

• 短篇论著 •

半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤对类风湿关节炎患者免疫调节及疾病活动的影响^{*}

刘 莎, 朱 辉[△]

齐齐哈尔市第一医院风湿免疫三科, 黑龙江齐齐哈尔 161000

摘要:目的 探讨半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤对类风湿关节炎(RA)患者免疫调节及疾病活动的影响。方法 选取 2022 年 10 月至 2025 年 10 月该院收治的 66 例 RA 患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组($n=33$)和观察组($n=33$),对照组采用常规剂量艾拉莫德联合氨甲蝶呤治疗,观察组使用半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤治疗,两组均连续治疗 24 周。比较两组临床疗效,治疗前、治疗第 4、12、24 周时患者炎症因子水平[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)],免疫细胞亚群及细胞因子指标[CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、白细胞介素(IL)-2、IL-4、干扰素- γ (IFN- γ)],关节压痛数、关节肿胀数及 RA 疾病活动度(DAS28)评分,统计 24 周内及 25~52 周新发不良反应发生率,并计算随访 1 年复发情况。结果 两组患者临床总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,观察组治疗第 4 周时的 ESR、CRP 水平及 DAS28 评分更高,关节压痛数、关节肿胀数更多,差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,两组治疗第 4、12、24 周时 ESR、CRP、RF、抗-CCP 水平、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、IL-2、IFN- γ 及 DAS28 评分均降低,IL-4 水平升高,关节压痛数、关节肿胀数均减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗第 4 周比较,两组治疗第 12、24 周时 ESR、CRP、RF、抗-CCP 水平、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、IL-2、IFN- γ 及 DAS28 评分均降低,IL-4 水平升高,关节压痛数、关节肿胀数均减少,差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗第 12 周比较,两组治疗第 24 周时 ESR、CRP、RF、抗-CCP、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、IL-2、IFN- γ 及 DAS28 评分均降低,IL-4 水平升高,关节压痛数、关节肿胀数均减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。ESR、CRP、RF、抗-CCP、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、IL-2、IL-4、IFN- γ 、关节压痛数、关节肿胀数及 DAS28 评分组间与时间存在交互效应,随时间的延长,两组患者变化幅度不同,对照组变化幅度较大,观察组变化幅度较小。随访 1 年,两组观察组复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。24 周内,观察组恶心呕吐、白细胞减少发生率低于对照组($P<0.05$);第 25~52 周新发不良反应中,观察组恶心呕吐、白细胞减少发生率仍低于对照组($P<0.05$)。结论 半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤方案在 RA 治疗中 24 周疗程及 1 年复发率与常规剂量方案相当,且不良反应更少。

关键词: 类风湿关节炎; 艾拉莫德; 氨甲蝶呤; 免疫调节; 疾病活动度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.16.021

中图法分类号:R593.22;R446.6

文章编号:1673-4130(2026)16-2043-06

文献标识码:A

类风湿关节炎(RA)属于慢性自身免疫性疾病,以持续性滑膜炎与对称性多关节损害为主要表现,我国成年人群患病率约 0.42%,女性患病率明显高于男性^[1-2]。若未及时开展干预,近半数患者在起病两年内便会发生关节器质性损伤。氨甲蝶呤是当前治疗该病的基础用药,可通过抑制叶酸还原、提升腺苷释放、调节 T 淋巴细胞活性等途径,实现抗炎与免疫调控效果^[3]。然而,临床上 30%~40% 患者对氨甲蝶呤单药应答不佳,或因胃肠道反应、肝功能异常、骨髓抑制等不良反应无法耐受规范剂量^[4]。艾拉莫德是新型抗风湿药物,药理作用较为独特,可选择性抑制环氧化酶-2,并对 T、B 淋巴细胞功能进行调控,兼具抗炎与免疫调节双重作用^[5]。已有研究显示,该药与氨甲蝶呤联用可有效提升患者临床缓解率,且相比生物制剂,具备口服便捷、成本较低、重症感染风险低等优

