



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.016

## · 临床诊治经验与教训 ·

# 肌骨超声对艾拉莫德治疗类风湿关节炎疗效的评估

徐麟 石亚妹 武丽君

[关键词] 类风湿关节炎; 艾拉莫德; 肌骨超声; 28 关节类风湿关节炎活动度评分

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] B

类风湿关节炎(RA)是一种对称性、慢性、进行性、侵蚀性多关节炎,其基本病理改变为滑膜炎,可累及关节软骨、软骨下骨、韧带、肌腱等组织,造成侵蚀性破坏。研究显示多种细胞因子在 RA 的发生发展过程中起重要作用,同时伴有 T、B 淋巴细胞的激活和浸润<sup>[1]</sup>。艾拉莫德是一种小分子改善病情抗风湿药(DMARD),该药可抑制白细胞介素(IL)-1、IL-6 及肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子的产生,从而抑制炎症反应,保护 RA 患者的软骨;同时也可以抑制环氧化酶(COX)-2 的表达<sup>[2-3]</sup>,从而改善 RA 患者症状及治疗疾病的效果。艾拉莫德于 2011 年 8 月获中国食品药品监督管理局批准,用于治疗成人活动性 RA,其治疗 RA 的疗效已得到认可。既往研究中评估病情采用的美国风湿病协会观察指标 20%、50%、70% 病情缓解(ACR20、ACR50、ACR70)、关节肿胀数、关节压痛数、28 关节类风湿关节炎活动度(DAS28)评分等受患者及医师主观影响较大,且不能直接反映 RA 对软骨及骨的破坏<sup>[4]</sup>。目前肌骨超声(MSUS)因其操作简便、廉价、无辐射、可以重复操作检查且更直观的观察关节腔内积液、滑膜增生、滑膜炎等情况,较临床体格检查更准确、客观<sup>[5]</sup>,已经被临床医生广泛接受,在 RA 的诊断和疗效评估、随访中的应用价值已被美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)认可,得到了广泛应用<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在应用 MSUS 评分联合 DAS28 评分从更客观的角度评估艾拉莫德对于 RA 的治疗效果。

## 对象与方法

1. 对象:2018 年 4 月~2019 年 4 月于我科就诊的活动期 RA 患者 60 例,诊断标准参照 1987 年 ACR 诊断标准或 2009 年 ACR/EULAR 诊断标准。纳入标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)疾病处于中高活动度(DAS28 评分>3.2 分)。排除标准:(1)合并其他风湿性疾病;(2)合并其他脏器严重疾病;(3)有关节外伤和(或)关节置换病史。依据治疗方案将 60 例 RA 患者分为传统 DMARD 组 30 例和艾拉莫德组 30 例,其中传统 DMARD 组男 11 例,女 19 例,年龄 23~67 岁,平均年龄(45.87±12.23)岁;艾拉莫德组男 9 例,女 21 例,年龄 21~65 岁,平均年龄(44.96±12.17)岁,两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研

究经我院伦理委员会审核批准。

## 2. 方法

(1)治疗方法:传统 DMARD 组患者的治疗方案为甲氨喋呤 10 mg 每周 1 次,羟氯喹 200 mg 每日 2 次,来氟米特 10 mg 每日 1 次;艾拉莫德组患者的治疗方案为甲氨喋呤 10 mg 每周 1 次,羟氯喹 200 mg 每日 2 次,来氟米特 10 mg 每日 1 次,艾拉莫德 25 mg 每日 2 次。

(2)观察指标:记录两组患者治疗前、治疗 1 个月、3 个月的关节肿胀数、关节压痛数、疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、医生和患者对疾病总体评估、实验室检查指标[包括血常规、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)],并计算 DAS28 评分。

