

甲氨喋呤三联疗法对类风湿关节炎患者血清 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平的影响研究

项光博 李素蘋 陈杨畅 朱小春*

(温州医科大学定理临床医院;温州市中心医院风湿免疫科 温州 325000)

摘要: 目的:探讨甲氨喋呤三联疗法对类风湿关节炎患者血清 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平的影响。方法:选取某院 2014 年 9 月~2015 年 2 月收治的 50 例类风湿关节炎患者为研究对象,采取甲氨喋呤三联疗法;49 例类风湿关节炎患者为对照组,采取甲氨喋呤二联疗法;36 例正常人为健康组,采用 ELISA(enzymelinkedimmunosorbentassay,酶联免疫吸附剂测定)夹心法检测患者及正常人群血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 的表达水平。结果:甲氨喋呤三联疗法的总有效率为 96%,具有统计学差异($\chi^2=8.564, P=0.004$)。研究活动组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平较正常人群有统计学差异($P<0.05$);研究缓解组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平较正常人群无统计学差异($P>0.05$);研究缓解组较活动组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平均有显著降低,均具有统计学意义($P<0.05$)。研究组的关节疼痛指数、关节肿胀指数及关节压痛指数较对照组均显著下降($P<0.001$),且各指标在两组间均有统计学差异($P<0.001$)。研究组的皮疹、局部疼痛、胃肠道反应、谷丙转氨酶水平增加的发生均显著少于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结论:甲氨喋呤三联疗法能够降低患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平,降低症状体征发生率,有助于患者病情恢复,降低不良反应发生率,值得临床推广应用。

关键词: 甲氨喋呤三联疗法; 类风湿关节炎; sB7-H3; INF-r; IL-2

doi:10.3969/j.issn.1004-4337.2016.07.001

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis)属变态反应性疾病,是一种自身免疫性疾病^[1~2]。其主要临床表现为关节酸痛、肿胀,受累关节多为肘、膝等大关节^[3]。目前,其发病机制尚未明确。其病理表现为炎性细胞浸润,滑膜组织增生及软骨组织破坏^[4~6]。INF-r 及 IL-2 是导致患者关节破坏及滑膜炎的主要细胞因子^[7,8]。B7-H3 作为 B7 家族成员,参与 T 细胞活化^[9~10]。甲氨喋呤(methotrexate, MTX)作为一种抗代谢类药物,已广泛用于治疗类风湿关节炎^[11~12]。本文采用 ELISA 法检测类风湿关节炎患者和健康人群血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 的表达水平,探讨甲氨喋呤三联疗法对患者血清 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平的影响,为临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月~2015 年 2 月收入我院的类风湿关节炎患者 50 例为研究组,其中男性 25 例,女性 25 例;年龄 19~55 岁,平均为(35.21±9.52)岁;49 例对照组患者,其中男性 26 例,女性 23 例;年龄 18~54 岁,平均为(36.53±8.54)岁,所有患者均符合美国风湿病学会(ACR)的诊断标准^[13]。36 例正常人为健康组,其中男性 20 例,女性 16 例;年龄 18~56 岁,平均为(34.84±8.63)岁。所有患者均未使用免疫抑制剂或激素,排除肿瘤、高血压及糖尿病等慢性系统疾病。所有患者的性别、年龄、临床表现及病程均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

二联疗法指甲氨喋呤及来氟米特两种药物联合应用,三联疗法指甲氨喋呤、柳氮磺胺吡啶及扶他林 3 种药物联合应用;甲氨喋呤片剂口服每周 10mg,同时补充叶酸 5mg;柳氮磺

胺吡啶片剂口服 0.25g,逐渐增量;第 1 周,每日 2 次,每次 1 片;第 2 周,每日 2 次,每次 2 片;第 3 周,每日 2 次,每次 3 片;第 4 周,每日 2 次,每次 4 片;扶他林片剂口服 25mg,每日 2 次,每次 2 片;来氟米特片剂口服每天 10mg。甲氨喋呤片剂及柳氮磺胺吡啶片剂连续服用 6 个月,扶他林片剂连续服用 2 个月。

