

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.039

沙利度胺联合甲氨蝶呤与羟氯喹治疗类风湿关节炎的疗效分析*

张惠琴¹ 丰航^{1Δ} 范志勇² 党媛¹ 呼延玲¹

(1 陕西省人民医院药剂科 陕西 西安 710068; 2 陕西省人民医院肝胆科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨沙利度胺(THD)联合甲氨蝶呤(MTX)、羟氯喹(HCQ)治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效。**方法:**82例 RA 患者随机分为观察组(n=41)与对照组(n=41),对照组给予 MTX 治疗,观察组在对照组基础上加用 THD 与 HCQ,对比两组患者临床疗效。**结果:**观察组有效率为 90.2%,显著高于对照组的 70.7%($P<0.05$);治疗前、治疗后 1 个月两组患者肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、ESR、CRP、RF、VAS 比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2、3、4、5、6 个月比较观察组各观察指标均显著优于对照组($P<0.05$);两组患者治疗过程中血细胞降低、消化道症状、呼吸道感染、月经紊乱、皮疹、ALT 升高、头晕嗜睡、口腔溃疡等不良反应发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**沙利度胺联合甲氨蝶呤、羟氯喹用于类风湿关节炎患者的治疗,能够有效延缓病情的进展、缓解患者痛苦,同时减少了药物的不良反应,为临床提供了新的治疗方法。

关键词:沙利度胺;甲氨蝶呤;羟氯喹;类风湿关节炎

中图分类号:R593.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)15-2949-04

Analysis of the Efficacy of Thalidomide Combined with Methotrexate and Hydroxychloroquine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis*

ZHANG Hui-qin¹, FENG Hang^{1Δ}, FAN Zhi-yong², DANG Yuan¹, HU Yan-ling¹

(1 Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Department of Hepatology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the clinical efficacy of thalidomide (THD) combined with methotrexate (MTX) and hydroxychloroquine (HCQ) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** 82 patients with RA were randomly divided into observation group (n=41) and control group (n=41). The patients in the control group were treated with MTX, and the patients in the observation group were treated with THD and HCQ on the basis of the control group. Then the clinical efficacy was compared between the two groups. **Results:** The effective rate in the observation group was 90.2%, which was significantly higher than 70.7% in the control group ($P<0.05$); There was no significant difference in swollen joints number, tender joints number, morning stiffness time, ESR, CRP, RF, and VAS before the treatment and 1 month after the treatment ($P>0.05$), while the observation group was significantly better than the control group 2,3,4,5,6 months after the treatment ($P<0.05$); There was no significant difference in the incidence of the adverse reactions such as ALT elevation, dizziness and sleepiness, digestive tract symptoms, respiratory tract infection, rash, cytopenia, dental ulcer, menstrual disorders ($P>0.05$). **Conclusion:** THD combined with MTX and HCQ can effectively delay the progress of the disease, relieve the pain of patients, and reduce the adverse drug reaction in the treatment of RA. It provides a new method for clinical treatment of RA.

Key words: THD; MTX; HCQ; RA

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2949-04

前言

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种具有对称性及累及多关节特点的慢性疾病,属于全身性自身免疫学疾病,常反复发作,可出现关节软骨、骨质破坏,导致关节畸形与功能障碍的发生^[1]。临床治疗主要以药物治疗为主,治疗目的为减轻患者因关节炎导致的晨僵及关节肿痛、关节压痛等临床症状与体征,以控制疾病的发展、防止及减少关节骨的破坏、改善功能为原则。甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)、羟氯喹(hydroxy-

chloroquine,HCQ)被多项研究认为是治疗 RA 的疗效确切药物,安全可靠^[2]。沙利度胺(thalidomide,THD)可抑制新生血管的出现,具有免疫调节、抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白介素-1(IL-1)、抗炎等作用^[3,4]。本研究通过给予 RA 患者 THD 联合 MTX、HCQ 治疗,旨在探讨其疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院于 2015 年 2 月至 2016 年 3 月收治的 RA 患者

* 基金项目:陕西省卫生厅科研课题(2013KCT-33)

