·临床研究·

# 英夫利西单抗联合甲氨蝶呤治疗早期严重类风湿性关节炎

陈永平，方 伟△
（重庆三峡中心医院，万州 404000）

**摘 要：目的** 了解英夫利西单抗及甲氨蝶呤联合应用对早期严重类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 78 例早期严重类风湿性关节炎患者随机分为英夫利西单抗组、英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组及甲氨蝶呤组，治疗前作相应的临床、实验室检查后，英夫利西单抗以每次剂量 3 mg/kg 静脉滴注，第 0、2、6 周以后每隔 8 周用药 1 次；甲氨蝶呤每周 10 mg，治疗后对患者临床观察指标进行比较，并进行疗效评价。**结果** 英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组治疗 24 周后，关节炎症症明显得以控制，达到美国风湿学会症状体征 20%改善（ACR20）、美国风湿学会症状体征 50%改善（ACR50）、美国风湿学会症状体征 70%改善（ACR70）的分别为 90%、64%及 39%，与另外两组比较差异有统计学意义（$P<0.01$）。**结论** 英夫利西单抗与甲氨蝶呤联合应用对早期严重类风湿性关节炎有显著疗效。

**关键词：**甲氨蝶呤；关节炎，类风湿；英夫利西单抗
doi：10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.022 **文献标识码：**A **文章编号：**1671-8348(2011)11-1093-02

**The clinical therapeutic effect of combination of infliximab and MTX on serious rheumatoid arthritis in earlier period**

*Chen Yongping*，*Fang Wei*△
（*Chongqing Three Gorges Central Hospital*，*Wanzhou* 404000，*China*）

**Abstract：Objective** To observe the clinical therapeutic effect of combination of infliximab and MTX on rheumatoid arthritis (RA). **Methods** 78 cases were randomly divided into 3 groups：the first group were treated with the combination of infliximab and MTX，another infliximab only，the last one MTX only. All the cases were administrated corresponding clinical and laboratory examination. We compared the items about clinic. Meanwhile，The American College of Rheumatology (ACR) core set was used for assessment of efficacy. **Results** After curling for 24 weeks the inflammation of arthritis of the groups treated with the combination of infliximab and MTX were controlled obviously ($P<0.01$). 24 weeks after completion of treatment，a 20% improvement in ACR was observed in 90% (23/26) of subjects，a 50% improvement in ACR was seen in 64% (16/26) of subjects，and a 70% improvement in ACR was observed in 39% (10/26) of subjects. **Conclusion** The combination of infliximab and MTX has obvious effect on serious rheumatoid arthritis in earlier period.

**Key words：**methotrexate；arthritis，rheumatoid；infliximab

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种常见的自身免疫性疾病，全世界患病率为 1%，中国的患病率为0.3%～0.4%[1]。RA 若不及时治疗，50%患者大约 2 年后可以致残。RA 的发病机制以及治疗手段一直是世界范围内的研究热点，近 10 年来由于分子生物学的迅速发展，新的治疗方法和手段不断出现。英夫利西单抗（infliximab，商品名 Remicade，类克）是人鼠嵌合的单克隆抗体，它通过与可溶性和转膜肿瘤坏死因子（TNF）相结合，阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体相结合而发挥其抗 TNF 的生物学作用[2-4]。本研究将英夫利西单抗与甲氨蝶呤联合应用于早期严重 RA 患者，结合相关临床资料，初步探讨二者联合应用对早期严重 RA 的治疗效果。

## 1 资料与方法

**1.1** 一般资料 收集 2008 年 7 月至 2009 年 7 月来本院就诊的 18 岁以上的 RA 患者 78 例，全部符合 1987 年美国风湿病学会（ARA）关于 RA 诊断标准。患病时间不超过 3 年，在就诊前从未复用免疫抑制类药物，其严重程度及预后必须至少满足下面标准中的 3 条：(1)6 个或 6 个以上的关节肿胀及关节疼痛；(2)C-反应蛋白大于 2.0 mg/d；(3)类风湿因子阳性；(4)至少有 1 个以上的关节侵蚀的放射学改变[5]。

**1.1.1** 排除标准 患病 3 年以上者，现在正服用或以前曾服用过改善病情抗风湿药物（DMARDs）或其他免疫抑制剂者，60 岁以上患者，肝肾功能受损者，高钾血症及白细胞减少者；慢性感染性疾病患者。

**1.1.2** 用法 激素服用量每天不超过 10 mg，非甾体类抗炎药（NSAIDs）不得超过其推荐的最大剂量。入选 4 周前及入选后不得在关节内注射激素类药物。

**1.2** 方法

**1.2.1** 观察指标 所有患者观察记录治疗前、后的临床观察指标和影像学检查指标。临床观察指标包括晨僵、血沉、C-反应蛋白[6]，采用美国风湿病学会所指定标准 ACR20、ACR50、ACR70[7]。ACR20 反应定义为患者压痛及肿胀关节数有 20%的改善以及下列 5 项中至少 3 项有 20%的改善：休息痛、日常生活能力、医生评价、患者评价、血沉或 C-反应蛋白。ACR50、ACR70 采用相同的标准分别定义为 50%及 70%的提高。

