

# 艾拉莫德阶段性联合甲泼尼龙和甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎伴白细胞减少的临床观察

王莎莎 吴斌 邵勤 周小莉 张莹

**【摘要】 目的** 探讨艾拉莫德阶段性联合甲泼尼龙和甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎（RA）伴白细胞减少的临床疗效及安全性。**方法** 选择 20 例伴白细胞减少的 RA 患者进行自身对照研究，20 例患者在发病初期予艾拉莫德（每 2 日 1 次 25 mg）联合甲泼尼龙（每日 1 次 8 mg）治疗；中期在艾拉莫德基础上加用甲氨蝶呤（每周 1 次 7.5 mg），结合甲泼尼龙撤减；后期以艾拉莫德联合甲氨蝶呤长期维持治疗，疗程 12 周。治疗前后分别记录 20 例患者的 ESR、CRP、疾病活动指数 28（DAS28）评分、美国风湿病学会 RA 20%、50%、70%（ACR20、ACR50、ACR70）缓解率、血常规、肝肾功能等指标，评价艾拉莫德阶段性联合甲泼尼龙和甲氨蝶呤治疗 RA 及升高白细胞的疗效及安全性。**结果** 治疗 12 周后，20 例 RA 患者的 ESR、CRP、DAS28 评分、白细胞计数均比治疗前改善（ $P$  均  $< 0.05$ ）。ACR20 缓解率为 85%，ACR50 缓解率为 45%。白细胞升高的总有效率为 95%。治疗期间患者对治疗方案的耐受性良好，仅 1 例出现轻度肝损害，未停药情况下给予护肝治疗后肝功能恢复正常，后未再出现肝损害。**结论** 艾拉莫德阶段性联合甲泼尼龙和甲氨蝶呤治疗伴白细胞减少的 RA 患者疗效良好，安全性好。

**【关键词】** 类风湿关节炎；白细胞减少；治疗

**Clinical observation of iguratimod periodically combined with methylprednisolone and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis with leucopenia** Wang Shasha, Wu Bin, Shao Qin, Zhou Xiaoli, Zhang Ying. Department of Rheumatology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400000, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of iguratimod combined with methylprednisolone and methotrexate during different phases in treating rheumatoid arthritis (RA) complicated with leucopenia. **Methods** Twenty RA patients complicated with leucopenia were recruited in this self-control clinical trial. During the early onset, all patients were administered with iguratimod at a dose of 25 mg once every 2 days in combination with methylprednisolone at a dose of 8 mg once daily. During the middle stage, iguratimod combined with methotrexate at a dose of 7.5 mg was delivered once every week and methylprednisolone at a decreased dose. In the advanced stage, iguratimod combined with methotrexate was implemented for 12 weeks. The erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), disease activity score (DAS) 28, American College of Rheumatology 20% improvement criteria (ACR20), ACR50 and ACR70, blood routine test, liver and kidney function were performed to evaluate the clinical efficacy and safety of iguratimod combined with methylprednisolone and methotrexate in treating RA complicated with leucopenia. **Results** After 12-week treatment, ESR, CRP, DAS28 and white blood cell (WBC) count were significantly improved (all  $P < 0.05$ ). The ACR20 was 85% and 45% for ACR50. The overall effective rate of WBC count elevation was 95%. A majority of RA patients were well tolerated throughout the treatment. Only one patient developed mild liver damage and continuously received the combined therapy, which was effectively healed after routine liver protection therapy. **Conclusion** Iguratimod combined with methylprednisolone and methotrexate in different stages is an efficacious and safe treatment of RA complicated with leucopenia.