作者简介:张惠琴(1964-),主管药师,研究方向:医院药学,E-mail:fzy4825099@163.com

Δ 通讯作者:丰航(1977-),主管药师

(收稿日期:2016-12-18 接受日期:2016-12-30)

82例,男40例,女42例,年龄(27-71岁),平均年龄(49.1±2.1)岁,病程0.5-16年,平均(9.1±1.1)年。所有患者诊断均符合美国风湿病学院制定的有关RA的诊断标准^[9]。所有患者均未使用过类似抗风湿药物治疗。排除合并心肺等重大脏器疾病、严重的肝功能不全、血液系统疾病、免疫系统疾病、高血压、糖尿病、消化性溃疡、精神障碍无法配合治疗患者,排除妊娠期及哺乳期患者。所有患者均可配合治疗,并自愿参加此项研究,签署知情同意书。患者随机分为观察组与对照组各41例,两组患者在年龄、性别、病程、病情等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

入选患者均常规予以基础治疗及对症治疗,对照组给予MTX(上海信谊药厂生产,国药准字H31021644,规格2.5 mg/片)口服15 mg,一周一次。观察组在对照组基础上加用THD与HCQ,THD(常州制药有限公司生产,国药准字H32026129,规格50 mg/片)口服50 mg,每周递增50 mg-150 mg,睡前服用;HCQ(上海中西制药有限公司生产,国药准字H19990263,规格100 mg/片)口服200 mg,一天两次,服用6个月后减量至100 mg。

1.3 观察项目

1.3.1 疗效判定^[6] 显效:患者主要临床症状与体征整体改善率提高75%,ESR与CRP正常,或明显改善及接近正常;有效:

患者主要临床症状与体征改善率提高50%-75%,ESR与CRP有所改善;缓解:患者主要临床症状与体征改善率提高30%-49%,ESR与CRP有或无改善;无效:患者主要临床症状与体征整体改善率低于30%,ESR与CRP无改善。有效率=(显效+有效)/总人数×100%。

1.3.2 观察指标 观察两组患者治疗前、治疗后第1、2、3、4、5、6个月关节肿胀个数、关节压痛个数、晨僵时间、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、疲劳程度模拟评分(VAS)、类风湿因子(RF)。速率散射免疫比浊法测定RF、CRP,魏氏法测定ESR。

1.3.3 不良反应 观察两组患者治疗后发生的主要不良反应,包括、血细胞降低、消化道症状、呼吸道感染情况、月经紊乱、皮疹、ALT升高、头晕嗜睡、口腔溃疡等。

1.4 统计学方法

使用SPSS19.0软件包,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者有效率为90.2%,显著高于对照组的70.7%,差异具统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗效果比较(n,%)

Table 1 Comparison of the effective rates between the two groups (n,%)

Groups	N	Significant efficiency	Effective	Relieve	Invalid	Effective rate
Observation group	41	25	12	2	1	90.2(37/41)
Control group	41	16	13	6	5	70.7(29/41)
χ^2		3.9512	0.0575	2.2162	2.8772	4.9697
P		0.0468	0.8104	0.1366	0.0898	0.0258

2.2 治疗前后观察指标比较

治疗前、治疗后1个月两组患者肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、ESR、CRP、RF、VAS水平间的比较差异未见统计学意义($P>0.05$);治疗后2、3、4、5、6月以上数据比较发现,观察组均显著优于对照组($P<0.05$),差异具统计学意义。见表2。

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者治疗过程中的不良反应主要包括血细胞降低、消化道症状、呼吸道感染、月经紊乱、皮疹、ALT升高、头晕嗜睡、口腔溃疡,两组患者各不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

3 讨论

RA是一种慢性全身性自身免疫性疾病,表现为对称性及多关节炎性表现,病理改变主要为慢性滑膜炎、血管翳的形成,晚期可出现软骨下骨、破坏软骨^[7,8]。细胞因子参与新生血管的调节,肿瘤坏死因子(TNF- α)与血管内皮生长因子备受关注,两组可互相影响、互相作用,共同促进滑膜血管翳的生成、炎症的发展^[9,10]。临床治疗主要以减轻及消除炎症、缓解晨僵症状、减轻关节肿胀与压痛、抑制血管翳的形成,减少骨关节破坏为

