

·药物与临床·

# 甲氨蝶呤联合阿达木单抗治疗早期类风湿性关节炎患者的效果及对血清 CD206 含量的影响

孙康文, 罗 刚

(重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016)

**摘要:**目的 分析甲氨蝶呤联合阿达木单抗治疗早期类风湿性关节炎患者的效果及对血清 CD206 含量的影响。方法 选取 2015 年 6 月~2019 年 6 月我院治疗的 150 例早期类风湿性关节炎患者作为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组 75 例。对照组予以甲氨蝶呤和安慰剂治疗,研究组予以甲氨蝶呤联合阿达木单抗治疗,比较两组用药前、用药后 3、6、12、24 个月血清 CD206 表达水平及类风湿性关节炎病情变化情况。结果 治疗后 6、12、24 个月,研究组 CD206 含量低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组关节腔内注射糖皮质激素次数为( $9.62\pm 4.23$ )次,与对照组的( $9.77\pm 4.28$ )次比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗后 3 个月 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后 6、12 个月 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 甲氨蝶呤联合阿达木单抗治疗能降低早期类风湿性关节炎患者 CD206 水平及疾病活动指数,缓解患者疼痛症状。

**关键词:**类风湿性关节炎;抗肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;CD206

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.23.041

文章编号:1006-1959(2020)23-0141-03

## The Effect of Methotrexate Combined with Adalimumab in the Treatment of Patients with Early Rheumatoid Arthritis and Its Effect on Serum CD206 Levels

SUN Kang-wen, LUO Gang

(Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective To analyze the effect of methotrexate combined with adalimumab in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis and its influence on serum CD206 levels. Methods The study included 150 patients with early rheumatoid arthritis who accepted treatment in our hospital from June 2015 to June 2019, and they were divided into study group(75 cases) and control group(75 cases), randomly. Patients in study group were treated with methotrexate and adalimumab, and the patients in control group were treated with methotrexate and placebo. Serum CD206 levels and rheumatoid arthritis activity were compared between the two groups before and after medication at 3, 6, 12 and 24 months. Results At 6, 12, and 24 months after treatment, the CD206 content of the study group was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The number of intra-articular injections of glucocorticoids in the study group was ( $9.62\pm 4.23$ ) times, compared with ( $9.77\pm 4.28$ ) times in the control group, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). 3 months after treatment, CRP, joint swelling and pain, and VAS score were lower in the two groups than before treatment, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); but there was no statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ); At 6 and 12 months after treatment, CRP, joint swelling and pain, and VAS score were lower than before treatment, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion The treatment of methotrexate combined with adalimumab can reduce the CD206 level and disease activity index of patients with early rheumatoid arthritis, and relieve the pain symptoms of patients.

**Key words:** Rheumatoid arthritis; Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ ; CD206

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)是以慢性关节炎症和炎性细胞聚集为特点的自身免疫性疾病,严重影响患者的生活质量。巨噬样滑膜细胞分泌的多种促炎性因子在类风湿性关节炎发生发展过程中起着重要的作用<sup>[1]</sup>,其中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 是已知的最为核心的成员,它参与了关节炎及结构性损害的全过程<sup>[2]</sup>。目前,抗 TNF- $\alpha$  治疗已逐渐应用于类风湿性关节炎的治疗中<sup>[3]</sup>,但仍有部分患者疗效不佳或治疗失败。甘露糖受体 CD206 是一种清道夫受体,主要由 M2A 型巨噬细胞及树突状细胞释放<sup>[4]</sup>,有研究表明<sup>[5]</sup>,可溶性的 CD206 已经被证实是

M2A 型巨噬细胞激活的有效标记物,可有效反应类风湿性关节炎的活动程度。本研究主要分析甲氨蝶呤联合阿达木单抗治疗早期类风湿性关节炎患者的效果及对血清 CD206 含量的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月~2019 年 6 月重庆医科大学附属第一医院就诊的符合早期类风湿性关节炎患者 150 例,纳入标准:①年龄 18~65 岁;②符合早期类风湿性关节炎的诊断标准<sup>[6]</sup>:晨僵 $\geq 30$  min,单侧 14 个关节区中至少 3 个以上受累,腕、掌指或近端指间关节至少 1 处关节肿胀,类风湿因子(RF)阳性和抗环瓜氨酸抗体(ACPA)阳性;③纳入研究前未接受任何抗类风湿性关节炎相关的药物治疗。排除标准:①合并其它免疫性疾病;②患有恶性肿瘤或影响内分泌功能的良性肿瘤;③妊娠及哺乳期妇女。

