

甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗类风湿关节炎的疗效 及对患者血清抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平的影 响

姜敏, 李晓明, 任燕, 程国华

西安市第五医院风湿免疫科, 陕西 西安 710082

【摘要】 目的 观察甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗类风湿关节炎的效果,并探讨其对患者血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(MCV)抗体和嗜酸性粒细胞(EOS)水平的影响。方法 采用随机数表法将 2017 年 1 月至 2020 年 8 月期间西安市第五医院风湿科收治的 106 例类风湿关节炎患者分为对照组和观察组,每组 53 例。对照组患者采用甲氨蝶呤治疗,观察组患者实施甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗,均治疗 12 周。比较两组患者治疗前后的临床症状(晨僵时间、关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利)、血清 CCP 抗体、MCV 抗体和 EOS 水平,并比较两组患者的临床疗效及治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗后观察组的晨僵时间明显少于对照组[(47.11±3.36) min vs (52.22±2.43) min],差异有统计学意义(P<0.05);观察组关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利评分为(1.21±2.08)分、(1.11±1.05)分、(0.97±1.02)分,分别低于对照组的(1.88±1.06)分、(1.56±1.01)分、(1.44±1.28)分,差异有统计学意义(P<0.05);观察组血清抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平分别为(57.11±2.36) U/mL、(42.31±28.08) U/mL、(0.72±0.32)%,分别低于对照组的(63.22±3.43) U/mL、(53.58±27.06) U/mL、(0.91±0.59)%,差异有统计学意义(P<0.05);观察组的治疗总有效率高于对照组(88.68% vs 73.58%),差异有统计学意义(P<0.05);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。结论 甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗类风湿关节炎能缓解患者的临床症状,降低血清抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平,临床治疗效果显著,且具有一定的安全性,值得临床推广应用。

【关键词】 类风湿性关节炎;甲氨蝶呤;免疫吸附治疗;血清抗环瓜氨酸肽抗体;抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体;嗜酸性粒细胞;疗效

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)07—0833—04

Efficacy of methotrexate combined with immunoadsorption in the treatment of rheumatoid arthritis and its effect on serum anti-CCP antibody, anti-MCV antibody, and EOS levels. JIANG Min, LI Xiao-ming, REN Yan, CHENG Guo-hua. Department of Rheumatology and Immunology, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an 710082, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the effect of methotrexate combined with immunoadsorption in the treatment of rheumatoid arthritis, and to explore the effects of methotrexate combined with immunoadsorption on serum anti-cyclic citrulline peptide (CCP) antibody, anti-mutant citrulline vimentin (MCV) antibody, and eosinophils (EOS) levels of patients. **Methods** A total of 106 patients with rheumatoid arthritis admitted to the Department of Rheumatology, Xi'an Fifth Hospital from January 2017 to August 2020 were divided into a control group and an observation group by random number table method, with 53 patients in each group. The control group was treated with methotrexate, and the observation group was treated with methotrexate combined with immunoadsorption for 12 weeks. The clinical symptoms (morn-

基金项目:2018 年陕西省西安市中医药科研项目(编号:SF2018697[2])

通讯作者:程国华,E-mail:307654018@qq.com

[8] GULATI S, WELLS JM. Bringing stability to the chronic obstructive pulmonary disease patient: clinical and pharmacological considerations for frequent exacerbators [J]. *Drugs*, 2017, 77(6): 651-670.

[9] FEKETE M, PAKO J, NEMETH AN, et al. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(8): 4233-4242.

[10] 王桂芳, 刘亮, 沈晓红, 等. BiPAP 对 AECOPD 呼吸衰竭患者血气指标及呼吸做功的影响[J]. *西部医学*, 2017, 29(6): 854-857.

[11] LI YY, XIE LL, XIN SZ, et al. Values of procalcitonin and C-reactive proteins in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease having concomitant bacterial infection [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(3): 566-569.

[12] 陈磊, 吴剑卿. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺结核患者外周血清中 IL-6、TNF-α 和 IFN-γ 水平变化及临床意义[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(16): 1211-1215.

[13] 刘敏, 王立芹, 杨茂勇, 等. 血清肿瘤坏死因子受体-6 水平对 AECOPD 合并呼吸衰竭患者转归的影响[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(8): 1181-1184, 1189.

[14] 徐瑜, 罗百灵. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 hs-CRP、CA-125 和 IL-6 水平变化及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(3): 458-460.

[15] 李小龙. AECOPD 患者血清 IL-6、TNF-α、G-CSF、CRP、PCT 水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(5): 846-849.