**1.2.2** 分组 78 例患者被平均分为 3 组：英夫利西单抗组、英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组、甲氨蝶呤组。并按以下方法进行治疗：(1)英夫利西单抗以每次剂量 3 mg/kg 静脉滴注，第 0、2、6 周以后每隔 8 周用药 1 次[8]；(2)甲氨蝶呤每周 10 mg。临床症状的控制可用止痛药及激素治疗，激素的用量不得超过 10 mg/d[9]。并于治疗后 6、12、24 周进行评价。

**1.2.3** 安全监测 每个患者每次就诊时做血常规、肝肾功能、电解质、血沉、C-反应蛋白的检测。若白细胞小于 $4\times10^9$，减少甲氨蝶呤的剂量。若白细胞持续小于 $4\times10^9$，停用甲氨蝶呤。

△ **通讯作者**，Tel：15025507599；E-mail：delight9924@163.com。

**表 1　治疗 12、24 周后主要临床观察指标的变化($\bar{x}\pm s$,$n=26$)**

| 观察指标 | 12 周 | | | 24 周 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 英夫利西单抗组 | 英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组 | 甲氨蝶呤组 | 英夫利西单抗组 | 英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组 | 甲氨蝶呤组 |
| 晨僵(分) | 85.74±6.37 | 71.14±5.39* | 75.16±7.23* | 80.83±6.47 | 60.47±6.02**▲▲ | 70.46±7.62* |
| 血沉(mm/h) | 48.78±4.31 | 46.23±4.12 | 48.16±5.24 | 48.13±4.26 | 38.27±3.32* | 47.79±5.38 |
| C-反应蛋白(mg/L) | 3.43±0.32 | 2.58±0.25 | 3.07±0.37 | 3.37±0.35 | 1.76±0.19* | 3.04±0.42 |

*:$P<0.05$,**:$P<0.01$,与英夫利西单抗组比较;▲:$P<0.05$,▲▲:$P<0.01$,与甲氨蝶呤组比较。

**表 2　治疗 12、24 周后的疗效评价[$n$(%)]**

| 组别 | 12 周 | | | 24 周 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ACR20 | ACR50 | ACR70 | ACR20 | ACR50 | ACR70 |
| 英夫利西单抗组 | 1(4) | 0(0) | 0(0) | 3(12) | 1(4) | 0(0) |
| 英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组 | 10(39)**▲ | 4(14) | 2(8) | 23(90)**▲▲ | 16(64)**▲▲ | 10(39)**▲▲ |
| 甲氨蝶呤组 | 7(28)** | 2(8) | 1(4) | 16(62)** | 9(35)** | 5(19)** |

*:$P<0.05$,**:$P<0.01$,与英夫利西单抗组比较;▲:$P<0.05$,▲▲:$P<0.01$,与甲氨蝶呤组比较。

**1.3　统计学处理**　所有结果均采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　　果

**2.1　治疗 12、24 周后临床指标**　3 组患者治疗前在晨僵时间上没有明显的区别,在红细胞沉降率、C-反应蛋白等实验室指标上差异亦无明显区别,具有可比性。治疗 12 周后,英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组、甲氨蝶呤组在临床上开始显效。治疗 24 周后英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组的晨僵时间明显缩短($P<0.05$),血沉及 C-反应蛋白明显降低($P<0.01$),见表 1。

**2.2　疗效评价**　采用美国风湿病学会所指定标准 ACR20、ACR50、ACR70[3]。治疗 12 周后,英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组、甲氨蝶呤组在临床上开始显效,12 周时英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组、甲氨蝶呤组达到 ACR20 分别为 39%及 28%。治疗 24 周后英夫利西单抗联合甲氨蝶呤组达到 ACR20、ACR50、ACR70 的分别为 90%、64%及 39%,与英夫利西单抗组及甲氨蝶呤组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

