

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.020

长期应用小剂量激素对类风湿关节炎患者的临床疗效及安全性研究

王宇¹ 马晶² 赵彦萍¹ 梅轶芳¹ 张志毅^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨市第一医院内分泌科 黑龙江 哈尔滨 150010)

摘要 目的:分析长期使用小剂量激素治疗类风湿关节炎(RA)的临床效果及安全性,并探讨小剂量激素的使用方法。**方法:**将49例RA患者随机分为两组,治疗组使用改变病情抗风湿药物(DMARD)及激素泼尼松7.5 mg/d,对照组给予DMARDs。观察和比较两组患者在不同治疗时间的临床缓解情况及不良反应的发生率。**结果:**最终49例患者完成实验(治疗组22例,对照组27例)。治疗第12周时,治疗组的DAS28评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗24、48周时,两组的DAS28评分比较均无统计学差异($P>0.05$)。在治疗第12周时,治疗组的ACR20达标率显著高于对照组($P<0.05$);在治疗第24、48周时,两组的ACR20达标率相比无统计学差异($P>0.05$)。治疗12、24周时,两组体重增加的发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。但在治疗48周时,治疗组体重增加的发生率显著高于对照组($P<0.05$);两组胃肠不适及血压升高的发生率相近,且均未发现血糖升高的患者。**结论:**与单纯使用DMARDs相比,长期(大于24周)应用小剂量激素对RA患者临床症状的缓解作用不明显,但安全性尚可。

关键词:小剂量;糖皮质激素;类风湿关节炎;临床疗效;安全性

中图分类号:R593.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)32-6281-03

Study on Clinical Efficacy and Safety of Rheumatoid Patients with Long-term Use of Low-dose Glucocorticoids

WANG Yu¹, MA Jing², ZHAO Yan-ping¹, MEI Yi-fang¹, ZHANG Zhi-yi^{1△}

(1 Department of Rheumatism immunity, The first hospital of Haerbin medical university, Harbin, Heilongjiang 150001, China;

2 Department of Endocrinology, No. 1 Hospital of Harbin, Harbin, Heilongjiang, 150010, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical effects and safety of low dose of glucocorticoids (GCs) on patients with rheumatoid arthritis (RA), and to discuss the application method of GCs. **Methods:** 49 Patients with RA were randomly assigned in a double-blinded manner to receive GCs (prednisone 7.5 mg/d) or placebo while starting concomitant DMARD therapy. The degree of remission and incidence of adverse reactions were compared between two groups at different time points. **Results:** 49 patients completed the study (22 patients were treated with GC and DMARDs, while 27 cases were treated with DMARDs alone). At the 12th week, the DAS28 score of treatment group was lower than that of control group ($P<0.05$). At the 24th and 48th week, no statistical difference was found in the DAS28 score between two groups ($P>0.05$). At the 12th week, the qualified rate of ACR20 of treatment group was significantly higher than that of control group ($P<0.05$), however, at the 24th and 48th week, no statistical difference was found between two groups ($P>0.05$). At the 12th and 24th week, there was no statistical difference in the incidence rate of weight gain between two groups ($P>0.05$). However, it was significantly higher in the treatment group than that of control group at the 48th week ($P<0.05$). The incidence rates of rising blood pressure and gastrointestinal discomfort of two groups were equal, and no patients with elevated blood sugar was found. **Conclusion:** Compared with treatment by DMARDs alone, the clinical advantage of long-term (longer than 24 weeks) use of GCs was not obvious for the patients with RA.