**【Key words】** Rheumatoid arthritis; Leucopenia; Treatment

类风湿关节炎(RA)是我国最常见的致残性自身免疫性结缔组织病,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。虽然 RA 的规范治疗已能使大多数的 RA 患者受益,但对伴有白细胞减少的 RA 患者仍是一筹莫展,寻找一种安全、有效治疗该类患者的新方案至关重要。本研究运用艾拉莫德不同阶段联合甲泼尼龙、甲氨蝶呤治疗伴有白细胞减少的 RA 患者,短期疗效良好,现报告如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择 2014 年 9 月至 2016 年 4 月在重庆市中医院风湿科门诊就诊或住院患者,入选对象均符合 2009 年美国风湿病学会(ACR)与欧洲抗风湿病联盟年会(EULAR)提出的 RA 新标准,且外周血白细胞计数 $\leq 3.5 \times 10^9/L$ <sup>[2]</sup>。排除:年龄 18 岁以下者,合并其他结缔组织病如 SLE、干燥综合征者,造血系统疾病导致的白细胞减少者,严重白细胞减少伴感染者,有急慢性感染、高热、结核病、急性化脓性、传染性疾病及恶性肿瘤者,因甲氨蝶呤、艾拉莫德导致白细胞减少者,因肺间质纤维化而不能应用甲氨蝶呤者,合并严重的心脑血管病、肝肾衰竭、内分泌疾病、消化道疾病及精神病者,过敏体质及对所用药物过敏者,妊娠、哺乳期妇女,以及不能坚持和配合观察及治疗者。共纳入患者 20 例,其中男 6 例、女 14 例,年龄 $(57.0 \pm 11.4)$ 岁,病程 $(4.2 \pm 2.6)$ 年。本研究方案经医院伦理委员会批准,并征得所有受试者的知情同意。

### 二、研究方法

#### 1. 治疗方案

对未经过药物治疗前即有白细胞减少的 RA 患者:若白细胞不低于 $2.0 \times 10^9/L$ ,粒细胞计数不低于 $1.0 \times 10^9/L$ ,给予艾拉莫德(先声药业)25 mg、每日 2 次,甲泼尼龙 8 mg/d,利血生 20 mg、每日 3 次,地榆升白片 0.3 g、每日 3 次,共治疗 4 周;待白细胞上升 $\geq 3.0 \times 10^9/L$ ,开始加用甲氨蝶呤 7.5 mg、每周 1 次,同时甲泼尼龙减量为 4 mg/d,停用利血生、地榆升白片,再维持治疗 4 周。之后停用甲泼尼龙,继续艾拉莫德 25 mg、每日 2 次,甲氨蝶呤 7.5 mg、每周 1 次,共治疗 4 周。期间根据患者疼痛情况,给予 NSAID。若白细胞计数低于 $2.0 \times 10^9/L$ 、粒细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ ,先给予人重组粒细胞集落刺激因子治疗,待白细胞计数高于 $2.0 \times 10^9/L$ 、粒细胞高于 $1.0 \times 10^9/L$ ,稳定 1 周

后,再开始上述方案。对服用 NSAID、改善病情抗风湿药(DMARD)后出现白细胞减少的 RA 患者,先停用原有药物,再根据白细胞数按上述治疗方案治疗。

#### 2. 观察内容

治疗前及治疗后 4、8、12 周,分别记录以下指标:关节肿胀数目、关节压痛数目、疼痛指数、患者自我评分、医生对患者病情评分、健康评估问卷(HAQ)、ESR、CRP、疾病活动指数 28(DAS28)、血常规、肝肾功能指标。部分患者根据白细胞情况调整复查血常规时间,甚至 1 周复查 1 次。共观察 12 周。

#### 3. 不良事件记录

治疗期间,记录患者不良反应的发生情况,包括发生时间、持续时间、严重程度、采取的措施与结果等。

#### 4. 疗效评价标准

采用 ACR 制定的疗效标准评价 RA 的临床疗效,ACR20 标准要求关节肿胀及压痛计数改善达 20%,同时疼痛指数、患者自我评分、医生对患者病情评分、HAQ、急性期反应物(ESR、CRP)的水平这 5 项中有 3 项改善达 20%,ACR50、ACR70 以此类推<sup>[3]</sup>。ACR20 缓解率 = 治疗后达到 ACR20 的人数/总治疗人数  $\times 100\%$ ,ACR50、ACR70 缓解率以此类推。

根据国家卫生部制订的《药物临床研究指导原则》中升高白细胞标准评价临床疗效:①显效,指白细胞计数高于 $4.0 \times 10^9/L$ ,并能够维持疗效直至停药 1 周;②有效,指白细胞计数低于 $4.0 \times 10^9/L$ ,但比治疗前上升 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$ ,并能够维持疗效直至停药 1 周;③无效,指白细胞增高数低于 $0.5 \times 10^9/L$ <sup>[4]</sup>。白细胞升高总有效率 = (显效人数 + 有效人数)/总治疗人数  $\times 100\%$ 。