1.3 实验材料

鼠抗人 sB7-H3 抗体(上海博研生物工程研究中心),sB7-H3 酶联检测试剂盒(上海希美化学有限公司),INF-r 及 IL-2 酶联检测试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)。

1.4 观察指标

所有检测对象均于清晨空腹抽取 3mL 静脉血,采用 ELISA 夹心法检测患者及正常人群血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 的表达水平。

1.5 病情评价标准

$DAS28=0.56 \times \sqrt{\text{压痛关节数}+0.28 \times \sqrt{\text{肿胀关节数}+0.7 \ln \text{红细胞沉降率(ESR)}}+0.014 \times \text{患者健康状况评估}$ 。 $DAS28<3.2$ 为病情缓解期; $DAS28 \geq 3.2$ 为活动期。

1.6 疗效标准

比较两组患者关节肿胀数、握力、关节压痛数、关节功能、血沉、血象等指标参数。(1)痊愈:症状体征、血象、血沉均恢复正常;(2)显效:症状体征正常,血象、血沉均未恢复至正常范围,体温基本正常;(3)好转:症状体征好转,体温略有下降,血象、血沉均未恢复至正常范围;(4)无效:症状体征未见显著改变甚至恶化,体温无变化,血象、血沉未见明显变化。总有效率=(痊愈+显效+好转)/总例数。

1.7 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 20.0 软件分析。其中计数资料采

收稿日期:2015-08-24

通讯作者:朱小春

作者简介:项光博(1984-),男,浙江温州人,主治医师。研究方向:风湿免疫。

* 温州医科大学附属第一医院

用 χ^2 检验;计量资料则以 $(\bar{x} \pm s)$, 采用 t 检验。两组间多时间点计量资料对比使用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 甲氨喋呤三联疗法的治疗效果

表 1 甲氨喋呤三联疗法的治疗效果 $n(\%)$

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
研究组	50	28(56)	9(18)	11(22)	2(4)	96
对照组	49	14(28.57)	8(16.33)	20(40.82)	7(14.29)	85.71
u 值/ χ^2 值			2.735			8.564
P			0.006			0.004

2.2 患者治疗前后血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 表达水平
根据 DAS 病情评价标准,50 例患者中病情缓解组 22 例,活动组 28 例。

治疗前,研究组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平显著高于正常人群,有统计学差异($P < 0.01$)。

治疗后,研究活动组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平较正常人群有统计学差异($P < 0.05$);研究缓解组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平较正常人群无统计学差异($P >$

患者共 50 例,甲氨喋呤三联疗法的总有效率为 96%,显著高于二联疗法,具有统计学差异($\chi^2 = 8.564, P = 0.004$),表明三联疗法的疗效显著强于二联疗法。

0.05);研究缓解组较活动组患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平水平均有显著降低,均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组症状体征比较

治疗前,两组患者的关节疼痛指数、关节肿胀指数及关节压痛指数均无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,研究组症状体征较对照组均显著下降($P < 0.001$),且各指标在两组间均有统计学差异($P < 0.001$),见表 3。

表 2 患者治疗前后血清 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平比较

组别	例数	sB7-H3 (μg/L)				INF-r (pg/mL)				IL-2(pg/mL)				
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	
研究组	缓解组	28	34.23±8.64	20.23±8.65	7.05	<0.05	4.26±1.03	3.17±1.03	9.52	<0.05	5.31±1.26	3.56±1.32	8.62	<0.05
	活动组	22	34.23±8.64	45.73±8.64	6.58	<0.05	4.26±1.03	6.22±1.84	7.31	<0.05	5.31±1.26	6.85±1.34	3.33	>0.05
健康组		36	21.56±8.21				2.03±0.85				3.85±1.12			
<i>t</i>			4.98	5.84			6.52	8.62			7.53	8.20		
<i>P</i>			<0.01	<0.05			<0.01	<0.05			<0.01	<0.05		

