维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0503－03

来氟米特治疗类风湿关节炎的临床疗效评价

钟 清，甘 华，陈恩静，李曼丽

(重庆医科大学临床学院肾内科，重庆 400016)

【摘 要】目的：观察来氟米特(leflunomide，LEF)治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效和安全性，并以氨甲蝶呤(methotrexate，MTX)作为对照。方法：50 例活动性 RA 患者随机分为两组：一组口服 LEF 首始剂量 50mg/d 连用 3 天，继以 20mg/d 维持，另一组口服小剂量 MTX 7.5～10mg/周，监测治疗前、1 月后和 3 月后关节晨僵时间、关节肿胀数、关节疼痛数、ESR、CRP、RF 和不良反应。结果：观察显示 LEF 组服药 2～3 周后临床症状逐渐缓解，MTX 组服药 5～6 周后临床症状逐渐缓解。治疗 1 月后，LEF 组总有效率为 73.34%，MTX 组为 40.00%($P<0.05$)；两组患者各项临床及生化指标相比差异有显著性($P<0.05$)。治疗 3 月后，LEF 组总有效率为 90.00%，MTX 组为 85.00%($P>0.05$)；两组患者各项临床及生化指标与治疗前比较差异有显著性($P<0.001$)；LEF 组与 MTX 组相比各项临床及生化指标差异无显著性($P>0.05$)。两组不良反应发生率相比差异无显著性($P>0.05$)，但 LEF 组不良反应程度较 MTX 组轻。结论：LEF 治疗 RA 见效快、疗效确切、安全，且耐受性较好。

【关键词】类风湿关节炎；来氟米特；氨甲蝶呤

【中国图书分类法分类号】R593.22 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－11－14

Observation of the efficacy of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis

ZHONG Qing, et al

(*Department of Nephrology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of leflunomide (LEF) in comparison with methotrexate (MTX) in treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Methods*: 50 patients with active RA were randomly divided into two groups. The first group received 20 mg daily LEF. The second group received small dose (7.5～10 mg weekly) of MTX. We compared the degree of the morning stiffness and the number of swelling, aching joints and the change of ESR, CRP and RF in RA patients between LEF group and MTX group. *Results*: The response rate in the LEF group was higher than that in the MTX group 1 month later($P<0.05$). The response rate was not different between the LEF group and the MTX group 3 months later ($P>0.05$). 1 month after therapy, the clinical situation and experimental findings were much ameliorated in LEF group as compared with before ($P<0.05$). Significant difference in the clinical manifestations and experimental findings were found between LEF group and MTX group ($P<0.05$). 3 months after therapy, the clinical situation and experiment findings were much ameliorated in both groups ($P<0.001$). No significant difference in the clinical manifestations and experimental findings were found between LEF group and MTX group ($P>0.05$). The incidence of adverse events for LEF and MTX groups were 3/30 and 2/20 respectively, and there was no significant difference ($P>0.05$). *Conclusion*: LEF is an effective agent for treatment ofRA with better tolerability, and there are few adverse effects.

【Key words】Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Leflunomide

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis，RA)是一种伴有炎性细胞浸润和骨组织侵蚀的滑膜组织增生的自身免疫性疾病，慢性炎症导致四肢小关节破坏、畸形、残疾、最终丧失劳动力，严重影响患者的生活质量，类风湿关节炎的预后取于是否早期使用改变病情药物(disease－modifying antirheumatic drugs，DMARDs)，DMARDs 可以阻止或者延缓关节破坏、减少残疾[1]。免疫抑制剂氨甲蝶呤(methotrexate，MTX)是目前公认的有效治疗 RA 药物，来氟米特(leflunomide，LEF)是一种新型的免疫调节剂，临床试验已证实 LEF 具有抗炎、抗风湿及调节免疫作用[2]。本文比较了 LEF 与 MTX 治疗 RA 的临床疗

作者介绍：钟 清(1964－)，女，主治医师，硕士，主要研究方向：自身免疫性疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

效和安全性,现报道结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组资料为 2002 年 2 月至 2002 年 8 月住院及门诊 50 例类风湿关节炎患者,男性 7 例、女性 43 例;年龄 16～67 岁,平均 42.28±11.83 岁;病程 3～45 月,平均 35.31±11.53 月。均符合美国风湿病学会(ARA)1987 年修订诊断标准,全部病例均为活动性 RA、半年内未服用过改变病情药物,并除外白细胞减少、血小板减少及肝、肾功能损害的患者。50 例患者随机分为两组:LEF 组 30 例,男性 5 例,女性 25 例,平均 45.24±13.35 岁;MTX 组 20 例,其中男性 3 例,女性 17 例,平均 44.52±13.65 岁。