作者简介:孙康文(1983.9-),男,重庆人,本科,放射技师,主要从事骨科相关临床及基础研究工作

通讯作者:罗刚(1982.4-),男,重庆人,硕士,主治医师,主要从事骨科临床与基础相关研究工作

本研究通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准,所有患者在研究前均签署知情同意书。按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组 75 例。两组年龄、性别、RF 阳性占比、ACPA 阳性占比及诊断类风湿性关节炎时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$ ]

项目	研究组(n=75)	对照组(n=75)	统计值	P
年龄(岁)	53.41±26.74	55.14±27.28	$t=1.324$	0.482
女性	52(69.33)	49(65.33)	$\chi^2=1.412$	0.422
RF 阳性	55(73.33)	56(74.67)	$\chi^2=1.116$	0.765
ACPA 阳性	54(72.00)	51(68.00)	$\chi^2=2.103$	0.275
确诊至治疗时间(d)	78.88±48.21	82.64±53.55	$t=1.676$	0.186

1.2 方法 两组患者都辅以糖皮质激素关节腔内注射治疗,对照组予以甲氨蝶呤(上海医药有限公司信谊制药总厂,国药准字 H31020644,规格:2.5 mg/片)5 mg,口服,1 次/d+安慰剂(0.8 ml 生理盐水,皮下注射)1 次/2 周治疗<sup>[7]</sup>;研究组予以甲氨蝶呤和阿达木单抗(雅培制药有限公司,批号 S20150011,规格:40 mg/0.8 ml)治疗,甲氨蝶呤治疗方案与对照组一致,阿达木单抗 40 mg,皮下注射,1 次/2 周,阿达木单抗治疗周期为 1 年。

1.3 观察指标 比较两组血清 CD206 含量、关节腔内注射糖皮质激素次数、疾病活动指数[血清 C 反应蛋白(CRP)、关节肿痛数目及视觉模拟疼痛评分(VAS)]。按照产品说明书,采用 ELISA 试剂盒检测

所有患者血清 CD206 含量<sup>[8]</sup>。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本  $t$  检验;计数资料以( $n$ )表示,采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后血清 CD206 含量比较 两组治疗前 CD206 含量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3、6、12、24 个月,研究组 CD206 含量较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后 6、12、24 个月,研究组 CD206 含量低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗后 3 个月较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但治疗后 6、12、24 个月 CD206 含量与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.2 两组关节腔内注射糖皮质激素次数比较 治疗 6 个月内,研究组平均注射(9.62±4.23)次,与对照组(9.77±4.28)次比较,差异无统计学意义( $t=1.561$ , $P=0.252$ )。

2.3 两组疾病活动指数比较 两组治疗前 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后 3 个月 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后 6、12 个月 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3~表 5。

表 2 两组治疗前后 CD206 含量比较( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
研究组	75	0.35±0.11	0.31±0.10 <sup>*</sup>	0.25±0.09 <sup>*△</sup>	0.26±0.09 <sup>*△</sup>	0.31±0.09 <sup>*△</sup>
对照组	75	0.34±0.13	0.32±0.12 <sup>*</sup>	0.33±0.14	0.33±0.12	0.33±0.12
t		1.113	1.262	2.536	2.634	2.385
P		0.552	0.436	0.014	0.012	0.019

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与同组治疗后 12 个月比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与对照组相比,<sup>△</sup> $P<0.05$

表 3 两组治疗前后 CRP 比较( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
研究组	75	34.54±25.88	18.84±8.63 <sup>*</sup>	13.47±5.32 <sup>*△</sup>	8.92±4.61 <sup>*△</sup>
对照组	75	38.23±26.59	19.44±9.05 <sup>*</sup>	18.63±8.81 <sup>*</sup>	18.83±8.12 <sup>*</sup>
t		1.214	1.186	2.641	2.864
P		0.622	0.713	0.008	0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

表 4 两组治疗前后关节肿痛数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
研究组	75	7.63±3.82	5.14±2.83 <sup>*</sup>	3.88±1.83 <sup>*△</sup>	2.29±0.92 <sup>*△</sup>
对照组	75	6.93±3.94	5.19±2.74 <sup>*</sup>	4.82±2.52 <sup>*</sup>	4.85±2.84 <sup>*</sup>
t		1.413	1.112	2.154	3.226
P		0.358	0.652	0.018	0.003

