

托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床效果

谢建凤

(自贡市第四人民医院 自贡市急救中心 四川 自贡 643000)

【摘要】目的: 探究托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的临床效果。方法: 筛选RA患者74例, 时间范围2022年1月至2023年2月, 随机将其分为对照组(甲氨蝶呤治疗)和观察组(甲氨蝶呤+托法替布治疗), 各37例, 对比两组临床疗效。结果: 观察组治疗有效率高于对照组, 治疗后观察组RF、ESR、CRP、IL-6水平均低于对照组, 观察组ASI、API评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。结论: 予以RA患者托法替布、甲氨蝶呤联合治疗效果显著。

【关键词】类风湿关节炎; 甲氨蝶呤; 托法替布; 临床疗效

类风湿关节炎(RA)呈高发态势, 具有慢性、全身性特征, 属于自身免疫性疾病, 患者主要症状为关节疼痛、肿胀、僵硬, 随着病情进展, 患者关节骨质破坏严重, 会出现不同程度关节功能障碍, 部分患者还会出现关节外病变, 可能累及肺、心脏、血液、神经等脏器系统^[1]。RA无法根治, 但经过规范治疗, 可降低疾病活动度, 减缓软骨、关节滑膜及骨质病变, 避免机体组织脏器受累。甲氨蝶呤属于RA一线药物, 可起到调节免疫功能、缓解关节炎症反应的作用, 但单一用药作用有限, 临床主张采取联合用药。托法替布适用于RA治疗, 属于激酶抑制剂, 通过阻断炎性细胞信号传导、降低Janus激酶(JAK)活性等作用机制, 可抑制炎症反应, 切实提高RA治疗效果^[2]。现对二者的联合应用展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选RA患者74例(2022年1月至2023年2月), 随机将其分为对照组和观察组, 各37例, 两组年龄为(52.60±7.23)岁、(52.91±7.40)岁, 男女比例为10:27、9:28, 体质量指数为(22.98±2.41)kg/m²、(22.85±2.33)kg/m², RA病程为(3.25±1.02)年、(3.41±1.06)年, 组间资料均衡可比($P > 0.05$)。

纳入标准: (1)符合RA诊断; (2)处于病情活动期; (3)入组前未应用抗风湿药物; (4)遵循知情同意原则。

排除标准: (1)原发性造血系统疾病; (2)重要脏器功能损害; (3)出现严重并发症, 如严重贫血、肺间质病变、类风湿性心脏病等; (4)对托法替布、甲氨蝶呤过敏; (5)存在精神心理疾病; (6)合并急慢性感染。

1.2 方法

对照组: 应用甲氨蝶呤片(国药准字: H22022674, 规格: 2.5mg, 通化茂祥制药)治疗, 口服, 1

周/次, 10mg/次, 连续治疗3个月。

观察组: 在对照组基础上, 联用枸橼酸托法替布片(国药准字: H20193281, 规格: 5mg, 正大天晴药业)治疗, 口服, 2次/d, 5mg/次, 连续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)于治疗3个月后, 依据患者症状表现及疾病活动性评分(DAS28)实施疗效评定, 分为显效(DAS28减少>80%, 关节疼痛、肿胀等症状基本消失)、有效(DAS28减少>60%, 临床症状明显改善)、无效(未达到上述标准), 对比总有效率(剔除无效例数)^[3];

(2)确定时间点治疗前、治疗3个月后, 评价患者RA症状, 工具选用ASI(关节肿胀指数)、API(关节疼痛指数), 均利用0~2分评价, 得分越高肿胀/疼痛程度越重, 各个关节评分相加, 即总分;

(3)时间点同上, 测定患者RF(类风湿因子)、ESR(血沉)、CRP(C反应蛋白)、IL-6(白介素-6)水平;

(4)统计两组腹泻、头痛、恶心呕吐、白细胞减少等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

SPSS26.0分析处理数据, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

观察组治疗有效率高于对照组($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组治疗效果对比[n(%), n=37]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	19(51.35)	17(45.95)	1(2.70)	36(97.30)
对照组	15(40.54)	14(37.84)	8(21.62)	29(78.38)
χ^2	-	-	-	6.1983
P	-	-	-	0.0128