Key Words: Low dose; Glucocorticoids; Rheumatoid arthritis; Clinical effect; Safety

Chinese Library Classification: R593.22 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6281-03

前言

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、致残性疾病,目前病因并不确切,尚没有可以完全治愈的方法。学界多主张采用早期、联合治疗的策略,疗程漫长。糖皮质激素(glucocorticoids, GC)从首次应用于临床治疗RA至今已超过60年,学者对其显著的抗炎作用给予了肯定,但长期不合理应

用GC所造成的严重副作用又令学界对激素的临床应用产生了不同意见。本实验前瞻性分析了49例RA患者的GC应用情况,并初步探讨了长期应用小剂量激素在RA治疗中的作用及使用方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2011年1月至2013年4月在哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科住院治疗的RA患者49例,所有病例符合2009年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的RA分类标准及美国风湿病学会(ACR)1987年RA分类标准。所有患者均为初治,无高血压、糖耐量异常及糖尿病病史,年龄23~

作者简介:王宇(1980-),男,医学硕士,主要研究方向:类风湿关节炎的诊治

△通讯作者:张志毅,电话:0451-85555888,

E-mail: wangyu11299@sohu.com

(收稿日期:2014-05-11 接受日期:2014-06-08)

71 岁,病程 6 周~2 年。

将所有患者随机分为实验组和对照组,实验组 22 例患者,男 3 例,女 19 例;对照组 27 例患者,男 5 例,女 22 例。两组的

病程、性别分布、疾病活动度评分(参照《风湿病学》疾病活动评分标准^[1])比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。(表 1)。

表 1 两组一般资料的比较(平均数±标准差)

Table 1 Comparison of the general information between two groups(average± standard deviation)

Group	Number	Male/Female	The onset age	Disease activity score(DAS28)
Treatment group	22	1:6.33	50.62± 15.21	4.51± 1.32
Control group	27	1:4.41	48.56± 16.34	3.81± 1.82

1.2 治疗方法

所有受试者均口服硫酸羟氯喹(0.2 g 每日两次)和 MTX(每周 10 mg)。实验过程中可以使用 NSAIDs、维生素 D 及钙剂。而生物制剂及降钙素在试验过程中不允许使用。实验组患者每日早饭前口服 7.5 mg 醋酸泼尼松片剂。

1.3 评价指标

(1)病情活动的评价:在治疗的第 12、24、48 周分别记录两组患者的肿胀关节数、压痛关节数、血沉、C 反应蛋白等指标,计算疾病活动分数(DAS28)。

(2)治疗效果的判断:采用美国风湿病学会(ACR)制定的 RA 病情改善及临床缓解的标准。临床改善 20%的 ACR 标准(ACR20)要求肿胀及触痛关节计数改善达 20%,且 5 个参数(病人的整体评估、医生的整体评估、病人对疼痛程度评估、功能丧失的程度、急性期反应物的水平)中有 3 个改善达 20%。在实验的第 12、24、48 周分别对两组患者进行 ACR20 评估。

(3)安全性的评估:在实验的第 12、24、48 周累计各组胃肠道不适人数、体重增加(体质量增加超过原体质量 10%)人数、血压升高(收缩压≥ 140 mmHg 和或舒张压≥ 90 mmHg)和血糖升高(空腹血糖> 6.1 mmol/L)人数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计学软件进行分析,计量资料数据采用平均数±标准差表示,组间比较用 t 检验,计数资料组间比较用 χ^2

检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点病情活动度的比较

治疗前,两组的 DAS28 评分比较并无统计学差异($P > 0.05$) (表 1)。治疗第 12 周时,治疗组的 DAS28 评分显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 24、48 周时,两组的 DAS28 评分比较均无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组不同时点的 DAS28 评分比较

Table 2 Comparison of the DAS28 scores between treated group and control group at different time points

	Times(week)		
	12	24	48
Treatment group	2.21± 1.41	1.82± 0.91	1.52± 0.64
Control group	3.10± 1.34*	2.13± 1.12**	1.70± 1.03**

注:两组比较,* $P < 0.05$; ** $P > 0.05$ 。

Note: Compared between two groups * $P < 0.05$; ** $P > 0.05$ 。

2.2 两组不同时点病情缓解程度的比较

将治疗 12、24、48 周时两组患者达到 ACR20 标准的人数及有效率进行分析比较。在治疗第 12 周时,治疗组的 ACR20 达标率显著高于对照组($P < 0.05$)。在治疗第 24、48 周时,两组的 ACR20 达标率相比无统计学差异($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组不同时点 ACR20 达标率的比较(例, %)