势^[6]。但常规剂量联合治疗时,部分患者仍会出现胃肠反应、转氨酶升高等问题,进而影响长期用药依从性^[7]。考虑到 RA 多需长期用药,如何在保证疗效的前提下,通过优化药物剂量以降低不良反应风险、提升患者耐受性,是临床亟待解决的重要问题。当前小剂量艾拉莫德联合氨甲蝶呤的相关研究仍较欠缺,该方案在控制病情活动、调节免疫功能,尤其对 CD4⁺、CD8⁺ 细胞及关键炎症因子的作用,尚缺少系统临床依据。因此,本研究观察半量联合方案对 RA 患者的治疗效果,重点分析其对免疫功能、炎症因子及病情活动指标的影响,以期临床提供安全有效的优化治疗策略,为该病个体化诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 10 月至 2025 年 10 月本院收治的 66 例 RA 患者为研究对象。按照随机数

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研课题(20250303100316)。

[△] 通信作者, E-mail: miaoer777@163.com。

字表法分为对照组($n=33$)和观察组($n=33$)。对照组男 13 例,女 20 例;年龄 25~72 岁,平均(48.62 ± 9.73)岁;病程 1~8 年,平均(4.51 ± 1.00)年;观察组男 15 例,女 18 例;年龄 26~74 岁,平均(48.85 ± 9.67)岁;病程 1~9 年,平均(4.80 ± 1.01)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)符合文献[8]中 RA 的诊断;(2)无严重关节功能障碍及关节严重畸形。排除标准:(1)合并其他免疫系统疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)严重心肝肾功能不全;(4)伴有血液系统疾病及严重感染疾病;(5)处于妊娠或哺乳期的女性;(6)有严重精神障碍;(7)依从性较差;(8)严重过敏体质或对本研究药物有过敏史。本研究经本院伦理委员会审核批准(伦理审批号:2022-KY-017-05),所有研究对象及其家属对本研究知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予常规剂量艾拉莫德联合氨甲蝶呤方案治疗:艾拉莫德(海南先声药业有限公司;批号:H20110084;规格:25 mg $\times$ 14 片)饭后服用,每次 25 mg,每天 2 次,早、晚各 1 次。氨甲蝶呤(上海上药信谊药厂有限公司;批号:H31020644,规格:2.5 mg $\times$ 100 片)每次 10 mg,每周 1 次。观察组给予半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤方案治疗:艾拉莫德每次 25 mg,饭后服用,每天 1 次。氨甲蝶呤用法及用量与对照组相同。同时,两组均安排专业心理医生进行心理干预,缓解患者的心理压力,改善患者的心理状态,以更好地配合治疗。两组均连续治疗 24 周。

1.2.2 检测方法 炎症因子检测:分别于治疗前、治疗第 4、12、24 周时采集患者空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min,离心 10 min,取上层清液,采用全自动血沉分析仪对红细胞沉降率(ESR)进行检测;使用迈瑞 BS-350S 全自动生物分析仪(上海羽喙生物科技有限公司),并采用免疫比浊法对 C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)及抗环瓜氨酸抗体(抗-CCP)进行检测;其中 CRP、RF 及抗-CCP 试剂盒(货号:4914、YDLC-16327、10802)均购自上海羽喙生物科技有限公司。参考区间:ESR(男性 <15 mm/h、女性 <20 mm/h),CRP <10 mg/L,RF <20 IU/mL,抗-CCP <5 RU/mL。(2)免疫细胞亚群及细胞因子检测:分别于治疗前、治疗第 4、12、24 周时采集患者空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min,离心 10 min,取上层清液,采用北京层浪生物科技有限公司生产的 LongCyte C1040 流式细胞仪检测两组外周血 T 淋巴细胞亚群:包括 CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。使用安捷伦 SH1M-SN 型酶标仪(中康健生物科技有限公司),并采用酶联免疫吸附试验检测血清细胞因子[白细胞介素(IL)-2、IL-4、干扰素- γ (IFN- γ)]水平,相应试剂盒(货号:E-HSEL-H0002、E-MDEL-M0008、E-AB-F1101D)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

