

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research托珠单抗联合艾拉莫德治疗老年类风湿性
关节炎合并间质性肺炎的临床研究Clinical trial of tocilizumab combined with iguratimod in the treatment of
elderly rheumatoid arthritis with interstitial pneumonia张小丽^{1a}, 任云丽^{1a}, 王 妍^{1b}(1. 南通市第一人民医院 a. 风湿免疫科;
b. 老年医学科, 江苏 南通 226000)ZHANG Xiao-li^{1a}, REN Yun-li^{1a},
WANG Yan^{1b}(1. a. Department of Rheumatology and
Immunology; b. Department of
Geriatrics, Nantong First People's
Hospital, Nantong 226000, Jiangsu
Province, China)基金项目: 南通市卫生健康委员会基金资助项
目 (MSZ2023026)作者简介: 张小丽 (1983-), 女, 主治医师, 主要
从事类风湿关节炎方面的临床工作
和研究

通信作者: 张小丽

MP: 15950814718

E-mail: zhangxiaoli0718@163.com

摘要:目的 观察托珠单抗注射液联合艾拉莫德片治疗老年类风湿性关节炎 (RA) 合并间质性肺炎的临床疗效与安全性。方法 将本院 RA 合并间质性肺炎老年患者根据治疗方法分为对照组与试验组。对照组在常规治疗方案基础上于早、晚餐后口服艾拉莫德片 25 mg, bid, 共用药 12 w。试验组在对照组基础上静脉滴注 8 mg · kg⁻¹ 托珠单抗注射液, 每 4 周 1 次, 出现肝酶异常、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低时, 将托珠单抗注射液剂量减至 4 mg · kg⁻¹, 共用药 12 w。比较 2 组患者的临床疗效、肺功能和炎症反应指标, 并进行安全性评价。结果 本研究共纳入 84 例, 对照组 39 例、试验组 45 例。治疗后, 对照组和试验组的临床总有效率分别为 74.36% (29 例/39 例) 和 91.11% (41 例/45 例), 试验组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和试验组的肺活量 (VC) 水平分别为 (2.25 ± 0.34) 和 (2.38 ± 0.30) L, 第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 水平分别为 (2.71 ± 0.39) 和 (2.85 ± 0.36) L, 肺高分辨 CT (HRCT) 评分分别为 (1.59 ± 0.68) 和 (1.49 ± 0.59) 分, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 对照组和试验组的白细胞介素 -6 (IL-6) 水平分别为 (13.27 ± 1.95) 和 (12.05 ± 1.72) pg · mL⁻¹, 快速 C 反应蛋白 (CRP) 水平分别为 (16.09 ± 2.44) 和 (14.83 ± 2.15) mg · L⁻¹, 基质金属蛋白酶 -3 (MMP-3) 水平分别为 (60.32 ± 9.59) 和 (55.61 ± 8.27) μg · L⁻¹, 金属蛋白酶组织抑制因子 -1 (TIMP-1) 水平分别为 (86.79 ± 14.58) 和 (79.83 ± 13.27) pg · mL⁻¹, 试验组的上述指标均显著低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对照组主要的药物不良反应有氨基转移酶升高、白细胞减少和上腹痛, 试验组主要的药物不良反应有氨基转移酶升高、白细胞减少、中性粒细胞计数降低和上腹痛, 对照组和试验组的药物不良反应总发生率分别为 7.69% 和 11.11%, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 托珠单抗注射液联合艾拉莫德片治疗老年 RA 合并间质性肺炎患者的疗效确切, 能够有效改善其临床症状、血清标志物水平及肺功能, 减轻炎症反应, 并且安全性较好。

