中国药业
China Pharmaceuticals
2021年8月20日 第30卷第16期
Vol. 30, No. 16, August 20, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.16.027

羟氯喹联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床观察*

任占芬,郑学军,罗 寰,杨金良,阎敏娜

(河北北方学院附属第一医院,河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨羟氯喹联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效,以及对患者骨代谢、炎性因子、*D*－二聚体(*D*－D)、纤维蛋白原(Fib)水平的影响。**方法** 选取医院风湿免疫科2016年7月至2017年7月收治的RA患者180例,按随机数字表法分为对照组和联合组,各90例。两组患者均予甲氨蝶呤片口服,联合组患者加服羟氯喹片。两组均治疗24周。**结果** 联合组总有效率为81.11%,显著高于对照组的66.67%(*P*<0.05);联合组患者治疗后的总Ⅰ型胶原氨基端延长肽、骨钙素N端中分子水平均显著高于对照组,β－胶原降解产物水平、白细胞介素6、肿瘤坏死因子－α、粒细胞集落刺激因子、*D*－D及Fib水平均显著低于对照组(*P*<0.05);联合组与对照组不良反应发生率相当(33.33%比34.44%,*P*>0.05)。**结论** 羟氯喹联合甲氨蝶呤治疗RA,可改善患者的骨代谢,降低机体炎性反应水平,减少 *D*－D及Fib含量。

关键词:类风湿关节炎;羟氯喹;甲氨蝶呤;炎性因子;骨代谢;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)16－0102－03

Clinical Observation of Hydroxychloroquine Combined with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

REN Zhanfen, ZHENG Xuejun, LUO Huan, YANG Jinliang, YAN Minna

(*The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000*)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of hydroxychloroquine combined with methotrexate in the treatment of patients with rheumatoid arthritis(RA) and the effect on bone metabolism, inflammatory factors, *D*－Dimer(*D*－D) and fibrinogen(Fib). **Methods** A total of 180 patients with RA admitted to our hospital from July 2016 to July 2017 were selected and divided into the control group and the combined group according to the random number table method, 90 cases in each group. The patients in the two groups were given Methotrexate Tablets, on this basis, the patients in the combined group were given Hydroxychloroquine Sulfate Tablets. Both groups were treated for 24 weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 81.11%, which was significantly higher than 66.67% of the control group(*P* < 0.05). After treatment, the levels of propeptide of type Ⅰ procollagen(T－PINP) and N－mid osteocalcin(N－MID) in the combined group were significantly higher than those in the control group, while the levels of β－C－terminal telopeptide of type Ⅰ collagen(β－CTX), interleukin－6(IL－6), tumor necrosis factor－α(TNF－α), macrophage－stimulating factor(M－CSF), *D*－D and Fib in the combined group were significantly lower than those in the control group(*P* < 0.05). The incidence of adverse reactions in the combined group was similar to that in the control group(33.33% *vs*. 34.44%, *P* > 0.05). **Conclusion** Hydroxychloroquine combined with methotrexate in the treatment of RA can improve bone metabolism, reduce the inflammatory reaction and the contents of *D*－D and Fib.

Key words: rheumatoid arthritis; hydroxychloroquine; methotrexate; inflammatory factors; bone metabolism; clinical efficacy

