

类风湿性关节炎的治疗研究进展

赵泽良

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

类风湿性关节炎(RA)属于自身免疫性疾病之一,是最常见的全身性免疫系统疾病。RA的发病机制尚未明确。目前RA治疗方法有西医治疗、中医治疗、中西医结合治疗、手术治疗、其他新药等。本文旨在综述RA治疗方法的研究进展及趋势,为RA的治疗及相关新药的研发提供参考。

关键词

类风湿性关节炎, 治疗, 研究进展

Advances in Rheumatoid Arthritis Treatment

Zeliang Zhao

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) belongs to one of the autoimmune diseases and is the most common systemic immune system disease. The pathogenesis of RA is not yet clear. At present, RA treatment methods include Western medicine treatment, Chinese medicine treatment, Chinese and Western medicine treatment, surgical treatment, and other new drugs. This paper briefly reviews the research progress and trends of RA therapeutic methods in order to provide reference for the treatment of RA and the development of related new drugs.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Treatment, Research Progress



1. 引言

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是典型的系统性免疫系统疾病中最常见的类型[1],主要是由白细胞浸润和滑膜细胞活化引起的软骨和骨骼的破坏,损伤患者关节功能,致残率和致畸率非常高[2],其致残率高达 60%~80% [3]。根据调查,全球 RA 的发病率为 0.5%~1%,从北向南(北半球)、从城市向农村明显减少。RA 可好发于各个年龄阶段,女性的发病率大约比男性高 3 倍。国外 RA 的高发病率是在 50~60 岁之间。国内女性患者发病年龄高峰在 35~44 岁,男性患者在 55~64 岁[4]。我国 RA 患病率约为 0.4%。RA 的治疗在过去十几年里进展迅速,然而,RA 的发病机制仍不清楚,可能与遗传、细菌和病毒因素、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、细胞因子等相关,也没有任何药物可以完全治愈 RA [5]。本文就 RA 治疗方法的研究进展及趋势作一综述。

2. 治疗

2.1. RA 的西医治疗

2.1.1. 非甾体类抗炎镇痛药(NSAIDs)

NSAIDs 是治疗 RA 的首选药物,其主要作用是减缓症状及改善关节功能,但并不减缓病情发展,也不能预防关节破坏,另外 NSAIDs 长期服药者胃溃疡的发病率约为 12%~30%,故临床上限制对该类药物的使用。近几年,由于美洛昔康片对消化系统的不良反应很少,因此现在被广泛用于临床实践中,深受类风湿性关节炎患者的青睐。

2.1.2. 改善病情抗风湿药(DMARDs)

改善病情抗风湿药是临床上能够有效预防 RA 患者关节影像学损害的药物。DMARDs 起效缓慢,需要用药数周或数月才能明显控制炎症、预防或减缓关节损伤,进而控制或延缓 RA 病情发展[6]。常见的 DMARDs 主要有甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特(LEF)、金制剂(包括口服金和肌注金) [7]。国内外指南推荐 MTX 作为治疗 RA 患者的一线药物,并被临床医生广泛接受[8]。临床上常将 LEF 与 MTX 组合使用,这两种药物起效快,耐受性好[9]。

2.1.3. 糖皮质激素(GC)

GC 可抑制细胞介导的免疫反应,且起效迅速,可控制急性期病变,延缓 RA 早期关节破坏,改善关节功能,常与 DMARDs 药物联合应用。虽然 GC 治疗 RA 是有效的,但它有许多不良反应,且停药后会复发。RA 患者在服用激素期间应补充钙和维生素 D,并警惕感染和血糖升高。

2.1.4. 生物制剂

生物制剂于 1996 年问世,是近年来国内外研究的热门课题。研究表明,生物疗法能有效改善 RA 患者的疼痛肿胀和僵硬以及关节畸形。生物制剂治疗 RA 病情活动缓解率高达 50%。在一般情况下,推荐抗肿瘤坏死因子结合 DMARDs 联合运用[10]。但是,生物疗法毒副作用较大,长期给药会损害肝肾功能和消化系统,再加上价格昂贵等弊端,大多数患者难以承受。因此,需要在临床上进一步寻找更安全、更有效的治疗方法。

