

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0030-04

目前对类风湿关节炎的治疗是否过于积极

——来自美国风湿病学会第67届年会的辩论

【作者】 赵绵松 黄烽

解放军总医院风湿科 (北京 100853)

【中图分类号】 R593.22; R453

【文献标识码】 B

类风湿关节炎(RA)是以对称性多关节炎为主要表现的慢性、进行性、侵蚀性疾病。Brooks等的研究显示,70%以上的RA患者存在关节侵蚀性改变,其中约90%发生在疾病的前2年。约14%的RA患者在发病12个月以内就停止工作,36%的患者在发病41个月时停止工作^[1]。鉴于RA对患者健康与生活质量的影响,国内外风湿病学专家达成了对RA患者应该积极采取联合治疗策略这一共识^[2]。但是,是否对所有RA患者都必须采取联合治疗?如何联合才是最好的选择?联合治疗后的近期及远期效果如何?对于这些问题一直存在争论。最近在美国风湿病学会(ACR)第67届年会上,来自世界各地的风湿病学专家就目前对RA的治疗是否过于积极展开了激烈辩论。以下简要介绍该辩论的正反方观点与论据。

1 正方观点以及论据

过度治疗带来的影响不仅仅是每日药品摄入数量的增加,患者还需要忍受多种药品对机体造成的各种不良反应,同时也增加了购买药品以及监控药品可能出现的不良反应的费用。因此,联合治疗不适用于每一例RA患者,只应对可能发展为侵蚀性关节炎的RA患者进行联合治疗,即“上台阶”(step-up)治疗策略。

1.1 联合治疗并不适用于每一例RA患者

英国Leeds总医院的Emery在辩论中提出,截至目前为止,支持对早期RA患者进行联合治疗的临床试验,均是将联合治疗与单一治疗的资料进行了

对比,结果均肯定了联合治疗的效果,但这并不意味着联合治疗适用于每一例RA患者。

有研究表明^[3],约30%的RA患者并不出现侵蚀性关节损害,许多RA患者单用甲氨蝶呤(MTX)或其他病情缓解药(DMARD)即可使炎症缓解,疾病活动性得到明显控制;单一药物治疗除了医疗费用低以外(与联合治疗费用相比,是每年几百美元与几万美元之差),还有相当好的安全性;与MTX相关的胃肠道不良反应,均与剂量有关,多数通过调整剂量、服药时间或加用叶酸可以缓解;对MTX无反应的患者,对多数其他DMARD的疗效同样不佳。我们面对的困难是,如何将这一部分患者区分出来,使真正有可能发展为侵蚀性关节炎的RA患者接受具有一定危险性的、昂贵的联合治疗,即“上台阶”治疗策略。

Tugwell^[4]等的研究认为,虽然患者的病情缓解得益于联合治疗,但药物之间的相互作用却增加了药物的不良反应。MTX 70%由肾脏排泄,当与环孢素A(CsA)联合使用时,后者使MTX从肾脏的排泄减少,从而使MTX潜在的毒性增加。

过度治疗所带来的影响不仅仅是每日药品摄入数量的增加,另外患者还需要忍受由于过度积极治疗时多种药品对机体所造成的各种副作用,同时也增加了购买药品以及监控药品可能出现的不良反应的费用。

Boers^[5]等的研究表明,单用柳氮磺胺吡啶(SSZ)组和SSZ+MTX+泼尼松联合用药组在治疗第40周进行临床评价时,两组的临床疗效并无统计

学差异，而联合用药组因使用泼尼松而引起了许多不良反应，如体液潴留、体重增加、高血压、青光眼、激素性精神症状等近期不良反应以及血糖增高、血脂异常、肾上腺皮质功能减退、骨质疏松、股骨头坏死等远期不良反应。

尽管 O'Dell^[6]的研究认为，有“RA 共享表位”的患者适合接受更积极的联合治疗；但无“RA 共享表位”的患者接受单药治疗与联合治疗的完全缓解率分别为 83% 及 88%，并无统计学差异，同时联合治疗期间单一药物的最佳剂量以及联合治疗的时间都无法确定，研究认为过度治疗只能控制疾病的炎症活动，并不能改善预后。

