DOI:10.16016/j.1000-5404.202003380

甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的量效关系研究

贺龙全,石 颖,邹庆华,万 萍,钟 兵,方勇飞 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院中医与风湿免疫科

[摘要] **目的** 研究甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)剂量与多聚谷氨酸化 MTX(MTX-PGs)浓度、疗效的关系,探索 MTX 治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的最佳初始有效剂量。**方法** 回顾性分析本院 2014 年 11 月至 2019 年 6 月服用 MTX 治疗的 RA 患者 165 例,依据每周 MTX 口服剂量分为 10 mg 组、12.5 mg 组、15 mg 组,计算治疗前和治疗 8 周后的 28 个关节疾病活动评分(DAS28),并根据欧洲抗风湿联盟(EULAR)疗效判定标准分为总有效(显效、有效)、无效;采用高效液相色谱质谱串联法检测 MTX-PGs 浓度,分析 MTX 剂量与疗效、治疗后 DAS28、MTX-PGs 浓度间的关系。**结果** ① MTX 剂量与疗效关系:10 mg、12.5 mg、15 mg 各组的总有效率分别为 37.31%、57.58%、56.25%,10 mg 组总有效率低于 12.5 mg 组总有效率,差异具有统计学意义($P<0.05$);② MTX 剂量与治疗后 DAS28 关系:10 mg、12.5 mg、15 mg 各组治疗后 DAS28 分别为:3.92(2.13,5.15)、2.80(1.81,4.22)、2.96(2.26,3.67),10 mg 组治疗后 DAS28 显著高于 12.5 mg 组治疗后 DAS28,差异具有统计学意义($P<0.05$);③ MTX 剂量与 MTX-PGs 浓度关系,10 mg、12.5 mg、15 mg 各组 MTX-PGs 浓度分别为:92.0(88.0,96.0)ng/mL、112.0(103.0,115.0)ng/mL、127.5(102.0, 153.8)ng/mL,三剂量组 MTX-PGs 浓度差异具有统计学意义($P<0.05$);随着 MTX 剂量增加,MTX-PGs 浓度也增高;10 mg 组 MTX-PGs 浓度低于治疗有效时 MTX-PGs 浓度,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MTX 12.5 mg/周可作为 RA 患者治疗的最佳初始有效剂量。

[关键词] 类风湿关节炎;甲氨蝶呤;多聚谷氨酸化甲氨蝶呤
[中图法分类号] R593.22;R969.4;R979.12 [文献标志码] A

Relationship between methotrexate dose and clinical efficacy for treatment of rheumatoid arthritis

HE Longquan, SHI Ying, ZOU Qinghua, WAN Ping, ZHONG Bing, FANG Yongfei Department of Traditional Chinese Medicine and Rheumatology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To study the relation of methotrexate (MTX) dose with blood concentration of MTX polyglutamates (MTX-PGs) and clinical efficacy and explore the optimal initial dose of MTX for treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** We conducted a retrospective analysis of 165 RA patients receiving treatment in our hospital with MTX at the weekly oral dose of 10($n=67$), 12.5($n=66$) or 15 mg ($n=32$). The 28 joint disease activity scores (DAS28) were calculated before and after 8 weeks of MTX treatment. According to the European Union Anti-rheumatic Union (EULAR) criteria for efficacy evaluation, the clinical efficacy of the treatment was categorized into favorable responses (including significant and moderate responses) and nonresponse. High-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (HPLC/MS/MS) assay was used to determine the blood concentration of MTX-PGs of the patients, and relations of MTX dose with the clinical efficacy, DAS28 after treatment and blood MTX-PGs concentration was analyzed. **Results** The patients taking MTX at the weekly dose of 10, 12.5 and 15 mg showed total

