文章编号:1000-5404(2012)13-1359-02

短篇论著

云克联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎53例临床分析

万 萍,钟 丽,邹庆华 (400038 重庆,第三军医大学西南医院中西医结合科,风湿病中心)

[摘要] **目的** 探讨云克(^{99}锝-亚甲基二磷酸盐)、甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的疗效及其安全性。**方法** 选取了53例活动期RA的临床资料进行回顾性分析,其中云克+甲氨蝶呤组22例,云克+甲氨蝶呤+来氟米特组31例,两组均接受相应药物治疗12周。观察4、12周结束时临床症状改善、实验室指标变化及不良反应。**结果** 4、12周时两组的各项临床指标及实验室指标较治疗前均有显著性差异($P<0.05$),但两组之间无显著差异($P>0.05$)。不良事件两组均较少,两组之间总体比较差异无显著性意义($P>0.05$)。**结论** 云克(^{99}锝-亚甲基二磷酸盐)和甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎起效快,副作用少较小。

[关键词] 云克(^{99}锝-亚甲基二磷酸盐);甲氨蝶呤;来氟米特;类风湿关节炎
[中图法分类号] R593.33; R976 [文献标志码] A

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是以慢性滑膜炎、进行性骨质破坏和关节功能丧失为特征的自身免疫性疾病,因其高致残率严重威胁人类健康[1],规范化治疗是有效控制病情进展的关键。然而,许多患者从未使用过改变病情药(DMARDs)控制病情,谈不上规范化治疗,以致出现严重骨质破坏等。甲氨蝶呤(MTX)与来氟米特(LEF)联合运用是目前临床规范化治疗中较常用且有效的方案之一,疗效肯定,但该方案出现肝损害的几率较高[2]。近年来,云克(^{99}锝-亚甲基二磷酸盐)已用于类风湿关节炎的临床治疗。云克为一核素制剂,具有生物半衰期长(1~10年)、低毒等药效特点,对类风湿关节炎有很强的抗炎作用[3]。我科自从2008年8月起开始尝试云克联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎,取得了一定的疗效,现将资料较为完整的53例患者的治疗情况做一回顾分析。

1 资料与方法

1.1 入选条件

从2008年8月至2010年8月期间在西南医院中西医结合科风湿病中心住院的患者中选取符合以下条件的患者的临床资料进行总结分析:①根据1987年美国风湿病学会(ACR)修订的RA分类标准[4]明确诊断为RA的患者,②DMARDs仅使用了甲氨蝶呤、来氟米特、云克的患者,③活动期[5]RA患者;排除标准包括[6]:①孕妇及哺乳期妇女;②过敏体质者;③有严重心肝肾和胃十二指肠溃疡病变和病史者。

1.2 对象和治疗方案

根据以上条件我们选取了53例患者的资料,云克+MTX组患者22例,其中女性22例,年龄(49.18±15.01)岁,病程(12.62±12.27)年;云克+LEF+MTX组患者31例,其中女性27例,男性4例,年龄(51.52±11.20)岁,病程(7.02±7.22)年。两组患者在年龄、病程上无显著差异($P>0.05$)。

用药方法:①云克:无菌操作条件下,A剂(水剂,内含锝[^{99}Tc]0.05 μg)和B剂(粉剂,内含亚甲基二磷酸盐5 mg、氯化亚锡0.5 mg)各2支(共11 mg)混合摇匀,室温放置5 min加生理盐水250 ml静脉滴注,每天1次,10 d为1疗程,20 d后行第2疗程,总共3个疗程;②甲氨蝶呤(MTX),口服,7.5 mg/周;③来氟米特(LEF),口服,10 mg/d。治疗期间两组患者均配合使用了一种非甾体抗炎药(主要为洛索洛芬钠)抗炎止痛。

1.3 观察指标

对两组患者均采取治疗前以及治疗后4、12周的临床指标及实验室指标观察:关节压痛数、肿胀数、VAS评分(患者自评)、ESR、CRP、RF.及血常规、肝功能、肾功能,记录不良事件。

