

中图分类号: R969.4; R593.22

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)04-0097-04

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.023



托珠单抗联合泼尼松和甲氨蝶呤治疗难治性中重度 类风湿关节炎临床评价*

李杰, 邓泽辉, 王英, 张剑[△]

(四川大学华西医院, 四川 成都 610044)

摘要:目的 探讨托珠单抗联合泼尼松、甲氨蝶呤治疗难治性中重度类风湿关节炎(RA)的临床疗效。方法 选取医院2020年3月至2022年3月收治的难治性中重度RA患者145例,采用分层随机法分为观察组(72例)和对照组(73例)。两组患者均口服醋酸泼尼松片、甲氨蝶呤片,观察组患者加用托珠单抗注射液静脉滴注。两组均连续治疗3个月。结果 治疗后,两组患者的关节疼痛评分、肿胀评分均显著降低,晨僵持续时间均显著缩短,疾病活动指数28量表评分均显著降低,Fugl-Meyer运动功能评价量表评分均显著升高,类风湿因子、C反应蛋白水平及红细胞沉降率均显著降低,基质金属蛋白酶-3水平均显著降低,金属蛋白酶组织抑制因子-1水平均显著升高($P < 0.05$);且观察组患者上述指标改善程度均更显著($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(11.11% vs. 8.22%, $P > 0.05$)。结论 托珠单抗联合泼尼松、甲氨蝶呤治疗难治性中重度RA,可有效缓解患者的关节炎症性症状,降低血清炎症指标水平,改善关节活动能力和关节损伤。

关键词:托珠单抗;泼尼松;甲氨蝶呤;难治性;类风湿关节炎;中重度;炎症指标

Clinical Evaluation of Tocilizumab Combined with Prednisone and Methotrexate in the Treatment of Refractory Moderate - To - Severe Rheumatoid Arthritis

LI Jie, DENG Zehui, WANG Ying, ZHANG Jian

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610044)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of tocilizumab combined with prednisone and methotrexate in the treatment of refractory moderate - to - severe rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 145 patients with refractory moderate - to - severe RA admitted to the hospital from March 2020 to March 2022 were selected and divided into the observation group (72 cases) and the control group (73 cases) by the stratified random method. The patients in the two groups were given Prednisone Acetate Tablets and Methotrexate Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given the intravenous drip with Tocilizumab Injection. Both groups were treated continuously for three months. **Results** After treatment, the joint pain score and swelling score in the two groups significantly decreased, the duration of morning stiffness significantly shortened, the 28 - joint Disease Activity Score (DAS - 28) score significantly decreased, the Fugl - Meyer Motor Assessment (FMA) score significantly increased, the rheumatoid factor (RF), C - reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) significantly decreased, the matrix metalloproteinase - 3 (MMP - 3) level significantly decreased, and the tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 (TIMP - 1) level significantly increased ($P < 0.05$). Moreover, the above indexes improved more significantly in the observation group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (11.11% vs. 8.22%, $P > 0.05$). **Conclusion** Tocilizumab combined with prednisone and methotrexate in the treatment of refractory moderate - to - severe RA can effectively relieve the symptoms of joint inflammation, decrease the serum inflammatory index levels, improve joint activity ability and joint injuries.

Key words: tocilizumab; prednisone; methotrexate; refractory; rheumatoid arthritis; moderate - to - severe; inflammatory index

类风湿关节炎(RA)发病机制复杂,主要由关节滑膜血管侵入软骨组织导致,常表现为关节受累、关节慢性炎症等,属自身免疫性疾病。发病后关节稳定性下降,活动能力受限,影响患者的正常生活^[1]。临床通常将常规治疗半年以上应答欠佳或无应答的RA定义为难治性RA。治疗RA多采用激素类药物、免疫抑制剂及生

物药剂。甲氨蝶呤能显著减轻RA患者机体的炎症反应,缓解关节损伤,且药效持久,但单用时作用发挥缓慢,且对于难治性中重度RA[疾病活动指数28(DAS-28)量表评分 ≥ 3.2 分]效果欠佳^[2]。泼尼松在抗炎及免疫抑制方面效果显著,常用于自身免疫性疾病的治疗^[3]。RA的发展与各种炎性介质密切相关。托珠单抗属人源

