

艾拉莫德或甲氨蝶呤联合来氟米特治疗活动性老年 类风湿关节炎 104 例

韩玉艳¹, 黄露露¹, 杨梦妮¹, 黄世红¹, 肖园园¹, 黄艳¹, 谢洋¹, 游运辉²

(1 湘雅常德医院风湿免疫科, 常德 415000; 2 中南大学湘雅医院风湿免疫科, 长沙 410000)

[摘要] **目的:** 评价艾拉莫德或甲氨蝶呤联合来氟米特治疗活动性老年类风湿关节炎的疗效和安全性。**方法:** 本研究是一项单中心、随机、双盲、对照临床试验。研究纳入活动期老年类风湿关节炎患者, 按照 1:1 比例随机分配到艾拉莫德联合来氟米特治疗组(艾拉莫德组)与甲氨蝶呤联合来氟米特治疗组(甲氨蝶呤组)。分别在用药后 4, 12, 24, 52 周对两组的疗效和安全性进行评价。主要疗效终点是治疗后 52 周美国风湿病学会 20% 缓解(American College of Rheumatology 20, ACR20)达标率和 28 个关节 C 反应蛋白水平的疾病活动评分[disease activity score 28(C-reactive protein), DAS28(CRP)]评分改善值。**结果:** 共有 104 例患者纳入研究。基线两组人口统计学资料和类风湿关节炎活动度比较, 艾拉莫德组年龄更大(67.0 和 64.0, $Z = -2.874, P = 0.004$), 甲氨蝶呤组 DAS28(CRP)评分更高(4.7 和 6.0, $Z = -3.163, P = 0.002$), 其他两组差异均无统计学意义。艾拉莫德组和甲氨蝶呤组治疗后 52 周 ACR20 达标率分别为 90.0% 与 93.9% ($\chi^2 = 0.115, P = 0.735$)。ACR20, ACR50, ACR70 达标率与基线比较下降值差异无统计学意义($P > 0.05$)。在终点 52 周时 DAS28(CRP)评分改善值两组比较无统计学差异($P > 0.05$)。艾拉莫德组与甲氨蝶呤组比较不良事件更少(26.0% 和 46.9%, $\chi^2 = 4.689, P = 0.030$)。艾拉莫德组无严重不良事件发生, 但甲氨蝶呤组发生 3 例肺部感染住院治疗。**结论:** 艾拉莫德联合来氟米特是一种有效且安全的治疗活动性老年类风湿关节炎的方案, 疗效与甲氨蝶呤联合来氟米特相当, 安全性更好。

[关键词] 艾拉莫德; 来氟米特; 甲氨蝶呤; 老年类风湿关节炎; 安全性

[中图分类号] R979.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1749-07

The treatment of 104 cases of active elderly-onset rheumatoid arthritis with iguratimod or methotrexate combined with leflunomide

HAN Yu-yan¹, HUANG Lu-lu¹, YANG Meng-ni¹, HUANG Shi-hong¹, XIAO Yuan-yuan¹,
HUANG Yan¹, XIE Yang¹, YOU Yun-hui²

(1 Department of Rheumatology and Immunology, Xiangya Changde Hospital, Changde 415000, China;

2 Department of Rheumatology and Immunology, Xiangya Hospital of Central South
University, Changsha 410000, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the efficacy and safety of iguratimod or methotrexate combined with leflunomide in patients with active elderly-onset rheumatoid arthritis. **Methods:** A single-center, randomized, double-blinded, controlled clinical trial was conducted in elderly-onset patients. The patients were randomly assigned to two groups of iguratimod combined with leflunomide (Group Iguratimod) or methotrexate combined with

[基金项目] 湖南省常德市科学技术局科技创新发展专项资金资助项目(2020S182)

[作者简介] 韩玉艳, 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿免疫疾病的诊治研究。联系电话: (0736) 2120523, E-mail: lovelifehanyuyan@163.com。

[通讯作者] 游运辉, 男, 硕士生导师, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事风湿免疫疾病的发病机制和诊治研究。联系电话: (0736) 2120523, E-mail: youyunhuichangde@163.com。

leflunomide (Group Methotrexate) treatments at a ratio of 1:1. The efficacy and safety of both groups were evaluated at weeks 4, 12, 24 and 52, respectively. The primary endpoint was the American College of Rheumatology 20 (ACR20) response rates at week 52 and disease activity score (DAS28) (CRP) at 52 weeks after treatment.