主^[11,12]。早期诊断、联合用药,延缓病情发展,缓解临床症状治疗治疗的主要原则^[13]。

MTX是目前临床使用治疗RA最广泛的药物之一,可抑制二氢叶酸还原酶抑制嘌呤的合成,减少胸腺嘧啶的合成,同时可减少中性粒细胞的趋化作用、炎症因子的释放^[14]。THD是一种谷氨酸衍生物,可导致外周血单核细胞发生凋亡,从而引起IL-1、TNF- α 、干扰素 γ (IFN- γ)等炎症细胞因子含量降低,CD8⁺T细胞、自然杀伤(NK)细胞数量减少,细胞毒性增加^[15]。并可通过抑制胰岛素样生长因子-1、碱性成纤维细胞因子(bFGF)、FGF-2的表达达到抑制血管生成的目的^[16]。同时还可通过抑制I κ B激酶活化,抑制NF- κ B在细胞内的活化,阻断炎症基因的表达^[17]。HCQ为一种抗疟药,是临床治疗自身免疫性疾病的常用药物,可通过阻碍抗原巨噬细胞的产生、降低T淋巴细胞的活性发挥临床疗效^[18]。有研究报道MTX联合HCQ治疗RA具有显著疗效,HCQ起效慢,MTX起效快,两者合用可互相补充,使HCQ与MTX成为联合用药的首选方案^[19,20]。本研究中在HCQ与MTX联合用药的基础上加用THD获得理想疗效,观察组患者有效率90.2%,显著高于对照组患者70.7%,差异具统计学意义($P<0.05$);临床指标显著改善,关节

表 2 两组患者治疗前后临床及实验室指标变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the changes of clinical and laboratory indexes before and after the treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Time	Groups	Swollen joints (n)	Tender joints (n)	Morning stiffness time(min)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)	VAS
Before treatment	Observation group	18.4± 6.1	15.4± 2.1	154.3± 13.1	54.3± 12.1	29.3± 11.1	64.3± 16.1	7.3± 2.1
	Control group	18.9± 5.1	15.3± 3.1	159.3± 32.1	53.3± 13.1	33.3± 13.1	63.6± 13.1	7.4± 2.4
1month after treatment	Observation group	15.5± 5.1	11.3± 1.1	122.3± 42.1	49.1± 13.4	28.1± 13.1	59.1± 13.4	6.1± 2.1
	Control group	16.2± 6.1	12.3± 2.1	129.3± 22.1	50.3± 10.1	29.3± 11.1	60.3± 10.1	6.2± 2.1
2months after treatment	Observation group	8.6± 2.8*	8.3± 3.2*	99.3± 32.3*	34.3± 12.3*	22.3± 12.2*	50.3± 12.3*	4.4± 2.4*
	Control group	12.8± 3.1	11.3± 3.1	112.3± 32.2	44.3± 12.4	24.3± 12.6	54.3± 12.4	5.3± 2.1
3months after treatment	Observation group	4.6± 2.7*	7.3± 2.8*	74.7± 13.1*	24.3± 12.2*	19.3± 12.4*	44.3± 12.3*	3.3± 2.1*
	Control group	8.6± 3.1	10.3± 3.1	94.3± 12.9	35.8± 12.2	23.8± 12.2	49.8± 12.2	4.9± 1.9
4months after treatment	Observation group	4.4± 2.2*	6.3± 2.1*	54.3± 12.1*	20.3± 11.1*	15.3± 9.5*	39.3± 9.1*	3.0± 1.1*
	Control group	8.4± 2.1	9.3± 2.4	75.3± 12.7	31.3± 11.5	19.3± 9.1	45.3± 9.3	4.8± 1.3
5months after treatment	Observation group	3.4± 1.4*	3.2± 2.1*	34.3± 12.3*	18.3± 12.8*	14.3± 12.5*	32.3± 12.8*	2.2± 1.1*
	Control group	7.6± 1.7	5.2± 2.2	64.6± 12.1	24.3± 12.6	18.3± 12.2	39.3± 12.6	3.3± 1.2
6months after treatment	Observation group	2.6± 1.1*	1.3± 0.9*	24.3± 12.4*	13.1± 5.5*	11.1± 7.5*	30.1± 7.5*	1.3± 1.1*
	Control group	3.4± 1.3	3.2± 1.1	35.5± 12.2	20.13± 6.1	14.13± 7.4	38.13± 7.1	2.9± 1.3

Note: Compared with control group at the same time, *P<0.05.

