

雷公藤多苷片联用甲氨蝶呤和/或来氟米特对类风湿关节炎自身抗体影响的Meta分析

杨超, 胡智星, 明瑞蕊, 徐腾腾, 方罗昌婷, 王潇潇, 李泰贤, 陈凛*, 刘春芳*
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:评价雷公藤多苷片(TWPT)联用常用传统抗风湿病情药(csDMARDs)包括甲氨蝶呤(MTX)和/或来氟米特(LEF)对类风湿关节炎(RA)患者自身抗体及其相关指标的影响。方法:检索PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、VIP数据库、万方数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)等数据库中关于TWPT与MTX和/或LEF联用治疗RA患者截止到2021年12月1日的随机对照试验(RCT)。主要结局指标包括类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA),次要结局指标包括免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)和药物不良反应事件(ADE)。结果:共纳入31项RCT,2643名成年患者,其中TWPT联用MTX共20项,TWPT联用LEF共10项,TWPT同时联用MTX和LEF仅1项,随访时间从2周到13个月不等;与csDMARDs单用相比,联用TWPT显著改善了RA患者血清RF[SMD=-2.45, 95% CI(-2.97, -1.93)], $P < 0.000\ 01$, anti-CCP[SMD=-1.41, 95% CI(-2.35, -0.48), $P=0.003$], IgM[SMD=-1.90, 95% CI(-3.03, -0.76), $P=0.001$]和IgA[SMD=-1.18, 95% CI(-2.23, -0.12), $P=0.03$]水平;对IgG[SMD=-1.02, 95% CI(-2.04, 0.01), $P=0.05$]水平和ADE[RR=0.87, 95% CI(0.66, 1.15), $P=0.32$]无显著影响。结论:基于现有证据,临床TWPT联用csDMARDs比csDMARDs单用能更显著改善RA患者自身抗体水平,且不增加不良反应事件发生率。但由于所纳入RCT在质量及数量上存在一定局限性,相关结论仅作为RA临床诊疗的参考,仍然需更多高质量的研究进一步证实其疗效。

[关键词] 雷公藤多苷片; 类风湿关节炎; 自身抗体; Meta分析

[中图分类号] R2-0;R33;R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0039-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222190

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220927.1959.003.html>

[网络出版日期] 2022-09-28 17:57:41

Meta-analysis of Effect of *Tripterygium wilfordii* Polyglycoside Tablets Combined with Methotrexate and/or Leflunomide on Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis

YANG Chao, HU Zhixing, MING Ruirui, XU Tengting, FANG Luochangting, WANG Xiaoxiao,
LI Taixian, CHEN Lin*, LIU Chunfang*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences,
Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets (TWPT) combined with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) including methotrexate (MTX) and/or leflunomide (LEF) on autoantibodies in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Method:** PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wanfang Data, and China Biomedical Literature Service System (SinoMed) were searched for randomized controlled trials (RCTs) of TWPT combined with MTX and/or LEF in the treatment of RA patients

[收稿日期] 2022-04-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81974529,81974526)

[第一作者] 杨超,在读博士,从事抗炎中药药理研究,E-mail:yangchaomedicine@163.com

[通信作者] *刘春芳,研究员,从事抗炎中药药理研究,E-mail:chunfang666@126.com;

*陈凛,从事药物评价研究,E-mail:huzi91717@163.com

from database inception to December 1, 2021. Primary outcome indicators included rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibody (ACPA), and secondary outcome indicators included immunoglobulin (IgA, IgG, and IgM) and adverse drug events (ADE). **Result:** Thirty-one RCTs, involving 2 643 adult patients, were included, including 20 RCTs of TWPT combined with MTX, 10 of TWPT combined with LEF, and one of TWPT combined with MTX and TWPT. The follow-up time ranged from two weeks to 13 months. Compared with csDMARDs alone, TWPT combined with other drugs significantly improved serum RF of RA patients [SMD=-2.45, 95% CI [-2.97, -1.93], $P<0.000\ 01$], anti-CCP [SMD=-1.41, 95% CI (-2.35, -0.48), $P=0.003$], IgM [SMD=-1.90, 95% CI (-3.03, -0.76), $P=0.001$], and IgA [SMD=-1.18, 95% CI (-2.23, -0.12), $P=0.03$]. There were no significant effects on IgG [SMD=-1.02, 95% CI (-2.04, 0.01), $P=0.05$] and ADE [RR=0.87, 95% CI (0.66, 1.15), $P=0.32$]. **Conclusion:** The results of this study show that compared with csDMARDs alone, TWPT combined with csDMARDs can effectively improve the levels of autoantibodies in RA patients without increasing the incidence of ADE. However, due to the limited quality and quantity of the included RCTs, the relevant conclusions are only used as a reference for the clinical diagnosis and treatment of RA, and more high-quality studies are still needed to further confirm their efficacy.