Table 3 Comparison of the ACR20 between two groups at different time points(n, %)

	Week 12			Week 24			Week 48		
	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2
Treated group	18	81.81		19	86.36		20	90.91	
Control group	14	51.85	4.805*	20	74.07	0.498**	22	81.48	0.278**

注:两组比较,* $P < 0.05$; ** $P > 0.05$ 。

Note: Compared between two groups * $P < 0.05$; ** $P > 0.05$ 。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

治疗 12、24 周时,两组体重增加的发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。但在治疗 48 周时,治疗组体重增加患者 9 例,发

生率显著高于对照组($P < 0.05$),见表 4。两组胃肠不适及血压升高的发生率相近 (见表 5、6), 且均未发现血糖升高的患者。

表 4 两组体重增加(体质量增加超过原体质量 10%)发生率的比较(例, %)

Table 4 Comparison of the incidence rate of weight gain(weight gain of more than 10%) between two groups(n, %)

	Week 12			Week 24			Week 48		
	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2
Treatment group	2	9.09		3	13.61		9	40.91	
Control group	1	3.70	0.034*	2	7.40	0.059*	4	14.81	4.602**

注:两组比较,* $P > 0.05$; ** $P < 0.05$ 。

Note: Compared between two groups * $P > 0.05$; ** $P < 0.05$ 。

表 5 两组血压升高(收缩压 ≥ 140 mmHg 和或舒张压 ≥ 90 mmHg)发生率的比较(例,%)Table 5 Comparison of the incidence rate of elevation of blood pressure(systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) between two groups(n, %)

	Week 12			Week 24			Week 48		
	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2
Treatment group	3	13.61		5	22.73		7	31.82	
Control group	1	3.70	0.546*	1	3.70	2.504*	2	7.40	3.327*

注:两组比较,* $P>0.05$ 。

Note: Compared between two groups * $P>0.05$.

表 6 两组胃肠不适发生率的比较(例,%)

Table 6 Comparison of the incidence rate of gastrointestinal discomfort between two groups(n, %)

	Week 12			Week 24			Week 48		
	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2	Number	%	χ^2
Treatment group	3	9.09		2	9.09		2	9.09	
Control group	1	3.70	0.034*	1	3.70	0.034*	3	11.11	0.059*

注:两组比较,* $P>0.05$ 。

Note: Compared between two groups * $P>0.05$.

3 讨论

RA 是一种慢性炎性多系统疾病,以持续进行的滑膜炎为病理特征,可引起软骨破坏和骨侵蚀。本病有较高致残率且降低患病人群的平均寿命。早期诊治、规范用药是改善症状,减少 RA 致残发生率的重要措施。

GC 用于治疗 RA 已有 60 余年的历史,具有显著缓解临床症状的作用,但同时在不规范使用时又具有严重的副作用,因而学界长期以来对于激素在类风湿关节炎中的应用方法一直存在争论。近年来,多项研究证实长期使用小剂量激素可以起到短期内改善临床症状,并阻止关节破坏的作用^[2-4]。中华医学会风湿病分会推荐的 RA 诊治指南^[5]也指出 GC 能迅速减轻 RA 患者的关节症状,如需使用,通常为小剂量激素(泼尼松 ≤ 7.5 mg/d)。但对于小剂量激素的最佳使用时限尚无定论。

本研究中,激素治疗组 22 例患者在治疗第 12 周时有 18 例达到 ACR20 (占 81.81%),显著优于对照组 (14 例,占 51.85%),而在治疗第 24 周及 48 周时,两组的病情缓解程度无明显差别。此结果提示 RA 患者早期(12 周)使用小剂量激素联合 DMARDs 治疗的临床缓解率优于单用 DMARDs 治疗。而在治疗 24 周后,其病情缓解的作用并不优于单用 DMARDs 治疗,此结果与之前进行的大多数临床实验结论相接近。李征寒等^[6]及李丹丹等^[7]均证明在 6 个月内激素与其他治疗 RA 的 DMARDs 联合应用比未用激素疗效快、临床缓解程度高。

