

参考文献

- [1] ILSON D H. Advances in the treatment of gastric cancer: 2019[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(6): 551-554.
- [2] SANO T, SASAKO M, YAMAMOTO S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy; Japan Clinical Oncology Group study 9501[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2767-2773.
- [3] SONGUN I, PUTTER H, KRANENBARG E M, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5): 439-449.
- [4] AJANI J A, D'AMICO T A, ALMHANNA K, et al. Gastric cancer, version 3. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(10): 1286-1312.
- [5] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. *Gastric cancer*, 2017, 20(1): 1-19.
- [6] LO S S, WU C W, CHEN J H, et al. Surgical results of early gastric cancer and proposing a treatment strategy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2): 340-347.
- [7] KUNISAKI C, SHIMADA H, TAKAHASHI M, et al. Prognostic factors in early gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2017, 48(7): 294-298.
- [8] LEE H J, KIM Y H, KIM W H, et al. Clinicopathological analysis for recurrence of early gastric cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(5): 209-214.
- [9] YOUNG H G, AN J Y, CHOI M G, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2): 448-454.
- [10] HYUNG W J, YANG H K, HAN S U, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03 [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 214-222.
- [11] LIU F, HUANG C, XU Z, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic *vs.* open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the CLASS02 multicenter randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1590-1597.
- [12] PARK J H, RYU M H, KIM H J, et al. Risk factors for selection of patients at high risk of recurrence or death after complete surgical resection in stage I gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 226-233.
- [13] DU C, ZHOU Y, CAI H, et al. Poor prognostic factors in patients with stage I gastric cancer according to the seventh edition TNM classification: a comparative analysis of three subgroups [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(3): 323-328.
- [14] KUNISAKI C, MAKINO H, KIMURA J, et al. Impact of lymphovascular invasion in patients with stage I gastric cancer [J]. *Surgery*, 2010, 147(2): 204-211.
- [15] GOLD J S, AL N R, SAUND M S, et al. Population-based outcome of stage I A-II A resected gastric adenocarcinoma: who should get adjuvant treatment [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7): 2304-2310.
- [16] KUNISAKI C, SHIMADA H, TAKAHASHI M, et al. Prognostic factors in early gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(37): 294-298.
- [17] GUNJI Y, SUZUKI T, HORI S, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer [J]. *Dig Surg*, 2003, 20(2): 148-153.
- [18] SAKURAMOTO S, SASAKO M, YAMAGUCHI T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1810-1820.
- [19] NOH S H, PARK S R, YANG H K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(14): 1389-1396.
- [20] AJANI J A, D'AMICO T A, (下转第 2294 页)

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.15.009

托法替布联合皮内针治疗类风湿性关节炎的疗效研究*

杨 威, 荣晓凤[△]

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 研究枸橼酸托法替布(简称托法替布)联合皮内针治疗类风湿性关节炎(RA)的临床效果和安全性。**方法** 回顾性分析该院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月住院和门诊 RA 患者 150 例的相关临床资料。根据不同病情将接受托法替布+改善病情抗风湿药物(DMARDs)+皮内针治疗的患者 51 例纳入 A 组;将接受 DMARDs+皮内针治疗的患者 50 例纳入 B 组;将接受单纯 DMARDs 治疗的患者 49 例纳入 C 组。对患者治疗前和治疗 1、2、3 个月后的 28 个关节疾病活动评分(DAS-28)、视觉模拟量表(VAS),以及红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、关节疼痛(TJC)、肿胀数(SJC)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)等相关指标和不良反应情况进行统计分析。**结果** 3 组患者治疗前年龄、性别、病程无明显差异($P>0.05$)。但 A 组治疗前 DAS-28、VAS,以及 ESR、CRP、RF、ACPA 水平明显高于 B 组和 C 组($P<0.05$),B、C 组间上述指标比较无明显差异($P>0.05$)。治疗 1 个月后,A 组患者 DAS-28、VAS,以及 CRP、ESR、TJC、SJC 较治疗前明显下降($P<0.05$),B、C 两组上述指标与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后,3 组患者 DAS-28、VAS,以及 ESR、CRP、RF、TJC、SJC 均较治疗前明显下降($P<0.05$);A、B、C 组患者 ACR20 反应率分别为 68.63%、46.00%、30.61%,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组患者 ACPA、TJC 较 C 组明显下降($P<0.05$),但 CRP、VAS、SJC 等与 C 组比较无明显差异($P>0.05$)。3 组患者治疗前后均未发生严重不良反应,加用皮内针的 A、B 两组药物不良反应发生率分别为 1.96%和 2.00%,均低于 C 组的 22.46%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** DMARDs 联合托法替布可快速起效,用药 1 个月后可明显降低疾病活动度,优于 DMARDs,且联合皮内针有一定协同作用,能降低药物不良反应。

