

艾拉莫德联合改善病情的抗风湿药治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的疗效分析

施卫民, 刘棒, 王文琴

金华市人民医院 风湿免疫科, 浙江 金华 321000

【摘要】目的 探讨艾拉莫德与改善病情的抗风湿药(DMARDs)联合治疗类风湿关节炎(RA)合并骨质疏松(OP)患者的疗效,为临床合理用药提供参考。**方法** 前瞻性选取2017年6月1日至2020年6月1日期间金华市人民医院收治的RA合并OP患者,并按随机数字表法分为对照组和观察组。对照组采用甲氨蝶呤(10 mg/次,每周1次)与硫酸羟氯喹(200 mg/次,每日2次)联合治疗,观察组在对照组基础上加用艾拉莫德(25 mg/次,每日2次)。比较两组患者血清指标、骨密度、临床症状及不良反应发生情况。**结果** 本研究纳入124例,对照组和观察组各62例。治疗后,观察组患者红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)平均数值分别为 (20.45 ± 5.23) mm/h和 (38.74 ± 10.23) U/mL,与治疗前 $[(58.66 \pm 10.25)$ mm/h, (108.77 ± 22.54) U/mL]比较均明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组与对照组 $[(28.74 \pm 6.85)$ mm/h, (50.61 ± 14.37) U/mL]比较明显降低($P < 0.05$);治疗后,对照组骨密度水平较治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组与治疗前和对照组比较均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组骨源性碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原交联C-末端肽(CTX-I)、IL-1 β 及IL-6水平与治疗前比较均明显降低($P < 0.05$),且观察组与对照组比较均明显降低($P < 0.05$);治疗后,两组患者28处关节疾病活动性评分(DAS28)、晨僵时间与治疗前比较均明显降低($P < 0.05$),且观察组与对照组比较明显降低($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 艾拉莫德联合DMARDs应用于RA合并OP患者治疗效果显著,可有效改善患者临床症状,减轻炎症反应,维持骨代谢平衡,改善骨密度,同时具有较好的安全性。

【关键词】 艾拉莫德;改善病情的抗风湿药;类风湿关节炎;骨质疏松;疗效

【中图分类号】 R979.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0031-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.006

Analysis of effect of iguratimod combined with disease-modifying anti-rheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis

SHI Wei-min, LIU Bang, WANG Wen-qin

Department of Rheumatology and Immunology, Jinhua People's Hospital, Zhejiang Jinhua 321000, China

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of iguratimod combined with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoporosis (OP), so as to provide reference for clinical rational drug use of patients with RA complicated with OP. **Methods** RA combined with OP admitted to Jinhua People's Hospital from June 1, 2017 to June 1, 2020 were prospectively selected and divided into control group and observation group using random number table method. The control group received with methotrexate (10 mg/week) and hydroxychloroquine (200 mg/twice a day), while the observation group received add-on treatment with iguratimod (25 mg/twice a day) on the basis of control group. Serum indexes, bone density, clinical symptoms and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 124 patients were included, with 62 cases in each group. After treatment,

第一作者:施卫民,本科,副主任医师,研究方向:风湿免疫疾病的诊治。E-mail:swm9218@126.com

the average values of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and rheumatoid factor (RF) in the observation groups were (20.45 ± 5.23) mm/h and (38.74 ± 10.23) U/mL compared with the average values of (58.66 ± 10.25) mm/h and (108.77 ± 22.54) U/mL before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group [(28.74 ± 6.85) mm/h, (50.61 ± 14.37) U/mL; $P < 0.05$]. After treatment, the bone density level of the control group had no statistical difference compared with that before treatment ($P > 0.05$), but the bone density of the observation group was apparently higher than that before treatment and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone-derived alkaline phosphatase (BALP), type I collagen cross-linked C-terminal peptide (CTX-I), IL-1 β and IL-6 levels in both groups were apparently lower in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the disease activity score 28 (DAS28) and morning stiffness in both groups were significantly lower in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Iguratimod combined with DMARDs have a significant effect in the treatment of RA with OP, which can effectively improve the clinical symptoms, reduce inflammation, maintain bone metabolism balance, improve bone density, and at the same time have good safety.

