

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.027

不同剂量甲氨蝶呤联合不同剂量叶酸治疗活动期类风湿关节炎的临床研究*

江 维¹ 赵 毅^{2Δ} 蒋 红¹ 贺 雄¹ 张伶俐²

(1 重庆市第九人民医院中西医结合科 重庆 400700; 2 四川大学华西医院风湿免疫科 四川 成都 610041)

摘要 目的:探讨不同剂量甲氨蝶呤(MTX)联合不同剂量的叶酸治疗活动期类风湿关节炎(RA)的疗效与安全性。**方法:**选取 100 例符合纳入、排除标准的 RA 患者,按照 28 关节疾病活动指数(DAS28)分为高疾病活动度组(使用 MTX 15 mg 每周 1 次)50 例和低疾病活动度组(使用 MTX 10 mg 每周 1 次)50 例。高疾病活动度组按叶酸使用 10 mg 每周 1 次或 5 mg 每周 1 次随机分为两组。低疾病活动度组按叶酸使用 5 mg 每周 1 次或不使用随机分为两组,对比治疗 6 个月后的临床疗效和安全性。**结果:**治疗后,高疾病活动度叶酸 5 mg 组 DAS28 评分、视觉模拟评分量表(VAS)评分、血沉(ESR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)以及总有效率均优于叶酸 10 mg 组($P<0.05$),但是两组健康评定问卷(HAQ)评分、不良反应发生率和 MTX 浓度比较无明显差异($P>0.05$)。低疾病活动度叶酸 5 mg 组与无叶酸组患者治疗后 hs-CRP、ESR、MTX 浓度比较差异有统计学意义($P<0.05$),但是两组总有效率和不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论:**RA 高疾病活动时,使用 MTX 15 mg 每周 1 次联合叶酸 5 mg 每周 1 次疗效更优,且不良反应发生率及 MTX 浓度变化不明显。RA 低疾病活动时,MTX 10 mg 每周 1 次,与是否使用叶酸在疗效和安全性上无显著差异,但未使用叶酸患者的 MTX 浓度更高。

关键词:类风湿关节炎;甲氨蝶呤;叶酸;疗效;安全性

中图分类号:R593.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)21-4127-05

Clinical Study of Different Doses of Methotrexate Combined with Different Doses of Folic Acid in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis*

JIANG Wei¹, ZHAO Yi^{2Δ}, JIANG Hong¹, HE Xiong¹, ZHANG Ling-shu²

(1 Integration of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Department, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing, 400700, China; 2 Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To study the efficacy and safety of different doses of methotrexate (MTX) combined with different doses of folic acid in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A total of 100 RA patients meeting the inclusion and exclusion criteria were selected. According to the 28 joint disease activity index (DAS28), 50 patients in the high disease activity group (MTX 15mg once a week) and 50 patients in the low disease activity group (MTX 10mg once a week) were divided. The high disease activity group was randomly divided into two groups according to folic acid administration of 10mg once a week or 5mg once a week. The low disease activity group was randomly divided into two groups according to folic acid administration of 5mg once a week or no use, and the clinical efficacy and safety were compared at 6 months after treatment. **Results:** 6 months after treatment, the DAS28 score, visual analogue scale (VAS) score, blood sedimentation (ESR), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and total effective rate in the high disease activity folic acid 5mg group were better than those in the 10mg folic acid group ($P<0.05$), but the health assessment questionnaire (HAQ), the incidence rate of adverse reactions and MTX concentration change no difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the hs-CRP, ESR and MTX concentrations of patients with low disease activity folic acid 5mg group and the patients without folic acid group showed statistically significant differences ($P<0.05$), and the total effective rate and the incidence rate of adverse reactions were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** When RA is in high disease activity, MTX 15mg once a week combined with folic acid 5mg once a week is more effective, but there is no difference in adverse reactions and MTX concentration. MTX 10mg once a week has no significant difference in efficacy and safety with or without folic acid when RA is low in disease activity, but MTX concentrations is higher in patients without folic acid.