Results: A total of 104 patients with elderly-onset rheumatoid arthritis were enrolled in the study. The comparison of the two groups on the baseline demographic data and RA activity showed that the iguratimod group was older (67.0 and 64.0, $Z = -2.874$, $P = 0.004$), and the methotrexate group had a higher DAS28 (CRP) score (4.7 and 6.0, $Z = -3.163$, $P = 0.002$). There was no statistically significant difference between the remaining results of the two groups. After 52 weeks of treatment, the ACR20 compliance rates in the iguratimod group and the methotrexate group were 90.0% and 93.9%, respectively ($\chi^2 = 0.115$, $P = 0.735$). There was no statistically significant difference in compliance rates of ACR20, ACR50 and ACR70 between the groups at other time points compared to the baseline. There was no statistically significant difference in the DAS28 (CRP) score between the two groups at the end point of 52 weeks. Fewer adverse events were observed in the iguratimod group compared to the methotrexate group (26.0% and 46.9%, $\chi^2 = 4.689$, $P = 0.030$). No serious adverse events were found in Group Iguratimod, but 3 cases of pneumonia were hospitalized in Group Methotrexate. **Conclusion:** Iguratimod combined with leflunomide is an effective regimen with good safety for the treatment of active elderly-onset rheumatoid arthritis, with comparable efficacy and better safety compared to methotrexate combined with leflunomide.

[Key words] iguratimod; leflunomide; methotrexate; elderly-onset rheumatoid arthritis; safety

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的慢性炎症性自身免疫病, 逐渐出现不可逆转的关节软骨及骨破坏, 最终导致关节畸形和身体功能障碍^[1], 任何年龄均可发病。老年类风湿关节炎 (elderly-onset rheumatoid arthritis, EORA) 被定义为 60 岁以上发病的 RA 患者。其与发病年龄较轻 (30 ~ 55 岁) 的 RA 患者 (younger-onset RA, YORA) 显著不同, 男性患者更多、发病更突然、关节症状更严重、疾病活动度更高^[2-3]。EORA 的治疗目标与 YORA 一致, 均强调“达标治疗”。尽早应用改善病情抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 可有效控制和延缓病情进展, 成为 RA 治疗的关键措施^[4], 其中甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 为 RA 的“锚定药”^[4], 剂量应逐步增加以达到最佳治疗剂量, 即每周 20 ~ 25 mg^[5]。然而, 与欧洲等西方患者相比, 我国患者的体质质量通常较低且可能具有不同的药物遗传学, 需要较低剂量, 如每周 10 ~ 15 mg。多个指南推荐 MTX 禁忌或不耐受患者选用来氟米特或柳氮磺胺吡啶作为联合治疗的一部分^[4,6]。临床实践中常遇到不能服用或不能耐受足剂量 MTX 的 RA 患者, 尤其是 EORA, 更容易出现胃肠道不适、感染等情况, 是一个巨大的治疗挑战。随着人口老龄化持续加快, EORA 患者的治疗在临床实践中变得越来越重要^[7]。但目前针对 RA 的药物临床试验中大部

分未纳入 60 岁以上的老年人, 因此经验性治疗更为常见。老年人的身体机能下降、药物不良反应风险大、难以足量应用 DMARDs 等增加了治疗的难度。对于该类患者, 艾拉莫德 (iguratimod, IGU) 加入联合治疗方案引起关注。IGU 是亚洲批准的 DMARD^[8], 具有多种免疫作用, 并抑制炎症细胞因子的产生, 如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL) 及 IL-6, IL-8, IL-17 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 同时通过对 B 细胞的直接作用抑制核因子- κ B (NF- κ B) 活性, 从而抑制免疫球蛋白的产生^[9-10]。IGU 的疗效与 MTX 相似, 附加治疗对难治性 RA 有效且不增加不良反应^[11-12]。在活动性 EORA 患者治疗时, IGU 联合来氟米特与 MTX 联合来氟米特 2 种治疗方案的疗效是否相当及安全性是否更优, 目前尚无报道。因此, 本研究将比较 IGU 联合来氟米特与 MTX 联合来氟米特治疗活动性 EORA 的疗效及安全性报告如下。

