

# 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎疗效及对患者血清 SOD、CTX- I 水平影响

袁芳芳 陈亚慧 林吉霞 罗晶

(宁波市第六医院风湿免疫科 浙江宁波 315040)

**摘要 目的:**观察艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎的疗效及对患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、I-型胶原蛋白 C 末端肽(CTX- I)的影响。**方法:**难治性强直性脊柱炎患者 80 例随机分为观察组( $n=41$ )和对照组( $n=39$ )。对照组给予甲氨蝶呤治疗,观察组给予艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗。两组疗程均为 3 个月。比较治疗前后两组患者的总有效率、晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度,以及血清 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、SOD、CTX- I 水平变化,以及两组药品不良反应发生情况。**结果:**治疗后,观察组总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后两组晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度,以及血清 CRP、ESR、SOD、CTX- I 水平均较治疗前显著改善( $P<0.05$ ),且观察组各项指标均明显优于对照组( $P<0.05$ )。两组药品不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎的疗效显著,安全性好,可缓解病情进展,改善临床症状和生活质量,清除氧自由基,改善骨代谢。

**关键词** 艾拉莫德;甲氨蝶呤;难治性强直性脊柱炎;超氧化物歧化酶;I-型胶原蛋白 C 末端肽

**中图分类号:**R593.23 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)03-0163-04

## Therapeutic Effect of Elamode Combined with Methotrexate on Refractory Ankylosing Spondylitis and Its Effect on SOD and CTX

Yuan Fangfang, Chen Yahui, Lin Jixia, Luo Jing

Department of Rheumatology and Immunology, Ningbo Sixth Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To study therapeutic effect of elamode combined with methotrexate on refractory ankylosing spondylitis and its effect on superoxide dismutase (SOD) and C-terminal peptide of type I collagen (CTX- I). **Methods:** Eighty patients of refractory ankylosing spondylitis were selected as research objects. According to random number table, those patients were divided into the observation group ( $n=41$ ) and the control group ( $n=39$ ) randomly. The control group was treated with methotrexate, while the observation group treated with elamode combined with methotrexate for 3 months. Then the therapeutic efficacy, morning stiffness time, joint pain score, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), thoracic dilatation, SOD, CTX- I levels, adverse reactions incidence of two groups after treatment were compared. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the time of morning stiffness, joint pain score, chest expansion degree, and serum CRP, ESR, SOD, CTX- I levels in the two groups were significantly improved compared with those before treatment ( $P<0.05$ ). All the indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The therapeutic effect of elamod combined with methotrexate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis is significant. It can alleviate the progress of the disease, improve the clinical symptoms and quality of life, eliminate oxygen free radicals, improve bone metabolism, and is safe and effective.

**KEY WORDS** Elamode; Methotrexate; Refractory ankylosing spondylitis; Superoxide dismutase; Cyclophosphamide

强直性脊柱炎是以脊柱炎和肌腱端炎为主要特征的慢性炎症性疾病,具有较高的致残率,临床表现为乏力、消瘦、长期或间断低热、厌食、轻度贫血等,但早期症状较轻,一般不会被重视,随着病情的发展出现炎症性下腰痛及晨僵,病情严重者可导致脊柱畸

形<sup>[1]</sup>。强直性脊柱炎的发病机制目前尚不明确,临床认为与遗传、环境、感染等多方面存在联系<sup>[2]</sup>。以往临床上多采用柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤等药物治疗。甲氨蝶呤是一种叶酸还原酶抑制药和抗肿瘤药物,可在一定程度上缩短晨僵时间,改善临床症状,但疗效不