表 3 两组患者不良反应发生率比较(n,%)

Table 3 Comparison of the adverse reaction incidence between the two groups (n,%)

Groups	n	ALT elevation	Dizziness and sleepiness	Digestive tract symptoms	Respiratory tract infection	Rash	Cytopenia	Dental ulcer	Menstrual disorders
Observation group	41	8(19.5)	6(14.6)	8(19.5)	5(12.2)	6(14.6)	8(19.5)	4(9.8)	5(12.2)
Control group	41	7(17.1)	4(9.8)	9(21.9)	4(9.8)	5(12.2)	7(17.1)	4(9.8)	4(9.8)
χ^2		0.0816	0.4556	0.0742	0.1248	0.1050	0.0816	0.0000	0.1248
P		0.7752	0.4997	0.7853	0.7239	0.7459	0.7752	1.0000	0.7239

肿胀及压痛显著缓解,晨僵时间显著降低,ESR、CRP、RF、VAS均明显降低。经观察患者主要不良反应包括血细胞降低、消化道症状、呼吸道感染情况、月经紊乱、皮疹、ALT升高、头晕嗜睡、口腔溃疡,两组患者各不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示三药联合应用疗效显著,安全可靠,可有效缓解患者的临床症状,且不增加不良反应的发生率。

综上所述,沙利度胺联合甲氨蝶呤、羟氯喹用于类风湿关节炎患者的治疗,疗效显著,不仅能够延缓病情的进展、缓解患者痛苦,同时减少了药物的不良反应,有利于实现治疗个体化的目标,为临床治疗提供了新的方法。

参考文献(References)

- [1] 邓雪蓉,周炜,王昱,等. 类风湿关节炎在不同治疗方案下的达标情况及影响因素分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(06): 365-368
Deng Xue-rong, Zhou Wei, Wang Yu, et al. The outcomes of patients with rheumatoid arthritis treated by different combination of synthetic disease modifying antirheumatic drugs under the treat-to-target strategy[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2014, 18(06): 365-368
- [2] 赵宝利,黄可儿,赵敏. 类风湿关节炎中医辨证分型的判别分析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 240-242
Zhao Bao-li, Huang Ke-er, Zhao Min. Research on discriminant analysis for rheumatoid arthritis of TCM pattern identification [J]. China Journal of traditional medicine and pharmacy, 2012, 27(1): 240-242
- [3] 陈芳莹,吴宽裕. 研制类风湿关节炎中医疗效测评量表的意义[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(10): 1077-1079
Chen Fang-ying, Wu Kuan-yu. Discussing the significance of establishing a QoL-Scale affiliated to the category of TCM as a measurement of the efficacy of Chinese medicine for RA [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2012, 18(10): 1077-1079
- [4] 魏萌,谢庆云,王涛,等. 甲氨蝶呤联合羟基氯喹对类风湿关节炎合并糖尿病患者糖化血红蛋白水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(4): 723-726
Wei Meng, Xie Qing-yun, Wang Tao, et al. Effect of Methotrexate Combination Hydroxychloroquine Treatment on Glycosylated Hemoglobin Level in Rheumatoid Arthritis Patients with Diabetes[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(4): 723-726
- [5] 高压贤,郭亚春,肖丽君,等. 穿山龙总皂苷含药血清对 IL-17 和 TNF- α 诱导的大鼠滑膜细胞株 RSC-364NF- κ Bp65 活性, STAT3 及 VEGFmRNA 表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(10): 848-852
Gao Ya-xian, Guo Ya-chun, Xiao Li-jun, et al. Effects of Rhizoma Dioscoreae Nipponicae total saponin -medicated serum on NF- κ B p65 activity, STAT3 protein expression, and VEGF mRNA expression in IL-17- and TNF- α -induced rat synovial cell strain RSC-364[J]. Immunological Journal, 2012, 28(10): 848-852

