

## 不同剂量甲氨蝶呤联合叶酸治疗 类风湿关节炎的疗效与安全性评估

李晓英, 杨丹丹, 黄俊俏, 朱征西

(百色市人民医院风湿免疫科, 广西 百色 533000)

**【摘要】** 目的 评估不同剂量甲氨蝶呤(MTX)联合叶酸治疗类风湿关节炎(RA)的疗效及其不良反应发生情况。方法 选择百色市人民医院2015年1月至2016年4月风湿免疫科收治的102例RA患者为研究对象,根据随机数表法分为A、B、C组,每组34例,分别给予MTX 7.5 mg/周,MTX 7.5 mg/周+叶酸5 mg/d及MTX 15 mg/周+叶酸5 mg/d治疗,疗程为6个月。比较三组患者治疗后的临床疗效、类风湿因子(RF)水平的变化及不良反应发生情况。结果 治疗后,A、B、C组三组患者血清RF水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),但是三组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );A、B、C组三组患者治疗总有效率分别为76.47%、79.41%、88.24%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );B组不良反应发生率为8.82%,明显低于A组的29.41%和C组的23.53%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 小剂量MTX (7.5 mg/周)治疗类风湿关节炎具有较好的临床疗效,且其不良反应发生率相对较低,加用叶酸治疗可进一步降低MTX的不良反应。

**【关键词】** 类风湿关节炎;甲氨蝶呤;叶酸;不良反应

**【中图分类号】** R593.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3291-03

**Efficacy and side effects of different doses of methotrexate combined with folic acid in treatment of rheumatoid arthritis.** LI Xiao-ying, YANG Dan-dan, HUANG Jun-qiao, ZHU Zheng-xi. Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Baise, Baise 533000, Guangxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and adverse effects of methotrexate (MTX) combined with folic acid in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 102 RA patients treated in our hospital from January 2015 to April 2016 were selected and divided into A, B, C group according to random number table, with 34 patients in each group, which were respectively given MTX 7.5 mg/week, MTX 7.5 mg/week+folic acid 5 mg/d, and MTX 15 mg/week+folic acid 5 mg/d, for 6 months. The clinical efficacy, rheumatoid factor (RF) levels and adverse reactions were compared among the three groups. **Results** After treatment, the serum RF levels in A, B, C group were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), but there was no significant between-group difference in the three groups ( $P > 0.05$ ). The effective rate in the three groups showed no significant difference (76.47%, 79.41%, 88.24%, respectively,  $P > 0.05$ ). The side effect rate in B group was 8.82%, significantly lower than 29.41% in A group and 23.53% in C group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The low dose MTX (7.5 mg/w) in the treatment of RA has good clinical efficacy and relatively low incidence of adverse reactions, and combined application of folic acid can further reduce the adverse reaction of MTX.

**【Key words】** Rheumatoid arthritis; Methotrexate (MTX); Folic acid; Adverse reactions

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种多见于中年女性的、病因不明的自身免疫性疾病,主要以慢性、对称性、进行性发展的多关节滑膜慢性炎症为临床表现<sup>[1]</sup>。近年来,RA在我国的患病率有逐年增高的趋势,目前文献报道为0.32%~0.36%<sup>[2]</sup>。甲氨蝶呤(MTX)是一种叶酸合成拮抗剂类抗肿瘤药,具有确切的免疫抑制剂抗炎作用,目前临床上较多的应用于RA的治疗。MTX的常见不良反应包括消化道症状、肝损害、口腔溃疡、脱发等等,限制了其临床应用,部分研究发现联合应用叶酸可以有效缓解MTX的不良反应<sup>[3]</sup>。本研究观察了不同剂量MTX联合叶酸治疗RA的疗效及不良反应发生情况,以期为临床上MTX治疗RA的方案选择提供依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择百色县人民医院于2015年1月至2016年4月期间收治的102例RA患者为研究