[Keywords] *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets; rheumatoid arthritis; autoantibodies; Meta-analysis

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性炎症和关节组织破坏为特征的全身性、自身免疫性疾病^[1]。在2010年,类风湿因子(RF)和抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)作为RA诊断标志物均被欧洲抗风湿病联盟年会(EULAR)和美国风湿病学会(ACR)纳入为主要分类标准指标^[2-3]。流行病学研究显示,RF和ACPA的产生可能比RA的临床症状产生早10年以上^[4],其联合高表达与更高的疾病活动度相关^[5]。在RA临床疗效评价中,血清自身抗体RF和ACPA常用检测指标抗环状胍氨酸多肽抗体(anti-CCP)也是主要指标之一^[6-8]。目前临床尚缺乏对自身抗体阳性RA患者的用药指导,现有的药物中,虽然阿巴西普等生物制剂对自身抗体阳性RA患者显示出一定程度的疗效^[9-10],但由于其价格昂贵而导致使用受限。

中医药治疗RA历史悠久,先前的研究已经证实中医药在改善RA自身抗体水平的潜在药用价值^[11]。雷公藤多苷片(TWPT)是从雷公藤中提取的脂溶性活性成分的混合物,被世界卫生组织(WHO)认定为治疗RA的“中国首创植物新药制剂”^[12-13],被证实具有抗炎和免疫抑制作用,治疗多种自身免疫和炎症性疾病疗效显著^[14-15]。在过去几十年中,TWPT联合传统抗风湿病情改善药(csDMARDs)是临床治疗RA的主要用药方式,其中与甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特(LEF)联用报道最多^[16]。Meta分析是用于比较和综合针对同一科学问题研究结果的统计学方法,既往TWPT与csDMARDs联用治疗

RA的Meta分析主要关注视觉模拟评分、疼痛、肿胀和炎症等方面^[17-19],对改善RA患者体液免疫指标中自身抗体及其相关指标的研究尚未见报道。因此,本研究从RF、anti-CCP、免疫球蛋白(Ig)A、IgG和IgM和药物不良反应事件(ADE)等方面,对TWPT联用MTX和/或LEF治疗RA的RCTs进行Meta分析,以期对自身抗体阳性RA临床用药提供可靠的循证依据。

1 资料和方法

本研究根据Cochrane系统评价手册进行,并已在国际前瞻性系统评价登记册PROSPERO上注册(编号CRD42021251652),本研究严格按照PRISMA声明进行。

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①纳入患者符合1987年ACR标准或2010年ACR/EULAR修订的标准诊断^[2-3];②TWPT治疗RA的随机对照试验(RCT),无论是否盲法,均可纳入本研究;③试验组接受TWPT联合MTX或/和LEF治疗,对照组为相应的csDMARDs治疗;④主要结局指标包括RF、ACPA(ACPA常用检测指标为anti-CCP抗体,特异性为85%~99%);⑤次要结局指标包括IgA、IgG、IgM和ADE;⑥研究语言仅限于中文或英文。

1.1.2 排除标准 ①干预措施为自制雷公藤制剂(包括酊剂、酒、糖浆等)或含雷公藤原料药的中草药复方;②参加患者还患有其他严重疾病的研究;③仅作为摘要发表的评论和试验;④重复发表或相

同的研究;⑤试验设计不合理,统计学方法不恰当;⑥对照组与试验组csDMARDs干预药物不一致。

1.2 检索策略 计算机检索8个数据库,包括PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、VIP数据库、万方数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed),检索截止时间为2021年12月30日。对于英文数据库,搜索词为“Tripterygium”“*Tripteryum wilfordii* Hook. f.”“Tripterygium glycosides tablets”“TWPT”“rheumatoid arthritis”“RA”。对于中文数据库,检索词为“雷公藤”“雷公藤多苷片”“类风湿关节炎”“痹”。中英文数据库均采用主题词和自由词结合的方式进行检索,并追踪已检出文献的参考文献,以降低漏检率。

1.3 研究选择和数据提取 由两名研究者按照排纳标准独立进行文献筛选与资料提取,若出现分歧,可互相讨论或由第三方介入以解决分歧。从文献中提取的信息包括:文献特征(出版物、文献名称、年份、作者)、研究类型、研究对象(年龄、性别、样本量、诊断标准)、干预措施(研究组和对照组,药物,剂量,周期)、自身抗体指标(RF, anti-CCP),免疫球蛋白(IgA、IgG和IgM)和ADE。根据Cochrane手册指导原则,如果没有结局指标没有直接报告标准差(SD),将根据置信区间或 P 值估计SD值^[20]。必要时,根据样本量、中位数、四分位数^[21]估计样本均值和SD。当仅有统计图没有报告结局指标数据时,联系作者获取缺失的数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估 根据Cochrane干预措施评价手册中开发的工具来独立评估纳入研究的偏倚风险。评估了以下偏倚风险:随机序列生成、分配隐藏、参与者和实施者的盲法、结果评估的盲法、不完整的结果数据、选择性报告和其他偏倚来源。同时,对每项RCT研究偏倚风险的各个方面进行了“低风险”“高风险”或“风险不明”的判断。

1.5 亚组分析和敏感性分析 如果纳入的研究数量较多且结果存在明显异质性,将根据以下条件进行亚组分析:①试验组联合用药情况;②试验组TWPT的用药剂量。同时进行了敏感性分析以探索异质性和效应大小的差异。在依次排除不同的研究并对剩余研究重新进行Meta分析后,再次评估得到的结果是否与排除之前有显著差异,从而判断Meta分析的结果是否稳健。

1.6 统计学分析 纳入研究的RCT采用Cochrane Collaboration推荐的RevMan 5.4软件进行数据分

析。对于计数资料,如果在试验中以相同的方式评估结果,则使用加权平均差(MD),如果采用不同的方法或不同的单位评估相同的结果,则使用标准平均差(SMD)。对于计量资料,使用风险比(RR)和95%置信区间(CI)对二元结果进行数据汇总。通过检查卡方检验和 I^2 统计量来检验统计异质性,若 $I^2>50\%$ 且 P 值 ≤ 0.05 ,表明存在统计异质性的可能性并采用随机效应模型,反之则采用固定效应模型。如果超过10项研究测试了相同的结果,则使用Egger检验来评估发表偏倚。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索到1 599项研究,其中中文有1 427项,英文172项。剔除重复研究的736项,剔除综述、会议、个案481项,阅读标题、摘要和全文后根据纳入和排除标准,最终纳入31项研究^[22-51]。