(收稿日期:2021-08-04)

ing stiffness time, joint swelling, joint pain, adverse flexion and extension), serum CCP antibody, MCV antibody, and EOS levels were compared between the two groups before and after treatment. The clinical efficacy and the occurrence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the morning stiffness time of the observation group was significantly less than that of the control group: (47.11±3.36) min vs (52.22±2.43) min, $P<0.05$, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The joint swelling, joint pain, and adverse flexion and extension scores in the observation group were (1.21±2.08) points, (1.11±1.05) points, (0.97±1.02) points, significantly lower than (1.88±1.06) points, (1.56±1.01) points, (1.44±1.28) points in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of anti-CCP antibody, anti-MCV antibody, and EOS in the observation group were (57.11±2.36) U/mL, (42.31±28.08) U/mL, and (0.72±0.32)%, which were significantly lower than (63.22±3.43) U/mL, (53.58±27.06) U/mL, and (0.91±0.59)% in the control group, respectively ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (88.68% vs 73.58%, $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Methotrexate combined with immunoadsorption in the treatment of rheumatoid arthritis can relieve the clinical symptoms of patients, reduce the serum anti-CCP antibody, anti-MCV antibody and EOS levels, and has a significant clinical treatment effect, with a certain degree of safety. It is worthy of clinical application.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Immunoadsorption therapy; Serum anti-cyclic citrulline peptide (CCP) antibody; Anti-mutated citrulline vimentin (MCV) antibody; Eosinophils; Curative effect

类风湿性关节炎(rheumatoidarthritis, RA)是一种全身性免疫性疾病,是继“癌症、心脑血管疾病、糖尿病”三大杀手之后的又一棘手的社会公共卫生问题,其死亡率基本为零,但致残率极高^[1-2]。临床表现为多处关节对称性、间歇性、反复性肿痛,可引发关节炎和关节外病变,甚至导致软骨破坏,引起关节僵硬变形,造成残疾,若不及时采取有效治疗手段会严重影响患者日常生活^[3]。目前临床尚无RA的根治方法,主要以控制病情进一步发展为治疗方向。抗炎类药物是临床常用药,但在控制病情的同时会造成不可逆性关节破坏,且针对RA类反复发作性疾病,需要长期用药方可见效,药物副反应大,会对患者身体造成巨大伤害^[4-5]。因此,亟待寻求更加安全可靠的治疗方案以期提高RA患者的治疗效果。研究表明,免疫吸附治疗RA疗效确切,但该法需要联合药物治疗才可发挥长期稳定病情效果^[6-7]。为此,本研究对RA患者采用甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗,旨在观察其临床治疗效果,并探讨其对患者血清抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(mutated citrullinated vimentin, MCV)抗体和嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安市第五医院2017年1月至2020年8月收治的106例类风湿性关节炎患者为研究对象。纳入标准:①患者临床表现符合类风湿性关节炎诊断标准^[8];②无认知或精神障碍者;③无药物禁忌者;④患者及家属知情并同意参与本研究。排除标准:①合并重大肿瘤疾病者;②合并受累关节感染及外伤手术史致关节畸形者;③治疗依从性差者。采用随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组53例。对照组患者中男性17例,女性36例;年龄

33~68岁,平均(49.21±9.59)岁;病程4~12个月,平均(8.05±2.14)个月。观察组患者中男性19例,女性34例;年龄32~71岁,平均(51.19±9.09)岁;病程5~10个月,平均(7.95±2.64)个月。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患者口服甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格2.5 mg×16片/盒),初始剂量7.5 mg/周,第2周剂量调整为10 mg/周,随访6周,若有患者出现活动性病变剂量增加至12.5 mg/周,共治疗12周。观察组患者在此基础上行免疫吸附治疗,具体方法:采用RA免疫吸附柱(HA280全血吸附)进行动脉血流吸附,吸附后血流由肘静脉回输入患者体内,每隔2 d一次,每次治疗平均时间约为120 min,共治疗3次。

1.3 观察指标与评价(检测)方法 ①临床症状:于治疗前后记录两组患者的晨僵时间,并采用4级标准计分法评估其关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利情况,0分为无症状,1分为轻度,2分为中度,3分为重度^[9]。分数越高,说明临床症状越明显。②血清CCP抗体、MCV抗体和EOS水平:于治疗前后抽取两组患者空腹外周静脉血5 mL,使用I2000全自动化学发光免疫分析仪(CLIA)检测抗CCP抗体、抗MCV抗体水平,使用全自动血细胞分析仪(ABX PENTRA DX120)检测外周血EOS含量。③不良反应:记录两组治疗期间出现的不适症状。

