

· 论著 ·

不同剂量糖皮质激素联合治疗对早期类风湿关节炎患者临床症状、ESR水平的影响

河南省驻马店市中心医院风湿免疫科 (河南 驻马店 463000)

代建宇

【摘要】目的 观察不同剂量糖皮质激素(GC)联合治疗对早期类风湿关节炎患者临床症状、红细胞沉降率(ESR)水平的影响。**方法** 选择我院收治的早期风湿性关节炎患者90例为研究对象,依据GC剂量,将其分为大剂量组($n=30$,给予大剂量泼尼松+甲氨蝶呤+来氟米特治疗)、中剂量组($n=30$,给予中等剂量泼尼松+甲氨蝶呤+来氟米特治疗)和小剂量组($n=30$,给予小剂量泼尼松+甲氨蝶呤+来氟米特治疗),观察比较其临床症状、炎症因子水平及不良反应。**结果** 治疗后,三组关节压痛数、关节肿胀数及DAS28评分按照低剂量、中剂量、大剂量顺序依次降低($P<0.05$),且大剂量组治疗后的上述指标均低于中剂量组和低剂量组($P<0.05$);治疗后,三组ESR、RF、CRP、IL-6水平按照低剂量、中剂量、大剂量顺序依次降低($P<0.05$),且大剂量组治疗后的上述炎症因子指标均低于中剂量组和低剂量组($P<0.05$);大剂量组23.33%(7/30)的不良反应发生率与中剂量组的20.00%(6/30)、小剂量组的16.67%(5/30)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 大剂量GC药物抗炎效果更佳,可快速、有效降低早期RA患者关节炎症反应,且不增加不良反应。

【关键词】 糖皮质激素;早期类风湿关节炎;临床症状;ESR;炎症因子

【中图分类号】 R684.3

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2019.03.023

Effects of Combined Therapy of Different Doses of Glucocorticoids on Clinical Symptoms and ESR Level in Patients with Early Rheumatoid Arthritis

DAI Jian-yu. Department of Rheumatology and Immunology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, Henan Province, China

【Abstract】Objective To observe the effects of combined therapy of different doses of glucocorticoids(GC) on clinical symptoms and erythrocyte sedimentation rate(ESR) in patients with early rheumatoid arthritis. **Methods** 90 patients with early rheumatoid arthritis admitted to our hospital were selected as subjects. According to the GC dose, they were divided into high dose group($n=30$, given high dose of prednisolone+methotrexate+leflunomide), middle dose group($n=30$, middle dose of prednisolone+methotrexate+leflunomide) and low dose group($n=30$, given low dose of prednisolone+methotrexate+leflunomide). The clinical symptoms, inflammatory factors levels and adverse reactions were observed and compared. **Results** After treatment, the tender joint count, joint swelling count and DAS28 score in the three groups were decreased in turn according to the order of low dose, middle dose and high dose($P<0.05$), and the above indexes after treatment in high dose group were lower than those in middle dose group and low dose group($P<0.05$). After treatment, the levels of ESR, RF, CRP and IL-6 in the three groups were decreased in turn according to the order of low dose, middle dose and high dose($P<0.05$), and the above inflammatory factors indexes after treatment in high dose group were lower than those in middle dose group and low dose group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions among high dose group, middle dose group and low dose group [23.33% (7/30) vs 20.00% (6/30) vs 16.67% (5/30)]($P>0.05$). **Conclusion** High dose GC drugs have better anti-inflammatory effects, and they can quickly and effectively reduce joint inflammatory reactions in patients with early RA, and it will not increase the adverse reactions.

【Key words】 Glucocorticoids; Early Rheumatoid Arthritis; Clinical Symptoms; ESR; Inflammatory Factors

类风湿性关节炎(RA)是一类病因、发病机制尚未完全清晰的自身免疫性疾病,以慢性关节炎为主要特征,有关节疼痛、关节破坏、关节侵蚀性改变等表现,致残率较高,给患者及家庭带来严重负担^[1]。自1948年首次应用糖皮质激素(GC)治疗类风湿性关节炎

取得意外疗效后,GC由广泛应用发展到逐渐弃用,如今再次受到关注,但其使用剂量仍存在一定争议,剂量过低则治疗效果欠佳,剂量过高则导致严重不良反应,临床用药中选择合适剂量十分重要^[2-3]。为研究不同剂量在RA中的应用效果,本文分别以小剂量、中