2.2 纳入文献基本特征 在这些研究中,20项研究涉及联合使用TWPT和MTX治疗RA,对照组单独使用MTX治疗^[22-41];10项研究涉及联合使用TWPT和LEF治疗RA,对照组单独使用LEF治疗^[42-51];1项研究涉及TWPT同时联合使用MTX和LEF治疗RA,对照组同时使用MTX和LEF治疗^[52]。该研究共纳入2 787名患者,单项研究的最小样本量为42^[33],最大样本量为180^[46]。给予TWPT日累积剂量分别为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $30 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $40 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $60 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $3\sim 4.5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程为2周至13个月。结局指标方面,所有研究均报告了RF为结局指标,5项研究报告了anti-CCP(ACPA)^[23,41-42,49,52],6项研究报告了IgG和IgM^[22-23,26,38,50,52],5项研究报告了IgA^[22-23,26,50,52]。见表1。

2.3 偏倚风险评估 在纳入的31项研究中,13项研究通过随机数表法或计算机随机序列生成法生成随机序列^[22-25,27,32-33,35,40,43,48-49,52],而其余研究没有具体说明。一项研究描述了分配隐藏^[22],一项研究采用双盲^[39],两项研究报告了脱落病例及其原因^[22,33]。所有研究均未提及结果评估的盲法。所有研究均附有完整的结果报告,但选择性报告和其他偏倚在所有研究中均不明确。纳入研究的偏倚风险评估评价见图1。

2.4 主要结局指标

2.4.1 RF 31项研究包括2 643名患者报告了血清RF水平。异质性检验显示各研究间存在异质性($I^2=96\%$, $P<0.000 01$),因此采用随机效应模型。与

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	样本量(n)		干预措施		TWPT剂量	疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组			
陆婷 2021 ^[22]	51	52	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	6个月	①③④⑤⑥
朱琳 2020 ^[23]	55	58	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	6个月	①②③④⑤
李媛 2020 ^[24]	42	42	TWPT+MTX	MTX	30 mg·d ⁻¹	1个月	①
雷尚文 2020 ^[25]	42	43	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	12周	①
邓媛 2020 ^[26]	54	54	TWPT+MTX	MTX	30 mg·d ⁻¹	8周	①③④⑤⑥
张开凯 2020 ^[27]	42	42	TWPT+MTX	MTX	40 mg·d ⁻¹	3个月	①⑥
刘海燕 2019 ^[28]	35	35	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	6个月	①⑥
刘君勇 2019 ^[29]	40	40	TWPT+MTX	MTX	3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6个月	①
张卫华 2019 ^[30]	30	30	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	12周	①
于得泓 2019 ^[31]	59	59	TWPT+MTX	MTX	3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6个月	①
刘翠莲 2019 ^[32]	44	44	TWPT+MTX	MTX	3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6个月	①⑥
陈锦然 2019 ^[33]	21	21	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	3个月	①⑥
和雅 2019 ^[34]	44	44	TWPT+MTX	MTX	30 mg·d ⁻¹	2个月	①⑥
庄铭城 2018 ^[35]	49	49	TWPT+MTX	MTX	3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6个月	①
袁毅 2018 ^[36]	49	49	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	12周	①
周红 2017 ^[37]	56	56	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	13个月	①
何小宇 2017 ^[38]	30	30	TWPT+MTX	MTX	100 μg·d ⁻¹	8周	①③④
陈芍 2017 ^[39]	30	30	TWPT+MTX	MTX	3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6个月	①⑥
毕丹燕 2016 ^[40]	40	40	TWPT+MTX	MTX	60 mg·d ⁻¹	12周	①⑥
林伟耿 2016 ^[41]	50	50	TWPT+MTX	MTX	30 mg·d ⁻¹	6个月	①②⑥
王宇 2020 ^[42]	38	38	TWPT+LEF	LEF	30 mg·d ⁻¹	6个月	①②
李慧 2020 ^[43]	39	39	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	6个月	①
蒋颖钰 2019 ^[44]	25	25	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	16周	①
冯艳广 2018 ^[45]	54	54	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	1个月	①⑥
李霞 2018 ^[46]	90	90	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	6个月	①
李广科 2017 ^[47]	35	35	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	6个月	①
张小翠 2017 ^[48]	34	34	TWPT+LEF	LEF	30 mg·d ⁻¹	3个月	①⑥
赵明丽 2017 ^[49]	34	34	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	24周	①②⑥
闵静 2013 ^[50]	30	30	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	6个月	①③④⑤
张榕 2011 ^[51]	30	30	TWPT+LEF	LEF	60 mg·d ⁻¹	6个月	①
杜金万 2019 ^[52]	54	54	TWPT+MTX+LEF	MTX+LEF	60 mg·d ⁻¹	2周	①②③④⑤

注:①RF;②anti-CCP(ACPA);③IgA;④IgG;⑤IgM;⑥药物不良反应事件(ADE)

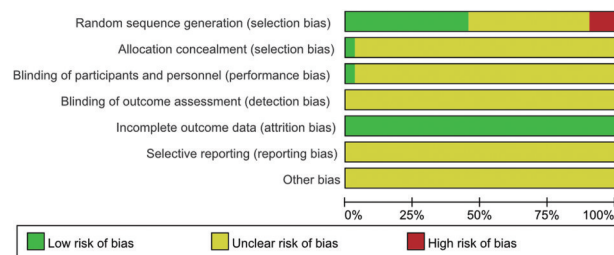


图1 纳入文献的偏倚风险评价

Fig. 1 Risk of bias of included studies

csDMARDs (MTX 或 LEF) 治疗比较, TWPT 联合 csDMARDs 对 RF 水平有显著改善 [SMD=-2.45, 95% CI(-2.97, -1.93), P<0.000 01]。见图 2。