#### 三、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以百分率表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

一、治疗前后伴白细胞减少的 RA 患者 ESR、CRP、DAS28 和白细胞计数的变化

治疗 12 周后,20 例伴白细胞减少的 RA 患者 ESR、CRP、DAS28、白细胞计数均比治疗前有所改善( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗前后 20 例伴白细胞减少的 RA 患者 ESR、CRP、DAS28 评分、白细胞计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
ESR (mm/h)	20	55.2 ± 25.5	27.3 ± 17.1	9.091	<0.001
CRP (mg/L)	20	35.0 ± 26.6	17.6 ± 10.9	3.673	0.002
DAS28 评分 (分)	20	5.65 ± 1.26	3.47 ± 0.97	9.132	<0.001
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	20	3.03 ± 0.32	5.15 ± 1.44	-7.641	<0.001

二、治疗 RA 的临床疗效

接受治疗的 20 例患者中, 达到 ACR20 标准 17 例, 其中达到 ACR50 标准 9 例。ACR20 缓解率为 85%, ACR50 缓解率为 45%。

三、治疗白细胞减少的临床疗效

接受治疗的 20 例患者中, 有 16 例白细胞上升至正常 (高于  $4.0 \times 10^9/L$ ), 为显效; 有 3 例白细胞虽然仍低于  $4.0 \times 10^9/L$ ; 但比治疗前上升  $0.5 \times 10^9/L$ , 为有效; 有 1 例治疗后白细胞计数增高低于  $0.5 \times 10^9/L$ , 为无效。治疗总有效率为 95%。

四、不良反应

治疗期间有 1 例患者出现肝损害, ALT 上升至 78 U/L, AST 上升至 67 U/L, 考虑肝功能指标未达正常参考值 2 倍, 故未停药, 给予联苯双酯滴丸 5 片、每日 3 次及多烯磷脂酰胆碱胶囊 2 片、每日 3 次, 护肝治疗半个月后复查肝功能恢复正常, 未再出现肝损害情况。其余患者治疗前后的肝、肾功能指标均未见明显异常。

讨 论

RA 是一种以多关节滑膜病变为主要病理特征的自身免疫性疾病, 在我国患病率约 0.32% ~ 0.34%, 是造成我国人群劳动力丧失和致残的主要病因之一<sup>[1]</sup>。白细胞减少在 RA 中较为常见, 且治疗难度大, 故需重点研究。

临床导致白细胞减少的原因较多, 常见的有血液系统疾病、肝脏疾病、风湿免疫疾病、内分泌性疾病、感染、药物等, 故使得其诊断较为复杂<sup>[5]</sup>。RA 伴白细胞减少主要是本身疾病导致或治疗 RA 的药物导致。本身疾病导致白细胞减少, 主要与 RA 的自身抗体介导成熟中性粒细胞破坏、异常分布、功能失常有关, 但也与细胞及体液因素参与下的骨髓粒系祖细胞增殖抑制、凋亡增加有关<sup>[6]</sup>。白细胞减少往往提示 RA 处于活动状态, 需积极治疗。然而, RA 的常规治疗药物 NSAID、DMARD、生物制剂均可导致白细胞减少, 其中以 DMARD 最为常见<sup>[7-9]</sup>。虽然有不少学者指出 DMARD 有可能

导致白细胞减少, 但只要骨髓穿刺检查提示骨髓增生情况良好, 此类患者仍可大胆运用该类药物<sup>[10]</sup>。此观点仍未得到临床广泛认可及推广, 对于这类患者临床仍不敢大胆使用 DMARD, 特别是 2 种 DMARD 联合运用, 由于用药不足, 常导致 RA 病情控制差。RA 药物性白细胞减少, 多是由于 NSAID、DMARD 导致, 一般停药后, 白细胞即可恢复, 但此类患者后续药物选择受限, 常达不到临床缓解, 使用生物制剂可能达到缓解, 但生物制剂价格相对更高。此外, 在治疗过程中出现白细胞减少, 常不能判断是免疫性白细胞减少还是药物因素, 导致方案制定困难。故 RA 伴白细胞减少的患者药物选择相对困难, 是临床治疗的难题。

艾拉莫德是一种新型的 DMARD, 主要适应证为 RA。国内一项多中心研究显示, 艾拉莫德起效迅速, 平均起效时间为 4 ~ 6 周; 疗效明确, 24 周的 ACR20 为 63.8%, 疗效与甲氨蝶呤疗效相当<sup>[11]</sup>。更为重要的是, 作为长期用药, 艾拉莫德片常见不良反应的发生率较低, 虽然也有白细胞减少的不良反应, 但整体较轻微<sup>[12]</sup>。