【Key words】 iguratimod; disease-modifying antirheumatic drugs; rheumatoid arthritis; osteoporosis; efficacy

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见慢性系统性疾病,患者临床多表现为关节肿胀、疼痛及晨僵等,随着病情发展,继发骨质疏松(osteoporosis, OP),造成骨微结构变化,骨量减少,骨强度降低,致使脆性骨折发生率上升,严重影响患者身心健康及生活质量^[1-2]。临床针对RA合并OP的治疗以改善症状、减轻关节损伤及提高生活质量为主。近年来临床以改善病情的抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)甲氨蝶呤作为基础药物,联合硫酸羟氯喹或来氟米特等药物治疗RA合并OP^[3]。但临床实践结果显示,部分患者使用后疗效不佳或出现不良反应,对患者预后造成不良影响^[4-5]。因此,临床需进一步优化RA合并OP的治疗方案。艾拉莫德是一种新型小分子药物,具有较好的免疫抑制和抗炎作用,目前广泛应用于骨科疾病等治疗,但有关艾拉莫德与甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹联合应用于RA合并OP治疗的效果研究较少,仍有待进一步分析。本研究通过探讨艾拉莫德与DMARDs联合治疗RA合并OP患者的疗效,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

前瞻性选取2017年6月1日至2020年6月1日金华市人民医院收治的RA合并OP患者。

纳入标准:①符合《类风湿关节炎诊治指南》^[6]中

RA诊断标准,且符合《骨质疏松骨折诊疗指南》^[7]中OP诊断标准;②经实验室和MRI等影像学检查确诊为RA合并OP;③临床表现关节压痛数至少5个、关节肿胀数至少3个,晨僵时间大于30 min;④红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)大于28 mm/h,骨密度测试较正常人峰值下降至少2个标准差;⑤首次接受本研究治疗方案者;⑥临床资料完整者。排除标准:①近6个月内接受过激素类药物或DMARDs治疗者;②伴有糖尿病、甲状腺和甲状旁腺等内分泌系统疾病者;③伴有胃出血和胃溃疡等严重胃肠道疾病者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤合并肝肾功能严重受损者;⑥伴有心脑血管疾病者;⑦经病史和临床症状等综合确诊为原发性OP;⑧病理性骨折者;⑨认知功能障碍者;⑩对本研究药物不耐受者;⑪中途退出本研究或失访者。本研究经该院医学伦理委员会批准(审批号:IBR-2017011-R),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 按随机数字表法将纳入病例分为对照组和观察组。

1.2.2 研究方法 两组均给予常规治疗,口服维生素D₂ 1片/次,每日1次,口服叶酸5 mg/次,每日1次,口服塞来普布胶囊0.2 g/次,每日2次。对照组口服甲氨蝶呤(生产厂家:上海上药信谊药厂有限公司;批准文号:国药准字H31020644;规格:2.5 mg/片)10 mg/次,每周1次;硫酸羟氯喹(生产厂家:Sanofi-

aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI;批准文号:国药准字H20160307;规格:200 mg/片)200 mg/次,每日2次。连续治疗2周后患者若无不良反应,甲氨蝶呤加量至12.5 mg/次。观察组在对照组基础上,加用艾拉莫德(生产厂家:海南先声药业有限公司;批准文号:国药准字H20110084;规格:25mg/片)25 mg/次,每日2次。两组均连续治疗24周。