类风湿关节炎(RA)为临床常见慢性炎性关节炎疾病[1]。其属免疫类疾病,以关节滑膜炎为主要特征,主要临床症状为关节红肿和疼痛,并具有对称性[2]。其发病机制与人体T淋巴细胞有关,T淋巴细胞通过其细胞膜上受体与抗原提呈细胞(APC)提呈出的抗原结合,活化后的T淋巴细胞分泌可溶性炎性因子来刺激滑膜成纤维细胞,导致炎症发生并侵蚀骨头[3]。B淋巴细胞和T淋巴细胞会产生大量多聚复合物,沉积于关节软骨表面时会引发炎性反应,从而导致RA的发生[4]。据调查,RA女性发病率高于男性,病毒感染也会引发RA。RA需尽早治疗,否则会造成机体外周关节功能不可逆损伤,严重时可直接导致外周关节功能丧失和关节变形[5-6]。甲氨蝶呤是叶酸合成拮抗剂,可通过抑制机体免疫来达到治疗RA的目的[7],羟氯喹也属抗风湿类药物。本研究中探讨了两药联用治疗RA的临床疗效,以及对患者骨代谢指标、炎性因子及 *D*－二聚体(*D*－D)、纤维蛋白原(Fib)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:参照文献[8]中的相关标准确诊;肿胀关

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20170821]。

第一作者:任占芬,女,硕士,主治医师,研究方向为风湿免疫学,(电子信箱)ckxtvp@163.com。

节数≥5 个；神志清醒，言语及理解功能正常；近期无手术或服用抗风湿类药物史。

排除标准：伴肾、肝、肺、心等器官功能障碍；合并代谢及内分泌系统疾病；妊娠期；抵触治疗。

病例选择与分组：选取我院风湿免疫科 2016 年 7 月至 2017 年 7 月收治的 RA 患者 180 例，根据就诊顺序编号，按随机数字表法分为对照组和联合组，各 90 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（$n=90$）

Tab. 1 Comparison of the patients′ general data between the two groups（$n=90$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\overline{X}\pm s$，岁）	体质量（$\overline{X}\pm s$，kg）	病程（$\overline{X}\pm s$，年）
对照组	41/49	46.22±7.67	65.12±1.58	6.12±1.78
联合组	43/47	45.59±6.54	64.88±1.88	6.52±2.01
χ^2/t 值	0.091	0.593	0.927	1.413
P 值	0.765	0.554	0.355	0.159

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 15 mg，每周 1 次；联合组患者加服硫酸羟氯喹片（上海上药中西制药有限公司，国药准字 H19990263，规格为每片 0.1 g），每日 0.2 g，分 2 次服用。两组患者均治疗 24 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

骨含量指标：分别采集患者治疗前后的清晨空腹静脉血各 3 mL，离心、分离得血清。采用酶联免疫吸附（ELISA）法检测患者血清中总Ⅰ型胶原氨基端延长肽（T-PINP）、骨钙素 N 端中分子（N-MID）和 β-胶原降解产物（β-CTX）水平，试剂盒均购于广州菲康生物技术有限公司，严格按试剂盒说明书操作。

炎性因子：采用 ELISA 法检测患者血清中白细胞介素 6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、粒细胞集落刺激因子（M-CSF）水平。试剂盒均购于北京百奥莱博科技有限公司，严格按试剂盒说明书操作。

Fib 与 D-D：分别采集患者治疗前后的清晨空腹静脉血各 3 mL，置抗凝管，离心、分离得血浆。采用全自动血凝仪检测患者血浆中 Fib 水平，试剂盒购于南京信帆生物科技有限公司。采用荧光免疫比浊法检测患者血浆中 D-D 水平，试剂盒购于北京百奥莱博科技有限公司，均严格按试剂盒说明书操作。均在采血 2 h 内检测。

疗效判定[9]：关节炎相关症状基本消失且骨关节活动正常，为显效；症状部分缓解，骨关节活动能力有所恢复，为有效；症状无明显改善，或有加重，骨关节活动能力未明显恢复，为无效。总有效=显效+有效。

安全性：观察治疗期间患者腹泻、乏力、呕吐等不良反应发生情况[10]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\overline{X}\pm s$ 表示，行 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 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n=90$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case（%），$n=90$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	37(41.11)	23(25.56)	30(33.33)	60(66.67)
联合组	45(50.00)	28(31.11)	17(18.89)	73(81.11)
χ^2 值				4.871
P 值				0.027