[关键词] 类风湿关节炎;真实世界研究;托法替布;皮内针;临床疗效

[中图分类号] R593 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)15-2288-07

Efficacy of tofacitinib combined with intradermal acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis*

YANG Wei, RONG Xiaofeng[△]

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Affiliated
Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of tofacitinib combined with intradermal acupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The clinical data of 150 inpatients and outpatients with RA from January 2020 to December 2021 in our hospital were retrospectively analyzed. A total of 51 patients who received tofacitinib+disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)+intradermal needles were included in group A. Fifty patients who received DMARDs+intradermal needle therapy were included in group B. Forty-nine patients who received DMARDs alone were included in group C. The 28-joint disease activity score (DAS-28), visual analogue scale (VAS) scores, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA), and other related indicators and adverse reactions were statistically analyzed. **Results** There were no significant differences in age, gender, and disease course among the three groups before treatment ($P>0.05$). However, the DAS-28, VAS scores, ESR, CRP, RF, and ACPA levels in group A before treatment were significantly higher than those in group B and group C ($P<0.05$). There was no significant difference in the above indicators between groups B and C ($P>0.05$). After one month of treatment, the DAS-28, VAS scores, and CRP, ESR, TJC, and SJC of patients in group A were

* 基金项目:国家中医药管理局中西医结合临床重点学科项目;国家中医药管理局老年病重点专科项目。 作者简介:杨威(1996-),医师,硕士,主要从事中西医结合临床风湿免疫性疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: cyrxf@163.com。

significantly decreased compared to their pre-treatment levels ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the above indicators between group B and group C compared to those before treatment ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the scores of DAS-28 and VAS, as well as ESR, CRP, RF, TJC, and SJC in the three groups were significantly decreased compared to those before treatment ($P < 0.05$). The ACR20 response rates in group A, group B, and group C were 68.63%, 46.00%, and 30.61%, respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared to group C, the levels of ACPA and TJC in group B were significantly lower ($P < 0.05$). However, there were no significant differences in CRP, VAS score, SJC, etc. between group B and group C ($P > 0.05$). There were no significant adverse reactions observed before and after treatment in the three groups. The incidence of adverse drug reactions in group A and group B, who received intradermal needles, were 1.96% and 2.00% respectively. These rates were lower than the incidence in group C (22.46%). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** DMARDs combined with tofacitinib can take effect quickly and significantly reduce disease activity after 1 month of medication. This combination is superior to DMARDs alone, and the use of intradermal needles has a certain synergistic effect, which can help reduce adverse drug reactions.

