

硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎的疗效及对患者炎症因子、自身抗体水平的影响

廖锋生

(遂川县人民医院中医康复科,江西 遂川 343900)

摘要:目的 研究硫酸羟氯喹治疗类风湿性关节炎(RA)的临床疗效及对患者炎症因子、自身抗体水平的影响。方法 选取2018年10月-2020年10月遂川县人民医院收治的60例RA患者,按照随机数字表法分为对照组(30例)与观察组(30例),对照组应用甲氨蝶呤治疗,观察组在其基础上联合硫酸羟氯喹治疗,比较两组临床疗效、症状改善情况(关节疼痛程度、晨僵时间、压痛关节数目、肿胀关节数目)、肌骨超声表现(软骨厚度、积液厚度、滑膜厚度及超声评分)、炎症因子[红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)]、自身抗体[类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体]及不良反应发生情况。结果 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$);观察组关节疼痛程度小于对照组,晨僵时间及压痛、肿胀关节数目少于对照组($P<0.05$);观察组软骨厚度大于对照组,积液厚度、滑膜厚度、超声评分低于对照组($P<0.05$);观察组ESR、CRP、RF、抗CCP抗体水平低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 硫酸羟氯喹治疗RA疗效肯定,可改善患者机体症状及肌骨超声表现,缓解炎症反应,降低患者自身抗体水平,且不增加不良反应,安全性良好。

关键词:类风湿性关节炎;硫酸羟氯喹;甲氨蝶呤;炎症因子;自身抗体

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.08.033

文章编号:1006-1959(2023)08-0151-04

Efficacy of Hydroxychloroquine Sulfate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and its Effect on the Levels of Inflammatory Factors and Autoantibodies

LIAO Feng-sheng

(Rehabilitation Department of Traditional Chinese Medicine, Suichuan People's Hospital, Suichuan 343900, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of hydroxychloroquine sulfate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on the levels of inflammatory factors and autoantibodies. **Methods** Sixty patients with RA admitted to Suichuan County People's Hospital from October 2018 to October 2020 were selected and divided into control group (30 cases) and observation group (30 cases) according to the random number table method. The control group was treated with methotrexate, and the observation group was treated with hydroxychloroquine sulfate on the basis of methotrexate. The clinical efficacy, symptom improvement (joint pain degree, morning stiffness time, number of tender joints, number of swollen joints), musculoskeletal ultrasound performance (cartilage thickness, effusion thickness, synovial thickness and ultrasound score), inflammatory factors [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)], autoantibodies [rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The degree of joint pain in the observation group was less than that in the control group, and the time of morning stiffness and the number of tender and swollen joints were less than those in the control group ($P<0.05$). The cartilage thickness of the observation group was greater than that of the control group, and the thickness of effusion, synovial thickness and ultrasound score were lower than those of the control group ($P<0.05$). The levels of ESR, CRP, RF and anti-CCP antibody in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Hydroxychloroquine sulfate is effective in the treatment of RA, which can improve the body symptoms and musculoskeletal ultrasound manifestations of patients, alleviate the inflammatory response, reduce the level of autoantibodies, and do not increase adverse reactions, with good safety.

Key words: Rheumatoid arthritis; Hydroxychloroquine sulfate; Methotrexate; Inflammatory factors; Autoantibodies

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为临床常见自身免疫性疾病,以关节滑膜炎性病变为基础病理特征,可破坏关节结构,影响肢体功能,存在较

高的致残风险^[1]。目前,临床尚无RA根治方案,多以改善病情抗风湿药物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)为首选治疗方式,其常用药包括甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹等^[2,3]。其中,甲氨蝶呤为RA治疗锚定药,可有效改善RA症状,但疗效与剂量呈正相关,其应用需充分考虑患者的药物耐受性,整体疗效不甚理想,需联合其他药物,以达到

