

· 论 著 ·

小剂量激素对类风湿性关节炎患者的远期疗效

潘殊方¹, 施 珍¹, 谷定英¹, 蔡 晖², 周志宏¹

(1. 温州医学院附属第二医院肾内科, 浙江温州 325000; 2. 美国 Emory 大学医学院肾脏科, 亚特兰大 30322)

摘要:目的 系统评价小剂量糖皮质激素(<15 mg/d)治疗类风湿性关节炎的远期疗效以及安全性。方法 检索小剂量糖皮质激素治疗类风湿性关节炎的随机临床试验结果。用 Revman4.2 软件对入选的文献进行 Meta 分析。结果 最终纳入 14 项研究, Meta 分析结果: 临床有效率的合并 OR 值为 1.50, 95% CI: 1.18~1.92, $P=0.001$; 骨关节有效率的合并 OR 值为 0.87, 95% CI: 0.66~1.55, $P=0.32$; 小剂量激素对 Sharp 评分影响的合并 OR 值为 -5.84, 95% CI: -6.73~-4.95, $P<0.000 01$; 对骨质侵蚀分数影响的合并 OR 值为 -4.34, 95% CI: -4.63~-3.99, $P<0.000 01$; 对关节狭窄分数影响的合并 OR 值为 -1.03, 95% CI: -1.31~-0.75, $P<0.000 01$; 对健康评定问卷(HAQ)评分和握力比较差异无统计学意义。结论 小剂量糖皮质激素治疗类风湿性关节炎远期疗效较好且不会引起不良反应。

关键词:糖皮质激素类; 关节炎, 类风湿; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.02.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)02-0119-03

A meta-analysis of efficacies of low dose prednisolone in treatment of patients with rheumatoid arthritis

Pan Shufang¹, Shi Zhen¹, Gu Dingying¹, Cai Hui², Zhou Zhihong¹

(1. Renal Division, the Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325000, China;

2. Renal Division, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, 30322, USA)

Abstract: Objective To evaluate the long term efficacy and safety of low dose prednisolone (<15 mg daily) in comparison with placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** Searching clinical trials about treatment RA with low dose prednisolone. The data were analysed by Revman4.2 software. **Results** 14 studies were included in the metaanalysis. Prednisolone group had a marked effect over control group on the rate of achievement of ACR 20%, OR 1.50(95% CI 1.18 to 1.92), $P=0.001$. Bone erosion and joint space narrowing were measured radiographically, OR 0.87(95% CI 0.66 to 1.55), $P=0.32$. Prednisolone group also had a greater effect than control group on Sharp scale, OR -5.84(95% CI -6.73 to -4.95) and erosion score, OR -4.34(95% CI -4.63 to -3.99) and joint space narrowing, OR -1.03(95% CI -1.31 to -0.75), whereas the difference in HAQ and grips strength was not significant. **Conclusion** Long term prednisolone in low doses is effective in the treatment of RA. In addition, it did not induce side-effects in the patients.

Key words: glucocorticoids; arthritis, rheumatoid; Meta-analysis

类风湿关节炎(RA)是一种原因不明的全身性自身免疫性疾病,临床上大部分患者表现为慢性或急性进行性的骨关节破坏,可导致受累关节强直、畸形甚至功能丧失,严重影响患者生活质量。RA患者应用糖皮质激素可迅速缓解关节症状。但传统观念认为,糖皮质激素不良反应大,不应单用激素治疗RA。近十多年来,许多文献提示小剂量糖皮质激素能有效且安全地控制RA。本文应用Meta分析方法对应用小剂量糖皮质激素治疗RA的临床资料进行合并分析,为临床应用提供实践依据。