资料与方法

1 病例选择

本研究是一项单中心、随机、双盲、对照临床研究, 疗程 52 周。所有患者均签署书面知情同意书。本研究取得医院伦理委员会批准 (编号科预审 38)。

1.1 纳入标准 ① 符合 1987 年美国风湿病学会制定的 RA 诊断标准。② 年龄 ≥ 60 岁。③ RA 病

情活动,28个关节C反应蛋白水平的疾病活动评分[disease activity score 28(C-reactive protein),DAS28(CRP)] ≥ 2.6 。④患者本人或其法律监护人签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①试验药物过敏史。②近3个月参加过其他药物临床试验。③合并严重心脑血管、血液系统疾病、严重肝肾功能损害。④近5年恶性肿瘤史。⑤妊娠或其他研究者认为不适合参加该研究的情况。

1.3 剔除标准 ①不遵守试验方案者。②失访者。③试验药物疗效不佳治疗方案更改者。因严重药物不良反应停药者不纳入疗效分析,但纳入药物不良反应统计。

1.4 脱落标准 不能按照试验方案完成试验者。

2 治疗方案

所有符合入组标准且无排除标准的EORA患者按1:1比例随机分配至IGU联合来氟米特组(IGU组)和MTX联合来氟米特组(MTX组)。IGU组用IGU 25 mg, *bid*(先声药业有限公司,批号:42-211111,每片25 mg),来氟米特20 mg, *qd*(河北万岁药业有限公司,批号:201206,每片10 mg)。MTX组用MTX 10 mg,每周1次(上海上药信谊药厂,批号:197221006,每片2.5 mg),来氟米特20 mg, *qd*(河北万岁药业有限公司,批号:201206,每片10 mg),总疗程52周。入组前使用小剂量糖皮质激素者(≤ 10 mg,以泼尼松计)允许研究期间维持糖皮质激素原有剂量或减量使用甚至停用。若治疗12~24周疗效不明显[DAS28 > 3.2 或无法达到美国风湿病学会20%缓解(American College of Rheumatology 20, ACR20)],可更改患者治疗方案,退出试验。患者不能耐受药物不良反应则退出试验。整个研究期间禁止合并其他DMARDs。允许合并病的用药如治疗高血压、糖尿病、呼吸系统疾病的药物等。

参加本试验的研究人员筛出每例符合条件的受试者后,获取病例随机序号,按随机序号发放相应的研究药物。

试验开始前主要研究者对主要评定量表进行一致性检验,由2位经过培训的研究员(对患者治疗情况不知情)分别对EORA的人口学资料、基线临床数据和治疗后关节压痛、肿胀数目、C反应蛋白、血沉、DAS28(CRP)、ACR20、ACR50和ACR70及不良事件数量和程度收集并记录,取平均数值。统计

学分析由研究者之外的专业博士进行。

3 研究终点及评估

主要疗效指标:治疗52周时IGU组、MTX组达到ACR20的患者比例及DAS28(CRP)评分改善下降值。**次要终点:**治疗第4,12,24,52周达到ACR50和ACR70达标率及血沉、C反应蛋白和类风湿因子较基线的变化。分别在治疗后4,12,24,52周对治疗效果进行评价。

主要安全指标:以生命体征、体格检查、药物不良反应量表、实验室检查评价药物的安全性。详细记录两组患者不良事件的数量和严重程度。每次随访均检测并记录生命体征、关节肿痛情况、肝肾功能等。

4 统计学分析

用EpiData软件录入数据,SPSS25.0和R3.6.1软件进行统计分析。分别在用药后4,12,24,52周对疗效和安全性进行评价。疗效用ACR20和ACR50及ACR70达标率、DAS28(CRP)评分改善值、血沉和C反应蛋白水平来评价,安全性用不良事件发生率来评价。计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,计量资料不符合正态分布,用中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料采用频数(百分比)表示,采用 χ^2 检验进行统计分析。因考虑治疗后的时间效应,采用重复测量方差分析或混合效应模型来评估随访时间与疗效或安全性之间的关联。

结 果

1 两组患者一般资料

共有104例符合入组标准的EORA患者纳入研究,随机分为IGU和MTX两组,其中IGU组52例、MTX组52例。IGU组2例因不能耐受疼痛和其他原因退出试验;MTX组3例因不良事件退出试验;所有退出病例均在12周内退出研究。最终共有99例患者完成研究,其中IGU组50例,MTX组49例。