Key words: Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Folic acid; Efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)21-4127-05

* 基金项目:四川省科技厅支撑计划项目(2014SZ0010)

作者简介:江维(1984-),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗风湿免疫性疾病,E-mail:jiangwei2020ch9@163.com

Δ 通讯作者:赵毅(1977),男,博士,主任医师,教授,研究方向:风湿免疫疾病,E-mail:zhaoyi1977@163.com

(收稿日期:2021-03-03 接受日期:2021-03-27)

前言

流行病学调查显示,类风湿关节炎(RA)是临床中最常见的风湿免疫性疾病^[1]。RA 可造成严重的关节活动功能障碍,晚期甚至可导致残疾^[2,3],目前还没有能够完全根治 RA 的药物或治疗方案。虽然生物制剂的出现为特异性治疗 RA 提供了新的方向,特别是以肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 抑制剂为主的治疗 RA 的生物制剂,可阻止滑膜关节中表达转膜肿瘤坏死因子(TNF)的单核细胞裂解,避免其导致关节破坏^[4,5]。但是,靶向生物治疗不仅费用昂贵,而且还存在机会性感染的可能,诱发加重结核病或病毒性肝炎感染,增加恶性肿瘤发生率和心血管意外风险^[6],限制了该类药物的临床推广。甲氨蝶呤(MTX)一直以来是 RA 常规治疗方案中的经典药物。MTX 的优势在于价格低廉、疗效明确,可以有效稳定病情,减轻关节症状和延缓关节破坏。2010 年美国风湿病学会(ACR)指南推荐 MTX 作为 RA 治疗中的锚定药物,单用或和其他改善病情药物(DMARDs)联合治疗的方案已是风湿科医师的共识^[7]。MTX 主要是通过抑制人体内二氢叶酸还原酶干扰胸腺嘧啶合成,减少细胞中炎性因子的释放,降低其血清类风湿因子(RF)与超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,从而改善关节症状和减缓骨质破坏^[8,9]。由于使用 MTX 时常出现胃肠道不良反应、肝功能损害以及造血系统损害等不良事件,而通过补充叶酸含量,可减少 MTX 对叶酸合成的拮抗作用,所以叶酸片是被临床医师公认能够有效减轻 MTX 副作用的药物,在临床 RA 的治疗中通常与 MTX 联用,但叶酸在使用剂量以及是否会减弱治疗效果方面尚存在争议^[10,11]。本研究分析了 RA 不同炎症活动程度使用不同剂量的 MTX,以及对应不同剂量的叶酸治疗活动期 RA 的临床疗效,以期对活动期 RA 的诊疗方案制定提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择重庆市第九人民医院 2016 年 7 月-2019 年 12 月收治的活动期 RA 患者 100 例,纳入标准:所有患者均满足 ACR 制定的 2010 年 RA 的分类标准^[7],并符合:(1)28 关节疾病活动指数(DAS28)评分 >3.3 分;(2)视觉模拟评分量表(VAS)评分 >4 分;(3)关节肿胀数 >4 个、关节压痛数 >5 个;(4)血沉(ESR) >20 mm/h;(5)hs-CRP >15 mg/L;(6)健康评定问卷(HAQ)评分 >5 分。排除标准:(1)合并严重心血管、肝脏、肾脏疾病者;(2)合并严重血液系统、内分泌系统疾病者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)存在严重精神神经疾病者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)对本研究所用药物过敏者。其中 DAS28 评分 ≥ 6 分的患者 50 例作为高活动度组,3.3 分 $<$ DAS28 评分 <6 分的患者 50 例作为低活动度组。按照随机数字表法将高活动度组患者分为叶酸 10 mg 组和叶酸 5 mg 组各 25 例,将低活动度组患者分为叶酸 5 mg 组和无叶酸组各 25 例。高活动度叶酸 10 mg 组男 6 例,女 19 例,平均年龄(29.3 $\pm$ 9.7)岁,平均病程为(18.6 $\pm$ 3.2)月;叶酸 5 mg 组男 7 例,女 18 例,平均年龄(32.5 $\pm$ 11.5)岁,平均病程为(18.9 $\pm$ 3.7)月,两组患者性别、年龄、病程比较无统计学差异($P>0.05$)。低活动度叶酸 5 mg 组男 8

例,女 17 例,平均年龄(31.5 $\pm$ 5.7)岁,平均病程为(19.0 $\pm$ 4.3)月;无叶酸组男 6 例,女 19 例,平均年龄(29.8 $\pm$ 6.7)岁,平均病程为(18.8 $\pm$ 4.5)月,两组患者性别、年龄和病程比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

