指标

(1) 药物治疗效果; (2) 治疗前后调节性 T 细胞、T 细胞、B 细胞、炎症因子、骨破坏程度评分、疼痛程度评分。

### 1.4 评价标准

治疗效果: 显效: 血沉、C 反应蛋白等相关指标检查结果, 完全或基本恢复正常, 关节肿痛等关节炎症状, 治疗后彻底消失; 有效: 血沉、C 反应蛋白等相关指标检查结果, 改善幅度在 50% 以上, 关节肿痛等关节炎症状程度减轻; 无效: 血沉、C 反应蛋白等相关指标检查结果, 改善幅度在 50% 以下, 关节肿痛等关节炎症状没有减轻, 或进一步加重发展<sup>[2]</sup>。

疼痛程度: 采用 VAS 评分评价, 10 分为最高, 分数高则疼痛严重<sup>[3]</sup>。

骨破坏程度: 采用 SHARP 评分进行评价, 手和腕部的 27 个部位被作为评分点, 以下 2 项分别打分相加。(1) 骨侵蚀: ① 无骨侵蚀为 0 分; ② 广泛骨侵蚀和丢失为 5 分; ③ 介于两者之间为 2-4 分。

(2) 关节腔变窄: ① 无狭窄为 0 分; ② 局部狭窄 1 分; ③ 弥漫狭窄但面积 50% 为 2 分; ④ 弥漫狭窄、面积 50% 为 3 分; ⑤ 强直为 4 分<sup>[4]</sup>。

### 1.5 数据处理方法

以 SPSS18.0 软件处理数据,  $P < 0.05$  为有统计学意义, 计数和计量资料进行  $X^2$  和  $t$  检验, 以  $[n(\%)]$  和  $(\bar{x} \pm s)$  表示。

## 2 结果

### 2.1 总有效率

丙组总有效率, 较乙组和丙组更高, 组间数据比较  $P < 0.05$ 。见表 1。

### 2.2 治疗前后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平变化情况

丙组患者治疗前后  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$

值改善幅度大于甲组和乙组, 组间数据比较  $P < 0.05$ 。见表 2。

### 2.3 治疗前后炎症因子变化情况

丙组治疗前后炎症因子水平改善幅度优于甲乙两组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 治疗前后骨破坏程度评分、疼痛程度评分变化情况

丙组治疗前后骨破坏程度评分、疼痛程度评分的改善幅度优于甲乙两组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 总有效率  $[n(\%)]$

组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效率
甲组	100	22	48	30	70 (70.00)
乙组	100	22	52	26	74 (74.00)
丙组	100	48	44	8	92 (92.00)

注: 与对照组比较 \* $P < 0.05$

表 2 治疗前后  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平变化

组别	例数(n)	$CD4^+$		$CD8^+$		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	100	48.2±3.1	46.5±2.9#	17.9±2.7#	20.1±2.2#	2.9±0.3#	2.2±1.0#
乙组	100	47.7±4.2	45.7±3.3#	16.8±3.1#	21.7±3.3#	2.8±1.1#	2.1±2.3#
丙组	100	49.5±3.9	41.9±2.1	17.3±2.2	25.4±2.9	2.7±2.7	1.7±0.3

注: #与治疗后丙组比较, 差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )

表 3 治疗前后炎症因子变化情况

组别	例数(n)	TNF $\alpha$ (ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-10(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	100	272.1±23.9	195.3±15.2#	179.9±12.7#	140.1±32.2#	21.9±1.3#	12.2±1.0#
乙组	100	275.4±21.8	193.7±15.7#	186.8±13.1#	121.7±43.3#	20.8±2.1#	12.1±2.3#
丙组	100	274.3±21.5	41.93±4.36	187.3±12.2	85.4±32.9	22.7±2.7	9.7±0.3

注: #与治疗后丙组比较, 差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 4 治疗前后骨破坏程度评分、疼痛程度评分变化情况

组别	例数(n)	骨破坏程度评分		疼痛程度评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	100	8.2±1.1	6.5±1.9#	7.9±2.1#	5.1±1.2#
乙组	100	7.7±0.2	5.7±1.3#	8.8±2.1#	5.7±1.3#
丙组	100	8.5±1.9	3.9±0.1	7.7±1.6	3.4±0.9

注: #与治疗后丙组比较, 差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

分析我国 RA 临床缓解率低的原因包括 RA 的误诊误治、医生及患者对疾病认识不足及 DMARDs 的剂量及时间不足等,除此之外,还有一部分患者为难治性 RA<sup>[5,6]</sup>。目前难治性 RA 的定义并未达成一致,多数学者认为经传统 DMARDs 规范治疗至少 6 个月或生物 DMARDs 至少 3 个月,RA 病情仍不能达到临床缓解或低疾病活动度称之为难治性 RA<sup>[7,8]</sup>。