表 3 两组患者骨代谢指标水平比较（$\overline{X}\pm s$，$n=90$）

Tab. 3 Comparison of bone metabolism indexes between the two groups（$\overline{X}\pm s$，$n=90$）

组别	T-PINP(ng/mL)		N-MID(ng/mL)		β-CTX(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	28.77±5.12	30.21±5.01*	12.22±3.41	14.88±3.65*	0.89±0.30	0.65±0.25*
联合组	27.86±4.98	33.12±5.52*	13.02±3.33	17.21±3.51*	0.81±0.34	0.51±0.21*
t 值	1.209	3.703	1.592	4.365	1.674	4.068
P 值	0.228	0.000	0.113	0.000	0.096	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。表 4、表 5 同。

Note：Compared with those before treatment，* $P<0.05$，as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者血清炎性因子水平比较（$\overline{X}\pm s$，$n=90$）

Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups（$\overline{X}\pm s$，$n=90$）

组别	IL-6(pg/mL)		TNF-α(μg/L)		M-CSF(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80.62±8.98	74.11±7.77*	13.46±3.22	11.58±2.88*	1 834.12±41.85	1 810.58±38.41*
联合组	81.24±8.51	68.51±6.97*	14.02±3.52	10.45±2.45*	1 845.24±42.99	1 784.99±35.88*
t 值	0.475	5.090	1.114	2.835	1.758	4.619
P 值	0.635	0.000	0.267	0.005	0.080	0.000

表 5 两组患者 D-D 和 Fib 水平比较（$\overline{X}\pm s$，$n=90$）

Tab. 5 Comparison of D-D and Fib levels between the two groups（$\overline{X}\pm s$，$n=90$）

组别	D-D(μg/mL)		Fib(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.31±0.68	1.74±0.62*	5.45±1.76	4.58±1.81*
联合组	2.49±0.71	1.51±0.51*	5.65±1.69	3.87±1.71*
t 值	1.737	2.718	0.778	2.705
P 值	0.084	0.007	0.438	0.008

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=90$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n=90$]

组别	腹泻	乏力	呕吐	胃肠道不适	皮疹	合计
对照组	8(8.89)	9(10.00)	5(5.56)	4(4.44)	5(5.56)	31(34.44)
联合组	9(10.00)	8(8.89)	5(5.56)	4(4.44)	4(4.44)	30(33.33)
χ^2值						0.025
P值						0.875

3 讨论

RA为机体内聚集大量类风湿因子所致。研究发现,人体中细胞炎性因子水平和免疫功能与RA的发生密切相关[11]。甲氨蝶呤可通过减少人体叶酸分泌量来达到抗炎效果。羟氯喹可通过抑制溶酶体分泌来增强体液免疫和细胞免疫功能[12]。

本研究结果显示,联合组总有效率明显高于对照组,此研究结果与杜娟[13]的研究结果一致,说明羟氯喹在治疗RA过程中与甲氨蝶呤发挥了协同作用,减少了药物毒性物质在血液中的沉积。甲氨蝶呤在治疗RA时会抑制纤维样细胞及破骨细胞活化,阻碍骨吸收,而羟氯喹可很好地抑制滑膜因子产生,减少破骨细胞生成,2种药物起到了双向调节作用。T-PINP和N-MID在骨形成过程中发挥着重要作用,是骨形成的必需物,β-CTX是T-PINP的代谢产物。本研究中,联合组患者治疗后的T-PINP和N-MID水平明显高于对照组,β-CTX水平明显低于对照组,与杭元星等[14]的研究结果相似,可能与羟氯喹抗脂质氧化抑制成骨细胞凋亡功能有关。刘昌莲等[15]联用艾拉莫德及甲氨蝶呤也得到了类似结果,推断羟氯喹联合甲氨蝶呤与艾拉莫德发挥了类似作用,能更好地促进骨形成,并具有抗RA骨破坏作用。本研究结果显示,联合组患者治疗后的血清IL-6,TNF-α,M-CSF水平均明显低于对照组,说明羟氯喹联合甲氨蝶呤可减轻RA患者的炎性反应,甲氨蝶呤可通过抑制DNA合成来抑制T淋巴细胞产生,从而减少炎性因子释放,而羟氯喹可通过抑制抗原提呈来减少T细胞活化,增强甲氨蝶呤抗炎效果,这与苏丽芳[16]的结论相符。D-D和Fib水平可反映患者体内炎症水平,且呈正相关。D-D和Fib水平降低可减少RA患者并发症的发生,如心血管损伤。张嵩等[17]认为,D-D和Fib水平与RA患者疾病活动相关,当患者体内炎症减轻,躯体活动量增加后疾病活动度下降,伴D-D和Fib水平降低。本研究中,联合组患者治疗后的D-D和Fib水平的下降可能与羟氯喹与甲氨蝶呤联用使炎症减轻,病情得到有效缓解有关。且联合组患者不良反应发生率与对照组相当。