50 例高疾病活动度患者治疗方案为 MTX 15 mg 每周 1 次加用双氯芬酸钠 50 mg 每天 2 次口服,其中叶酸 10 mg 组使用叶酸 10 mg 每周 1 次口服,另外叶酸 5 mg 组使用叶酸 5 mg 每周 1 次口服。50 例低疾病活动度患者治疗方案为 MTX 10 mg 每周 1 次加用双氯芬酸钠 50 mg 每天 2 次口服,叶酸 5 mg 组使用叶酸 5 mg 每周 1 次口服,另外一组不使用叶酸。上述 4 组患者均坚持治疗 6 个月,期间不可进行药物的剂量调整。

1.3 观察指标

主要观察的指标为 DAS28 评分^[12]、VAS 评分^[13]、HAQ 评分^[14]、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、ESR(重庆市第九人民医院检测)、MTX 浓度(四川大学华西医院风湿免疫科实验室检测),分别在治疗前后 6 个月进行评估或检测。同时进行安全性评估,主要包括胃肠道不良反应、肝功能异常、白细胞下降等。

1.4 疗效评价

本研究将 DAS28 评分、VAS 评分、HAQ 评分、hs-CRP、ESR 指标全部改善超过 50%,定义为显效;其中 5 项有 3 项改善定义为有效;患者病情无改善甚至加重定义为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率^[15]。

1.5 统计学方法

使用 SPSS24.0 软件进行统计分析。计量资料(DAS28 评分、VAS 评分、HAQ 评分、ESR、hs-CRP、MTX 浓度等)以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。性别比例等计数资料以率表示并采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 高疾病活动患者两组治疗前后主要指标比较

两组治疗前各项指标对比无明显差异($P>0.05$)。叶酸 5 mg 组治疗后除 HAQ 评分外各项指标较治疗前均有明显改善,叶酸 10 mg 组治疗后 DAS28 评分、VAS 评分、hs-CRP、MTX 浓度较治疗前有所改善($P<0.05$)。叶酸 10 mg 组治疗后主要观察指标(DAS28 评分、VAS 评分、ESR、hs-CRP)较叶酸 5 mg 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但 HAQ 评分和 MTX 浓度比较无明显差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 RA 高疾病活动两组患者临床疗效比较

治疗后,叶酸 5 mg 组的总有效率较叶酸 10 mg 组患者更高($P<0.05$)见表 2。

2.3 RA 低疾病活动患者两组治疗前后主要观察指标比较

两组治疗前各项指标对比无明显差异($P>0.05$)。叶酸 5 mg 组与无叶酸组治疗后各项指标较治疗前均有明显改善($P<0.05$)。两组患者治疗后 hs-CRP、ESR、MTX 浓度比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 RA 低疾病活动两组患者临床疗效比较

治疗结束后,无叶酸组与叶酸 5 mg 组的总有效率比较无显著差异($P>0.05$),见表 4。

表 1 RA 高疾病活动度 2 组治疗前后主要观察指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of main observation indexes before and after treatment between the two groups with high disease activity of RA ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	DAS28 score (score)	VAS score (score)	HAQ score (score)	ESR (mm/h)	hs-CRP (mg/L)	MTX ($\mu\text{mol/L}$)
5 mg folic acid group(n=25)	Before treatment	7.9 $\pm$ 1.8	6.0 $\pm$ 1.4	8.0 $\pm$ 1.0	55.0 $\pm$ 7.0	24.0 $\pm$ 2.5	0.07 $\pm$ 0.05
	After treatment	2.1 $\pm$ 1.2*	1.6 $\pm$ 1.7*	7.9 $\pm$ 2.0	18.0 $\pm$ 4.0*	6.0 $\pm$ 1.3*	0.89 $\pm$ 0.10*
10 mg folic acid group(n=25)	Before treatment	7.7 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 1.1	7.9 $\pm$ 1.4	56.0 $\pm$ 4.0	22.0 $\pm$ 2.8	0.06 $\pm$ 0.02
	After treatment	4.9 $\pm$ 1.6* [#]	3.2 $\pm$ 1.3* [#]	7.8 $\pm$ 1.5	55.0 $\pm$ 3.0 [#]	12.0 $\pm$ 1.1* [#]	0.88 $\pm$ 0.10*

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$; compared with 5mg folic acid group, [#] $P<0.05$.

