【临床经验】

艾拉莫德联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎骨代谢影响的 meta 分析

田中华[1]，李玉霞[2]，王 琴[1]，黄明春[1*]
（1. 重庆市中医院药剂科，重庆 400021；2. 重庆市急救医疗中心核医学科实验室，重庆 400014）

摘要：目的 系统评价艾拉莫德（iguratimod，IGU）联合甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）对类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）骨代谢的影响。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Medline、Cochrane Library、中国知网、万方医学数据库、维普中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库，收集 IGU 联合 MTX 干预 RA 患者骨代谢的临床随机对照试验。依据 Cochrane Handbook6.2 偏倚风险评估工具进行文献质量评价，并利用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 共检索到 434 篇文献，纳入 9 篇随机对照研究文献，涉及 883 例 RA 患者。Meta 分析结果显示，与 MTX 单药治疗相比，IGU 联合 MTX 显著改善患者骨代谢标志物血清浓度，包括 N 端中段骨钙素［均数差（mean difference，MD）＝4.54，95% 置信区间（confidence interval，CI）为（4.09，4.99），$P<0.01$］、总Ⅰ型前胶原氨基端前肽［MD ＝ 11.63，95% CI（10.04，13.21），$P<0.01$］、Ⅰ型胶原羧基端肽 β 特殊序列［MD ＝ −0.22，95% CI（−0.27，−0.18），$P<0.01$］、以及 25 羟维生素 D［MD ＝ 3.07，95% CI（2.22，3.92），$P<0.01$］。**结论** IGU 联合 MTX 较 MTX 单药可显著改善 RA 患者的骨代谢。但因受纳入分析的文献数量和质量限制，有待更多、更高质量的文献进一步验证。

关键词：艾拉莫德；甲氨蝶呤；类风湿关节炎；骨代谢；meta 分析
中图分类号：R593.22 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）05-0602-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.019

Efficacy of iguratimod combined with methotrexate on bone metabolism in rheumatoid arthritis: a meta-analysis

TIAN Zhonghua[1], LI Yuxia[2], WANG Qin[1], HUANG Mingchun[1*]
(*1. Department of Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China;*
2. Department of Nuclear Medicine Laboratory, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy of iguratimod（IGU） combined with methotrexate（MTX） on bone metabolism in rheumatoid arthritis（RA）. ***Methods*** PubMed, Embase, Medline, Cochrane library, CNKI, WanFang Medical Online, VIP, and CBM were retrieved. The randomized controlled trial（RCT） was conducted. The literature quality was evaluated according to the Cochrane Handbook6.2 bias risk assessment tool, and the effect indicators were meta-analyzed using RevMan5.3 software. ***Results*** A total of 434 studies were retrieved, and 9 RCTs and 883 patients were included for meta-analysis. Compared with MTX monotherapy, IGU combined with MTX treatment could significantly improve the concentration of bone metabolism markers *N*-terminal midfragment of osteocalcin［mean difference（MD）＝4.54, 95% confidence interval（CI）(4.09, 4.99), $P<0.01$］, total *N*-terminal propeptide of type Ⅰ procollagen［MD＝11.63, 95% CI（10.04, 13.21), $P<0.01$］, β-*C*-terminal telopeptides of type Ⅰ collagen［MD＝−0.22, 95% CI（−0.27, −0.18), $P<0.01$］, and 25-hydroxy-vitamin D［MD＝3.07, 95% CI（2.22, 3.92), $P<0.01$］. ***Conclusion*** The combination of IGU and MTX is

收稿日期：2021-07-30
作者简介：田中华，主管药师，研究方向：风湿免疫的临床药学研究。
通信作者：黄明春，主管药师，研究方向：肿瘤治疗的临床药学研究。
基金项目：重庆市科技局科研院所绩效激励引导专项（cstc2019jxjl130024）

more effective than MTX monotherapy in improving the bone metabolism in RA patients. Subject to the quantitative and qualitative limitations of the studies included, more high-quality studies would be needed to further validate the results.