对象,其中男性41例,女性61例;年龄27~66岁;病程0.5~10年;所有患者均符合美国风湿病学会(ACR)制定的类风湿关节炎诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准:①近3个月内应用过MTX、糖皮质激素、非甾体类抗炎药物治疗的患者;②合并心肺、肝肾等重要脏器功能不全、血液系统疾病、其他免疫系统疾病、急慢性感染性疾病以及高血压、糖尿病、消化性溃疡、精神障碍的患者;③妊娠期及哺乳期患者。将上述患者根据随机数表法分为A、B、C组,每组34例,其中A组男性14例,女性20例,年龄平均(46.1±4.1)岁,病程平均(6.1±1.8)年;B组中男性16例,女性18例,年龄平均(44.7±4.5)岁,病程平均(5.7±1.6)年;C组中男性11例,女性23例,年龄平均(46.3±5.1)岁,病程平均(6.4±2.2)年。三组患者在年龄、性别、病程等方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法 A组患者予小剂量MTX治疗,

MTX, 7.5 mg, 顿服, 每周 1 次; B 组则予小剂量 MTX 联合叶酸治疗, MTX 用法同 A 组, 叶酸 5 mg/次口服, 1 次/d; C 组患者予大剂量 MTX 联合叶酸治疗, 叶酸用法同 B 组, MTX, 15 mg, 顿服, 1 次/周。疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标 比较三组患者临床疗效、治疗前后类风湿因子(RF)水平的变化及不良反应发生情况。不良反应主要包括消化道症状(恶心、呕吐、腹胀、腹泻)、肝损害、口腔溃疡、脱发、白细胞减少等。

1.4 疗效判断标准<sup>[5]</sup> 显效指患者治疗后主要临床症状与体征改善率提高 75%, 血沉(ESR)与血清 C 反应蛋白(CRP)正常, 或明显改善及接近正常; 有效指患者主要临床症状与体征改善率提高 50%~75%, ESR 与 CRP 有所改善; 缓解则指患者主要临床症状与体征改善率提高 30%~49%, ESR 与 CRP 有或无改善; 无效指患者治疗后疗效达不到上述标准甚至加重者。有效率=(显效+有效)/总人数×100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两样本均数比较采用 *t* 检验, 多组均数比较采用方差分析; 计数资料采用百分数表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, 均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者治疗前后的血清 RF 水平比较 治疗前, 三组患者血清 RF 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后, 三组患者血清 RF 水平均较治疗前明显下降 ( $P<0.05$ ), 但是三组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 三组患者治疗前后血清 RF 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ , IU/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
A 组	34	303.6±51.2	128.4±34.8	16.497	<0.05
B 组	34	321.8±49.6	124.6±31.7	17.124	<0.05
C 组	34	311.5±45.9	119.5±33.9	18.328	<0.05
<i>F</i> 值		1.352	0.500		
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05		

2.2 三组患者的治疗效果及不良反应比较 治疗后, 三组患者间治疗有效率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.745, P>0.05$ )。A 组发生胃肠道不良反应 5 例, 口腔溃疡 2 例, 脱发 1 例、肝功能异常 1 例、白细胞减少 1 例, 不良反应发生率为 29.41%; B 组发生胃肠道不良反应 2 例, 口腔溃疡 1 例, 不良反应发生率为 8.82%; C 组发生胃肠道不良反应 4 例, 口腔溃疡 2 例, 脱发 1 例、肝功能异常 1 例, 不良反应发生率为 23.53%; B 组不良反应发生率明显低于 A 组和 C 组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.662, 3.987, P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 三组患者的治疗效果及不良反应比较(例)

组别	例数	显效	有效	缓解	无效	有效率(%)	不良反应(%)
A 组	34	9	17	4	4	76.47	29.41 <sup>a</sup>
B 组	34	11	16	4	3	79.41	8.82
C 组	34	14	16	2	2	88.24	23.53 <sup>a</sup>