1.2 治疗方法

LEF 组:口服来氟米特,首始剂量每日 50mg 顿服,连用 3 天,继以每日 20mg 顿服;MTX 组:口服氨甲蝶呤剂量每周 7.5～10mg,一次顿服。两组患者均连续服药 3 月。所有患者均加服扶他林 25mg 每日 3 次,共 4～6 天。

1.2 观察指标

观察治疗前及治疗 1 个月、3 个月后关节晨僵、关节肿胀数、关节疼痛数、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)及血常规、肝、肾功能。

1.3 疗效判断

参照卫生部 1993 年关于"风湿病药物临床研究指导原则"中制定的疗效评价指标。①显效:临床症状、体征改善 75%以上,ESR、CRP 下降至正常或接近正常;②有效:临床症状、体征改善超过 30%,但小于 75%,ESR、CRP 有一定程度下降;③无效:临床症状、体征改善<30%,ESR、CRP 无改变或升高。

1.4 数据处理

数据经统计学处理,计数资料比较用 χ^2 检验;计量资料用 t 检验。由 SAS 软件完成,$P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗疗效比较,LEF 组服药 2～3 周后临床症状逐渐缓解,MTX 组服药 5～6 周后临床症状逐渐缓解;治疗 1 月后两组有效率比较差异有显著性意义($P<0.05$),治疗 3 月后两组有效率比较差异无显著性意义($P>0.05$)(表 1)。

2.2 两组治疗前、治疗 1 月和 3 月后各项指标比较(表 2)

从表 2 中可以看出:治疗前,两组患者的临床症状及生化指标比较差异无显著性($P>0.05$)。治疗 1 月后,LEF 组临床症状及生化指标较治疗前改善($P<0.05$);MTX 组治疗 1 月后与治疗前比较差异无显著性;LEF 组与 MTX 组比较,其患者的临床症状及生化指标差异有显著性($P<0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者的临床症状及生化指标比较均较治疗前明显改善($P<0.001$);LEF 组与 MTX 组比较,两组患者的临床症状及生化指标比较差异无显著性($P>0.05$)。

表 1 LEF 与 MTX 的疗效比较 例(%)

	组别	总例数	显效例数(%)	有效例数(%)	无效例数(%)	总有效率(%)	P 值
1 月	LEF 组	30	17(56.67)	5(16.67)	8(26.66)	73.34	
	MTX 组	20	6(30.00)	2(10.00)	12(60.00)	40.00	<0.05
3 月	LEF 组	30	20(66.67)	7(23.33)	3(10.00)	90.00	
	MTX 组	20	14(70.00)	3(15.00)	3(15.00)	85.00	>0.05

注:治疗 1 个月后 LEF 组与 MTX 组疗效比较 $P<0.05$;治疗 3 个月后 LEF 组与 MTX 组疗效比较 $P>0.05$。

表 2 两组治疗前、后各项临床和生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	LEF 组(30 例)			MTX 组(20 例)		
	治疗前	治疗 1 月后	治疗 3 月后	治疗前	治疗 1 月后	治疗 3 月后
晨僵(min)	84.13±21.87	61.13±15.34ab	43.21±11.56c	91.34±22.25	79.75±24.55	45.33±28.88c
关节肿胀数(个)	9.00±2.58	5.11±1.33ab	3.25±1.87c	10.33±3.42	8.11±4.43	4.07±1.75c
关节疼痛数(个)	11.07±2.76	6.47±2.47ab	4.15±2.70c	11.20±3.92	8.45±4.54	3.87±1.77c
ESR(mm/h)	88.81±22.53	66.73±20.14ab	48.15±17.48c	77.25±21.55	66.68±27.53	35.80±11.67c
CRP(mg/L)	69.13±28.76	42.77±32.55ab	30.82±14.46c	76.22±34.90	61.86±35.87	38.91±20.67c
RF(IU/L)	132.79±85.60	83.68±55.65ab	50.73±29.38c	118.49±95.05	98.24±87.59	41.73±33.94c

注:①治疗 1 月后与治疗前比较 a$P<0.05$;②治疗 3 月后与治疗前比较 c$P<0.001$;③治疗 1 月后 LEF 组与 MTX 组比较 b$P<0.05$。