Key words: iguratimod; methotrexate; rheumatoid arthritis; bone metabolism; meta-analysis

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种常见的系统性自身免疫性疾病，以多关节滑膜慢性炎症性病变为主要病理特征[1]。我国 RA 的患病率约为 0.2% ～ 0.4%，其中女性的患病率约为男性的 3 倍[2]。患者若不及时采取规范治疗，受累关节滑膜炎症反复持久发作，导致关节软骨和骨组织破坏，最终引起关节畸形和进展性功能丧失，具有极高的致残率。

研究显示艾拉莫德（iguratimod，IGU）联合甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）对 RA 患者骨代谢具有良好的改善作用[3-5]，然而，由于研究方案设计不尽一致，导致研究结论也有所不同，难以通过单个研究来评价其对 RA 患者骨代谢的确切影响。本研究拟通过对国内外探讨 IGU 联合 MTX 对 RA 患者骨代谢影响的临床随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）进行系统评价，评估 IGU 联合 MTX 对 RA 患者骨代谢的改善作用。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准如下。①根据国际公认的 1987 年美国风湿病学会修订的 RA 分级诊断标准[6]、2010 年美国风湿病学会与欧洲抗风湿病联盟联合修订的 RA 分类标准[7]，诊断为 RA 的患者。②国内外公开发表的探讨 IGU 联合 MTX 对 RA 患者骨代谢影响的中英文 RCT 文献。③干预措施为实验组采用 IGU 联合 MTX，对照组用 MTX 单药。④治疗前实验组与对照组基线状况明确，且差异无统计学意义。⑤治疗疗程至少 4 个月。⑥结局指标至少包含 N 端中段骨钙素（*N*-terminal midfragment of osteocalcin，N-MID）、总Ⅰ型前胶原氨基端前肽（total procollagen type Ⅰ *N*-terminal propeptide，T-PINP）、Ⅰ型胶原羧基端肽β特殊序列（β-*C*-terminal telopeptide of type Ⅰ collagen，β-CTX），以及 25 羟维生素 D［25-hydroxy-vitamin D，25（OH）D］中的一项结局指标。

排除标准：①重复发表的文献；②无法提取结局指标的文献。

1.2 检索策略

以“艾拉莫德”“甲氨蝶呤”“类风湿关节炎”“类风湿性关节炎”为主题词检索中国知网、万方医学、维普中文科技期刊，以及中国生物医学文献数据库；以“iguratimod”“IGU”“T-614”“methotrexate”“MTX”“rheumatoid arthritis”“RA”为主题词检索 Pubmed、Embase、Medline、Cochrane Library 数据库。检索时间设置为建库至 2019 年 9 月 30 日。同时追踪检出文献的参考文献，以降低漏检率。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由 2 名研究者按照预先设定的纳入与排除标准独立进行文献筛选。如遇分歧，由第 3 名研究者介入，讨论解决。资料提取由 2 名研究者采取交叉核对的方式进行，内容包括：第一作者、发表年份、病例数量、干预措施、疗程和结局指标等。并采用 Cochrane Handbook6.2 版偏倚风险评价标准（https://training.cochrane.org/handbook）对纳入的 RCT 文献进行质量评价。评价内容包括：是否存在选择偏倚、分配隐藏、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚以及其他偏倚等。

1.4 统计学分析

利用 RevMan5.3 软件对所提取的数据进行 meta 分析。连续性变量采用均数差（mean difference，MD）和 95% 置信区间（confidence interval，CI）作为效应量指标。采用 I^2 检验对各研究结果进行异质性检验，当各研究结果间无统计学异质性时（$P > 0.1$，$I^2 < 50\%$），采用固定效应模式进行分析；反之，各研究结果间有统计学异质性时，则采用随机效应模式进行分析，并谨慎解释结果，必要时采用描述性分析，并通过敏感性分析验证研究的稳定性。以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共检出文献 434 篇，经过逐层筛选，最终纳入 9 篇文献[3-5,8-13]，共 883 例 RA 患者，其中 MTX 组 436 例，IGU 联合 MTX 组 447 例。9 篇文献均为中文文献。各研究疗程最短 16 周，最长 24 周。文献筛选流程详见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征和质量评价分别见表 1 和表 2。表中 T 为实验组，C 为对照组；观察指标：① 25(OH)D，② N-MID，③ T-PINP，④ β-CTX。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 N-MID 的浓度比较