参考区间:CD4⁺ 28%~58%,CD8⁺ 19%~48%,CD4⁺/CD8⁺ 比值 1.50~2.50,IL-2 250~450 pg/mL,IL-4 8~22 ng/mL,IFN- γ 1.5~8.0 μ g/L。(3)关节压痛数(TJC)、关节肿胀数(SJC)及 RA 疾病活动度(DAS28)评分:分别于治疗前、治疗第 4、12、24 周时统计患者 TJC、SJC 及 DAS28 评分^[9]。

1.3 疗效判定 于治疗第 24 周时根据 DAS28 评分^[9]对患者疗效进行评估:评分下降 >1.2 分,则判定为显效;评分下降 0.7~1.2 分,则判定为治疗有效;评分下降 ≤ 0.6 分,则判定为治疗无效。临床总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 治疗期间不良反应发生情况 观察并统计两组治疗期间恶心呕吐、皮疹、头晕、肝肾功能损害及白细胞减少等不良反应发生情况。

1.5 复发及不良反应的长期发生情况 至少 3 个月进行 1 次随访,持续随访 1 年(52 周),判断患者随访 1 年内复发情况,复发率=复发例数/总例数 $\times 100\%$ 。统计两组随访期间(第 25~52 周)新发或持续存在的不良反应。

1.6 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件分析数据。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验,组内多个时间点比较采用重复测量方差分析,分析因素为组别和时间,当组别 $\times$ 时间交互效应差异有统计学意义时,进一步采用简单效应分析,固定时间点比较组间差异,或固定组别比较各时间点差异,两两比较均采用 Bonferroni 法进行多重校正;计数资料以例数或百分率表示,当理论频数 ≥ 5 时采用 χ^2 检验,当理论频数在 1~ <5 时采用校正 χ^2 检验,理论频数 <1 时采用 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 两组患者临床总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	临床总有效率
对照组	33	17(51.52)	14(42.42)	2(6.06)	31(93.94)
观察组	33	16(48.48)	12(36.36)	5(15.15)	28(84.85)
χ^2					1.438
<i>P</i>					0.230

2.2 两组治疗前后炎症因子水平比较 重复测量方差分析结果显示,ESR、CRP、RF 及抗-CCP 水平的组间、时间及交互效应差异均有统计学意义($P<0.05$),故进一步行简单效应分析(Bonferroni 法校正)。固定时间点的组间比较:治疗前两组各指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第 4 周,观察组 ESR、CRP 水平显著高于对照组($P<0.05$),而 RF、抗-CCP 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第 12 周及第 24 周时,两组 ESR、CRP、RF、抗-CCP 水平差异均无统计学意义。

($P>0.05$)。固定组别的时间比较:与治疗前相比,两组在治疗第 4、12、24 周时各炎症指标均显著下降($P<0.05$);且后一时间点均较前一时间点进一步下降($P<0.05$),表明两组病情均持续改善。但交互效

应显示,对照组在第 4 周时炎症控制速度更快,而观察组起效较缓,在第 24 周时两组降至同一水平。见表 2。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	对照组($n=33$)	观察组($n=33$)	$F_{\text{时间}}/F_{\text{组间}}/F_{\text{组间}\times\text{时间}}$	$P_{\text{时间}}/P_{\text{组间}}/P_{\text{组间}\times\text{时间}}$
ESR(mm/h)	治疗前	56.13 $\pm$ 10.26	56.34 $\pm$ 10.21	14.697/9.346/11.508	<0.001/0.006/<0.001
	治疗第 4 周	42.56 $\pm$ 7.82 ^a	46.81 $\pm$ 8.14 ^{ad}		
	治疗第 12 周	29.62 $\pm$ 6.37 ^{ab}	30.11 $\pm$ 6.59 ^{ab}		
	治疗第 24 周	21.15 $\pm$ 5.39 ^{abc}	21.69 $\pm$ 5.70 ^{abc}		
CRP(mg/L)	治疗前	52.42 $\pm$ 6.28	52.31 $\pm$ 6.33	13.662/9.491/10.586	<0.001/0.004/<0.001
	治疗第 4 周	41.54 $\pm$ 5.81 ^a	45.19 $\pm$ 5.96 ^{ad}		
	治疗第 12 周	28.61 $\pm$ 5.11 ^{ab}	28.57 $\pm$ 5.37 ^{ab}		
	治疗第 24 周	12.57 $\pm$ 2.43 ^{abc}	12.71 $\pm$ 2.35 ^{abc}		
RF(IU/mL)	治疗前	115.63 $\pm$ 23.28	115.48 $\pm$ 23.32	16.207/6.483/10.469	<0.001/0.076/<0.001
	治疗第 4 周	81.56 $\pm$ 19.16 ^a	89.94 $\pm$ 21.09 ^a		
	治疗第 12 周	47.61 $\pm$ 14.58 ^{ab}	48.27 $\pm$ 15.24 ^{ab}		
	治疗第 24 周	32.29 $\pm$ 9.72 ^{abc}	32.41 $\pm$ 9.83 ^{abc}		
抗-CCP(RU/mL)	治疗前	18.43 $\pm$ 3.61	18.57 $\pm$ 3.59	12.394/6.273/10.426	<0.001/0.082/<0.001
	治疗第 4 周	13.37 $\pm$ 2.74 ^a	13.61 $\pm$ 2.90 ^a		
	治疗第 12 周	7.25 $\pm$ 1.16 ^{ab}	7.32 $\pm$ 1.20 ^{ab}		
	治疗第 24 周	5.41 $\pm$ 0.79 ^{abc}	5.39 $\pm$ 0.81 ^{abc}		

