

· 临床研究 ·

# 生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的疗效观察

汪 珊

(安徽省合肥市第一人民医院风湿科 230061)

**摘要:**目的 探讨生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的临床疗效。方法 将 2010 年 1 月至 2012 年 1 月该院收治的 30 例难治性类风湿关节炎患者分为两组,各 15 例,对照组患者采用甲氨蝶呤口服(每周 15 mg)治疗;联合治疗组患者采用生物制剂益赛普(每次 12.5~25.0 mg,每周 2 次)皮下注射联合甲氨蝶呤(每周 15 mg)进行治疗,3 个月为 1 个疗程。结果 两组的治疗效果、差异无统计学意义。联合治疗组的 ACR20 有效率为 73.3%,ACR50 有效率为 46.7%,ACR70 有效率为 26.7%,显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。对照组有 4 例患者出现胃肠道不适。结论 生物制剂益赛普和甲氨蝶呤联合治疗难治性类风湿关节炎具有较好的临床疗效。

**关键词:**关节炎;类风湿;益赛普;甲氨蝶呤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)26-3100-02

## Clinical observation on effect of biological agent etanercept combined with methotrexate in treatment of refractory rheumatoid arthritis

Wang Shan

(Department of Rheumatism, Hefei Municipal First People's Hospital, Hefei, Anhui 230061, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of biological agents etanercept combined with methotrexate in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. **Methods** 30 cases of refractory rheumatoid arthritis treated in January 2010 to January 2012 were selected and randomly divided into the two groups, 15 cases in each group. The control group was treated with oral methotrexate (MTX) 15 mg per week, and the combined treatment group was treated with the biological agent etanercept 12.5—25.0 mg by subcutaneous injection, twice per week, combined with MTX 15 mg per week. 3 months were taken as a course of treatment. **Results** The effective rates of ACR20, ACR50 and ACR70 in the combined treatment group were 73.3%, 46.7% and 26.7% respectively, which were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). 4 cases in the combined treatment group appeared gastrointestinal discomfort. **Conclusion** Biological agent etanercept combined with MTX in the treatment of refractory rheumatoid arthritis has better clinical curative effect.

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

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节炎为主要临床表现的慢性疾病,随着病情的进展可导致关节损坏、关节畸形,对患者生活质量的影响较大,是造成劳动能力缺失和致残的重要原因之一<sup>[1]</sup>。虽然甲氨蝶呤(MTX)及其他药物联合治疗起到了一定的效果,但有部分 RA 患者的临床症状仍较难缓解,属于难治性类风湿关节炎(resistant rheumatoid arthritis, RRA)。生物制剂益赛普是注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(rhTNFR),在治疗 RRA 中取得了显著的效果,得到了临床医生的一致认可<sup>[2]</sup>。本研究选择了本院收治的 30 例 RRA 患者,对生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤治疗 RRA 的效果进行评估,为 RRA 的治疗提供科学的依据,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 30 例患者均为本院 2011 年 1 月至 2012 年 8 月门诊及住院治疗的 RRA 患者,经美国风湿病学会(ACR)制定的 RA 诊断标准进行确诊<sup>[3]</sup>。其中男 12 例,女 18 例,年龄 19~71 岁,平均(38.2±8.5)岁。病程 2~10 年,平均病程(6.4±1.2)年。临床症状为关节肿胀、触痛、晨僵等。患者至

少使用过 1 种病情改善药物(DMARD)治疗 1 年以上,或采用 2 种以上 DMARD 药物治疗半年以上,但没有明显效果,病情仍处于活动期。有 20 例患者曾使用糖皮质激素治疗。患者在本次治疗前停止用药 1 个月以上。30 例患者被分组为联合治疗组和对照组,每组 15 例,联合治疗组男 6 例,女 9 例,平均(37.8±8.3)岁,平均病程(6.3±1.1)年;对照组男 6 例,女 9 例,平均(38.6±8.8)岁,平均病程(6.5±1.3)年。所有患者对本研究知情同意,并签署知情同意书,两组患者的性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组患者采用甲氨蝶呤进行治疗,每周 15 mg,口服治疗。联合治疗组患者采用生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤进行治疗。益赛普剂量为每次 12.5~25.0 mg,每周 2 次,皮下注射治疗。甲氨蝶呤的剂量和用法同对照组。治疗 3 个月为 1 个疗程。治疗后随访 1 年,每月随访 1 次,对疗效进行评价。

