

- [9] Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens*, 1993, 11 (suppl. 4): S61-S73
- [10] Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003, 91: 655-660
- [11] The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA*, 1981, 246: 2073-2074
- [12] Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 1730-1737
- [13] Mikkelsen K, Barstad S, Skaland K, et al. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1981, 304: 801-807
- [14] The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA*, 1981, 246: 2073-2074
- [15] Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 1985, 313: 1055-1058
- [16] Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol*, 1990, 66: 251-260
- [17] Milton P. Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. *Progress in Cardiovascular Disease*, 1997, 5: 445-456
- [18] Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA*, 1988, 260: 2259-2263
- [19] Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 338: 489-497
- [20] Samin K, Sharma, Annapooma Kini, Jonathan D, et al. Cardio-protective Effect of Prior β -Blocker Therapy in Reducing Creatinine Kinase-MB Elevation After Coronary Intervention: Benefit Is Extended to Improvement in Intermediate-Term Survival. *Circulation*, 2000, 102: 166-172
- [21] Halkin A, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 43 (10): 1780-1787
- [22] Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003, 91 (6): 655-660
- [23] Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (10): 1773-1779
- [24] Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*, 1995, 91 (6): 1659-1668
- [25] Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J*, 1998, 19 (Suppl. F): S19-S26
- [26] Marchioli R, Avanzini F, Schweiger C, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations, GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J*, 2001, 22 (22): 2085-2103
- [27] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*, 2000, 101 (22): 2557-2567

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0011-06

抗氧化剂在防治阿尔茨海默病中的效果和安全性评价

【作者】 朱珠 蔡乐

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R749.1; R971

【文献标识码】 B

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 属于常见的神经退行性疾病, 以进行性认知功能减退

为主要特征, 至今病因未明, 也没有治愈 AD 的有效方法。抗氧化剂可以清除体内自由基, 有助于预

防和治疗与氧化应激相关的疾病, 现已在抗衰老以及肿瘤、心血管疾病的防治中广泛使用^[1]。近年来, 国内外学者尝试用抗氧化剂防治 AD, 但其使用剂量不同于在防治其他疾病时的用量, 可能会带来潜在的危险。抗氧化剂在防治 AD 中的疗效和安全性究竟怎样? 近年来出现了越来越多的负面结果和讨论, 因此有必要客观评价该类药物在 AD 中的临床效果和安全性。

1 作用机制

AD 的发生与氧化应激有关。在 AD 病人中, 线粒体功能异常、脑内自由基增多; AD 可导致氧自由基的产生, 是其引起神经毒性的原因之一; 细胞内铁离子浓度升高, 催化氧化反应的进行。随着年龄的增长, 脑内抗氧化系统功能减退, 使脑内蛋白质、脂质和 DNA 易受自由基的损伤, 导致神经元损伤和死亡^[2,3]。抗氧化剂通过清除自由基、保护细胞, 对减轻脑内过氧化和防治 AD 有益。目前, 可用于 AD 防治的抗氧化剂主要有维生素 E、司来吉兰和维生素 C。

2 维生素 E 在防治 AD 中的使用及安全性

维生素 E 是防治 AD 使用最多的一种抗氧化剂, 它是由至少 8 种生育酚衍生物构成的小家族维生素。其中, α -生育酚含量最高, 活性最强, 约占人体组织中维生素 E 含量的 90%^[3]。临床上广泛使用的为人工合成的维生素 E 酯, 即 dl- α -生育酚醋酸酯, 并将 1mg 该物质的生物活性定为 1IU。

2.1 临床使用

1997 年发表的 ADCS 试验 (Alzheimer's Disease Cooperative Study), 是一项涉及 23 个中心 341 例 AD 患者的随机分组、对照临床试验, 设置了大剂量维生素 E ($n=85$, 2000IU/d)、司来吉兰 ($n=87$, 10mg/d)、两药合用 ($n=85$) 和安慰剂 ($n=84$) 4 组, 比较药物治疗中度 AD 的疗效, 以患者死亡、住进养老院、丧失日常生活功能和发展为重度 AD 等 4 种事件的发生时间为主要评价指标。未经校正的结果表明, 4 组之间没有显著差异。在将简易精神状态检查量表 (MMSE) 得分作为协变量校正分

析后, 与安慰剂组相比, 3 个治疗组发生 4 种事件之一的的时间显著延迟。维生素 E、司来吉兰和两药合用组的延迟时间分别为 230d ($P=0.001$)、215d ($P=0.012$) 和 145d ($P=0.049$)^[4]。