1 资料与方法

1.1 研究类型 随机及临床对照试验。

1.2 研究对象 纳入符合美国风湿病学会1987年提出的类风湿关节炎修订的诊断标准的患者,年龄、性别不限。

1.3 干预措施 实验组给予小剂量糖皮质激素口服或肌注,对照组仅予安慰剂或者与改善病情抗风湿药(DMARDs)联合应用。

1.4 疗效判断 (1)有效性评估:采用美国风湿病学会(ACR)标准判断疗效,无效:临床症状、体征及实验室指标改善小于30%;改善:临床症状、体征及实验室指标改善30%~50%;显著:临床症状、体征及实验室指标改善大于50%~70%;有效:

临床症状、体征及实验室指标改善75%以上。(2)X线检查骨和关节的变化:按X线检查骨关节5级分期,以分级有无加减轻级别为标准;或者采用Sharp方法,包括骨质侵蚀分数和关节狭窄分数,二者之和为Sharp分数。(3)功能变化:记录握力、关节肿胀指数、关节压痛指数等,患者功能残疾自我评价使用健康评定问卷(health assessment questionnaire, HAQ)。

1.5 文献质量的评估 由2位作者共同对查阅所得文献的质量进行评估,包括科研设计方法、盲法的采用及质量、是否随机及随机质量等。并按Cochrane Collaboration提供的标准划分随机对照试验或临床对照试验:凡文献中提到“随机分配受试者”,则为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),若未提到“随机分配受试者”的对照试验,则为临床对照试验(controlled clinical trial, CCT)。

1.6 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan4.2软件。计数资料采用优势比(odds ratio, OR),以95%可信区间(weighted intervals, CI)表示。对入选文献的研究效应量进行异质性检验, $P<0.05$ 时说明各研究效应量为同质,选用固定效应模型;反之,选用随机效应模型。选择OR值以及95%CI为效应综合尺度标准,并计算总效应测定结果,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献概况 经过筛选,共纳入 14 篇文献^[1-14]。所有随机对照研究均无随机方法的具体描述,纳入本文 Meta 分析的 14 篇文献共报道了 1 921 例类风湿性关节炎患者,基线情况均交代清楚。

2.2 数据合并分析

2.2.1 临床缓解率 14 篇文献中有 9 篇在治疗后分别采用 ACR 标准和骨关节 X 线检查评价了临床缓解率和骨关节改变情况。临床缓解率异质性检验 $P < 0.000 01$,各研究间有统计学异质性,选用随机效应模型,计算合并 OR 值为 1.50,95%CI 为 1.18~1.92,总效应测定结果 $Z = 3.28, P = 0.001$ 。说明采用小剂量激素治疗的治疗组临床缓解率高于对照组,差异有统计学意义。但去除一项质量较低的研究,重新分析,OR 值和 95%CI 分别为 1.48、1.15~1.89, $P = 0.002$,差异仍具有统计学意义,表明该组结果稳定性较高。漏斗图显示基本对称,不能认为存在发表偏倚。

2.2.2 关节功能 HAQ 问卷 共 4 篇文献评价了 HAQ,异质性检验分别为 $P < 0.000 01$,所以,选择随机效应模型。总效应测定结果 $Z = 3.23, P = 0.001$,差异无统计学意义。

2.2.3 握力 仅 2 篇文献测试了握力,两篇文献的 OR 值(95%CI)分别为 5.0(-0.52, 10.52)和 -21.96(-47.31, 3.39),权重分别为 95.48%和 4.52%。合并 OR 值为 3.78,95%CI 为 -1.61~9.17。总效应测定结果 $Z = 1.73, P = 0.17$,差异无统计学意义。

2.2.4 抑制骨关节破坏作用

2.2.4.1 骨关节 X 线改善率 7 篇文献观察了小剂量激素治疗后抑制骨关节破坏作用率,异质性检验 $P = 0.001$,各研究间有统计学异质性。选用随机效应模型,计算合并 OR 值为 0.87,95%CI 为 0.66~1.55,总效应测定结果 $Z = 0.99, P = 0.32$ 。说明采用小剂量激素治疗的治疗组骨关节破坏率明显低于对照组,但此差异无统计学意义。将其中 1 篇质量较差的文献去除,重新分析,OR 值和 95%CI 分别为 0.86 和 0.64~1.15, $P = 0.32$,以总有效率的 OR 值为横坐标,以 SE(logOR) 为纵坐标绘制的漏斗图显示不完全对称,可能存在发表偏倚。