表 3 两组症状体征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	关节疼痛指数				关节压痛指数				关节肿胀指数			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
研究组	50	14.21 $\pm$ 3.12	6.93 $\pm$ 3.11	6.57	<0.001	15.60 $\pm$ 4.12	4.54 $\pm$ 2.21	12.43	<0.001	9.89 $\pm$ 1.56	4.04 $\pm$ 1.08	14.55	<0.001
对照组	49	14.13 $\pm$ 3.28	10.24 $\pm$ 2.52	13.72	<0.001	15.63 $\pm$ 4.11	3.36 $\pm$ 3.25	19.66	<0.001	9.51 $\pm$ 1.55	6.28 $\pm$ 1.03	23.28	<0.001
t		0.147	5.62		0.072	6.98			0.227	12.54			
P		0.438	<0.001		0.471	<0.001			0.409	<0.001			

2.4 两组不良反应比较

研究组的皮疹、局部疼痛、胃肠道反应、谷丙转氨酶水平

增加的发生均显著少于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组不良反应比较

组别	n	皮疹	局部疼痛	胃肠道反应	ALT 增加	肝功能异常
研究组	50	1(2)	2(4)	3(6)	0	0
对照组	49	7(14.29)	10(20.41)	11(22.45)	5(10.20)	2(4.08)
χ^2		5.886	8.086	4.615	6.316	2.034
P		0.015	0.004	0.032	0.011	0.154

3 讨论

类风湿关节炎是一种多系统炎症性疾病^[14]。研究发现类风湿关节炎患者受到环境刺激,自身 T 细胞活化,导致关节滑膜增生及免疫反应^[15]。双信号参与 T 细胞的活化过程,但不

启动 T 细胞活化。B7-H3 作为 B7 家族成员,参与 T 细胞活化。免疫应答反应中 B7-H3 通过细胞分泌因子(如 INF-r、IL-2、IL-10)和淋巴细胞增殖与 T 细胞受体结合^[16]。B7-H3 刺激 T 细胞增殖并诱导分泌 INF-r^[17]。

本文研究结果表明甲氨喋呤三联疗法的总有效率为

98%,表明甲氨蝶呤三联疗法有较好的疗效。类风湿关节炎活动患者血清中 sB7-H3 水平明显上升,类风湿关节炎缓解组和正常人群间无统计学意义,说明 sB7-H3 水平上升造成 T 细胞活化过度,引发类风湿关节炎。同时类风湿关节炎患者血清中 INF-r 及 IL-2 水平也显著上升,说明类风湿关节炎患者血清中 sB7-H3 水平异常,造成 T 细胞活化过度,从而诱导 INF-r 及 IL-2 分泌,最终引起类风湿关节炎发生发展。推测 sB7-H3 水平上升可能直接参与类风湿关节炎发病,且 sB7-H3 水平高低与类风湿关节炎疾病活动度有关,INF-r 及 IL-2 水平上升可能协同 sB7-H3 参与类风湿关节炎发病。并且研究显示甲氨蝶呤三联疗法的总有效率为 96%,表明甲氨蝶呤三联疗法有较好的疗效,有助于患者病情恢复。