纳入分析的 9 篇文献[3-5,8-13]均将 N-MID 作为其效应评价指标，共计 883 例 RA 患者，其中 MTX 组 436 例，IGU ＋ MTX 组 447 例。异质性分析显示：$P > 0.05$，$I^2 = 0\% < 50\%$，提示各研究间具有较好的同质性，故选择固定效应模式进行 meta 分析。如图 2 所示，与 MTX 组相比，IGU ＋ MTX 组患者血清 N-MID 的平均浓度更高［MD ＝ 4.54，95% CI (4.09，4.99)］，差异具有统计学意义（$P < 0.01$），提示与 MTX 单药治疗相比，IGU 联合 MTX 治疗显著提高了患者 N-MID 的血清浓度。

2.3.2 T-PINP 的浓度比较

纳入分析的 9 篇文献[3-5,8-13]均将 T-PINP 作为其效应评价指标，共计 883 例 RA 患者，其中 MTX 组 436 例，IGU ＋ MTX 组 447 例。异质性分析显示：$P < 0.05$，$I^2 = 56\% > 50\%$，提示各研究结果间可能存在一定的异质性，故采用随机效应模式进行 meta 分析。如图 3 所示，IGU ＋ MTX 组患者血清 T-PINP 的平均浓度高于 MTX 组［MD ＝ 11.63，95% CI(10.04，13.21)］，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），提示 IGU 联合 MTX 治疗提高患者血清 T-PINP 浓度的作用显著优于 MTX 单药治疗。