2.2.4.2 骨关节 Sharp 评分 仅有 2 篇文献观察了 Sharp 评分,2 篇文献的 OR 值(95%CI)分别为 -6.1(-7.05~-5.15)和 -4.00(-6.55~-4.95),权重分别为 87.78%和 12.22%。合并 OR 值为 -5.84,95%CI 为 -6.73~-4.95。总效应测定结果 $Z = 12.86, P < 0.000 01$ 。小剂量激素治疗组 Sharp 评分明显高于对照组,差异有统计学意义。

2.2.4.3 骨质侵蚀分数 有 3 篇文献观察了骨质侵蚀分数评分,但 3 篇文献的 OR 值(95%CI)分别为 -13.00(-24.08~-1.92)、-2.10(-3.43~-0.77)和 -4.50(-4.86~-4.14),但权重分别为 0.10%、6.92%和 92.98%。合并 OR 值为 -4.34,95%CI 为 -4.63~-3.99。总效应测定结果 $Z = 24.30, P < 0.000 01$ 。小剂量激素治疗组骨质侵蚀分数明显高于对照组,差异有统计学意义。

2.2.4.4 关节狭窄分数 有 3 篇文献观察了关节狭窄分数,3 篇文献的 OR 值(95%CI)分别为 -4.00(-8.36~0.36)、-1.70(-3.57~0.17)和 -1.00(-1.29~0.17),但权重分别为 0.42%、2.29%和 97.29%。合并 OR 值为 -1.03,95%

CI 为 -1.31~-0.75。总效应测定结果 $Z = 7.13, P < 0.000 01$ 。小剂量激素治疗组关节狭窄分数明显高于对照组,差异有统计学意义。

2.3 不良反应 糖皮质激素的不良反应已为人们所了解和重视,本次分析的 14 篇文献均提及不良反应观察结果,报道的不良不良反应较多,包括了类肾上腺皮质机能亢进症,诱发及加重感染,溃疡,骨质疏松并发骨折,神经、精神系统并发症,肌病等。仅有 4 篇文献提供了诸如不良反应例数等详细资料,Meta 分析结果显示差异无统计学意义,相对危险度和 95%CI 分别为 RR 0.79、95%CI:0.55~1.13($P = 0.20$)。有 2 篇文献报道了骨质疏松、骨折并发症的发生率,Meta 分析结果显示差异无统计学意义($P = 0.82$)。另外,有文献报道常见的不良反应如类固醇溃疡、感染等与糖皮质激素累积剂量相关。小剂量糖皮质激素很少引起非糖尿病患者发生糖尿病,其他大部分文献因未提供诸如不良反应发生例数等详细资料,故未能做进一步的分析。

3 讨 论

RA 是以全身多个滑膜关节进行性破坏性病变为特征的自身免疫性疾病,大多数 RA 患者病程迁延,RA 发病头 2~3 年的致残率较高,如不及早合理治疗,3 年内关节破坏达 70%。积极、正确的治疗可使 80%以上的 RA 患者病情缓解,只有少数最终致残。

应用 DMARDs 治疗 RA 虽能缓解疼痛、减轻或延缓炎症的发展,但在治疗过程中经常发生白细胞减少、肝功能损害等不良反应,一定程度上限制了该类药物的广泛应用。近 10 年来,一些临床观察结果支持长期小剂量糖皮质激素的应用,尤其对早期 RA 患者效果显著。小剂量激素使 RA 患者获益的可能机制是通过糖皮质激素受体(GCR)介导的经典的基因组机制,即调控 1%的基因表达来完成抗炎及免疫调节作用。但除了较多的动物或细胞的基础实验研究外,临床研究报道多数为回顾性总结,普遍均缺乏严格的科研设计和大样本的临床观察,因此还不能成为循证医学的治疗证据。本研究通过 Meta 分析,对具有相同目的的多个独立研究结果进行了结构和系统的综合。