2.2. 中医治疗

西药虽有一定疗效,但其副作用大、不良反应多,中医药在 RA 的治疗中存在安全、不良反应少以及价格低廉等显著优势,一篇有关国内的队列研究报道指出:国内 RA 患者的中医药使用率显著高于非 RA 患者[11],其整体调节、改善病情进展和病情预后的疗效优势成为了国内广大 RA 患者选择接受中医药治疗的主要原因之一。

2.2.1. 中药有效成分

对中药有效成分的药理研究也是近年来的研究热点之一。其中,雷公藤多苷片是目前公认的治疗 RA 的有效药物,它含有多种单体成分,如雷公藤多苷(tripterygium glycosides, TG)、雷公藤红(celastrol, Cel)等。(5R)-5-羟基雷公藤内酯醇(LLDT-8, T8)解决了不溶性的问题,同时保留了其免疫抑制活性并将毒性降到最低[12]。因此, T8 作为单体成分为 RA 的临床药物研究提供了新的选择,具有更好的疗效和更小的毒性。

2.2.2. 姜黄素(Curcumin)

姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗癌和抗菌的特性[13]。临床试验表明,姜黄素补充剂能降低成年 RA 患者的 C 反应蛋白(CRP)和血沉(ESR)水平[14]。姜黄素还能减少药物(如甲氨蝶呤)的毒性及其造成的肝脏损害[15]。综上所述,姜黄素具有高疗效和低副作用,因此,为临床开发新药提供了思路。

2.2.3. 丹参酮类

丹参酮IIA 磺酸钠(sodium tanshinone IIA sulfonate, STS)可抑制 RA-FLS 的迁移、侵袭和炎症反应[16]。此外,另一种单体成分丹参酮 VI 可以阻止破骨细胞的分化。总之,丹参酮单体可以改善 RA-FLS 的生物学功能,减少炎症反应,抑制骨破坏。

2.2.4. 白芍总苷类

白芍总苷抑制关节骨质疏松,防止软骨下骨质流失[17]。同时, TGP 可以通过调节肠道粘膜免疫力对 RA 发挥治疗作用[18]。此外, TGP 同样可以减少药物[19] (如甲氨蝶呤、来氟米特等)引起的肝脏毒性[20]。总之, TGP 是一种作用温和的药物,具有多种适应症,不良反应少。

2.2.5. 青藤碱

青藤碱(sinomenine, SIN)是从中药青风藤中提取的单体生物碱成分。根据网络药理学研究,与青藤碱和 RA 相关的靶点可以抑制血管生成、滑膜增生和骨破坏[21]。SIN 具有减少炎症介质、镇痛、镇静、抗肿瘤、抑制血管生成和骨破坏等作用[22],是治疗 RA 的潜在药物,适用于临床的推广应用。

2.2.6. 中药复方

有研究显示,蠲痹汤(Juanbi Decoction, JBD)能明显减轻 RA 患者关节不适症状,降低 ESR、CRP、RF 水平,减缓病情发展,且疗效已被证实可靠[23]。网络药理分析发现,乌头汤(Wutou Decoction, WTD)主要通过减少炎症、改善血管形成及调节免疫反应来治疗 RA [24],并且无明显不良反应,因此具有一定的临床应用价值[25]。

2.2.7. 非药物治疗

中医非药物治疗包括针灸、艾灸、中药熏蒸等。临床研究提示针灸治疗对于在 RA 消炎镇痛方面起效快、疗效好、不良反应少、费用低,所以易被患者接受,因此,它可以广泛用于 RA 的临床治疗。