2.3.3 β-CTX 的浓度比较

纳入分析的 9 篇文献[3-5,8-13]均将 β-CTX 作为其效应评价指标，共计 883 例 RA 患者，其中 MTX 组

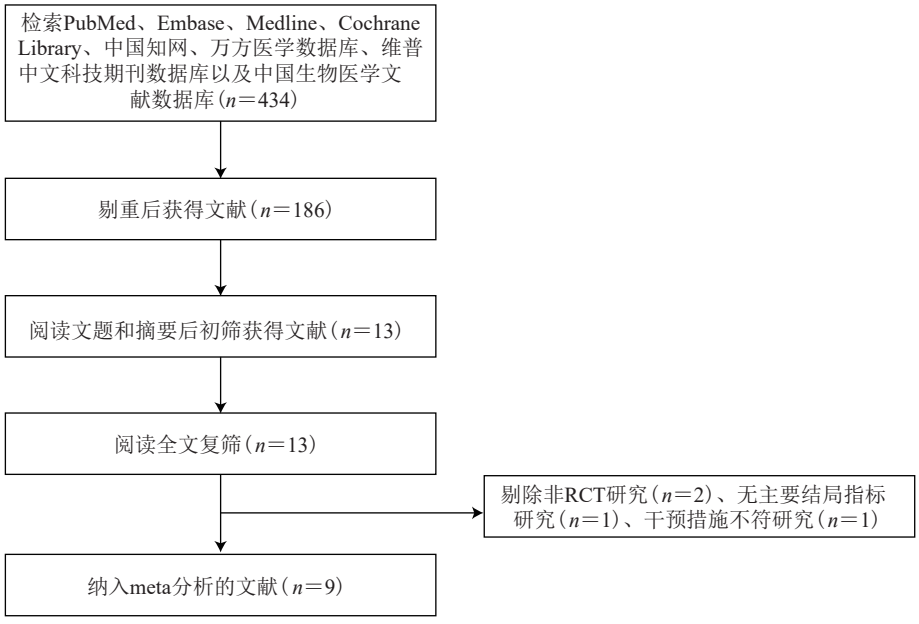


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

表 1 研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of literatures

第一作者与发表年份	分组方法	样本量 T/C	干预措施		病程/周	观察指标
			T	C		
丁菱 2019[13]	随机	38/38	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）	16	①②③④
郇稳 2019[9]	随机	64/64	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）	24	①②③④
严雪征 2018[3]	随机	35/35	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）	24	①②③④
高爽 2019[11]	住院号奇偶排序	54/54	MTX（一周 1 或 2 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 或 2 次，每次 10 mg）	24	①②③④
田军伟 2017[5]	随机数字表	58/58	MTX（一周 1 或 2 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 或 2 次，每次 10 mg）	24	②③④
杜鹃 2018[4]	随机数字表	49/49	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）	16	①②③④
陈坚 2018[10]	随机数字表	60/60	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 次，每次 10 mg）	24	②③④
李思吟 2018[8]	随机	49/38	MTX（一周 1 次，每次 10 ～ 15 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 1 次，每次 10 ～ 15 mg）	24	①②③④
谭小萍 2018[12]	随机	40/40	MTX（一周 2 次，每次 10 mg）＋IGU（一日 2 次，每次 25 mg）	MTX（一周 2 次，每次 10 mg）	24	①②③④

表 2 纳入研究的偏倚风险评估结果

Table 2 Bias risk assessment results of literatures included

第一作者与发表年份	选择偏倚	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	失访偏倚	发表偏倚	其他偏倚
丁菱 2019[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
郇稳 2019[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
严雪征 2018[3]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
高爽 2019[11]	高	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
田军伟 2017[5]	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
杜鹃 2018[4]	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
陈坚 2018[10]	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
李思吟 2018[8]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚
谭小萍 2018[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	不清楚

436 例，IGU ＋ MTX 组 447 例。异质性分析显示：$P < 0.01$，$I^2 = 77\% > 50\%$，提示各研究结果间具有较明显的异质性，可能与各项研究的方案设计不同有关，故采用随机效应模式进行 meta 分析。如图 4 所示，IGU ＋ MTX 组患者血清 β-CTX 的浓度显著低于 MTX 组［MD ＝ −0.22，95% CI(−0.27，−0.18)］，差异具有统计学意义（$P < 0.01$），提示与 MTX 单药治疗相比，IGU 联合 MTX 治疗显著降低了患者血清 β-CTX 的水平。

2.3.4 25(OH)D 的浓度比较

纳入文献中有 7 篇[3,5,8-10,12-13]将 25(OH)D 作为效应评价指标，共计 677 例 RA 患者，其中 MTX 组 333 例，IGU ＋ MTX 组 344 例。异质性分析显示：$P < 0.05$，$I^2 = 63\% > 50\%$，提示各研究结果间可能存在一定的异质性，故选择随机效应模式进行 meta 分析。如图 5 所示，与 MTX 组相比，IGU ＋ MTX 组患者血清 25(OH)D 的浓度更高［MD ＝ 3.07，95% CI(2.22，3.92)］，差异具有统计学意义（$P < 0.01$），提示与 MTX 单药治疗相比，IGU 联合 MTX 治疗显著提高了患者血清 25(OH)D 的水平。

3 讨论

RA 是一种常见的，以多关节对称性受累为主

第一作者与发表年份	治疗组 均值	治疗组 标准差	治疗组 例数/例	对照组 均值	对照组 标准差	对照组 例数/例	比重/%	MD (95% CI)
丁菱 2019[13]	19.15	5.42	38	14.63	5.17	38	3.6	4.52 (2.14, 6.90)
严雪征 2018[3]	21.48	4.75	35	16.17	3.36	35	5.5	5.31 (3.38, 7.24)
李思吟 2018[8]	18.36	6.42	49	13.46	6.95	38	2.5	4.90 (2.05, 7.75)
杜鹃 2018[4]	21.33	5.24	49	17.62	4.61	49	5.3	3.71 (1.76, 5.66)
田军伟 2017[5]	19.34	3.98	58	14.16	3.04	58	12.2	5.18 (3.89, 6.47)
谭小萍 2018[12]	19.31	3.96	40	14.13	3.01	40	8.5	5.18 (3.64, 6.72)
郇稳 2019[9]	18.23	6.19	64	13.76	5.38	64	5.0	4.47 (2.46, 6.48)
陈坚 2018[10]	19.33	2.03	60	15.17	1.42	60	51.6	4.16 (3.53, 4.79)
高爽 2019[11]	23.21	5.47	54	17.65	4.39	54	5.8	5.56 (3.69, 7.43)
总计			447			436	100	4.54 (4.09, 4.99)

