临床研究 文章编号:0253-3626(2010)11-1713-03

云克联合治疗对类风湿关节炎的临床及实验室指标的影响

严 瑾,刘岳凤,张永如
（重庆医科大学附属第一医院中西医结合科,重庆 400016）

【摘 要】目的:观察云克(99Tc-MDP)联合甲氨蝶呤、来氟米特对类风湿关节炎的临床疗效及实验室指标的变化。方法:将 57 例类风湿关节炎患者随机分为两组:治疗组 30 例采用静脉滴注云克联合口服甲氨蝶呤、来氟米特治疗;对照组 27 例采用单纯口服药物治疗。观察治疗前后关节症状、实验室指标变化以及症状改善时间。结果:治疗组显效 7 例,有效 20 例,无效 3 例,总有效率 90%,对照组显效 3 例,有效 15 例,无效 9 例,总有效率 66.67%,2 组相比 $P<0.05$,有统计学差异;云克组在改善晨僵、减少关节压痛数、关节肿胀数和、改善 ESR、CRP 等方面均有统计学差异($P<0.05 \sim 0.01$)。结论:云克治疗可快速明显改善类风湿关节炎的临床症状和实验室指标,且使用安全,不良反应少。

【关键词】云克;甲氨蝶呤;来氟米特;类风湿关节炎;临床研究
【中国图书分类法分类号】R593.22 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-12

Influence of 99Tc-MDP combination therapy on clinical symptoms and laboratory indexes of rheumatoid arthritis

YAN Jin, et al
(*Department of Traditional Chinese and Western Midecine, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the efficacy of 99Tc-MDP combined with MTX and LEF on rheumatoid arthritis change in laboratory indexes. *Methods*: 57 patients with rheumatoid arthritis were randomly divided into two groups. Patients in the treated group (n=30) were given the 99Tc-MDP combined with MTX and LEF, and patients in the control group (n=27) were given oral drugs only. The joint symptoms, change of laboratory indexes and time of symptom improvement were measured in two groups before and after treatment. *Results*: In the treated group there were 7 excellent cases, 20 effective cases, 3 invalid cases, the total effective rate being 90%. In the control group there were 3 excellent cases, 15 effective cases, 9 invalid cases, the total effective rate being 66.67%. There were statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). The group treated with 99Tc-MDP showed the statistical difference in meliorating ankylosis, lessening the pain and swell, as well as reducing ESR and CRP ($P<0.05 \sim 0.01$). *Conclusions*: 99Tc-MDP can efficiently and effectively improve the symptoms and laboratory indexes of rheumatoid arthritis in a safe way.

【Key words】99Tc-MDP; Methotrexate; Leflunomide; Rheumatoid arthritis; Clinical research

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)是一种累及周围关节为主的多系统性炎症性的自身免疫疾病,临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能下降,病变呈持续、反复发作过程,随着病 程的进展,致残率极高,在我国的患病率为 0.32%～0.36%,男女比为 1:2[1]。目前治疗主要是缓解病情药物。但这类药物起效时间较慢,不能在短时间内缓解症状,而糖皮质激素及非甾体消炎镇痛药物不良反应较多。近年来,临床上运用云克治疗 RA 疗效肯定,但用药时间及剂量各有不同[2,3]。我科自 2008 年 3 月～2010 年 3 月应用云克静滴联合口服美洛昔康、甲氨喋呤(Methotrexate,MTX)、来氟米特(Leftunomide,LEF),治疗类风湿关节炎患者 30 例(观察组),与单纯采用口服药物治疗(对照组)进行比较,以观察云克对治疗的影响,现将观察结果总结报告如下。

作者介绍:严 瑾(1979-),女,主治医师,硕士,
研究方向:风湿免疫疾病、老年病。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 病例选择 57 例患者均为 2008 年 3 月～2010 年 3 年期间我科住院患者,平均年龄 42～72 岁,其诊断符合美国风湿病学会 1987 年提出的 RA 诊断标准,病程 1.5~15 年,排除标准包括严重心、肝、肾、血液、内分泌系统疾病者;有消化性溃疡病史者;有药物过敏史和过敏体质者。

1.1.2 分组方法 将 57 例患者按住院号单双数随机分为 2 组。治疗组 30 例,其中男性 12 例,女性 18 例,平均年龄(56.48 ± 1.33)岁,平均病程(8.14 ± 5.23)年,关节功能分级(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)为 6/16/8/0,x 线分级(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)为 17/9/2/1,血沉大于 30 mm/h,CRP 大于 10 mg/L;对照组 27 例,其中男性 10 例,女性 17 例,平均年龄(54.56 ± 2.12)岁,平均病程(6.54 ± 4.21)年,关节功能分级(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)为 5/14/8/0,X 线分级(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)为 16/8/2/1,血沉大于 30 mm/h,CRP 大于 10 mg/L。2 组患者一般资料比较无显著差异,具有可比性。