(3)MSUS 检查:由我科 MSUS 操作经验丰富的医生完成双手腕关节、第 1~5 掌指关节、第 2~5 近端指间关节、第 1 指间关节共 22 个关节的 MSUS 检查。仪器为意大利百盛 MyLabGold30 彩色多普勒超声诊断仪,高频线阵式探头频率为 7.5~18.0 MHz。MSUS 影像中滑膜增生、滑膜炎病变的定义及定量根据风湿病预后评估组织(OMERACT)的国际统一标准进行<sup>[8]</sup>。灰阶影像下将滑膜增生的程度分为 0~3 级:0 级:无滑膜增生;1 级:滑膜增生厚度<2 mm;2 级:滑膜增生厚度为 2~4 mm;3 级:滑膜增生厚度>4 mm;在彩色多普勒血流成像下将异常血流信号分为 0~3 级:0 级:正常;1 级:<3 个点状血流信号;2 级:融合的血流信号<50%区域;3 级:融合的血流信号>50%区域。以上 22 个关节的滑膜增生程度分级和异常血流信号分级相加为 MSUS 评分。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组同一时间比较采用独立样本  $t$  检验,同组不同时间比较采用配对  $t$  检验;计数资料以例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者不同时间 DAS28 评分及 MSUS 评分比较:治疗前两组患者 DAS28 评分及 MSUS 评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗 1 个月、治疗 3 个月 DAS28 评分及 MSUS 评分均低于同组治疗前( $P<0.001$ ),且治疗 3 个月 DAS28 评分及 MSUS 评分均低于同组治疗 1 个月( $P<0.001$ )。见表 1。

2. 两组患者不同时间 DAS28 评分及 MSUS 评分差值比较:艾拉莫德组患者治疗 1 个月-治疗前 DAS28 评分绝对值高于传统 DMARD 组( $P<0.001$ ),而两组患者治疗 1 个月-治疗前

基金项目:中华国际医学交流基金会先声临床科研专项基金风湿项目(Z-2014-06-2-1630)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科  
通讯作者:武丽君, E-mail: wwlj330@126.com

MSUS 评分绝对值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。艾拉莫德组患者治疗 3 个月 - 治疗前、治疗 3 个月 - 治疗 1 个月 DAS28 评分、MSUS 评分绝对值均高于传统 DMARD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者不同时间 DAS28 评分及 MSUS 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

	组别	例数	DAS28 评分	MSUS 评分
艾拉莫德组	治疗前	30	5.55 $\pm$ 1.14	28.29 $\pm$ 8.66
	治疗 1 个月	30	4.10 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	21.52 $\pm$ 6.31 <sup>a</sup>
	治疗 3 个月	30	1.44 $\pm$ 0.42 <sup>ab</sup>	11.06 $\pm$ 4.77 <sup>ab</sup>
传统 DMARD 组	治疗前	30	5.28 $\pm$ 1.05	29.47 $\pm$ 10.14
	治疗 1 个月	30	4.49 $\pm$ 0.70 <sup>a</sup>	24.03 $\pm$ 7.84 <sup>a</sup>
	治疗 3 个月	30	2.63 $\pm$ 0.26 <sup>ab</sup>	15.47 $\pm$ 4.61 <sup>ab</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.001$ ;与同组治疗 1 个月比较,<sup>b</sup> $P < 0.001$

表 2 两组患者不同时间 DAS28 评分及 MSUS 评分差值比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

	组别	例数	DAS28 评分	MSUS 评分
艾拉莫德组	治疗 1 个月 - 治疗前	30	-1.45 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>	-6.77 $\pm$ 3.20
	治疗 3 个月 - 治疗前	30	-3.23 $\pm$ 0.81 <sup>b</sup>	-17.23 $\pm$ 5.20 <sup>b</sup>
	治疗 3 个月 - 治疗 1 个月	30	-2.66 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>	-10.45 $\pm$ 3.32 <sup>b</sup>
传统 DMARD 组	治疗 1 个月 - 治疗前	30	-0.78 $\pm$ 0.65	-5.43 $\pm$ 3.63
	治疗 3 个月 - 治疗前	30	-2.34 $\pm$ 1.02	-13.00 $\pm$ 8.47
	治疗 3 个月 - 治疗 1 个月	30	-1.86 $\pm$ 0.66	-7.57 $\pm$ 5.75

注:与传统 DMARD 组同一时间比较,<sup>a</sup> $P < 0.001$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

本研究结果显示,两组患者治疗 3 个月 DAS28 评分、MSUS 评分较同组治疗前、治疗 1 个月明显改善,且艾拉莫德组患者 DAS28 评分、MSUS 评分改善优于传统 DMARD 组,表明艾拉莫德联合传统 DMARD 对 RA 患者疗效肯定,且艾拉莫德联合传统 DMARD 治疗能达到更高的缓解率,与 Duan 等<sup>[9]</sup>报道的结果相似。同时也表明艾拉莫德治疗 RA 的起效时间在 1~2 个月左右,与滕佳临等<sup>[10]</sup>报道的结果相似。但治疗 3 个月时两组均无患者 MSUS 评分降至 0 分,表明两组患者局部关节内仍存在滑膜炎、滑膜增生等病情活动征象,提示 DAS28 评分评估的 RA 病情缓解更大程度上代表的是 RA 病情低活动度,而非完全的病情缓解,与既往的报道结果相似<sup>[11-12]</sup>,可能与 DAS28 评分受患者及医师主观影响较大有关。