1.2 积极治疗并不能降低 RA 的疾病活动性

Alan 等回顾性总结了积极治疗与 RA 预后之间的相关性。总结分 3 部分内容，首先，假定疾病的炎症活动性与预后有相关性。研究者分析了已发表的两项大型临床研究，结果均证实，炎症程度与 RA 的预后相关^[7]。

第二部分是假设积极治疗可以降低疾病活动性。研究者对 4 个国家 1985 ~ 1991 年间发表的研究论文进行了对比分析，将 RA 的治疗分为 3 种类型，即病程早期采取的较为保守的 DMARD 治疗，温和的、一般的联合治疗和非常强有力的联合治疗。结果显示，疾病的活动水平并未随着治疗的积极程度而改变。接受治疗的 3 组患者分别表现为以下几种情况：对最初的 DMARD 治疗反应良好、对任何 DMARD 治疗均无明确反应、仅仅在更加积极的 DMARD 治疗时才出现反应。在为期 50 个月的随访过程中，过度积极治疗组仅在降低 ESR 方面效果明显。Van 分别比较了注射金制剂、羟氯喹（HCQ）以及 MTX 3 种药物治疗 24 个月时对 RA 的临床缓解效果。结果显示，HCQ 临床缓解率最高。说明积极治疗并不能降低 RA 的疾病活动性^[8,9]。

该研究的第三部分是，假设积极治疗可以通过降低疾病的活动性而改善预后。研究者引用英国风湿病研究小组对 466 例患者进行的临床试验结果。入选该研究的 RA 患者病程均 > 5 年，稳定治疗 6 个

月以上后随机分为症状治疗和过度积极治疗两组。症状治疗的目的是控制症状，主要为家庭随访以及每年 1 次的医院随诊；积极治疗则是以医院为基础，治疗的目的在于很好地控制疼痛，使 CRP < 正常上限的 2 倍，在检查过程中应没有炎性关节炎存在。

在研究起始阶段，两组患者的日常生活能力（HAQ）、关节肿胀数、ESR 均无统计学差异，但在为期 36 个月的随访中，在 12、24 个月时，常规治疗组患者 C 反应蛋白（CRP）升高的百分比高于症状治疗组，而在 36 个月时过度治疗组 CRP 升高的百分比高于症状治疗组。此项研究结果认为，疾病的活动性并不能预测疾病的最终结局，过度积极治疗也并不一定能改变患者的疾病活动性，过度治疗带来的各种副效应反而影响了疾病的整体预后。

2 反方观点以及论据

联合治疗是 RA 治疗的一个亮点，其精髓是利用药物的不同药理作用或不同作用部位以增加疗效，或分别用小剂量以减少副作用，希望通过联合用药以诱导缓解，然后逐渐减少药物的种类和药物剂量，最后选取一种副作用较少的药物长期维持。所以，应在早期积极给予联合治疗，即所谓的“下台阶（step-down）”治疗策略。

2.1 联合治疗优于单药治疗

持反方意见的学者认为，RA 滑膜组织过度增殖和免疫细胞功能紊乱是积极联合治疗的理论基础。大量研究结果显示，单用 MTX 绝对不是治疗的金标准，即使在早期积极使用 MTX，其单独使用的临床效果也无法与联合治疗效果相比。联合治疗是 RA 治疗的一个亮点，其精髓是利用药物的不同药理作用或不同作用部位以增加疗效，或分别用小剂量以减少副作用，希望通过联合用药以诱导缓解，然后逐渐减少药物的种类和药物剂量，最后选取一种副作用较少的药物长期维持。另外，单药治疗过程中常常发生药物抵抗现象。研究表明，CsA 和 HCQ 联合使用可以竞争性抑制耐药基因以及基因产物 P 糖蛋白 170 的产生，从而在药代动力学方面阐述了联合治疗效果优于单药治疗的机制。由于 RA 病情进

展的凶险性及其对生活质量的影响，多数学者认为，应在早期积极给予联合治疗，即所谓的“下台阶（step-down）”治疗策略^[10]。

联合治疗是否优于单药疗法？Calguneri^[11]等对 MTX 单一给药与联合给药治疗早期 RA 患者的结果进行比较。单药治疗组分别接受 MTX、SSZ 和 HCQ；2 药联合治疗组为 MTX + HCQ、MTX + SSZ；3 药联合治疗组为 MTX + HCQ + SSZ。结果显示，单药组 ACR 50（美国风湿病学会评分中的 50% 改善）有效率为 49.1%、2 药联合组为 73.2%、3 药联合组为 87.9%；3 组患者缓解率分别为 31.5%、44.6% 和 60.3%；未出现 X 线进展性损害的百分比分别为 24.5%、64.2% 和 68.9%。除 X 线进展在 2 药联合组与 3 药联合组无显著性差异外，其余结果均有显著性差异，提示联合治疗优于单药治疗。