1.4 疗效评定

1.4.1 组内前后比较 两组患者分别比较第4、12周与治疗前的关节压痛数、肿胀数、VAS评分(患者自评)、ESR、CRP、RF、DAS28的临床指标变化,并比较12周与4周之间的差异。

1.4.2 组间疗效比较 针对两组间的疗效比较,比较4、12周的改善值(即治疗前值-治疗后值)。

1.5 统计学处理

用SPSS 13.0版统计软件,每组资料治疗前后比较采用配对t检验,两组资料之间疗效比较采用独立样本t检验,一般情况及不良反应等计数资料采用卡方检验。

1.6 治疗前两组患者的疾病活动情况

对治疗前两组患者的病情活动情况进行比较,结果显示治疗前两组患者的疾病活动基线值(包括压痛关节数、肿胀关节数、VAS评分、ESR、CRP、RF、DAS28)无显著差异($P>0.05$)。

2 结果

2.1 疗效比较

云克+MTX组患者在治疗4、12周后关节压痛数、肿胀数、VAS评分、ESR、RF、DAS28等指标与治疗前相比均有显著差异($P<0.05$),但CRP与治疗前无显著差异($P>0.05$),治疗4周与治疗12周的各项指标无显著差异($P>0.05$);云克+MTX+LEF组患者在治疗4、12周后各项指标与治疗前相比均有显著差异($P<0.05$),治疗4周与治疗12周的临床指标除RF($P<0.05$)外均无显著差异($P>0.05$)(表1、表2)。

治疗4、12周后两组之间的关节压痛数、肿胀数、VAS评分、ESR、CRP、RF、DAS28等临床指标改善值均无显著差异($P>0.05$)(表3)。

[通信作者] 邹庆华,电话:(023)68765208,E-mail:zouqinghua318@163.com

表1 治疗前与治疗4、12周后云克+MTX组疗效比较($n=22, \bar{x}\pm s$)

组别	压痛关节数(个)	肿胀关节数(个)	VAS评分(mm)	ESR(mm/h)	CRP(mg/dl)	RF(IU/ml)	DAS28
治疗前	13.59±9.56	9.09±7.73	55.00±25.59	72.95±32.98	6.46±4.21	560.64±728.51	6.44±1.60
治疗4周	4.64±6.42[a]	2.05±2.44[a]	25.45±18.19[a]	47.73±21.99[a]	2.68±1.99	228.70±336.62[a]	4.23±1.19[a]
治疗12周	4.32±5.43[a]	3.59±5.38[a]	20.45±17.86[a]	44.05±19.17[a]	4.03±2.95	192.26±233.12[b]	4.10±1.32[a]

a:$P<0.01$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与治疗前比较

表2 治疗前与治疗4、12周后云克+MTX+LEF组疗效比较($n=31, \bar{x}\pm s$)

组别	压痛关节数(个)	肿胀关节数(个)	VAS评分(mm)	ESR(mm/h)	CRP(mg/dl)	RF(IU/ml)	DAS28
治疗前	12.03±9.18	11.35±7.85	52.90±23.27	68.55+33.17	3.57±2.95	336.55±499.53	6.32±1.48
治疗4周	5.61±7.06[a]	5.42±6.67[a]	30.32±24.83[a]	38.65±24.99[a]	1.01±1.24[a]	116.09±155.09[b]	4.43±1.65[a]
治疗12周	5.13±6.91[a]	5.13±6.62[a]	29.03±21.19[a]	43.65±24.19[a]	0.86±0.58[b]	82.92±95.67[ac]	4.46±1.57[a]

a:$P<0.01$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与治疗前比较; c:$P<0.05$,治疗4周与治疗12周比较