根据这项研究结果, 美国精神病协会和美国神经学学会分别于 1997 年和 2001 年推荐使用维生素 E 作为 AD 的治疗药物, 推荐剂量为 2000IU/d。选用大剂量维生素 E 治疗的原因可能是, 每天摄入 2000IU 维生素 E 可使血中维生素 E 浓度升高 3 倍、脑内药物浓度升高 50% 以上^[5], 以达到有效的抗氧化作用。与维生素 E 在防治其他疾病中的剂量相比, 其剂量明显增高。维生素 E 正常摄入量和在治疗不同疾病中的推荐剂量见表 1^[6,7]。

在得出维生素 E 可以延缓中度 AD 发展的结论后, ADCS 合作组又对维生素 E 和多奈哌齐治疗轻度认知障碍 (MCI) 进行研究, 以评价药物是否可以延缓 MCI 向 AD 发展。该项随机、双盲、安慰剂对照试验共有 69 个中心的 769 名患者参加, 患者分别使用 2000IU/d 维生素 E ($n=257$)、10mg/d 多奈哌齐 ($n=253$) 以及安慰剂 ($n=259$) 治疗 3 年。2005 年发表的结果显示, 经过 3 年的治疗, 使用维生素 E 和多奈哌齐的患者, 发展为 AD 的比率与安慰剂组无显著差异, 风险比 (HR) 分别为 1.02 和 0.80。以每 6 个月为阶段的分阶段评价中, 多奈哌齐组在试验初期的 12 个月内, 发展为 AD 的危险性低于安慰剂组; 而维生素 E 组与安慰剂组相比, 发展为 AD 的危险性在任何阶段均无差异。次要指标中, 维生素 E 组仅在语言方面 (<18 个月) 和总

表 1 维生素 E 正常摄入量 and 治疗不同疾病的推荐剂量

用途	推荐剂量
日常摄入	男性成人 10mg/d
	女性成人 8mg/d
	孕妇 10mg/d
	乳母 11~12mg/d
	早产儿 15~20mg/d
维生素 E 缺乏症的治疗	小儿 1mg/(kg·d)
	成人 10~100mg/次, 2~3 次/d
AD 的治疗	2000 IU/d*

注: *, 缺乏维生素 K 的病人推荐剂量为 200~800 IU/d

体认知能力方面(<6个月)显示出一定的效果。因此作者认为,维生素E在治疗MCI中并无益处^[8]。

2.2 维生素E的安全性

2.2.1 一般不良反应 维生素E被广泛认为是安全的药物,在小于400IU/d的剂量下毒性较低。动物实验表明,其无致畸、致癌、致突变性^[3]。在剂量大于400IU/d时,可能出现头晕、头痛、虚弱、疲劳、腹泻、恶心、胃肠痉挛等反应,降低剂量或停药后反应可消失^[9]。

2.2.2 血液系统 剂量超过800IU/d时,维生素E可能拮抗维生素K的功能,抑制凝血酶原的生成。其在健康人中不引起凝血变化,但对缺乏维生素K的患者使用时则可能引起出血^[10]。

2.2.3 血栓性静脉炎 Roberts等^[11]收集了50名使用维生素E引起血栓性静脉炎的病例,剂量多在400IU/d以上。但维生素E在高于1600IU/d的剂量时,可能减少血小板血栓的形成^[10]。

2.2.4 维生素E与心衰 HOPE试验(Heart Outcomes Prevention Evaluation)和其后续试验HOPE-TOO,评价了维生素E是否可以减少癌症、主要心血管事件发生的危险性和癌症死亡率。HOPE试验在267个研究中心入选9541例患心血管疾病或糖尿病的患者,其中4761例给予维生素E 400IU/d,安慰剂组为4780例。在随后的HOPE-TOO试验中,2380名患者继续给予维生素E 400IU/d,安慰剂组为2252例。经过7年的治疗和观察发现,维生素E并不能预防癌症、主要心血管事件的发生以及减少癌症死亡率,反而有增加心衰发生的危险,相对危险性(RR)为1.13($P=0.03$)^[12]。

2.2.5 维生素E与死亡率 2004年Bjelakovic等^[13]对抗氧化剂预防胃肠道癌的14项随机临床试验进行了循证研究,共涉及170525名受试者。结果表明,与安慰剂相比,单用维生素E的死亡相对危险性(RR)为1.02,单用 β -胡萝卜素的RR为1.05,而维生素E与 β -胡萝卜素合用组RR为1.10,危险性略有增加。