1.2.3 观察指标 ①类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和ESR:于治疗前和治疗后24周,收集两组空腹状态下静脉血5 mL,离心后取上清液待测,采用日立7080型免疫浊度分析仪检测两组患者RF水平,并采用意大利DIESSE Ves-matic cube 30型全自动动态血沉仪检测两组患者ESR水平;②骨密度(T值):采用GE骨密度仪Achille检测两组患者腰椎L₂₋₄椎体及股骨颈部位的骨密度;③血清因子:采用酶联免疫吸附法检测两组患者骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP;试剂盒货号HL20186)、I型胶原交联C-末端肽(type I collagen cross-linked C-terminal peptide I, CTX-I;试剂盒货号HL10655)、IL-1 β (试剂盒货号HL20024)及IL-6(试剂盒货号HL20064)水平,试剂盒均来自上海哈灵生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒要求进行;④临床症状:于治疗前和治疗后24周,观察两组患者晨僵时间,并采用28处关节疾病活动性评分(disease activity score 28, DAS28)^[8]评估患者临床症状,主要包括关节肿胀数和关节压痛数,评分越高,则提示患者关节肿胀、压痛症状越严重,疾病活动性越强;⑤不良反应:观察记录两组患者不良反应发生情况。

1.2.4 统计分析 使用SPSS 20.0进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验进行比较;计量资料采用均数 \pm 标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入124例,各组62例,其中,男性33例,女性91例。观察组平均年龄为(48.56 \pm 10.34)岁,对照组平均年龄为(49.86 \pm 12.35)岁;观察组平均病程为(6.12 \pm 1.85)年,对照组平均病程为(6.40 \pm 1.71)年。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。

2.2 两组患者治疗前后红细胞沉降率和类风湿因子水平比较

治疗前,两组患者ESR和RF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者ESR和RF水平与治疗前比较均明显降低($P<0.05$),且观察组与对照组比较均明显降低($P<0.05$),见表1。

2.3 两组患者治疗前后骨密度水平比较

治疗前,两组患者腰椎L₂₋₄和股骨颈骨密度水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组骨密度水平较治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),观察组骨密度水平较治疗前和对照组比较均明显升高($P<0.05$),见表2。

2.4 两组患者治疗前后血清因子水平比较

治疗前,两组患者BALP、CTX-I、IL-1 β 及IL-6水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者BALP、CTX-I、IL-1 β 及L-6水平与治疗前比较均明显降低($P<0.05$),且观察组与对照组比较均明显降低($P<0.05$),见表3。

2.5 两组患者治疗前后临床症状比较

治疗前,两组DAS28评分和晨僵时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者DAS28评分和晨僵时间与治疗前比较均明显降低($P<0.05$),

表1 两组患者治疗前后红细胞沉降率和类风湿因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	红细胞沉降率(mm/h)		类风湿因子(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	58.66 \pm 10.25	20.45 \pm 5.23 [*]	108.77 \pm 22.54	38.74 \pm 10.23 [*]
对照组	62	56.90 \pm 12.53	28.74 \pm 6.85 [*]	112.85 \pm 24.30	50.61 \pm 14.37 [*]
t 值		0.837	-7.574	-0.969	-5.299
P 值		0.404	0.000	0.334	0.000

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后骨密度水平比较(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腰椎L ₂₋₄		股骨颈	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	0.70±0.12	0.81±0.10 [*]	0.62±0.12	0.78±0.12 [*]
对照组	62	0.71±0.11	0.72±0.13	0.64±0.14	0.66±0.11
t值		-0.484	4.321	-0.854	5.804
P值		0.629	0.000	0.395	0.000

注:与同组治疗前比较,*P<0.05

表3 两组患者血清不同指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BALP(U/L)		CTX-I(μg/L)		IL-1β(μg/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	30.85±5.26	21.77±4.85 [*]	0.67±0.18	0.46±0.14 [*]	0.80±0.23	0.34±0.10 [*]	0.15±0.25	0.76±0.18 [*]
对照组	62	31.72±6.24	25.34±5.70 [*]	0.70±0.22	0.55±0.16 [*]	0.77±0.25	0.48±0.13 [*]	0.14±0.22	0.10±0.21 [*]
t值		-0.839	-3.756	-0.831	-3.333	0.695	-6.721	0.905	-8.225
P值		0.403	0.000	0.408	0.001	0.488	0.000	0.367	0.000

注: BALP表示骨源性碱性磷酸酶; CTX-I表示I型胶原交联C-末端肽; 与同组治疗前比较,*P<0.05

且观察组与对照组比较均明显降低(P<0.05), 见表4。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