本研究中,两组患者治疗 1 个月 DAS28 评分、MSUS 评分较治疗前均明显下降,艾拉莫德组 DAS28 评分改善优于传统 DMARD 组,MSUS 评分两组比较差异无统计学意义。提示两组患者关节内滑膜增生及滑膜炎情况相似,但艾拉莫德组患者 DAS28 评分优于传统 DMARD 组,表明艾拉莫德联合传统 DMARD 在治疗初期能更快速改善 RA 患者关节疼痛症状,与 Okamura 等<sup>[13]</sup>的报道结果相似。

本研究中,治疗 3 个月艾拉莫德组患者 DAS28 评分、MSUS 评分均优于传统 DMARD 组,提示艾拉莫德联合传统 DMARD 在改善患者临床症状和提高患者生活质量方面优于传统 DMARD,且能更好改善 RA 患者关节内滑膜增生和滑膜炎,与既往报道结果相似<sup>[9,14]</sup>。既往研究结果显示,滑膜增生、滑膜

炎与 RA 患者骨破坏密切相关<sup>[15-16]</sup>,其中滑膜炎是导致 RA 患者骨破坏的主要因素,远期可直接导致 RA 患者关节功能受损,是 RA 患者远期预后不良的主要危险因素<sup>[17]</sup>,提示艾拉莫德联合传统 DMARD 治疗对于 RA 患者预后的改善可能优于传统 DMARD 治疗。

本研究证明艾拉莫德在 RA 治疗过程中可以更快速改善患者的临床症状、提高其生活质量,同时可以更好抑制并改善患者关节内滑膜增生、滑膜炎,有利于改善 RA 患者的预后,对 RA 的疗效肯定。但本研究纳入病例数量较少,观察时间较短,艾拉莫德的远期疗效及其对 RA 患者预后的改善作用仍有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] 焦志军,王文红,李晶,等. 类风湿关节炎患者外周血单个核细胞 Notch 及其配体表达[J]. 现代免疫学,2007,27(6):477-480.
- [2] Tanaka K, Kawasaki H, Kurata K, et al. T-614, a novel antirheumatic drug, inhibits both the activity and induction of cyclooxygenase-2 (COX-2) in cultured fibroblasts[J]. Jpn J Pharmacol, 1995, 67(4):305.
- [3] Du F, Lü LJ, Fu Q, et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(6):R136.
- [4] 李强,朱平,赵雯,等. 类风湿关节炎临床缓解与超声影像学缓解的比较研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(15):293-297.
- [5] Naredo E, Möller I, Cruz A, et al. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(8):2248-2256.
- [6] Ramírez J, Celis R, Usategui A, et al. Immunopathologic characterization of ultrasound-defined synovitis in rheumatoid arthritis patients in clinical remission[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18:74.
- [7] Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(2):188-193.
- [8] Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology[J]. J Rheumatol, 2005, 32(12):2485-2487.
- [9] Duan XW, Zhang XL, Mao SY, et al. Efficacy and safety evaluation of a combination of iguratimod and methotrexate therapy for active rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled trial[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(9):1513-1519.
- [10] 滕佳临,吕良敬,鲍春德,等. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎多中心随机双盲安慰剂对照研究[J]. 中华风湿病杂志, 2007, 11(8):461-465.
- [11] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American college of rheumatology/european 55 league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 63(3):573-586.
- [12] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3):492-509.
- [13] Okamura K, Yonemoto Y, Suto T, et al. Efficacy at 52 weeks of daily clinical use of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis[J]. Jpn J Rheumatol, 2015, 25(4):534.
- [14] Sullivan S. Iguratimod: novel DMARD promising for rheumatoid arthritis[J]. Inpharma, 2004, 7:1450.
- [15] Han J, Geng Y, Deng X, et al. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis[J]. J Rheumatol, 2016, 43(11):2010-2018.
- [16] Torp-Pedersen S, Christensen R, Szkudlarek M, et al. Power and Color Doppler Ultrasound Settings for Inflammatory Flow: Impact on Scoring of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(2):386-395.
- [17] Humby F, Mahto A, Ahmed M, et al. The relationship between synovial pathobiology and MRI abnormalities in RA: a systematic review[J]. J Rheumatol, 2017, 44(9):1311-1324.

(收稿日期:2019-11-15)

(本文编辑:周三凤)