1.2 研究方法

治疗组用“云克”(成都云克药业有限责任公司出品;国药准字 H20000218)将 A 剂(水剂)和 B 剂(粉剂)各 3 支(共 16.5 mg)摇匀,室温放置 5 min 加生理盐水 250 ml 静脉滴注,每天 1 次,连续用药 15 d 1 疗程,停药 15 d 再开始下一疗程,共用 3 个疗程。同时连续口服甲氨喋呤(MTX) 7.5 mg,每周 1 次,来氟米特(LEF,朗生医药 < 深圳 > 有限公司)20 mg,每天 1 次。对照组连续口服 MTX7.5 mg,每周 1 次,LEF 20 mg 每天 1 次。2 组患者关节疼痛明显者给予美洛昔康 15 mg 7 ~ 14 d。

1.3 观察项目及指标

每例患者用药前及停药后 2 周检查,检查项目包括休息时关节痛、关节压痛数目和指数,关节肿胀数目和指数,晨僵时间,双手握力及临床症状缓解的时间等。化验项目:血、尿常规、血沉(ESR),C 反应蛋白(CRP),类风湿因子(RF),血肌酐(Cr),尿素氮(BUN),谷丙转氨酶(ALT)均于治疗前后各测 1 次,必要时追踪观察。

1.4 疗效评价

参照卫生部 1993 年 10 月关于“风湿病临床研究指导原则”中对疗效综合评价标准进行评价。按以下标准判断。显效:疗程结束后,症状和体征改善 75%,ESR、CRP 等实验室指标下降至正常或接近正常。有效:症状和体征改善<75%,但≥30%,实验室指标有一定下降。无效:症状和体征改善<30%或恶化,实验室指标无下降或升高。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 软件包(12.0)版进行统计处理,数据资料采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结 果

2.1 治疗前后 2 组患者各临床参数比较

2 组 RA 患者各参数差值用 t 检验,结果显示:在改善、晨僵、减少休息痛、关节压痛数、关节肿胀数和肿胀指数、增加握力,改善关节压痛指数,日常生活能力、ESR、CRP 等方面有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明“云克”治疗改善以上症状体征优于对照组,见表 1。

2.2 2 组症状缓解时间比较

结果显示与对照组比较,治疗组临床症状体征改善时间明显缩短($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组疗效比较

结果显示治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应

观察组中 30 例 3 例发生不良反应(10%),对照组 30 例中发生不良反应 3 例 (11.1%), 两组均无撤药或中断治疗者,均无肝、肾功能的损害。2 组患者不良反应比较无明显差异($P>0.05$)。见表 4。

表 1 2 组 RA 患者治疗各临床参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=30)			对照组(n=27)			P 值
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	
休息痛	8.24 ± 4.28	4.16 ± 2.78	4.23 ± 3.51	7.78 ± 5.10	5.21 ± 2.47	3.25 ± 2.68	$P<0.05$
晨僵时间	135.24 ± 64.28	50.16 ± 46.78	70.23 ± 40.51	132.8 ± 68.10	88.21 ± 71.47	35.25 ± 25.68	$P<0.01$
关节压痛数	12.47 ± 4.68	6.25 ± 4.01	5.54 ± 3.06	11.78 ± 5.12	7.84 ± 4.51	3.81 ± 2.98	$P<0.05$
关节压痛指数	16.98 ± 6.78	8.56 ± 7.08	8.22 ± 4.34	15.31 ± 7.64	11.26 ± 4.58	11.53 ± 5.22	$P<0.05$
关节肿胀数	8.62 ± 4.46	4.33 ± 3.58	3.84 ± 2.51	7.55 ± 4.56	5.52 ± 3.65	2.02 ± 1.32	$P<0.05$
关节肿胀指数	16.54 ± 6.21	8.22 ± 4.35	8.54 ± 6.01	15.25 ± 6.14	9.24 ± 5.4	5.26 ± 3.25	$P<0.01$
握力	70.25 ± 46.16	87.21 ± 43.21	16.25 ± 8.74	71.14 ± 45.21	80.25 ± 42.74	8.94 ± 4.25	$P<0.05$
日常生活能力	1.33 ± 0.3	0.73 ± 0.39	0.61 ± 0.15	1.37 ± 0.28	0.87 ± 0.31	0.82 ± 0.11	$P<0.05$
ESR	64.51 ± 21.23	27.78 ± 7.55	13.21 ± 10.23	62.72 ± 23.11	40.12 ± 20.18	20.25 ± 11.26	$P<0.05$
CRP	23.63 ± 11.2	10.31 ± 7.24	7.01 ± 3.25	20.58 ± 12.34	15.2 ± 8.56	12.4 ± 3.14	$P<0.05$
RF	65.25 ± 40.3	30.15 ± 20.4	25.7 ± 13.25	60.76 ± 42.33	35.16 ± 18.5	27.6 ± 12.54	$P<0.05$

表 2 2 组疼痛缓解时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	晨僵	关节疼痛	关节压痛	关节肿胀
治疗组	30	13.12 ± 1.12*	7.72 ± 1.33*	12.38 ± 2.51	10.38 ± 1.54*
对照组	27	22.20 ± 1.33	16.69 ± 2.26	25.81 ± 2.21	21.42 ± 2.35