[基金项目] 重庆市卫生技术推广基金(2017jstg36)
[通信作者] 方勇飞, E-mail: fyfalan@163.com

response rates of 37.31%, 57.58%, and 56.25%, respectively, which was significantly lower in 10 mg group than in 12.5 mg group ($P<0.05$). The median DAS28 after treatment was 3.92 (2.13-5.15), 2.80 (1.81-4.22), and 2.96 (2.26-3.67) in the 10, 12.5, and 15 mg groups, respectively, significantly higher in the 10 mg group than in 12.5 mg group ($P<0.05$). The median blood concentrations of MTX-PGs in the 10, 12.5, and 15 mg groups were 92.0 (88.0-96.0), 112.0 (103.0-115.0), and 127.5 ng/mL (102.0-153.8 ng/mL), respectively, showing significant differences among the 3 dose groups ($P<0.05$). An increased MTX dose was associated with a higher MTX-PGs concentration in these patients. In 10 mg group, the mean blood concentration of MTX-PGs was 92.5±7.0 ng/mL, significantly lower than the documented concentration (92.5±7.0 ng/mL) required to produce a clinical response ($P<0.05$). **Conclusion** MTX at the weekly oral dose of 12.5 mg can be the optimal initial dose for treatment of local RA patients in Chongqing.

[**Key words**] rheumatoid arthritis; methotrexate; polyglutamate methotrexates

Supported by the Health Technology Promotion Fund of Chongqing (2017jstg36). Corresponding author: FANG Yongfei, E-mail: fyfalan@163.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是慢性、对称性、侵蚀性多关节炎,属于常见的自身免疫性疾病,滑膜炎和血管翳是其主要的病理表现。世界总人口患病率约0.5%[1],我国发病率约0.42%[2]。目前RA治疗首选传统合成改善疾病病情抗风湿药(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs),而甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是csDMARDs中一线药、锚定药,《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》也首先推荐MTX单用治疗RA[1-3],即便在开发了许多生物制剂以后,MTX仍然是改善RA病情的主要药物[4]。

SMOLEN等[1]认为RA患者MTX早期应用的最佳剂量为25 mg/周,有学者统计发现国内不足40%的RA患者服用MTX>10 mg/周,发现小剂量MTX(5~15 mg/周)具有良好的耐受性[5]。MTX在机体内产生持久抗风湿作用的主要生物活性形式为多聚谷氨酸化甲氨蝶呤(methotrexate polyglutamates, MTX-PGs)[6],本课题组前期研究得到治疗RA的有效MTX-PGs浓度为(105.89±24.23)ng/mL[7]。通过MTX-PGs浓度调整MTX剂量达到最佳临床治疗效果是一种很好的策略,但MTX-PGs浓度测定耗费大、检测周期长,临床难以推广。为了更好地指导临床使用MTX,尽快达到RA缓解的目的,本研究拟通过探讨MTX剂量、MTX-PGs浓度与临床疗效、不良反应间的关系,寻找MTX治疗RA的最佳初始有效剂量。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析陆军军医大学第一附属医院中医与风湿免疫科2014年11月至2019年6月就诊的RA患者165例。根据患者每周口服MTX剂量分为3组,其中10 mg组67例、12.5 mg组66例、15 mg组32例。纳入标准:①符合1987年美国风湿病学会(American College of Rheumatology,ACR)RA分类标准[8]或(和)2010年ACR/EULAR RA分类标准[9];②年龄16~78岁;③主要用药为MTX(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,2.5 mg×16片,用量为10~15 mg/周)及美洛昔康(勃林格殷格翰,国药准字H20090787,7.5 mg×7片,用量为7.5~15 mg/d),其他为常规合并用药。排除标准:①存在充血性心力衰竭、间质性肺病、骨髓抑制、消化道溃疡、肝肾功能不全、智力障碍等疾病;②不能耐受MTX;③其他会影响RA疾病活动度评价的慢性病。本研究治疗方案患者已知情同意,且本研究已经本院医学伦理委员会批准(KY2019102)。

1.2 研究方法

收集基线人口学资料、治疗前和治疗后(MTX稳定剂量时间8周[10]时)的其他资料,其他资料包括临床疗效及其关联指标[基于红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)的28个关节疾病活动指数评分(disease activity score with 28 joint using erythrocyte sedimentation rate,DAS28-ESR)、ESR、C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、肿胀关节数(swollen joint count, SJC)、压痛关节数(tender joint count,TJC)、患者整体健康视觉模拟评分(visual analogue score,VAS)]、安全性指标[具体不良反应、血液生化指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、γ谷氨酰转移酶、红细胞数、白细胞数、血小板数)]、MTX剂量、MTX-PGs浓度。本研究描述的DAS28特指DAS28-ESR。MTX-PGs浓度采集时间在稳定剂量MTX服用第8周后的第6天(稳定剂量的谷浓度)。