关键词: 托珠单抗注射液; 艾拉莫德片; 类风湿性关节炎; 间质性肺炎

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.004

中图分类号: R593.22 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)05-0619-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of tocilizumab injection combined with iguratimod tablets in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated with interstitial pneumonia. **Methods** Elderly patients with RA complicated with interstitial pneumonia in our hospital were divided into control group and treatment group according to the treatment methods. The control group was given iguratimod tablets 25 mg bid, orally after breakfast and

dinner, for a total of 12 weeks on the basis of the conventional treatment plan. The treatment group was given tocilizumab injection $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ intravenously every 4 weeks on the basis of control group. When abnormal liver enzymes, decreased neutrophil count, or decreased platelet count occurred, the dose of tocilizumab injection was reduced to $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, for a total of 12 weeks. The clinical efficacy, lung function and inflammatory response indicators of the two groups were compared, and the safety was evaluated. **Results** A total of 84 cases were included in this study, with 39 cases in control group and 45 cases in treatment group. After treatment, the overall clinical response rates were 74.36% (29 cases /39 cases) in control group and 91.11% (41 cases /45 cases) in treatment group, respectively. The overall clinical response rate of treatment group was statistically significant higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of vital capacity (VC) in control group and treatment group were (2.25 ± 0.34) and (2.38 ± 0.30) L, respectively; the levels of forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) were (2.71 ± 0.39) and (2.85 ± 0.36) L, respectively; the high-resolution CT (HRCT) scores were (1.59 ± 0.68) and (1.49 ± 0.59) points, respectively. There was no statistically significant difference in the above indicators between the two groups (all $P > 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6) in control group and treatment group were (13.27 ± 1.95) and $(12.05 \pm 1.72) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of rapid C-reactive protein (CRP) were (16.09 ± 2.44) and $(14.83 \pm 2.15) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) were (60.32 ± 9.59) and $(55.61 \pm 8.27) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) were (86.79 ± 14.58) and $(79.83 \pm 13.27) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. All the aforementioned indicators in treatment group were statistically significant lower than control group ($P < 0.05, P < 0.01$). The main adverse drug reactions in control group were elevated aminotransferase, leukopenia and upper abdominal pain. The main adverse drug reactions in treatment group were elevated aminotransferase, leukopenia, decreased neutrophil count and upper abdominal pain. The total incidence of adverse drug reactions was 7.69% in control group and 11.11% in treatment group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Tocilizumab injection combined with iguratimod tablets is effective in the treatment of elderly patients with RA complicated with interstitial pneumonia, and can effectively improve their clinical symptoms, serum marker levels, and lung function, reduce inflammatory responses, and has good safety.

Key words: tocilizumab injection; iguratimod tablet; rheumatoid arthritis; interstitial pneumonia

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为好发于中老年人群的自身免疫性疾病,以滑膜持续炎症、进行性骨破坏为主要特征,复发率和致残率较高^[1]。间质性肺炎是RA常见并发症,20%~45%的RA患者可合并此病,导致肺毛细血管、基底膜及周围组织受损,继发肺间质纤维化,严重时进展为呼吸衰竭,显著增加疾病死亡率^[2]。艾拉莫德是临床常用的小分子改善病情抗风湿药,可以通过抗炎、免疫调节及抑制骨吸收等作用控制RA病情^[3]。托珠单抗属于白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)受体拮抗剂,近年来在RA等自身免疫性疾病治疗领域得到广泛应用,研究证实,其可以抑制肺部炎症、延缓肺纤维化、减轻肺损伤,对间质性肺疾病具有早期干预价值^[4]。目前,2药联合在RA合并间质性肺炎患者中的应用仍需进一步研究。因此,本研究旨在探讨托珠单抗联合艾拉莫德治疗老年RA合并间质性肺炎的临床疗效和安全性,为患者的临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 病例收集

2022年9月至2025年3月以我院收治的RA合并间质性肺炎的老年患者纳入为研究对象。本研究经南通市第一人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2025KT146)。

诊断与纳入标准 ①符合《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》^[5]中关于RA的诊断标准:对称性关节肿胀 ≥ 3 个、晨僵 $\geq 1 \text{ h}$ 、腕/掌指/近端指间关节肿胀,持续 ≥ 6 周;皮下结节形成;血清类风湿因子阳性;X线片可见关节间隙变窄、骨质破坏、骨质疏松。②符合《具有自身免疫特征的间质性肺炎的命名及诊断标准(摘译)-欧洲呼吸病学会和美国胸科学会官方共识》^[6]中关于间质性肺炎的诊断标准:远端皮肤裂纹、指尖溃疡、炎性关节炎、晨僵 $\geq 60 \text{ min}$ 、手足毛细

