

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0039-07

改变病情的抗风湿药物 (一)

【作者】 王振刚

首都医科大学附属北京同仁医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

改变病情的药物 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 又称慢作用药、细胞毒药, 对延缓风湿病的关节破坏有一定作用, 是目前治疗风湿病的主要药物。临床常用的制剂包括甲氨喋呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、来氟米特、羟氯喹、吗替麦考酚酯、环孢霉素、他克莫司、柳氮磺胺吡啶、青霉胺以及金制剂。

1 甲氨喋呤 (methotrexate, MTX)

MTX 为叶酸类似物, 阻止二氢叶酸还原为四氢叶酸, 使胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤合成原料耗竭, 进而阻断 DNA 和 RNA 合成以及蛋白质合成, 抑制细胞增殖, 使细胞阻断在 S 期。在细胞内使 5-氨基咪唑啉-4-羧基酰胺核苷酸 (AICAR) 在细胞中积聚, 导致炎症部位腺苷释放增加, 并通过 (淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞上) 腺苷受体 A2 的介导起到抗炎作用; MTX 还能抑制多种因子、环氧酶、脂氧酶和金属蛋白酶等。

该药单独或联合应用于 RA 治疗的有效性均已得到国内外风湿病专家的认可^[1]。长期、小剂量服用不影响女性类风湿关节炎 (RA) 患者的骨密度 (BMD)^[2]。MTX 治疗银屑病关节炎 (PsA) 和赖特综合征所需要的剂量要高于 RA。对于强直性脊柱炎 (AS) 主要推荐 MTX 用于伴外周关节炎、背痛、晨僵和虹膜炎的患者。本药用于治疗系统性红斑狼疮 (SLE) 的益处是改善关节症状。还可用于成人斯蒂尔病和系统性血管炎 (WG、BD、MPA) 等患者。

剂量的选择因病、因人而异, 多采用 7.5mg ~ 20.0mg, 单剂量每周给药 1 次的给药方法。本药口服吸收迅速, 也可肌注或静脉注射; 推荐初始剂量

为 7.5mg, 每周 1 次, 依据病情及不良反应逐渐增加, 直至病情控制。对于病情较重的患者多联合使用其他免疫抑制药。一般 4 ~ 6 周起效, 最大疗效出现在 6 个月之后, 部分患者可见“耐药性”, 即疗效平台, 增加剂量或改变给药途径可提高疗效, 其疗效与剂量相关。本药停药后复发, 平均 3 ~ 39 个月。有人认为完全缓解 1 年以上才能停药。

近年研究表明, 仅有 45% ~ 65% 的患者对单用 MTX 有良好的临床反应, 10% ~ 30% 的患者因不良反应而中断治疗^[3], 其发生原因与个体基因遗传差异相关^[4], C677T 多态性增加 MTX 毒性, 而 A1298C 多态性增加 MTX 的有效性^[5]。

国内统计^[6], 该药前 5 位的副作用为上腹不适 7.9%、恶心 3.6%、白细胞减少 3.1%、头晕/头痛 2.3%、纳差 2.1%, 在这类药中各种原因撤药率最低 20.2%。消化道反应最常见, 临床上虽然与患者的肝肾功能状态、给药剂量和方式以及持续用药时间有关, 但近年研究发现, 胃肠副作用与 MTH-FRC677T 多态性有关^[7]。

MTX 在肝内代谢, MTX-glut-7 是 MTX 的代谢产物之一, 肝脏储留 MTX-glut-7 的能力较强, 长期、大量、重复给药将增加药物的肝毒性, 表现为脂肪肝变性、肝细胞变性、肝纤维化和肝硬化等。按照目前推荐剂量, 罕见引起明显肝脏副作用。有肝病史、糖尿病、酗酒、脂肪肝等更易发生肝损伤。本药发生黏膜损伤和骨髓抑制的发生率小于 5%, 多见于药物过量和连续用药的患者。

在 MTX 使用后 24 ~ 48h 补充叶酸可以有效减轻本药副作用如胃肠反应、骨髓抑制、肝脏损害、黏膜损伤等, 而不影响其免疫抑制作用。叶酸剂量

与 MTX 等同或少于 MTX 剂量。其中枢神经系统的毒性表现多种多样,包括抑郁、意识模糊、记忆减退、嗜睡、头痛、疲惫等症状。加用氨茶碱或腺苷受体拮抗剂可逆转这种现象,提示该副作用与 MTX 抗代谢作用无关,而与 MTHFR677TT 基因相关^[8]。