1.3 疾病活动度及疗效判定方法

依据DAS28评分判定疾病活动度,DAS28<2.6为缓解;2.6≤DAS28≤3.2为低疾病活动度;3.2<DAS28

≤5.1 为中疾病活动度;DAS28>5.1 为高疾病活动度[11-12]。规律服用稳定剂量 MTX 第 8 周依据 EULAR 疗效判定标准[13]判定疗效,分为显效、有效、无效。本研究将显效、有效归为总有效。

DAS28-ESR=0.56×$\sqrt{\text{压痛关节计数}}$+0.28×$\sqrt{\text{肿胀关节计数}}$+0.70×ln(ESR)+0.014×VAS(0~100 mm)

1.4 MTX-PGs 浓度检测方法

采用高效液相色谱质谱串联检测法检测 MTX-PGs 浓度。实验步骤:①用 EDTK 抗凝剂管抽取全血 2 mL,离心,取红细胞 200 μL 于 1.5 mL EP 管,加入 200 μL 蒸馏水,反复冻融 3 次;②取出样本,加入配制好的 Vc 200 μL,混匀,再加入 200 μL 正常人新鲜血浆,37 ℃孵育 5 h;③转入 5 mL 离心管,加入 3 mL 甲醇,15 000 r/min 离心 20 min,取上清液于 5 mL 玻璃管,用氮气吹干;④加入 150 μL 50%的甲醇复溶,取出液体于 1.5 mL EP 管,15 000 r/min 离心 20 min,得溶液;⑤然后上机检测。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料的正态性检验采用描述性统计中 Kolmogorov-Smirnov 检验或者 Shapiro-Wilk 检验;若计量资料服从正态分布,则采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析、样本与总体比较的 t 检验(10 mg 组 MTX-PGs 浓度与有效时 MTX-PGs 浓度);若计量资料服从偏态分布,则采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组内比较采用配对样本 wilcoxon 符号秩检验、组间比较采用 kruskal-Wallis 检验或者 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用率或者频数表示,组间比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 各剂量组基线期资料分析

共收集到 RA 患者 165 例,其中男性 22 例,女性 143 例,平均年龄 49(43,55)岁,平均病程 5(2,11.5)年。各剂量组治疗前人口学特征(年龄、性别、病程)和临床疗效关联指标(SJC、TJC、ESR、CRP、VAS、DAS28)差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1 及表 2。

表 1 各剂量组基线期人口学特征分析

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$)/岁	男性 [例(%)]	病程 [$M(P225,P25)$]/年
10 mg 组	67	48.6±12.1	11(16.42)	5.0(1.0,11.0)
12.5 mg 组	66	49.0±11.2	9(13.64)	6.5(2.0,13.3)
15 mg 组	32	45.1±14.7	2(6.25)	5.0(2.0,11.8)
统计量($F\chi^2$)		1.171	1.946	1.129
P 值		0.313	0.378	0.569

2.2 各剂量组治疗前后疗效关联指标分析

各剂量组 DAS28、SJC、TJC、VAS 在治疗后较治疗前差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后除 10 mg 组及 15 mg 组 ESR、CRP 较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),其他各剂量组对应的疗效关联指标在治疗后较治疗前均有明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 各剂量组治疗后 DAS28 分析

10 mg 组、12.5 mg 组、15 mg 组治疗后 DAS28 分别为:3.92(2.13,5.15)、2.80(1.81,4.22)、2.96(2.26,3.67),各剂量组治疗后 DAS28 相比较差异具有统计学意义($\chi^2=6.393$,$P<0.05$),两两比较:12.5 mg 组治