血管扩张、雷诺现象;血清学低滴度抗核抗体滴度 $\geq 1:320$ (弥漫型、斑点型等任一核型),类风湿因子 ≥ 2 倍正常上限;胸部高分辨率CT(high-resolution CT,HRCT)提示间质性肺炎,或经病理学、右心导管检查证实胸部其他部位受累。③年龄 ≥ 60 岁,性别不限。④处于RA活动期。⑤临床资料完整。

排除标准 ①合并肺部感染、慢性阻塞性肺疾病、弥散性支气管炎、尘肺者;②合并系统性红斑狼疮、干燥综合征、皮炎、系统性硬皮病者;③有关节严重畸形者;④有心、肝、肾功能严重损害者;⑤合并恶性肿瘤、严重感染性疾病者;⑥近1个月使用其他免疫抑制药/抗纤维化药物患者;⑦患有精神类疾病者。

2 药品、试剂与仪器

艾拉莫德片,规格:每片25 mg,批号:42-240903,批准文号:国药准字H20110084,海南先声药业有限公司生产;托珠单抗注射液,规格:每支80 mg/4 mL,批号:B4039B04,注册证号:国药准字SJ20171024,日本日健中外制药有限公司生产;抗环瓜氨酸肽抗体(anticyclic citrullinated peptide antibody,ACPA)、IL-6、快速C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitors of metalloproteinase-1,TIMP-1)和基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒,均由广州奥瑞达生物科技有限公司生产;类风湿因子(rheumatoid factor,RF)和抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体(anti-mutated citrullinated vimentin antibody,anti-MCV)ELISA试剂盒,均由武汉华美生物工程有 限公司生产。

MSA-99肺功能检测仪,北京麦邦光电仪器有限公司产品;Brightspeed 16层螺旋CT机,美国GE公司产品。

3 分组与治疗方法

将RA合并间质性肺炎老年患者根据治疗方法分为对照组与试验组。嘱咐2组患者每日摄入富含维生素饮食,规律作息,避免过度劳累,行止咳、平喘等基础治疗,均静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,出院后口服醋酸泼尼松片,每次30 mg,qd,后根据患者临床表现逐渐减量。对照组在常规治疗方案基础上于早、晚餐后各口服艾拉莫德片25 mg,bid,共用药12 w。试验组在对照组基础上静脉滴注 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 托珠单抗注射液,每4周1次,用药期间密切关注患者肝功能,出现肝酶异常、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低时,将托珠单抗注射液剂量减

至 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,共用药12 w。

4 观察指标与疗效判定

临床症状改善情况^[7] 于治疗前和治疗后,观察2组患者关节压痛数(joint tenderness count,TJC)、关节肿胀数(swollen joint count,SJC)及晨僵时间;用28个关节疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints,DAS28)评估患者关节活动度,DAS28评分下降说明治疗药物对关节活动度控制有效。

类风湿关节炎标志物^[8] 于治疗前和治疗后,采集患者空腹静脉血3 mL,离心取上清,严格按照说明书步骤用ELISA法检测血清RF、ACPA和anti-MCV水平。

肺功能^[9] 于治疗前和治疗后,用肺功能检测仪测定2组患者肺活量(vital capacity,VC)和第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV₁)水平;用16层螺旋CT机行肺HRCT检查及图像评分,薄层(1~2 mm),间距10 mm,扫描及高分辨率算法重建图像,包括磨玻璃样变、小叶间隔增厚、细线状影、细网状影、蜂窝状影、纤维条状影、肺大泡、胸膜下线、结节、团块、胸腔积液及淋巴结增大等内容,根据受累范围进行评分,0分为正常,1分累计范围在25%以下,2分累计范围25%~50%,3分累计范围51%~75%,4分累计范围>75%。