注: 与 B 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

类风湿关节炎是一种慢性进行性自身免疫性疾病, 以女性多发。本病主要表现为滑膜关节的慢性炎症、增生, 严重时可破坏关节软骨、骨和关节囊而导致关节畸形和功能障碍。部分患者可有其他器官系统表现如结节、血管炎等, 对患者的正常生活、工作及生活质量均造成严重影响<sup>[6-7]</sup>。本病的确切发病机制目前仍未完全明确, 既往认为其发病与患者血清 RF 及其所形成的免疫复合物沉积于关节囊滑膜有关<sup>[8]</sup>, 目前越来越重视 T 细胞亚群功能失调及炎症反应在 RA 发病中的重要作用。RA 的治疗药物主要包括有糖皮质激素、非甾体类抗炎药、柳氮磺吡啶、雷公藤多甙等, 但是临床上发现单用上述药物的疗效并不理想<sup>[9]</sup>。

甲氨蝶呤是一种抗叶酸代谢细胞周期特异性药物, 临床上广泛应用于 RA 的治疗。MTX 可与二氢叶酸还原酶结合引起四氢叶酸的合成障碍, 进而可抑制嘌呤的合成, 减少胸腺嘧啶的合成, 同时可减少炎症因子的释放, 因而具有免疫抑制、抗炎等作用。周琼竦<sup>[10]</sup>研究指出 MTX 可有效治疗 RA, 可以单独应用也可以联合糖皮质激素、中药等, 均能起到较好的治疗作用。ACR2012 推荐中指出对于 RA 患者无论出于早期还是中晚期, 均可选用 MTX 作为首选治疗用药。但是部分患者不能坚持服用 MTX 的最主要原因在于本药的副作用, 包括消化道症状(恶心、呕吐、腹胀、腹泻)、肝损害、口腔溃疡、脱发、白细胞减少等。因此, 如何在保证 MTX 疗效的基础上减少其不良反应的影响是临床研究的重点。近年来, 有研究指出接受 MTX 治疗的 RA 患者联合应用叶酸治疗可能会减轻 MTX 的不良反应, 进而提高患者对 MTX 的耐受性及治疗依从性<sup>[11]</sup>, 但是其具体机制尚不明确。本研究对不同剂量 MTX 联合叶酸治疗 RA 的疗效及不良反应进行了观察, 结果发现治疗后三组患者血清 RF 水平均较治疗前显著下降 ( $P<0.05$ ), 但是三组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。C 组虽然治疗有效率最高, 但是与 A 组、B 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 且 C 组的不良反应发生率高于 B 组, B 组的不良发生率高于 A 组。说明使用小剂量的 MTX 治疗 RA 疗效与大剂量相当, 但是减轻了不良反应发生率, 而加用叶酸治疗则可进一步缓解其不良反应。

综上所述, 小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎具有较好的临床疗效, 且其不良反应发生率相对较低, 加用叶酸治疗可进一步降低 MTX 的不良反应, 值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 闫慧明, 王永福. 不同年龄类风湿关节炎患者临床特征分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(20): 2259-2261.
- [2] 孙建, 刘东伟, 刘章锁, 等. 河南漯河地区中老年人人群类风湿关节炎流行病学调查[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(41): 3309-3311.
- [3] 周瑜博, 廖军, 刘振峰. 小剂量甲氨蝶呤联合叶酸对老年类风湿关节炎患者类风湿因子和 C-反应蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志,

# qSOFA 评分与 CURB-65 评分对急诊社区获得性肺炎的评估价值

林妍丽, 邢柏, 陈太碧

(海南医学院第二附属医院急诊科, 海南 海口 570203)