*基金项目:四川省科技计划项目[2023JDR0251]。

第一作者:李杰,男,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)34179751@qq.com。

[△]通信作者:张剑,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药事管理,(电子信箱)904881285@qq.com。

性白细胞介素6(IL-6)受体单抗,能阻断IL-6信号传导过程,进而缓解RA的炎性反应^[4]。本研究中探讨了托珠单抗联合泼尼松、甲氨蝶呤治疗难治性中重度RA的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合RA的诊断标准^[5];X线摄片结果显示为关节骨质疏松;DAS-28量表评分 ≥ 3.2 分;年龄 >18 岁;接受常规抗风湿药物治疗半年以上且应答欠佳。本研究方案经医院医学伦理委员会批准[批准号2020年审(466)号],患者家属签署知情同意书。

排除标准:入组前1个月使用免疫抑制类、激素类药物;合并其他严重风湿疾病;肝肾功能严重衰竭;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2020年3月至2022年3月收治的难治性中重度RA患者145例,采用分层随机法分为观察组(72例)和对照组(73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

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{X}\pm s$,年)	视觉模拟量表 评分($\bar{X}\pm s$,分)
观察组($n=72$)	38/34	63.54 $\pm$ 4.46	4.48 $\pm$ 0.62	7.38 $\pm$ 1.06
对照组($n=73$)	36/37	64.70 $\pm$ 4.57	4.39 $\pm$ 0.54	7.45 $\pm$ 1.12
χ^2/t 值	0.173	1.546	0.932	0.386
P 值	0.670	0.124	0.352	0.699

1.2 方法

两组患者均口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格为每片5mg),每日1次,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2.5mg),每周1次;均每次10mg。观察组患者加用托珠单抗注射液(Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd., 国药准字SJ20171025,规格为每支200mg/10mL)8mg/kg,静脉滴注,每月1次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标

1)体征相关指标。包括关节疼痛评分、关节肿胀评分及晨僵持续时间。其中,前两者由医师依据患者临床症状采用4级标准计分法评估,0分、1分、2分、3分分别为无症状、轻度、中度、重度。2)关节活动情况。采用DAS-28量表^[6]评估,评分越高表明活动能力越差;采用Fugl-Meyer运动功能评价量表(FMA)^[7]评估上肢及腕关节活动情况,满分为100分,评分越高表明活动能力越好。3)血清炎性指标。采集患者空腹静脉血,采

用酶联免疫吸附法检测血清类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平。4)关节损伤相关因子。采用免疫化学法检测患者关节液中基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)水平。5)安全性指标。观察两组患者治疗期间过敏、恶心呕吐、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者体征相关指标比较($\bar{X}\pm s$)

Tab.2 Comparison of physical signs - related indexes between the two groups ($\bar{X}\pm s$)

组别	关节疼痛评分(分)		关节肿胀评分(分)		晨僵持续时间(min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=72$)	4.43 $\pm$ 0.38	1.03 $\pm$ 0.20 [*]	3.48 $\pm$ 0.48	0.93 $\pm$ 0.28 [*]	20.81 $\pm$ 5.25	4.11 $\pm$ 1.87 [*]
对照组($n=73$)	4.54 $\pm$ 0.41	1.76 $\pm$ 0.27 [*]	3.45 $\pm$ 0.42	1.55 $\pm$ 0.34 [*]	22.30 $\pm$ 5.49	7.08 $\pm$ 1.92 [*]
t 值	0.639	18.517	0.401	11.933	1.669	9.436
P 值	0.523	<0.001	0.689	<0.001	0.097	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$ (for Tab.2 - 5).

