

· 临床研究 ·

小剂量来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床分析*

王 军, 祖比亚, 林德帅, 杨俊生, 覃学勇, 廖 明[△]

(南方医科大学附属柳州医院/柳铁中心医院肾内科, 广西柳州 545007)

摘要:目的 观察小剂量来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效。方法 将 30 例 RA 病例随机分为治疗组和对照组。治疗组采用小剂量来氟米特联合甲氨蝶呤, 对照组单用甲氨蝶呤治疗, 7.5~15.0 毫克/周。观察 12 个月, 观察指标: 主要疗效指标有肿胀、压痛关节数、患者及医师对疾病状况总体评价; 次要疗效指标有疼痛视觉模拟评分、晨僵时间、健康评价问卷(HAQ)、C 反应蛋白; 同时记录美国风湿病学会疗效评价指标(ACR20, 50)。结果 治疗 12 个月后, 治疗组主要疗效指标、次要疗效指标均优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 达到 ACR20 标准的病例, 治疗组占 80%, 对照组占 69.2%, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 达到 ACR50 标准分别为 66.7%、38.5%, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组胃肠道反应轻微, 有 2 例出现血压升高; 对照组有 2 例出现白细胞减少, 2 例出现肝酶升高。结论 小剂量来氟米特联合甲氨蝶呤治疗 RA, 疗效优于单用甲氨蝶呤而且耐受性良好。

关键词: 来氟米特; 甲氨蝶呤; 关节炎, 类风湿; 生物医学研究; 小剂量

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)35-3704-03

A treatment of active rheumatoid arthritis with low dose of leflunomide combined with methotrexate*

Wang Jun, Zu Biya, Lin Deshuai, Yang Junsheng, Qing Xueyong, Liao Ming[△]

(the Liuzhou Railway Hospital, Affiliated Hospital of South Medical University, Liuzhou, Guangxi 545007, China,)

Abstract: Objective To determine the efficiency of low dose leflunomide combined with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis. **Methods** 30 patients with active rheumatoid arthritis were randomized to two groups; the treatment group and control group. The patients of treatment group and control group then received low dose leflunomide combined with methotrexate and methotrexate (7.5–15.0 mg/week) alone respectively. The patients were all observed for 12 months, and the index includes: the main efficiency endpoint (tender and swollen joint counts, global physician and patients assessments) and the secondary efficiency endpoint (VAS, duration of morning stiffness, HAQ, C-reactive protein). The ACR20, 50 were also recorded. **Results** After 12 months treatment, both the main efficiency and secondary efficiency index in the treatment group were better than control group ($P < 0.05$); the cases reached ACR20 standard were 80% in treatment group and 69.2% in control group ($P > 0.05$); the cases reached ACR50 were 66.7% and 38.5% respectively ($P > 0.05$). Gastrointestinal reactions in treatment group were slight, with 2 cases of high blood pressure; in control group there were 2 cases of leucopenia and 2 cases of elevated liver enzymes. **Conclusion** Low dose of leflunomide combined with methotrexate were efficacious for active rheumatoid arthritis treatment compared with treatment with methotrexate alone, and they were well tolerated.

Key words: methotrexate; rheumatoid arthritis; biomedical research; low dose; leflunomide

来氟米特治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效, 已经得到广泛的循证医学证据支持。然而, 仍然有部分病例使用来氟米特疗效不佳, 对这类病例相关指南推荐联合治疗措施。来氟米特与甲氨蝶呤作用机制不同, 联合用药具有协同作用, 但可能导致不良反应发生; 为提高疗效同时减少不良反应, 本研究尝试采用小剂量来氟米特联合治疗, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院风湿病门诊就诊的 RA 患者 30 例(均获得患者知情同意)。所有病例均符合美国风湿病学会 1987 年的 RA 分类标准。