表 2 各剂量组疾病活动指标在基线期及治疗后的组内及组间比较及各剂量组 MTX-PGs 浓度分析 [$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	DAS28/分		ESR/mm·h^{-1}		CRP/mg·L^{-1}	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
10 mg 组	67	4.71(2.92,5.91)	3.92(2.13,5.15)[a]	26.0(12.0,51.0)	22.0(11.0,38.0)	5.4(2.3,13.0)	5.3(2.1,15.1)
12.5 mg 组	66	3.78(2.47,5.75)	2.80(1.81,4.22)[a]	23.0(12.8,44.0)	16.0(7.0,27.0)[a]	4.2(2.5,10.9)	2.6(1.7,6.7)[a]
15 mg 组	32	3.79(2.73,5.15)	2.96(2.26,3.67)[a]	20.0(13.3,38.8)	19.5(12.3,32.8)	4.2(2.4,10.3)	2.9(1.8,7.4)
χ^2 值		2.337	6.393	1.305	5.003	0.281	6.118
P 值		0.311	0.041	0.521	0.082	0.869	0.047

组别	n	VAS/×10 mm		SJC/个		TJC/个		MTX-PGs 浓度 /ng·mL^{-1}
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
10 mg 组	67	4.0(2.0,7.0)	3.0(0,5.0)[a]	4(1,9)	2(0,6)[a]	4(1,9)	2(0,6)[a]	92.0(88.0,96.0)
12.5 mg 组	66	3.0(0.8,5.0)	1.0(0,3.0)[a]	3(0,8)	1(0,4)[a]	3(0,8)	1(0,3)[a]	112.0(103.0,115.0)
15 mg 组	32	3.5(1.3,5.8)	2.0(0,3.0)[a]	2(1,6)	1(0,2)[a]	2(1,6)	1(0,2)[a]	127.5(102.0,153.8)
χ^2 值		4.425	11.256	1.112	4.286	1.160	3.579	75.296
P 值		0.109	0.004	0.574	0.117	0.560	0.167	0.000

a:$P<0.01$,与治疗前比较

表 3 各剂量组疗效比较

组别	n	总有效		无效	总有效率(%)	χ^2 值	P 值
		显效	有效				
10 mg 组	67	8	17	42	37.31	6.276	0.043[a]
12.5 mg 组	66	15	23	28	57.58		
15 mg 组	32	8	10	14	56.25		
合计	165	31	50	84	49.09		

a:为 3 组总有效率比较的总体差异

疗后 DAS28 显著低于 10 mg 组,差异具有统计学意义($Z=-2.385$,$P<0.05$),12.5 mg 组和 15 mg 组治疗后 DAS28 相比较差异无统计学意义($Z=-0.708$,$P>0.05$),10 mg 组和 15 mg 组治疗后 DAS28 相比较差异不具有统计学意义($Z=-1.597$,$P>0.05$),详见表 2。

2.4 各剂量组 MTX-PGs 浓度分析

165 例患者中由于 15 例未检测治疗后 MTX-PGs 浓度,故 10 mg 组、12.5 mg 组、15 mg 组纳入浓度分析的例数分别为 59 例、59 例、32 例。各剂量组(10 mg 组、12.5 mg 组、15 mg 组)MTX-PGs 浓度依次为:92.0(88.0,96.0) ng/mL、112.0(103.0,115.0) ng/mL、127.5(102.0,153.8) ng/mL。各剂量组 MTX-PGs 浓度比较差异具有统计学意义($\chi^2=75.296$,$P<0.05$);两两比较,10 mg 组 MTX-PGs 浓度低于 12.5 mg 组,差异具有统计学意义($Z=-8.534$,$P<0.05$);12.5 mg 组 MTX-PGs 浓度低于 15 mg 组,差异具有统计学意义($Z=-2.411$,$P<0.05$),10 mg 组 MTX-PGs 浓度低于 15 mg 组,差异具有统计学意义($Z=-5.494$,$P<0.05$),详见表 2。10 mg 组 MTX-PGs 浓度(实际统计中为正态分布,浓度为(92.5±7.0) ng/mL 低于文献[7]报道的有效 MTX-PGs 浓度(105.89±24.23) ng/mL,差异具有统计学意义($t=-13.788$,$P<0.05$)。