[Key words] rheumatoid arthritis; real world research; tofacitinib; intradermal needle; clinical efficacy

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜炎为病理特点的全身性自身免疫性疾病,常侵犯机体小关节,炎症持续发展可导致关节破坏、畸形、脱位甚至功能丧失,临床致残率较高,严重影响患者生活质量。研究调查,我国发病率约为 0.42%^[1],目前无法根治,但大多数可临床控制和缓解。

目前,针对 RA 的主要治疗药物有非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、改善病情类抗风湿药(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、激素、植物类药物、生物制剂及其他小分子靶向药物。近年来,因生物制剂、靶向药物和生物制剂仿制药发展迅猛,疗效快速且突出,常被用于 RA 的一线或二线联合治疗,尤其是对于传统 DMARDs 反应不佳或无法耐受的 RA 患者,指南推荐选择合适的生物制剂 DMARDs 或靶向药物^[2]。

枸橼酸托法替布(简称托法替布)是第一个有效治疗 RA 的口服 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂,国内外大量研究显示,其在 RA 的治疗中展示出满意的疗效。但国内仿研托法替布使用时间不足 5 年,缺乏真实世界临床研究数据;同时生物制剂的最佳适应人群、选择使用时机也欠规范。皮内针具有良好的抗炎、镇痛、免疫调节作用,常用于风湿性疾病。作者应用仿研托法替布治疗 RA 已有 300 余例患者,临床也常使用皮内针协同缓减患者关节痛,因此本研究回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月住院和门诊 RA 患者临床资料 150 例,总结分析疗效以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院中西医结合科确诊为 RA 的住院及门诊患者 150 例作为研究对象。所有受试者资料完整,根据治疗方式不同,分为 A 组 51 例, B 组 50 例, C

组 49 例。纳入标准:(1)所有患者均达到 2010 年美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)和欧洲抗风湿病联盟(European league against rheumatism, EULAR)RA 分类标准,确诊为 RA;(2)连续使用托法替布 + DMARDs + 皮内针、DMARDs + 皮内针、DMARDs 治疗且疗程满 3 个月的 RA 患者;(3)临床资料完整。排除标准:未持续用药 3 个月以上患者,临床数据资料不完整的 RA 患者。本研究通过医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 方法

A 组患者接受托法替布(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字 H20193295)5 mg 口服, 2 次/d 和皮内针(苏州医疗用品厂有限公司)治疗,根据病情可单药或联合 DMARDs 药物,如氨甲蝶呤(7.5~10.0 mg,每周 1 次)和(或)来氟米特治疗;B 组患者在 DMARDs 基础疗法上加用皮内针治疗,主穴:合谷、足三里、三阴交、阿是穴。留针 24 h,隔天 1 次,8~10 d 为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。C 组所有患者接受单纯 DMARDs 药物治疗。

1.2.1 实验室指标检测

分析 3 组 RA 患者基线一般资料及治疗前后的血常规、肝功能、肾功能、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS, 0~100 mm 目测模拟评分)、28 个关节疾病活动度(disease activity score-28, DAS-28)评分、压痛关节数(tender joint count, TJC)、肿胀关节数(swollen joint count, SJC)等指标。以 VAS、DAS-28 评分,以及 ESR、CRP 等指标中至少 3 项有 20% 的改善为标准,统计患者的 ACR20 反应率。

1.2.2 安全性评估

分析总结各组用药期间血常规、肝功能、肾功能与不良反应等情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较

A 组患者发病年龄为(51.86±11.69)岁;B 组患者发病年龄为(52.08±12.15)岁;C 组患者发病年龄为(52.41±11.85)岁。3 组患者年龄、性别、病程无明显差异($P > 0.05$)。治疗前,A 组 DAS-28 评分,

CRP、ESR、ACPA 指标均高于 B、C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组中既往使用过肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抑制剂治疗不佳后调整为托法替布者有 3 例。B、C 组 DAS-28, VAS, 以及 CRP、ESR、RF、ACPA、TJC、SJC 等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 3 组治疗前、后 6 项指标比较

治疗 1 个月, A 组患者 DAS-28、VAS, 以及 CRP、ESR、TJC、SJC 较治疗前明显下降($P < 0.05$), B、C 两组上述指标与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月, 3 组患者 DAS-28、VAS, 以及 ESR、CRP、RF、TJC、SJC 均较治疗前明显下降($P < 0.05$); B 组患者 DAS-28 评分、ESR、ACPA、TJC 均较 C 组下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B 组患者 VAS、CRP、SJC 较 C 组下降, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 3 组患者一般资料比较