炎症反应指标^[10] 于治疗前和治疗后,严格按照说明书步骤用ELISA法测定血清IL-6、CRP、MMP-3和TIMP-1水平。

临床疗效评价^[5,11] 显效:患者DAS28评分降低 $\geq 70\%$,症状、体征大部分消失,影像学检查示肺纤维化病灶部位基本恢复;有效:患者 $20\% \leq \text{DAS28}$ 评分降低 $< 70\%$,症状、体征改善,影像学检查示肺纤维化病灶有一定改善;无效:不满足上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 治疗期间每4周随访1次,每次随访监测肝肾功能、血常规等指标,记录药物不良反应发生情况;托珠单抗用药后24 h内增加1次血常规、肝酶监测,确保药物不良反应及时发现与处理。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间、组内比较分别用独立、配对样本 t 检验,计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验,当理论频数 < 5 时,优先使用Fisher精确概率检验。

结 果

1 一般资料

共纳入84例,对照组39例、试验组45例。

2组患者的性别、年龄、体质量指数、RA病程、严重程度、间质性肺炎分期、关节功能分级、受累部位、心率、收缩压、舒张压等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者临床症状改善情况的比较

治疗前,2组患者的TJC、SJC、晨僵时间和DAS28评分在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组患者的上述指标均显著降低(均 $P<0.01$),且试验组均显著低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),见表2。

3 2组患者类风湿关节炎标志物的比较

治疗前,2组患者的RF、ACPA和anti-MCV水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组患者的上述指标水平均显著降低(均 $P<0.01$),且试验组均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表3。

4 2组患者肺功能的比较

治疗前,2组患者的VC和FEV₁水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组患者的VC和FEV₁水平均显著升高(均 $P<0.01$),HRCT评分显著降低($P<0.01$),2组患者的VC、FEV₁水平和HRCT评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表4。

5 2组患者炎症反应指标水平的比较

治疗前,2组患者的IL-6、CRP、MMP-3和

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information between the two group

Item	Control($n=39$)	Treatment($n=45$)
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	67.72 $\pm$ 5.81	69.47 $\pm$ 5.86
Gender(n , %)		
Male	8(20.51)	9(20.00)
Female	31(79.49)	36(80.00)
Body mass index(kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x}\pm s$)	22.74 $\pm$ 2.14	22.94 $\pm$ 1.76
RA disease duration(years, $\bar{x}\pm s$)	7.74 $\pm$ 1.73	7.69 $\pm$ 1.49
RA severity(n , %)		
Moderate	21(53.85)	27(60.00)
Severe	18(46.15)	18(40.00)
Interstitial lung disease stage(n , %)		
Early	8(20.51)	7(15.56)
Progressive	31(79.49)	38(84.44)
Joint function class(n , %)		
II	24(61.54)	23(51.11)
III	15(38.46)	22(48.89)
Site of disease(n , %)		
Wrist	7(17.95)	8(17.78)
Shoulder	5(12.82)	10(22.22)
Elbow	6(15.38)	7(15.56)
Knee	9(23.08)	6(13.33)
≥ 2 joints	12(30.77)	14(31.11)
Heart rate(beats $\cdot$ min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	90.77 $\pm$ 6.28	90.29 $\pm$ 6.73
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	121.26 $\pm$ 7.20	119.11 $\pm$ 8.08
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	78.77 $\pm$ 6.63	80.80 $\pm$ 5.93

Control group: In addition to the conventional treatment regimen, patients received oral iguratimod tablets 25 mg twice daily after breakfast and dinner for 12 weeks; Treatment group: In addition to control group, patients received intravenous tocilizumab injection 8 mg $\cdot$ kg⁻¹ or 4 mg $\cdot$ kg⁻¹ once every 4 weeks, for a total treatment duration of 12 weeks.