2.2 症状评分

表 2 两组治疗前后 ASI、API 评分对比 ($\bar{x} \pm s$, n = 37, 分)

组别	ASI		API	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	12.8 ± 1.04	2.60 ± 0.52	11.92 ± 1.25	5.23 ± 0.95
对照组	12.97 ± 1.08	6.11 ± 0.98	12.04 ± 1.33	9.06 ± 1.18
t	0.3266	19.2987	0.4024	15.4582
P	0.7449	0.0000	0.6886	0.0000

 表 3 两组治疗前后炎症因子指标对比 ($\bar{x} \pm s$, n = 37)

组别	RF (U/mL)		ESR (mm/h)		CRP (mg/L)		IL-6 (pg/mL)	
	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	302.11 ± 60.25	220.43 ± 21.69	48.06 ± 6.32	20.41 ± 4.80	57.12 ± 7.69	26.05 ± 3.31	104.95 ± 20.65	42.33 ± 8.52
对照组	301.47 ± 60.08	271.52 ± 22.39	47.55 ± 6.29	29.65 ± 5.04	56.85 ± 7.62	32.49 ± 4.75	106.23 ± 21.04	65.97 ± 9.34
t	0.0458	9.9691	0.3479	8.0754	0.1517	6.7662	0.2641	10.9461
P	0.9636	0.0000	0.7289	0.0000	0.8798	0.0000	0.7925	0.0000

治疗后观察组 ASI、API 评分均低于对照组 (P < 0.05), 见表 2。

2.3 炎症因子指标

治疗后观察组 RF、ESR、CRP、IL-6 水平均低于对照组 (P < 0.05), 治疗前两组上述指标差异较小 (P > 0.05), 见表 3。

2.4 不良反应

两组不良反应发生率无明显差异 (P > 0.05), 见表 4。

表 4 两组不良反应发生率对比 [n (%), n = 37]

组别	腹泻	头痛	恶心呕吐	白细胞减少	总发生率
观察组	1 (2.70)	1 (2.70)	1 (2.70)	0 (0.00)	3 (8.11)
对照组	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.70)	1 (2.70)	2 (5.41)
X ²	-	-	-	-	0.2145
P	-	-	-	-	0.6433

3 讨论

目前, RA 病因尚不明确, 其病理表现为关节滑膜血管翳形成、炎症细胞浸润, 其病因与自身免疫、遗传、感染等因素有关。多种因素相互作用, 患者机体免疫反应异常活跃, 大量致炎因子生成, 对正常组织关节发起攻击, 引发持续性关节损伤, 软骨细胞、关节骨质受到破坏, 滑膜、软骨、韧带出现炎症反应, 可引发关节疼痛、肿胀、畸形等临床症状, 导致关节功能减退, 甚至引发关节外脏器系统损害^[4]。有研究指出,

RA 发生有巨噬细胞、B 细胞、T 细胞等多种细胞介导的, IL-6、肿瘤坏死因子-α 等发挥了重要作用。在 RA 临床治疗中, 应树立延缓病情进展、减轻关节炎症反应、减轻疼痛程度、维持关节机能的治疗原则, 合理选用治疗药物。甲氨蝶呤为 RA 一线用药, 适用于初治、复治 RA 患者, 通过抑制 DNA 合成和细胞复制, 能够减轻炎症反应, 修复正常组织损伤, 缓解 RA 症状, 减轻患者疼痛感受。但 RA 病因复杂, 单一用药疗效有限。近年来, 靶向分子生物制剂临床应用逐渐增多, JAK 激酶可调节介导、分化细胞增殖的靶基因表达, 与 RA 发生发展密切相关, 通过阻断 JAK 信号通路, 可减轻 RA 炎症反应, 获得理想疗效^[5]。托法替布在 RA 治疗中, 具有较好的疗效和安全性, 其属于小分子 JAK 拮抗剂, 可发挥抑制机体炎症反应、拮抗血管新生作用, 有效保护软骨组织, 以此缓解关节症状。本研究中, 观察组治疗有效率高于对照组, 治疗后观察组 RF、ESR、CRP、IL-6 水平均低于对照组, 治疗后观察组 ASI、API 评分均低于对照组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