同样的一项类似研究共纳入 155 例病程小于 2 年的早期 RA 患者，这些患者随机接受 SSZ 和 SSZ + MTX + 泼尼松联合治疗，结果显示，联合用药治疗第二周时，ESR 即有 80% 的改善，而 SSZ 组在治疗随访的第 24 周时，ESR 仅有 60% 的改善。研究表明，联合用药组患者临床指标改善速度以及抑制放射学进展的程度都显著优于 SSZ 组，5 年后放射学进展仍然较低。该研究首次通过双盲随机对照研究证实，联合治疗的下台阶方案是有效的，可以改善长期放射学转归。

Mottonen^[12]进行 FinRA 研究的目的是，确定单药治疗与联合治疗对早期 RA 病情的缓解情况。该研究共纳入早期活动期 RA 患者 198 例，患者平均病程为 8 个月，随机接受 MTX + HCQ + SSZ 或 SSZ 治疗。随访 2 年结果显示，联合治疗组缓解率为 37%，单药治疗组缓解率为 17%（ $P < 0.003$ ），相对危险度为 2.7。采用 Larsen 指数对患者放射学进展进行评估显示，联合治疗组与单药治疗组积分为 2:10（ $P = 0.006$ ），进一步肯定了联合治疗的必要性。

2.2 哪种组合的联合用药最好

O'Dell^[13]等对 RA 患者接受不同药物联合治疗的疗效进行了评估。研究表明，MTX + HCQ + SSZ

是最经济、有效的联合用药组合。

在联合用药的临床试验中随着新药的不断问世而出现多种组合，如 MTX + CsA 以及 MTX 与各种抗细胞因子的联合治疗，并取得了较好的结果（见表 1）。在早期 RA 的临床试验中，Etanercept 引起 CRP 改善的曲线下面积远远超过 MTX，具有显著性差异。相信随着研究的深入，更多、更好的药物与组合方法会不断问世。

表 1 不同抗细胞因子与 MTX 联合治疗的疗效比较

药物组合	ACR 20*（%）对照组（%）	
MTX + Etanercept	71	27
MTX + Infliximab	58	20
MTX + Anakinra	42	23
MTX + Adalimumab	66	16
MTX + CsA	48	20
MTX + 来氟米特	46	20

注：* 美国风湿病学会评分中的 20% 改善

3 如何把握治疗时机与评价疗效

除了对单药治疗与联合治疗的争论外，与会代表也就如何把握治疗时机进行了讨论。由于 RA 患者的异质性，在判定 RA 的研究终点以及疾病活动性方面，ACR 或欧洲抗风湿联盟（EULAR）目前尚无统一的金标准。部分临床医师在面对具体病人时采取“车轮战”，即轮换使用 HCQ、SSZ、MTX、金制剂、米诺四环素、泼尼松、生物制剂等，这样往往丧失了最佳的治疗时机。是选择经验性的车轮式的单药治疗还是科学地选择联合治疗？这种选择是否可以给每一例 RA 患者创造平等的机会？

O'Dell 等的研究表明，联合治疗仅适用于有预后不良危险因素的 RA 患者，如类风湿因子（RF）高滴度阳性，ESR > 40 mm/h，HLA-DR4、HAQ 反映的关节功能差以及关节肿胀受累总数和关节侵蚀程度重等。其中 RA 表位阳性的患者，MTX 单药治疗与联合治疗的完全缓解率分别为 32% 和 94%（ $P < 0.001$ ），提示共享 RA 共同表位的患者更应积极选择联合治疗。

Piet 等的研究观察了疾病活动性、关节损害以

及关节功能之间的关系，希望更好地把握联合治疗的时机与方法。研究者认为，DAS 28 是一项非常有效的反应疾病活动性的指数，对 28 项内容进行评价，较好地反映了疾病的状态。如治疗后 DAS 下降 >1.2 时，提示临床变化有意义（即有疗效）；DAS <3.2 时，代表疾病基本稳定，DAS <2.6 时，表明疾病处于缓解期。