**1.3 疗效评价标准** 根据临床症状和实验室检查结果对患者的治疗效果进行综合评估。显效:关节痛、关节肿胀、晨僵等状况明显缓解,晨僵时间明显缩短,C 反应蛋白、类风湿因子、红

细胞沉降率等指标下降超过 75%；有效：关节痛、关节肿胀、晨僵等症状减轻，C 反应蛋白、类风湿因子、红细胞沉降率等指标下降 30%~75%；无效：关节痛、关节肿胀、晨僵等症状无改善，C 反应蛋白、类风湿因子、红细胞沉降率等指标下降幅度小于 30%。采用 ACR 制定的临床改善 20% 标准 (ACR20)、临床改善 50% 标准 (ACR50)、临床改善 70% 标准 (ACR70) 有效率、28 个关节的疾病活动度评分 (DAS28) 评估临床疗效。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，计数资料采用率表示，采用成组设计秩和检验对两组疗效进行比较，采用精确概率法对两组有效率进行比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者治疗效果的比较** 两组患者均完成治疗，随访 1 年无失访，两组的治疗效果差异无统计学意义 ( $P = 0.26$ )，结果见表 1。

**表 1 两组的疗效比较 [n(%)]**

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合治疗组	15	8(53.3)	5(33.3)	2(13.3)	13(86.7)
对照组	15	4(26.7)	7(46.7)	4(26.7)	11(73.3)

**2.2 两组患者的 ACR20、ACR50、ACR70 比较** 联合治疗组的 ACR20 有效率为 73.3%，ACR50 有效率为 46.7%，ACR70 有效率为 26.7%，显著高于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )，见表 2。

**表 2 两组 ACR20、ACR50、ACR70 比较 [n(%)]**

组别	n	ACR20 有效	ACR50 有效	ACR70 有效
联合治疗组	15	11(73.3)	7(46.7)	4(26.7)
对照组	15	4(26.7)	2(13.3)	0(0.0)
P		0.003	0.007	0.000

**2.3 两组患者的 DAS28 比较** 联合治疗组 DAS28 为  $2.4 \pm 1.5$ ，对照组为  $4.3 \pm 1.8$ ，二者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.4 不良反应发生情况** 联合治疗组有 2 例患者的注射部位出现轻度皮肤红斑，1 例出现口腔溃疡和脱发。对照组有 4 例患者出现胃肠道不适反应，1 例出现白细胞降低小于  $1.0 \times 10^9/L$ ，未有患者因无法忍受药物不良反应而退出治疗。

**3 讨论**

RA 的致残率较高，但其发病机制尚未明确<sup>[4]</sup>。有学者认为，肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 受体机制在 RRA 的发病中起着重要作用<sup>[5]</sup>。部分 RA 患者采用单一药物治疗，往往不能取得较好的效果。以甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特、羟氯喹、四环素类抗生素、环孢素等 DMARD 药物，采用联合治疗的方式治疗 RRA 日益受到学者的重视<sup>[6]</sup>。其中甲氨蝶呤是 RA 的常规治疗药物，费用较低，但根据国内外报道，单独使用甲氨蝶呤的疗效不佳，骨髓抑制等并发症的发生率较高<sup>[7]</sup>。因此国内外学者尝试了甲氨蝶呤联合环孢素 A、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、来氟米特等方法，在缓解关节畸形加重趋势、防治骨质破坏、提高患者生活质量方面起到了良好的效果<sup>[8-9]</sup>。近年来生物治疗的兴