维普资讯 http://www.cqvip.com

副作用:LEF 组有 3 例(3/30)患者发生不良反应,2 例表现为恶心、呕吐、白细胞下降至 3.5×10^9/L;另 1 例表现为厌食、脱发、转氨酶轻度升高(ALT92U/L,AST 77 U/L)。MTX 组有 2 例(2/20)患者发生不良反应,1 例患者胃肠不适、食欲减退、脱发、伴转氨酶轻度升高(ALT 86U/L,AST 97U/L);另 1 例患者白细胞曾一度降至 3.2×10^9/L,两组患者不良反应均经对症治疗后消失。两组患者中均未发现肾功能损害,无 1 例因不良反应而终止治疗。两组不良反应发生率相比差异无显著性($P>0.05$)。

3 讨 论

类风湿性关节炎目前仍缺乏特效治疗方法,糖皮质激素在 RA 治疗中起着重要作用,对于急性期 RA 的治疗有较好的疗效,但由于其严重的副作用而影响其长期应用。类风湿因子(RF)阳性的 RA 患者常有病情活动,关节骨质破坏较多且严重,关节功能较差。且血清中有高滴度 RF 的 RA 患者,易出现坏死性血管炎、类风湿结节等关节外表现,DMARDs 可以抑制 RF 的合成。在患者尚未发生骨骼侵蚀或关节破坏时,及早使用 DMARDs 可以控制或延缓骨骼病变的发展,进而减少残疾的发生。近 20 年来通过对 RA 病理生理的研究,就 RA 的治疗强调早期给予 DMARDs,特别是 RF 阳性和有关节外表现者[3]。在使用改变病情的抗风湿药中,MTX 是二氢叶酸还原酶的抑制剂,具有抑制 RA 患者血浆 TNF-α、IL-6 产生,能抑制白细胞的趋向性,具有直接抗炎作用[4],在诱导病情缓解方面起了重要的作用[5]。

来氟米特(LEF)是异恶唑的衍生物,对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用。口服吸收后在肝脏和肠壁内迅速转化为活性代谢产物 A177 1726,其通过抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的活性从而阻断嘧啶的从头合成途径,使增生活跃的 T、B 淋巴细胞等受到抑制,减少免疫球蛋白的产生,阻止 IL-1、IL-6、TNF-α 的释放,抑制免疫性炎症反应[6]。LEF 还能抑制酪酸激酶,影响细胞间的信息传导,减少细胞粘附等[7],LEF 对细胞的抑制是可逆的,不会引起细胞凋亡。LEF 对活化的淋巴细胞抑制分裂的同时,其他淋巴细胞能通过补救途径完成核苷酸的复制,因此,LEF 为一免疫调节剂而非免疫抑制剂。X 线影像学显示 LEF 能明显延缓 RA 病情进展,为一改善病情药物[8]。

本研究显示 RA 治疗 1 月后,LEF 组总有效率 73.34%,MTX 组为 40.00%,两组有效率比较差异有显著性差异($P<0.05$);LEF 组临床症状及生化指标与治疗前相比差异有显著性($P<0.05$),MTX 组无差异;LEF 组与 MTX 组比较,临床症状及生化指标有显著差异性($P<0.05$)。治疗 3 月后,LEF 组总有效率 90.00%,MTX 组为 85.00%,两组有效率比较差异无显著性($P>0.05$);两组患者与治疗前相比临床症状及生化指标有明显差异($P<0.001$);LEF 组与 MTX 组疗效相比临床症状缓解和生化指标的改善都没有统计学意义($P>0.05$)。LEF 组治疗 1 月后其疗效明显优于 MTX 治疗组,治疗 3 月后两组疗效基本一致。本研究表明,LEF 治疗 RA 显效较 MTX 更快。LEF 组不良反应发生率为 3/30,且程度较轻,对症治疗后不良反应消失,无一例终止治疗,患者的依从性较好,生活质量有所提高。两组患者不良反应发生率比较差异无显著性($P>0.05$)。

综上所述,LEF 治疗 RA 的显效快、疗效确切,且耐受性好。但是 LEF 对 RA 的远期疗效有待进一步探讨。

参 考 文 献

[1] C. Kent Kwoh, Robert WS, Larry GA, et al. American college of rheumatology and hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1996;39(5):713-722.

[2] Barlett RR, Anagnostopulos H, Zielinski T, et al. Effects of leflunomide on immune responses and models of inflammation [J]. Springer Semin Immunopathal, 1993;14(4):381-394.

[3] Nordstrom DM, West SG, Andersen PA. Pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis[J]. Ann Intern Med, 1987;107(6):797-801.