项目	A 组(n=51)	B 组(n=50)	C 组(n=49)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.86±11.69	52.08±12.15	52.41±11.85 ^b
性别[n(%)]			
女	39(76.47)	36(72.00)	37(75.51) ^b
男	12(23.53)	14(28.00)	12(24.49) ^b
联合用药[n(%)]			
氨甲蝶呤	34(66.67)	36(72.00)	32(65.31) ^b
来氟米特	23(45.10)	22(44.00)	22(44.90) ^b
TJC[M(Q1, Q3), 个]	8(4, 12)	5(3, 10)	4(2, 10) ^b
SJC[M(Q1, Q3), 个]	4(2, 10)	3(2, 8)	3(1, 7) ^b
ESR[M(Q1, Q3), mm/h]	76(49, 94) ^a	45(22, 89)	44(20, 78) ^b
CRP[M(Q1, Q3), mg/L]	24.90(5.94, 70.68) ^a	20.59(5.62, 69.35)	21.51(5.38, 38.75) ^b
DAS-28 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	5.79±1.10 ^a	4.82±1.21	4.80±1.24 ^b
VAS[M(Q1, Q3), mm]	70(65, 70) ^a	65(55, 70)	55(45, 75) ^b
RF[M(Q1, Q3), mmol/L]	171.89(21.60, 452.80) ^a	128.72(23.45, 347.61)	83.62(24.68, 227.31) ^b
ACPA[M(Q1, Q3), mg/L]	60.56(11.13, 171.60) ^a	54.15(12.58, 159.35)	47.78(8.61, 154.58) ^b

^a:与 B、C 组比较, $P < 0.05$; ^b:与 B 组比较, $P > 0.05$ 。

2.3 3 组治疗后 ACR20 反应率比较

治疗 2 周后, A 组 ACR20 反应率为 37.26%(19/51), 明显高于 B 组的 26.00%(13/50) 和 C 组的 12.25%(6/49), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后, A 组患者 ACR20 反应率为 68.63%(35/51), 明显高于 B 组的 46.00%(23/50) 和 C 组的 30.61%(15/49), 且 B 组明显高于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 3 组治疗后 RF、ACPA 变化情况

治疗 3 个月后, 3 组患者 RF 滴度均较治疗前明显下降($P < 0.05$)。治疗 3 个月后 A、B 组 ACPA 水

平明显下降, B 组 ACPA 水平较 C 组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); C 组患者治疗后 ACPA 无明显下降, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 3 组安全性及不良反应情况比较

治疗 3 个月后, A 组仅有 1 例(1.96%)患者出现肝酶轻度升高; B 组出现 1 例(2.00%)白细胞减少; C 组有 5 例(10.21%)出现恶心、呕吐、肝酶异常, 6 例(12.25%)出现白细胞减少。未加用皮内针的 C 组药物不良反应率(22.45%)明显高于其他两组($P < 0.05$)。3 组均未发现过敏反应、血栓、肿瘤、严重感染等不良反应, 见表 4。