甲泼尼龙为糖皮质激素, 能在升高白细胞同时迅速改善患者关节症状, 早期艾拉莫德联合甲泼尼龙可起到快速改善 RA 病情, 同时促进白细胞升高的双重作用。待白细胞上升至  $3.0 \times 10^9/L$  以上后, 加用甲氨蝶呤可更加有效控制 RA 病情。虽然甲氨蝶呤有导致白细胞减少的风险<sup>[8]</sup>。但该方案的甲氨蝶呤用量小, 且此时白细胞已正常, 同时仍维持使用甲泼尼龙, 相对安全。待后期治疗 1 个月后, 白细胞仍持续稳定, 可撤去甲泼尼龙, 艾拉莫德、甲氨蝶呤持续维持。目前有多篇文献报道艾拉莫德、甲氨蝶呤联合治疗 RA, 疗效明确、安全性好<sup>[13]</sup>。

本研究显示, 艾拉莫德分阶段联合甲泼尼龙、甲氨蝶呤治疗 RA 的 ACR20 缓解率达到 85%, 升高白细胞的总有效率为 95%, 提示其既能有效控制 RA 病情又能升高白细胞。整个研究仅 1 例患者出现轻度肝损害, 但在护肝治疗后肝功能恢复, 后

未再出现肝损害,提示该方案具有良好的安全性。可值得临床推广应用。但由于此研究样本量有限,观察时间尚短,方案的长期疗效仍需进一步验证。另外还需注意的是,研究中有 1 例患者治疗后白细胞无明显改善,后动态随访,出现抗核抗体、双链 DNA 阳性,诊断合并 SLE。还有 1 例治疗期间白细胞稳定,但半年后再次出现白细胞减少,抗核抗体、双链 DNA 阳性,诊断 SLE。故总体而言,RA 伴白细胞减少的病因多种多样,应根据患者具体病情进行个体化治疗。

### 参 考 文 献

- [1] 吴东海,王国春. 临床风湿病学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 229-508.
- [2] 高惠. 2009 年欧洲风湿病联盟关于类风湿关节炎治疗的指南. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3 (4): 316-317.
- [3] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (9): 2569-2581.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 173-176.
- [5] 吴洁. 856 例白细胞减少原因分析. 医药前沿, 2012, 12 (20): 194-195.
- [6] Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, Imberti L, Piantoni S, Frassi M, Tincani A, Airò P. Reduction of peripheral blood T cells producing IFN- $\gamma$  and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 (2): 204-210.
- [7] 齐文成. 自身免疫病血液系统损害的临床诊治和挑战. 中华风湿病学, 2012, 16 (10): 649-651.
- [8] 于萍, 任立敏, 王秀茹, 刘棚崔, 刘福, 栗占国. 甲氨蝶呤在人类风湿关节炎治疗中不良反应的调查及分析. 中国风湿病学杂志, 2010, 14 (8): 550-551.
- [9] 印成霞. 55 例雷公藤多甙片/雷公藤多苷片致不良反应文献分析. 中国药物警戒, 2013, 8 (10): 478-480.
- [10] 许韩师. 风湿免疫病血液系统损害的主要临床表现及其治疗. 中华临床医师杂志, 2013, 7 (7): 2780-2781.
- [11] Lu LJ, Bao CD, Dai M, Teng JL, Fan W, Du F, Yang NP, Zhao YH, Chen ZW, Xu JH, He PG, Wu HX, Tao Y, Zhang MJ, Han XH, Li XF, Gu JR, Li JH, Yu H. Multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with T-614 compared with methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2009, 61 (7): 979-987.
- [12] 徐辉, 陈永平, 张榜硕, 牟庆云, 钟晖. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎的机制及临床安全性观察. 中国实用医药, 2016, 11 (11): 120-122.
- [13] 史晓东, 张秀灵, 段新旺. 甲氨蝶呤联合艾拉莫德治疗活动期类风湿关节炎的疗效和安全性. 南昌大学学报 (医学版), 2015, 55 (1): 33-40.

(收稿日期: 2016-09-05)

(本文编辑: 林燕薇)