2.3. 中西医结合治疗

中西医结合可以突破中西医的局限,减少非甾体抗炎药和 DMARDs 的不良反应。临床上治疗 RA 的

最佳治疗方案是采用中西医结合治疗方法[26], RA 是中医药治疗的优势病种之一, 中西医结合能有效改善患者病情, 其较好的安全性更利于 RA 患者长期维持治疗。有研究[27]表明, RA 患者使用中药治疗可降低冠心病风险。中成药治疗优势病种临床应用指南[28]推荐雷公藤多苷(甙)片联合 csDMARDs。雷公藤多苷(甙)片联合 csDMARDs 等常规药物应用, 可进一步提高中、高疾病活动度者达标率, 改善患者关节疼痛、肿胀, 降低 ESR、CRP; 雷公藤多苷(甙)片单独应用, 可提高中/低疾病活动度者达标率, 改善患者关节疼痛、肿胀等临床表现。它一般用于治疗非生育年龄的成年 RA 患者或没有生育要求的生育年龄的患者。RA 患者使用雷公藤多苷(甙)片治疗时要做好生殖、胃肠、肝胆等系统保护措施, 最大限度避免可能产生的不良反应, 每 1~3 个月行血、尿常规, 肝、肾功能等检查。对于育龄期妇女或有生育要求的男性患者禁用, 或全面权衡利弊后遵医嘱使用。1 项 Meta 分析[29]纳入 48 篇治疗组为雷公藤多苷片的文献, 结果显示不良反应主要针对生殖系统、胃肠道、皮肤及其附件、血液、肝胆系统的损害。进一步分析结果显示, 日剂量越大或服药时间越长, 不良反应的发生率越高, 特别是对胃肠系统的损害。雷公藤多苷(甙)片被世界卫生组织认定为治疗关节炎的“中国第一个新型植物制剂”, 也是 RA 临床应用较广泛的中成药之一。有多项[30] [31]研究结局指标也从多方面显示出雷公藤多苷(甙)片较好的临床疗效, 且口服药物使用方便, 患者认可度较高。参考循证医学证据, 结合临床诊疗经验, 专家组最终给予强推荐, 并强调其生殖毒性。

2.4. 手术治疗方法

手术治疗包括 3 个方面: 1) 抗炎, 如滑膜切除术; 2) 解除神经压迫, 如腕管松解术; 3) 矫正畸形, 如跖骨头和全髌切除肢体置换术。然而, 目前对 RA 的治疗仍以药物为主。

2.5. 其他新药

2.5.1. 巴瑞替尼(Baricitinib)

巴瑞替尼是用于治疗自身免疫性疾病的新药。巴利替尼适用于治疗患有中度至重度活动性 RA 的成人患者, 巴瑞替尼慎用于肝肾功能不全的患者, 尤其对老年患者, 应慎重选择剂量并监测肾功能。黄世杰[32]研究表明新单抗药物巴利替尼在治疗中度至重度类风湿关节炎方面的安全性和有效性被证明优于甲氨蝶呤。故巴瑞替尼可尝试应用于中重度 RA 患者, 作为治疗 RA 的靶点药物, 可进一步通过临床试验探索其疗效。

2.5.2. 替尼达普(Tenidap)

替尼达普是一种新型抗 RA 药物集 NSAIDs 和抗 RA 的二线药的优点于一身且毒副作用较小。替尼达普具有 NSAIDs 特点, 但替尼达普不抑制胶原酶、溶酶体酶分泌和过氧化物产生, 同时抑制其聚集和向血管内皮沉积[33]。有人认为替尼达普除了通过免疫调节作用而发生抗 RA 作用外, 它的抗炎作用还同其抑制阴离子转移和降低细胞内 pH 值有关。尽管替尼达普在毒理学研究中未发现致畸作用但仍需禁用于妊娠和哺乳妇女。由于替尼达普从肝代谢并可使转氨酶升高肝病者禁用。严重的肾功能损伤或持续蛋白尿患者禁用。故替尼达普使用范围受限。