起，使 RRA 患者的治疗有了新的思路和方法，认识到各种细胞因子在 RA 发病过程中发挥了重要的作用<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  拮抗剂、白细胞介素-1 受体拮抗剂、白细胞介素-6 受体拮抗剂、CD20 抗体、CD152 抗体等生物制剂治疗 RRA 体现出了特定的疗效<sup>[11]</sup>。其中生物制剂益赛普是生物医学 DNA 重组技术发展的产物，是重组 TNF 受体 P75 和 IgG Fc 段的融合蛋白，可通过竞争性地阻断 TNF- $\alpha$  与受体的结合，抑制 TNF 的活性，起到调节炎症反应的作用。有文献报道，益赛普治疗 RRA 特异性较高，起效时间较快，一般 3 个月内即可达到应有的效果<sup>[12]</sup>。因此美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 1998 年批准益赛普用于 RA 的治疗。但益赛普单独治疗 RA 也存在一些问题，如停止使用益赛普后，患者病情容易发生反复，使其必须接受长期的药物治疗<sup>[13]</sup>。这样就可能会导致患者的免疫力下降，容易发生院内感染、充血性心力衰竭等<sup>[14]</sup>。本研究对生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤治疗 RRA 的疗效进行了观察，结果显示，联合治疗组患者的不良反应较小，联合治疗组的 ACR20 有效率为 73.3%，ACR50 有效率为 46.7%，ACR70 有效率为 26.7%，显著高于对照组。另外，有国外学者对益赛普治疗后出现局部皮肤红斑、瘙痒症状进行了报道<sup>[15]</sup>。本研究联合治疗组也发现了 2 例患者出现轻微红斑，但在对症治疗后立即缓解。

综上所述，使用生物制剂益赛普和甲氨蝶呤联合治疗 RRA，可尽快缓解患者临床症状，减少致残率，提高患者生命质量，具有较好的临床疗效。

**参考文献：**

[1] 陈俊伟, 李小峰, 张莉芸, 等. 短期益赛普与甲氨蝶呤环磷酰胺联合治疗类风湿关节炎的安全性研究[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(6): 455-456.

[2] 黄建林, 吉洁若, 赵丽珂, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎有效性和安全性研究[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(7): 543-545.

[3] 中国医学科学院. 类风湿关节炎诊治指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 250-254.

[4] Iain BM, Georg S. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Immunology, 2007, 7(3): 429-442.

[5] van OM, Levarht EW, Sont JK, et al. Clinical efficacy of infliximab plus methotrexate in DMARD naive and DMARD refractory rheumatoid arthritis is associated with decreased synovial expression of TNF alpha and IL18 but not CXCL12[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(4): 537-543.

[6] 张乃峥. 临床风湿病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 426-432.

[7] 吕英春, 姜国平, 李慧颖, 等. 益赛普与甲氨蝶呤联合应用治疗类风湿性关节炎[J]. 吉林医学, 2009, 30(11): 1040-1041.

[8] van VRF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: (下转第 3104 页)

三角之间的距离也较远,其在走行过程中受到了耻骨下支的阻挡,故在术中损伤闭孔动脉及上述解剖结构的可能性极小。从手术效果的角度来看,许多文献均报到 TVT-O 与 TVT 的疗效相当,本研究中,作者发现实验组手术时间、术中出血及住院时间要显著少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组手术疗效比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但在手术过程中,若不能一次穿刺成功,反复的穿刺仍会增加损伤神经与血管的风险,故手术经验相对不丰富的临床医生在穿刺前应模拟穿刺动作,并找准手柄转动的角度。通过术前与手术 6 个月后发放 II Q-7 及 UDI-6 量表,对患者手术前后的症状及生活质量进行了评估,结果显示所有患者的生活质量评分及症状评分在经过手术治疗后均较手术前有明显的提升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但通过两组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。这表明两种术式均有较好的近期疗效,患者的日常生活质量得到了有效的提升,症状也明显改善。