2.4.2 anti-CCP 有 5 项研究, 包括 451 名患者报告了血清 anti-CCP 水平。异质性检验显示各研究间异质性较高, 差异具有统计学意义 ($I^2=95%$, $P<0.000 01$), 故采用随机效应模型。与 csDMARDs (MTX 或 LEF) 治疗比较, TWPT 联合 csDMARDs 对

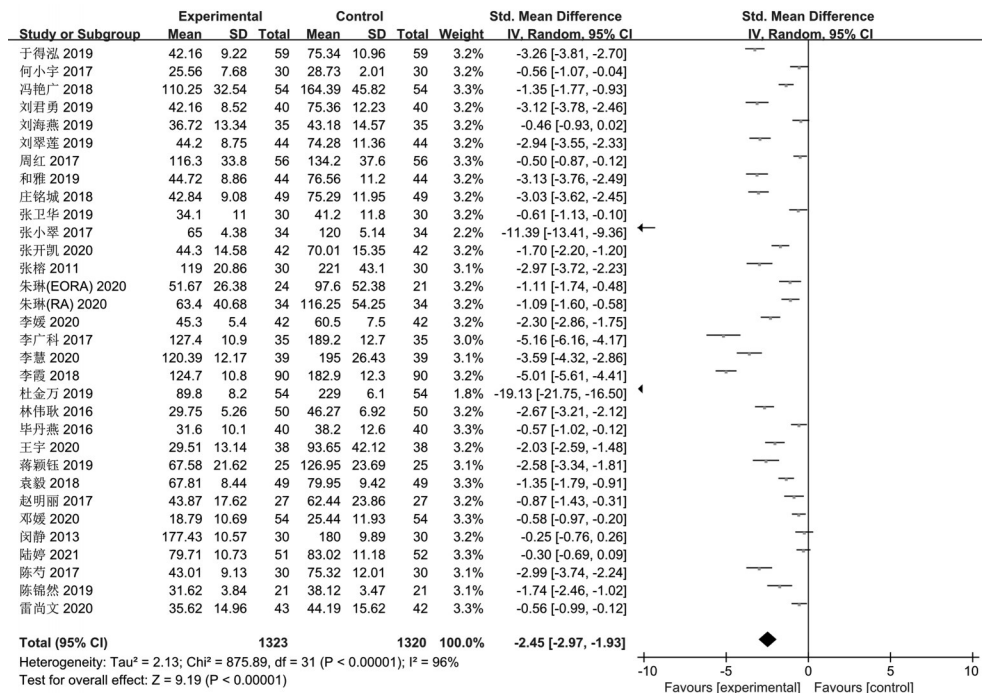


图2 以RF为结局指标的森林图

Fig. 2 Forest plot of RF

anti-CCP 水平的改善明显 [SMD = -1.41, 95% CI (-2.35, -0.48), P < 0.000 01]。见图3。

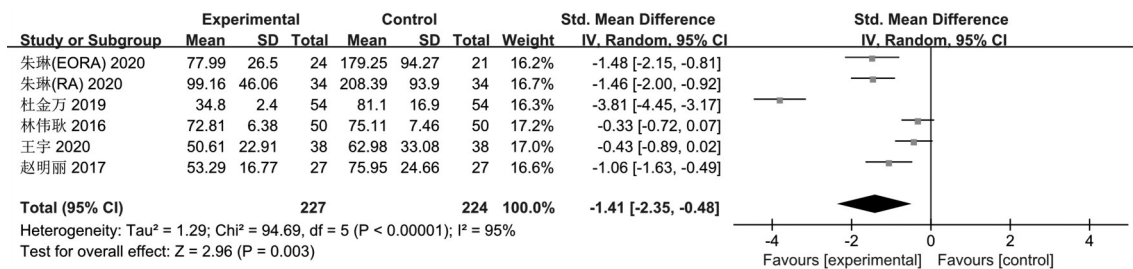


图3 以anti-CCP为结局指标的森林图

Fig. 3 Forest plot of anti-CCP

2.5 次要结局指标

2.5.1 IgG 有6项研究,包括552名患者报告了血清IgG水平。异质性检验显示各研究间异质性较高 (I²=97%, P<0.000 01),故采用随机效应模型。与

csDMARDs (MTX 或 LEF) 治疗相比, TWPT 联合 csDMARDs 对 IgG 水平的改善差异无统计学意义 [SMD = -1.02, 95% CI (-2.04, 0.01), P = 0.05]。见图4。

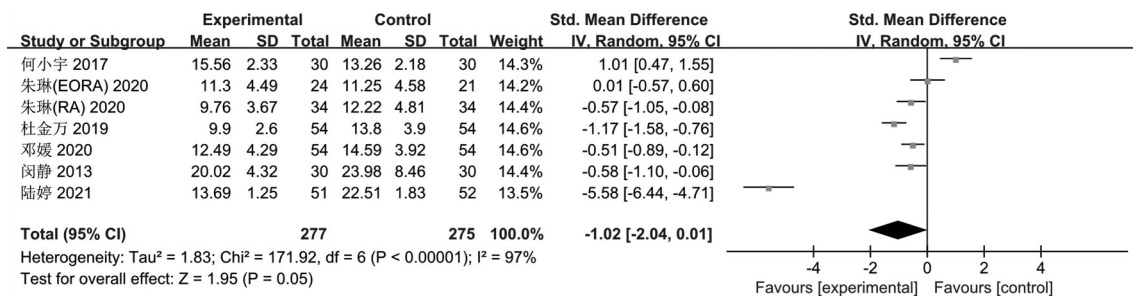


图4 以IgG为结局指标的森林图

Fig. 4 Forest plot of IgG

2.5.2 IgM 有6项研究,共552名患者报告了血清IgM水平。异质性检验显示各研究间异质性较高($I^2=97\%$, $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型。与

csDMARDs治疗相比, TWPT联合csDMARDs对IgG水平的改善有统计学意义[SMD=-1.90, 95% CI (-3.03, -0.76), $P=0.001$]。见图5。