两组患者基线时IGU组年龄更大(67.0和64.0岁, $Z = -2.874, P = 0.004$),MTX组DAS28(CRP)评分更高(4.7和6.0, $Z = -3.163, P = 0.002$)。两组基线时性别、病程、既往使用DMARDs、类风湿因子阳性比例的差异均无统计学差异($P > 0.05$),见表1。此外两组基线时血沉和C反应蛋白的差异亦无显著统计学差异($P > 0.05$),见表2。

表1 基线时两组 EORA 患者人口学特征和临床特点

组别	例数/例	年龄/岁	性别		病程/年	既往使用 DMARDs/例	类风湿因子阳性/例	
			男	女			低滴度	高滴度
IGU 组	50	67.0(63.75,70.0)	10	40	4.5(0.79,10.0)	20	8	28
MTX 组	49	64.0(61.0,67.0)	11	38	2.0(1.0,10.0)	14	5	31
Z/ χ^2		-2.874	0.089		-0.737	1.433		0.872
P		0.004	0.766		0.461	0.231		0.647

表2 两组各疗效指标在基线和治疗4,12,24和52周时改善值

组别	血沉/mm·H ⁻¹				
	基线	4周改善值	12周改善值	24周改善值	52周改善值
IGU 组(n=50)	85.0±34.8	-31.0±38.7	-24.1±45.1	-29.4±41.1	-28.5±42.5
MTX 组(n=49)	82.8±31.9	-36.1±38.3	-28.7±36.4	-30.3±41.5	-31.2±39.4
t	0.331	0.660	0.562	0.099	0.328
P	0.741	0.511	0.575	0.921	0.743

组别	CRP/mg·L ⁻¹				
	基线	4周改善值	12周改善值	24周改善值	52周改善值
IGU 组(n=50)	42.15(20.3,79.25)	-29.9(-61.3,-9.1)	-24.0(-63.7,-2.6)	-29.1(-69.7,-4.4)	-25.7(-66.7,-3.4)
MTX 组(n=49)	45.6(12.55,80.85)	-22.9(-72.9,-1.5)	-19.3(-71.9,0.1)	-33.2(-70.8,-2.9)	-27.9(-65.4,-3.1)
Z	-0.570	-0.413	-0.297	-0.161	-0.052
P	0.568	0.680	0.766	0.872	0.958

组别	DAS28(CRP)评分				
	基线	4周改善值	12周改善值	24周改善值	52周改善值
IGU 组(n=50)	4.7(3.7,6.2)	-2.6(-3.6,-1.8)	-2.5(-4.0,-1.6)	-2.8(-4.1,-1.7)	0(-0.5,0.5)
MTX 组(n=49)	6.0(4.9,6.8)	-4.0(-4.8,-2.7)	-4.0(-4.9,-2.3)	-4.2(-4.8,-2.9)	0(-0.2,0.3)
Z	-3.163	-3.464	-3.331	-3.499	-0.014
P	0.002	0.001	0.001	<0.001	0.989

组别	类风湿因子/IU·mL ⁻¹				
	基线	4周改善值	12周改善值	24周改善值	52周改善值
IGU 组(n=50)	226.0(22.8,615.5)	-117.7(-369,0)	-23.5(-492.7,0)	-86.0(-457.0,0)	-50.5(-474.4,0)
MTX 组(n=49)	325.0(20.0,685.0)	-131.0(-495.3,0)	-187.8(-566.0,0)	-163.0(-593.0,0)	-131.0(-522.4,0)
Z	-0.543	-1.323	-1.608	-0.818	-0.506
P	0.587	0.186	0.108	0.413	0.613

2 疗效评价

治疗后52周IGU组和MTX组分别有90.0%与93.9%患者达到ACR20($\chi^2=0.115, P=0.735$)。两组ACR20达标率在治疗后4,12,24和52周差异均无统计学意义;治疗后ACR20,ACR50和ACR70达标率随着时间延长逐渐升高,且达标率与基线比较下降值差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者ACR20,ACR50和ACR70达标率

组别	ACR20 达标率/n(%)			
	4周	12周	24周	52周
IGU 组	44(88.0)	44(88.0)	47(94.0)	45(90.0)
MTX 组	45(91.8)	45(91.8)	48(98.0)	46(93.9)
χ^2	0.090	0.090	0.240	0.115
P	0.764	0.764	0.624	0.735