综上所述,羟氯喹片联合甲氨蝶呤治疗RA,可改善患者骨代谢,减轻机体炎性反应,减少D-D及Fib含量。

参考文献

[1] 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.

[2] 曾范慧. Orem自我照顾模式在骨性关节炎患者围术期的应用效果[J]. 中国健康心理学杂志,2020,28(5):62-66.

[3] 梁菁菁,肖涟波,陈 勇,等. 环指蛋白43对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞基质金属蛋白酶的影响[J]. 中华风湿病学杂志,2019,23(4):217-219.

[4] 王 勇,牟方祥,钟 兵,等. 活动期类风湿关节炎患者外周血T,B淋巴细胞及NK细胞表达变化的意义[J]. 中国医药导报,2017,14(11):12-14.

[5] 赵 越,王 雁,王晓蓉,等. 初诊类风湿关节炎患者外周血维生素D水平及其临床意义[J]. 中国药物与临床,2018,18(3):428-430.

[6] 胡晓敏,宗 英,余珊珊,等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. 中国新药杂志,2017,26(1):36-43.

[7] 甘雨舟,李 茹. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的跌宕历程[J]. 中华风湿病学杂志,2018,17(1):34-35.

[8] ARBETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3):315-324.

[9] 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,2013,3(29):55-58.

[10] 王善娟,朱 军. 风湿骨痛片联合羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(4):1153-1156.

[11] MUOZ-VALLE JF, TORRES-CARRILLO NM, GUZMAN IP, et al. The functional class evaluated in rheumatoid associated with soluble polymorphism[J]. Rheu Matol Int, 2017, 32(2):367-372.

[12] 余春晓,李 杏,孙尔维. 羟氯喹抗风湿病的辛路历程[J]. 中华风湿病学杂志,2018,45(1):35-37.

[13] 杜 娟. 联用甲氨蝶呤片和硫酸羟氯喹片治疗类风湿性关节炎的效果研析[J]. 当代医药论丛,2018,16(8):162-163.

[14] 杭元星,任天丽,周红霞,等. 硫酸羟氯喹对类风湿关节炎合并骨质疏松患者骨代谢的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2018,39(15):1764-1765.

[15] 刘昌莲,贺冬冬,李晓明,等. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎疗效及对患者免疫炎症因子水平和骨代谢指标的影响[J]. 陕西医学杂志,2020,49(5):93-97.

[16] 苏丽芳. 羟氯喹联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎患者的影响分析[J]. 中国药物与临床,2019,19(16):2812-2814.

[17] 张 嵩,陈琳洁,李季青. 纤维蛋白原及D-二聚体在甲氨蝶呤联合TNF单克隆抗体治疗类风湿关节炎患者过程中的变化及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2019,40(23):2919-2921.

(收稿日期:2020-11-12;修回日期:2021-01-29)