1.1.1 入选标准 (1) 入选病例年龄大于 18 岁, 签署知情同意参与本研究; 病程超过 4 个月; (2) 入选病例均符合美国风湿病学会类风湿关节炎诊断标准^[1]; (3) 病例入选时关节疼痛不少于 6 个关节, 肿胀不少于 3 个关节^[2]; (4) C 反应蛋白(CRP) > 2.0 mg/dL 或血沉大于 28 mm/h; (5) 病例入组前 1 月, 停用其他慢作用药物(DMARs); (6) 入选前经检查, 排除慢性肝脏、

肾脏病、糖尿病、慢性心脏病; (7) 育龄期女性病例均告知采取恰当避孕措施。

1.1.2 分组 入选病例按照 1:1 随机分为治疗组与对照组, 治疗组使用小剂量来氟米特联合甲氨蝶呤治疗, 对照组单用甲氨蝶呤, 随访观察 12 个月。

1.2 方法

1.2.1 用药方案 治疗组: 小剂量来氟米特略去负荷剂量, 起始剂量 10 mg/d, 随后以此剂量维持; 同时联合服用甲氨蝶呤, 起始剂量 7.5 毫克/周, 依疗效及耐受性逐渐增加剂量, 最大剂量小于或等于 15 毫克/周。对照组: 单用甲氨蝶呤, 用法及剂量同治疗组。

1.2.2 观察指标 每次随访均记录指标: (1) 肿胀、压痛关节数; (2) 患者及医师对疾病总体状况的综合评价; (3) 疼痛视觉模拟评分(VAS)、晨僵时间; (4) 健康评价问卷(HAQ)评价的患者健康功能状况^[3]; (5) 定期检查肝功能、肾功能、血常规、CRP; (6) 记录两组不良反应发生情况。

* 基金项目: 广西卫生厅自筹经费课题(Z2010135)。 [△] 通讯作者, Tel: 13977238795; E-mail: liaoming1963@hotmail.com。

1.2.3 随访 研究开始每 2 周随访 1 次,2 个月每 8 周随访 1 次至结束;所有病例进入研究前及随访期间,均定期检查并记录上述观察指标及体液免疫功能、CRP 及类风湿因子。

1.2.4 疗效评价 确定肿胀、压痛关节数、医师及患者对疾病总体状况综合评价为主要疗效指标;VAS 评分、晨僵时间、HAQ、CRP 为次要疗效指标。同时评价 ACR20、ACR50^[4]。ACR20 定义为肿胀及压痛关节数有 20% 的改善,并且下列 5 项中至少 3 项有 20% 的改善:VAS 评分、患者及医师对疾病总体状况综合评价、HAQ 评分、CRP。ACR50 即相同标准达 50% 改善。

1.3 统计学处理 采用 Statistica 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 治疗组 15 例,全部完成研究;对照组 15 例中有 2 例因疗效不佳于第 8、12 周退出。入选病例平均年龄 54 ~ 62 岁,女性病例约占 74%;近 43% 病例有使用 DMARDs 史;联合使用激素比例达 21%,联合使用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 比例为 76%,见表 1。

表 1 两组病例一般情况

项目	治疗组 (n=15)	对照组 (n=13)
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.3 ± 11.0	55.1 ± 12.7
女性 (%)	74.5%	73.2%
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	3.9 ± 3.1	4.0 ± 3.2
联合激素 (%)	20.5	21.4
联合 NSAIDs (%)	76.2	77.1
DMARDs 治疗史 (%)	43.5	42.6

2.2 起效时间 治疗组病例起效时间在服药 3~5 周,与文献 [5] 报道一致;对照组起效时间在 6~8 周。

2.3 疗效分析 达到 ACR20 标准的病例,治疗组有 12 例 (80%),对照组有 9 例 (69.2%),两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);达到 ACR50 标准的病例,治疗组有 10 例 (66.7%),对照组有 5 例 (38.5%),两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3.1 主要疗效指标 在主要疗效指标方面,治疗组的压痛、肿胀关节数改善、医师及患者总体评价 4 项指标均优于对照组,见表 2。