组别	ACR50 达标率/n(%)			
	4周	12周	24周	52周
IGU 组	34(68.0)	35(70.0)	42(84.0)	41(82.0)
MTX 组	34(69.4)	34(69.4)	41(83.7)	39(79.6)
χ^2	0.022	0.004	0.002	0.093
P	0.882	0.947	0.965	0.761

组别	ACR70 达标率/n(%)			
	4周	12周	24周	52周
IGU 组	13(26.0)	15(30.0)	21(42.0)	23(46.0)
MTX 组	4(8.2)	15(30.6)	18(36.7)	28(57.1)
χ^2	5.536	0.004	0.287	1.230
P	0.019	0.947	0.592	0.267

两组DAS28(CRP)评分在基线时,MTX组评分更高(4.7和6.0, $Z=-3.163, P=0.002$),但终点

52 周时两组比较 DAS28 (CRP) 评分改善值差异无统计学差异 ($Z = -0.014, P = 0.989$), 见表 2。且治疗后 4, 12, 24 和 52 周 DAS28 (CRP) 评分均值差异无统计学意义 (见图 1)。另外比较了两组患者血沉和 C 反应蛋白改善值和均值在不同随访时间点的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2 和图 1。同样地对两组类风湿因子在治疗 4, 12, 24 和 52 周改善值差异进行比较, 亦无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

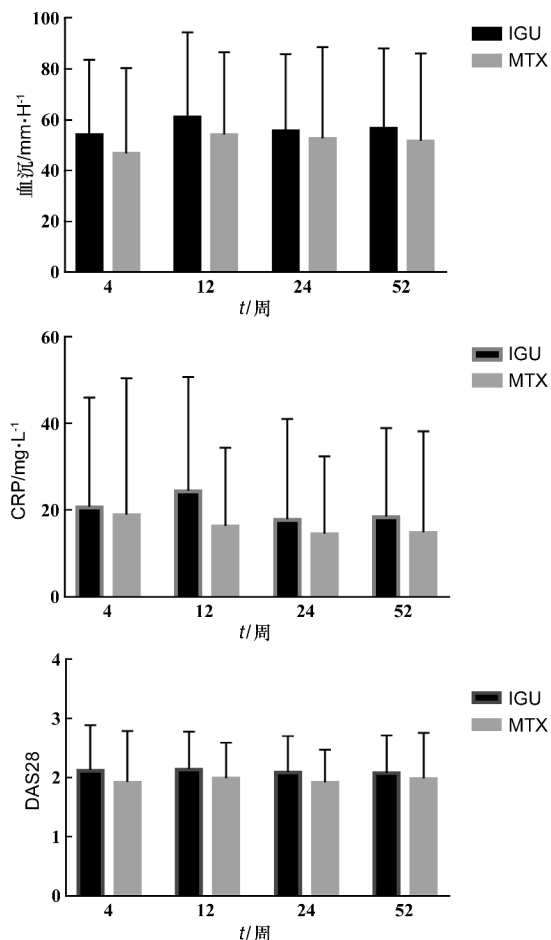


图 1 治疗后 4, 12, 24 和 52 周血沉、C 反应蛋白和 DAS28 (CRP) 评分平均值的变化

另外 EORA 患者病程早期 (<1 年)、中期 (1 ~ 3 年) 和晚期 (≥ 3 年) 分成亚组, 比较治疗后 4, 12, 24 和 52 周 ACR20 和 ACR50 及 ACR70 达标率, 发现病程 <1 年患者治疗 4 周 ACR70 达标率和治疗 12 和 24 周 ACR50 达标率显著高于病程 ≥ 3 年患者 ($\chi^2 = 6.148, P = 0.046$; $\chi^2 = 9.069, P = 0.011$ 和 $\chi^2 = 6.150, P = 0.046$), 见表 4。另外既往使用糖皮

质激素和 DMARDs 与未用者比较治疗后 4, 12, 24 和 52 周 ACR20, ACR50 和 ACR70 达标率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 4 病程时间对 ACR20, ACR50, ACR70 达标率的影响