2.5 各剂量组的临床疗效分析

根据疗效判定标准,总有效 81 例,各剂量组(10 mg 组、12.5 mg 组、15 mg 组)总有效率分别为 37.31%(95%*CI* 25.73%~48.89%)、57.58%(95%*CI* 45.66%~69.50%)、56.25%(95%*CI* 39.06%~73.44%);无效 84 例,其中有 35 例在治疗前及治疗后 DAS28 ≤ 3.2,属于持续低疾病活动度。显示总有效(81 例)和持续低疾病活动度(35 例)的患者为 116 例,占 70.3%(95%*CI* 63.33%~77.27%)。各剂量组的总有效率比较差异具有统计学意义($\chi^2=6.276$,$P<0.05$)。两两比较,10 mg 组总有效率显著低于 12.5 mg 组,差异具有统计学意义($\chi^2=5.475$,$P<0.05$),而 12.5 mg 组与 15 mg 组的总有效率差异不具有统计学意义($\chi^2=0.015$,$P>0.05$),10 mg 组与 15 mg 组的总有效率差异不具有统计学意义($\chi^2=3.161$,$P>0.05$),见表 3。

2.6 各剂量组不良反应分析

165 例患者中共发生不良反应 53 例,各剂量组的不良反应率比较差异具有统计学意义($\chi^2=6.272$,$P<0.05$),两两比较:10 mg 组和 12.5 mg 组的不良反应率差异无统计学意义($\chi^2=2.879$,$P>0.05$),15 mg 组和 12.5 mg 组的不良反应率差异具有统计学意义($\chi^2=5.331$,$P<0.05$),10 mg 组和 15 mg 组的不良反应率差异无统计学意义($\chi^2=1.059$,$P>0.05$),见表 4。

表 4 各剂量组不良反应比较

组别	n	不良反应数	不良反应率(%)	χ^2 值	P 值
10 mg 组	67	19	28.36	6.272	0.043[a]
12.5 mg 组	66	28	42.42		
15 mg 组	32	6	18.75		
合计	165	53	32.12		

a:为 3 组不良反应率比较的总体差异

3 讨论

RA 治疗中,因 MTX 具有疗效确切、方便、经济、依从性好、副作用少,一直被 ACR、EULAR 及中华医学会的 RA 诊疗指南推荐为锚定药,并认为 RA 患者一经确诊,无禁忌情况下,首选 MTX 单用[2]。MTX 不仅可控制 RA 病情进展,来自中国类风湿关节炎直报项目的数据显示 MTX 还可以保护 RA 患者免受心血管事件和骨折等主要合并症的影响,从而支持其在 RA 治疗中的重要作用[14]。

MTX 在 RA 中的作用机制不完全清楚,目前认为主要作为叶酸的拮抗剂发挥作用,体内 MTX 主要以 MTX、MTX-PGs、7-羟基甲氨蝶呤、2,4-二氨基-7-N-10-甲基蝶酸等形式存在[15]。而研究表明,MTX-PGs 是 MTX 抑制细胞内酶的主要活性形式,它与 RA 患者的疾病活动度降低有关。首先,MTX-PGs 抑制二氢叶酸还原酶,使双氢叶酸还原为四氢叶酸减少,导致一碳单位供应不足,从而导致核酸从头合成减少,表现出抑制细胞分裂的细胞毒性;其次,MTX-PGs 抑制胸苷酸合

成酶,从而导致 DNA 的合成缺乏脱氧胸腺嘧啶苷酸;再次,MTX-PGs 抑制 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸转移酶,增加了循环中的腺苷水平并减少了次黄嘌呤核苷酸的合成,循环中腺苷增加表现出抗炎作用;而次黄嘌呤核苷酸减少导致腺嘌呤和鸟嘌呤合成不足,再次显示其细胞毒性。RA 中致病性淋巴细胞或者增生活跃的滑膜细胞中由于核酸合成不足,表现出细胞分裂受阻,从而控制病情进展;MTX 也抑制生理状态下的细胞增殖,如骨髓缺乏核酸将导致骨髓抑制等[6,16]。