[4] 傅建斌,任天丽,郭素娟,等.小剂量甲氨蝶呤对 RA 患者血浆 TNF-α、IL-6 水平影响的研究[J].中华风湿病杂志,1999;3(3):177-179.

[5] 劳志英.青霉胺和甲氨蝶呤联合治疗类风湿性关节炎[J].新药与临床,1997;16(6):322-324.

(下转第 524 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

的表达均有明显升高,Zhang[10]等也观察到 HTS 比 NS 组织中的Ⅰ、Ⅲ型胶原 mRNA 表达高 3～4 倍,但Ⅰ/Ⅲ型胶原 mRNA 却几乎相同,这种与 HTS 组织中Ⅰ/Ⅲ型胶原比例明显增高的差异的形成,推测在胶原的基因转录和蛋白翻译水平还存在调节因素,其机理有待进一步探讨。实验结果表明 HTS 组织中失调的胶原比例与年龄有着密切关系,提示在预防和减轻儿童青少年的 HTS 的形成中,通过采用减少Ⅰ型胶原在组织中含量和调控失衡的构成比例的措施,阻止或减轻Ⅰ、Ⅲ型胶原的比例失调,可能取得更良好的效果,如间质胶原酶特异性作用于Ⅰ型胶原的前 α_1 和前 α_2 位点,使其长度降解至 3/4 和 1/4,更易于被金属蛋白酶进一步降解,其效果有待实验和临床的证实。

参 考 文 献

[1] Di Cesare PE, Cheung DT, Perelman N, et al. Alternation of collagen compoition and cross - linking in keloid tissues [J]. Matrix, 1990; 10(3): 172 - 178.

[2] Linares HA. From wound to scar[J]. Burns, 1996; 22(5): 339 - 352.

[3] 冯国平,孙广慈,管正玉,等. 胎兔伤口无瘢痕愈合的形态学和胶原构成研究[J]. 中华整形外科杂志, 2001; 17(4): 239 - 241.

[4] Zhou LJ, Ono i, Kaneko F. Role of transforming growth factor beta$_1$ in fibroblasts derived from normal and hypertrophic scarred skin[J]. Arch Dermatol Res, 1997; 298(11): 646 - 652.

[5] 武继祥,陈德英,吴宗耀. 增生性瘢痕中 TGF - β 和胶原酶、TIMP - 1mRNA 表达的定量研究[J]. 中华整形外科杂志, 2000; 16(1): 34 - 36.

[6] Ghahary A, Shen YJ, Nedelec B, et al. Collagenase production is lower in post - burn hypertrophic scar fibroblasts and is reduced by insulin - like growth factor - 1[J]. J Invest Dermatol, 1996; 106(3): 476 - 481.

[7] McGrouther DA. Hypertrophic or keloid scars[J]? Eye, 1994; 8(Pt 2): 200 - 203.

[8] Tsutomu Ohtsuka, Noriyuki Koibuchi, Hiroya Sakai Akio Yamakage, et al. Quantitative analysis of a_1(Ⅰ) and a 1(Ⅲ) procollagen mRNA expression in systemic sclerosis skin tissue - an in situ hybridization study[J]. Arch Dermatol Res, 1999; 291(11): 575 - 582.

[9] Sondergaard K, Heichendorff L, Risteli L, et al. Deleuran B Increased levels of type Ⅰ and Ⅲ collagen and hyalaronan in SSc skin[J]. Br J Dermatol, 1997; 136(1): 47 - 53.

[10] Zhang LQ, Luato M, Muona P, et al. Normal and hypertrophic scars: quantification and localization of messenger RNAs for type Ⅰ, Ⅲ and IV collagens[J]. B J Dermatol, 1994; 130(4): 453 - 459.

(上接第 505 页)

[6] Li WD, Ran GX, Teng HL, et al. Dynamic effects of leflunomide on IL - 1, IL - 6 and TNF - alpha activity produced from peritoneal macrophages in adjuvant arthritis rats[J]. Acta Pharmacoi Sin, 2002; 23(8): 752 - 756.

[7] Siemasko KF, Chong A, Williams JW, et al. Regulation of B cell function by the immuno - supressive agent leflunomide [J]. Transplantation, 1996; 619(4): 635 - 642.

[8] Smolen SJ, Kalden RJ, Scott LD, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazme in active rheumatoid arthritis: a double - blind, randomized, multicentre trial[J]. Lancet, 1999; 353(9149): 259 - 266.