表 2 3 组治疗前、后 6 项指标比较

项目	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
DAS-28 评分($\bar{x} \pm s$, 分)				
A 组	5.79 ± 1.10 ^b	4.68 ± 0.88 ^{ab}	3.77 ± 0.78 ^{ab}	2.84 ± 0.68 ^{ab}
B 组	4.82 ± 1.21	4.19 ± 1.17	3.38 ± 1.23 ^a	3.11 ± 1.15 ^{ac}
C 组	4.80 ± 1.24	4.65 ± 1.22	4.07 ± 1.05	3.31 ± 1.01 ^a
VAS[M(Q1,Q3), mm]				
A 组	70(65,70)	55(45,60) ^a	45(40,55) ^a	30(25,40) ^a
B 组	65(55,70)	55(45,75)	45(40,60)	35(30,50) ^a
C 组	55(45,75)	50(40,65)	45(30,60)	40(30,55) ^a
ESR[M(Q1,Q3), mm/h]				
A 组	76(49,94)	38(20,63) ^a	25(19,50) ^a	13(10,25) ^a
B 组	45(22,89)	32(17,65)	27(16,61)	15(10,38) ^{ac}
C 组	44(20,78)	34(15,63)	31(11,55)	23(12,37) ^a
CRP[M(Q1,Q3), mg/L]				
A 组	24.90(5.94,70.68)	5.60(2.06,10.28) ^{ab}	4.75(1.40,13.11) ^{ab}	5.11(1.24,10.00) ^a
B 组	20.59(5.62,69.35)	16.41(4.26,29.42)	12.15(2.34,22.03)	7.68(2.45,14.75) ^a
C 组	21.51(5.38,38.75)	18.48(3.51,35.87)	16.54(2.72,27.39)	9.92(2.35,22.55) ^a
TJC[M(Q1,Q3), 个]				
A 组	8(4,12)	5(3,8) ^a	2(1,4) ^a	1(0,1) ^a
B 组	5(3,10)	4(3,9)	1(1,6) ^{ab}	1(0,2) ^{ac}
C 组	4(2,10)	3(1,10)	2(1,5) ^a	2(1,4) ^a
SJC[M(Q1,Q3), 个]				
A 组	4(2,10)	2(1,5) ^a	1(0,2) ^{ab}	0(0,1) ^a
B 组	3(2,8)	3(1,4)	1(0,1) ^{ab}	0(0,1) ^a
C 组	3(1,7)	3(1,6)	2(1,4)	1(0,1) ^a

^a:与治疗前比较, $P < 0.05$; ^b:与 B 组比较, $P < 0.05$; ^c:与 C 组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 3 组治疗后 RF、ACPA 变化情况[M(Q1,Q3)]

项目	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
RF(mmol/L)				
A 组	171.89(21.60,452.80)	64.86(14.30,362.48) ^{ab}	58.47(20.00,251.32) ^{ab}	48.20(20.00,214.00) ^{ab}
B 组	128.72(23.45,347.61)	112.82(26.54,324.22) ^a	74.42(23.17,216.33) ^a	59.82(20.00,224.35) ^{ac}
C 组	83.62(24.68,227.31)	73.15(26.97,286.45)	61.25(22.81,198.48)	44.34(20.00,113.51) ^a
ACPA(mg/L)				
A 组	60.56(11.13,171.60)	30.98(4.61,134.38) ^{ab}	25.22(3.80,93.45) ^{ab}	21.65(3.12,86.43) ^{ab}
B 组	54.15(12.58,159.35)	48.51(8.59,164.31)	41.12(4.57,149.66)	31.13(4.46,128.18) ^{ac}
C 组	47.78(8.61,154.58)	46.82(8.11,171.25)	45.18(5.17,157.58)	38.78(5.41,113.51)

^a:与基线比较, $P < 0.05$; ^b:与 B 组比较, $P < 0.05$; ^c:与 C 组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 3 组血常规、肝肾功能指标变化情况[M(Q1,Q3)]

项目	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
WBC($\times 10^9/L$)				
A 组	7.82(4.80,9.06)	6.31(4.22,7.53)	5.82(4.45,7.56)	6.58(4.37,7.79)
B 组	6.35(4.29,8.49)	7.32(3.95,8.54)	8.98(4.36,7.89) ^a	6.52(3.68,7.64)
C 组	7.84(4.35,8.94)	6.94(5.22,8.54)	5.81(4.32,8.72)	5.19(4.02,9.08) ^a
Hb(g/L)				
A 组	101(95,128)	117(101,121)	108(97,122)	128(93,135) ^a
B 组	108(91,133)	110(93,121)	114(90,135)	111(98,119)

续表 4 3 组血常规、肝肾功能指标变化情况[M(Q1,Q3)]