中国专家共识[17]建议 MTX 治疗 RA 的起始剂量为 7.5~15 mg/周,国内研究表明,小剂量 MTX 在 RA 患者中具有良好的长期耐受性[5],但国外 MTX 使用剂量明显高于我国[18]。前期本课题组罗彦等[7]研究发现治疗有效组的 MTX-PGs 浓度为(105.89±24.23)ng/mL,为临床调整 MTX 剂量提供了很好的依据,但使用多少剂量的 MTX 能够达到该浓度未能进一步探讨,也未探讨达到浓度的 MTX 剂量与临床疗效的直接关系,所以本研究选取了 MTX 10 mg/周、12.5 mg/周、15 mg/周这 3 组与 MTX-PGs 浓度及疗效的关系进行探讨。

根据临床疗效分析,本研究 165 例接受 MTX 单用或者联用治疗的 RA 患者中,总有效和持续低疾病活动度的患者为 116 例,提示 70.30%的患者有确切疗效,与 PINCUS 等[3]统计出 2/3 的美国 RA 患者 MTX 单用或与其他 CSDMARDS 联用即可达到治疗目标的结果一致。其次,发现 MTX 剂量与 MTX-PGs 浓度相关,10 mg 组、12.5 mg 组、15 mg 组 MTX-PGs 浓度分别为:92.0(88.0,96.0)ng/mL、112.0(103.0,115.0)ng/mL、127.5(102.0,153.8)ng/mL,两两比较提示 MTX 剂量越高,MTX-PGs 浓度随之增高($P<0.05$)。

我们通过分析 MTX 剂量-MTX-PGs 浓度-临床疗效间关系,寻找三剂量组中 MTX 治疗 RA 的最佳初始有效剂量。首先,通过 MTX 剂量与疗效分析,发现 10 mg 组总有效率显著低于 12.5 mg 组($P<0.05$),提示 12.5 mg 组比 10 mg 组疗效更佳。其次,通过 MTX 剂量与治疗后 DAS28 分析,发现各剂量组治疗后 DAS28 较治疗前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较提示 10 mg 组治疗后 DAS28 显著高于 12.5 mg 组($P<0.05$);而 12.5 mg 组与 15 mg 组治疗后 DAS28 比较差异无统计学意义($P>0.05$),仍提示 12.5 mg 组比 10 mg 组疗效更佳;再次,因为血液中药物谷浓度在不低于有效治疗浓度时对诱导 RA 缓解至关重要,本研究还发现,10 mg 组 MTX-PGs 浓度低于文献[7]报道的有效 MTX-PGs 浓度[(105.89±24.23) ng/mL, $P<0.05$],说明 10 mg 组 MTX-PGs 浓度不满足大部分 RA 患者治疗有效的需求;同时,根据本研究发现的 MTX 剂量与 MTX-PGs 浓度成正相关和文献[7]报道的 MTX-PGs 浓度与疗效成正相关,可认为 12.5 mg 组、15 mg 组 MTX-PGs 浓度比 10 mg 组 MTX-PGs 浓度更接近治疗有效的 MTX-PGs 浓度。

国内于萍等[5]研究发现,MTX 剂量越大,不良反应发生率越高,因此我们还分析了各剂量组的不良反应发生率,发现 MTX 10 mg 组和 12.5 mg 组的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。综上所述,本研究认为 MTX 12.5 mg/周可兼顾 RA 治疗的有效性和安全性,可作为最佳初始有效剂量来指导 RA 患者的治疗。

本研究中 MTX 15 mg 组治疗后 DAS28、总有效率、不良反应率与 10 mg 组比较统计学差异不显著,需排除由于样本量不足导致的偏差。样本量不足,考虑由于临床上 MTX 12.5 mg/周即可达到较高的总有效率,故本研究收集到的 15 mg/周的患者样本量较少,可进一步设计前瞻性研究验证上述结论。

RA 具有 7D 特征,即 Discomfort、disability、drug toxity、dollar lost、death、difficult to treat、difficult to seek and equate medical care[19]。因此,需长程规范管理,严密监测疾病活动度和临床合理用药。MTX 为治疗 RA 患者的锚定药,若 MTX 用量不足,将导致病情控制欠佳而反复换药,甚至停药,最后导致上述 7D 表现。为尽快达到病情缓解的目的,结合我国的卫生经济现状,本研究建议 MTX 12.5mg/周作为 RA 患者治疗的最佳初始有效剂量。

志谢 感谢王勇教授、高乐女医师在论文撰写中提供的帮助。

参考文献:

[1] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.