本研究也观察了激素治疗的相关不良反应的发生情况,包括体重增加、血压升高及胃肠不适反应。治疗第 24 周及 48 周时,激素治疗组体重增加的发生率与对照组比较无统计学差异;而在治疗第 48 周时,其发生率显著高于对照组,考虑体重增加的原因为患者病情得到控制,激素的水钠潴留作用及对食欲的刺激作用,在实验结束停用激素后此不良反应消失。而两组血压升高和胃肠不适反应发生率比较并没有统计学差异。由此可见,小剂量激素的长期(48 周)应用并不会增加 RA 患者的胃肠不适,以及影响血压和血糖水平。关于长期应用激素对人

体代谢的影响,目前学界的观点不尽相同。Toms TE 等^[8]认为,RA 患者自身代谢综合征的发生率即明显升高,而长期使用 GC 并不会增加代谢综合征的发生风险^[9]。国外已有文章证实 RA 与 1 型糖尿病的相关性^[10]。此外,亦有国外学者报道 RA 患者存在胰岛素抵抗^[11,12]。而 Hoes JN 等^[13]的研究则认为小剂量激素的累积使用仍会对 RA 患者的糖耐量、胰岛素敏感性以及 β 细胞功能产生负面影响。此外,国外学者对于使用小剂量激素对 RA 患者血脂的影响也进行了研究。Gomez 等^[14]认为长期、小剂量 GC 治疗与 RA 患者高密度脂蛋白胆固醇水平的升高相关。Carmen 等^[15]的观察结果与之相近。

本研究结果证实,小剂量激素联合 DMARDs 治疗 RA 在短期内(12 周)较单用 DMARDs 治疗的临床缓解率更高,但其更为长期(大于 24 周)使用的临床缓解率与单用 DMARDs 治疗相比并无优势。长期(48 周)使用小剂量激素的副作用小。本实验未能观察患者的关节影像学变化,及对炎症细胞因子等指标进行深入研究,尚需通过更为长期的观察进一步研究加以完善。

目前,对于 RA 的治疗发展迅速,已证实有多种药物可阻止 RA 病情进展,这使得临床医生的选择更为丰富。而小剂量激素对于 RA 患者临床症状缓解迅速的优势在更为长期的使用时已无法体现。作为临床医生,在使用小剂量激素时,可将其作为短期缓解患者临床症状的过渡治疗手段。

参考文献(References)

- [1] 蒋明. 风湿病学[M]. 北京:科学出版社, 1998: 912
Jiang Ming. Rheumatology[M]. Beijing: Science Press, 1998: 912
- [2] Harris ED Jr, Emkey RD, Nichols JE, et al. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study[J]. J Rheumatol, 1983, 10(5): 713-721
- [3] van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Ann Intern Med, 2002, 136(1): 1-12 (下转第 6291 页)