2.3.2 次要疗效指标 在治疗 6 周时,治疗组的疼痛视觉评分及关节晨僵与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),随后上述指标改善始终优于对照组。同时,HAQ 评分、CRP 的改善也优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 主要疗效指标治疗前后变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 (n=15)	对照组 (n=13)	P
压痛关节数			
治疗前	15.6 ± 5.3	15.4 ± 6.2	<0.05
治疗后	-10.8 ± 8.5	-8.7 ± 7.6	
肿胀关节数			
治疗前	12.6 ± 4.1	13.0 ± 3.8	<0.05
治疗后	-8.7 ± 6.9	-7.2 ± 5.7	

续表 2 主要疗效指标治疗前后变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 (n=15)	对照组 (n=13)	P
医师总体评价			
治疗前	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	<0.05
治疗后	-1.1 ± 0.7	-0.8 ± 0.6	
患者总体评价			
治疗前	3.7 ± 0.90	3.6 ± 0.5	<0.05
治疗后	-1.2 ± 1.1	-0.8 ± 1.0	

表 3 次要疗效指标治疗前后变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 (n=15)	对照组 (n=13)	P
VAS (分)			
治疗前	59.30 ± 22.40	58.10 ± 19.80	<0.05
治疗后	-26.10 ± 25.30	-22.50 ± 24.10	
晨僵时间 (min)			
治疗前	116.20 ± 103.50	113.20 ± 100.80	<0.05
治疗后	-95.10 ± 92.70	-83.70 ± 105.10	
HAQ (分)			
治疗前	1.10 ± 0.60	1.10 ± 0.70	<0.05
治疗后	-0.50 ± 0.90	-0.38 ± 0.20	
CRP (mg/L)			
治疗前	45.00 ± 37.00	42.00 ± 35.00	<0.05
治疗后	-26.00 ± 33.00	-21.00 ± 30.00	

2.4 不良反应 两组患者总体不良反应发生率较低。治疗组没有出现恶心、呕吐等胃肠道反应发生;仅出现高血压 2 例,皮肤瘙痒 3 例。对照组有 2 例出现白细胞下降,2 例出现肝酶升高;有 2 例因疗效不佳退出研究。

3 讨 论

DMARDs 在控制 RA 疾病活动中起到重要作用,然而不良反应及疗效不佳仍是导致患者退出治疗的重要因素^[5]。来氟米特治疗 RA 疗效确切,依据其独特药代动力学特点^[6],结合中国人体质特点,本研究尝试小剂量的给药方案联合甲氨喋呤治疗,以期提高疗效并减少治疗不良反应,降低治疗的退出率^[7]。

本研究发现,采用小剂量来氟米特联合甲氨喋呤用药方案,临床疗效明显优于单用甲氨喋呤。起效时间治疗组一般在 3~5 周,明显比对照组快;在主要疗效指标方面,治疗组均明显优于对照组;在关节痛及晨僵时间等次要疗效指标改善方面,治疗组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

国外 Jakez-Ocampo 等^[8]采用来氟米特每周给药 1 次 (100 毫克/周) 治疗 RA,发现每周给药 1 次起效稍慢,但 4 个月后,疗效与常规治疗基本相当。不良反应方面,周剂量给药方法显示出较好的安全性。Jorge 等^[9]也发现来氟米特每周给药 1 次,效果与每日给药类似,且节省治疗费用。每周给药 1 次,类似于小剂量来氟米特每日给药方案。实际上,有人也观察了小剂量 (10 mg/d) 给药 (仍保留负荷剂量) 与常规剂量用药的临床效果,发现小剂量给药治疗 RA 疗效肯定^[10-11]。来氟米特与甲氨喋呤作用机制不同,联合使用可以发挥协同作用,降低来氟米特剂量后不仅减少了不良反应的发生,提高了治疗的顺应