糖皮质激素的不良反应有类肾上腺皮质机能亢进症,诱发及加重感染,溃疡,骨质疏松并发骨折,神经、精神系统并发症,肌病等。本 Meta 分析显示小剂量激素治疗组的不良反应与对照组比较差异无统计学意义。表明应用小剂量糖皮质激素安全性较好。

参考文献:

- [1] Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The arthritis and rheumatism council low-dose glucocorticoid study group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(2):142-146.
- [2] Van Everdingen AA, Jacobs JW, 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):12-14.
- [3] Hansen M, Podenphant J, Floreseu A, et al. A randomized

- trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects [J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58: 713-718.
- [4] Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step down prednisolone, methotrexate, sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 1997, 350: 309-318.
- [5] Capell HA, Madhok R, Hunter JA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 797-803.
- [6] 谢雯, 舒荣, 张奉春. 糖皮质激素治疗类风湿关节炎的临床分析 [J]. *中华全科医师杂志*, 2005, 4(4): 153-155.
- [7] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduce joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11): 3360-3370.
- [8] Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years; a multicenter, double-blind, placebo controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11): 3371-3380.
- [9] 徐胜前, 徐建华, 王芬. 糖皮质激素治疗类风湿关节炎的初步临床分析 [J]. *中国实用医药*, 2008, 3(4): 16-18.
- [10] Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1288-1293.
- [11] 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, 3(7): 132-133.
- [12] 左晓霞, 胡燕青, 王浩. 小剂量强的松联合慢作用抗风湿药治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. *中国医师杂志*, 2001, 3(5): 715-716.
- [13] Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2010, 12: 122-124.
- [14] Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 4: 894-898.
- (收稿日期: 2011-06-13 修回日期: 2011-08-21)
-
- (上接第 118 页)
- mutations and evidence for haploinsufficiency of the ADAR gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 154(5): 636-642.
- [7] Li CR, Li M, Ma HJ, et al. A new arginine substitution mutation of DSRAD gene in a Chinese family with dyschromatosis symmetrica hereditaria [J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 37(1): 95-97.
- [8] Xing Q, Wang M, Chen X, et al. Identification of a novel ADAR mutation in a Chinese family with dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH) [J]. *Arch Dermatol Res*, 2005, 297(2): 139-142.
- [9] Wagner RW, Smith JE, Cooperman BS, et al. A double-stranded RNA unwinding activity introduces structural alterations by means of adenosine to inosine conversions in mammalian cells and *Xenopus* eggs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(14): 2647-2651.
- [10] Goodman RA, Macbeth MR, Beal PA. ADAR proteins: structure and catalytic mechanism [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 23(4): 547-549.
- [11] Laxminarayana D, Khan IU, O'Rourke KS, et al. Induction of 150 kDa adenosine deaminase that acts on RNA (ADAR)-1 gene expression in normal T lymphocytes by anti-CD3-epsilon and anti-CD28 [J]. *Immunology*, 2007, 122(5): 623-625.
- [12] Li M, Yang LJ, Zhu XH, et al. Analysis on the mutation of ADAR gene in a pedigree with dyschromatosis symmetrical hereditaria [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2007, 24(3): 446-448.
- [13] Zhang XJ, He PP, Li M, et al. Seven novel mutations of the ADAR gene in Chinese families and sporadic patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH) [J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(5): 629-630.
- [14] Kawakubo K, Samuel CE. Human RNA-specific adenosine deaminase (ADAR1) gene specifies transcripts that initiate from a constitutively active alternative promoter [J]. *Gene*, 2000, 258(2): 165-172.
- [15] Suzuki N, Suzuki T, Inagaki K, et al. Ten novel mutations of the ADAR1 gene in Japanese patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria [J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(2): 309-311.
- (收稿日期: 2011-06-31 修回日期: 2011-08-18)