

中图分类号: R969.4; R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)06-0099-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.025



塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察*

苏萍, 黄娟, 曾明辉

(四川省邛崃市医疗中心医院, 四川 成都 611530)

摘要:目的 探讨塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效。方法 选取医院2020年1月至2022年1月收治的RA患者152例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各76例。两组患者均予甲氨蝶呤片口服,观察组患者加服塞来昔布胶囊。两组患者均连续治疗6个月。结果 观察组总有效率为90.79%,显著高于对照组的76.32%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)及免疫球蛋白IgA、IgG、IgM水平均显著降低,红细胞补体受体1及红细胞膜攻击复合物抑制因子水平均显著升高,血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体水平均显著降低($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(11.84%比9.21%, $P > 0.05$)。结论 塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗RA,可改善患者的RF、ESR和免疫球蛋白水平,增强红细胞免疫功能。

关键词:塞来昔布;甲氨蝶呤;类风湿关节炎;免疫球蛋白;红细胞;免疫功能

Efficacy of Celecoxib Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

SU Ping, HUANG Juan, ZENG Minghui

(Qionglai Medical Center Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611530)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of methotrexate combined with celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 152 patients with RA admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected and divided into the control group and the observation group by the random table method, with 76 cases in each group. The patients in the two groups were given Methotrexate Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given Celecoxib Capsules. Both groups were treated for six months. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.79%, which was significantly higher than 76.32% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the levels of rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), immunoglobulin A (IgA), IgG, IgM, erythrocyte complement receptor 1 (CR1), erythrocyte membrane attack complex inhibitor (CD59), and anti-cyclic citrulline peptide (CCP) antibody and anti-mutant citrulline vimentin (MCV) antibody in the observation group were significantly lower after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (11.84% vs. 9.21%, $P > 0.05$). **Conclusion** Celecoxib combined with methotrexate can improve RF, ESR and immunoglobulin levels in patients with RA, and enhance erythrocyte immune function.

Key words: celecoxib; methotrexate; rheumatoid arthritis; immunoglobulin; red blood cell; immune function

类风湿关节炎(RA)是以关节滑膜炎为特征的自身免疫性疾病,伴关节骨质受损、功能异常、疼痛等症状,可导致关节僵硬、畸形,甚至丧失功能^[1-3]。RA患者若未得到及时有效的治疗,还会出现干燥综合征、心包炎、贫血等并发症^[4-5],治疗的关键在于控制病情、改善关节功能。有研究指出,RA患者的免疫球蛋白水平与病情严重程度相关^[6];补体调节蛋白在RA的发病和进展中发挥着重要作用^[7]。甲氨蝶呤属抗风湿类药物,可减缓RA患者关节损伤进展和改善关节功能,但存在骨髓抑制、黏膜损伤、肝脏损伤等不良反应^[8],故应避免长期使用。塞来昔布属非甾体抗炎药,能抑制环氧合酶,具有较好的镇痛和消炎作用^[9]。为此,本研究中探讨了

甲氨蝶呤联合塞来昔布治疗RA的临床疗效,以及对患者免疫球蛋白和红细胞免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《类风湿关节炎诊断及治疗指南》RA诊断标准^[10];年龄35~75岁;临床表现为关节持续性肿胀、疼痛,并伴晨僵;入组前1个月内未进行相关治疗;疾病处于活动期,28处关节疾病活动度积分(DAS28) > 3.2分。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:器质性疾病严重;恶性肿瘤;合并其他免疫系统疾病;精神障碍。

*基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项项目[2018JC019]。

第一作者:苏萍,女,主管药师,研究方向为药学,(电子信箱)lai82huiyuyuea@126.com。

病例选择与分组:选取医院2020年1月至2022年1月收治的RA患者152例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各76例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 76$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 76$)				
组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
观察组	42/34	54.47 ± 8.59	23.72 ± 1.47	6.75 ± 1.13
对照组	47/29	55.37 ± 9.15	23.92 ± 1.72	6.81 ± 1.26
χ^2/t 值	0.678	0.625	0.771	0.309
P 值	0.410	0.533	0.442	0.758