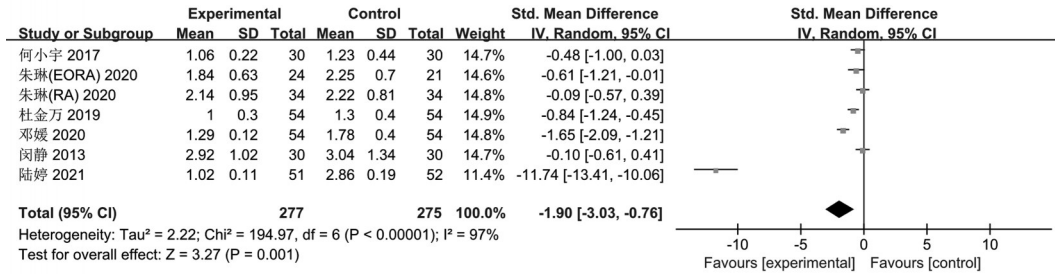


图5 以IgM为结局指标的森林图

Fig. 5 Forest plot of IgM

2.5.3 IgA 有5项研究,包括492名患者报告了血清IgA水平。异质性检验显示各研究间异质性较高($I^2=96\%$, $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型。与csDMARDs(MTX或LEF)治疗相比, TWPT联合csDMARDs显著改善IgA水平[SMD=-1.18, 95% CI(-2.23, -0.12), $P=0.03$]。见图6。

2.5.4 ADE 有13项研究,包括1 009名患者报告了ADE。异质性检验显示各研究间异质性较低($I^2=14\%$, $P=0.31$),故采用固定效应模型。与csDMARDs(MTX或LEF)治疗相比, TWPT联合csDMARDs在ADE发生上差异无统计学意义[RR=0.83, 95% CI(0.58, 1.19), $P=0.32$]。见图7。

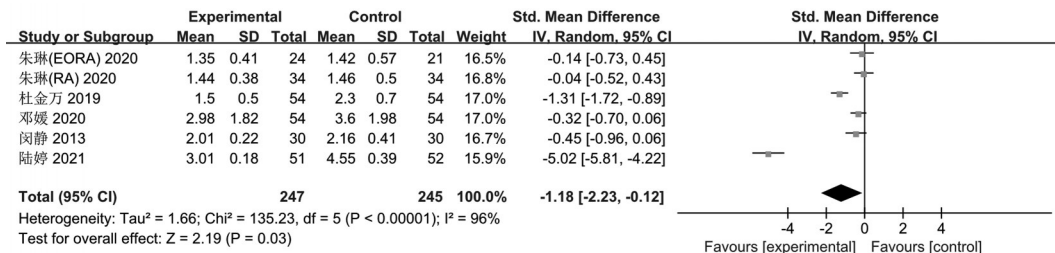


图6 以IgA为结局指标的森林图

Fig. 6 Forest plot of IgA

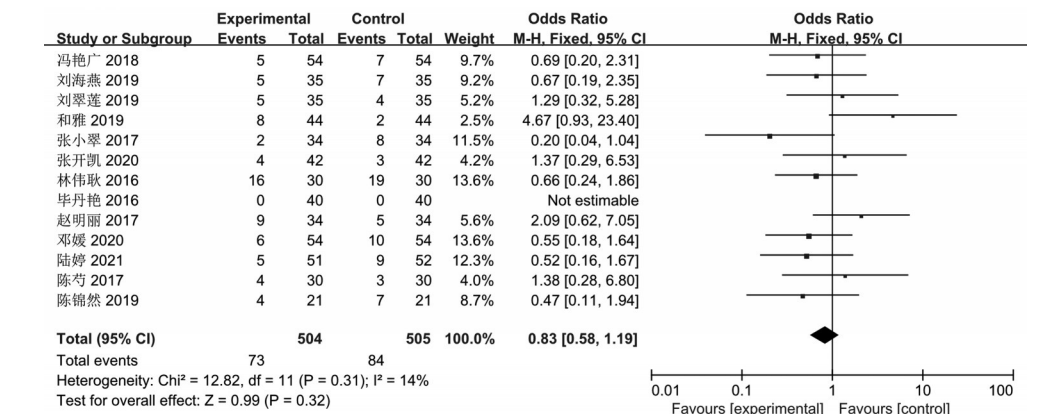


图7 以ADE为结局指标的森林图

Fig. 7 Forest plot of adverse events

2.6 亚组分析 为了评估实验组联合使用的药物和TWPT的用药剂量是否是异质性的来源,对主要结局指标RF和anti-CCP进行了亚组分析。关于RF,根据亚组分析结果进行分组后,异质性并未消除,说明不

同干预措施和TWPT不同用药剂量不是异质性的来源。关于anti-CCP,亚组分析后异质性在一定程度上可被消除,综合结果还表明,anti-CCP水平的下降幅度与干预措施和TWPT的剂量有关,同时联用MTX

和LEF及使用高剂量的TWPT(60 mg·d⁻¹)能获得更明显的改善效果。为了进一步指导临床用药,按计划对结局指标不良事件进行了亚组分析,汇总结果提

示,不同的干预措施和不同剂量的TWPT与对照组比较在安全性方面没有明显差异。表2总结了RF、anti-CCP和不良事件亚组分析的结果。

表2 RF、anti-CCP和ADE亚组分析结果

Table 2 Result of Meta-analysis of RF, anti-CCP and adverse events subgroup analysis

