

南方医科大学珠江医院、北京协和医院联合全国 11 家中心研究发表于 JAMA 子刊

甲氨蝶呤对膝骨关节炎 无效

因具有良好的抗炎和免疫调节作用，甲氨蝶呤成为治疗类风湿性关节炎的经典药物。在类风湿性关节炎患者中，甲氨蝶呤治疗可将髌上囊的膝关节滑膜炎面积减少 35%，并抑制滑膜组织中的炎症反应。以往膝骨关节炎（OA）一直被视为一种“非炎性”的退行性疾病，但近年来研究发现，约一半患者伴有滑膜增厚和关节积液，即“炎症型 OA”或“渗液-滑膜炎型 OA”。以抗炎见长的甲氨蝶呤，是否可以治疗炎症型 OA？近日，南方医科大学珠江医院丁长海教授、北京协和医院曾小峰教授牵头，联合全国 11 家中心进行了一项研究者发起的研究（IIT 研究，MESKO 试验），这项由中国研究团队主导、在国际著名期刊发表的多中心临床试验，是目前全球首个聚焦“炎症亚型膝骨关节炎”甲氨蝶呤长期疗效的大样本 RCT 研究。在影像学明确存在渗液-滑膜炎的中国患者中，甲氨蝶呤治疗一年未能带来疼痛或结构改善的实质性收益。未来，OA 治疗应向个体化、机制导向的精准医学方向迈进。（JAMA Int Med. 185:808）

MESKO 试验历时 8 年，共纳入 215 例炎症性（MRI 显示关节腔渗液-滑膜炎）的膝 OA 患者，分为两组，分别给予口服甲氨蝶呤（每

周最大剂量 15mg）或安慰剂治疗，疗程为 52 周。

结果显示，在主要结局指标上，两组在膝关节疼痛缓解（视觉模拟评分 VAS）和渗液-滑膜炎面积缩小（MRI 评估）方面差异无统计学意义。VAS 评分变化分别为：甲氨蝶呤组 -29.5 mm，安慰剂组 -29.8 mm；滑膜炎最大面积变化分别为 -0.2 cm² 和 -0.3 cm²。

在次要结局指标方面，如膝关节功能和结构评价最常用的 WOMAC 评分（疼痛、僵硬、功能）、髌骨下脂肪垫信号强度、软骨下骨髓病变、软骨缺损评分等，两组表现同样接近。MRI 测量的关节积液体积两组差异无统计学意义。OMERACT-OARSI 疗效响应率两组几乎一致，显示甲氨蝶呤在结构与症状改善方面均未优于安慰剂。安全性方面，两组不良事件发生率接近。甲氨蝶呤组主要为轻中度胃肠不适和肝功能异常，未见严重药物相关事件。亚组分析发现，对于基线疼痛评分 ≥ 80 mm 的重度疼痛患者，甲氨蝶呤比安慰剂可能带来更显著的症状缓解，但亚组样本量较小，需谨慎解读。

关联
阅读
专题

专家点评

美国加州大学骨骼肌肉健康中心主任，Nature Review Rheumatology 副主编、国际骨关节炎研究学会（OARSI）候任主席 Nancy E. Lane 在《JAMA Internal Medicine》针对 MESKO 试验发表同期特邀评论文章。她回顾近两年欧美人群开展的甲氨蝶呤治疗膝 OA 和手 OA 的临床试验数据：在 6 个月内甲氨蝶呤对 OA 症状可能有一定的改善作用，但改善值的临床意义不明，且长期效果尚未有研究。结合 MESKO 研究结果，Lane 教授讨论了甲氨蝶呤对 OA 作用欠佳的可能机制：OA 的炎症机制可能更多涉及固有免疫，而非适应性免疫（如 T 细胞活跃），使甲氨蝶呤效力有限；OA 滑膜细胞增殖较类风湿性关节炎慢，甲氨蝶呤的抗增殖机制在 OA 中难以发挥作用。

Lane 教授强调 OA 治疗应朝向精准医学方向发展，设计既能抑制关节炎症、又能刺激软骨细胞合成新基质的药物。MESKO 研究结果提示，治疗 OA 不能简单借用自身免疫疾病的治疗思路。

研究



丁长海 教授

丁长海教授：低剂量甲氨蝶呤是一种廉价、有效且广泛使用的炎症治疗方法，甲氨蝶呤每周 10 mg~25 mg 是最常见的推荐剂量。然而，中国炎症性关节炎患者通常对低剂量甲氨蝶呤有治疗反应，考虑到安全性和有效性之间的平衡，在中国通常推荐每周 15 mg 甲氨蝶呤用于治疗类风湿性关节炎。

我们的研究结果表明，膝关节 OA 的炎症类型在机制上与类风湿关节炎等炎症性关节炎不同。炎性膝关节 OA 的 MRI 影像下表现出的积液-滑膜炎可能无法反映病理改变，如炎症细胞分裂或巨噬细胞极化状态，这些都是甲氨蝶呤的目标。因此，炎性 OA 的治疗方法应不同于炎症性关节炎。

本研究显示，与安慰剂相比，低剂量甲氨蝶呤在 52 周内并未缓解炎性膝关节 OA 患者的疼痛或减少积液滑膜炎的大小。需要进一步的研究来证实甲氨



曾小峰 教授

蝶呤是否对伴有严重膝关节疼痛的炎性膝关节 OA 有影响。

曾小峰教授：甲氨蝶呤在类风关治疗中仍是基石药物，其通过抑制适应性免疫通路对类风湿关节炎疗效明确。但本研究中，甲氨蝶呤治疗对炎症型膝 OA 患者无临床获益，凸显 OA 炎症机制与类风湿关节炎的本质差异。