综上所述,甲氨蝶呤三联疗法能够降低患者血清中 sB7-H3、INF-r 及 IL-2 水平,有助于患者病情恢复,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 杭元星,任天丽,吴敏,等.99 铈-亚甲基二磷酸盐联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者血清白细胞介素-17 的干预作用.广东医学,2014,10:1571~1572.
- 张涛,宋淑琴.风湿关节炎片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 34 例.广西中医学院学报,2009,12(2):10~11.
- 成虎.风湿康冲剂联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 40 例临床研究.西部中医药,2014,6:1~3.
- 尉世同,孙永华,邹巧菲,等.双醋瑞因联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究.第三军医大学学报,2010,32(19):2112~2114.
- Oliveira, R. D. R., Fontana, V., Junta, C. M., et al. Differential gene expression profiles may differentiate responder and nonresponder patients with rheumatoid arthritis for methotrexate (MTX) monotherapy and MTX plus tumor necrosis factor inhibitor combined therapy. The Journal of rheumatology, 2012, 39(8): 1524~1532.
- 刘国强.三痹汤加减联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 48 例疗效观察.西部中医药,2014,3:107~109.
- 杜君宏,董秉丹.甲氨蝶呤单用及与白芍总甙联用治疗类风湿关节炎的临床疗效比较.中国中西医结合杂志,2005,25(6):540~542.
- Keystone, E. C., Genovese, M. C., Hall, S., et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Results through 2 years of the go-forward study extension. The Journal of rheumatology, 2013, 40(7): 1097~1103.
- 杨小丽,崔宏春,闫肃,等.愈痹方联用甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 54 例.陕西中医,2011,32(6):704~706.
- Mo, X., Wen, Y., Ren, B., et al. Determination of erythrocyte methotrexate polyglutamates by liquid chromatography/tandem mass spectrometry after low-dose methotrexate therapy in Chinese patients with rheumatoid arthritis. Journal of chromatography, B. Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2012, 907: 41~48.
- 王军,祖比亚,林德帅,等.小剂量来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床分析.重庆医学,2012,41(35):3704~3706.
- 江敏,张徐明.不同剂量激素治疗类风湿关节炎疗效的比较研究.临床合理用药杂志,2013,6(18):20~21.
- 杨春民.甲氨蝶呤联合来氟米特对类风湿关节炎多项血清 IL 及 TNF- α 、CRP 的影响.细胞与分子免疫学杂志,2010,26(12):1300~1301.
- Chen, X.-X., Dai, Q., Huang, A.-B., et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with Anbainuo, a novel recombinant human TNFR2:Fc fusion protein, plus methotrexate versus methotrexate alone or Anbainuo alone in Chinese patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology, 2013, 32(1): 99~108.
- 温暖媛,刘升云,张磊,等.比较皮下注射大剂量甲氨蝶呤针与口服小剂量甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎疗效及安全性观察.医学与哲学,2012,33(6):26~27.
- 陈颖娟,高洁生,吴轰,等.不同 DMARDs 联合用药治疗类风湿关节炎疗效与安全性的研究.中国现代医学杂志,2005,15(4):576~581.
- Cipriani, P., Ruscitti, P., Carubbi, F., et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: Optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. Clinical therapeutics, 2014, 36(3): 427~435.

Influence of Combination Therapy of Methotrexate (MTX) on the Level of sB7-H3; INF-r and IL-2 of Patients with Rheumatoid Arthritis

Xiang Guangbo, et al

(Dingli Clinical Hospital, Wenzhou Medical University; Rheumatism Immunity Branch of Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000)

Abstract Objective: To investigate the effect of combination therapy of methotrexate (MTX) on the level of sB7-H3, INF-r and IL-2 of patients with rheumatoid arthritis. **Methods:** 50 cases of patients with rheumatoid arthritis in our hospital from September 2014 to February 2015 were taken as research object and they were treated with Methotrexate triple therapy. Other 49 cases of patients with rheumatoid arthritis were treated with Methotrexate bigeminy therapy; the control group consisted of 36 healthy cases, who were treated with ELISA. Serum sB7-H3, INF-r and IL-2 in patients and healthy cases were performed using ELISA. **Results:** After treating with MTX, the total effectiveness was 96%, and it was significantly different ($\chi^2 = 8.564, P = 0.004$). The levels of serum sB7-H3, INF-r and IL-2 among active and healthy group were signifi-

COPD 稳定期治疗中 CAT、mMRC 与 BODE 指数的相关性研究及辛伐他汀干预的影响

金晓洁* 王万铁 戴新建* 郑纪阳* 池 琼*

(温州医科大学 温州 325035)