表2 2组患者临床症状改善情况的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of improvement of clinical symptoms between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=39$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TJC(count)	11.13 $\pm$ 1.64	4.18 $\pm$ 0.72 ^{###}	11.18 $\pm$ 1.61	3.64 $\pm$ 0.71 ^{*** *}
SJC(count)	8.87 $\pm$ 1.20	2.59 $\pm$ 0.55 ^{###}	8.89 $\pm$ 1.27	2.29 $\pm$ 0.66 ^{*** *}
Morning stiffness duration(min)	105.62 $\pm$ 14.31	30.92 $\pm$ 4.69 ^{###}	108.93 $\pm$ 15.90	27.42 $\pm$ 4.21 ^{*** *}
DAS28 score(score)	4.89 $\pm$ 0.75	2.73 $\pm$ 0.36 ^{###}	4.78 $\pm$ 0.69	2.55 $\pm$ 0.28 ^{*** *}

TJC: Joint tenderness count; SJC: Swollen joint count; DAS28: Disease activity score of 28 joints; Compared to control group at the same time, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Compared to before treatment in the same group, ^{###} $P<0.001$.

表3 2组患者类风湿关节炎标志物水平的比较(IU $\cdot$ mL⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of rheumatoid arthritis marker levels between the two groups(IU $\cdot$ mL⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=39$)		Treatment($n=45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
RF	181.06 $\pm$ 28.45	49.52 $\pm$ 7.64 ^{###}	183.27 $\pm$ 29.31	45.35 $\pm$ 7.08 ^{*** *}
ACPA	42.87 $\pm$ 6.25	11.47 $\pm$ 1.73 ^{###}	43.72 $\pm$ 6.81	10.56 $\pm$ 1.59 ^{*** *}
Anti-MCV	325.47 $\pm$ 53.58	85.42 $\pm$ 11.49 ^{###}	316.04 $\pm$ 51.67	79.65 $\pm$ 10.21 ^{*** *}

RF: Rheumatoid factor; ACPA: Anticyclic citrullinated peptide antibody; Anti-MCV: Anti-mutated citrullinated vimentin; Compared to control group at the same time, * $P<0.05$; Compared to before treatment in the same group, ^{###} $P<0.001$.

TIMP-1 水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2 组患者的上述指标水平均显著降低(均 $P < 0.001$),且试验组均显著低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),见表 5。

6 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组患者的治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表 6。

7 安全性评价

用药期间,对照组出现氨基转移酶升高 1 例,白细胞减少 1 例,上腹痛 1 例,药物不良反应总发生率为 7.69%;试验组出现氨基转移酶升高 2 例,白细胞减少 1 例,中性粒细胞计数降低 1 例,上腹痛 1 例,药

物不良反应总发生率为 11.11%,2 组患者出现的药物不良反应均为轻度、中度,调整用药剂量后未经干预自行恢复,2 组的药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control ($n = 39$)	Treatment ($n = 45$)
Significant effect	10 (25.64)	19 (42.22)
Effective	19 (48.72)	22 (48.89)
Ineffective	10 (25.64)	4 (8.89)
Overall effective rate	29 (74.36)	41 (91.11) *

Compared to control group, * $P < 0.05$.

表 4 2 组患者肺功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of pulmonary function between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 39$)		Treatment ($n = 45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VC (L)	1.99 $\pm$ 0.33	2.25 $\pm$ 0.34 ^{###}	2.03 $\pm$ 0.27	2.38 $\pm$ 0.30 ^{###}
FEV ₁ (L)	2.26 $\pm$ 0.37	2.71 $\pm$ 0.39 ^{###}	2.21 $\pm$ 0.28	2.85 $\pm$ 0.36 ^{###}
HRCT score (score)	3.33 $\pm$ 0.62	1.59 $\pm$ 0.68 ^{###}	3.38 $\pm$ 0.61	1.49 $\pm$ 0.59 ^{###}

VC: Vital capacity; FEV₁: Forced expiratory volume in one second; HRCT: High-resolution CT; Compared to before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

表 5 2 组患者炎症反应指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory response indicator levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 39$)		Treatment ($n = 45$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-6 (pg $\cdot$ mL ⁻¹)	34.05 $\pm$ 4.82	13.27 $\pm$ 1.95 ^{###}	32.74 $\pm$ 4.63	12.05 $\pm$ 1.72 ^{###**}
CRP (mg $\cdot$ L ⁻¹)	31.24 $\pm$ 5.03	16.09 $\pm$ 2.44 ^{###}	32.08 $\pm$ 4.97	14.83 $\pm$ 2.15 ^{###*}
MMP-3 (μ g $\cdot$ L ⁻¹)	117.38 $\pm$ 18.36	60.32 $\pm$ 9.59 ^{###}	118.52 $\pm$ 19.08	55.61 $\pm$ 8.27 ^{###*}
TIMP-1 (pg $\cdot$ mL ⁻¹)	153.62 $\pm$ 23.75	86.79 $\pm$ 14.58 ^{###}	151.24 $\pm$ 22.52	79.83 $\pm$ 13.27 ^{###*}