为了研究不同剂量维生素E与总体死亡率关

系,Miller等^[14]对共涉及135967名受试者的19项试验进行荟萃分析,其中维生素E的剂量范围为16.5~2000IU/d,平均剂量为400IU/d。结果表明,使用高剂量(>400IU/d)维生素E的11项试验中,9项全病因死亡的危险性增高。高剂量维生素E组的全病因死亡的风险差异为3.9%($P=0.035$),而低剂量组(<400IU/d)为-1.6%($P>0.2$)。剂量相关性分析发现,剂量高于150IU/d时,维生素E与增加总体死亡率明显相关。该项分析所选高剂量组的人数占总研究人数的30.1%,试验规模相对较小,且受试者多患有慢性病,可能会使结果存在偏倚。作者建议在有足够证据支持使用大剂量维生素E有益之前,维生素E的剂量不宜超过400IU/d。

2.2.6 其他不良反应 在使用维生素E中,还出现过瘀斑、黄褐斑、皮肤过敏、视力模糊、肺栓塞、晕厥^[4]、耳鸣、耳聋^[15]、坐骨神经痛^[16]、甘油三酯水平升高和甲状腺素水平降低^[9]等反应。

2.2.7 相互作用 大剂量维生素E可能增加出血的危险,在与抗凝药华法林和双香豆素类药物合用时应慎重。必要时,应该监测凝血酶原时间比,并调整抗凝药的剂量。此外,降低或影响脂肪吸收的药物如考来烯胺、新霉素、硫糖铝等,也会干扰维生素E的吸收。

3 司来吉兰在防治AD中的使用及安全性

司来吉兰是一种选择性单胺氧化酶B抑制剂,用于帕金森病的治疗。AD患者脑内单胺氧化酶B的活性增强,司来吉兰可以减少脑组织中儿茶酚胺的降解,减少线粒体自由基,起到抗氧化作用^[17]。

Birks等^[17]人对司来吉兰能否改善AD患者病情做了循证研究,作者对17项试验结果中患者的认知功能、日常生活活动、情感及行为等指标进行分阶段的荟萃分析与概要统计分析。结果发现,与安慰剂相比,在认知功能方面,司来吉兰在第4~6周、第8~17周两阶段中有改善作用;在日常生活活动方面,其仅在第4~6周有改善作用;在情感和行为方面,其在各阶段均未显出有益效果。因此,虽然司来吉兰治疗帕金森病的效果较为明确,作者

认为其防治 AD 的疗效并不明显,不推荐使用,也不建议在这方面做进一步研究。

在治疗 AD 的临床试验中,使用司来吉兰很少引起不良反应。荟萃分析结果表明,其不良反应发生率与安慰剂组并无差异^[17]。在治疗帕金森病过程中,司来吉兰的常见不良反应有恶心、幻觉、焦虑、头晕、口干、运动障碍、消化不良、体位性低血压等,与左旋多巴合用时更易出现。另外,使用中还曾出现心律失常、精神错乱、发汗、AST 和 ALT 升高等^[18,19]。

司来吉兰可选择性地抑制单胺氧化酶 B,但在治疗剂量下仍有潜在的抑制单胺氧化酶 A 的活性,可能导致去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平的升高。在与拟肾上腺素药物、左旋多巴、杜冷丁、5-羟色胺再摄取抑制剂和三环类抗抑郁药等合用时,可能会产生相互作用(见表 2)。由于这种相互作用可能导致高血压危象和 5-羟色胺综合征等严重反应,使用中必须高度重视^[20,21]。

4 维生素 C 在防治 AD 中的使用及安全性

维生素 C 又称抗坏血酸,是一种水溶性抗氧化剂。维生素 C 与维生素 E 合用,可以使维生素 E 的氧化产物还原而加强维生素 E 的作用。两者合用则血浆和脑脊液中药物浓度显著提高,并可降低血浆载脂蛋白的氧化作用^[22]。2004 年发表的一项前瞻性观察性研究($n=4740$)表明,联合使用维生素 E (400IU/d) 和维生素 C (500mg/d) 至少 3 年,可降低 AD 的发病率($OR=0.22$)和患病率($HR=0.36$)^[23]。但 2003 年发表的另一项前瞻性观察性研究得出了不同的结果,该项研究评估了 980 例年龄 65 岁以上的无痴呆症状老年人,以正常饮

食为对照,考察补充维生素 C (平均剂量 302mg/d) 和维生素 E (平均剂量 187IU/d) 与 AD 患病率之间的关系。4 年的观察结果表明,是否补充维生素类与老年人 AD 患病率无显著差异^[24]。

