

托法替布联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效评价

王明杰, 张 艳

衡水市人民医院 河北衡水

【摘要】目的 分析难治性类风湿关节炎患者应用托法替布联合甲氨蝶呤的治疗效果。**方法** 选择我院收治的 200 例难治性类风湿关节炎患者作为研究对象, 选取时间为 2019 年 11 月至 2021 年 11 月, 按随机数字表法随机均分为参照组和治疗组 (每组 100 例), 前者给予来氟米特联合甲氨蝶呤 (与开题方案相差较多) 治疗, 后者给予托法替布联合甲氨蝶呤治疗, 比较两组健康评定量表 (HAQ) 评分、视觉模拟 (VAS) 评分、类风湿因子以及 C-反应蛋白水平、ACR 病情改善、DAS28 评分、SHARP 评分。**结果** 较参照组, 治疗组 HAQ 评分、VAS 评分、类风湿因子、C-反应蛋白水平、不良反应发生率、肿胀及压痛关节数更低 ($P < 0.05$)。治疗组 ACR 病情改善明显优于参照组 ($P < 0.05$), 3 个月、6 个月 DAS28 评分明显较低 ($P < 0.05$)。治疗组 3 个月、6 个月 DAS28 评分明显低于参照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 1 个月 DAS28 评分比较、1 个月、3 个月、6 个月 SHARP 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 托法替布联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎效果不错, 值得在临床中提倡使用。

【关键词】 难治性类风湿关节炎; 托法替布; 甲氨蝶呤

【基金项目】 衡水市科学技术研究发展计划项目 (2020014069Z)

Efficacy evaluation of tofacitinib combined with methotrexate in the treatment of refractory rheumatoid arthritis

Mingjie Wang, Yan Zhang

Hengshui City People's Hospital Hengshui, Hebei

【Abstract】Objective To analyze the therapeutic effect of tofacitinib combined with methotrexate in patients with refractory rheumatoid arthritis. **Methods** 200 patients with refractory rheumatoid arthritis admitted to our hospital were selected as the research objects, and the selection time was from November 2019 to November 2021, and they were randomly divided into the reference group and the treatment group (each group) according to the random number table method. group of 100 cases), the former was treated with leflunomide combined with methotrexate (which was much different from the prescribed plan), and the latter was treated with tofacitinib combined with methotrexate. The health assessment scale (HAQ) of the two groups was compared Score, visual analogue (VAS) score, rheumatoid factor and C-reactive protein levels, ACR disease improvement, DAS28 score, SHARP score. **Results** Compared with the reference group, the treatment group had lower HAQ score, VAS score, rheumatoid factor, C-reactive protein level, incidence of adverse reactions, swelling and tender joints ($P < 0.05$). The improvement of ACR in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$), and the DAS28 score at 3 months and 6 months was significantly lower ($P < 0.05$). The DAS28 score of the treatment group at 3 months and 6 months was significantly lower than that of the reference group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the DAS28 score at 1 month, and the SHARP score at 1 month, 3 months, and 6 months between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tofacitinib combined with methotrexate has a good effect in the treatment of refractory rheumatoid arthritis, and it is worth promoting in clinical practice.

【Keywords】 Refractory rheumatoid arthritis; Tofacitinib; Methotrexate

类风湿关节炎可累及关节器官(多关节及脏器受累), 严重造成关节破坏、畸形, 导致功能严重障碍。目前甲氨蝶呤及来氟米特等药物治疗仍是类风湿关节炎的主要治疗方法, 不过单一用药安全性、有效性欠佳, 因此, 临床着重研究在疾病防治中联合用药方法^[1]。本研究针对不同用药方案对难治性类风湿关节炎患者疗效及安全性进行分析, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院收治的 200 例难治性类风湿关节炎患者作为研究对象。选取时间为 2019 年 11 月至 2021 年 11 月, 按随机数字表法随机均分为参照组和治疗组(每组 100 例)。参照组中男 27 例, 女 23 例(依旧 50 例); 年龄 22-73 岁, 平均(45.52±4.51)岁; 病程 0.3-9 年, 平均(3.4±0.5)年; 受累关节数 1-3 个, 平均(1.74±0.42)个。治疗组中男 24 例, 女 26 例; 年龄 22-75 岁, 平均(45.55±4.47)岁; 病程 0.3-11 年, 平均(3.6±0.3)年; 受累关节数 1-4 个, 平均(1.80±0.40)个。两组一般资料比较不显著(P>0.05)。