结局指标	分组条件	亚组	RCT数量	试验组人数	对照组人数	I ² (%)	SMD/RR(95% CI)	P
RF	干预措施	TWPT+MTX	20	867	864	94%	-1.63(-2.08,-1.17)	0.000 01
		TWPT+LEF	10	402	402	97%	-3.34(-4.54,-2.14)	0.000 01
		TWPT+MTX+LEF	1	54	54	NA	-19.13(-21.75,-16.50)	0.000 01
	TWPT剂量	30 mg·d ⁻¹	6	262	262	97%	-3.31(-4.65,-1.98)	0.000 01
		40 mg·d ⁻¹	1	42	42	NA	-1.70(-2.20,-1.10)	0.000 01
		60 mg·d ⁻¹	18	767	764	97%	-2.18(-2.87,-1.49)	0.000 01
		3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5	222	222	0%	-3.08(-3.36,-2.80)	0.000 01
		100 μg·d ⁻¹	1	30	30	NA	-0.56(-1.07,-0.04)	0.03
anti-CCP	干预措施	TWPT+MTX	2	108	105	84%	-1.06(-1.90,-0.23)	0.01
		TWPT+LEF	2	65	65	65%	-0.72(-1.33,-0.11)	0.02
		TWPT+MTX+LEF	1	54	54	NA	-3.81(-4.45,-3.17)	0.000 01
	TWPT剂量	30 mg·d ⁻¹	2	88	88	0%	-0.37(-0.67,-0.07)	0.01
		60 mg·d ⁻¹	3	139	136	94%	-1.95(-3.13,-0.76)	0.001
ADE	干预措施	TWPT+MTX	10	382	383	0%	0.89(0.66,1.21)	0.47
		TWPT+LEF	3	122	122	60%	0.80(0.43,1.47)	0.47
	TWPT剂量	30 mg·d ⁻¹	4	162	162	61%	0.82(0.56,1.20)	0.31
		40 mg·d ⁻¹	1	42	42	NA	1.33(0.32,5.60)	0.69
		60 mg·d ⁻¹	6	235	236	0%	0.80(0.51,1.27)	0.35
		3~4.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	2	65	65	0%	1.29(0.51,3.25)	0.59

2.7 敏感性分析 通过依次排除不同研究的敏感性分析,没有发现RF及anti-CCP这两项结果没有明显变化。然而,在对包括IgG、IgA和IgM在内的次要结局指标的敏感性分析中,发现在排除一项研究(陆婷2021)^[22]后,I²可以降低到91%、83%和81%,但不影响整体统计学结论。回顾原文,发现该项研究IgG、IgA和IgM的检测方法与其他研究不一致,提示异质性的来源可能是由不同研究的检测方法不同引起的。

2.8 发表偏倚分析 通过Egger检验对纳入的文献进行发表偏倚分析,在对于ADE的Meta分析中未检测到显著偏差,但在对于RF的Meta分析中确实检测到了潜在的偏差(P<0.01)。考虑到所有纳入的研究均以中文发表,这可能会在一定程度上造成发表偏倚。此外,发表偏倚还可能是由于纳入研究质量偏低,阴性结果难以发表或者小样本效应等因素造成的。

3 讨论

TWPT作为一种临床常用的中药免疫抑制剂,其在ACR20和ACR50等临床疗效指标方面优于许多一线药物,如MTX、LEF、米诺环素等^[53-54],在过去30年中TWPT已经成为国内RA治疗的首选中药制剂。TWPT治疗RA的机制包括抑制巨噬细胞、淋巴细胞、滑膜成纤维细胞和软骨细胞中促炎症因子、粘附分子和基质金属蛋白酶的表达等^[55-56],但对于自身抗体的作用及机制尚无研究报道。本次研究纳入了31项RCT评估了TWPT联合csDMARDs(MTX、LEF)改善RA患者血清自身抗体及其相关指标的作用。结果表明,与单独使用csDMARDs相比,联合TWPT治疗使RA患者的自身抗体(RF和anti-CCP)均得到显著改善,提示TWPT的有效成分或可靶向B细胞和T细胞亚群发挥免疫抑制作用。此外,亚组分析显示,对于血清anti-CCP水平,TWPT同时联合MTX、LEF用药或使用高剂量时能

表现出更好的降低作用。作为 ACPA 和 RF 的主要亚型,免疫球蛋白(IgG、IgM 和 IgA)可以在一定程度上反映机体的免疫功能,本次研究显示 TWPT 联合 csDMARDs 对免疫球蛋白有积极的改善效果。除此之外,在本次研究中联合 TWPT 没有增加 csDMARDs 的不良事件,且亚组分析显示不同的干预措施及不同剂量的 TWPT 与对照组相比在不良反应方面没有明显差异,这表明 TWPT 对 RA 患者总体上是安全的,且耐受性良好。但在近期的多项研究均提出雷公藤制剂不良反应可涉及多系统损害^[55-56],因此仍需关注 TWPT 的用药安全。