[2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.
Chinese Medical Association Rheumatology Branch. 2018 Chinese rheumatoid arthritis diagnosis and treatment guidelines[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(4): 242-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.004.

[3] PINCUS T, GIBSON K A, CASTREJÓN I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis[J]. Bull Hosp Jt Dis, 2013, 71(Suppl 1): S9-S19.

[4] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 960-977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.

[5] 于萍, 任立敏, 王秀茹, 等. 甲氨蝶呤在国人类风湿关节炎治疗中不良反应的调查及分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 550-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.08.0, 10.
YU P, REN L M, WANG X R, *et al*. Investigation and analysis of the adverse reactions of methotrexate in the treatment of human rheumatoid arthritis in China[J]. Chin J Rheumatol, 2010, 14(8): 550-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.08.0, 10.

[6] STAMP L, ROBERTS R, KENNEDY M, *et al*. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis—are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics?[J]. Biomed Pharmacother, 2006, 60(10): 678-687. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.09.007.

[7] 罗彦, 王志中, 王勇, 等. 多聚谷氨酸化甲氨蝶呤浓度与类风湿关节炎疗效相关性研究[J]. 第三军医大学学报, J Thind Mil Med Univ, 2011, 33(5): 473-476. DOI: 1000-5404(2011)05-0473-04.
LUO Y, WANG Z Z, WANG Y, *et al*. Correlation of methotrexate polyglutamate concentration in erythrocyte with methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis patients[J]. J Third Mil Med Univ, 2011, 33(5): 473-476. DOI: 1000-5404(2011)05-0473-04.

[8] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324. DOI: 10.1002/art.1780310302.

[9] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, *et al*. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581. DOI: 10.1002/art.27584.

[10] DALRYMPLE J M, STAMP L K, O'DONNELL J L, *et al*. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(11): 3299-3308. DOI: 10.1002/art.24034.

[11] FRANSEN J, CREEMERS M C, VAN RIEL P L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the Ara preliminary remission criteria[J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(10): 1252-1255. DOI: 10.1093/rheumatology/keh297.

[12] VAN GESTEL A M, HAAGSMA C J, VAN RIEL P L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(10): 1845-1850. DOI: 10.1002/1529-0131(199810)41: 10<1845: : AID-ART17>3.0.CO;2-K.

[13] VAN RIEL P L, RENSKERS L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44.

[14] JIN S Y, LI M T, FANG Y F, *et al*. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 251. DOI: 10.1186/s13075-017-1457-z.

[15] RUBINO F M. Separation methods for methotrexate, its structural analogues and metabolites[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 2001, 764(1/2): 217-254. DOI: 10.1016/s0378-4347(01)00402-9.

[16] DE ROTTE M C, DEN BOER E, DE JONG P H, *et al*. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(2): 408-414. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203725.

[17] 中国医师协会风湿免疫科医师分会. 甲氨蝶呤在风湿性疾病中的应用中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(10): 719-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.10.005.
Chinese Medical Doctor Association of Rheumatology and Immunology Branch. Application of methotrexate in rheumatic diseases Chinese expert consensus[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(10): 719-722. DOI: 10.3760/cma.j.Issn.0578-1426.2018.10.005.

[18] VAN EDE A E, LAAN R F, ROOD M J, *et al*. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7): 1515-1524. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44: 7<1515: : AID-ART273>3.0.CO;2-7.

[19] 栗占国, 张奉春, 鲍春德. 类风湿关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 3-4.
LI Z G, ZHANG F C, BAO C D. Rheumatoid arthritis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 3-4.

(**收稿**:2020-03-30;**修回**:2020-05-22)

(编辑 王 红)