作者简介:代建宇,硕士学位,主要研究方向:中医内科学

通讯作者:代建宇

等剂量及大剂量联合治疗RA, 具体可见如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 遴选2017年3月~2018年9月我院收治的早期类风湿性关节炎患者60例为研究对象, 纳入标准: 经美国风湿病协会(ACR)制定的类风湿性关节炎诊断标准确诊^[4]; 病程<2年; 无认知缺陷或沟通障碍; 年龄处于18~70岁范围内; 患者均知情同意本研究; 经伦理委员会批准。排除标准: 对研究药物过敏或有禁忌症; 肝、肾功能不全; 合并消化系统疾病; 精神疾病; 恶性肿瘤; 近期服用影响研究结果药物; 药物滥用; 无法配合者。依据GC使用剂量不同, 将其法分为大剂量组、中剂量组和小剂量组, 各30例, 其基本资料分别为: 大剂量组男13例, 女17例, 年龄37~68(47.76±8.66)岁, 平均病程(1.33±0.37)年; 中剂量组男14例, 女16例, 年龄38~70(48.66±7.70)岁, 平均病程(1.62±0.40)年; 小剂量组男16例, 女14例, 年龄40~70(49.00±9.23)岁, 平均病程(1.49±0.40)年; 三组上述资料比较无明显差异($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 大剂量组患者接受大剂量糖皮质激素治疗, 即125mg/d泼尼松静滴, 连续3d后改用10mg/d的醋酸泼尼松片(宜昌人福药业有限责任公司; 国药准字H42022111, 2002-10-16; 5mg/片)口服, 中剂量组患者接受中等剂量糖皮质激素治疗, 即7.5~10mg/d醋酸泼尼松片口服治疗; 小剂量组患者接受小剂

量糖皮质激素治疗, 即<7.5mg/d醋酸泼尼松片口服治疗。三组患者均在各自醋酸泼尼松片基础上, 加用7.5~15mg/w注射用甲氨蝶呤(浙江万马药业有限公司; 国药准字H33021155, 2010-07-29; 5mg)注射+10~20mg/d来氟米特片(福建汇天生物药业有限公司; 国药准字H20050175, 2010-06-09; 10mg/片)口服, 三组患者泼尼松剂量依症状缓解而逐渐减量, 并于0.5年内停用泼尼松和非甾体抗炎药。三组患者研究周期均为2个月。

1.3 观察指标 (1)临床症状观察: 治疗前后, 观察三组患者关节压痛数、关节肿胀数以及疾病活动性28评分(DAS28), 该评分包括双腕、双肩、双膝关节等28个关节评分, 评分大于5.1代表疾病活动, 小于3.2分则为疾病活动度低, 小于2.6分则为疾病缓解^[5]。(2)炎性指标: 治疗前后, 分别采集三组患者血液标本, 检测其红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6), 其中ESR检测方法为魏氏法, RF为速率散射比浊法, CRP和IL-6则以酶联免疫吸附法检测。(3)不良反应: 治疗期间, 观察并详细记录三组患者不良反应情况。

1.4 数据分析 本文涉及所有数据均采用SPSS19.0软件分析, 炎性因子等连续型计量资料均以($\bar{x} \pm s$)形式表示, 采用单因素方差分析; 不良反应等计数资料均以[例(百分数)]形式表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为有显著差异及统计学意义。

表1 三组临床症状观察比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	关节压痛数(个)		关节肿胀数(个)		DAS28(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	30	9.11±1.32	1.24±0.23 ^a	11.86±2.30	3.03±0.74 ^a	6.60±1.10	1.95±0.30 ^a
中剂量组	30	8.69±1.23	2.05±0.34 ^a	11.12±2.02	4.32±0.93 ^a	6.45±1.03	3.22±0.43 ^a
低剂量组	30	9.01±1.50	3.43±0.46 ^a	10.54±1.88	5.53±1.16 ^a	6.80±1.28	4.51±0.77 ^a
F		0.787	290.316	3.053	51.004	0.710	169.923
P		0.458	0.000	0.052	0.000	0.495	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$

表2 三组炎性因子比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	ESR(mm/h)		RF(Iu/mL)		CRP(mg/mL)		IL-6(g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	65.19±11.58	22.43±4.21 ^a	219.95±28.87	197.03±10.32 ^a	36.22±6.87	10.32±2.01 ^a	131.90±15.66	31.32±5.21 ^a
中剂量组	64.32±12.03	25.52±5.30 ^a	220.99±30.43	204.66±12.00 ^a	35.23±7.00	15.22±3.03 ^a	132.32±15.35	36.71±7.02 ^a
低剂量组	66.43±14.12	36.54±6.75 ^a	223.42±32.31	209.32±14.32 ^a	37.02±8.12	19.91±3.52 ^a	134.14±16.78	43.40±7.34 ^a
F	0.229	54.185	0.102	7.605	0.446	80.808	0.167	25.296
P	0.796	0.000	0.903	0.001	0.641	0.000	0.846	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$

2 结 果

2.1 三组临床症状观察比较 治疗后,三组关节压痛数、关节肿胀数及DAS28评分按照低剂量、中剂量、大剂量顺序依次降低($P<0.05$),且大剂量组治疗后的上述指标均低于中剂量组和低剂量组($P<0.05$),见表1。