维生素 C 的毒性较低,但剂量超过 1g/d 时仍可引起恶心、腹泻、呕吐、乏力等反应。维生素 C 的代谢产物在尿中可形成草酸盐,大剂量使用时有增加肾结石的危险。长期大剂量使用维生素 C,若突然停药还可能出现齿龈肿胀或出血等停药反应,应逐步减量^[10,22]。

5 抗氧化剂在防治 AD 中的总体评价

由于普遍认为维生素 C 和维生素 E 具有良好的安全性,因此,维生素 E 或维生素 C 与维生素 E 合用现已成为 AD 一级或二级预防及治疗的常用方法^[25]。但是,抗氧化剂防治 AD 的疗效尚不肯定。

HOPE 试验、HOPE-TOO 试验和 Miller 等人的荟萃分析表明,大剂量长期使用维生素 E 有增加心衰和全病因死亡率的危险。Boothby 等^[25]在分析和评价了维生素 C 和维生素 E 预防和治疗 AD 效果的临床研究后认为,缺乏高水平的临床证据证实维生素 E 可以降低 AD 的发生率或对认知功能有益,且其可能有增加心衰发生和使全病因死亡率升高的危险,因此,不建议将补充维生素 E 用于 AD 的一级或二级预防;尽管大剂量服用维生素 C 的危险性低于维生素 E,但尚缺乏有关维生素 C 防治 AD 确实有效的证据,亦不推荐常规使用维生素 C 预防或治疗 AD。

另外,David 等检索了 1966~2005 年 7 月 MEDLINE 收录的有关单用维生素 E 或维生素 E 与其他维生素或微量元素联用,在防治 AD、癌症、

表 2 与司来吉兰合用可能产生相互作用的食物和药物

类型	举例	合用司来吉兰潜在的危险	建议
富含酪胺的食物	蚕豆、动物肝脏、巧克力、腌鱼、香肠、酵母、干酪等	可能引起高血压	注意观察不良反应
三环类抗抑郁药	阿米替林、普罗替林、氯米帕明等	增强三环类抗抑郁药作用	慎用
5-羟色胺再摄取抑制剂	氟西汀、舍曲林、帕罗西汀等	引起 5-羟色胺综合征	慎用
拟肾上腺素药物	苯丙胺、麻黄碱、去甲肾上腺素等	增强拟肾上腺素药物作用,甚至引起高血压危象	慎用
阿片类药物	哌替啶	引起激动、抽搐和高热等中枢兴奋症状,甚至致死	禁用

心血管疾病、帕金森病、白内障以及迟发性运动障碍等疾病的论著及荟萃分析的文章,重点对前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验进行评述。通过对这些文章的评价,作者认为维生素E除可用于迟发性运动障碍的治疗外,现有的大规模、设计良好的试验研究已有充分的证据来否定维生素E在防治AD、癌症、心血管疾病、帕金森病和白内障等疾病中的作用,因而不建议在防治这些疾病中使用^[26,27]。

由于司来吉兰可与多种药物产生药物相互作用,且后果严重,使用中应当高度警惕。

6 小结

氧化应激与AD的发生、发展相关,因此理论上说抗氧化剂可能有防治AD的作用。但大量研究结果仍然不能肯定抗氧化剂在防治AD中的疗效,近年来又出现了越来越多关于抗氧化剂安全性的负面报道,一些医学专家已经不再建议使用抗氧化剂用于AD的预防和治疗。因此,不应过分相信抗氧化剂的安全性,而应权衡抗氧化剂防治AD的疗效与安全性,避免大剂量使用维生素C或维生素E。