表 2 RA 高疾病活动度两组治疗总有效率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of the total effective rate of treatment between the two groups with high disease activity of RA [n(%)]

Groups	n	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
5 mg folic acid group	25	8(32.00)	10(40.00)	7(28.00)	18(72.00)
10 mg folic acid group	25	4(16.00)	9(36.00)	12(48.00)	13(52.00)
χ^2					5.174
P					0.026

表 3 RA 低疾病活动度两组治疗前后主要观察指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of main observation indexes of RA low disease activity before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	DAS28 score (score)	VAS score (score)	HAQ score (score)	ESR (mm/h)	hs-CRP (mg/L)	MTX ($\mu\text{mol/L}$)
Without folic acid group(n=25)	Before treatment	3.9 $\pm$ 0.5	5.3 $\pm$ 1.1	6.1 $\pm$ 1.0	38.0 $\pm$ 5.0	20.0 $\pm$ 1.5	0.05 $\pm$ 0.02
	After treatment	1.4 $\pm$ 0.8*	1.7 $\pm$ 0.5*	1.2 $\pm$ 1.0*	10.0 $\pm$ 2.0*	5.0 $\pm$ 1.2*	0.44 $\pm$ 0.03*
5 mg folic acid group(n=25)	Before treatment	4.1 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 1.3	6.2 $\pm$ 0.9	40.0 $\pm$ 3.0	21.0 $\pm$ 1.7	0.05 $\pm$ 0.03
	After treatment	1.4 $\pm$ 0.5*	1.6 $\pm$ 1.4*	1.3 $\pm$ 0.6*	25.0 $\pm$ 3.0* [#]	1.8 $\pm$ 1.4* [#]	0.23 $\pm$ 0.08* [#]

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$; compared with without folic acid group, [#] $P<0.05$.

表 4 RA 低疾病活动度两组治疗总有效率比较 [例(%)]

Table 4 Comparison of total effective rate between two groups of RA with low disease activity [n(%)]

Groups	n	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
5 mg folic acid group	25	9(36.00)	9(36.00)	7(28.00)	18(72.00)
Without folic acid group	25	9(36.00)	10(40.00)	6(24.00)	19(76.00)
χ^2					0.104
P					0.747

2.5 RA 高活动患者两组治疗后不良反应比较

叶酸 5mg 组出现胃肠道不良反应 4 例,轻度肝功能异常 1 例,白细胞下降 1 例,不良反应总发生率为 24.00%(6/25)。叶酸 10 mg 组出现胃肠道不良反应 3 例,轻度肝功能异常 2 例,不良反应总发生率为 20.00%(5/25)。两组不良反应发生率不存在统计学差异($\chi^2=0.117$, $P=0.733$)。

2.6 RA 低活动患者两组治疗后不良反应比较

叶酸 5mg 组出现胃肠道不良反应 3 例,轻度肝功能异常 1 例,白细胞下降 1 例,不良反应总发生率为 20.00%(5/25)。无叶酸组出现胃肠道不良反应 4 例,轻度肝功能异常 1 例,不良反应总发生率为 20.00%(5/25)。两组间不良反应发生率不存在统

计学差异($\chi^2=0.001$, $P=1.000$)。

3 讨论

RA 的基本病理改变为滑膜炎,主要受累的部位有手、足、腕、踝及颞颌关节等,后期致残率高,是严重影响患者生活质量的自身免疫性疾病^[16,17]。目前认为滑膜组织和滑膜液中存在多种免疫细胞(如 T 细胞、树突细胞、肥大细胞等)及细胞因子(IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 等),这些免疫细胞和细胞因子与 RA 的发生发展密切相关^[18]。近年来 RA 发病机制的研究有较多突破,特别是在调节 TNF- α 引起的细胞凋亡失控、延长相关细胞寿命、干预相关炎症因子病理性增多过程方面取得了重大进展^[19]。TNF- α 抑制剂类的生物制剂不断涌现,使大量难治性 RA

患者获得了比较好的治疗效果^[20,21]。相关理论也推动了临床调整以 MTX 为主传统方案药物剂量组合,相关研究显示其可达到与生物制剂类似的效果^[22],同时长期以来关于 MTX 的治疗剂量以及防止副作用措施的争论一直存在,本研究以此为切入点进行讨论。