IL-6: Interleukin-6; CRP: C-reactive protein; MMP-3: Matrix metalloproteinase-3; TIMP-1: Tissue inhibitors of metalloproteinase-1; Compared to control group at the same time, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared to before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

讨 论

间质性肺炎是 RA 常见且严重的并发症,好发于老年患者,多在病程中晚期出现,进展迅速,若未及时干预可引发呼吸衰竭,危及生命^[12]。艾拉莫德可以通过抑制免疫球蛋白生成和细胞因子产生,调节骨吸收与骨形成平衡,改善 RA 患者的临床症状与病理进程^[13]。有研究指出,艾拉莫德对早期、自身抗体阴性、病程较短及合并间质性肺病的 RA 患者均具有良好安全性与有效性,耐受性较高,在联合治疗中同样表现出安全有效的优势^[14]。托珠单抗能够阻断 IL-6

与其受体结合,有效控制炎症,改善 RA 患者临床症状,降低关节炎活动性^[15]。MANFREDI 等^[16]开展的多中心回顾性研究显示,对接受托珠单抗治疗的 RA 合并间质性肺病患者平均随访 30 个月,多数患者病情稳定,肺功能指标得到改善,证实其在改善肺部受累的同时具备良好的安全性及有效性。

本研究显示,试验组治疗总有效率显著高于对照组,TJC、SJC、晨僵时间、DAS28 评分、RF、ACPA 和 anti-MCV 水平均显著低于对照组,2 组患者的药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义,提示托珠单抗联合艾拉莫德治疗老年 RA 合并间质性肺炎患者具有较好的临床效果和安全性,可以有效改善临

床症状和血清标志物水平。炎症反应在 RA 的发病过程中发挥着重要作用,可以介导免疫紊乱、分泌炎症介质,破坏骨关节组织,提升关节畸形与致残风险;同时,多种炎症因子共同作用可以引发 RA 相关肺间质病变,导致肺功能下降。VC 和 FEV₁ 是临床判断肺功能状态的重要指标。本研究发现,治疗后,2 组患者的 VC 和 FEV₁ 水平均显著升高,HRCT 评分显著降低,提示托珠单抗联合艾拉莫德可以改善老年 RA 合并间质性肺炎患者的肺功能,但组间比较,在统计学上差异均无统计学意义,这可能与间质性肺炎病理损伤的不可逆性相关,需长期随访进一步验证。IL-6 在 RA 及合并肺间质疾病的病理过程中发挥重要作用,早期改善 IL-6 水平可以减轻肺纤维化严重程度^[17]。CRP 水平与 RA 严重程度呈正相关,其能够激活内皮细胞、白细胞的聚集,加剧关节软骨组织病变^[18]。MMP-3/TIMP-1 失衡参与 RA 疾病进展,活动期 RA 患者血清中 TIMP-1 和 MMP-3 水平均明显升高^[19]。本研究显示,治疗后,试验组的 IL-6、CRP、MMP-3 和 TIMP-1 水平均显著低于对照组,提示联合治疗可以减轻机体炎症反应,其机制可能为艾拉莫德抑制单核细胞合成与分泌 IL-1 和 IL-6,选择性抑制环氧合酶 2,减少炎症介质产生。托珠单抗通过结合 IL-6 受体,阻断其过度表达引发的滑膜及内皮细胞炎症反应,进而缓解炎症状态^[20]。本研究存在一定局限性,样本量较小,可能遗漏低发生率的不利事件;未系统评估老年患者多重用药与试验药物的相互作用,药物安全谱需进一步验证;为回顾性设计,存在选择偏倚,后续需开展前瞻性随机对照试验以获得更高级别证据。