2.2 三组炎症因子比较 治疗后,三组ESR、RF、CRP、IL-6水平按照低剂量、中剂量、大剂量顺序依次降低($P<0.05$),且大剂量组治疗后的上述炎症因子指标均低于中剂量组和低剂量组($P<0.05$),见表2。

2.3 三组不良反应比较 大剂量组出现血压升高2例、消化道反应3例,下肢浮肿2例;中剂量组出现体重增加1例、血压升高2例、下肢浮肿1例、消化道反应2例;小剂量组出现体重增加1例、血压升高1例、下肢浮肿2例、消化道反应1例;大剂量组23.33%(7/30)的不良反应发生率与中剂量组的20.00%(6/30)、小剂量组的16.67%(5/30)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.415$, $P=0.812$)。

3 讨 论

2013年,欧洲抗风湿病联盟(EULAR)将GC列入RA初期治疗方案,我国类风湿性关节炎诊断及治疗指南推荐将GC用于其他治疗收效甚微、重症RA、合并心肺疾病等患者的治疗,可见GC治疗RA的有效性在国际、国内均得到认可,但不可否认的是,国内外治疗指南也强调GC剂量与疗效之间的关系,在以最低不良反应的基础上获得RA治疗的最大效益是研究GC剂量的主要目的^[6]。

本研究分别予以患者大剂量GC、中剂量GC和小剂量GC治疗早期类风湿关节炎患者,观察关节压痛数、DAS28等反应临床症状严重程度的指标发现,大剂量组患者此类指标的改善效果更为显著,说明大剂量GC的缓解早期类风湿关节炎的效果较中等剂量和小剂量更佳。泼尼松作为一种GC药物,具有抗炎、抗过敏、抑制结缔组织增生等作用,同时通过降低血管通透性而抑制炎症渗出,其强效非特异性抗炎机制为:通过诱导机体产生IL-10等抗炎因子、抑制巨噬细胞分泌而抑制IL-6等促炎因子的合成,通过诱导产生脂皮素而抑制前列腺素产生^[7]。GC抗炎效果与其剂量密切相关,故而从表1可见,大剂量中GC改善患者临床症状

的作用显然强于中等剂量和小剂量。回顾RA治疗药物的发展可知,目前RA治疗药物主要分为GC、抗风湿药物(DMARD)、非甾体抗炎药(NSAIDs)三大类,我们知道,RA是一类以关节炎症反应为特征的自身免疫性疾病,关节炎症促使骨吸收,使骨关节产生结构破坏、功能障碍,这是类风湿关节炎的主要病理过程,阻断这一过程能够延缓或抑制疾病进程,而抗炎是阻断这一进程的重要环节和治疗的主要目的^[8]。表1的结果仅代表药物疗效的一部分,并不能说明GC使用剂量越大效果越好,因此本文进一步检测三组患者RSR等炎症因子水平以确认不同剂量GC对早期类风湿关节炎的影响,在早期类风湿关节炎的发生和发展过程中,ESR水平受RF、CRP等因素影响,反应RA疾病活跃度、结构性改变,可作为疗效和预后的判断指标^[9],如表2可见,随着剂量的增加,患者ESR、CRP等炎症因子水平降低效果也随之提高,大剂量患者炎症指标降低幅度最大,充分说明剂量与疗效存在相关性。我们知道,尽管GC抗炎作用较DMARD、NSAIDs更为突出,但因GC不良反应较多,无安全剂量,且与其使用剂量密不可分,因此我国及国外指南均指,GC联合DMARD、NSAIDs进行短期治疗,能够较好的兼顾安全性和疗效^[10]。如文中所示,大、中、小三个阶梯剂量分别联合甲氨蝶呤和来氟米特治疗,随着治疗时间的推移而逐渐减少用量,但在不良反应的观察中,大剂量和中等剂量、小剂量之间的差异并不显著,与张倩等^[11]的研究相符,原因可能是大剂量GC并未长期使用,仅作为桥梁作用有关,我们认为,大剂量GC能够快速缓解患者症状后逐渐减量,由甲氨蝶呤、来氟米特维持治疗效果,故其不良反应较少。刘凤芹等^[12]研究显示,大剂量GC在治疗早期RA患者中并未增加不良反应,反而能够减少NSAIDs用量,进而间接减少NSAIDs带来的消化道反应,与本文观察结果类似。由此可见,大剂量联合其他药物短期治疗早期RA能够在不增加不良反应的基础上,取得更好的治疗效果,但需要注意的是,大剂量GC不可长期使用,应在取得疗效后减少剂量,以达到疗效和安全性之间的平衡。

综上所述,大剂量GC能够快速缓解早期RA患者症状,短期治疗且逐渐减少剂量下能够保证安全性,值得应用。