

网络出版时间: 2015-11-18 10:12:35 网络出版地址: <http://www.cnki.net/KCMS/detail/34.1065.R.20151118.1012.062.html>

## 类风湿关节炎达标治疗的影响因素研究进展

黄玲玲 综述 徐建华, 肖会 审校

**摘要** 类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,是我国致残的主要疾病之一。近年来RA“达标治疗”的新理念逐渐受到关注,“达标治疗”较传统经验治疗可更好地控制病情活动、改善患者生活质量、抑制影像学进展等,但目前国内外RA达标治疗率仍普遍偏低,故研究分析其影响因素也显得至关重要,现就近年来RA达标治疗率及其影响因素进行综述。

**关键词** 类风湿性关节炎; 达标治疗; 影响因素

中图分类号 R 593.22

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)12-1831-04

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜炎为特征的系统性自身免疫性疾病,可导致关节骨质侵蚀、功能丧失,最终造成患者的生活质量降低。有效提高RA患者的临床疗效及改善预后显得至关重要。近年来达标治疗理念被广泛推广,如糖尿病、高血压病、高脂血症的达标治疗等。随着抗风湿病药物的发展,“RA的达标治疗”也逐渐被接受<sup>[1-2]</sup>。然而,RA达标治疗率仍比较低<sup>[3-5]</sup>,其影响因素也备受关注,现将国内外相关研究综述如下。

### 1 RA 达标治疗的理念

达标治疗又称目标治疗(treat-to-target),就是以降低RA患者病情活动度,以临床缓解为目标的更个体化的治疗方案。与传统治疗比较,其特点是密切观察病情变化,每1~3个月随访1次;以病情活动度为依据,及时调整治疗方案;强调早期强化、个体化治疗。研究<sup>[6]</sup>显示,“达标治疗”对病情活动性控制、改善患者生活质量、抑制影像学进展方面等均好于传统治疗。同时,RA患者的持续缓解可明

显降低RA相关的治疗费用<sup>[7]</sup>。因此,2010年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)正式提出,RA的目标治疗是达到临床缓解,而对于中长病程RA患者,疾病低活动度可作为替代目标<sup>[1]</sup>。2013年EULAR在RA治疗推荐更新中再次强调,RA患者的治疗均应以达到缓解或低疾病活动度为目标<sup>[2]</sup>。治疗达标的标准需精确的疾病评价体系,DAS28评分、临床疾病活动性评分(CDAI)、简化的疾病活动度评分(SDAI)及2010ACR/EULAR的Boolean定义等评价标准目前被国内外广泛接受和认可。

### 2 目前国内 RA 达标治疗率

尽管强调RA患者均应实现达标治疗,但在国内外现实临床实践中RA患者达标治疗率仍普遍偏低。Sokka et al<sup>[3]</sup>对28个国家RA患者的缓解率情况(以DAS28缓解标准为例)进行调查研究发现,在所研究的28个国家中,RA达标治疗率最高的是新西兰,但也仅为40.8%。Barnabe et al<sup>[4]</sup>研究得出,1 086例RA患者的持续缓解率分别为16.1%(DAS28),5.5%(CDAI),4.2%(SDAI),8.8%(Boolean)。Wang et al<sup>[5]</sup>对国内486例RA患者进行调查研究发现,我国RA缓解率仅为8.6%(DAS28),8.4%(SDAI),8.2%(CDAI),6.8%(Boolean)。

### 3 RA 达标治疗的影响因素

**3.1 一般情况与临床症状** Choy et al<sup>[8]</sup>对562例早期RA患者进行了1年的研究,分别采取DAS28评分、CDAI、SDAI、Boolean 4种RA患者标准,得出在不同的标准下影响RA缓解的因素,若采取DAS28标准,血沉慢( $OR = 0.95, P < 0.001$ )、患者总体评估(patient global assessment, PtGA)得分低( $OR = 0.76, P < 0.001$ )、年龄较轻( $OR = 0.98, P = 0.001$ )、健康评估问卷(HAQ)得分较低( $OR = 0.57, P = 0.006$ )有利于RA患者的缓解,而男性( $OR = 2.01, P = 0.005$ )则不利于RA患者的达标治疗。若采取SDAI评分标准,则有利于RA达标治疗