确切。艾拉莫德作为一种新型改善病情的抗风湿药,具有抗炎镇痛、抗骨吸收及促骨形成的作用,可抑制关节破坏的作用<sup>[3]</sup>。随着对强直性脊柱炎的不断研究发现,该病的发生与氧化应激存在密切的联系<sup>[4]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD)是临床监测机体氧化应激状态的重要指标。骨质疏松是强直性脊柱炎的常见并发症,I-型胶原蛋白C末端肽(CTX-I)属于骨吸收指标<sup>[5]</sup>。观察SOD、CTX-I的水平变化可作为治疗效果的参考。本研究观察艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎的疗效,及其对患者血清SOD、CTX-I水平的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年2月~2018年6月在我院难治性强直性脊柱炎的80例住院患者。纳入标准:均符合中华医学风湿病学分会制定的《强直性脊柱炎诊治指南》中的诊断标准<sup>[6]</sup>;传统治疗半年以上无效的患者确定为难治性强直性脊柱炎;腰背痛≥3个月;未采用生物制剂治疗;配合研究者。排除标准:哺乳期或妊娠期妇女;心肝肾功能严重异常者;患有其他风湿类疾病;患有其他严重疾病;患有精神疾病;同时参与其他研究者。研究对象均签署知情同意书,研究方案通过医院伦理委员会批准。

采用随机数表法将入选患者分为观察组( $n=41$ )和对照组( $n=39$ )。观察组男26例,女15例,年龄20~55岁,平均年龄( $39.28\pm 5.30$ )岁,病程6个月~15年,平均病程( $8.50\pm 1.38$ )年;对照组男23例,女16例,年龄21~55岁,平均年龄( $40.08\pm 5.67$ )岁,病程7个月~15年,平均病程( $8.13\pm 1.27$ )年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予抗风湿药物依托考昔片(Frosst Iberica SA,规格:60 mg,批号:20151108)60 mg,qd,非甾体抗炎药布洛芬缓释胶囊(福建太平洋制药有限公司,规格:0.3 g,批号:20160106)300 mg,po,tid等常规治疗。在此基础上,对照组加用甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,规格:2.5 mg,批号:20151203)15 mg,每周1次。观察组在对照组的基础上再加用艾拉莫德片(先声药业有限公司,规格:25 mg,批号:20151123)25 mg,bid。两组治疗疗程均为3个月。

### 1.3 观察指标

观察两组疗效和药品不良反应发生情况;比较两组治疗前后的晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度;检测两组患者治疗前后血清C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、SOD、CTX-I水平变化。

1.3.1 血清指标检测 分别于治疗前1 d和治疗结束后1 d,采集两组患者清晨空腹静脉血,离心分离血清后待测,采用魏氏法检测ESR水平;采用黄嘌呤氧化酶比色法检测SOD水平;采用酶联免疫吸附法检测CTX-I水平,试剂盒均来自北京安迪华泰生物科技有限公司;采用全自动生化分析仪检测CRP水平。

1.3.2 晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度 分别于治疗前1 d和治疗结束后1 d,采用视觉模拟评分(VAS)评估两组患者关节疼痛及晨僵,分值为1~5分,1分:无症状,2分:轻度疼痛,3分:中度疼痛,4分:重度疼痛,5分:非常疼痛<sup>[6]</sup>。测定患者的胸廓扩张度,直立时,第4肋间隙水平深吸气和深呼气间胸周围差。

1.3.3 疗效评定标准 患者临床症状完全消失,实验室指标恢复正常为显效;患者晨僵、肿痛等临床症状,以及脊柱功能、实验室指标明显改善为有效;均未达到上述标准为无效<sup>[7]</sup>。总有效率=显效率+有效率。

### 1.4 统计分析

使用SPSS 18.0软件进行统计,数据均符合正态分布,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

观察组总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组治疗疗效情况对比[n(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效
观察组	41	31(75.60)	7(17.07)	3(7.31)	38(92.68) <sup>a</sup>
对照组	39	19(48.71)	6(15.38)	14(35.89)	25(64.10)