1.4 疗效判定^[10] 受累关节的晨僵、肿胀、疼痛情况显著缓解为显效,受累关节的晨僵、肿胀、疼痛情况基本缓解为有效,受累关节的晨僵、肿胀、疼痛情况无好转或加重为无效。总有效率=[显效(例数)+有效(例数)]/总例数×100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS22.0 软件对研究数据进行处理分析。计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较行配对样本 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的临床症状比较 治疗前,两组患者的晨僵时间、关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的晨僵时间、关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利评分均降低,且观察组晨僵时间明显少于对照组,关节肿

胀、关节疼痛、屈伸不利评分明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后的抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平比较 治疗前,两组患者的抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平均下降,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治疗总有效率为 88.68%,明显高于对照组的 73.58%,差异有统计学意义($\chi^2=3.944, P=0.047<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者治疗前后的临床症状比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	晨僵时间(min)		关节肿胀		关节疼痛		屈伸不利	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	65.59±2.42	52.22±2.43 ^a	2.75±0.62	1.88±0.26 ^a	2.75±0.51	1.56±0.21 ^a	2.01±0.49	1.44±0.28 ^a
观察组	53	64.76±4.15	47.11±3.36 ^a	2.96±0.58	1.21±0.18 ^a	2.85±0.45	1.11±0.15 ^a	1.99±0.39	0.97±0.22 ^a
t 值		1.258	10.982	1.801	15.424	1.070	12.694	0.232	9.609
P 值		0.211	0.001	0.075	0.000	0.287	0.000	0.817	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后的抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	抗 CCP 抗体(U/mL)		抗 MCV 抗体(U/mL)		EOS (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	88.19±30.42	63.22±3.43 ^a	76.75±21.22	53.58±7.06 ^a	2.13±0.56	0.91±0.19 ^a
观察组	53	87.56±31.15	57.11±2.36 ^a	76.06±20.18	42.31±8.08 ^a	2.01±0.26	0.72±0.12 ^a
t 值		0.105	10.684	0.172	7.646	1.415	6.155
P 值		0.916	0.001	0.864	0.000	0.160	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	53	15	24	14	73.58
观察组	53	20	27	6	88.68

2.4 两组患者的不良反应比较 两组患者均无严重不良反应,对照组患者主要出现恶心呕吐、头痛不良事件,观察组患者主要是头痛,两组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.338, P=0.247>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心呕吐	头痛	发热	皮肤内出血	不良反应率(%)
对照组	53	2	4	1	1	15.09
观察组	53	1	2	0	1	7.55

3 讨论

RA 是一种与遗传、环境、细胞、病毒、性激素及神经状态等因素密切相关的自身免疫疾病,其临床表现为滑膜慢性炎性病变,特征是手、足、腕等小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎,经常伴有关节外器官受累及血清类风湿因子阳性,可导致关节畸形及功能丧失,严重影响患者生活质量,并给家庭和社会带来沉重负担^[1]。目前临床上还没有根治类风湿性关节炎

的有效措施,主要通过减轻关节症状、延缓病情进展、防止和减少关节的破坏、保护关节功能来达到治疗目的^[12-13]。药物治疗是临床常用的方法,但单独用药治疗周期长、见效慢,往往需要加大用药剂量才可以稳定病情,加之药物的副作用,长期使用在一定程度上增加了不良事件的发生,影响患者恢复^[14-15]。免疫吸附疗法是近几年出现的一种血液净化技术,是通过将高度特异性的抗原、抗体或有特定物理化学亲和力的物质与吸附材料结合制成吸附剂,选择性或特异地清除血液中的致病因子,从而达到净化血液、缓解病情的目的^[16-17]。相关研究显示,免疫吸附疗法对 RA 患者疗效肯定,配合药物治疗对 RA 效果更佳^[18-19]。

研究结果显示,治疗后观察组晨僵时间明显少于对照组,关节肿胀、关节疼痛、屈伸不利评分明显低于对照组($P<0.05$),提示甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗能有效缓解 RA 患者临床症状。可能因为一方面甲氨蝶呤可以通过抑制二氢叶酸还原酶,从而抑制胸腺嘧啶合成,减少中性粒细胞趋化,对炎症因子的释放起到一定抑制作用,从而发挥减轻炎症及改善骨质破坏的作用;另一方面免疫吸附法采用体外循环方式,利用抗原抗体类免疫反应或吸附材料作用去除血浆中相