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗第 4 周比较,^b $P<0.05$;与治疗第 12 周比较,^c $P<0.05$;与对照组比较,^d $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后免疫细胞亚群及细胞因子指标比较 重复测量方差分析结果显示,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IL-2、IL-4 及 IFN- γ 的组间、时间及交互效应,差异均有统计学意义($P<0.05$),CD8⁺ 的交互效应差异无统计学意义($P>0.05$),故对存在交互效应的指标进一步行简单效应分析(Bonferroni 法校正)。(1)固定时间点的组间比较:治疗前及治疗第 4、12、24 周时,两组患者的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IL-2、IL-4 及 IFN- γ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(2)固定组别的时间比较:与治疗前相比,两组患者治疗第 4、12、24 周时的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IL-2 及 IFN- γ 水平均呈持续下降趋势,IL-4 水平均呈持续升高趋势,各时间点与前一时间点比较差异均有统计学意义($P<0.05$),两组各时间点 CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。交互效应分析显示,尽管各观察时间点两组间绝对值无显著差异,但两组免疫指标随时间的变化幅度有所不同:对照组上述指标的改善幅度较观察组更为明显,而观察组变化相对平缓。见表 3。

2.4 两组治疗前后关节压痛数、关节肿胀数及 DAS28 评分比较 重复测量方差分析结果显示,关节压痛数、关节肿胀数及 DAS28 评分的组间、时间及交互效应均有统计学意义($P<0.05$),故进一步进行简

单效应分析(Bonferroni 法校正)。(1)固定时间点的组间比较:治疗前两组各指标差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第 4 周时,观察组的关节压痛数、关节肿胀数及 DAS28 评分均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗第 12 周及第 24 周时,两组间的关节压痛数、关节肿胀数及 DAS28 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(2)固定组别的时间比较:与治疗前相比,两组在治疗第 4、12、24 周时的关节压痛数、关节肿胀数均持续减少,DAS28 评分均持续降低,且后一时间点均较前一时间点进一步改善($P<0.05$)。交互效应显示,观察组第 4 周时关节症状及疾病活动度的改善速度慢于对照组,但至第 12 周时两组已达到相近的控制水平,并将这一疗效状态维持至第 24 周。见表 4。

2.5 两组治疗期间不良反应发生情况 相较于对照组,观察组恶心呕吐、白细胞减少发生率更低($P<0.05$);两组的皮疹、头晕及肝损害发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.6 两组复发率及长期不良反应比较 观察组随访 1 年的复发率为 39.39%(13/33),对照组为 18.18%(6/33),两组差异无统计学意义($\chi^2=3.622, P=0.057$)。第 25~52 周随访期间,观察组新发恶心呕吐、白细胞减少例数均低于对照组($P<0.05$);其余不