观察组不良反应发生率为14.52%(9/62), 其中恶心呕吐4例、腹泻3例、肝功能轻度损伤1例、白细胞下降1例; 对照组不良反应发生率为9.68%(6/62), 其中恶心呕吐3例、腹泻2例、肝功能轻度损伤1例。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.683, P=0.409$)。

3 讨论

RA早期可表现为关节周围骨量下降, 随着病情恶化, 可进展为OP^[9]。临床针对RA合并OP的治疗以改善临床症状、减轻关节损伤及提高生活质量为主。甲氨蝶呤和硫酸羟氯喹是一种DMARDs, 其中甲氨蝶呤是临床治疗RA的一线药物, 具有安全性高、耐

受性强的特点; 硫酸羟氯喹临床广泛应用于自身免疫性疾病治疗。另外, 艾拉莫德是2011年国家食品药品监督管理局批准用于治疗RA的药物, 具有免疫调节和抗炎的作用^[10]。本研究采用艾拉莫德联合甲氨蝶呤及硫酸羟氯喹治疗RA合并OP患者, 获得了较好疗效。

研究表明, RA合并OP的发生机制与免疫系统紊乱及炎症反应有着密切联系^[11]。ESR正常情况下沉缓慢, 在炎症或组织损伤时下沉速度加快; RF是一种以变性IgG为靶抗原的自身免疫性抗体, 广泛存在于关节液及血清中, 其与IgG形成的免疫复合物激活补体系统可诱发炎症反应; IL-1β是一种促炎因子, 可介导滑膜炎症反应并诱导炎症介质产生; IL-6是一种多效应细胞因子, 主要由成骨细胞、抗原递呈细胞分泌, 可参与炎症反应和组织损伤等进程^[12-13]。本研究对照组采用甲氨蝶呤与硫酸羟氯喹联合治疗, 观察组在

表4 两组患者治疗前后临床症状比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DAS28评分(分)		晨僵时间(min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	5.68±0.85	2.34±0.44 [*]	40.25±7.38	18.45±4.42 [*]
对照组	62	5.75±0.92	3.26±0.62 [*]	38.76±6.95	25.74±6.13 [*]
t值		-0.440	-9.528	1.157	-7.595
P值		0.661	0.000	0.249	0.000

注: DAS28表示28处关节2疾病活动性评分; 与同组治疗前比较,*P<0.05

对照组基础上加用艾拉莫德,结果显示,治疗后两组ESR、RF、IL-1 β 、IL-6水平、DAS28评分及晨僵时间较治疗前均明显降低,且观察组与对照组相比均明显降低,说明艾拉莫德联合甲氨蝶呤及硫酸羟氯喹应用于RA合并OP治疗可有效改善患者临床症状,控制病情活动性,减轻炎症反应。甲氨蝶呤可竞争性结合二氢叶酸还原酶,抑制DNA合成和T淋巴细胞增殖,减少其在滑膜内浸润,达到免疫抑制、抗炎效用;赵金英等^[14]研究表明,甲氨蝶呤联合硫酸羟氯喹可特异性抑制溶酶体释放,抑制白细胞的趋化作用及吞噬细胞的吞噬作用,从而发挥有效的抗炎作用。艾拉莫德属于新型抗风湿药物,可间接作用于B淋巴细胞和T淋巴细胞,减轻病变组织损伤,改善关节肿胀、疼痛等临床症状;同时可通过抑制环氧合酶-2,减少炎症组织中前列腺素及缓激肽的合成,同时可抑制单核细胞分泌炎症因子,发挥抗炎作用。