分析原因如下: RF 属于特异性标志物, 是风湿免疫病常用检测指标, 可用于 RA 疗效评价及预后评估; ESR 表示红细胞沉降速度, 感染炎症性疾病、风湿免疫性疾病, 可导致 ESR 水平升高; CRP、IL-6 属于炎症因子指标, 其水平与炎症反应成正比, 适用于 RA 病情监测^[6]。甲氨蝶呤主要作用机制为降低甲酰基转移酶、二氢叶酸还原酶活性, 以此阻碍 DNA 合成, 发挥

免疫抑制作用，降低异常T淋巴细胞水平，能够减轻RA患者机体炎症反应，改善关节疼痛、肿胀症状。同时，甲氨蝶呤可抑制嘧啶核苷酸、嘌呤生成，降低促炎因子分泌，减轻软骨、骨质破坏，利于改善RA预后。托法替布通过抑制JAK活化、磷酸化，可靶向降低转录激活因子活性，阻碍炎症信号传导，减少免疫细胞因子及促炎症细胞因子释放，减轻炎性细胞对关节的损害，其疗效优于传统抗风湿药物^[7]。两种药物联合应用，可减轻了级联反应程度，减轻关节炎症反应，大量炎症介质受到抑制，可切实提升RA整体疗效，下调炎症因子表达，促进关节功能恢复，切实减轻患者关节疼痛、肿胀症状^[8]。本研究中，两组不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。对用药安全性展开分析，甲氨蝶呤耐受性较好，但可能出现腹痛、腹泻、恶心呕吐、血小板减少、白细胞减少、肝功能损害等不良反应；^[9]托法替布常见不良反应有头痛、腹泻、高血压、上呼吸道感染等，总体发生率较低。此外，考虑RA患者用药周期长，联合应用托法替布，具有一定经济优势，相较于其他生物制剂，托法替布价格较低^[10]。

综上所述，在临床RA患者治疗中，联合应用托法替布、甲氨蝶呤安全性高，可更好地减轻炎症反应，改善患者关节疼痛、肿胀症状，提升RA整体治疗效果，从而使患者获益。

参考文献：

[1] 周春仁,周洋来,李颖等.托法替布或艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿性关节炎的疗效研究[J].药品评价,2023,20(03):338-341.

[2] 王银娥.枸橼酸托法替布联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎的效果[J].中国老年学杂志,2023,43(06):1366-1368.

[3] 郑江霞,张细凤,刘圣徽等.甲氨蝶呤联合托法替布治疗难治性类风湿关节炎的效果及对anti-CCP、IL-6的影响[J].中国医学创新,2022,19(14):48-52.

[4] 赵相卓,李连菊,王颖等.托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果及对血清14-3-3 η 蛋白、RF的影响[J].中外医学研究,2022,20(11):47-50.

[5] 田继男.托法替布+甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎患者的临床效果及安全性研究[J].当代医学,2022,28(07):161-163.

[6] 方立.托法替布联合糖皮质激素治疗老年类风湿关节炎的疗效分析[J].现代实用医学,2021,33(12):1599-1601.

[7] 庄铭城,王小燕,林泽伟.托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床效果及对血清选择素表达的影响研究[J].中国医学创新,2021,18(18):23-27.

[8] 黄林燕,朱万寿,刘小莲等.托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效和免疫功能分析[J].中外医疗,2021,40(17):60-62.

[9] 赵妍,赵晶晶,刘爱芬等.基于网络药理学探讨托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的作用机制[J].天津医科大学学报,2022,28(03):272-277.

[10] 刘禹全,吕新亮.甲氨蝶呤联合枸橼酸托法替布片治疗4种中医证型类风湿关节炎临床疗效比较[J].风湿病与关节炎,2021,10(10):9-12.