不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。 见表 6。

表 3 两组治疗前后免疫细胞亚群及细胞因子指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	对照组($n=33$)	观察组($n=33$)	$F_{\text{时间}}/F_{\text{组间}}/F_{\text{组间}\times\text{时间}}$	$P_{\text{时间}}/P_{\text{组间}}/P_{\text{组间}\times\text{时间}}$
CD4 ⁺ (%)	治疗前	43.62±5.31	43.79±5.26	11.259/7.331/9.427	<0.001/0.074/0.005
	治疗第 4 周	38.35±5.34 ^a	38.68±5.29 ^a		
	治疗第 12 周	33.16±5.27 ^{ab}	33.34±5.41 ^{ab}		
	治疗第 24 周	27.52±5.31 ^{abc}	28.46±5.39 ^{abc}		
CD8 ⁺ (%)	治疗前	22.72±1.29	22.85±1.31	5.837/6.257/6.056	0.106/0.083/0.094
	治疗第 4 周	23.19±1.34	23.22±1.38		
	治疗第 12 周	23.25±1.31	23.05±1.42		
	治疗第 24 周	22.67±1.44	22.89±1.43		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	治疗前	1.86±0.50	1.92±0.56	10.855/6.269/9.460	<0.001/0.082/0.004
	治疗第 4 周	1.65±0.47 ^a	1.67±0.45 ^{ab}		
	治疗第 12 周	1.43±0.37 ^{ab}	1.45±0.37 ^{ab}		
	治疗第 24 周	1.21±0.34 ^{abc}	1.24±0.42 ^{abc}		
IL-2(pg/mL)	治疗前	749.50±281.62	749.22±282.59	15.316/6.339/11.209	<0.001/0.079/<0.001
	治疗第 4 周	603.84±185.37 ^a	622.39±203.94 ^a		
	治疗第 12 周	502.35±152.94 ^{ab}	511.41±155.34 ^{ab}		
	治疗第 24 周	423.50±108.61 ^{abc}	423.81±103.26 ^{abc}		
IL-4(ng/mL)	治疗前	5.37±1.79	5.41±1.82	11.429/6.455/10.857	<0.001/0.077/<0.001
	治疗第 4 周	7.81±2.14 ^a	7.26±1.98 ^a		
	治疗第 12 周	11.59±2.76 ^{ab}	11.37±2.59 ^{ab}		
	治疗第 24 周	13.54±2.81 ^{abc}	13.49±2.75 ^{abc}		
IFN- γ (μ g/L)	治疗前	21.37±5.81	21.40±5.78	11.238/6.149/10.642	<0.001/0.089/<0.001
	治疗第 4 周	15.31±4.76 ^a	17.14±4.81 ^a		
	治疗第 12 周	11.50±3.29 ^{ab}	11.72±3.50 ^{ab}		
	治疗第 24 周	6.58±1.62 ^{abc}	6.61±1.59 ^{abc}		

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗第 4 周比较,^b $P<0.05$;与治疗第 12 周比较,^c $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后关节压痛数、关节肿胀数及 DAS28 评分比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	对照组($n=33$)	观察组($n=33$)	$F_{\text{时间}}/F_{\text{组间}}/F_{\text{组间}\times\text{时间}}$	$P_{\text{时间}}/P_{\text{组间}}/P_{\text{组间}\times\text{时间}}$
关节压痛数(个)	治疗前	13.76±1.81	13.72±1.84	12.249/9.305/11.571	<0.001/0.007/<0.001
	治疗第 4 周	9.27±1.42 ^a	10.85±1.67 ^{ad}		
	治疗第 12 周	5.94±1.04 ^{ab}	6.24±1.16 ^{ab}		
	治疗第 24 周	3.28±0.62 ^{abc}	3.31±0.74 ^{abc}		
关节肿胀数(个)	治疗前	12.94±3.49	12.98±3.52	12.095/9.243/11.467	<0.001/0.006/<0.001
	治疗第 4 周	8.19±2.14 ^a	9.91±2.30 ^{ad}		
	治疗第 12 周	5.21±1.35 ^{ab}	5.79±1.51 ^{ab}		
	治疗第 24 周	2.86±0.84 ^{abc}	2.81±0.91 ^{abc}		
DAS28 评分(分)	治疗前	7.91±1.06	7.86±1.09	11.742/8.994/10.647	<0.001/0.009/<0.001
	治疗第 4 周	6.20±0.55 ^a	7.15±0.74 ^{ad}		
	治疗第 12 周	5.29±0.41 ^{ab}	5.43±0.56 ^{ab}		
	治疗第 24 周	3.89±0.32 ^{abc}	3.94±0.42 ^{abc}		