3. 总结与进展

RA 的治疗原则是早期、规范化治疗、定期监测和随访。西医治疗毒副作用大, 不良反应多, 治疗周期长, 需长期用药, 导致患者很难坚持下来, 故治疗效果不佳。中医治疗安全、不良反应较少见、价格经济, 目前使用中药治疗对患者是较好的选择。生物制剂可延缓 RA 患者的病情, 但价格昂贵, 副作用大, 故不宜长期应用。目前 RA 患者的治疗目标主要是达标治疗, 故在临床中很少 RA 患者行手术治疗。中西医结合治疗作为临床上治疗 RA 的最佳疗法, 在长期的临床应用中具有独特的优势。但其免疫学机制尚

不明确, 成为了制约中西医方案疗效突破的瓶颈问题之一。因此需要扩大样本量, 进一步客观评价相关疗效。巴瑞替尼和替尼达普两种新药在使用时应更多关注患者肝肾功能。近年来, 越来越多的临床医生选择使用靶向治疗来干预 RA, 其疗效也不断被证实, 然而, 我们的一些研究并没有采用更权威的疗效评价指标, 只报告了有效率。因此, 在今后的研究中, 关于 RA 的临床试验应延长随访时间, 以探讨目标疗法对 RA 的长期疗效。但总体上认为找到治疗 RA 的特效方法, RA 导致的高致残率问题仍然是一个跨世纪难题。因此, 应在 RA 治疗方面进行深入研究, 为临床治疗 RA 提供更多的方向。

参考文献

- [1] 蔡强, 金书欣, 陈广洁, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎的疗效及对患者 MMP-3、RANKL/OPG 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 36-41.
- [2] Bullock, J., Rizvi, S.A.A., Saleh, A.M., et al. (2018) Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, **27**, 501-507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
- [3] Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet (London, England)*, **388**, 2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- [4] 胡晓敏, 宗英, 余珊珊, 等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 36-43.
- [5] Chaichian, Y., Genovese, M.C. and Weisman, M.H. (2020) The Road to Rheumatoid Arthritis Prevention: Challenges and Opportunities. *Clinical Rheumatology*, **39**, 1379-1381. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05016-4>
- [6] 张玲玲, 魏伟. 治疗自身免疫病药物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2): 149-156.
- [7] Combe, B., Landewe, R., Daien, C.I., et al. (2016) 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Early Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 948-959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
- [8] 王会敏, 王萌. 治疗类风湿性关节炎的中药纳米制剂研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 3908-3916.
- [9] Feng, Z.T., Xu, J., He, G.C., et al. (2016) The Efficacy and Safety of the Combination of Total Glucosides of Peony and Leflunomide for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, **2016**, Article ID: 9852793. <https://doi.org/10.1155/2016/9852793>
- [10] Emery, P., Breedveld, F.C., Hall, S., et al. (2008) Comparison of Methotrexate Monotherapy with a Combination of Methotrexate and Etanercept in Active, Early, Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (COMET): A Randomised, Double-Blind, Parallel Treatment Trial. *The Lancet (London, England)*, **372**, 375-382. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4)
- [11] Lu, M.-C., Livneh, H., Chiu, L.-M., et al. (2019) A Survey of Traditional Chinese Medicine Use among Rheumatoid Arthritis Patients: A Claims Data-Based Cohort Study. *Clinical Rheumatology*, **38**, 1393-1400. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-04425-w>
- [12] Zhou, R., Zhang, F., He, P.-L., et al. (2005) (5R)-5-Hydroxytriptolide (LLDT-8), a Novel Triptolide Analog Mediates Immunosuppressive Effects *in Vitro* and *in Vivo*. *International Immunopharmacology*, **5**, 1895-903. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.06.009>
- [13] Zhou, X., Venigalla, M., Raju, R., et al. (2022) Pharmacological Considerations for Treating Neuroinflammation with Curcumin in Alzheimer's Disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, **129**, 755-771. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02480-x>
- [14] Ebrahimzadeh, A., Abbasi, F., Ebrahimzadeh, A., et al. (2021) Effects of Curcumin Supplementation on Inflammatory Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, **61**, Article ID: 102773. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102773>
- [15] Banji, D., Pinnapureddy, J., Banji, O.J.F., et al. (2011) Synergistic Activity of Curcumin with Methotrexate in Ameliorating Freund's Complete Adjuvant Induced Arthritis with Reduced Hepatotoxicity in Experimental Animals. *European Journal of Pharmacology*, **668**, 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.06.006>
- [16] Wang, Z.Y., Li, J.L., Zhang, J., et al. (2019) Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Inhibits Proliferation, Migration, Invasion and Inflammation in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes. *International Immunopharmacology*, **73**, 370-378. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.023>
- [17] Chen, C.W., Fan, T.Y., Li, Y.M., et al. (2013) Total Glucosides of Paeony Prevents Juxta-Articular Bone Loss in Experimental Arthritis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**, 186. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-186>
- [18] Peng, J.N., Lu, X.R., Xie, K.L., et al. (2019) Dynamic Alterations in the Gut Microbiota of Collagen-Induced Arthritis