项目	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
C 组	101(92,113)	96(85,127)	105(91,122)	113(92,125)
PLT($\times 10^9/L$)				
A 组	248(171,362)	189(170,233) ^a	212(157,232) ^a	205(159,258) ^a
B 组	283(188,357)	241(193,323) ^a	277(189,269)	268(192,253)
C 组	282(178,329)	241(185,275)	268(169,326)	235(186,321) ^a
ALT(U/L)				
A 组	13(8,17)	12(11,19)	9(12,20)	14(10,19)
B 组	14(7,28)	18(12,29)	21(9,36)	17(10,32)
C 组	15(7,29)	18(9,32)	20(7,35)	23(14,39)
AST(U/L)				
A 组	19(9,24)	14(11,24)	18(12,27)	16(10,25)
B 组	11(9,21)	15(12,28)	17(9,35)	14(10,38)
C 组	11(8,24)	15(7,36)	17(10,32)	21(12,38)
Cr($\mu\text{mol/L}$)				
A 组	64(40,77)	62(48,69)	59(42,82)	65(43,78)
B 组	67(35,87)	55(42,68)	63(40,75)	73(39,78)
C 组	65(34,88)	61(31,75)	58(27,63)	55(34,78)
BUN(mmol/L)				
A 组	5.3(3.2,5.8)	4.1(3.1,5.7)	4.2(3.5,6.8)	4.7(3.3,6.1)
B 组	4.8(3.4,5.5)	4.5(3.0,5.8)	4.1(3.5,5.3)	5.0(3.1,6.2)
C 组	3.4(2.9,5.4)	3.7(2.4,5.2)	4.1(2.5,5.5)	3.9(2.2,5.8)
eGFR(mL/min)				
A 组	97.1(82.0,115.1)	101.5(95.2,114.2)	107.2(93.4,117.5)	104.8(90.4,115.2)
B 组	92.4(86.4,112.6)	101.5(94.6,113.4)	106.2(95.7,111.5)	102.4(91.6,115.1)
C 组	97.1(83.5,118.5)	104(87.2,121.7)	101.2(82.3,115.4)	106.2(81.2,117.9)

WBC:白细胞计数;Hb:血红蛋白;PLT:血小板;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;Cr:血肌酐;BUN:血尿素氮;eGFR:肾小球滤过率;^a:与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

RA 的病因、发病机制仍未完全明确,可能与遗传、基因、环境等多种因素相互作用有关^[3]。细胞因子在 RA 的发生、发展和病理过程中起着核心作用,各细胞因子之间可形成复杂的网络,最终可导致滑膜炎、滑膜增生及机体免疫功能失衡^[4]。JAK 可与信号传导及转录激活蛋白(STAT)形成 JAK-STAT 通路,在机体免疫调节、细胞增殖、凋亡中起着极为重要的作用。研究发现,JAK-STAT 通路在 RA 患者部分滑膜组织中高表达,抑制该通路,RA 患者的关节症状可明显缓解,炎症指标可明显下降^[5]。托法替布可靶向 JAK-STAT 通路,抑制下游炎症细胞因子及介质的释放和合成,从而对 RA 起治疗作用^[5]。多项研究表明,托法替布对 RA 的治疗显示出满意的疗效,具有良好的长期疗效^[6-10]。

EULAR 指南指出,对于第一种 DMARDs 治疗未达标并伴有不良预后因素的患者,可加用生物制剂

或小分子靶向药物(如托法替布),且两种治疗方案的平均疗效相当^[2,8]。多项随机对照研究提示,托法替布单药或联合 DMARDs 对 RA 均表现出了快速且持续的疗效^[11-12]。研究证明,TNF- α 抑制剂(TNFi)对氨甲蝶呤反应不足的患者有效^[13]。托法替布与阿达木单抗的应用疗效大致相同^[14],且托法替布为口服制剂,保存及携带较为方便,患者的依从性较好。