免疫紊乱是类风湿关节炎的主要发病机制, TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 等多种细胞因子参与了其发病过程,托法替布属于 Janus 激酶抑制剂,能有效抑制 Janus 激酶磷酸化,使下游多种炎性细胞因子的合成减少,从而达到类风湿关节炎的效果<sup>[9-11]</sup>。托法替布临床研究主要针对于中高疾病活动度的类风湿关节炎患者,该研究主要研究对象为难治性类风湿关节炎患者,观察其对该类患者的疗效<sup>[12,13]</sup>。托法替布的应用,减少 cDMARDs 药物的应用,从而降低骨髓抑制的发生率<sup>[14,15]</sup>。

本次研究中,采用托法替布联合甲氨蝶呤治疗的丙组患者的难治性类风湿性关节炎病情控制总有效率 92.00%,明显高于采用来氟米特联合甲氨蝶呤治疗(与试验方法药物不同),和采用益赛普联合甲氨蝶呤治疗的甲乙两组的 70.00%和 74.00%,组间数据比较  $P < 0.05$ 。此外丙组研究对象的治疗前后调节性 T 细胞、T 细胞、B 细胞、炎症因子、骨破坏程度评分、疼痛程度评分等相关数据指标表现,也均较甲乙两组更加理想。充分说明,托法替布联合甲氨蝶呤在难治性类风湿性关节炎治疗方面的优势性和有效性,在今后的临床工作中,可以将上述两种药物,作为该病治疗的常规方案应用,使更多患者的病情能够得到更加彻底的治疗,使病情控制效果更为理想,帮助患者有效控制疼痛,并改善生活质量,使其预后更为理想。

综上所述,难治性类风湿性关节炎患者采用甲氨蝶呤联合托法替布方案进行治疗,能够显著改善调节性 T 细胞、T 细胞、B 细胞、炎症因子、骨破坏程度,迅速减轻疼痛,减少药物不良反应,使治疗总有效率提高。

### 参考文献

- [1] 梅序桥, 吴阿阳, 郑燕苹, 等. 类风湿关节炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4+/CD8+ 表达的意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(21):3144-3149.
- [2] 胡晓敏, 宗英, 余珊珊, 等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. 中国新药杂志, 2017, 10(1):36-43.
- [3] 张向东, 王彩虹. 沙利度胺联合甲氨蝶呤和来氟米特治疗重度类风湿关节炎的效果观察[J]. 医学理论与实践, 2016,29(19):3372-3373.
- [4] 付迪, 谢颖颖, 肖楚吟, 等. 沙立度胺用于类风湿性关节炎的疗效及对趋化因子配体的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2017,11(6):617-621.
- [5] 韦隽,陈庆云.托法替布联合来氟米特治疗类风湿性关节炎疗效分析[J].临床医药文献电子杂志,2020,14(47): 159-160.
- [6] 中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].临床医学研究与实践,2018,3(12): 201.
- [7] 张惠琴, 丰航, 范志勇, 等. 沙利度胺联合甲氨蝶呤与羟氯喹治疗类风湿关节炎的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2017,17(15):2949-2950.
- [8] 陈晓宇. 来氟米特与甲氨蝶呤联用对治疗类风湿性关节炎患者的临床疗效与安全性及其对炎症因子水平的影响[J]. 抗感染药学,2018,15(9):1609-1611.
- [9] 聂婷婷,赵向聪,李军霞,等. 甲氨蝶呤或来氟米特联合环磷酰胺治疗类风湿关节炎的临床研究及对外周血白细胞介素-6 核因子  $\kappa$  B 受体活化因子配体表达的影响[J]. 中国药物与临床,2018,18(11): 1873-1877.
- [10] 周文旭, 方莹, 谭湘淑, 等. 甲氨蝶呤对类风湿性关节炎大鼠滑膜细胞凋亡基因调控的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2018,47(4):411-412.
- [11] 吴素叶, 薛阿利, 赵朴, 等. 沙利度胺联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者外周血调节性 T 细胞及细胞因子 IL-6 表达的调节作用[J]. 中国生化药

物杂志, 2016,36(11): 47-49.

- [12] 罗东萍,刘秀梅,傅自力,郝轶群,王凯,杨波,杨洁.他克莫司联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎临床分析[J].中华风湿病学杂志,2017,(第3期): 185-187.
- [13] 张敏,谭震,马艳,等.托珠单抗联合 cDMARDs 治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性评估[J].中华疾病控制杂志,2018,11(2): 211-214.
- [14] 于守杰,贾倩.艾拉莫德联合依那西普治疗难治性类风湿关节炎的疗效[J].医学信息,2020,12(9): 140-141.
- [15] 赵龙姝,辛婕琛,孙丽华等.免疫吸附治疗难治性类风湿关节炎的临床应用[J].中国血液净化,2017,16(10):681-714.

**收稿日期:** 2022 年 3 月 8 日

**出刊日期:** 2022 年 5 月 27 日

**引用本文:** 张艳, 王明杰, 托法替布、甲氨蝶呤联用对难治性类风湿性关节炎患者骨破坏与 T 细胞、调节性 T 细胞、CD19+B 细胞及免疫炎症的关系[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(1): 102-106.

DOI: 10.12208/j.imrf.20220028

**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**