综上所述,TVT-O 能够显著改善 SUI 患者的生活质量与临床症状,且具有微创、低风险的优势,值得在临床推广,但手术医师仍需具备较多的临床经验。

#### 参考文献:

- [1] 张耀光,魏东,王建业,等.经闭孔无张力尿道吊带术治疗女性压力性尿失禁的疗效与安全性分析[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(9):672-674.
- [2] 陈信良,姜敏,冯丽,等.不同路径手术治疗老年女性压力性尿失禁的对比研究[J].中华老年医学杂志,2010,29(8):648-651.
- [3] 王文艳,朱兰,郎景和,等.TVT 与 TVT-O 手术治疗压力性尿失禁的前瞻性随机对照研究[J].中华医学杂志,2011,91(13):898-901.
- [4] 朱前勇,郭伟平,赵洪伟,等.腹腔镜下 Burch 术与 TVT-O 术治疗张力性尿失禁的临床观察[J].重庆医学,2011,40(5):466-468.
- [5] 焦榕芳,熊建华,李爱青,等.压力性尿失禁 2 种手术方式治疗的临床效果分析[J].重庆医学,2010,39(11):1437-

1439.

- [6] 王伟华,杨沈秋,顾明全,等.针刺配合隔物灸治疗中风后尿失禁疗效观察[J].上海针灸杂志,2010,29(7):433-435.
- [7] 庞然,金春兰,周新尧,等.托特罗定联合电针治疗女性混合性尿失禁的临床研究[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(9):715.
- [8] 杨林,吴小候,陈在贤,等.全膀胱切除 137 例临床分析[J].重庆医学,2012,41(2):129-130.
- [9] 黎玮,钟海星,齐进春,等.TVT 及 TVT-O 治疗女性压力性尿失禁疗效的 Meta 分析[J].中华泌尿外科杂志,2008,29(21):74-76.
- [10] 陈燕,芦山,王焱,等.经闭孔阴道无张力吊带术治疗老年女性压力性尿失禁的近期疗效观察[J].中华老年医学杂志,2011,30(12):1021-1023.
- [11] Zhu YF, Gao GL, He LS, et al. Inside out transobturator vaginal tape versus tension-free vaginal tape for primary female stress urinary incontinence: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Chinese Medical Journal, 2012, (7): 1316-1321.
- [12] 汤星星,王颀,张鹏,等.尿道中段悬吊术对膀胱出口及膀胱功能的影响[J].中华泌尿外科杂志,2010,31(8):565-568.
- [13] 朱兰,於四军,郎景和,等.尿失禁影响问卷简表的引进和人群验证[J].中华妇产科杂志,2011,46(7):505-509.
- [14] 于海洋,杨欣,李桂花,等.盆腔器官脱垂手术对下尿路症状影响的前瞻性研究[J].中华妇产科杂志,2011,46(8):570-573.
- [15] 陈信良,刘彧,童晓文,等.改良经闭孔尿道中段悬吊术治疗女性压力性尿失禁的临床效果评价[J].中华泌尿外科杂志,2007,28(8):555-557.

(收稿日期:2013-02-21 修回日期:2013-03-15)

(上接第 3101 页)

- 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial [J]. Lancet, 2012, 379 (9827): 1712-1720.
- [9] Antony T, Jose VM, Paul BJ, et al. Efficacy and safety of leflunomide alone and in combination with methotrexate in the treatment of refractory rheumatoid arthritis [J]. Indian J Med Sci, 2006, 60(8): 318-326.
  - [10] 杨岫岩,谢彤.难治性类风湿性关节炎的治疗[J].广东医学,2001,22(10):893-894.
  - [11] 何敏华,杨毅梅.来氟米特治疗难治性类风湿关节炎临床疗效观察[J].中国药物与临床杂志,2005,5(5):391.
  - [12] 张文,焦静,李梦涛,等.21 世纪风湿免疫病的生物治疗

[J]. 临床药物治疗杂志,2008,6(4):2-9.

- [13] Kekow J, Moots RJ, Emery P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission; the COMET trial [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 222-225.
- [14] Symmons DP, Silman AJ. The world of biologics [J]. Lupus, 2006, 15(3): 122-126.
- [15] Clelland S, Hunek JR. Etanercept injection site reaction [J]. Dermatology Nursing, 2005, 17(5): 375-380.

(收稿日期:2013-04-02 修回日期:2013-06-29)