【参考文献】

- [1] 孙忠实, 朱珠. 维生素E临床应用再评价. 中国药理学杂志, 2003, 38: 221-224
- [2] Marlatt MW, Webber KM, Moreira PI, et al. Therapeutic opportunities in Alzheimer disease: one for all or all for one? *Curr Med Chem*, 2005, 12: 1137-1147
- [3] Berman K, Brodaty H. Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs*, 2004, 18: 807-825
- [4] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1216-1222
- [5] Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 630S-633S
- [6] 中华人民共和国药典委员会. 临床用药须知. 2005版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 759
- [7] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry*, 1997, 154 (5 Suppl.): S1-S39
- [8] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2379-2388
- [9] Kappus H, Diplock AT. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic Biol Med*, 1992, 13: 55-74
- [10] Meyers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins. *Arch Intern Med*, 1996, 156: 925-935
- [11] Roberts HJ. Thrombophlebitis associated with vitamin E therapy. With a commentary on other medical side effects. *Angiology*, 1979, 30: 169-177
- [12] Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 3: 1338-1347
- [13] Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD004183
- [14] Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 37-46
- [15] 王晖. 口服维生素E引起耳鸣、耳聋一例. 中国药师, 2003, 6: 308
- [16] 王宇. 维生素E引起坐骨神经痛. 药物不良反应杂志, 2000, 2: 120
- [17] Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD000442
- [18] Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 2004, 25: 215-221
- [19] Tatro DS. Drug Facts and Comparisons. 58 Edition. St Louis: Wolters Kluwer Health, 2004: 657
- [20] 罗启剑, 俞一心, 俞素珍. 单胺氧化酶抑制剂的药物相互作用. 医药导报, 2002, 21: 593-595
- [21] Jacob JE, Wagner ML, Sage JI. Safety of selegiline with cold medications. *Ann Pharmacother*, 2003, 37: 438-441
- [22] Bsoul SA, Terezhalmay GT. Vitamin C in health and disease. *J Contemp Dent Pract*, 2004, 5: 1-13
- [23] Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2004, 61: 82-88
- [24] Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2003, 60: 203-208
- [25] Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 2073-2080

[26] Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in cardiovascular disease and cancer prevention: Part 1. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 1870-1878

[27] Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 2065-2072

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0016-07

来氟米特和细胞因子抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的应用进展

【作者】 奚正德

上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所 (上海 200025)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种最常见的自身免疫性疾病, 人群中的发病率约为 1%。这种疾病的长期存在和反复发作可导致不可逆的关节畸形和功能损伤。虽然引起自身免疫性疾病的原因仍未完全明了, 但对其产生机制的逐步认识促进了新药的开发和革命性治疗方法的出现。

RA 的特征是滑膜增生 (成纤维细胞和巨噬细胞的增生) 和炎症细胞 (T 细胞、B 细胞和单核细胞) 的浸润, 同时伴有新血管的生成。特异性 CD4⁺T 细胞参与了 RA 中免疫应答的诱导^[1,2]。而后招募的单核细胞和在滑膜内增生的巨噬细胞在滑膜局部产生了大量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 (interleukine-1, IL-1) 等细胞因子^[3]。这些细胞因子刺激滑膜成纤维细胞产生基质金属蛋白酶并诱导了破骨细胞的生成, 进而导致了关节软骨和骨的破坏^[4,5]。侵蚀性疾病与类风湿因子的存在有联系, 提示 B 淋巴细胞的功能也出现紊乱; 类风湿因子介导了由补体固定而导致的组织破坏。到目前为止, 有多种用于治疗 RA 的新药 (见表 1) 已被研制出来并用于临床, 本文将就这些新药的临床应用进行一些总结。

1 药物在 RA 中效果的评估方法

治疗 RA 新药的短期效能和毒性作用通常是采用 6~12 个月的临床试验方法进行评估的。症状改

善程度最常采用美国风湿病学学院的结果测量法 ACR20 来确定^[6]。ACR20 的定义是: 触痛和肿胀关节的数目有 20% 或以上的减少加上以下 5 种测量中至少有 3 种有相似程度的改善 (疼痛、病人和内科医生的整体评估, 自身评估的躯体功能丧失, 急性期反应物的水平)。其他 2 种常用到临床相关性的结果评估方法是 ACR50 (50% 或以上的改善) 和 ACR70 (70% 或以上的改善)。下面要讨论的药物由于均比安慰剂有效, 且可以减慢疾病的进展, 因而被分类为病情改善性抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)。

2 来氟米特 (leflunomide)

来氟米特是一种异噁唑衍生物 (isoxazole derivative), 是二氢乳清酸脱氢酶 (嘧啶从头合成必需的细胞内限速酶) 的竞争性抑制剂。静止淋巴细胞可以从抢救途径获取嘧啶, 但活化的淋巴细胞依赖于嘧啶的从头合成。因此, 阻断嘧啶合成途径具有抗增殖作用。在体内, 相对高浓度的来氟米特 (5^{-10} M) 可以调节核因子- κ B、信号转导通路 (由 JAK-STAT 途径和生长因子受体组成) 中的酪氨酸激酶、白介素-6、基质金属蛋白酶和前列腺素 E2。从理论上讲, 来氟米特和甲氨蝶呤 (methotrexate) 在抑制嘧啶合成和嘌呤合成中有叠加作用, 因而已被推荐可以作为互补药物合并使用。