2015-09-08 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(编号: 81302587)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230022

作者简介: 黄玲玲, 女, 硕士研究生;

徐建华, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-

mail: xujianhua86@aliyun.com

的因素为:低医师总体评估(physician global assessment, PGA)得分( $OR=0.7, P<0.001$ )、低疼痛程度评分( $OR=0.85, P=0.008$ )、低HAQ得分( $OR=0.49, P=0.011$ )及年龄较轻( $OR=0.98, P=0.006$ )。采取CDAI缓解标准,低PGA得分( $OR=0.77, P<0.001$ )、低疼痛程度得分( $OR=0.85, P=0.003$ )及低C-反应蛋白水平( $OR=0.80, P=0.031$ )均为RA患者达标治疗的有利因素。而在Boolean缓解标准下,低疼痛程度得分( $OR=0.79, P=0.009$ )、年龄较轻( $OR=0.98, P=0.016$ )、低PtGA得分( $OR=0.83, P=0.025$ )、低PGA得分( $OR=0.86, P=0.038$ )有利于RA患者的临床缓解。最终还得出早期RA患者治疗后3个月时的PGA越高,亦不利于其在治疗12个月时的疾病缓解。低HAQ得分为RA缓解的独立的有利因素<sup>[5]</sup>。Barnabe et al<sup>[9]</sup>也认为在使用抗肿瘤坏死因子(anti-TNF)的RA患者中,不吸烟、男性有利于RA患者的缓解,而PtGA、PGA、HAQ得分越高,关节肿胀数多,则越不利于RA患者的缓解。而邓雪蓉等<sup>[10]</sup>研究显示性别、年龄、病程与RA缓解率无明显相关。疾病活动度评分越低也越有利于达到缓解,且达到缓解所需时间越短则更可能达到持续缓解<sup>[11]</sup>。

**3.2 关节外表现及合并症情况** 除关节肿痛外,一些RA患者还可累及多系统,出现关节外表现,如肺间质病变、心包积液、血管炎、神经病变等;亦可与其他疾病同时存在。而这些合并症及关节外表现则或多或少地影响着RA患者的达标治疗<sup>[5, 12-13]</sup>。Pérez-Dórame et al<sup>[13]</sup>对34例RA合并肺间质病变(interstitial lung damage, ILD)患者进行研究分析显示,ILD中肺部毛玻璃样改变程度与RA的疾病活动度呈正相关性,当治疗后ILD中毛玻璃样改变减轻后,RA的疾病活动度也较前降低。然而ILD中纤维化样改变与RA疾病活动性无明显相关。但也有学者研究<sup>[5]</sup>得出,是否合并肺间质病变与RA患者的缓解无明显相关性。研究<sup>[5, 8, 12]</sup>得出有肥胖症(体质指数 $>30$ )、合并症的RA患者则很难达到缓解及实现持续缓解,且肥胖( $OR=0.44, P=0.01$ )及合并症( $OR=0.35, P=0.02$ )均为RA不易缓解的影响因素。Navarro-Millan et al<sup>[14]</sup>也发现,有合并症的RA患者较无合并症的患者更难达到或持续缓解。