异质性：$Chi^2=5.54$，$df=8$ ($P=0.70$)；$I^2=0\%$

检验值：$Z=19.75$ ($P<0.000\ 01$)

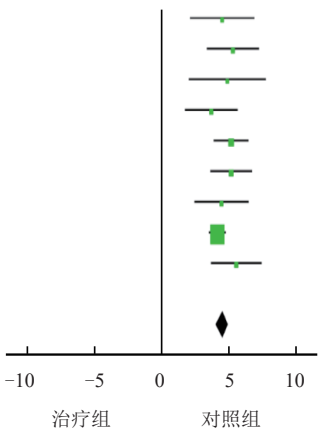


图 2 两组血清 N-MID 的浓度比较

Figure 2 Comparison of serum N-MID between the two groups

第一作者与发表年份	治疗组 均值	治疗组 标准差	治疗组 例数/例	对照组 均值	对照组 标准差	对照组 例数/例	比重/%	MD (95% CI)
丁菱 2019[13]	45.26	7.12	38	32.48	6.75	38	12.2	12.78 (9.66, 15.90)
严雪征 2018[3]	47.67	5.36	35	33.75	6.38	35	13.6	13.92 (11.16, 16.68)
李思吟 2018[8]	44.25	9.98	49	31.29	9.41	38	9.1	12.96 (8.87, 17.05)
杜鹃 2018[4]	37.0	20.01	49	28.46	18.87	49	3.6	8.54 (0.84, 16.24)
田军伟 2017[5]	44.25	8.54	58	32.47	7.42	58	13.0	11.78 (8.87, 14.69)
谭小萍 2018[12]	44.21	8.52	40	32.34	7.31	40	10.9	11.87 (8.39, 15.35)
郇稳 2019[9]	45.51	9.91	64	33.45	7.85	64	12.3	12.06 (8.96, 15.16)
陈坚 2018[10]	46.16	3.12	60	37.13	3.36	60	20.7	9.03 (7.87, 10.19)
高爽 2019[11]	38.12	17.8	54	27.1	17.58	54	4.5	11.02 (4.35, 17.69)
总计			447			436	100	11.63 (10.04, 13.21)

异质性：$Chi^2=18.03$，$df=8$ ($P=0.02$)；$I^2=56\%$

检验值：$Z=14.41$ ($P<0.000\ 01$)

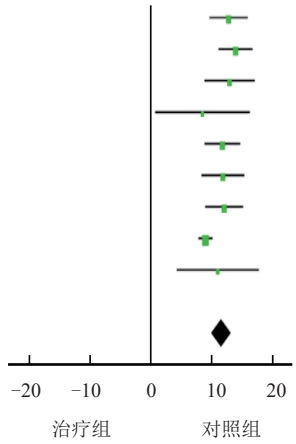


图 3 两组血清 T-PINP 的浓度比较

Figure 3 Comparison of serum T-PINP between the two groups

要临床表现的慢性自身免疫性疾病。RA 的确切病理机制尚未完全阐明，目前较为公认的病理生理机制为受累关节滑膜炎症反复持久发作，引起关节滑膜组织异常增生，而异常增生的滑膜成纤维细胞分泌大量的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase，MMP)，如 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9 等，导致邻近的关节软骨与骨组织破坏，最终引起关节畸形，甚至引起关节进展性功能丧失，具有极高的致残率[1,14]。

当前，RA 的治疗以抑制滑膜炎症、降低疾病活动度、改善患者预后为主要原则。药物治疗是 RA 的首选治疗方式，以 MTX 为代表的改善病情抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs，DMARDs) 在临床中应用最为广泛。MTX 主要通过抑制二氢叶酸还原酶的活性阻碍体内四氢叶酸的合成发挥抗炎和免疫抑制作用，在国内外均被视为治