- [6] Combe B. Thalidomide: new indication [J]. Joint Bone Spine, 2007, 74(6): 638-646
- [7] 彭友帆, 向阳, 韦叶生, 等. 外周血单核细胞 CD36 的表达与类风湿关节炎的相关性研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(07): 441-445
Peng You-fan, Xiang Yang, Wei Ye-sheng, et al. Association between peripheral monocyte CD36 expression and rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2016, 20(07): 441-445
- [8] 李菁, 赵岩. 白细胞介素 6 及其受体拮抗剂在类风湿关节炎发病机制及治疗中的作用 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(39): 3114-3116
Li Jing, Zhao Yan. Role of interleukin 6 and its receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. National Medical Journal of China, 2014, 94(39): 3114-3116
- [9] 姜中易, 鲁静. IL-35 在类风湿关节炎中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(12): 1714-1717
Jiang Shen-yi, Lu Jing. Research progress of IL-35 in rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2015, 31(12): 1714-1717
- [10] 邵勤, 吴斌. 辅助性 T 细胞 22/ 白细胞介素 -22 在类风湿关节炎中的研究进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(04): 274-278
Shao Qin, Wu Bin. Research progress of T helper 22/ cell -22 in rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2016, 20(04): 274-278
- [11] 车昌燕, 张国华, 刘俊平, 等. IL-17 在类风湿关节炎患者外周血表达的临床意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 10(10): 1405-1407
Che Chang-yan, Zhang Guo-hua, Liu Jun-ping, et al. Clinical significance of IL-17 in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2014, 10(10): 1405-1407
- [12] 官晓红, 陶黎, 刘潇潇, 等. 沙利度胺联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗重度类风湿关节炎疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(2): 78-80
Guan Xiao-hong, Tao Li, Liu Xiao-xiao, et al. Clinical efficacy of the concept that lenalidomide methylamine, leflunomide in the treatment of severe rheumatoid arthritis [J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2013, 10(2): 78-80
- [13] 武清超, 刘秀梅, 杨洁, 等. 血管生成素样蛋白 2 血管内皮生长因子在类风湿关节炎患者血清中的表达水平及其相关性研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(06): 405-408
Wu Qing-chao, Liu Xiu-mei, Yang Jie, et al. A study on the serum levels of angiopoietin-like protein 2 and vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis patients and their correlations [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2016, 20(06): 405-408
- [14] Clavel G, Bessis N, Boissier MC. Recent data on the role for angiogenesis in rheumatoid [J]. Joint Bone Spine, 2003, 70(5): 321-326
- [15] 王苗苗, 马梓健, 李霞, 等. 白细胞介素 -34 在类风湿关节炎中的作用 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(07): 480-481
Wang Miao-miao, Ma Zi-jian, Li Xia, et al. Role of IL-34 in rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2016, 20(07): 480-481
- [16] 苏清芳, 曾伟, 吴广明. 羟氯喹联合来氟米特治疗对老年类风湿关节炎患者血脂的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(08): 889-892
Su Qing-fang, Zeng Wei, Wu Guang-ming. Effect of Hydroxychloroquine in combination with Leflunomide on the lipid profile in elderly patients with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2015, 34(08): 889-892
- [17] 郑红梅, 高云芬. 联合治疗对老年类风湿关节炎患者血脂的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(11): 1198-1201
Zheng Hong-mei, Gao Yun-fen. Effects of combination therapy on serum lipids in elderly patients with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2013, 32(11): 1198-1201
- [18] Gutierrez-Rodriguez O, Starusta-Bacal P, Gutierrez-Montes O. Treatment of refractory rheumatoid arthritis the thalidomide experience [J]. J Rheumatol, 1999, 16(2): 158-163
- [19] 李芬. 类风湿关节炎的精准医学研究: 任重而道远 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(09): 577-579
Li Fen. Precise medical research on rheumatoid arthritis: Long way to go [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2016, 20(09): 577-579
- [20] 田新玮, 游碧蓉. 沙利度胺联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床疗效及安全性研究 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(8C): 34-35, 39
Tian Xin-wei, You Bi-rong. The clinical efficacy and safety of thalidomide combined with methotrexate tablets in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(8C): 34-35, 39