### 3.3 血清学指标

#### 3.3.1 炎症指标及细胞因子

研究<sup>[8]</sup>表明血沉、C-反应蛋白与RA的达标治疗相关。血沉、C-反应蛋白水平越高,则越不利于RA患者的缓解<sup>[8, 10]</sup>。随着RA患者外周血各种相关细胞因子的发现,其与RA达标治疗之间的关系也逐渐受到关注。陈良东等<sup>[15]</sup>研究显示,活动期RA患者的血清中白介素(interleukin, IL)-17、IL-18、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量明显高于稳定期RA患者( $P<0.01$ ),提示血清中IL-17、IL-18、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平的升高对RA患者病情活动性的判断有一定的价值,且在活动性RA患者4项指标的检测结果中,除IL-17与IL-18之间无相关性外,其余各检测结果之间均呈正相关性,表明在RA的病情发生、发展过程中,4项指标的含量与RA患者的病情密切相关,有助于RA患者的临床疗效的观察。Naoshi et al<sup>[16]</sup>发现,在使用托珠单抗进行治疗RA患者中,外周血可溶性IL-6受体水平与RA缓解情况相关,可溶性IL-6受体水平越低,越有利于RA患者达到临床缓解。薛红霞等<sup>[17]</sup>发现,RA的血清高含半胱氨酸蛋白61(Cyr61)水平高于健康对照组( $P<0.01$ ),早期RA患者的血清Cyr61水平高于中晚期患者( $P<0.05$ ),提示Cyr61参与RA的发病,且可能主要在起病的早期起作用。此外,RA患者的血清Cyr61水平与类风湿因子(rheumatoid factor, RF)水平呈正相关性( $r=0.362, P<0.05$ ),而RF高低度阳性提示RA患者疾病进展快、预后不佳,故血清中高Cyr61水平亦可能提示RA患者病情较重,不利于达标治疗。高兰等<sup>[18]</sup>总结得出,Cyr61可促进RA患者滑膜细胞产生IL-6、IL-8等炎症细胞因子,从而介导中性粒细胞向关节炎症反应部位趋化,而这些细胞因子的升高提示RA患者的疾病活动,故血清中Cyr61、IL-6、IL-8等水平的升高可能不利于RA患者的临床缓解。

**3.3.2 自身抗体** van den Broek et al<sup>[19]</sup>将508例RA患者随机分为4组,予以不同治疗方案,均以DAS $<2.4$ 为治疗目标,并进行8年的随访,分为抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)阳性组和阴性组,并对两组进行多元回归分析发现,抗CCP抗体阳性患者血沉明显高于抗CCP抗体阴性组,抗CCP抗体阳性组几乎很难达到缓解,同时抗CCP抗体阳性组较阴性组更易发生影像学进展,则进一步证实了抗CCP抗体阴性有利于RA患者的缓解。而Wang et al<sup>[5]</sup>也认为,抗CCP抗体阴性有利于RA患者达到缓解,其中,抗CCP抗体阴性是RA缓解的独立因素,但抗CCP抗体的滴度与RA缓解之间无明显相

关性<sup>[11]</sup>。研究<sup>[5,12]</sup>表明,RF 与 RA 的达标治疗之间相关,RF 阴性有利于 RA 达标治疗,而 RF 滴度越高则越不利 RA 患者的达标治疗。但也有报道<sup>[11]</sup> RF 的滴度与 RA 缓解之间无相关性。

### 3.4 治疗药物

#### 3.4.1 传统改变病情抗风湿药物 (cDMARDs)

Wang et al<sup>[5]</sup>对国内 486 例 RA 患者的调查研究发现,治疗中使用甲氨蝶呤 (MTX) 和羟氯喹 (HCQ) 均为 RA 临床缓解的有利因素。Gubar et al<sup>[20]</sup>将 88 例 RA 患者随机分为联合治疗组和单药治疗组,发现 MTX + 柳氮磺胺吡啶 + HCQ 联合治疗较 MTX 单药治疗更有利于 RA 患者的临床缓解。Ma et al<sup>[21]</sup>也发现在女性、年龄 > 50 岁、关节压痛数 > 6 个、血清 RF、抗 CCP 抗体阳性的早期 RA 患者中,MTX + 环孢素 + 醋酸泼尼松联合用药组较单独使用 MTX 治疗组更易达到临床缓解。故在临床上应根据患者情况,早期予以联合治疗,更有利于 RA 患者的疾病活动控制及改善关节功能,提高生活质量。