1.2 方法

两组患者均予甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格为每片2.5 mg)口服,每次10 mg,每周1次。观察组患者加服塞来昔布胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20193349,规格为每粒0.2 g),每次0.2 g,每日2次。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采集患者治疗前后的空腹静脉血。采用免疫比浊法检测类风湿因子(RF)水平,全自动动态血沉仪测定红细胞沉降率(ESR);采用酶联免疫吸附法检测免疫球蛋白IgA, IgG, IgM水平;采用全自动生化分析仪检测红细胞免疫指标,包括红细胞补体受体1(CR1),红细胞膜攻击复合物抑制因子(CD59);采用全自动化学发光免疫分析仪检测血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体水平。

疗效判定^[11]:显效,临床症状消失超80%, DAS28降幅 ≥ 1.2 分;有效,临床症状消失50%~80%, DAS28降幅0.6~<1.2分;无效,临床表现及症状变化未达上述标准, DAS28降幅<0.6分或DAS28>5.1分。总有
效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、皮疹、肝功能异常、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 76$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 76$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	32(42.11)	37(48.68)	7(9.21)	69(90.79)
对照组	23(30.26)	35(46.05)	18(23.68)	58(76.32)
χ^2 值	5.793			
P 值	0.016			

表3 两组患者RF和ESR水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 76$)

Tab. 3 Comparison of RF and ESR levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 76$)				
组别	RF(IU/mL)		ESR(mm/h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	57.65 ± 6.45	25.42 ± 5.12*	69.52 ± 7.02	34.82 ± 5.97*
对照组	56.77 ± 6.61	34.18 ± 6.15*	68.45 ± 6.82	42.18 ± 6.29*
t 值	0.831	9.543	0.953	7.399
P 值	0.408	0.000	0.342	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3-6).

表4 两组患者免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$, g/L, $n = 76$)

Tab. 4 Comparison of immunoglobulin levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, g/L, $n = 76$)						
组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.28 ± 0.72	3.15 ± 0.59*	20.57 ± 2.56	12.58 ± 2.17*	3.82 ± 0.92	1.49 ± 0.40*
对照组	4.37 ± 0.75	3.77 ± 0.63*	19.93 ± 2.71	15.08 ± 2.50*	3.65 ± 0.85	2.28 ± 0.63*
t 值	0.755	6.262	1.497	6.584	1.183	9.229
P 值	0.452	0.000	0.137	0.000	0.239	0.000

表5 两组患者红细胞免疫指标比较($\bar{X} \pm s$, %, $n = 76$)

Tab. 5 Comparison of erythrocyte immune indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, %, $n = 76$)				
组别	CR1		CD59	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	17.15 ± 2.70	24.87 ± 3.12*	88.54 ± 8.15	98.12 ± 7.72*
对照组	16.82 ± 2.55	21.50 ± 2.93*	86.50 ± 8.32	92.19 ± 6.94*
t 值	0.775	6.864	1.527	4.980
P 值	0.440	0.000	0.129	0.000

表6 两组患者自身抗体水平比较($\bar{X} \pm s$, U/mL, $n = 76$)

Tab. 6 Comparison of autoantibody levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, U/mL, $n = 76$)				
组别	抗CCP抗体		抗MCV抗体	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	88.26 ± 10.64	58.65 ± 7.39*	75.68 ± 15.39	42.50 ± 8.20*
对照组	87.39 ± 9.82	65.94 ± 8.88*	74.52 ± 13.87	50.39 ± 10.08*
t 值	0.524	5.501	0.488	5.293
P 值	0.601	0.000	0.626	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 76]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 76]

组别	恶心呕吐	皮疹	肝功能异常	腹泻	合计
观察组	1(1.32)	3(3.95)	2(2.63)	3(3.95)	9(11.84)
对照组	3(3.95)	1(1.32)	1(1.32)	2(2.63)	7(9.21)
χ^2 值					0.279
P值					0.597

3 讨论

RA的主要特征为手、脚小关节的多关节、入侵性关节炎,并伴关节外组织受牵连和血清RF阳性。目前,RA的治疗尚无特异性方案,主要目标是缓解病情、降低疾病活动度^[12]。甲氨蝶呤可通过抑制二氢叶酸还原酶,导致嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸在生物合成过程中的一碳基团转移受到限制,进而阻碍DNA生物合成,以此来减轻机体关节损伤进展^[13]。有研究指出,单纯应用甲氨蝶呤治疗RA尽管在一定程度上可减轻炎症反应,但长期疗效欠佳,且副作用较大^[14]。塞来昔布用于治疗骨关节炎、强直性脊柱炎等的疗效均较好^[15-16]。本研究中,观察组总有效率明显高于对照组,提示相较于单纯甲氨蝶呤治疗,加用塞来昔布具有更好的临床疗效。