由于不同的研究中心使用的评价方法不同，对结果的解释往往会有偏倚，应该使用得到广泛认可的评价方法。目前公认，放射学损害是疾病炎症过程的最终结果，以 Sharp 评分对放射学损害进行评估可以反映疾病活动性的最终结局。研究结果提示，影响疾病预后的因素包括患者就诊时的关节损害情况、疾病活动性、RF 滴度和遗传等。在 RA 的治疗过程中，最重要的是应用规范的临床以及实验室指标，规律监测疾病活动性，及时调整治疗方案，控制炎症活动，利用放射学以及 HAQ 在疾病的整个过程中长期进行随访，这对于改善 RA 的预后是最为有效的治疗策略。

总之，对 RA 患者是否进行联合治疗的争论还在继续，今后需要多国家、多种族的大系列、长期临床研究比较两者的优劣。目前，风湿病专科医师可根据中华医学会风湿病学分会制订的类风湿关节炎诊治指南（草案）^[14]，对初诊的 RA 患者先选用 MTX、SSZ 和 HCQ 等作用肯定、不良反应少、价格低廉的药物，对单药治疗疗效不好、进展性、或有上述预后不良危险因素或难治性 RA 患者可使用联合用药，同时必须严格监测药物的疗效与不良反应，并随时调整剂量，只有这样才能把握 RA 患者治疗的最佳“机会窗口”，积极地控制症状，最大限度地保护关节功能，尽可能减少残疾。

【参考文献】

- [1] Barrett EM , Symmons DPM , Scott DGI. Employment attrition in a community based inception cohort of rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* , 1996 , 35 (suppl) : 235
- [2] Arend WP. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* , 1997 Apr , 40 (4) : 595 ~ 597
- [3] van der Heijde DM. Radiographic imaging , the ‘gold standard’ for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) , 2000 Jun , 39 Suppl 1 : 9 ~ 16
- [4] Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis : metaanalysis. *J Rheumatol Suppl* , 1996 Mar , 44 : 43 ~ 46
- [5] Boers M , Verhoeven AC , Markusse HM , et al. Randomised comparison of combined step – down prednisolone , methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* , 1997 Aug 2 , 350 (9074) : 309 (18. Erratum in) , *Lancet* , 1998 Jan 17 , 351 (9097) : 220
- [6] O’Dell JR , Haire CE , Erikson N , et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone , sulfasalazine and hydroxychloroquine , or a combination of all three medications. *N Engl J Med* , 1996 May 16 , 334 (20) : 1287 ~ 1291
- [7] Bukhari M , Lunt M , Harrison BJ , et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis : results from the Norfolk Arthritis Register Study , a large inception cohort. *Arthritis Rheum* , 2002 Apr , 46 (4) : 906 ~ 1012
- [8] Albers JM , Paimela L , Kurki P , et al. Treatment strategy , disease activity , and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* , 2001 May , 60 (5) : 453 ~ 458
- [9] van Jaarsveld CH , Jacobs JW , van der Veen MJ , et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis : a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht , The Netherlands. *Ann Rheum Dis* , 2000 Jun , 59 (6) : 468 ~ 477
- [10] Jorgensen C , Sun R , Rossi JF , et al. Expression of a multidrug resistance gene in human rheumatoid synovium. *Rheumatol Int* , 1995 , 15 (2) : 83 ~ 86
- [11] Calguneri M , Pay S , Caliskaner Z , et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* , 1999 Nov – Dec , 17 (6) : 699 ~ 704
- [12] Mottonen T , Hannonen P , Leirisalo – Repo M , et al. Comparison of combination therapy with single – drug therapy in early rheumatoid arthritis : a randomised trial. FIN – RACo trial group. *Lancet* , 1999 May 8 , 353 (9164) : 1568 ~ 1573
- [13] O’Dell JR. Triple therapy with methotrexate , sulfasalazine , and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* , 1998 Aug , 24 (3) : 465 ~ 477
- [14] 唐福林. 类风湿关节炎诊治指南（草案）. *中华风湿病学杂志* , 2003 , 7 (4) : 250 ~ 254