第一作者与发表年份	治疗组 均值	治疗组 标准差	治疗组 例数/例	对照组 均值	对照组 标准差	对照组 例数/例	比重/%	MD (95% CI)
丁菱 2019[13]	0.56	0.14	38	0.77	0.12	38	12.6	−0.21 (−0.27, −0.15)
严雪征 2018[3]	0.43	0.17	35	0.72	0.15	35	11.1	−0.29 (−0.37, −0.21)
李思吟 2018[8]	0.59	0.12	49	0.7	0.24	38	10.3	−0.11 (−0.19, −0.03)
杜鹃 2018[4]	0.58	0.12	49	0.7	0.26	49	10.6	−0.12 (−0.20, −0.04)
田军伟 2017[5]	0.47	0.11	58	0.76	0.18	58	13.0	−0.29 (−0.34, −0.24)
谭小萍 2018[12]	0.45	0.09	40	0.77	0.21	40	11.5	−0.32 (−0.39, −0.25)
郇稳 2019[9]	0.49	0.09	64	0.68	0.11	64	14.6	−0.19 (−0.22, −0.16)
陈坚 2018[10]	0.45	0.13	60	0.7	0.14	60	13.5	−0.25 (−0.30, −0.20)
高爽 2019[11]	0.59	0.87	54	0.81	0.25	54	2.8	−0.22 (−0.46, 0.02)
总计			447			436	100	−0.22 (−0.27, −0.18)

异质性：$Chi^2=34.34$，$df=8$（$P<0.000\ 1$）；$I^2=77\%$

检验值：$Z=9.85$（$P<0.000\ 01$）

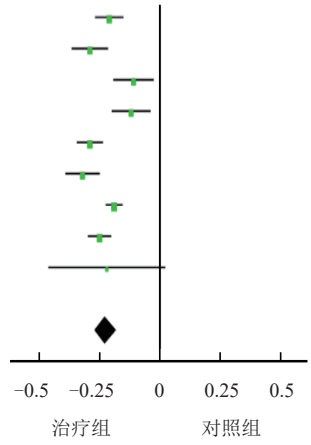


图 4 两组血清 β-CTX 的浓度比较

Figure 4 Comparison of serum β-CTX between the two groups

第一作者与发表年份	治疗组 均值	治疗组 标准差	治疗组 例数/例	对照组 均值	对照组 标准差	对照组 例数/例	比重/%	MD (95% CI)
丁菱 2019[13]	18.05	4.23	38	17.41	4.25	38	11.3	0.64 (−1.27, 2.55)
严雪征 2018[3]	20.39	4.61	35	16.26	3.24	35	11.6	4.13 (2.26, 6.00)
李思吟 2018[8]	17.56	5.68	49	15.02	7.12	38	6.9	2.54 (−0.23, 5.31)
田军伟 2017[5]	18.72	3.86	58	15.01	2.19	58	17.8	3.71 (2.57, 4.85)
谭小萍 2018[12]	18.69	3.85	40	14.98	2.07	40	15.8	3.71 (2.36, 5.06)
郇稳 2019[9]	18.27	5.41	64	16.83	4.89	64	12.2	1.44 (−0.35, 3.23)
陈坚 2018[10]	20.22	1.26	60	16.45	1.28	60	24.5	3.77 (3.32, 4.22)
总计			344			333	100	3.07 (2.22, 3.92)

异质性：$Chi^2=16.21$，$df=6$（$P=0.01$）；$I^2=63\%$

检验值：$Z=7.08$（$P<0.000\ 01$）

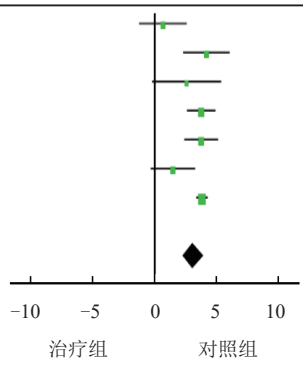


图 5 两组血清 25（OH）D 的浓度比较

Figure 5 Comparison of serum 25（OH）D between the two groups

疗 RA 的锚定药。尽管 MTX 疗效确切，但仍然有部分患者对 MTX 单药治疗存在连续性不应答。因此，当单用 MTX 不能有效控制病情时，国内外指南均推荐联合另一种 DMARDs 或生物制剂进行治疗[2,15]。