病史	ACR20 达标率/n(%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
早期 (n = 25)	24(96.0)	24(96.0)	25(100)	24(96.0)
中期 (n = 21)	20(95.2)	19(90.5)	20(95.2)	18(85.7)
晚期 (n = 53)	45(84.9)	46(86.8)	50(94.3)	49(92.5)
χ^2	3.139	1.596	1.440	1.669
P	0.208	0.450	0.487	0.434

病史	ACR50 达标率/n(%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
早期 (n = 25)	19(76.0)	23(92.0)	24(96.0)	23(92.0)
中期 (n = 21)	13(61.9)	15(71.4)	19(90.5)	15(71.4)
晚期 (n = 53)	36(67.9)	31(58.5)	40(75.5)	42(79.2)
χ^2	1.085	9.069	6.150	3.294
P	0.581	0.011	0.046	0.193

病史	ACR70 达标率/n(%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
早期 (n = 25)	8(32.0)	11(44.0)	10(40.0)	14(56.0)
中期 (n = 21)	4(19.0)	6(28.6)	9(42.9)	12(57.1)
晚期 (n = 53)	5(9.4)	13(24.5)	20(37.7)	25(47.2)
χ^2	6.148	3.087	0.170	0.868
P	0.046	0.214	0.918	0.648

表 5 既往用药糖皮质激素和 DMARDs 对 ACR20, ACR50 和 ACR70 的影响

既往使用糖皮质激素	ACR20 达标率/n(%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
无 (n = 69)	63(91.3)	62(89.9)	67(97.1)	64(92.8)
有 (n = 30)	26(86.7)	27(90.0)	28(93.3)	27(90.0)
χ^2	0.116	0	0.102	0.004
P	0.733	1.0	0.749	0.952

既往用药 DMARDs	ACR20 达标率/n(%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
无 (n = 65)	60(92.3)	60(92.3)	64(98.5)	61(93.8)
有 (n = 34)	29(85.3)	29(85.3)	31(91.2)	30(88.2)
χ^2	1.209	0.560	1.466	0.946
P	0.271	0.454	0.226	0.331

3 安全性评价

与 MTX 组比较, IGU 组治疗后 4 和 24 周不良事件发生率显著更低 ($\chi^2 = 4.689, P = 0.030$ 和 $\chi^2 =$

6.107, $P=0.013$), 见表 6。MTX 组中 3 例患者发生严重不良事件, 为肺部感染, 住院治疗后好转, 而 IGU 组并无严重不良事件发生。另外既往用药糖皮质激素和 DMARDs 与未用者比较, 对治疗后 4, 12, 24 和 52 周发生不良事件发生率无显著增加 ($P>0.05$), 见表 7。同样地, 基线时患有呼吸系统基础疾病的患者治疗后 4, 12, 24 和 52 周不良事件发生率与无呼吸系统基础疾病患者比较无明显差异 ($P>0.05$), 见表 8。

表 6 两组不良事件发生率

组别	不良事件发生率/ n (%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
IGU 组 ($n=50$)	13(26.0)	14(28.0)	6(12.0)	7(14.0)
MTX 组 ($n=49$)	23(46.9)	15(30.6)	16(32.7)	4(8.2)
χ^2	4.689	0.082	6.107	0.854
P	0.030	0.775	0.013	0.356

表 7 既往用药糖皮质激素和 DMARDs 对不良事件的影响

既往使用糖皮质激素	不良事件发生率/ n (%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
无 ($n=69$)	27(39.1)	19(27.5)	15(21.7)	9(13.0)
有 ($n=30$)	9(30.0)	10(33.3)	7(23.3)	2(6.7)
χ^2	0.753	0.339	0.031	0.861
P	0.385	0.560	0.861	0.353

既往用药 DMARDs	不良事件发生率/ n (%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
无 ($n=65$)	25(38.5)	17(26.2)	16(24.6)	8(12.3)
有 ($n=34$)	11(32.4)	12(35.3)	6(17.6)	3(8.8)
χ^2	0.360	0.900	0.627	0.274
P	0.549	0.343	0.428	0.600

表 8 呼吸系统基础疾病对不良事件的影响

呼吸系统基础疾病	不良事件发生率/ n (%)			
	4 周	12 周	24 周	52 周
无 ($n=44$)	13(29.5)	12(27.3)	9(20.5)	4(9.1)
有 ($n=55$)	23(41.8)	17(30.9)	13(23.6)	7(12.7)
χ^2	1.591	0.156	0.143	0.327
P	0.207	0.693	9.705	0.567