作者简介:廖锋生(1977.12-),男,江西遂川县人,本科,主治医师,主要从事中医康复科疾病的诊治工作

治疗目的^[4,5]。硫酸羟氯喹属于4-氨基喹啉衍生物类抗疟药,可抑制炎症细胞因子的释放,促进滑膜细胞凋亡,对RA等自身免疫性疾病具有积极治疗作用,为该病联合用药提供了更多选择^[6]。在此,本研究结合2018年10月-2020年10月遂川县人民医院收治的60例RA患者,观察硫酸羟氯喹治疗RA的临床疗效及对患者炎症因子、自身抗体水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年10月-2020年10月遂川县人民医院收治的60例RA患者,按照随机数字表法分为对照组(30例)与观察组(30例)。对照组男12例,女18例;年龄37~72岁,平均年龄(54.63±8.65)岁;病程1~6年,平均病程(3.26±2.38)年。观察组男11例,女19例;年龄36~72岁,平均年龄(54.58±8.70)岁;病程1~6年,平均病程(3.31±2.40)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究患者均知情且自愿参加。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合RA诊断标准^[7],且病历资料齐全;②无药物禁忌;③入组前2个月未接受DMARDs治疗。排除标准:①合并其他免疫系统疾病者;②合并感染性疾病者;③严重肝肾功能障碍者;④妊娠期哺乳期患者;⑤恶性肿瘤者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 应用甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,规格:2.5 mg/片)口服治疗,10 mg/次,1次/周,疗程3个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合硫酸羟氯喹(上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格:0.1 g/片)治疗,剂量:体质量>60 kg,0.2 g/次,2次/d;体质量≤60 kg,0.1 g/次,3次/d,疗程3个月。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、症状改善情况(关节疼痛程度、晨僵时间、压痛关节数目、肿胀关节数目)、肌骨超声表现(软骨厚度、积液厚度、滑膜厚度及超声评分)、炎症因子[红细胞沉降率(ESR)、

C-反应蛋白(CRP)、自身抗体[类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体]、不良反应(恶心不适、白细胞减少、转氨酶升高、皮疹等)。临床疗效:完全缓解:炎性关节痛消失,无晨僵,实验室指标正常;好转:炎性关节痛、晨僵等症状明显缓解,实验室指标明显改善;无效:症状及实验室指标无改善,甚至加重。总有效率=(完全缓解+好转)/总例数×100%。关节疼痛程度:采用视觉模拟评分(VAS),0~10分,分数越高表示疼痛越严重。超声评分:根据患者滑膜增生、血流信号、骨侵蚀及关节积液等表现进行半定量评分^[8]:0级(无滑膜增生、血流正常、骨面光滑、无积液)、I级(存在可辨认的小增生点、少量点状血流信号、骨面毛糙、少量积液)、II级(增生组织明显、血流信号条带明显、骨面存在连续性缺失、较多量积液)、III级(增生组织延伸超过一侧骨干、血流信号超过一半滑膜组织、骨面出血广泛性破坏、大量积液伴明显的关节囊肿胀),分数越高表示病理变化越严重。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率高于对照组($\chi^2=4.043$, $P=0.044$),见表1。

表1 两组临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	好转	无效	总有效率
观察组	30	14(46.67)	15(50.00)	1(3.33)	29(96.67)
对照组	30	11(36.67)	14(46.67)	5(16.67)	25(83.33)

2.2 两组症状改善情况比较 两组治疗后关节疼痛程度、晨僵时间、压痛关节数目、肿胀关节数目均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组关节疼痛程度小于对照组,晨僵时间及压痛、肿胀关节数目少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组症状改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	关节疼痛程度(分)		晨僵时间(min)		压痛关节(个)		肿胀关节(个)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	3.75±0.64	0.95±0.32*	109.38±25.94	30.79±9.81*	9.75±3.62	3.02±0.76*	8.95±2.31	3.86±0.75*
对照组	30	3.80±0.72	1.28±0.45*	108.95±26.05	47.73±10.28*	9.49±3.75	5.17±1.05*	9.02±2.40	5.63±1.04*
t		0.284	3.273	0.064	6.530	0.273	9.085	0.115	7.561
P		0.777	0.002	0.949	0.000	0.786	0.000	0.909	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 两组肌骨超声表现比较 两组治疗后软骨厚度大于治疗前,积液厚度、滑膜厚度、超声评分均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组软骨厚度大于对照组,积液厚度、滑膜厚度、超声评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较 两组治疗后 ESR、CRP 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计