近年来,由于自身抗体的直接致病作用使其受到越来越多的关注,其中 ACPA 能介导滑膜成纤维细胞迁移和骨破坏^[57-58],RF-IgM 或 RF-IgA 的存在会改变 ACPA 的效应器功能,从而增强 Fc γ 受体介导的免疫反应并增加补体活化^[59],目前 RA 临床治疗的共识是靶向自身抗体治疗能更好改善症状。本研究是首次评价 TWPT 对于 RA 体液免疫中的自身抗体及其相关免疫球蛋白的影响,虽然结果表明 TWPT 联合 csDMARDs 能有效改善自身抗体水平,但因 TWPT 狭窄的治疗窗口和多器官毒性等局限性,阻碍了其临床应用。先前的多项 Meta 分析都报道了 TWPT 联合用药的 ADE,虽然绝大多数结论是 TWPT 联合 csDMARDs 不会增加 ADE 发生率,但仍较少研究结果报道了相反的结论^[60],这可能与之前的研究中包含的试验数量和样本量较少有关。与既往 TWPT 的系统评价相比,本研究纳入的文献更多、样本量更大,使研究结果更为可信。同时,为了降低异质性,本研究在分析过程中按照干预方式及用药剂量进行了亚组分析,增加了本研究的临床应用价值。

本研究仍有一些局限性。首先,上述研究都是在国内完成的,这可能限制了研究结果的普适性。其次,纳入文献的整体质量较低,方法学部分的设计有待改进。在大多数纳入的研究中,对随机化、分配隐蔽性和盲法的描述不充分或缺失,妨碍了对试验的内部有效性的充分评估。此外,大多数研究的样本量太小,这从根本上影响了综合证据的强度,从而导致了本研究的局限性和保守性。此外,由于 RA 是一种慢性免疫性疾病,较长的治疗周期导致 TWPT 治疗的剂量选择、给药方法、用药疗程差异很大,且不同类型和阶段的 RA 会影响疾病的发展和治疗的反应,这些因素导致本项研究很难排除异质性的存在。期待后续的临床试验能针对

这些因素合理设计方案,以便更好探索和总结特定 RA 亚群对干预措施的反应性。

尽管本研究存在偏倚风险较大、异质性不能被完全消除等局限性,但基于现有的临床研究结果,仍能推荐 TWPT 联合 csDMARDs(MTX/LEF)作为自身抗体阳性 RA 患者的治疗方案。同时进一步呼吁研究学者积极开展国际高质量多中心的 RCT 研究,以客观评估 TWPT 对 RA 患者自身抗体的改善作用,为进一步在全球范围内推广 TWPT 的临床应用提供循证依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9746): 1094-1108.
- [2] BURGERS L E, VAN NIES J A, HO L Y, et al. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(2):428-432.
- [3] VAN HOOVELS L, JACOBS J, VANDER CRUYSEN B, et al. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(5):667-677.
- [4] SOKOLOVE J, JOHNSON D S, LAHEY L J, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (4): 813-821.
- [5] WU C Y, YANG H Y, LUO S F, et al. From rheumatoid factor to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms22020686.
- [6] KRISHNAMURTHY A, JOSHUA V, HAJ HENSVOLD A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4):721-729.
- [7] DAHA N A, TOES R E. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7 (4): 202-203.

- [8] ANQUETIL F, CLAVEL C, OFFER G, et al. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor-and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies [J]. J Immunol, 2015, 194(8):3664-3674.
- [9] SCHIFF M, WEINBLATT M E, VALENTE R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1):86-94.
- [10] COURVOISIER D S, CHATZIDIONYSIOU K, MONGIN D, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: Results from a collaboration of 16 registries[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(2):820-828.
- [11] TANG X, LIU Z, YANG Z, et al. The effect of Chinese medicine compound in the treatment of rheumatoid arthritis on the level of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: A systematic review and Meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, doi:10.3389/fphar.2021.686360.
- [12] BAO J, DAI S M. A Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F in the treatment of rheumatoid arthritis: Mechanism, efficacy, and safety [J]. Rheumatol Int, 2011, 31(9):1123-1129.
- [13] 林娜,姜泉,刘维,等.雷公藤多苷/雷公藤片治疗类风湿关节炎用药指南[J].中国中药杂志,2020,45(17):4149-4153.
- [14] TONG L, ZHAO Q, DATAN E, et al. Triptolide: Reflections on two decades of research and prospects for the future[J]. Nat Prod Rep, 2021, 38(4):843-860.
- [15] 姜淼,张海波,丁樱.雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J].中华中医药学刊,2021,39(3):59-63.
- [16] ZHANG Y, MAO X, LI W, et al. *Tripterygium wilfordii*: An inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment[J]. Med Res Rev, 2021, 41(3):1337-1374.
- [17] XU X, LI Q J, XIA S, et al. Tripterygium glycosides for treating late-onset rheumatoid arthritis: A systematic review and Meta-analysis [J]. Altern Ther Health Med, 2016, 22(6):32-39.
- [18] LIU L, ZHAO H, SUN X, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* hook F for chronic urticaria: A systematic review and meta-analysis [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1):243.
- [19] WANG H L, JIANG Q, FENG X H, et al. *Tripterygium wilfordii* Hook F versus conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs as monotherapy for rheumatoid arthritis: A systematic review and network meta-analysis [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16:215.
- [20] CUMPSTON M, LI T, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: A new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10:ED000142.
- [21] WAN X, WANG W, LIU J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range [J]. BMC Med Res Methodol, 2014, doi: 10.1186/1471-2288-14-135.
- [22] 陆婷,饶艳婷,张瑾,等.雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的疗效及作用机制[J].中药材,2021,44(9):2214-2218.
- [23] 朱琳,陈鹏,邹荣,等.甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗老年类风湿关节炎的临床疗效及随访分析[J].世界中西医结合杂志,2020,15(2):339-343,347.
- [24] 李媛.雷公藤多苷和甲氨蝶呤联合治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].中国处方药,2019,17(11):107-109.
- [25] 雷尚文,李子佳,王慧娟,等.甲氨蝶呤联合雷公藤多苷对中老年类风湿关节炎患者的治疗效果[J].中国实用医药,2020,15(13):141-143.
- [26] 邓媛,陈勇,陈振云,等.雷公藤对类风湿关节炎疗效及IgA、IgG、RF变化研究[J].中华中医药学刊,2020,38(2):234-236.
- [27] 张开凯.甲氨蝶呤联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎患者的疗效观察[J].慢性病学杂志,2020,21(12):1841-1844.
- [28] 刘海燕.甲氨蝶呤联合雷公藤多苷治疗类风湿关节炎的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2019,12(2):13-14.
- [29] 刘君勇,罗莉容.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床价值研究[J].中国处方药,2019,17(3):67-68.
- [30] 张卫华,王东梅,王婷婷,等.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效果分析[J].临床医学,2019,39(6):92-93.
- [31] 于得泓,战艺,石红.雷公藤多甙片联合甲氨蝶呤治疗对类风湿关节炎患者红细胞沉降率、C反应蛋白及类风湿因子的影响[J].中国医药科学,2019,9(16):90-92,157.
- [32] 刘翠莲,蔡文虹.雷公藤多苷联合甲氨蝶呤对老年类风湿关节炎患者血清中细胞因子水平的影响[J].中国处方药,2019,17(6):93-94.
- [33] 陈锦然.类风湿性关节炎采用雷公藤多苷与甲氨蝶呤联合治疗的效果[J].实用中西医结合临床,2019,