MTX 的肺损伤发生少见,常难以与 RA 本身引起的肺间质纤维化鉴别。MTX 相关肺损伤有多种^[9],最常见的是急性间质性肺炎和慢性肺间质纤维化,虽然是可逆性的,但可能是致命性的,应及时停药,并加用糖皮质激素治疗。对伴有肺疾病的病人使用 MTX 应谨慎。

本药 50%~60% 与血浆蛋白结合,合用阿司匹林、非甾体抗炎药、磺胺类药物可以影响其与蛋白的结合率而增加其毒性^[10]。

2 环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)

CTX 是一种烷化剂,基本药理作用为细胞杀伤作用。经肝脏 P450 氧化后,生成具有活性的磷酰胺氮芥而发挥作用。细胞周期非特异性,迅速破坏细胞的多种功能基因,抑制细胞 DNA 合成。对增殖迅速的细胞有较强的亲和力,主要作用于 G2 期细胞。本药可影响细胞和体液免疫,主要通过杀伤多种免疫细胞而抑制免疫反应,作用强而持久。抗炎作用相对较弱。主要用于 ①SLE^[11] 尤其是伴有脏器损害的严重患者的诱导缓解和巩固治疗;②系统性血管炎性疾病,如韦格纳肉芽肿 (WG)、显微镜下多血管炎 (MPA)、变应性肉芽肿性血管炎 (CSS)、结节性多动脉炎 (PAN) 等,CTX 是治疗其中的 WG 的基本药物。③对其他药物治疗无效的各种风湿病,如 RA、皮炎/多发性肌炎 (DM/PM)、Sjogren 综合征 (SjS)、白塞病 (BD) 等也可以使用。一般与激素联合使用,其疗效好于单独使用激素或 CTX。

剂量选择和给药方法尚没有统一标准,应视病情和临床经验而定^[12]。一般口服给药多用于小剂量持续治疗,静脉注射多用于剂量较大(脉冲)或冲击治疗;口服和静脉给药的代谢过程相似。口服 $1\sim 2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量下,CTX 可在 2~3 周

内出现免疫抑制和其他治疗作用。一旦达到作用高峰,其作用强度可以持续 25 个月。尽管停药后其作用仍能维持数年,但多数患者会复发。既往普遍采用的是冲击疗法,即 CTX $0.5\sim 1.0\text{g}/\text{M}^2$,加入生理盐水 250mL,静脉注射,每 3~4 周 1 次,病情控制后,逐渐延长给药间隔,至 3 个月 1 次,维持数年。

近年来,有人采用小剂量冲击疗法(每 1~2 周 $0.4\sim 0.5\text{g}$) 治疗,在狼疮肾损害的缓解率、复发率方面未见明显差异,而副作用降低^[13,14]。

目前尚缺乏更多的大、小剂量冲击的对比资料。一般来说,大剂量,长间隔疗法适用于狼疮肾病、狼疮脑病、危重血管炎等病症,优点在于近期缓解率高,对性腺的影响小;但大剂量使用时,药物副反应较大,部分患者难以耐受。小剂量脉冲治疗耐受性好,两者远期疗效相当,而复发率、终末肾衰发生率和死亡率两组之间无显著差异。因此,应依据患者的个体差异,灵活选用不同的方法和剂量。另外还有限剂量口服法: $100\sim 150\text{mg}$,每日或隔日 1 次。目前没有对 CTX 累积剂量的明确限制,但应依据患者的耐受性调整,即要达到疗效,又要尽力避免副作用。

用于类风湿关节炎治疗仅限于伴有皮肤溃疡、神经病变、血管炎、对其他药物治疗效果不好、病情仍处于活动期的患者,尽管大剂量可以取得明显的近期疗效^[15],但远期效果有待于进一步观察。

本药常见的副作用包括骨髓移植、胃肠道反应和对泌尿生殖系统影响。恰当预防和处理与 CTX 相关副作用的发生对于顺利完成治疗十分重要^[16]。

CTX 可引起白细胞减少(最常见)、血小板减少、贫血及全血细胞减少,与大剂量用药相关,亦可见于小剂量治疗者。CTX 导致骨髓抑制的白细胞计数的变化规律对于 CTX 的应用具有指导意义。冲击治疗后一般 3d 后白细胞开始降低,8~14d 降至最低,之后开始回升,3 周左右恢复正常。白细胞计数维持在 $3.5\times 10^9/\text{L}$ 以上时使用 CTX 比较安全,但 SLE 的白细胞减少不是禁忌证。消化系统的