- [9] Garbelotti SA Jr, Lucareli PR, Ramalho A Jr, et al. An investigation of the value of tridimensional kinematic analysis in functional diagnosis of lumbar spinal stenosis [J]. *Gait Posture*, 2014, S0966-6362 (14) 00092-00097
- [10] 顾广飞, 张海龙, 贺石生, 等. 微创经椎间孔腰椎体间融合术治疗腰椎管狭窄合并腰椎不稳症 [J]. *中华外科杂志*, 2011, 49(12): 1081-1085
- Gu Guang-fei, Zhang Hai-long, He Shi-sheng, et al. The clinical results of minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for lumbar spinal stenosis with lumbar instability [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2011, 49(12): 1081-1085
- [11] 蒋毅, 宋华伟, 王东, 等. JOABPEQ 对非融合手术治疗腰椎管狭窄症的临床疗效评价 [J]. *北京医学*, 2013, 35(10): 815-817
- Jiang Yi, Song Hua-wei, Wang Dong, et al. Evaluation of Japanese Orthopaedic Association back pain evaluation questionnaire for lumbar spinal stenosis [J]. *Beijing Medical Journal*, 2013, 35(10): 815-817
- [12] Yoshimoto M, Takebayashi T, Kawaguchi S, et al. Minimally invasive technique for decompression of lumbar foraminal stenosis using a spinal microendoscope: technical note [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2011, 54(3): 142-146
- [13] 陈勇. 腰椎间盘突出术后复发 16 例的原因分析及治疗 [J]. *广西医学*, 2012, 34(11): 1586-1587, 1589
- [14] Hsu WH, Lui TN, Chang CN, et al. Minimally invasive decompression with posterior column reinforcement for the treatment of symptomatic osteoporotic fracture with spinal stenosis in lumbar vertebrae [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(12): 1645-1650
- [15] Pradhan BB, Turner AW, Zatushevsky MA, Biomechanical analysis in a human cadaveric model of spinous process fixation with an interlaminar allograft spacer for lumbar spinal stenosis: Laboratory investigation [J]. *J Neurosurg Spine*, 2012, 16(6): 585-593
- [16] Mayer HM, Zentz F, Siepe C, et al. Percutaneous interspinous distraction for the treatment of dynamic lumbar spinal stenosis and low back pain [J]. *Oper Orthop Traumatol*, 2010, 22(5-6): 495-511
- [17] McAfee P, Khoo LT, Pimenta L, et al. Treatment of lumbar spinal stenosis with a total posterior arthroplasty prosthesis: implant description, surgical technique, and a prospective report on 29 patients [J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 22(1): E13
- [18] Schmier JK, Halevi M, Maislin G, et al. Comparative cost effectiveness of Coflex? interlaminar stabilization versus instrumented posterolateral lumbar fusion for the treatment of lumbar spinal stenosis and spondylolisthesis [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2014, 6: 125-131
- [19] Nerland US, Jakola AS, Solheim O, et al. Comparative effectiveness of microdecompression and laminectomy for central lumbar spinal stenosis: study protocol for an observational study [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(3): e004651
- [20] Higuchi D, Manabe N, Ino M. The Association of Each Disability Based on the Three Sub-Categories of the Roland-Morris Disability Questionnaire during Hospitalization with Itself at 1 Year Postoperatively in Patients with Degenerative Lumbar Spinal Stenosis [J]. *Asian Spine J*, 2014, 8(1): 1-7

(上接第 6283 页)

- [4] Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, et al. Follow up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(5): 1422-1428
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, (2): 4-8
- Chinese Rheumatology Association. Guide for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2012, (2): 4-8
- [6] 李征寒, 吴东红, 王丽娟. 联合小剂量糖皮质激素治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2009, 7(13): 132-133
- Li Zheng-han, Wu Dong-hong, Wang Li-juan. Study on rheumatoid arthritis treated with combined with low dose of glucocorticoids [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2009, 7(13): 132-133
- [7] 李丹丹, 陆进明, 徐亮. 不同剂量糖皮质激素对早期类风湿关节炎患者疗效及不良反应分析 [J]. *安徽医学*, 2012, 5(33): 534-537
- Li Dan-dan, Lu Jin-ming, Xu Liang. The analysis on efficacy and adverse reactions of early rheumatoid patients treated by different doses of glucocorticoids [J]. *Anhui Medical Journal*, 2012, 5(33): 534-537
- [8] Toms TE, Panoulas VF, John H, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4): R110
- [9] Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *Arthritis research & therapy*, 2008, 10(6): R145
- [10] Liao KP, Gunnarsson M, K Ilberg H, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(3): 653
- [11] Shahin D, Eltoraby E, Mesb AH A, et al. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(7-8): 661-665
- [12] Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9): 2765-2775
- [13] Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11): 1887-1894
- [14] Gomez CG, Nolla JM, Valverde J, et al. High HDL- cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(9): 686-692
- [15] Carmen GG, Joan MN, Josep V, et al. Conventional lipid profile and lipoprotein (a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(12): 1365-1370