表3 两组患者关节活动能力比较($\bar{X}\pm s$,分)

Tab.3 Comparison of joint activity ability between the two groups ($\bar{X}\pm s$, point)

组别	DAS-28量表评分		FMA评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=72$)	5.25 $\pm$ 0.58	2.03 $\pm$ 0.22 [*]	58.48 $\pm$ 7.49	78.93 $\pm$ 8.28 [*]
对照组($n=73$)	5.34 $\pm$ 0.61	2.56 $\pm$ 0.27 [*]	56.75 $\pm$ 7.42	73.55 $\pm$ 8.78 [*]
t 值	0.910	12.847	1.397	3.796
P 值	0.364	<0.001	0.164	<0.001

表4 两组患者血清炎性指标比较($\bar{X}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum inflammatory indexes between the two groups ($\bar{X}\pm s$)

组别	RF(IU/L)		CRP(mg/L)		ESR(mm/h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=72$)	134.55 $\pm$ 30.38	52.03 $\pm$ 12.20 [*]	35.48 $\pm$ 6.48	17.93 $\pm$ 4.28 [*]	25.81 $\pm$ 3.25	15.11 $\pm$ 2.87 [*]
对照组($n=73$)	136.54 $\pm$ 32.41	91.76 $\pm$ 16.27 [*]	36.75 $\pm$ 6.42	24.55 $\pm$ 5.34 [*]	26.30 $\pm$ 3.49	18.08 $\pm$ 2.92 [*]
t 值	0.381	16.650	1.185	8.242	0.874	6.176
P 值	0.703	<0.001	0.237	<0.001	0.383	<0.001

3 讨论

难治性中重度RA患者通常出现滑膜异常增生、炎性因子大量聚集等病理特征,从而形成血管翳,侵入软骨、肌腱、韧带等组织,破坏软骨关节面,造成关节畸形及活动能力受限。RA可见于任何年龄段,高发于30~

表5 两组患者关节损伤相关因子比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g} / \text{mL}$)

Tab. 5 Comparison of joint injury - related factors between the two groups ($\bar{X} \pm s, \mu\text{g} / \text{mL}$)

组别	MMP - 3		TIMP - 1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 72$)	34.35 $\pm$ 4.58	17.43 $\pm$ 3.20*	12.48 $\pm$ 2.48	25.63 $\pm$ 3.38*
对照组($n = 73$)	33.74 $\pm$ 4.51	21.46 $\pm$ 3.27*	12.75 $\pm$ 2.42	18.54 $\pm$ 3.34*
t 值	0.808	7.500	0.663	12.703
P 值	0.420	< 0.001	0.508	< 0.001

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	过敏	恶心呕吐	皮疹	合计
观察组($n = 72$)	3(4.17)	2(2.78)	3(4.17)	8(11.11)
对照组($n = 73$)	2(2.74)	1(1.37)	3(4.11)	6(8.22)
Fisher 检验 / χ^2 值				0.348
P 值	0.681	0.620	1.003	0.556

50岁人群,女性的发病率较高。患者常有晨僵现象,出现关节肿胀、压痛、不适等,影响正常生活,若不及时控制,可能导致残疾^[8-9]。RA病理机制与成纤维细胞、免疫细胞、软骨细胞等的异常活动导致的免疫紊乱及淋巴因子有关^[10]。临床多以药物(生物制剂、激素类等)缓解炎症反应^[11]。甲氨蝶呤可通过抑制RF的表达达到缓解软骨侵蚀、免疫抑制的作用,但会引发肝脏毒性及血小板减少等不良反应。托珠单抗能拮抗IL-6,阻断细胞信号传导,进而控制RA的进展^[12]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的关节疼痛评分、肿胀评分均显著低于对照组,晨僵持续时间显著短于对照组,血清RF,CRP,ESR水平和DAS-28量表评分均显著低于对照组,FMA评分显著高于对照组,提示联合用药能更有效地缓解患者的关节炎症症状,改善其关节活动能力。分析原因,甲氨蝶呤具有细胞毒作用,能直接抑制RF的合成与分泌,减少T淋巴细胞的增殖活动,抑制T淋巴细胞对软骨组织的侵蚀,从而发挥免疫抑制作用^[13];甲氨蝶呤可抑制二氢叶酸还原酶活性,能减少胸腺嘧啶的合成及中性粒细胞的活化,从而抑制炎症介质的释放,缓解炎症,降低软骨破坏^[14]。RA的发病由多种免疫细胞及淋巴因子共同参与导致,以IL-6表现较活跃,其主要介导急性炎症进一步发展为慢性炎症的过程,能刺激适应性淋巴细胞的趋化和成熟,破坏关节软骨组织,最终导致关节功能受损^[15]。托珠单抗是IL-6靶向生物抑制剂,能影响巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞的成熟分化过程,且可阻断IL-6经典式及跨越式信号传递,进而阻断IL-6炎症浸润过程。泼尼松属糖皮质激素,可有效抑制炎症反应,且在预防或抑制细胞免疫反应中有效^[16]。故托珠单抗联合