注:与对照组对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度变化比较

两组治疗前晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组明显低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表 2 两组晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例	晨僵时间(min)		关节疼痛评分(分)		胸廓扩张度(cm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	5.03±0.34	0.56±0.10 <sup>ab</sup>	6.12±1.23	1.02±0.30 <sup>ab</sup>	11.63±2.46	4.10±1.02 <sup>ab</sup>
对照组	39	5.10±0.57	3.79±0.86 <sup>a</sup>	6.30±1.29	3.95±0.58 <sup>a</sup>	12.07±2.51	8.02±2.31 <sup>a</sup>

注:与本组治疗前对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后对比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 CRP、ESR 变化比较

两组治疗前血清 CRP、ESR 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组血清 CRP、ESR 水平均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且观察组明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 CRP、ESR 水平变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例	CRP(mg·L <sup>-1</sup> )		ESR(mm·h <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	30.21±5.38	9.37±1.02 <sup>ab</sup>	59.32±9.63	21.97±4.82 <sup>ab</sup>
对照组	39	31.06±5.27	22.03±1.56 <sup>b</sup>	60.07±9.37	40.01±8.37 <sup>b</sup>

注:与本组治疗前对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后对比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清 SOD、CTX-I 水平变化对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例	SOD(U·ml <sup>-1</sup> )		CTX-I (ng·ml <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	130.43±37.92	160.37±45.36 <sup>ab</sup>	1.45±0.38	0.92±0.23 <sup>ab</sup>
对照组	39	129.76±37.46	131.95±41.59 <sup>a</sup>	1.47±0.36	1.37±0.30 <sup>a</sup>

注:与本组治疗前对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后对比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 5 两组药品不良反应发生率对比[n(%)]

组别	例	白细胞减少	口腔溃疡	恶心呕吐	转氨酶升高	腹泻	肝功能异常	总发生率(%)
观察组	41	3(7.31)	1(2.43)	3(7.31)	1(2.43)	2(4.87)	1(3.43)	26.82
对照组	39	2(5.12)	2(5.12)	1(2.56)	1(2.56)	1(2.56)	1(2.56)	20.51

3 讨论

强直性脊柱炎是以骶髂关节和脊柱附着点炎症为主要症状的疾病,脊椎为主要病变部位<sup>[7]</sup>。基础研究表明,该病具有极强潜在破坏性,晚期可影响脊柱关节活动功能,且伴随心肺肾等多脏器并发症,降低患者的生活质量,给社会带来负担<sup>[8]</sup>。目前临床上尚无确切的治疗方案,多数患者治疗半年以上但仍无效,将该类患者认为难治性强直性脊柱炎。甲氨蝶呤于 1988 年开始用于治疗类风湿关节炎,属于抗叶酸制剂,能够抑制嘌呤合成,可抑制炎症因子释放,改善骨质破坏,可缓解风湿进程和抗炎的效果<sup>[9]</sup>。研究表明,患者服用甲氨蝶呤后可在 1~5 h 内迅速达到高浓度,易被吸收<sup>[8]</sup>。本研究显示,两组患者采用甲氨蝶呤治疗后,晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度,以及血清 CRP、ESR 水平均较治疗前显著改善,说明甲氨蝶呤在治疗强直性脊柱炎具有一定效果,可减轻炎症反应。但甲氨蝶呤可导致患者出现胃肠道、骨髓抑制等不良反应,未达到满意的治疗效果。

2.4 两组患者治疗前后血清 SOD、CTX-I 水平变化比较

治疗前,两组血清 SOD、CTX-I 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组血清 CTX-I 水平较治疗前显著降低,SOD 水平较治疗前显著升高( $P<0.05$ );且观察组均优于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