关致病因子,从而减少类风湿类因子释放,达到缓解临床症状的目的。抗 CCP 抗体是一种含瓜氨酸氨基酸残基的蛋白,抗 MCV 抗体是存在于 RA 患者血液中的一种自身抗体,相关研究证实两者对 RA 早期诊断具有较高的灵敏度及特异性,在炎症刺激下抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体分泌增加^[20-21]。EOS 是白细胞的组成部分,可以通过释放颗粒中的内容物,引起组织损伤,促进炎症进展^[22]。研究结果显示,治疗后观察组抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 EOS 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),表明甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗能减少炎症相关指标的释放,进一步减轻炎症反应。原因分析为抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 ESO 在 RA 患者在炎症介质刺激作用下大量释放,而免疫吸附柱能特异性吸附和清除滑膜炎相关免疫复合物,使滑膜炎消失,抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 ESO 分泌减少。另外,研究结果还显示,采用甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗未出现严重不良反应,且治疗总有效率高于单纯甲氨蝶呤治疗 (88.68% vs 73.58%, $P < 0.05$),提示甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗 RA 安全有效。

综上所述,甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗能降低 RA 患者血清抗 CCP 抗体、抗 MCV 抗体和 ESO 水平,缓解炎症反应,减轻临床症状,对 RA 治疗安全有效。

参考文献

- [1] 阮锋,李贺伟,刘平,等. 中药外敷联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(9): 1487-1489.
- [2] 牛敏,闫美茜,高洁,等. 艾拉莫德与来氟米特治疗类风湿关节炎对患者骨代谢及血清 IgA、IgG、IgM 的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(10): 1252-1255.
- [3] 曾范慧. Orem 自我照顾模式在骨性关节炎患者围术期的应用效果[J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(5): 696-700.
- [4] 陈士军,朱卫民,田培军. 小剂量雷公藤总苷联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者临床症状、炎症因子及关节功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(3): 58-62.
- [5] 陈金良,龚绍春. 中药汤剂联合四联疗法治疗对消化性溃疡伴抑郁患者中医证候积分、心理状态及生活质量的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(1): 46-49.
- [6] 郭欣,谭淳予. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗风湿性关节炎的临床效果观察[J]. 西南国防医药, 2020, 30(4): 301-303.
- [7] 顾静. 免疫吸附治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(13): 117-119.
- [8] DIOGO D, KURREEMAN F, STAHL EA, et al. Rare, low-frequency, and common variants in the protein-coding sequence of biological candidate genes from gwas contribute to risk of rheumatoid arthritis [J]. Am J Hum Genet, 2013, 92(1): 15-27.
- [9] 夏洋. 芍甘附子汤加减联合甲氨蝶呤治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎的疗效分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021, 38(1): 87-88.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 115-118.
- [11] 李蓉,马丹,苏雅珍,等. DNA 甲基化在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(4): 257-261.
- [12] 鲍嘉敏,宋永嘉,陈锦漫,等. 自我管理对类风湿性关节炎患者疼痛缓解的效果评价: Meta 分析和系统评价[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 89-96.
- [13] 冯红,袁理,丁淑贞,等. 类风湿关节炎患者用药依从性促进策略研究进展[J]. 护理学报, 2019, 26(4): 28-31.
- [14] 齐慧贞,杨均芳. 类风湿性关节炎患者心理健康状况与社会人口学因素的关系[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(6): 876-878.
- [15] 蔡鑫,唐芳,马武开,等. 苗药金乌健骨方治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 2001-2004.
- [16] 江银丽,朱新华,唐思艺,等. 变应性鼻炎冲击免疫治疗血清差异蛋白表达及机制研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(8): 683-689.
- [17] 刘春新,余波光,胡学强,等. 免疫吸附在视神经脊髓炎谱系疾病急性期的治疗进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(5): 390-393.
- [18] 邢一达,王红江,孔晓丹,等. 免疫吸附联合英夫利西单抗治疗对重症类风湿关节炎患者病情改善的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(23): 1849-1853.
- [19] 赵龙姝,辛婕琛,孙丽华,等. 免疫吸附治疗难治性类风湿关节炎的临床应用[J]. 中国血液净化, 2017, 16(10): 681-683, 714.
- [20] 申旺,李海涛,杨文丽,等. 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体在 RA 中的表达及意义[J]. 现代免疫学, 2019, 39(3): 189-194.
- [21] 汪志,林奕鹏,李棋. 类风湿关节炎生物学指标: 血清与关节液来源抗体的效能分析[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(19): 3102-3108.
- [22] 王婧,狄贵娟,赵清. 血浆中嗜酸性粒细胞在类风湿关节炎中的作用机制[J]. 广东医学, 2018, 39(5): 749-752.

(收稿日期:2021-08-12)