RF是RA重要的血清标志物,其水平降低表示病情好转^[17];ESR属非特异性急性时相反应蛋白,当机体处于病理状态时,其水平会迅速升高^[18]。本研究中,观察组治疗后的RF和ESR水平均明显低于对照组,提示联合用药下调RF和ESR水平效果更好,该结论与刘玲玲等^[19]的研究结果一致。IgA, IgG, IgM是黏膜局部免疫的主要抗体,在黏膜内免疫增殖反应进程中,可使免疫球蛋白水平升高,从而导致滑膜组织损伤^[20]。本研究中,观察组患者治疗后的IgA, IgG, IgM水平均明显更低,提示联合用药降低免疫球蛋白水平效果更好。多数RA患者在疾病活动期免疫球蛋白水平明显升高,联合用药后各项免疫球蛋白水平逐渐下降至趋于正常,原因为塞来昔布能抑制环氧合酶的活性及前列腺素的合成,从而发挥消炎止痛、免疫抑制等作用^[21]。有研究显示,补体调节蛋白与RA关系密切,在RA的发生和进展中发挥重要作用^[7]。CR1是一种高亲和力受体,具有增强细胞清除免疫复合物、吞噬功能的作用;CD59可调节补体,抑制补体攻击自身免疫细胞^[22-23]。本研究中,观察组患者治疗后的CR1和CD59水平均明显高于对照组,提示联合用药能更好地增强患者的红细胞免疫功能。本研究中,观察组治疗后的抗CCP抗体和抗MCV抗体水平均明显低于对照组,提示联合用药可降低患者自身抗体水平。此外,两组不良反应发生率相当,提示增加塞来昔布治疗并未明显增加不良反应。

综上所述,塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗RA,可改

善患者的RF与ESR和免疫球蛋白水平,增强红细胞免疫功能。

参考文献

[1] CONIGLIARO P, TRIGGIANESE P, DE MARTINO E, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(7): 706 - 713.

[2] ESPOSITO AJ, CHU SG, MADAN R, et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis [J]. Clin Chest Med, 2019, 40(3): 545 - 560.

[3] 杨均芳, 齐慧贞. 影响类风湿性关节炎患者心理健康的因素[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(7): 1005 - 1007.

[4] 韩宇飞, 高明利, 刘东武. 类风湿性关节炎的发病机制研究进展综述[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(1): 162 - 165.

[5] 邓雷弘, 龚芸, 黄晓林, 等. 外泌体在类风湿性关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(4): 556 - 561.

[6] 张春兰, 易甲其, 郑晓芬, 等. 类风湿关节炎患者免疫球蛋白和血小板参数与病情活动的相关性[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1207 - 1210.

[7] CICI D, CORRADO A, ROTONDO C, et al. Wnt Signaling and Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5552.

[8] FLEISCHMANN R, PANGAN AL, SONG IH, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(11): 1788 - 1800.

[9] 唐佳. 塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效及安全性分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3): 101 - 104.

[10] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265 - 270.

[11] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 中国科学技术文献出版社, 2010: 247 - 249.

[12] 余若男, 李博, 胡秋侠, 等. miR146a及miR155表达与益赛普治疗类风湿关节炎疗效及安全性的相关性研究[J]. 中国药业, 2018, 27(7): 24 - 26.

[13] 李永安. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(11): 1918 - 1920.

[14] 吕善广, 阮晨, 杜嘉, 等. 薄氏腹针联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的随机对照研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(8): 842 - 848.

[15] KRASSEL T M, BAERWALD C. Celecoxib for the treatment of musculoskeletal arthritis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(14): 1689 - 1702.

[16] 行艳丽, 郭团茂. 塞来昔布对不同NAG-1表达水平的强直性脊柱炎患者治疗效果的观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2022, 37(1): 75 - 77.

[17] 许俊英, 曹美芳. 血清类风湿因子联合免疫球蛋白A4检测在类风湿性关节炎早期诊断中的价值[J]. 安徽医学, 2021, 42(10): 1152 - 1154.