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗第 4 周比较,^b $P<0.05$;与治疗第 12 周比较,^c $P<0.05$;与对照组比较,^d $P<0.05$ 。

表 5 两组治疗期间不良反应发生情况[n(%)]						
组别	n	恶心呕吐	皮疹	头晕	肝损害	白细胞减少
对照组	33	10(30. 30)	3(9. 09)	2(6. 06)	2(6. 06)	8(24. 24)
观察组	33	2(6. 06)	1(3. 03)	0(0. 00)	1(3. 03)	1(3. 03)
χ^2		6. 519	1. 065	0. 516	0. 000	4. 632
P		0. 011	0. 302	0. 473	1. 000	0. 031

表 6 两组长期不良反应发生情况[n(%)]						
组别	n	恶心呕吐	皮疹	头晕	肝损害	白细胞减少
对照组	33	8(24. 24)	2(6. 06)	1(3. 03)	6(18. 18)	11(33. 33)
观察组	33	1(3. 03)	1(3. 03)	0(0. 00)	1(3. 03)	2(6. 06)
χ^2		4. 632	0. 000	—	2. 557	7. 759
P		0. 031	1. 000	1. 000	0. 110	0. 005

注：—表示无数据。

3 讨 论

RA 的具体发病机制目前仍未完全明确,现有研究普遍认为,该病多在个体遗传易感性的背景下,受外界环境因素刺激,引发机体免疫应答异常激活,造成自身免疫耐受失衡,最终诱发慢性持续性炎症反应^[10]。艾拉莫德作为我国自主研发的新型抗风湿类药物,可有效延缓 RA 的病情发展进程。尽管已有多项临床研究表明,艾拉莫德与氨甲蝶呤联用能够明显改善 RA 患者的病情活动情况、关节功能状态及影像学进展趋势,但该药物方案的临床获益与潜在风险仍需开展更深入的评价与分析^[11-12]。

本研究结果显示,治疗 24 周后两组临床总有效率无差异,两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IL-2、IL-4 及 IFN- γ 水平均较治疗前改善,CD8⁺ 未见明显变化,且上述指标组间对比未见明显差异。这提示在足够疗程下,半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤可实现与常规剂量相当的短期疗效。通过进一步延长随访至 52 周发现,两组 1 年复发率差异无统计学意义,表明半量方案在维持长期疾病控制方面具有非劣效潜力。这一结果弥补了既往多局限于 24 周评估的不足,可为 RA 维持治疗阶段的个体化减量策略提供了参考。然而,本研究观察到的两组 1 年复发率差异无统计学意义,与 Lillegraven 等^[13]报告的半量抗风湿药物组复发率显著更高不一致。这一差异很可能源于本研究样本量不足导致的统计效能受限。CD4⁺、IL-2、IFN- γ 及 IL-4 等指标反映 Th1/Th2 免疫平衡状态。本研究中,两组经干预后 Th1 型因子水平降低,IL-4 表达上升,提示 Th1/Th2 失衡得到纠正,由促炎为主转向抗炎优势,T 细胞过度活化得到控制。尽管观察组起效较缓,但至 24 周时免疫与临床指标均已与对照组无异,且这种获益可持续至 1 年随访结束。这表明即使初始剂量较低,只要保证足够的疗程,仍可有效调控关键免疫通路,达到稳定的疾病缓解状态。其机制可能在于:氨甲蝶呤可促使炎症区域释放大量腺苷,该