学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组自身抗体水平比较 两组治疗后 RF、抗 CCP 抗体水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.741, P=0.389$),见表 6。

表 3 两组肌骨超声表现比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	软骨厚度(mm)		积液厚度(mm)		滑膜厚度(mm)		超声评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	1.14±0.23	1.36±0.20*	11.05±2.69	2.71±0.31*	2.76±0.44	0.76±0.18*	7.32±0.87	1.54±0.29*
对照组	30	1.16±0.22	1.25±0.16*	10.87±2.85	4.38±1.05*	2.80±0.48	0.88±0.21*	7.40±0.90	2.81±0.55*
t		0.344	2.352	0.252	8.355	0.336	2.376	0.350	11.188
P		0.732	0.022	0.802	0.000	0.738	0.000	0.728	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 4 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	60.52±17.58	18.57±7.86*	38.79±7.05	21.75±4.80*
对照组	30	59.73±18.11	24.92±8.13*	39.03±7.12	27.03±5.13*
t		0.171	3.076	0.131	4.116
P		0.865	0.003	0.896	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 5 两组自身抗体平比较($\bar{x}\pm s, U/ml$)

组别	n	RF		抗 CCP 抗体	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	78.62±19.86	26.74±8.75*	86.59±24.60	28.91±11.27*
对照组	30	78.76±19.95	40.38±10.04*	86.70±24.36	52.64±12.70*
t		0.027	5.610	0.017	7.655
P		0.978	0.000	0.986	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心不适	白细胞减少	转氨酶升高	皮疹	发生率
观察组	30	1(3.33)	1(3.33)	0	1(3.33)	3(10.00)
对照组	30	1(3.33)	0	1(3.33)	0	2(6.67)

3 讨论

现阶段,DMARDs 为 RA 一线用药,其中以甲氨蝶呤最为常用,但其疗效与剂量密切相关,鉴于患者对甲氨蝶呤的耐受性,临床现推荐多种 DMARDs 联合应用,以改善治疗效果,减少用药风

险^[9,10]。硫酸羟氯喹属于传统 DMARDs,可影响抗原递呈细胞功能,抑制多形核细胞的趋化及吞噬作用,同时阻碍中性粒细胞超氧化物酶的释放,控制炎性细胞因子的释放,以减少滑膜炎性细胞渗出,促使 RA 病情改善^[11,12]。此外,硫酸羟氯喹还可调节

免疫损伤部位的CD4⁺T淋巴细胞,加速滑膜细胞凋亡,改善免疫异常引起的关节损害^[13,14]。基于此,在甲氨蝶呤的基础上,加用硫酸羟氯喹治疗,可促进临床疗效的进一步提升。

本研究结果显示,观察组治疗总有效率较对照组高($P<0.05$),提示在甲氨蝶呤的基础上联用硫酸羟氯喹的效果更佳。分析认为,甲氨蝶呤与硫酸羟氯喹作用靶点不同,二者联用可发挥一定的协同增效作用,促使疗效提升^[15]。观察组治疗后关节疼痛程度小于对照组,晨僵时间及压痛、肿胀关节数目少于对照组($P<0.05$),表明硫酸羟氯喹对RA患者症状具有积极改善作用,可缩短RA患者晨僵时间,减少其病痛关节数量,促进整体症状的进一步改善。同时,观察组治疗后软骨厚度大于对照组,积液厚度、滑膜厚度、超声评分低于对照组($P<0.05$),表明硫酸羟氯喹可改善RA病情,促进患者病理恢复。此外,炎症反应作为RA重要的病理基础,其细胞因子的异常释放及相互作用,可激活滑膜细胞,引发关节损伤,导致病情加重^[16]。其中,ESR、CRP均是评估机体炎症的重要参数,其水平越高表示炎症反应越严重。本研究中观察组治疗后ESR、CRP水平低于对照组($P<0.05$),表明硫酸羟氯喹可减轻机体炎症反应,对RA病情的控制具有积极作用。分析原因,硫酸羟氯喹可通过提高溶酶体内pH值,干扰溶酶体的正常生理功能,抑制其释放,以此影响白细胞趋化功能及吞噬细胞的吞噬作用,进而减少炎症因子的释放,控制局部炎症反应。另一方面,RF、抗CCP抗体作为RA的特异性诊断指标,其水平高低可反映患者的病情活动度,二者均属于自身抗体,对RA患者的预后判断具有重要意义。本研究显示,观察组治疗后RF、抗CCP抗体水平低于对照组($P<0.05$),提示硫酸羟氯喹可进一步降低患者自身抗体水平,促使RA病情缓解,这与其疗效的提升存在直接关联。另外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合硫酸羟氯喹不增加药物不良反应,安全性较好。