纳入标准: 患者均符合难治性类风湿关节炎的诊断标准^[2]; DAS28 评分≥3.2 分; 患者各项资料完整; 患者及家属对本研究知情且同意书。

排除标准: 对本次研究使用的药物过敏或者禁忌症患者; 合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍; 合并老年痴呆等精神性疾病; 合并恶性肿瘤疾病; 严重出血倾向患者; 依从性差, 不能遵医嘱用药患者

1.2 方法

①参照组(建议结合开题报告, 改为三联用药)接受来氟米特联合甲氨蝶呤治疗, 来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司, 规格: 10mg*16) 20mg 每日一次口服, 甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司, 规格: 2.5mg*16) 10mg 每周一次口服。②托法替布联合甲氨蝶呤组, 枸橼酸托法替布(枸橼酸托法替布片, 正大天晴药业集团, 规格: 5mg*28) 每次 5mg, 每日 2 次口服, 甲氨蝶呤片(甲氨蝶呤片, 上海信谊药厂有限公司, 规格: 2.5mg*16) 10mg 每周一次口服。两组均持续治疗 6 个月。

1.3 评价标准

①评估两组治疗后 1 个月、3 个月、6 个月患者健康评定量表(HAQ)评分, 分值 0-3 分, 视觉模拟(VAS)评分法, 0-10 分, 及类风湿因子、C-反应蛋白水平, 记录两组发生的不良反应、肿胀及压痛关节数。

②ACR20: 患者关节肿胀和触痛个数有 20% 的改善, 包含下述三项即为 20% 的改善。

患者对疼痛的自我评价(VAS)

患者对目前残疾总体状况的自我评价(VAS)

医生对患者总体状况的评分(VAS)

健康评估问卷(HAQ)

急性期反应物(ESR, CRP)。

ACR50、ACR70: 按照以上标准各自定义为 50% 和 70% 的提高。

③采用类风湿关节炎患者病情评价(DAS28 评分), 评分为 2~10 分, DAS28 评分≤2.6 分表示缓解; 2.6 分<DAS28 评分<(此处为≤) 3.2 分表示低活动度; 3.2 分≤(此处为<) DAS28 评分≤5.1 分表示中活动度; DAS28 评分>5.1 分表示高活动度。另外, 采用 van der Heijde 经过改良后形成的 Sharp 评分标准, 盲算 Sharp 总评分(TSS)。

1.4 统计学分析

使用 Excel2013 录入三组基本资料。采用 SPSS19.0 分析并处理三组全部数据。HAQ 评分、VAS 评分、类风湿因子、C-反应蛋白、DAS28 评分、SHARP 评分采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 t 检验; 不良反应、治疗 1 个月、3 个月、6 个月 ACR 病情改善采用 % 表示, 以 X^2 检验。若 P<0.05, 表示组间比较存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HAQ 评分、VAS 评分、类风湿因子、C-反应蛋白及并发症分析

治疗组 HAQ 评分、VAS 评分明显低于参照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。治疗组类风湿因子、C-反应蛋白水平均明显低于参照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。治疗组不良反应 2.00%、肿胀及压痛关节数 4.00% 均明显低于参照组的 20.00%、22.00%, 差异有统计学意义(P<0.05) 见下表 1。

2.2 两组治疗 1 个月、3 个月、6 个月 ACR 病情改善评估

治疗组 ACR 病情改善明显优于参照组, 差异有

统计学意义 ($P < 0.05$) 见下表 2。

2.3 两组 DAS28 评分、SHARP 评分分析

治疗组 3 个月、6 个月 DAS28 评分明显低于参

照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 1 个月 DAS28 评分比较、1 个月、3 个月、6 个月 SHARP 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 见下表 3。

表 1 两组 HAQ 评分、VAS 评分、类风湿因子、C-反应蛋白及并发症比较

组别 (n)	HAQ 评分(分)	VAS 评分(分)	类风湿因子 (IU/ml)	C-反应蛋白 (mg/L)	不良反应 (%)	肿胀及压痛关节数 (%)
参照组 (100)	0.77±0.32	6.59±1.19	119.99±29.86	42.49±8.90	20 (20.00)	22 (22.00)
治疗组 (100)	0.39±0.30	5.92±1.24	95.14±49.67	38.56±8.89	2 (2.00)	4 (4.00)
t	8.663	3.898	4.288	3.124	16.547	14.324
P	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000

表 2 两组治疗 1 个月、3 个月、6 个月 ACR 病情改善比较 (%)

组别 (n)	ACR20	ACR50	ACR70
参照组 (100)	34 (34.00)	14 (14.00)	52 (52.00)
治疗组 (100)	52 (52.00)	32 (32.00)	16 (16.00)
χ^2	6.610	9.147	28.877
P	0.010	0.002	0.000