中医药具有双向免疫调节作用,尤其针灸疗法,具有良好的抗炎、镇痛和免疫调节,在风湿免疫疾病的治疗中具有重要地位。《灵枢·九针十二》:“凡用针者,虚则实之,满则泄之,宛陈则除之,邪胜则虚之”,概括说明了针刺的治疗原则。针刺疗法具有疏通经络、平衡阴阳、调理营卫的作用,国内外大量研究提示其在关节炎、疼痛的治疗方面疗效值得肯定^[15-17]。皮内针是一种小型特定的针具,由浅刺和留针相结合发展而来,结合了皮部理论和腧穴理论,具有操作简便、疗效显确、安全无痛且可动态留针等特

点,其针尖埋藏于皮下组织,对多种免疫反应进行调控,从而调节患者机体免疫功能,在治疗风湿性疾病尤其是慢性疼痛方面颇有优势^[18-19]。

国内研发的托法替布上市时间较短,有关其真实世界研究数据非常有限,本研究回顾性分析了使用不同治疗方案的 RA 患者临床资料,结果提示联合应用托法替布治疗的患者 RF、ACPA 等指标明显增高,疾病处于高活动度,治疗 2 周即可明显提高 ACR20 反应率,治疗 3 个月后 ACR20 反应率比例更高,而其治疗 1 个月后 DAS-28 评分、VAS、CRP 等指标明显下降。因此,建议高疾病活动度的 RA 患者,早期使用生物制剂或靶向合成 DMARDs 进行治疗,可迅速控制炎症,提高临床缓解率,这与国外文献报道和指南推荐意见一致^[2,20-22]。DMARDs 联合应用皮内针在改善 RA 患者 DAS-28 评分,降低 ACPA、RF 水平等有协同作用,并可提高 RA 患者治疗 3 个月后的 ACR20 反应率,说明加用皮内针可在一定程度上减轻患者关节疼痛、提高临床疗效。刘小飞等^[16]也有报道皮内针联合 DMARDs 可有效治疗 RA,改善患者关节症状,可能与皮内针调节免疫、抗炎镇痛的机制有关。加用皮内针治疗的 RA 患者药物不良反应发生率较低,说明皮内针有减轻抗风湿药药物不良反应的优势,考虑与皮内针具有调理脏腑气机、促进经络气血运行的作用有关^[23]。

托法替布常见的不良反应为感染、头痛、带状疱疹再激活等^[24]。本资料分析仅有 1 例肝酶轻度升高的患者,予以对症保肝后,恢复正常,未发现严重不良事件。但长程使用后导致的感染、静脉血栓等风险发生率有待进一步研究。

本研究也存在某些不足:(1)本研究为回顾性研究单中心研究,受用药情况复杂性、临床资料完整性等影响,符合筛选要求的病例数相对较少、随访时间较短,可能会影响疗效及不良反应的统计;(2)本研究中托法替布和皮内针为联合应用方案,未设置对照组比较未联合应用皮内针的疗效,故皮内针在本研究中协同托法替布的效果,需要进一步证实;(3)因评估随访时间短,疗效评估未纳入患者关节的影像学资料、机体免疫功能监测等资料,对 RA 患者关节结构的改善评估和药物效应机制未作深入探讨,有待下一步完成。

综上所述,根据病情使用不同治疗方案分组回顾性分析 RA 患者临床资料提示,疾病活动度高的 RA 患者,建议早期使用生物制剂 DMARDs 或靶向合成 DMARDs,可使患者尽早诱导缓解,改善关节症状、提高生活质量。托法替布可明显降低 RA 患者 DAS-28 评分、CRP、ESR、RF、ACPA 等指标,起效快速,疗效肯定,可明显提高 ACR20 反应率。联合中医皮内针疗法可在一定程度协同 DMARDs 疗效并降低药物不