## 3　讨　　论

RA 是一种不明原因的多系统性自身免疫性疾病,主要特征是持续性滑膜炎、滑膜增厚以及关节软骨和骨的破坏[10]。人们对 RA 进行了大量的研究,发现免疫功能异常是 RA 的主要发病机制之一,主要涉及的细胞有 T 淋巴细胞[11]、单核/巨噬细胞、滑膜成纤维细胞、软骨细胞等,多种细胞因子如白细胞介素 1(IL-1)、TNF、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)等在 RA 的发病中具有重要作用[12-13],它们与靶细胞特异性受体结合,进一步激活第 2 信号旁路和其他细胞内机制,从而发挥其作用。对 TNF 在 RA 病变中的主要作用的大量研究表明 TNF 可以促进 RA 的发生[14]。英夫利西单抗通过与可溶性和转膜 TNF 相结合,阻止 TNF 与细胞表面的 TNF 受体相结合而发挥其抗 TNF 的生物学作用。国外研究报道英夫利西单抗与甲氨蝶呤联用能快速有效缓解 RA 疾病活动,提高 RA 患者的关节功能状态,防止骨质破坏和减缓影像学进展,还能使早期 RA 患者在停止治疗后仍然能够维持缓解[5,15]。谢希等[16]报道 10 例 RA 患者单用英夫利西单抗在短时间内临床指标、实验室指标及 DAS28 评分均有显著改善,与本实验结果有一定差异,考虑可能与样本数量及观察时间有一定关系。

本实验结果表明 RA 患者接受英夫利西单抗联合甲氨蝶呤治疗后疗效明显,其机制可能与其降低血清 TNF 的水平相关。因此,英夫利西单抗联合甲氨蝶呤是一种治疗 RA 患者的有效方法,值得临床进一步的推广应用及更进一步探讨其作用机制。

**参考文献:**

[1] 张乃峥.临床风湿病学[M].上海:上海科学技术出版社,1999:12-45.

[2] 邓小虎,黄烽.英夫利西单抗治疗炎性关节病的研究进展[J].中国药物应用与监测,2006,6(1):10-14.

[3] 鲍春德.英夫利西单抗治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎与克罗恩病[J].中国新药与临床杂志,2008,27(3):233-235.

[4] 杨春花,黄烽.英夫利西单抗在风湿性疾病中的应用[J].中国药物应用与监测,2006,6(1):5-10.

[5] Clai EW,Heijde D,Smolen J,et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis:arandomized,controlled trial[J]. Arthritis Rheum,2004,50(34):32-39.

[6] 吴禹,张莉萍.血清淀粉样蛋白和 C 反应蛋白在类风湿性关节炎患者测定中的临床意义[J].重庆医学,2002,31(8):8-9.

[7] Felson DT,Anderson JJ,Boers M,et al. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1995,38(8):727-735.

[8] 殷彤,陈友光,董振香,等.注射用英夫利西单抗[J].新药述评,2009,18(11):978-980.

[9] 蒋明,朱立平,林孝义.风湿病学[M].北京:科学出版社,1996:844-849.

[10] 中华医学会风湿病学分会.类风湿性关节炎诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(4):250-255.

[11] 肖涟波,欧阳桂林,何东仪,等.类风湿性关节炎滑液刺激 T 细胞表达 GADD45β 机制的研究[J].重庆医学,2008,37(1):16-17.

[12] 谢有娣,金蕾,余奇文.RA 患者滑膜液及血清中 IFN、IL-10、IL-12 与 TRAIL 的病理学意义[J].(下转第 1097 页)

治疗，可以有效延缓和逆转左心室重构，从而防止心力衰竭的进一步发展[3]。

β 受体阻滞剂可以通过抑制肾素-血管紧张素系统及交感神经系统的过度激活、降低外周阻力、减慢心率、降低心肌耗氧量、使心肌代谢从游离脂肪酸向葡萄糖利用方向转变等途径，逆转心室重塑，改善心功能。但 β 受体阻滞剂可能通过减少骨骼肌血流量和增加胰岛素抵抗，减弱机体对胰岛素的敏感性等途径影响糖代谢，从而限制了在糖尿病患者的应用。而 $\alpha_1$ 受体阻滞剂可以通过扩张外周血管、增加血流量，增加骨骼肌对糖摄取利用，提高组织对胰岛素的敏感性。

在心功能衰竭治疗中卡维地洛已显示出良好的效果。卡维地洛治疗心功能衰竭的机制，与其全面的肾上腺素受体阻滞作用、抗氧化作用以及血管保护等作用有关[4]。卡维地洛是一种无内源拟交感活性的非选择性 β 受体阻滞剂，它能够全面阻断 $\beta_1$、$\beta_2$ 受体，同时还可以选择性地阻断 $\alpha_1$ 受体。通过阻断 β 受体，可抑制心力衰竭患者过度激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统活性，降低 BNP 浓度，使心率减慢，心肌耗氧减少；通过阻断 $\alpha_1$ 受体，扩张外周血管，从而降低血压，减轻心脏后负荷，显著提高心功能衰竭患者 LVEF，改善心力衰竭患者的血流动力学。同时，高浓度的卡维地洛具有 L 型钙离子通道阻滞作用，通过抑制钙离子内流，降低细胞内钙离子浓度，可以减轻过度钙离子负荷对心肌的损害；同时可以减慢房室传导，延长有效不应期，降低心肌收缩力，减少心肌耗氧[5]。