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

表 5 两组治疗前后 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
研究组	75	5.63±3.51	4.17±2.31 <sup>*</sup>	3.09±1.06 <sup>*△</sup>	2.23±0.94 <sup>*△</sup>
对照组	75	5.76±3.62	4.26±2.42 <sup>*</sup>	4.24±1.23 <sup>*</sup>	4.23±1.14 <sup>*</sup>
t		1.183	1.157	2.216	2.833
P		0.442	0.485	0.008	0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

类风湿性关节炎是一种以滑膜组织过度增生为特征的慢性、炎症性自身免疫疾病,主要以炎症、疼痛、僵硬和进行性关节破坏为主要特点<sup>[9]</sup>。甲氨蝶呤是目前临床上治疗类风湿性关节炎的主要药物,但仍有部分患者疗效不佳。作为生物制剂的代表,阿达木单抗已逐渐应用于类风湿性关节炎的临床治疗,并取得了较好的效果<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,两组治疗后 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分均较治疗前改善,但治疗后 6 个月,研究组 CRP、关节肿痛数及 VAS 评分改善程度优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明相对于单纯使用甲氨蝶呤,联合阿达木单抗治疗能在治疗开始半年后更好的改善类风湿性关节炎患者的临床症状。CD206 是 M2A 型巨噬细胞激活的有效标记物,可有效反应类风湿性关节炎的活动程度。本研究结果发现,治疗后 3、6、12、24 个月,研究组 CD206 含量较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后 6、12、24 个月,研究组 CD206 含量低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗后 3 个月较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但治疗后 6、12、24 个月 CD206 含量与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明较在未接受治疗的早期类风湿性关节炎患者血清中 CD206 含量明显增高,接受治疗后两组患者均表现出 CD206 含量降低,单纯甲氨蝶呤治疗 3 个月时 CD206 下降,但从治疗后 6 个月开始 CD206 含量与治疗前无明显差异,提示阿达木单抗治疗使得整个研究周期中 CD206 一直处于较低的水平,虽然在停药后 1 年后 CD206 含量有所升高,但仍然明显低于治疗前,表明阿达木单抗治疗能更加有效且长时间降低类风湿性关节炎的活动程度<sup>[11,12]</sup>。

综上所述,甲氨蝶呤联合阿达木单抗治疗能降低早期类风湿性关节炎患者 CD206 水平及疾病活动指数,缓解患者疼痛症状,进一步加强并延长甲氨蝶呤对类风湿性关节炎的治疗效果。

### 参考文献:

[1] Zhang Q, Liu Q, Lin C, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in middle-aged and elderly people living in Naqu City,

Tibet, Autonomous Region of China [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1):338.

[2] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2017, 389(10086):2328-2337.

[3] Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment. A randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2016, 164(8):523-531.

[4] Garcia-Aguilar T, Espinosa-Cueto P, Magallanes-Puebla A, et al. The Mannose Receptor Is Involved in the Phagocytosis of Mycobacteria-Induced Apoptotic Cells [J]. J Immunol Res, 2016 (2016):3845247.

[5] Jordens R, Thompson A, Amons R, et al. Human dendritic cells shed a functional, soluble form of the mannose receptor [J]. Int Immunol, 1999, 11(11):1775-1780.

[6] 赵金霞, 刘湘源, 苏茵, 等. 早期类风湿关节炎分类标准及 2010 年 ACR/EULAR 分类标准在早期 RA 中诊断价值的比较 [C]//第 17 次全国风湿病学学术会议中华医学会会议论文集, 2012.

[7] Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73 (4):654-661.

[8] Nielsen MC, Hvidbjerg Gantzel R, Claria J, et al. Macrophage Activation Markers, CD163 and CD206, in Acute-on-Chronic Liver Failure [J]. Cells, 2020, 9(5):1175.

[9] Li X, Li ZG. APLAR recommendations for treatments of rheumatoid arthritis in 2015 [J]. Chin J Rheumatol, 2016, 20 (4):286-288.

[10] von Richter O, Lemke L, Haliduola H, et al. GP2017, an adalimumab biosimilar: pharmacokinetic similarity to its reference medicine and pharmacokinetics comparison of different administration methods [J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(10):1075-1083.

[11] Lurati AM, Laria A, Marrazza M, et al. The macrophages in rheumatic diseases [J]. J Inflamm Res, 2016(9):1-11.

[12] Cope FO, Abbruzzese B, Sanders J, et al. The inextricable axis of targeted diagnostic imaging and therapy: an immunological natural history approach [J]. Nucl Med Biol, 2016, 43(12):215-225.

收稿日期: 2020-08-28; 修回日期: 2020-09-08

编辑/刘欢