- Rats Following the Prolonged Administration of Total Glucosides of Paeony. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, 204. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00204>
- [19] 常岑, 张润润, 时一鸣, 等. 中医疗法治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 329-335.
- [20] Nan, X., Li, X.-M., Zhang, M.-J., *et al.* (2015) Total Glucosides of Paeony Can Reduce the Hepatotoxicity Caused by Methotrexate and Leflunomide Combination Treatment of Active Rheumatoid Arthritis. *International Immunopharmacology*, **28**, 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.08.008>
- [21] Guo, X., Ji, J.Y., Feng, Z.T., *et al.* (2020) A Network Pharmacology Approach to Explore the Potential Targets Underlying the Effect of Sinomenine on Rheumatoid Arthritis. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106201. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106201>
- [22] Wang, Q.X. and Li, X.-K. (2010) Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Activities of Sinomenine. *International Immunopharmacology*, **11**, 373-376. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.11.018>
- [23] 罗嗣雄, 陈小芳, 刘永芳, 等. 蠲痹汤类治疗类风湿关节炎有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(9): 12-15, 146-148.
- [24] Cheng, X.X., Lu, E.Y., Fan, M.L., *et al.* (2021) A Comprehensive Strategy to Clarify the Pharmacodynamic Constituents and Mechanism of Wu-Tou Decoction Based on the Constituents Migrating to Blood and Their *in Vivo* Process under Pathological State. *Journal of Ethnopharmacology*, **275**, Article ID: 114172. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114172>
- [25] 王玉, 涂胜豪. 乌头汤加味治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1716-1719.
- [26] 许海艳, 况南珍, 张瑜娟, 等. 类风湿性关节炎治疗方法的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(5): 97-102.
- [27] Yu, H.-H., Hsiung, N.-H., Chiang, J.-H., *et al.* (2020) The Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis Using Chinese Herbal Products and Conventional Medicine in Parallel: A Population-Based Cohort Study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02894-8>
- [28] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组, 姜泉, 赵岩. 中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南(2022年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(3): 261-273.
- [29] 李逸群, 胡瑞学, 贾可欣, 等. 雷公藤多苷(甙)片治疗类风湿关节炎的安全性系统评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 775-790.
- [30] Lv, Q.-W., Zhang, W., Shi, Q., *et al.* (2014) Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with Methotrexate in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis (TRIFRA): A Randomised, Controlled Clinical Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1078-1086.
- [31] Zhou, Y.-Z., Zhao, L.-D., Chen, H., *et al.* (2018) Comparison of the Impact of *Tripterygium wilfordii* Hook F and Methotrexate Treatment on Radiological Progression in Active Rheumatoid Arthritis: 2-Year Follow-Up of a Randomized, Non-Blinded, Controlled Study. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, 70. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1563-6>
- [32] 黄世杰. 新单抗药巴利替尼治疗类风湿性关节炎的疗效优于甲氨蝶呤[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(1): 179.
- [33] Madhok, R. (1995) Tenidap. *The Lancet (London, England)*, **346**, 481-485. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91326-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91326-2)