目前研究认为，卡维地洛及其代谢产物具有强大的抗氧化作用，卡维地洛可以通过清除体内的氧自由基，保护心肌细胞和内皮细胞，抑制平滑肌细胞增生，延缓动脉粥样硬化的发展，减缓心室重构，从而避免心力衰竭的进一步加重[6]；卡维地洛的 $\alpha_1$ 受体阻滞作用使周围血管扩张，随着血压下降，特别是收缩压的下降，能够减少心排血量，同时扩张肾动脉和入球小动脉，改善双肾的高灌注状态；卡维地洛及其代谢产物的抗氧化作用可以保护内皮细胞和血管平滑肌细胞不受氧自由基的损伤，利于保护肾小球滤过膜的完整性，可以有效地减少尿清蛋白[7]；此外，卡维地洛还可以通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、应激活化蛋白激酶(SAPK)和 NFκB 激活、抑制脱氧核糖核酸载体(DNA ladder)形成等途径阻断凋亡信号转导，从而抑制心力衰竭时发生的心肌细胞凋亡[8]。

本研究显示卡维地洛组未发现明显的血糖、血脂紊乱，可能与研究中胰岛素和降脂药物的使用有关。另外，卡维地洛可同时抑制 $\alpha_1$、$\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体，具有不同的药理学特征，可能会减轻糖尿病合并心力衰竭患者的糖脂代谢的不良反应[9]。

综上所述，卡维地洛可以通过多种途径治疗心功能衰竭，它可以通过阻断肾上腺素能 $\alpha_1$、$\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体，抑制心肌梗死后神经内分泌激素的过度激活，降低血浆内分泌激素水平；通过阻断 $Ca^{2+}$ 离子通道、抗氧化、抗凋亡、抑制心室重构等途径干预心功能衰竭的发生、发展，从而逆转 2 型糖尿病合并急性心肌梗死的心功能衰竭患者心室重塑，改善心脏功能。且对血脂、血糖代谢无明显影响，可以长期、安全用于伴发 2 型糖尿病的冠心病心功能衰竭患者，改善患者预后。

**参考文献：**


[1] 钱立荣. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志，2000，8(1)：5-6.

[2] Regitz V，Shug A，Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary，hypertensive and valvular heart disease[J]. Am J Cardiol，1990，65(11)：755-760.

[3] Riggs JM. Manage heart failure[J]. Nursing Critical Care，2006，4(1)：18-28.

[4] Doughty RN，White HD. Carvedilol：use in chronic heart failure[J]. Expert Rev Caediovasc Ther，2007，5(1)：21-31.

[5] Nakajima T，Ma J，Iida H，et al. Inhibitory effects of carvedilol on calcium channels in vascular smooth muscle cells[J]. Jpn Heart J，2003，44(6)：963-978.

[6] Greenway SC，Benson LN. The use of carvedilol in pediatric heart failure[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Target，2006，6(1)：35-42.

[7] Silverberg D，Wexler D，Blum M，et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens，2004，13(2)：163-170.

[8] Paulus WJ. Beneficial effects of nitric oxide on cardiac，diastolic function：the flip side of the coin[J]. Heart Fail Rev，2000，5(4)：337-344.

[9] Bakris GL，Fonseca V，Katholi RE，et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension：a randomized controlled trial[J]. JAMA，2004，292(18)：2227-2236.


(收稿日期：2010-12-18 修回日期：2011-01-25)

(上接第 1094 页)


细胞与分子免疫学杂志，2007，23(6)：536-537.

[13] 俞松山. 类风湿性关节炎患者治疗前后血清 Ll-2、SIL-2R 和 TNF 的变化[J]. 放射免疫学杂志，2007，20(3)：231-232.

[14] 王秀梅，沈敬华. 类风湿关节炎与细胞因子[J]. 内蒙古医学杂志，2007，39(3)：330-331.

[15] Bijl AE，Rutterman YP，Bouwstra JK，et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patient with early rheumtoid arthris[J]. Arthris Rheum，2007，56(7)：2129-2136.

[16] 谢希，陈进伟，高洁生，等. 英夫利西单抗治疗早期难治性重症类风湿性关节炎临床研究[J]. 中国新药杂志，2010，19(4)：304-307.


(收稿日期：2010-09-10 修回日期：2010-10-10)