泼尼松、甲氨蝶呤能有效改善难治性中重度RA患者的炎症症状,促进关节功能恢复^[17]。

难治性中重度RA患者关节液中分布大量基质金属蛋白酶(MMP),其能降解关节软骨中多糖、胶原、蛋白质、纤维等生物大分子,从而促进血管翳形成,造成全身关节出现侵蚀性滑膜炎^[18]。MMP-3是MMP中的关键因子,能激活其他酶原。TIMP-1是MMP抑制剂,能与MMP结合形成大分子复合体,从而抑制MMP的作用^[19]。本研究中,观察组患者治疗后的关节液中MMP-3水平显著低于对照组,TIMP-1水平显著高于对照组,提示联合用药能进一步改善患者的关节损伤情况。分析原因,甲氨蝶呤能拮抗叶酸代谢过程,抑制炎症浸润过程,从而发挥抗炎、改善软骨侵蚀作用;托珠单抗作为IL-6受体单克隆抗体,能作用于多种全身炎症反应,减少炎症因子释放;泼尼松具有抗炎及抗过敏作用,可降低毛细血管壁和细胞膜的通透性,减少炎症渗出。三者联用可发挥协同作用,改善骨侵蚀情况^[20]。且加用托珠单抗不会明显增加不良反应。

综上所述,托珠单抗联合泼尼松、甲氨蝶呤能有效缓解难治性中重度RA患者的关节炎症症状,降低血清炎症指标水平,改善关节活动能力和关节损伤程度。

参考文献

[1] 戴冰冰,刘佳丽,李宁宁,等. 托法替布治疗难治性中重度类风湿关节炎的疗效及安全性[J]. 实用临床医药杂志, 2022,26(11):122-126.

[2] 罗 寰,张 霞,冯娅娆,等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗中重度类风湿关节炎效果及对 DAS28 评分、炎症指标水平的影响[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(4):5-8.

[3] 陈 红,王小超,陶丽菊,等. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗类风湿关节炎肺间质病变的临床疗效[J]. 世界中医药, 2023,15(4):586-589.

[4] 徐 辉,邓 玲,李学荣. 托珠单抗治疗活动性难治性类风湿关节炎的疗效及不良反应[J]. 中国医刊,2019,54(4):425-427.

[5] 史占军,吕厚山,许建中,等. 类风湿关节炎的诊断与治疗骨科专家共识[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(3):49-52.

[6] 冯玉才,邹 瑞,李 艳. IL-6、抗 CCP 抗体在类风湿性关节炎中的诊断价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2022, 19(2):199-202.

[7] 杨学军,李文平,崔凤甜,等. 电子针灸治疗对中风后肩手综合征的预防作用[J]. 中华中医药杂志,2022,37(7):4205-4208.

[8] 孙怡宁,冯秀媛,曾令霞,等. 类风湿关节炎全身骨量丢失及其相关危险因素的分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020,41(3):384-389.

[9] 余泽芸,武 平,罗 云,等. Cathepsin 在类风湿关节炎发生发展中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(11): 1395-1398.

[10] 王 言,吴 虹,邓 然,等. 关节滑膜炎性微环境对类风湿关节炎发生发展作用的研究进展[J]. 中国药理学通报,