内源活性物质可抑制炎细胞浸润活化,减少促炎因子分泌;同时其可阻滞叶酸代谢,抑制淋巴细胞增殖并诱导细胞凋亡,减弱机体适应性免疫反应;在此基础上,艾拉莫德可抑制相关激酶活性,阻碍蛋白降解,滞留核转录因子于胞质内,阻断促炎基因表达。前者广泛调控免疫细胞功能,后者特异性阻断炎症核心通路,两药联合形成上游抑制与下游阻断的协同效应,即使是半量剂量下,也能在 24 周的足疗程治疗中,有效地将过度激活的 Th1/Th2 轴调节回平衡状态,使免疫指标在 24 周达到与常规剂量相近水平^[14-16]。其次,艾拉莫德疗效具有时间累积与剂量阈值特点,对 B 细胞及 T 细胞因子的调控作用随疗程逐步显现。Takeuchi 等^[17]研究显示,艾拉莫德联合氨甲蝶呤疗效在 12~24 周持续提升,24 周后类风湿反应情况趋于稳定;提示半量虽起效偏慢,但足疗程治疗可达到有效浓度并调控关键免疫通路。然而,Th1/Th2 平衡的恢复可能并非严格依赖高剂量药物暴露,而是一种阈值依赖性生物学响应。Xue 等^[18]研究发现,RA 患者经抗风湿治疗后,通常疾病活动度显著改善,Th1/Th2 比例可趋于正常,且该变化与用药剂量无直接线性关系,提示一旦炎症级联被有效打断,免疫系统可自主向稳态偏移。

本研究结果显示,两组治疗第 12 周及第 24 周时,ESR、CRP、RF、抗-CCP 及关节压痛肿胀数、DAS28 评分等指标均无明显差异,但治疗第 4 周时对照组 ESR、CRP 下降更显著,呈现出更快的早期应答。这一现象可能与常规剂量艾拉莫德能更快达到有效血药浓度、与氨甲蝶呤高效协同阻断炎症-免疫正反馈环路有关。RA 急性活动期常伴炎症风暴,促炎细胞因子大量释放,造成 ESR 和 CRP 急剧升高及关节破坏加重;常规剂量可早期强效抑制多条促炎信号通路,快速中断炎症级联反应的放大,而半量方案因初始药物暴露量较低,对炎症级联反应的早期抑制强度不足,故炎症指标回落相对滞后。有研究显示,艾拉莫德血药浓度与 CRP 下降呈正相关,50 mg/d 对 NF- κ B 的早期抑制率显著更高,证实标准剂量在疾病早期快速控制炎症方面更具优势^[19]。另外,CRP 和 ESR 作为急性期反应蛋白,对炎症负荷变化具有高敏感性和快速响应的特点,在促炎因子受抑后即可显著下降^[20]。因此这一特征也使得其成为评估 RA 早期治疗反应的理想生物标志物。

关于安全性,本研究发现治疗期间(第 0~24 周)观察组恶心呕吐、白细胞减少发生率更低,并报告了第 25~52 周随访期间的新增不良反应:对照组在此阶段仍出现恶心呕吐、肝损害及白细胞减少等新发事件,而观察组新发不良反应较少,这发现对临床诊疗工作具有重要意义。由于 RA 需长期服药,药物不断蓄积产生的毒性反应,是临床中治疗中断的主要诱因。减量至半量使用,可在维持治疗效果的同时,大

幅降低胃肠道、骨髓相关不良反应,是老年患者、合并多种并发症患者及不耐受常规剂量患者的优选方案。

综上所述,半量艾拉莫德联合氨甲蝶呤在足疗程治疗后,其临床疗效及复发率与常规剂量方案相当,且不良反应更少。然而,本研究为单中心研究,样本量偏小,导致对复发率等二分类终点的检验效能不足,且未能对 RA 病程长短等混杂因素进行亚组分析,可能影响减量后的复发倾向;其次,尽管已将随访延长至 52 周,但对于需终身管理的 RA 而言仍显不足,更远期的复发趋势、影像学进展及迟发性不良反应仍需持续追踪;同时,研究未纳入 Th17、Treg 等新兴免疫细胞及相关指标,无法全面阐明免疫调控机制。此外,本研究观察组用药剂量低于指南标准,客观上存在让患者暴露于次优治疗的风险;两组第 24 周时的疗效无明显差异,但因样本量有限且未开展非劣效检验,无法证实半量方案与标准剂量疗效相当,目前该减量方案仅适合探索性研究,暂不宜在临床常规使用。因此,后续应开展多中心、大样本、非劣效设计试验,进一步验证两组的复发率差异,延长随访至 2 年以上,并预设分层分析,系统比较不同病程等亚组中两种剂量方案的疗效与安全性差异,以识别半量方案的适宜获益人群,同时完善多维度免疫指标检测,从而为 RA 个体化降阶梯治疗提供更坚实的依据。

参考文献

[1] Zeng H, Yuan Z, Wu R T, et al. Research progress on complications of rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1561926.