2.5 两组药品不良反应比较

两组药品不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 5。

艾拉莫德是一种新型小分子药物,具有起效快、效果稳定、不良反应小的特点<sup>[4]</sup>。主要适用于类风湿关节炎的治疗,可缓解风湿类疾病的发展,促进成骨细胞分化和骨重建,使骨内缓解恢复到平衡的状态。主要作用机制为:选择性抑制环氧合酶-2,可抑制炎症组织中的前列腺素分泌;抑制骨吸收;抑制细胞因子生成;抑制炎症细胞因子生成<sup>[10]</sup>。曾惠琼等<sup>[11]</sup>研究表明,艾拉莫德还具有非甾体类药物的作用,可抑制 T 细胞共刺激物的表达,对强直性脊柱炎具有一定的潜在治疗作用。本研究显示,联合艾拉莫德治疗的观察组患者晨僵时间、关节疼痛评分、胸廓扩张度,以及血清 CRP、ESR 水平等各项指标均显著优于单用甲氨蝶呤的对照组患者。说明了两种药物联合治疗可相互协作,能够有效缓解患者的临床症状,提高了疗效。且两组治疗期间药品不良反应发生率无显著差异,说明联用艾拉莫德并未增加不良反应,安全可靠。

文献报道,强直性脊柱炎患者体内会产生活性氧,使机体处于氧化应激状态。SOD 具有清除体内

(下转第 205 页)

自由基作用,可抗感染抗炎症和抑制脂质过氧化反应<sup>[12]</sup>。CTX- I 来源于骨成熟胶原纤维,是骨吸收的敏感指标,可直接反映成骨吸收的情况,通过对 CTX- I 浓度的检测可有效判断强直性<sup>[13]</sup>。本研究显示,采用联合艾拉莫德治疗的患者 SOD、CTX- I 水平均显著优于采用单独甲氨蝶呤治疗的患者。说明了两种药物联合治疗可有效提高清除氧自由基,改善骨代谢。

综上所述,艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎的疗效显著,可缓解病情进展,改善临床症状和生活质量,清除氧自由基,改善骨代谢,安全有效。

### 参 考 文 献

- 1 赵清. 益赛普联合沙利度胺治疗难治性强直性脊柱炎临床研究[J]. 中国药业,2017,26(9):47-49
- 2 Choudhury MR, Hassan MM, Kabir ME, et al. An open label clinical trial of thalidomide in NSAIDs refractory ankylosing spondylitis [J]. Modern Rheumatology, 2018, 28(12):1-9
- 3 翟佳羽,吕青,赵敏菁,等. 甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎安全性和有效性的 meta 分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2015,36(1):42-54
- 4 Mahmoudi M, Garshasbi M, Ashrafganjouei A, et al. Asso-

ciation between rs6759298 and Ankylosing Spondylitis in Iranian Population[J]. Avicenna Journal of Medical Biotechnology, 2018, 10(3):178-182

- 5 张小辉,李睿,马崇文,等. 强直性脊柱炎相关标志物的研究现状[J]. 中国矫形外科杂志,2019,27(3):243-247
- 6 杨晓松. 强直性脊柱炎诊疗进展[J]. 中国全科医学,2017,20(S3):218-221
- 7 裘影影,汤郁,芮金兵,等. 艾拉莫德治疗难治性强直性脊柱炎临床效果观察[J]. 江苏大学学报(医学版),2016,26(3):235-239
- 8 Costa T, Falcão S, Mateus M, et al. More than Ankylosing Spondylitis[J]. Acta Reumatol Port, 2018, 2018,43(1):66-67
- 9 莫美丽. 甲氨蝶呤联合益赛普治疗强直性脊柱炎的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(29):77-78
- 10 黄帮君,马进兴. 艾拉莫德治疗强直性脊柱炎短期疗效观察[J]. 中国社区医师,2018,34(13):92-93
- 11 曾惠琼,孔卫红,庄鹏,等. 艾拉莫德治疗强直性脊柱炎疗效观察[J]. 海南医学,2016,27(1):118-120
- 12 黄旦,刘健,方妍妍,等. 强直性脊柱炎氧化应激及中医药干预研究[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(1):68-70,80
- 13 蔡余力,张兴彩,胡亚黎,等. 补肾通阳法对强直性脊柱炎患者 CRP、BGP 及 CTX- I 影响的研究[J]. 吉林中医药,2017,37(10):1005-1007

(2019-07-09 收稿 2019-12-20 修回)