#### 3.4.2 生物制剂 DMARDs (bDMARDs)

Emery et al<sup>[22]</sup>将 351 例早期活动性 RA 患者,随机分为 abatacept 联合 MTX 治疗组 ( $n = 119$ )、abatacept 治疗组 ( $n = 116$ ) 及 MTX 治疗组 ( $n = 116$ )。治疗 12 个月后 3 组的缓解率分别为 60.9%、42.5%、45.2%,同时 3 组中分别有 70.6%、56.9%、62.9% 的患者达到低疾病活动,由此得出 abatacept 联合 MTX 较单独使用 abatacept 或 MTX 更有利于 RA 患者的达标治疗。Emery et al<sup>[23]</sup>的另一项双盲对照试验也表明,193 例使用 etanercept 治疗达到缓解的 RA 患者在维持治疗阶段,etanercept 联合 MTX 较单独使用 MTX 或安慰剂,均更有利达到维持缓解。Goekoop-Ruiterman et al<sup>[24]</sup>对 508 例早期 RA 患者进行调查研究显示,早期联合 infliximab 治疗可有效改善患者关节功能及抑制影像学进展。Nakashim et al<sup>[25]</sup>对 114 例使用 tocilizumab 治疗的 RA 患者进行了 3 年的前瞻性研究也得出, tocilizumab 无论对未使用过生物制剂,还是曾使用过其他类型生物制剂的 RA 患者均有较好疗效,且在临床实践中具有高缓解率 (DAS28 缓解率 66.7%) 和药物续用率 (68.2%)。由此,可以得出,生物制剂在 RA 的达标治疗中也起着重要作用。

#### 3.4.3 糖皮质激素及非甾体类抗炎药

Goekoop-Ruiterman et al<sup>[24]</sup>对 508 例早期 RA 患者进行调查研究显示,初期即联合使用激素 (醋酸泼尼松 60

mg/d, 7 周内减至 7.5 mg/d) 更易出现关节功能改善及抑制影像学进展。Andre et al<sup>[26]</sup>研究发现联合 10 mg/d 泼尼松组与不联合泼尼松组比较,缓解达标速度更快,能持续维持缓解的比例更高,更易控制病情活动及抑制影像学进展。而王宇等<sup>[27]</sup>研究显示,与单纯使用 DMARDs 比较,长期 (> 24 周) 应用小剂量激素对 RA 患者临床症状的缓解作用并不明显。Cannon et al<sup>[11]</sup>也认为,激素用量与 RA 缓解率无明显相关性。此外,尚有研究<sup>[28]</sup>显示,使用小剂量激素 (< 10 mg/d) 治疗 RA 患者中,早晨给药较睡前给药更有利于 RA 患者的疾病缓解。而非甾体类抗炎药与 RA 缓解之间的关系,目前尚未见系统报道。

### 3.5 影像学改变与监测

EULAR 提出的 RA “达标治疗”新理念中指出,RA 的治疗目标不仅是临床缓解,还应包括影像学缓解<sup>[1]</sup>。而影像学损害轻更有利于 RA 持续缓解。Geng et al<sup>[29]</sup>发现即使是达到临床缓解的 RA 患者中,仍有 51.4% 的患者存在超声下滑膜炎,还有研究<sup>[30]</sup>显示即使是达到临床持续缓解 1 年的 RA 患者中,仍有 33.9% 的患者存在有 MRI 下骨侵蚀的进展。故在重视临床缓解的同时,仍需关注患者的影像学缓解。EULAR 也建议,RA 患者应每年进行 1 次关节 X 线片检查,以评估关节破坏的潜在进展;对于关节 X 线持续进展的患者,即使临床病情缓解或低度活动,仍应调整治疗方案<sup>[1]</sup>。

综上所述,目前国内外关于 RA 达标治疗影响因素研究结果不尽相同,且多数为国外的研究数据,这些因素与中国 RA 患者疾病缓解是否存在相关性还存在有很大争议,尚需进一步研究,从而为 RA 的达标治疗提供一定的参考价值。

### 参考文献

- [1] Smolen J S, Aletaha D, Bijlsma J W, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of all international task force [J]. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 631-7.
- [2] Smolen J S, Landewé R, Breedveld F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 492-509.
- [3] Sokka T, Hetland M L, Mäkinen H, et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries [J]. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9): 2642-51.
- [4] Barnabe C, Thanh N X, Ohinmaa A, et al. Effect of remission definition on healthcare cost savings estimates for patients with rheu-