[2] 宋梦歌,姜泉,焦娟,等.罗浮山风湿膏药治疗类风湿关节炎腕关节炎的多中心随机双盲对照临床研究[J].北京中医药大学学报, 2023, 46(10): 1431-1442.

[3] 陈士军,朱卫民,田培军.小剂量雷公藤总苷联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者临床症状、炎症因子及关节功能的影响[J].临床误诊误治, 2020, 33(3): 52-56.

[4] Floris A, Perra D, Cangemi I, et al. Current smoking predicts inadequate response to methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients naïve to DMARDs: results from a retrospective cohort study[J]. Medicine, 2021, 100(17): e25481.

[5] Long Z, Zeng L, Yang K, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of iguratimod in the treatment of inflammatory arthritis and degenerative arthritis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1440584.

[6] 王贯虹,霍月红,苑晓娟,等.艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎合并骨质疏松患者临床疗效及对血清免疫调节性细胞因子的影响[J].临床和实验医学杂志, 2024, 23(23): 2513-2517.

[7] Krijbolder D I, Verstappen M, van Dijk B T, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of

persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial[J]. Lancet, 2022, 400(10348): 283-294.

[8] 耿研,谢希,王昱,等.类风湿关节炎诊疗规范[J].中华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.

[9] Zohaib A, Rasheed A, Mahmud T E, et al. Correlation of hypothyroidism with disease activity score-28 in patients of rheumatoid arthritis[J]. Cureus, 2022, 14(6): e26382.

[10] Masuko K. Cigarette smoking: a modifiable environmental factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. JMA J, 2025, 8(4): 1077-1086.

[11] Liu S, Jiang K, Yu J, et al. Iguratimod in combination with conventional therapy suppresses inflammation and improves joint structure and function in rheumatoid arthritis[J]. Am J Transl Res, 2025, 17(12): 9677-9686.

[12] 王艳,苏林冲,冉瑞金,等.艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效及对患者血清微小 RNA-141 和微小 RNA-335-5p 表达的影响[J].陕西医学杂志, 2024, 53(3): 386-390.

[13] Lillegraven S, Paulshus Sundlister N, Aga A B, et al. Effect of half-dose vs stable-dose conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: the ARCTIC REWIND randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(17): 1755-1764.

[14] Navashenq J G, Shabgah A G, Hedayati-Moghadam M, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in rheumatoid arthritis: an update[J]. Life Sci, 2021, 269: 119083.

[15] Zhao Z, Hua Z, Luo X, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113074.

[16] 王颖芳,陈芳,王柳青,等.甲氨蝶呤联合艾拉莫德治疗女性中重度活动类风湿关节炎患者的疗效及对卵巢功能影响的研究[J].中国新药杂志, 2024, 33(16): 1681-1686.

[17] Takeuchi T, Rischmueller M, Blanco R, et al. Upadacitinib monotherapy versus methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve Japanese patients with rheumatoid arthritis: a sub-analysis of the Phase 3 SELECT-EARLY study[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(3): 534-542.

[18] Xue M, Lin H, Lynch T, et al. Th cell phenotypes and their correlations with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Clin Med, 2025, 14(12): 4220.

[19] 于晶晶,马瑞瑞,吴天进,等.艾拉莫德联合甲氨蝶呤和羟氯喹对女性类风湿关节炎患者骨密度影响的临床研究[J].浙江医学, 2022, 44(5): 497-501.

[20] 房德玉,周红霞,徐蔷薇.甲氨蝶呤片联合艾拉莫德治疗类风湿关节炎的效果研究[J].中国卫生标准管理, 2025, 16(19): 120-123.