骨破坏是RA合并OP患者病情进展中导致机体肢体功能障碍、影响预后的重要因素,其发生主要与免疫功能紊乱等因素有关,导致机体成骨细胞的骨形成与破骨细胞的骨吸收间失衡^[15]。同时,RA合并OP患者体内软骨和骨降解持续反复,若随着成骨细胞的骨形成与破骨细胞的骨吸收失衡,会对机体骨密度造成不良影响。BALP和CTX-I是临床用于评估骨代谢的重要指标,其中BALP可反映成骨细胞活动性,其水平过高提示骨形成进程加快;CTX-I可反映机体骨吸收进程,其水平上升表明骨吸收进程加快。在本研究中,对照组治疗后骨密度水平较治疗前比较差异无统计学意义,且观察组骨密度水平较治疗前、对照组比较明显升高;两组患者BALP和CTX-I水平较治疗前明显降低,且观察组与对照组相比明显降低,说明艾拉莫德与甲氨蝶呤及硫酸羟氯喹联合治疗可有效维持RA合并OP患者机体骨代谢平衡,改善骨密度。艾拉莫德可促进成骨细胞特异性转录因子OSX表达,促进成骨细胞形成,进而加快机体骨形成进程。同时,艾拉莫德、甲氨蝶呤及硫酸羟氯喹三者联合用药可有效减轻关节炎症,发挥骨组织保护作用,有助于机体骨代谢平衡恢复,改善骨密度。胡桂华等^[16]研究显示,艾拉莫德对改善难治性RA患者骨密度及骨代谢有着积极作用,与本研究结果一致。此外,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明艾拉莫

德联合甲氨蝶呤硫酸羟氯喹应用于RA合并OP治疗具有一定安全性。

综上所述,艾拉莫德联合DMARDs应用于RA合并OP治疗效果显著,可有效改善患者临床症状,减轻炎症反应,维持骨代谢平衡,改善骨密度,同时具有较好的安全性。

【参考文献】

- [1] Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, et al. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3361.
- [2] 王钰莹, 高辉, 段京莉. 类风湿关节炎免疫治疗药物的作用机制和应用进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(8): 13-17.
- [3] 聂婷婷, 赵向聪, 李军霞, 等. 甲氨蝶呤或来氟米特联合环磷酰胺治疗类风湿关节炎的临床研究及对外周血白细胞介素-6核因子 κ B受体活化因子配体表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 1873-1877.
- [4] 唐晓颇, 姜泉, 刘英, 等. 骨龙胶囊联合抗风湿药治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(8): 895-902.
- [5] Esmaeili F, Salehi M, Askari G, et al. Efficacy of synbiotic supplementation in improving rheumatoid arthritis[J]. Res Pharm Sci, 2020, 15(3): 263-272.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊治指南[J]. 现代实用医学, 2004, 16(3): 184-188.
- [7] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8(5): 287-291.
- [8] 侯雷, 元晓龙, 马武开, 等. 类风湿关节炎患者外周血中Th17细胞及IL-17与DAS28的相关性分析[J]. 贵州医药, 2019, 43(11): 1700-1703.
- [9] Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide[J]. Drugs Aging, 2019, 36(12): 1061-1072.
- [10] 戴璐, 宋欣丽, 邱肖明, 等. 艾拉莫德联合来氟米特治疗中、重度老年活动性类风湿性关节炎的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 73-77.
- [11] 叶子, 王芬. 类风湿关节炎合并骨质疏松症患者外周血T淋巴细胞亚群、炎症因子水平与骨代谢指标的相关性分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(9): 927-929.
- [12] Wan L, Liu J, Huang C, et al. Synovial and pulmonary dysfunctions are induced by crosstalk of smad and erk pathways in an arthritis model[J]. Cell Mol Biol, 2020, 66(2): 15-22.
- [13] 熊江彪, 余淑娇, 陈景, 等. 艾拉莫德治疗强直性脊柱炎有效性和安全性的meta分析[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(1): 53-58.
- [14] 赵金英, 吴小芬, 杜军, 等. 硫酸羟氯喹治疗老年类风湿关节炎的疗效及对患者炎症、自身抗体的影响[J]. 海军医学杂志, 2020, 41(6): 699-703.
- [15] 王健雄, 徐胜前. 类风湿关节炎与骨质疏松[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5): 323-327.
- [16] 胡桂华, 徐青芳, 郑强平, 等. 艾拉莫德对难治性类风湿关节炎患者骨密度和血清B-ALP、CTX-I的机制分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3097-3100, 3130.

收稿日期: 2022-05-18

本文编辑: 任洁