综上所述,硫酸羟氯喹联合甲氨蝶呤治疗RA疗效肯定,可改善机体症状及肌骨超声表现,缓解炎症反应,降低患者自身抗体水平,且不增加不良反应,安全性良好。

参考文献:

[1]王子韬,向婷,王文,等.老年类风湿关节炎患者实验室检查

及共病的特点分析[J].中华老年医学杂志,2022,41(4):411-416.

[2]刘爱花,李清初,刘超,等.羟氯喹来氟米特联用对老年类风湿关节炎疗效及对患者血脂水平的影响分析[J].山西医药杂志,2020,49(7):823-824.

[3]姜敏,李晓明,任燕,等.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[J].海南医学,2022,33(7):833-836.

[4]张惠琴,丰航,范志勇,等.沙利度胺联合甲氨蝶呤与羟氯喹治疗类风湿关节炎的疗效分析[J].现代生物医学进展,2017,17(15):2949-2952.

[5]Schmitz S,Adams R,Walsh CD,et al.A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments:a Bayesian approach [J].Ann Rheum Dis, 2012,71(2):225-230.

[6]赵金英,吴小芬,杜军,等.硫酸羟氯喹治疗老年类风湿关节炎的疗效及对患者炎症、自身抗体的影响[J].海军医学杂志, 2020,41(6):699-703.

[7]中华医学会风湿病学分会.2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.

[8]陈美西,刘秉彦,林坚平,等.类风湿关节炎患者肌骨超声半定量分级与疾病活动度及骨代谢平衡的关系 [J].山东医药, 2017,57(32):62-64.

[9]中国医师协会风湿免疫科医师分会.甲氨蝶呤在风湿性疾病中的应用中国专家共识[J].中华内科杂志,2018,57(10):719-722.

[10]刘国钰,郑雅丹,戴嘉婧,等.羟氯喹对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞基质金属蛋白酶-1表达的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(12):1173-1176.

[11]钟华,徐丽玲,白明欣,等.硫酸羟氯喹在风湿性疾病治疗中的应用及长期安全性的调查 [J].中华风湿病学杂志,2021,25(09):584-589.

[12]周定,迪克乐克与硫酸羟氯喹治疗风湿病的临床效果观察 [J].四川医学,2017,38(11):1327-1329.

[13]Onuora S.Rheumatoid arthritis: Obesity skews markers of inflammation[J].Nat Rev Rheumatol,2017,13(6):323.

[14]刘国钰,郑雅丹,戴嘉婧,等.羟氯喹通过核因子- κ B信号通路抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞白细胞介素-6的表达[J].中国药物与临床,2019,19(15):2538-2540.

[15]杨波,杨正国,王霜.硫酸羟氯喹复合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎合并糖尿病对患者胰岛功能和类风湿因子的影响 [J].河北医药,2018,40(19):2954-2956,2960.

[16]陈梅卿,巫斌,刘复安,等.甲氨蝶呤和羟氯喹双联与甲氨蝶呤和羟氯喹及来氟米特三联治疗活动性类风湿关节炎的临床疗效及安全性:头对头研究[J].中国全科医学,2021,24(24):3071-3076.

收稿日期:2022-06-23;修回日期:2022-07-05

编辑/成森