性,而且同样可以达到治疗效果。

本研究中,治疗组在研究初期,没有胃肠道反应发生,与小剂量给药有关;研究中、后期胃肠道及血液系统的不良反应亦没有出现,仅有 2 例出现血压升高,治疗依从性良好,显示了联合治疗的安全性。有研究提出,为减少来氟米特治疗的不良反应,可以省去负荷剂量;如果联合用药则更宜采用小剂量治疗。对照组 2 例因病情控制不理想,改为联合治疗,退出本研究。

总之,小剂量来氟米特联合甲氨喋呤治疗 RA 疗效较好,安全性高;药物剂量的减少亦符合药物经济学原则,并且提高了治疗的顺应性。本研究不足的是样本量较小,观察时间较短,需要扩大研究例数,延长观察时间来了解联合治疗的疗效持久情况。

参考文献:

- [1] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [2] Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1856-1862.
- [3] Finckh A, Dehler S, Gabay C, et al. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(1): 33-39.
- [4] Curtis JR, Beukelman T, Onotrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or

psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 43-47.

- [5] Singer O, Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis; what is new in 2011 [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(3): 288-292.
- [6] Leca N. Leflunomide use in renal transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2009, 14(4): 370-374.
- [7] Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus [J]. *Rheumatology*, 2005, 44(3): 280-286.
- [8] Jakez-Ocampo J, Richaud-Patin Y, Simón JA, et al. Weekly dose of leflunomide for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot comparative study [J]. *Joint Bone Spine*, 2002, 69(3): 307-311.
- [9] Jorge JH, Manuel RR, Rodrigo SO, et al. Rheumatoid arthritis treatment with weekly leflunomide: an open-label study [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(2): 235-237.
- [10] Poor G, Strand V. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational, double-blind, randomized trial [J]. *Rheumatology*, 2004, 43(7): 744-749.
- [11] Lee SS, Park YW, Park JJ, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(1): 11-14.

(收稿日期: 2012-06-13 修回日期: 2012-09-12)

(上接第 3703 页)

急性感染、严重创伤等患者体内的免疫功能状态、病情监测的一个新指标。进一步开展有关外周血 DNT 来源、特性、功能、表达及激活机制的研究,或许能探索出一条崭新的临床治疗路径,推动未来相关疾病的免疫治疗。

参考文献:

- [1] Naito T, Tanaka H, Naoe Y, et al. Transcription control of T-cell development [J]. *Int Immunol*, 2011, 23(11): 661-668.
- [2] Lev A, Simon AJ, Amariglio N, et al. Hymic functions and gene expression profile distinct double-negative cells from single positive cells in the autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(10): 723-730.
- [3] 吴丽娟. 临床流式细胞学检验技术 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 78-88.
- [4] 窦肇华, 张远强, 郭顺根. 免疫细胞与疾病 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 1-127.
- [5] Fischer K, Voelkl S, Heymann J, et al. Isolation and characterization of human antigen-specific TCR $\alpha\beta$ + CD4⁻ CD8⁻ double-negative regulatory T cells [J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2828-2835.

[6] Zhang ZX, Yong KJ, Zhang L. CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ $\alpha\beta$ -T cell as immune regulatory cell [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2001, 79(8): 419-427.

- [7] MacDonald HR. Development and selection of NKT cells [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(2): 250-254.
- [8] Zhang ZX, Yang L, Young KJ, et al. Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression [J]. *Nat Med*, 2000, 6(7): 782-789.
- [9] Strober S, Cheng L, Zeng D, et al. Double negative (CD4⁻ CD8⁻ $\alpha\beta$ +) T cells which promote tolerance induction and regulate autoimmunity [J]. *Immunol Rev*, 1996, 149(1): 217-230.
- [10] Johansson M, Lycke N. A unique population of extrathymically derived $\alpha\beta$ TCR + CD4⁻ CD8⁻ T cells with regulatory functions dominates the mouse female genital tract [J]. *J Immunol*, 2003, 170(4): 1659-1666.
- [11] 张竹虚, 张丽. $\alpha\beta$ -TCR + CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ 双阴性 T 细胞: 一种新发现的免疫调节 T 细胞 [J]. *现代免疫学*, 2004, 24(1): 5-8.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-22)