讨 论

联合 DMARDs 方案治疗 RA 似乎更符合我国国情^[13], 但不同的联合方案对 EORA 的疗效及安全性

优劣尚缺乏研究报道。来氟米特可以通过抑制嘧啶合成发挥免疫抑制作用, 与 MTX 发挥作用机制不同, 可与其联合治疗 EORA。研究证明 MTX 联合来氟米特治疗 RA 是一种有效的治疗策略^[14], 但在 EORA 并无报道。本研究在治疗 12 周后 MTX 组和 IGU 组均有 80% 以上患者达到了 ACR20 标准, 随着治疗时间延长, ACR20 达标率持续增加, 再次证明联合治疗方案是适合 EORA 的治疗方案。

IGU 是一种新型的 DMARD, 目前在多个国家普遍用于 RA 治疗, 其抑制促炎细胞因子及 B 细胞中免疫球蛋白和抗体的产生, 是多种免疫球蛋白和细胞因子的抑制剂, 通过抑制破骨细胞激活和诱导成骨细胞分化对骨代谢产生影响^[10], 具有减轻炎症、平衡免疫以及保护骨骼的作用^[15]。MTX 是 RA 患者的基础用药, 对于老年患者, 由于肝或肾功能不全, 很难增加 MTX 的剂量或继续维持原有剂量, 通常 EORA 患者因不良事件停药的发生率高于年轻患者^[16]。有研究报道对 MTX 反应不充分的 EORA 患者添加 IGU 疗效显著^[17], 另有研究也证实 IGU 提高了 RA 患者的治疗反应率, 疗效与柳氮磺吡啶相当, 同时降低了患者的类风湿因子滴度以及免疫球蛋白 G 和免疫球蛋白 M 的产生, 并减少了糖皮质激素的使用^[18]。此外, IGU 的不良事件没有显著增加, 表明对不能耐受有效剂量 MTX 且难以减少糖皮质激素剂量的患者, IGU 与一线传统 DMARD 一样安全^[19]。另一项多中心研究显示, IGU 添加到对生物制剂或其他 DMARD(如 MTX、他克莫司)治疗 RA 方案中改善了 DAS28(CRP)和临床疾病活动指数 (clinical disease activity index, CDAI) 及类风湿因子滴度^[20], 上述研究均证实添加 IGU 可能是一种有效且安全的补充治疗。本研究中 IGU 联合来氟米特治疗 EORA 在治疗 12 周 ACR20 达标率与对照组 MTX 联合来氟米特相比稍低, 但也超过了 80%。该研究治疗 52 周时两组患者的 ACR50 达标率超过了 70%, 且 ACR70 达标率接近 50%, 获得了非常理想的达标率, 与国内外研究达标率相近, 其充分说明本研究两组治疗方案均是治疗 EORA 有效的联合治疗策略。且治疗 4 周后 ACR20 达标率超过 70%, 提示本研究两组治疗方案可以在短时间内诱导 EORA 患者达到 RA 治疗目标。既往接受糖皮质激素和 DMARDs 患者再次接受 IGU 联合来氟米特方案时, 与未用者比较 ACR20, ACR50, ACR70 达标率等无显著差异, 进一步提示该方案广泛适用于 EORA 患

者。病程 < 1 年患者治疗 4 周 ACR70 达标率和治疗 12 和 24 周 ACR50 达标率显著高于病程 ≥ 3 年患者,提示病程短的患者疗效更佳,进一步说明 EORA 患者也应早期诊断,早期治疗。

不良事件尤其严重不良事件是限制 DMARD 治疗 EORA 的重要原因之一,虽然 IGU 组基线时年龄大于 MTX 组,但不良事件发生率更少,且无严重不良事件发生。MTX 组患者更容易出现严重不良事件,甚至出现了 3 例严重不良事件(肺部感染)导致患者退出研究。IGU 组主要不良事件为肝功能异常和血细胞减少且多为轻度异常,可自行恢复正常,这也与 IGU 治疗 RA 患者进行了为期 52 周的上市后研究结果相近,且所有不良事件发生率随着时间的推移而降低^[21-23]。本项 IGU 联合来氟米特治疗 EORA 的疗效和安全性研究表明,该联合方案能有效控制炎症、降低 RA 疾病活动度,且不良事件发生率较低,表明 IGU 联合来氟米特治疗 EORA 比传统的 MTX 联合来氟米特同样有效,但更安全。但本研究是单中心临床研究,且样本量相对较小,结论尚需在临床更多 EORA 患者治疗中进行验证。