摘 要: 目的:探究慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期患者在治疗中慢性阻塞性肺疾病评估测试评分(CAT)、英国医学研究委员会呼吸困难表评分(mMRC)与 BODE 指数的相关性,并分析采用辛伐他汀干预治疗后的影响效果。方法:选择 2013 年 2 月~2014 年 12 月在某院接受治疗的 COPD 稳定期病患 176 例,以数字法随机分为观察组和对照组各 88 例。其中观察组采用常规治疗方法,对照组采用辛伐他汀干预治疗。首先对观察组治疗前后 CAT、mMRC 与 BODE 指数的相关性作出评估,然后对比两组之间的相关水平差异。结果:观察组中治疗前后 CAT 与 FEV1%、6MWD 存在明显的负相关,与 mMRC、BODE 指数存在明显的负相关。而 mMRC 评分与 FEV1%存在显著的负相关,与 BODE 指数存在明显的正相关。两组治疗结果中 CAT 和 BODE 指数都出现明显的下降,但治疗后仅有对照组的 CAT 低于观察组。mMRC 评分中两组在分别治疗后处于 0、1 级的病患比例都出现了显著的增加,并且对照组的比例高于观察组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论:COPD 稳定期病患在治疗后通过评估发现 CAT、mMRC 与 BODE 指数存在明显的相关性,而应用辛伐他汀治疗后 CAT、mMRC 水平改善明显,可以在临床上适当推广应用。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 呼吸困难; 相关性; 辛伐他汀

doi:10.3969/j.issn.1004-4337.2016.07.002

COPD 是常见的呼吸系统性疾病之一,其高死亡率已经严重增加社会经济负担。COPD 还随着年龄的增大发病率加大的趋势,在我国多数地方的老年 COPD 发病率已经高达 20%^[1]。由于临床上对 COPD 的治疗需要高额的费用,导致许多病患不会及时选择治疗,从而加重病情。在治疗期还会出现呼吸困难以及运动耐力下降等症状,目前临床上对其治疗多依赖与肺功能的测定^[2]。但是单纯的肺功能测定已经很难满足治疗管理要求,因此增加治疗观察指标能提高病情的反映程度。其中 CAT、mMRC 综合应用于评估中,并结合使用辛伐他汀进行实质性的治疗。鉴于此,本文通过对 COPD 稳定期病患在治疗中 CAT、mMRC 与 BODE 指数相关性的研究以及对辛伐他汀治疗效果进行分析,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2013 年 2 月~2014 年 12 月在我院接受治疗的 COPD 稳定期病患 176 例。包括男性病患 98 例,女性病患 78 例;年龄在 38 岁~72 岁之间,平均年龄(54.7 ± 6.21)岁。入选标准:所有病患均符合 2011 年慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)诊断标准^[3]。排除标准:伴有支气管扩张、弥漫性肺间质病变以及其他原因导致的通气功能障碍病患。以数字法随机分为观察组和对照组各 88 例。其中观察组男性病患 48 例,女性病患 40 例;年龄在 41 岁~70 岁之间,平均年龄(54.5 ± 5.94)岁。对照组男性病患 50 例,女性病患 38 例;年龄在 38 岁~72 岁之间,平均年龄(54.9 ± 6.24)岁。两组病患在年龄、性别等基本资料对比无差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

观察组采用常规药物治疗,对照组采用辛伐他汀片治疗。两组在进行规范化治疗后对照组加用辛伐他汀 20mg/d,持续治疗 3 个月。在治疗前后均进行相关测定,包括 CAT 问卷调

cantly different($P < 0.05$); The levels of serum sB7-H3, INF-r and IL-2 among non-active and healthy group were not significantly different($P > 0.05$). Besides, the levels of serum sB7-H3, INF-r and IL-2 in non-active group decreased significantly than active group and they were significantly different($P < 0.05$). Triple therapy of rheumatoid arthritis can significantly reduce the number of joint pain, the number of swollen joint in patients and number of joint tenderness ($P < 0.001$). The treatment group were rash, local pain, gastrointestinal reaction, alanine aminotransferase levels increased significantly less than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination therapy of methotrexate can decrease the levels of serum sB7-H3, INF-r and IL-2 in RA patients, reduce the incidence of adverse reactions, help to restore patients' health and it is worthy applying in the future.

Key words combination therapy of methotrexate (MTX); rheumatoid arthritis; sB7-H3; INF-r; IL-2

收稿日期:2015-07-15

通讯作者:王万铁

作者简介:金晓洁(1981-),女,本科,主治医师。研究方向:呼吸。

* 温州市中心医院呼吸内科