良反应。

参考文献

- [1] 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]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] SMOLEN J S, LANDEWE R B M, BIJLSMA J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 685-699.
- [3] SCHERER H U, HAUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. J Autoimmu, 2020, 110: 102400.
- [4] 刘兴振, 范洁, 赵东宝. 托法替尼治疗类风湿关节炎有效性和安全性研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(7): 490-492.
- [5] MALEMUD C J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018, 10(5/6): 117-127.
- [6] BERTOLDI I, CAPORALI R. Tofacitinib: real-world data and treatment persistence in rheumatoid arthritis[J]. Open Access Rheumatol, 2021, 13: 221-237.
- [7] DHILLON S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis[J]. Drugs, 2017, 77(18): 1987-2001.
- [8] WOLLENHAUPT J, LEE E B, CURTIS J R, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 89.
- [9] ALVARO-GRACIA J M, GARCIA-LLORENTE J F, VALDERRAMA M, et al. Update on the safety profile of tofacitinib in rheumatoid arthritis from clinical trials to real-world studies: a narrative review[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(1): 17-40.
- [10] STRAND V, VLAM K, COVARRUBIAS-COBOS J A, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden: a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs [J]. RMD Open,

- 2019,5(1):e000806.
- [11] FLEISCHMANN R, KREMER J, CUSH J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6):495-507.
- [12] BURMESTER G R, BLANCO R, CHARLES-SCHOEMAN C, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865):451-460.
- [13] SMOLEN J S, LANDEWE R, BREEDVELD F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):964-975.
- [14] STRAND V, VAN VOLLENHOVEN R F, LEE E B, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2016, 55(6):1031-1041.
- [15] XU W, SUN D, YE W X, et al. Therapeutic effect of intradermal needling combined with rehabilitation intervention on knee osteoarthritis in the middle and early stages[J]. *Chin Acup Moxib*, 2019, 39(6):609-612.
- [16] 刘小飞, 张蓓, 贺飞. 皮内针刺联合 DMARDs 药物治疗类风湿性关节炎疗效及对关节活动度评分, 类风湿因子水平的影响[J]. *四川中医*, 2022, 40(10):204-206.
- [17] 叶美杏, 黎结美, 张小娟, 等. 腕踝针联合皮内针治疗强直性脊柱炎的临床观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(7):1562-1567.
- [18] 罗玲, 袁成凯, 尹海燕, 等. 国家标准《针灸技术操作规范第 8 部分: 皮内针》编制体会与探讨[J]. *中国针灸*, 2012, 32(2):155-158.
- [19] 曹俊杰, 杜炯. 皮内针疗法临床应用概述[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(10):1670-1675.
- [20] SHI Y, XIE Y, ZHANG G, et al. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: a real-world study in China[J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 17(3):703-714.
- [21] LEE E B, YAMANAKA H, LIU Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in patients from the Asia-Pacific region: post-hoc analyses of pooled clinical study data[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(6):1094-1106.
- [22] SHOUVAL A, LIDAR M, REITBLAT T, et al. Real-world effectiveness of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(6):1378-1384.
- [23] 唐亚, 林思睿, 吴巧凤, 等. 皮内针的优势病种及运用前景分析[J]. *医学信息*, 2019, 32(6):32-34.
- [24] YAMAOKA K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(6):577-588.

(收稿日期: 2023-01-02 修回日期: 2023-05-15)

(编辑: 张芃捷)

(上接第 2287 页)

- BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2):167-192.
- [21] WADDELL T, VERHEIJ M, ALLUM W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(Suppl. 6):vi57-63.
- [22] LI Z, WU H, LIN H, et al. The short- and long-term effect of membrane anatomy-guided laparoscopic D2 lymphadenectomy plus regional complete mesogastrium excision for locally advanced gastric cancer[J/OL]. *Surg Endosc*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37157036/>.
- [23] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):113-123.
- [24] 燕春花, 白晋锋, 刘芳芳, 等. 老年胃癌患者术后化疗依从性危险因素观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(1):36-39.
- [25] WANG Y, ZHANG J, GUO S, et al. Implication of lymph node staging in migration and different treatment strategies for stage T2N0M0 and T1N1M0 resected gastric cancer: a SEER population analysis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(11):1499-1509.

(收稿日期: 2022-11-25 修回日期: 2023-03-15)

(编辑: 袁皓伟)