IGU 是一种新型多作用靶点的 DMARDs。一方面，IGU 可同时作用于 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞，抑制 T 淋巴细胞的活化以及细胞因子的产生，如白介素（interleukin，IL）-1、IL-6、IL-8，以及肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor α，TNF-α）等，从而调节受累关节滑膜组织的细胞及体液免疫平衡；另一方面，IGU 可抑制滑膜成纤维细胞产生 MMP-1 和 MMP-3，减轻异常增殖的成纤维样滑膜细胞对软骨组织的侵袭。此外，IGU 还可通过刺激成骨细胞分化，抑制破骨细胞生成发挥骨保护作用[16]。

IGU 与 MTX 具有不同的作用靶点，两药联合使用可起到协同增效的作用。伍嘉琪等[17]对 IGU 联合 MTX 治疗 RA 的疗效及安全性进行 meta 分析，结果表明与 MTX 单药治疗相比，IGU 联合 MTX 治疗显著提高了患者 ACR20、ACR50 以及 ACR70[根据美国风湿病学会（American College of Rheumatology，

ACR）推荐的RA核心评分标准，在所有的疼痛关节计数和肿胀关节计数中与基线相比至少有20%、50%或70%的改善[18]，且药物不良反应无显著差异。孙静等[19]也发现类似的效果。提示IGU联合MTX治疗可协同增强抗RA的作用，且不增加药物毒副作用。

在RA的治疗过程中，除积极改善临床症状外，延缓受累关节的骨质破坏也尤为重要。然而，目前尚无研究系统评价IGU联合MTX对RA患者骨代谢水平的影响。因此，本研究对国内外探讨IGU联合MTX对RA患者骨代谢水平影响的RCT进行meta分析，以探究IGU联合MTX是否对RA患者具有骨关节保护作用。

β-CTX、N-MID与T-PINP是三种国际公认的骨转换标志物。T-PINP是由成骨细胞合成并释放的前胶原纤维的细胞外分解产物，是新骨形成的特异性标志物，可直接反映成骨细胞的活性以及成骨速率。N-MID是由成骨细胞合成的非胶原蛋白，主要功能是维持骨的正常矿化，可直接反映成骨细胞的活性。而β-CTX是破骨细胞的代谢产物，可直接反映机体的骨吸收状态[20-21]。25(OH)D是一种活性维生素D，是骨形成的关键物质，可间接反映骨形成率。本研究meta分析结果显示，与MTX单药治疗相比，IGU联合MTX治疗显著提高患者血清25(OH)D、T-PINP以及N-MID的浓度，并显著降低患者血清β-CTX的浓度，提示IGU联合MTX较MTX单药可更为有效地促进RA患者的骨形成，并抑制骨破坏。

需要注意的是，本研究纳入分析的原始研究质量有限，仅部分研究描述了随机化方法，所有研究均未详细描述分配隐藏情况和是否实施盲法，因此可能会在一定程度上降低本meta分析结果的可信度。同时，由于本研究所纳入分析的文献均为中文文献，可能存在报告偏倚。此外，本研究所纳入分析的样本量比较少，且各原始研究的人群特征、疾病活动度、治疗方案以及疗程等情况不尽一致，也可能会影响结果的评价。

综上所述，IGU联合MTX较MTX单药显著改善患者的骨代谢水平，值得临床推广应用。但由于纳入分析的原始研究可能存在偏倚，还需纳入更多、更高质量的RCT研究以进一步对结果进行验证。

参考文献：

[1] Liu S, Ma H, Zhang H, *et al*. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. Clin Immunol, 2021, 230: 108793.

[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.

[3] 严雪征 , 王凤玲 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者血清相关细胞因子及骨代谢的影响 [J]. 长春中医药大学学报 , 2018, 34(2): 369-372.

[4] 杜娟 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清巨噬细胞集落刺激因子、白介素 -8 及骨代谢的影响 [J]. 中国血液流变学杂志 , 2017, 27(2): 168-169.

[5] 田军伟 , 陶鹏飞 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清 M-CSF、IL-6、IL-8 及骨代谢的影响 [J]. 海南医学 , 2017, 28(3): 391-394.

[6] Clegg DO, Ward JR. Diagnostic criteria in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol Suppl, 1987, 65: 3-11.

[7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *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.