本研究提示:托珠单抗联合艾拉莫德治疗老年 RA 合并间质性肺炎具有较好的临床效果和安全性,可以有效改善其临床症状、血清标志物水平及肺功能,减轻炎症反应,未来需进一步验证。

参考文献:

- [1] 张琪,李铁,赵晋莹,等. 通经活络精油治疗类风湿性关节炎的网络药理机制及工艺研究[J]. 世界中医药,2024,19(22):3420—3430.
- [2] 孙志娟,赵新伟,胡丽伟,等. 羟氯喹联合吡非尼酮治疗老年类风湿性关节炎合并间质性肺炎的效果研究[J]. 转化医学杂志,2023,12(3):194—198,203.
- [3] 钟雪,贾园,王文社. 艾拉莫德在老年类风湿性关节炎患者中应用的安全风险性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(20):2478—2482.
- [4] 李芝谕,陈哲,王钱,等. 托珠单抗在结缔组织病相关间质性肺病治疗中的进展及展望[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),

2024,16(7):97—103.

- [5] 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.
- [6] 黄慧,胡立星,徐作军. 具有自身免疫特征的间质性肺炎的命名及诊断标准(摘译)—欧洲呼吸病学会和美国胸科学会官方共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):433—437.
- [7] 刘滔,刘红,邹晋梅,等. 关节镜联合康复治疗老年类风湿关节炎患者膝关节功能障碍的临床观察[J]. 老年医学与保健,2022,28(4):741—746.
- [8] 张慧,杨婕,高若溪,等. 火把花根片有效减轻 RA 患者临床症状与其抑制炎症反应相关[J]. 解剖科学进展,2020,26(3):251—254.
- [9] 王丹,黄健,陈彩霞,等. 类风湿关节炎患者血清 HMGB1 与疾病活动性、炎症因子及临床指标的相关性研究[J]. 现代免疫学,2021,41(2):144—147.
- [10] 申巧燕,胡国红,陈妙娟,等. 雷公藤多苷片联合艾拉莫德对老年活动期类风湿关节炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(2):384—387.
- [11] 赵丽琴. 乙酰半胱氨酸对特发性间质性肺炎患者血气分析的影响[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(8):3374—3378.
- [12] FAN W, XU Z, LIANG S, et al. MLI3 inhibits apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and promotes secretion of inflammatory factors by activating CCL2 and the NF- κ B pathway[J]. *Inflammation*,2021,44(5):1803—1814.
- [13] YU J J, WU F, MA R R, et al. The effects of iguratimod combined with methotrexate and hydroxychloroquine on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Pharmazie*,2021,76(10):507—510.
- [14] DU F, DAI Q, TENG J, et al. The SMILE study: Study of long-term methotrexate and iguratimod combination therapy in early rheumatoid arthritis[J]. *Chin Med J (Engl)*,2025,138(14):1705—1713.
- [15] SPECKER C, ARINGER M, BURMESTER G R, et al. The safety and effectiveness of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis and in patients with comorbidities associated with age[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2022,40(9):1657—1665.
- [16] MANFREDI A, CASSONE G, FURINI F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: A multicentre retrospective study[J]. *Intern Med J*,2020,50(9):1085—1090.
- [17] 刘彦洁,李良霄,陈庆娜,等. IL-2、IL-6 因子与肠道菌群紊乱的交互作用对类风湿关节炎合并肺间质疾病的关联分析[J]. 中国免疫学杂志,2025,41(4):959—966.
- [18] POPE J E, CHOY E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. *Semin Arthritis Rheum*,2021,51(1):219—229.
- [19] 杨豫正,姚晓玲,罗丰,等. 雷公藤治疗类风湿关节炎作用机制的生物信息学分析及实验验证[J]. 中医杂志,2025,66(7):724—733.
- [20] 贾宏声,王璠,陈春,等. 不同生物制剂治疗类风湿性关节炎有效性及安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究,2024,28(29):4748—4756.

(本文编辑:马凌云 投稿日期:2025-06-20)