- matoid arthritis treated with biologic therapies [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(8): 1600–6.
- [5] Wang G Y, Zhang S L, Wang X R, et al. Remission of rheumatoid arthritis and potential determinants: a national multi-center cross-sectional survey [J]. *Clin Rheumatol* 2015, 34(2): 221–30.
- [6] Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, et al. Physicians' adherence to tight control treatment strategy and combination DMARD therapy are additively important for reaching remission and maintaining working ability in early rheumatoid arthritis: a subanalysis of the FIN-RACo trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(4): 788–90.
- [7] Barnabe C, Thanh N X, Ohinmaa A, et al. Healthcare service utilisation costs are reduced when rheumatoid arthritis patients achieve sustained remission [J]. *Ann Rheum Dis* 2013, 72(10): 1664–8.
- [8] Choy T, Bykerk V P, Boire G, et al. Physician global assessment at 3 months is strongly predictive of remission at 12 months in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH cohort [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(3): 482–90.
- [9] Barnabe C, Homik J, Barr S G, et al. The effect of different remission definitions on identification of predictors of both point and sustained remission in rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(8): 1607–13.
- [10] 邓雪蓉, 周炜, 王昱等. 类风湿关节炎在不同治疗方案下的达标情况及影响因素分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(6): 365–8.
- [11] Cannon G W, Wang B C, Park G S, et al. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: clinical practice and clinical trial experience [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(6): 919–25.
- [12] Ellerby N, Mathey D L, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with a failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(11): e74.
- [13] Pérez-Dórame R, Mejía M, Mateos-Toledo H. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity [J]. *Reumatol Clin*, 2015, 11(1): 12–6.
- [14] Navarro-Millán I, Chen L, Greenberg J D, et al. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients [J]. *Arthritis Rheum* 2013, 55(2): 137–43.
- [15] 陈良东, 林洁, 周剑波等. 类风湿关节炎患者 IL-17、IL-18、IL-6 和 TNF- $\alpha$  检测的意义 [J]. *当代医学*, 2010, 16(7): 13–4.
- [16] Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, et al. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5): 945–7.
- [17] 薛红霞, 付文轶, 崔华东等. 类风湿关节炎患者血清富含半胱氨酸蛋白 61 水平及临床意义 [J]. *解剖科学进展*, 2015, 21(1): 33–5, 39.
- [18] 高兰, 郝燕捷, 张卓莉. 高半胱氨酸蛋白 61 与自身免疫性疾病. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(3): 259–62.
- [19] van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek N B, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study [J]. *Ann Rheum Dis* 2012, 71: 245–8.
- [20] Gubar E E, Bochkova A G, Bunchuk N V. Comparison of efficacy and tolerability of triple combination therapy (methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine) with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ter Arkh*, 2008, 80(5): 25–30.
- [21] Ma M H, Scott I C, Dahanayake C, et al. Clinical and serological predictors of remission in rheumatoid arthritis are dependent on treatment regimen [J]. *J Rheumatol* 2014, 41(7): 1298–303.
- [22] Emery P, Burmester G R, Bykerk V P, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 19–26.
- [23] Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med* 2014, 371(19): 1781–92.
- [24] Goekoop-Ruiterman Y P, de Vries-Bouwstra J K, Allaart C F, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2 Suppl): S126–35.
- [25] Nakashima Y, Kondo M, Fukuda T, et al. Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data [J]. *Mod Rheumatol* 2014, 24(2): 258–64.
- [26] Andre V, le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents [J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(5): 478–83.
- [27] 王宇, 马晶, 赵彦萍等. 长期应用小剂量激素对类风湿关节炎患者的临床疗效及安全性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(32): 6281–3.
- [28] 王文琴, 陈飒, 许盼盼. 小剂量糖皮质激素不同时间点给药治疗类风湿关节炎疗效观察 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2014, 24(10): 890–1.
- [29] Geng Y, Han J, Deng X, et al. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(8): 1061–6.
- [30] Lisbona M P, Pàmies A, Ares J, et al. Association of bone edema with the progression of bone erosions quantified by hand magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis in remission [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(8): 1623–9.