MTX 作为目前最常使用治疗 RA 的慢作用药物,其抗炎以及保护关节的机制尚不十分明确,目前考虑其可能与多靶点和多途径相互作用有关^[23]。实践证明 MTX 剂量越大,治疗疗效越好,但相关药物副作用也越大^[24]。国内多项研究均提示叶酸可以有效地减轻 MTX 所致的消化道症状、肝损害、口腔溃疡、脱发等不良反应^[25,26],临床上大部分治疗方案使用 MTX 时均会加用叶酸,但加大叶酸剂量抑制 MTX 副作用的同时是否会导致 RA 治疗疗效减弱尚不清楚。鉴于此,本研究通过考察在不同 RA 疾病活动度情况下加用不同 MTX 剂量以及叶酸剂量的疗效,以期明确以上问题。

本研究显示高疾病活动度患者中,服用低剂量(5 mg 每周 1 次)的叶酸患者相关评分、ESR、hs-CRP 较服用高剂量(10 mg 每周 1 次)的患者改善明显,两组间临床有效率有明显差异,但两组 MTX 浓度、HAQ 评分前后变化差异不大,这可能是因为高疾病活动度患者使用较大剂量 MTX(15 mg)时,常规剂量(10 mg 每周 1 次,5 mg 每周 1 次)的叶酸并不能有效影响 MTX 浓度。HAQ 评分改善情况不大,可能与高疾病活动的患者相关肢体功能已出现部分较严重的病变,功能改善程度总体有限有关。

低疾病活动度患者中,叶酸 5 mg 组与无叶酸组各项观察指标均较治疗前明显改善,治疗后无叶酸组与叶酸 5 mg 组的 ESR、hs-CRP 和 MTX 浓度比较有统计学差异,但是两组之间治疗总有效率无明显差异。这说明当 RA 处于低疾病活动度时,使用较低剂量的 MTX(10 mg 每周 1 次)加用少量叶酸(5 mg 每周 1 次)可以影响 MTX 的浓度变化情况,且 ESR、hs-CRP 下降更明显,但 HAQ 评分、VAS 评分、DAS28 评分改善、总有效率变化不明显,提示在低剂量 MTX(10 mg 每周 1 次)情况下加用小剂量叶酸(5 mg 每周 1 次)对治疗效果影响不大,同时经检测炎症指标在治疗前后明显变化也说明在低疾病活动度下,使用较低剂量的 MTX 可有效改善病情。

就药物安全性而言,RA 高疾病活动度患者与低疾病活动度患者联合不同剂量叶酸治疗 RA 后不良反应发生率未见显著的差异。不良反应发生率均维持在 20%左右,主要集中在胃肠道不良反应上,与其他相关报告相似^[27],同时也提示通过增大叶酸剂量的方式并不能有效地降低 MTX 的不良反应。

综上所述,在 RA 高疾病活动度情况下,使用较大剂量 MTX(15 mg 每周 1 次)治疗时,叶酸的使用剂量只要达到 5 mg 每周 1 次就能在不增加药物副作用的基础上达到更好的疗效。同时,常规叶酸剂量(10 mg 每周 1 次,5 mg 每周 1 次)均不影响较大剂量 MTX(15 mg 每周 1 次)治疗时 MTX 浓度,叶酸可能通过其他方式影响其疗效。RA 低疾病活动度时,使用 MTX(10 mg 每周 1 次)治疗,未使用叶酸与使用低剂量叶酸疗效无明显差异,但是叶酸剂量可以影响 MTX 药物浓度变化情况,但不影响其疗效。不同剂量的 MTX 组均不明显增加药物的不良反应。

参考文献(References)