当前 OA 治疗依赖非甾体抗炎药或糖皮质激素，仅能暂缓症状，无法修复软骨损伤。未来需深入解析 OA 分子机制；靶向固有免疫通路、结合干细胞再生技术等新治疗方法研发；依托国家皮肤与免疫临床医学研究中心（NCRC）等平台，推动机制研究与临床转化融合。

MESKO 研究历时八年，由全国 11 家中心共同完成，是中国风湿病学与骨科学界多中心协作网络的典范，彰显了我国在骨关节炎精准医疗探索中的科研实力。

北京协和医院 & 国家蛋白质科学中心联合攻关
多学科解复发性多软骨炎诊断难题

李永哲 教授

复发性多软骨炎（RP）即是这样一种缺少敏感的诊断标志物的罕见自身免疫性疾病。这导致它诊断延迟时间达 14.4 个月，误诊率高达 47%。北京协和医院检验科李永哲团队联合国家蛋白质科学中心于晓波团队和北京协和医院风湿免疫课侯勇团队多学科联合攻关，首次揭示 RP 两种分子亚型，具有独特临床表型，阐明了疾病异质性；鉴定 14 种新型自身抗体，可作为 RP 潜在诊断标志物；并发现可用于疾病活动度评估和复发预测的抗体，为提高 RP 早期诊断准确性、推动精准医疗发展、开发靶向治疗奠定了基础。（Ann Rheum

Dis.S0003-4967）

RP 是以耳、鼻、呼吸道、眼和关节等富含软骨的器官反复炎症为特征的罕见自身免疫性疾病，发病率为每百万人 0.71~4.5 例。潜在的触发因素包括感染、化学或机械创伤，这些因素可导致蛋白质降解、软骨抗原暴露，进而引发自身免疫反应，最终导致软骨破坏。因此，早诊早治对阻止疾病进展和改善患者预后至关重要。

本研究通过多学科协作，采用高密度蛋白质微阵列技术结合传统方法（ELISA），通过对大规模患者队列（包括发现、验证和确认队列，总计涉及 467 例 RP 患者、164 例健康对照和 186 例疾病对照）进行了系统性分析，取得四大核心发现。

揭示分子亚型，阐明疾病异质性 基于对 RP 患者血浆自身抗体谱的分析，研究团队首次成功揭示 RP 存在两种分子亚型。这两种亚型具有独特的

临床表型。亚型 1：活动度更高、3 个月内复发性更高、机械通气需求更高、神经系统等多器官广泛受累；亚型 2：以呼吸道和鼻部症状为主。研究阐明了 RP 的疾病异质性，为个体化诊疗奠定基础。

鉴定新型诊断标志物 研究鉴定出 14 种新型自身抗体。这些抗体可作为 RP 潜在诊断标志物。

诊断性能优异 该 14 种抗体组合在独立验证队列（RP 195 例、HCs 60 例、DCs 74 例）和确认队列（RP 240 例、HCs 90 例、DCs 100 例）中均表现出卓越的诊断性能：区分 RP 与健康对照（HCs）的特异性 >90%，灵敏度达 41%；区分 RP 与其他疾病对照（DCs）的特异性 >90%，灵敏度达 49.7%。

活动度评估与复发预测新指标 抗 C4B 抗体和抗 KRT16 抗体可用于疾病活动度评估和复发预测。

吃好喝好也能降低系统性红斑狼疮炎症活动



王迁 教授

北京协和医院王迁教授团队最新综述揭示，科学调整饮食结构和营养摄入，可有效调节免疫系统功能，降低系统性红斑狼疮（SLE）的炎症活动度，为患者提供重要的非药物辅助治疗手段。（中华预防医学杂志,59: 526）

核心营养素作用明确

严格控盐 研究显示 SLE 患者肌肉钠含量更高且与疾病活动度正相关。

警惕高脂高糖 高脂饮食破坏肠道屏障，改变菌群平衡，诱发代谢综合征，推动炎症和 SLE 进展，并削弱糖皮质激素疗效、加重其代谢副作用。高游离糖摄入与疾病活动度及并发症相关，推荐选择低升糖指数（GI）食物。

膳食纤维 高纤饮食经肠

道菌群发酵产生短链脂肪酸（SCFAs）。SCFAs 能通过调节基因表达和免疫细胞功能，显著减轻器官损伤，并与患者疾病活动风险降低相关。

维生素 D 不可或缺 SLE 患者普遍缺乏维生素 D。研究支持其水平与 SLE 风险存在因果关系。

蛋白质摄入需个体化 保证足量蛋白防低蛋白血症，但狼疮肾炎患者需限制摄入（如 0.6 g·kg⁻¹·d⁻¹）以保护肾功能。特定氨基酸（如牛磺酸、蛋氨酸、色氨酸）补充需谨慎，研究显示潜在风险。

推荐饮食模式

地中海饮食表现突出 坚持这种以植物性食物为主、富含橄榄油、坚果、鱼类、全谷物和蔬果的模式，与 SLE 患者更低心血管风险和更低疾病活动度显著相关。

其他模式 无麸质饮食对合并乳糜泻患者必要，但对一般 SLE 患者的直接益处证据不足。植物性饮食有个案显示改善症状，但需确保营养均衡。间断性禁食效果尚不明确。