- 19(7):145-146.
- [34] 和雅,王燕,卢华清,等. 甲氨蝶呤加雷公藤多甙片对类风湿关节炎的效果对比研究[J]. 泰山医学院学报,2019,40(10):775-776.
- [35] 庄铭城,王小燕,陈培嘉. 雷公藤多甙片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效及对炎症因子的影响分析[J]. 中国医药科学,2018,8(18):46-49.
- [36] 袁毅. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎效果观察[J]. 临床医学,2018,38(1):100-101.
- [37] 周红. 雷公藤多苷与甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的疗效分析[J]. 中国医药指南,2017,15(6):191.
- [38] 何小宇,甄杰武,黄彬铖,等. 雷公藤片治疗类风湿关节炎的疗效分析[J]. 慢性病学杂志,2017,18(5):575-576.
- [39] 陈苟,梁朝洋,张杰,等. 雷公藤多甙片与甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(4):713-716.
- [40] 毕丹艳,李芹,张虹,等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(10):880-882.
- [41] 林伟耿,林秋强,陈韧. 不同治疗方案对类风湿关节炎的效果观察[J]. 中国当代医药,2016,23(16):4-7,11.
- [42] 王宇,钟剑,葛柯楠. 雷公藤联合来氟米特治疗类风湿性关节炎对CCP、SAA水平的影响[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(6):7-8.
- [43] 李慧. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗老年活动性类风湿性关节炎的效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(11):74-75.
- [44] 蒋颖钰. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗类风湿关节炎的临床效果及对患者血清炎症因子的影响分析[J]. 中外医学研究,2019,17(9):154-155.
- [45] 冯艳广,王俊丽,李坤. 雷公藤多苷片联合来氟米特治疗老年活动性类风湿关节炎的临床疗效及安全性分析[J]. 中国合理用药探索,2018,15(8):70-73.
- [46] 李霞. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗老年活动性类风湿性关节炎的疗效[J]. 中国农村卫生,2018,16(142):79.
- [47] 李广科,袁耀,王格,等. 雷公藤多苷与来氟米特治疗老年活动性类风湿关节炎的效果研究[J]. 中国医药指南,2017,15(18):29-30.
- [48] 张小翠. 雷公藤多甙联合来氟米特及甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 山西中医,2017,33(9):28-29,34.
- [49] 赵明丽. 雷公藤多苷片辅助治疗活动性类风湿关节炎的疗效及安全性观察[D]. 大连:大连医科大学,2017.
- [50] 闵静,景玉萍,顾正宏. 雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎及对白细胞介素-1、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):185-186.
- [51] 张榕,吴春玲,李舒帆,等. 雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年活动性类风湿关节炎的疗效[J]. 中国老年学杂志,2011,31(12):2194-2196.
- [52] 杜金万,杜川,郑利强. 雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎对患者免疫蛋白的影响[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(13):35-37.
- [53] LIU Z, MA L, ZHOU G B. The main anticancer bullets of the Chinese medicinal herb, thunder god vine[J]. Molecules,2011,16(6):5283-5297.
- [54] WONG K F, YUAN Y, LUK J M. *Tripterygium wilfordii* bioactive compounds as anticancer and anti-inflammatory agents[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012,39(3):311-320.
- [55] 王晓月,张依,陈文佳,等. 从临床多组学整合调控网络探究雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的“效-毒”关联机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):49-57.
- [56] 张依,王晓月,丁子禾,等. 中药配伍雷公藤制剂治疗类风湿性关节炎的安全性系统评价及其增效减毒网络调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):1-8.
- [57] SUN M, RETHI B, KRISHNAMURTHY A, et al. Anticitrullinated protein antibodies facilitate migration of synovial tissue-derived fibroblasts[J]. Ann Rheum Dis,2019,78(12):1621-1631.
- [58] KRISHNAMURTHY A, JOSHUA V, HAJ HENSVOLD A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss[J]. Ann Rheum Dis, 2016,75(4):721-729.
- [59] ANQUETIL F, CLAVEL C, OFFER G, et al. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies [J]. J Immunol,2015,194(8):3664-3674.
- [60] LIN Z, CHEN M, CHEN X, et al. Protective effect and possible mechanisms of *Tripterygium glycosides* in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and Meta-analysis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022,2022:9374895.

[责任编辑 孙丛丛]