- [1] Secco A, Alfie V, Espinola N, et al. Epidemiology, resource use and costs of rheumatoid arthritis in Argentina [J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2020, 37(3): 532-540
- [2] Li X, Lei Y, Gao Z, et al. Effect of IL-34 on T helper 17 cell proliferation and IL-17 secretion by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22239
- [3] Stamatis P, Bogdanos DP, Sakkas LI. Upadacitinib tartrate in rheumatoid arthritis[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2020, 56(11): 723-732
- [4] Mori A, Saito T, Takahashi M, et al. Presence of anti-nuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243729
- [5] Volova LT, Pugachev EI, Rossinskaya VV, et al. Rheumatoid Arthritis: Applicability of Ready-to-Use Human Cartilaginous Cells for Screening of Compounds with TNF-Alpha Inhibitory Activity [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1563
- [6] Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: data from the biological register RABBIT[J]. *RMD Open*, 2020, 6(3): e001290
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581
- [8] Gosselt HR, Muller IB, Jansen G, et al. Identification of Metabolic Biomarkers in Relation to Methotrexate Response in Early Rheumatoid Arthritis[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(4): E271
- [9] Teitsma XM, Devenport J, Jacobs JW, et al. Comprehensive exploratory autoantibody profiling in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate or tocilizumab[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0241189
- [10] García DS, Saturansky EI, Poncino D, et al. "Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?" [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(5): 765-769
- [11] Duan W, Li H. Combination of NF-κB targeted siRNA and methotrexate in a hybrid nanocarrier towards the effective treatment in rheumatoid arthritis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16(1): 58
- [12] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44
- [13] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2014, 134(3): 323
- [14] Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ)[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S14-18
- [15] 刘昌莲, 贺冬冬, 李晓明, 等. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎疗效及对患者免疫炎症因子水平和骨代谢指标的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(5): 603-607
- [16] Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al. A Pilot Randomized Controlled Double-Blind Trial of High- Versus Low-Dose Weekly Folic Acid in People With Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate[J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(7): 284-287

- [17] Chaabane S, Messedi M, Akrou R, et al. Association of hyperhomocysteinemia with genetic variants in key enzymes of homocysteine metabolism and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(8): 703-710
- [18] 陈学琴, 刘永梅, 马喜喜, 等. 类风湿关节炎与痛风关节炎患者身心健康、炎症状态及免疫功能的比较[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 2585-2588, 2550
- [19] Dalén J, Luttröpp K, Svedbom A, et al. Healthcare-Related Costs Associated with Switching Subcutaneous Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor in the Treatment of Inflammatory Arthritis: a Retrospective Study[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(9): 3746-3760
- [20] Farid E, Mumtaz M, Hajji F, et al. T Regulatory Cells in Rheumatoid Arthritis with Reference to Anti-Citrullinated Peptide Antibody and TNF-alpha Inhibitor Therapy[J]. *Egypt J Immunol*, 2020, 27(1): 55-63
- [21] Mohanty S, Sahoo AK, Konkimalla VB, et al. Naringin in Combination with Isothiocyanates as Liposomal Formulations Potentiates the Anti-inflammatory Activity in Different Acute and Chronic Animal Models of Rheumatoid Arthritis [J]. *ACS Omega*, 2020, 5 (43): 28319-28332
- [22] Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1102-1107
- [23] González-Mercado MG, Rivas F, Gallegos-Arreola MP, et al. MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Disease Activity in Mexicans with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexate [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21 (11): 698-704
- [24] Shao W, Yuan Y, Li Y. Association Between MTHFR C677T Polymorphism and Methotrexate Treatment Outcome in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(5): 275-285
- [25] 任晓蕾, 詹轶秋, 张春燕, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(14): 1351-1353
- [26] 李晓英, 杨丹丹, 黄俊俏, 等. 不同剂量甲氨蝶呤联合叶酸治疗类风湿关节炎的疗效与安全性评估 [J]. *海南医学*, 2017, 28(20): 3291-3293
- [27] Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10188): 2303-2311

(上接第 4126 页)

- [27] Gaudino M, Bakaeen F G, Benedetto U, et al. Arterial Grafts for Coronary Bypass: A Critical Review After the Publication of ART and RADIAL[J]. *Circulation*, 2019, 140(15): 1273-1284
- [28] Georgakis M K, Gill D, Rannikmäe K, et al. Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke [J]. *Circulation*, 2019, 139(2): 256-268
- [29] Herkenrath S, Frayling T M, Stoneman C E. Mendelian randomisation in type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 50(9): 111-120
- [30] Hess C N, Norgren L, Ansel G M, et al. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative [J]. *Circulation*, 2017, 135(25): 2534-2555
- [31] Jeudy J, White C S, Kligerman S J, et al. Spectrum of Coronary Artery Aneurysms: From the Radiologic Pathology Archives [J]. *Radiographics*, 2018, 38(1): 11-36
- [32] Kemps H M C, Brouwers R W M, Cramer M J, et al. Recommendations on how to provide cardiac rehabilitation services during the COVID-19 pandemic[J]. *Neth Heart J*, 2020, 28(7-8): 387-390