综上所述,本研究表明 IGU 联合来氟米特方案对活动性 EORA 有快速且显著的疗效,且无严重不良事件发生,是一种安全、有效的治疗 EORA 联合方案,为 EORA 患者的治疗提供了一种新的选择。

[参 考 文 献]

- [1] AURÉAL M, MACHUCA-GAYET I, COURY F. Rheumatoid arthritis in the view of osteoimmunology[J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1): 48.
- [2] ROMÃO VC, HUMBY F, KELLY S, et al. Treatment-resistant synovitis and radiographic progression are increased in elderly-onset rheumatoid arthritis patients: findings from a prospective observational longitudinal early arthritis cohort study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4): 735-743.
- [3] MAASSEN JM, BERGSTRA SA, CHOPRA A, et al. Phenotype and treatment of elderly onset compared with younger onset rheumatoid arthritis patients in international daily practice[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(10): 4801-4810.
- [4] 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.
- [5] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159.
- [6] SINGH JA. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(3): 679-689.
- [7] SERHAL L, LWIN MN, HOLROYD C, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(6): 102528.
- [8] LAU CS, CHIA F, DANS L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(3): 357-375.
- [9] JIANG HH, GAO HY, WANG Q, et al. Molecular mechanisms and clinical application of Igaratimod: a review[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 122: 109704.
- [10] NOZAKI Y. Igaratimod: novel molecular insights and a new csDMARD for rheumatoid arthritis, from Japan to the world[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(5): 457.
- [11] YOSHIKAWA A, KOTANI T, MATSUDA S, et al. The addition of iguratimod can reduce methotrexate dose in rheumatoid arthritis with clinical remission[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(1): 68-73.
- [12] SHU P, SHAO SQ, CAI XN, et al. Igaratimod attenuates general disease activity and improves lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(14): 4687-4692.
- [13] YU C, LI MT, DUAN XW, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): I. Introduction and prevalence of remission in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(5): 836-840.
- [14] CHEN F, WANG YF, WANG LQ, et al. Combination of methotrexate and leflunomide is efficient and safe for 60 patients with rheumatoid arthritis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 6829358.
- [15] LI J, BAO J, ZENG J, et al. Igaratimod: a valuable remedy from the Asia Pacific region for ameliorating autoimmune diseases and protecting bone physiology[J]. *Bone Res*, 2019, 7: 27.
- [16] CHEN LJ, ZHOU YJ, WEN ZH, et al. Efficacy and safety of iguratimod combined with methotrexate vs. methotrexate alone in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2021, 80(5): 432-446.
- [17] YOSHIKAWA A, KOTANI T, MATSUDA S, et al. The addition of iguratimod can reduce methotrexate dose in rheumatoid arthritis with clinical remission[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(1): 68-73.
- [18] NOZAKI Y, INOUE A, KINOSHITA K, et al. Efficacy of iguratimod vs. salazosulapyridine as the first-line csDMARD for rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(2): 249-258.
- [19] EBINA K, MIYAMA A, Tsuboi H, et al. The add-on effectiveness and safety of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis who showed an inadequate response to tocilizumab[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(4): 581-588.
- [20] YOSHIKAWA A, YOSHIDA S, KIMURA Y, et al. Add-on iguratimod as a therapeutic strategy to achieve remission in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to biological DMARDs: a retrospective study[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(2): 227-234.
- [21] MIMORI T, HARIGAI M, ATSUMI T, et al. Safety and effectiveness of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis: final report of a 52-week, multicenter postmarketing surveillance study[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 314-323.
- [22] MU R, LI C, LI XM, et al. Effectiveness and safety of iguratimod treatment in patients with active rheumatoid arthritis in Chinese: a nationwide, prospective real-world study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 10: 100128.
- [23] ISHIGURO N, SHIBATA K, YOSHIMURA A, et al. Factors influencing physician decisions to discontinue treatment after onset of liver dysfunction: Post-hoc analysis of an all-case post-marketing surveillance study of iguratimod[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(4): 633-639.

编辑:杨青/接受日期:2023-06-08