**【摘要】目的** 探讨快速序贯器官衰竭评估(qSOFA)评分与 CURB-65 评分对急诊社区获得性肺炎(CAP)严重程度和预后判断的评估价值。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2012年1月至2016年6月海南医学院第二附属医院急诊科收治的符合CAP诊断标准的成年患者,均进行qSOFA评分和CURB-65评分,比较入选时重症社区获得性肺炎(SCAP)患者与非重症社区获得性肺炎(NSCAP)患者、28 d死亡与存活患者之间各指标的差异;并通过绘制各评分的受试者工作特征曲线(ROC),比较各曲线下面积(AUC),评估qSOFA评分和CURB-65评分对CAP严重性和预后的预测价值。**结果** 共入选CAP患者320例,其中SCAP患者80例;28 d病死率为21.3% (68/320)。SCAP患者qSOFA评分[(2.08±0.86)分 vs (0.69±0.73)分,  $P=0.000$ ]和CURB-65评分[(3.98±1.00)分 vs (2.18±1.32)分,  $P=0.000$ ]显著高于NSCAP患者;28 d死亡患者qSOFA评分[(2.18±0.87)分 vs (0.73±0.74)分,  $P=0.000$ ]和CURB-65评分[(4.12±0.98)分 vs (2.23±1.32)分,  $P=0.000$ ]显著高于存活患者。qSOFA评分和CURB-65评分预测SCAP的AUC分别为0.874和0.878,两者比较差异无统计学意义( $Z=0.175, P=0.861$ );预测患者预后的AUC分别为0.831和0.870,两者比较差异无统计学意义( $Z=0.713, P=0.476$ )。**结论** qSOFA评分与CURB-65评分一样,均能有效评估急诊CAP的严重程度并判断预后,并且qSOFA评分较CURB-65评分具有更简洁易行的优势,值得临床加于应用。

**【关键词】** 快速序贯器官衰竭评估评分;CURB-65评分;急诊;社区获得性肺炎;重症肺炎

**【中图分类号】** R563.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)20—3293—04

**Value of quick Sequential Organ Failure Assessment score and CURB65 score for assessing community-acquired pneumonia in emergency department.** LIN Yan-li, XING Bo, CHEN Tai-bi. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570203, Hainan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To evaluate the value of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and CURB65 score for assessing the severity and prognoses of community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** A retrospective analysis of clinical data of adult patients who fulfilled the CAP criteria admitted to the Department of Emergency of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2012 to June 2016 was conducted. The qSOFA score and CURB-65 score were calculated at enrollment. The qSOFA score and CURB-65 scores were compared between patients with severe CAP (SCAP) and non-SCAP (NSCAP), survivors and non-survivors. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and areas under the curves (AUC) were compared to evaluate the value of the qSOFA score and CURB-65 score in the prediction of patients' severity and prognoses. **Results** A total of 320 CAP patients, including 80 of SCAP, were enrolled; the 28-day mortality of the study was 21.3% (68/320). The qSOFA score and CURB-65 score in SCAP patients were (2.08±0.86) and (3.98±1.00), respectively, which were significantly higher than corresponding (0.69±0.73) and (2.18±1.32) in NSCAP patients ( $P=0.000$ ); the qSOFA score and CURB-65 score in non-survivors were (2.18±0.87) and (4.12±0.98), which were significantly higher than corresponding (0.73±0.74) and (2.23±1.32) in survivors ( $P=0.000$ ). The area under ROC curve of the qSOFA score and

基金项目:海南省卫生厅科研立项课题(编号:琼卫2013资助-025号)

通讯作者:邢柏。E-mail:xb36370887@163.com

\*\*\*\*\*

2015, 35(2): 299-300.

[4] 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.

[5] 邓雪蓉, 周炜, 王昱, 等. 类风湿关节炎在不同治疗方案下的达标情况及影响因素分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(6): 365-368.

[6] 刘健, 俞怀斌, 张梅, 等. 543例类风湿关节炎多中心生活质量调查[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(6): 509-512.

[7] 赵颖, 李菁, 吴庆军, 等. 类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(3): 198-203.

[8] 何应中, 王丽, 郑国波, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体、类风湿因子和抗核抗体检测诊断类风湿关节炎的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1392-1394.

[9] 丁菱, 何善智, 钟伟秋. 类风湿关节炎预后影响因素调查[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(7): 1027-1028.

[10] 周琼竦. 甲氨蝶呤联合用药治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(4): 430-431.

[11] 陈军, 唐茜, 徐建华. 血清叶酸同型半胱氨酸与类风湿关节炎心血管病变的关系[J]. 安徽医学, 2011, 32(8): 1083-1086.

(收稿日期:2017-03-17)