表 3 两组 DAS28 评分、SHARP 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别 (n)	DAS28 评分			SHARP 评分		
	1 个月	3 个月	6 个月	1 个月	3 个月	6 个月
参照组 (100)	6.22±0.87	5.80±0.70	5.70±0.80	2.32±0.28	3.30±0.20	4.31±0.23
治疗组 (100)	6.10±0.85	4.40±0.80	3.60±1.10	2.37±0.30	3.35±0.22	4.35±0.25
t	0.978	13.170	15.440	1.218	1.682	1.177
P	0.325	0.000	0.000	0.225	0.094	0.240

3 讨论

难治性类风湿关节炎以骨质破坏和关节滑膜炎为主要特点, 病情迁延难愈, 复发率高, 致残率高, 反复感受风寒湿邪、药物副作用多、家族遗传等均是该疾病难治的原因^[3]。该疾病会严重影响患者生活、工作, 研究显示, 该疾病发病后 10 年丧失工作能力的患者超过 50%, 因此对该病要尽早诊治, 否则后期不易控制, 导致严重致残后果^[4]。

临床治疗难治性类风湿关节炎往往会根据发病机制的选择不同的药物治疗, 其中甲氨蝶呤的使用率较高, 可有效抑制炎症病变和机体免疫反应^[5]。托法替布属于 Janus 激酶抑制剂, 在治疗此类性疾病中的效果较好, 但联合用药效果还未明确。难治性类风湿关节炎治疗过程中重点考虑的问题之一就是不良反应发生情况, 常见的包括头痛、腹泻、关节

疼痛、高血压等。本次研究显示, 较参照组, 治疗组 HAQ 评分、VAS 评分、类风湿因子、C-反应蛋白水平、不良反应发生率、肿胀及压痛关节数更低 ($P < 0.05$)。说明联合治疗方案能更好的改善症状, 不良反应较少。甲氨蝶呤是治疗难治性类风湿关节炎经常使用的一类药品, 其属于四氢叶酸还原酶抑制剂, 主要抑制甘氨酸核苷酸甲酰基转移酶, 使得二氢蝶啶不能转化为四氢叶酸, 对嘌呤、嘧啶核苷酸的抗代谢 (具体机理有问题), 从而抑制 DNA 复制所需的蛋白质, 达到抗炎目的^[6]。该药单独使用尽管取得了一定抗炎效果, 而不能获得理想的免疫调节方效果。托法替布是一种新型口服的 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂, 具有明显的对抗慢性炎症的作用^[7]。受体介导细胞信号通路为起点, 对细胞因子网络进行调节, 二者共同用药在治疗类风湿关节

炎(RA)方面具有显著效果^[8]。本次研究显示治疗组ACR病情改善明显优于参照组,治疗组3个月、6个月DAS28评分明显低于参照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),这一研究结果与李嘉琪^[9]等研究结果(研究结果是对肝酶的影响,和治疗有效性无关)相符,证实了联合治疗方案对病情改善的效果更理想。

综上所述,难治性类风湿性关节炎经托法替布联合甲氨蝶呤治疗后,效果突出,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李荣平,陈璇,谷晓晶,郭迪斌,王飙.托法替布治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J].药品评价,2021,18(7):428-430.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 17(4):250-254.
- [3] 高乐女, 钟兵, 陈雪猛,等. 托法替布治疗中重度类风湿关节炎的疗效及安全性分析[J]. 临床合理用药杂志 2019,12(13):29-31.
- [4] 王进军,黄梦,易敏,等.259例类风湿性关节炎患者用药分析[J].巴楚医学,2020,3(04):53-57.
- [5] 李志儒,王志太.来氟米特与甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎的临床作用[J].北方药学,2017,14(10):99-100.

- [6] 李艳琴,孙强.来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者的疗效及对血清生长因子的影响[J].实用临床医药杂志,2020,24(21):108-111.
- [7] 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,2020,7(47):159-160.
- [8] 陈春燕,周华俊,周宇一,等.托法替尼联合甲氨蝶呤在类风湿性关节炎合并高危因素患者中的应用价值[J].现代实用医学,2019,31(12):1623-1625.
- [9] 李嘉琪,葛卫红,朱怀军,等.托法替尼对类风湿关节炎患者肝酶改变的系统评价[J].中华风湿病学杂志,2017,21(6):392-397.

收稿日期: 2022年3月13日

出刊日期: 2022年4月26日

引用本文: 王明杰, 张艳, 托法替布联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效评价[J]. 国际医学与数据杂志, 2022, 6(1): 97-100.

DOI: 10.12208/j.ijmd.20220025

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