表3 治疗4、12周后两组患者各项临床指标改善值比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	压痛关节数(个)	肿胀关节数(个)	VAS评分(mm)	ESR(mm/h)	CRP(mg/dl)	RF(IU/ml)	DAS28
治疗前-4周后	云克+MTX组	22	8.95±9.78	7.05±7.51	29.55±29.35	25.23±31.02	3.78±4.22	331.94±430.09	2.21±1.79
	云克+LEF+MTX组	31	6.42±9.01	5.94±6.41	22.58±24.90	29.90±32.05	2.56±1.93	220.46±372.05	1.89±1.42
治疗前-12周后	云克+MTX组	22	9.27±11.51	5.50±9.18	34.55±35.18	28.90±32.25	2.42±3.98	407.52±684.17	2.34±2.03
	云克+LEF+MTX组	31	6.90±9.90	6.23±6.84	23.87±26.04	24.90±35.12	2.37±2.72	270.02±412.63	1.86±1.67

2.2 不良事件

在本研究中,不良事件主要为白细胞减少、转氨酶升高,12周后云克+MTX组出现了4例白细胞减少,2例转氨酶升高,云克+LEF+MTX组出现了5例白细胞减少,3例转氨酶升高,两组患者不良事件发生率比较无显著差异($P>0.05$)。

3 讨论

改变病情药(DMARDs)是类风湿关节炎规范化治疗的重要组成部分,目前常用的DMARDs包括甲氨蝶呤(MTX)、来氟米特(LEF)、柳氮磺吡啶肠溶片(SSZ)等,临床上常常2种或2种以上DMARDs联合运用来更好地控制病情,但同时也增加了不良反应的发生率。云克(^{99}锝-亚甲基二磷酸盐),主要成分为^{99}锝和亚甲基二磷酸盐。近年来研究发现,亚甲基二磷酸盐能使RA患者IL-1β和TNF水平下降,从而起到抗炎作用,达到治疗RA的目的[7]。另外,锝成分是一种人工放射性核素,可以清除人体内自由基,保护人体内超氧化物歧化酶活力,防止免疫复合物的形成,有免疫抑制作用[8]。

本研究结果显示:云克与甲氨蝶呤联用或云克、甲氨蝶呤与来氟米特三者联合运用均能明显改善患者的临床指标,但两组间比较发现在4、12周时两组之间的疗效无显著差异,说明云克和甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎与云克、甲氨蝶呤、来氟米特三药联合运用疗效相当。之前有文献[6]报道指出,云克、甲氨蝶呤和来氟米特三者联合运用治疗RA4周后的疗效显著优于甲氨蝶呤和来氟米特二者联用的治疗效果,进一步肯定了甲氨蝶呤联合云克治疗类风湿关节炎的疗效。

两组均未出现严重不良事件,其主要的不良事件在于白细胞减少、转氨酶升高,12周后两组之间的不良事件无显著差异。但根据文献[9]报道,5%使用来氟米特和60%以上联合使用甲氨蝶呤和来氟米特的患者可出现肝酶升高,提示了甲氨蝶呤和来氟米特联用引起肝损害风险增加的可能性。

由于是回顾性研究,本研究有一定的局限性,有待进一步进行前瞻性研究以证实。

参考文献:

[1] McInnes I B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.

[2] 安媛, 栗占国. 甲氨蝶呤和(或)来氟米特治疗类风湿关节炎和银屑病关节炎肝损害发生情况的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(2): 83.

[3] 周彬, 刘建, 龙武彬, 等. 云克和甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的疗效及安全性观察[J]. 实用医院临床杂志, 2005, 2(1): 46-48.

[4] Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.

[5] 赵洪军, 左晓霞, 游运辉, 等. 云克改善类风湿关节炎患者关节肿胀、疼痛症状的效果评估[J]. 中国临床康复, 2005, 9(11): 28-30.

[6] 李敬扬, 罗筱雯, 张靓, 等. 联合云克(^{99}Tc-MDP)注射液治疗难治性类风湿关节炎的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(2): 107-108.

[7] 罗永忠, 刘桂成. 类风湿性关节炎患者云克治疗前后血清IL-1β和TNF水平的观察[J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(6): 454-455.

[8] 宋小龙, 王国申, 崔永刚. 云克治疗20例类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(21): 43-44.

[9] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(2): 328-346.

(**收稿**:2011-12-22;**修回**:2012-03-17)

(编辑 王 红)