*:$P<0.05$

表 3 2 组治疗后临床疗效比较 n(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	7(23.33)*	20(66.67)*	3(10.00)*	27(90.00)*
对照组	27	3(11.11)	15(55.56)	9(33.33)	18(66.67)

*: $P<0.05$

表 4 2 组患者不良反应比较(n)

组别	总例数(n)	腹痛	恶心	皮疹	白细胞减少	合计
治疗组	30	0	0	3	0	3
对照组	27	1	1	0	1	3

3 讨 论

RA 是一种严重危害患者身心健康的常见病,与自身免疫调节障碍有关。治疗 RA 的方法虽然较多,但复发率较高,副作用较大。非甾体类抗炎药虽在一定程度上减轻关节肿痛,但不能阻止骨关节破坏,激素类药物可以缓解症状,但是可能加重骨质疏松从而加重病情,慢作用抗风湿药物有一定疗效,但在消化道反应及白细胞和血红蛋白减少等副作用,使很多患者不愿接受其治疗。目前虽然有抗肿瘤坏死因子如依那昔普、英夫利昔等疗效较明确,但因高昂的价格使许多患者不能承受。来氟米特相对 MTX 起效较快,但单纯应用疗效不甚满意[4]。

云克的成分由锝和亚甲 5- 磷酸盐组成,自 20 世纪 90 年代起,在治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎[5,6]、骨转移[7]、Graves 眼病等[8]疾病方面得到了广泛的应用,均取得了显著疗效。该药的药理作用是利用微量元素锝 Tc 的价态变化,通过失去或获得电子而不断消除人体内的自由基,保护超氧化物歧化酶活性,抑制病理复合物的产生,防止自由基对组织的破坏,同时对炎性介质,炎性因子,免疫因子白介素的产生有抑制作用,从而抑制前列腺素 E 和组胺的产生和释放,发挥消炎镇痛作用[9]。另外云克的载体二磷酸盐通过螯合金属离子可降低若干金属酶的活性(包括胶原酶的活性),使软骨的破坏受抑制,对破坏的软骨有修复作用。而且二磷酸盐对骨、关节、滑膜组织具有良好的靶向性,使滑膜破坏延迟,同时抑制破骨细胞的活性,抑制骨吸收[10]。有研究表明[11]云克对绝经后骨质疏松患者治疗 6 个周后,通过升高骨钙素、类胰岛素样生长因子 Ⅰ 及 Ⅱ,降低 IL-1、IL-6 水平,达到抑制骨丢失,提高成骨细胞活性,增加骨密度的作用,这就可以大大减轻小剂量激素的对骨质破坏。

云克联合治疗类风湿关节炎较对照组相比可明显改善患者的自觉症状如关节痛、晨僵、日常生活能力等,降低血沉、CRP、RF 等炎症反应指标,而且起效时间明显较单纯口服药物方案快,从而改善了患者的生活质量,治疗过程中无明显不良反应,临床运用安全有效。但是其远期疗效还有待进一步的观察研究。

参 考 文 献

[1] 张缪佳. 风湿性疾病诊断流程与治疗策略[M]. 北京:科学出版社,2007. 1.

[2] 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):29-30.

[3] 李 媛,齐文成. 云克、甲氨蝶呤分别联合爱若华治疗类风湿关节炎疗效比较[J].当代医学,2009,15(7):123-124.

[4] 李 慧,曹大蓉.云克治疗类风湿关节炎的观察及护理[J]. 中华综合临床医学杂志,2008,10(2):80-88.

[5] 顾 光,魏 平,陈海英,等.^{99}Tc-MDP 治疗强直性脊柱炎及对 MMP-3 的影响[J].河北医药,2005,27(9):679-680.

[6] 王翠香,张立民.云克联合治疗强直性脊柱炎疗效评价[J].泰山医学院学报,2007,28(8):640-642.

[7] 周 雯,黄林峰,邱小琴.云克治疗多发性骨转移癌的临床观察[J].江西医学院学报,2006,46(6):151.

[8] 杜玉洁,周振虎.云克辅助治疗 Graves 眼病 33 例疗效观察[J].山东医药,2007,47(20):87-88.

[9] 蒋宁一,梁九根,卢献平,等. 云克(Tc-MDP)治疗类风湿关节炎的疗效分析[J]. 现代临床医学生物工程学杂志,2000,6(3):180.

[10] 穆 荣,陈 适,栗占国,等.锝 Tc 亚甲基二磷酸盐在类风湿关节炎的疗效及其对炎性细胞因子的抑制作用[J].中华风湿病学杂志,2004,8(1):39.

[11] 张萌萌,窦 宁,郭 忠,等.^{99}Tc-MDP 对绝经后骨质疏松骨吸收、骨生成的影响[J].中国实验诊断学,2005,9(2):255-257.

(责任编辑:冉明会)