[8] 李思吟 . 艾拉莫德治疗中重度类风湿关节炎的疗效及对骨代谢的影响 [J]. 成都医学院学报 , 2018, 13(3): 327-331.

[9] 郇稳 . 艾拉莫德对类风湿关节炎患者临床疗效、骨代谢的影响研究 [J]. 海峡药学 , 2019, 31(5): 149-150.

[10] 陈坚 , 丁振华 , 刘坚 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者血清炎症因子及骨代谢的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志 , 2018(7): 552-555.

[11] 高爽 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎的治疗效果及对炎症指标和骨代谢的影响分析 [J]. 当代医学 , 2019, 25(5): 133-135.

（下转第 614 页）

manifestation of small-cell lung cancer: report of a rare case[J]. Case Rep Neurol Med, 2012, 2012: 617280.

[14] Lee SS, Kim MK, Sym SJ, *et al*. Intramedullary spinal cord metastasis: a single-institution experience[J]. J Neurooncol, 2007, 84(1): 85-89.

[15] Liu WC, Chung CL, Chai CY, *et al*. Metachronous brain and intramedullary spinal cord metastases from nonsmall-cell lung cancer: a case report[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2012, 28(5): 289-293.

[16] Tan LA, Kasliwal MK, Nag S, *et al*. A rare intramedullary spinal cord metastasis from uterine leiomyosarcoma[J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(9): 1309-1312.

[17] de Azevedo CR, Cruz MR, Chinen LT, *et al*. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome[J]. J Neurooncol, 2011, 104(2): 565-572.

[18] Schiff D, O'Neill BP. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome[J]. Neurology, 1996, 47(4): 906-912.

[19] Hashii H, Mizumoto M, Kanemoto A, *et al*. Radiotherapy for patients with symptomatic intramedullary spinal cord metastasis[J]. J Radiat Res, 2011, 52(5): 641-645.

[20] Lomax AJ, Yannakou CK, Rosenthal MA. Spinal cord metastasis in a patient treated with bevacizumab for glioblastoma[J]. Target Oncol, 2013, 8(2): 153-155.

[21] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, *et al*. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 361-370.

[22] Schmid P, Adams S, Rugo HS, *et al*. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.

[23] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, *et al*. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer(MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(9): 1155-1164.

（编辑：刘玲玲）

（上接第 608 页）

[12] 谭小萍 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. 中国药业 , 2018, 27(Z1): 75.

[13] 丁菱 , 何善治 , 王敏 , 等 . 艾拉莫德对老年类风湿关节炎的疗效及其骨代谢分析 [J]. 吉林医学 , 2019, 40(6): 1269-1270.

[14] 杨浩杰 , 王治伦 , 王莉 , 等 . UBASH3A 和 SYNGR1 基因遗传变异与汉族类风湿性关节炎疾病活动度和严重性的关联性研究 [J]. 世界临床药物 , 2019, 40(6): 409-415.

[15] Fraenkel L, Bathon JM, England BR, *et al*. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(7): 1108-1123.

[16] Nozaki Y. Iguratimod: novel molecular insights and a new csDMARD for rheumatoid arthritis, from Japan to the world[J]. Life(Basel), 2021, 11(5): 457.

[17] 伍嘉琪 , 杨俏雯 , 陈秀敏 , 等 . 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性和安全性的系统评价和 meta 分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学 , 2018, 23(10): 1132-1140.

[18] Gong X, Liu WX, Tang XP, *et al*. Traditional Chinese medicine qingre huoxue treatment *vs.* the combination of methotrexate and hydroxychloroquine for active rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 679588.

[19] 孙静 , 张琨 , 吴丽萍 , 等 . 甲氨蝶呤联合艾拉莫德治疗类风湿关节炎的疗效及安全性的系统评价 [J]. 浙江医学 , 2018, 40(20): 2273-2277.

[20] 丁瑞 , 阳毅 , 侯俊霞 , 等 . 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β-CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松中作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2017, 23(3): 318-321.

[21] 王欣燕 , 刘建红 , 黄显元 . 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨代谢指标和骨硬化蛋白的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志 , 2020, 26(3): 412-415.

（编辑：史琦琪）