副作用发生率高,与CTX剂量有关,其代谢产物-磷酰胺氮芥具有胃肠刺激作用。主要表现为恶心、呕吐、厌食和腹泻,多发生在用药后6~18h。大剂量冲击治疗的患者可影响肝功能,与硫唑嘌呤(AZA)合并使用可增加肝毒性。泌尿生殖系的毒性作用与其代谢产物-丙烯醛相关,多见于大剂量及每日服药的患者,主要表现为出血性膀胱炎(血尿),绝大多数患者无症状,为停药指征。合用美斯纳(巯乙磺酸钠)可以降低膀胱炎的发生率。但此类不良反应在国内的报道较少。

本药对生殖系统影响机制与其抗肿瘤作用有关,表现为男性精子减少,女性月经紊乱、闭经或早衰等。与药物累积量、给药方式及患者年龄均有关。年龄是最强相关因素。长期口服药物患者可能影响更大。32岁以上患者使用CTX发生永久性闭经很难避免,导致50%和90%患者出现闭经的CTX累积量分别为 $8\text{g}/\text{M}^2$ 和 $12\text{g}/\text{M}^2$,31岁以下患者发生永久性闭经的原因多与病情有关。使用CTX治疗平均5~6年的患者中,闭经的发生率为27.2%~37.3%,永久性闭经者为22.6%~14.9%。31例患者的41次妊娠中,28例为正常妊娠,自然流产4例,8例人工流产中,2例为胎儿发育异常、1例为SLE复发。出现月经紊乱或闭经是妊娠失败的前兆,及时停药部分患者可恢复月经,尤其是年轻的患者,2/3患者可以有正常妊娠和健康胎儿^[17-19]。年轻患者的性腺对大剂量耐受较好^[20];对老年人、体弱患者,以小剂量为宜。

3 硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA)

本药为嘌呤类似物,基本药理作用为抗代谢细胞杀伤作用。细胞周期特异性,主要作用于细胞周期的S期。本药在肝脏和红细胞内,在谷胱苷肽作用下转化为有活性的6-巯基嘌呤,抑制核糖核苷酸的代谢,阻断腺嘌呤和鸟嘌呤的补充合成途径,抑制DNA合成。淋巴细胞较其他细胞更为依赖此嘌呤合成途径,因此对AZA较敏感。本药对细胞免疫作用强于对体液免疫作用。主要作用于免疫反应早期。抗炎作用较CTX强。

AZA对SLE的诱导缓解作用较CTX弱^[21],一般不作为狼疮性肾炎的首选用药。而多用于SLE患者CTX治疗后的序贯治疗^[22]。

该药用于传统DMARDs未能控制的RA,可使部分患者的病情进一步好转,疗效明显好于安慰剂,但较MTX差,与青霉胺(D-PEN)、CTX、氯喹及环孢素(CSA)相似。还可用于PsA、AS、Reiter's综合征等治疗,与对照组相比疗效确定。亦可用于DM/PM及多种血管炎的治疗。75%的DM/PM患者对AZA反应良好,联合治疗组症状改善更为明显。治疗BD的严重表现如眼部疾病有效。治疗狼疮肾病疗效不确定。

AZA的有效剂量为 $1.5\sim 2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。在 $<1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量无治疗作用。一般起始剂量为50mg,每日1次,如能耐受,可逐渐增加至 $2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。本药起效较慢,需要4~8周,长期用药仍可有效,撤药常导致复发。

国内统计^[23]AZA副作用发生率18.3%,与剂量相关,最常见的不良反应为血液系统损害、胃肠道反应和继发感染等。本药常见不良反应大多较轻,及时停药、对症治疗多数可恢复正常。但也有19%~32%的患者因此而停药。在 $1\sim 3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的低剂量范围内,血液系统不良反应少见,对粒细胞和血小板的抑制较为明显。国内报道为9.2%。红细胞硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)活性严重低下者,副作用发生早且严重^[24]。儿童患者尤应注意,狼疮患者发生副作用以及白细胞减少的几率较多^[23],多较轻微、可逆性。胃肠道反应在治疗开始数周内即出现,国内报道为6.4%。一般与剂量无关,停药后可缓解,采用胃肠动力药预防有效。肝损害并不多见,最常见为肝酶升高,及时停药后一般可恢复。感染、肿瘤与免疫抑制有关,长期用药能诱发肿瘤,尤其是淋巴系统增殖性疾病。尽管致畸作用较轻,但孕妇应避免使用。

4 来氟米特 (leflunomide, LEF)

LEF是一种合成的含氟异噻唑类的小分子化合物,须在肝脏转化为其活性代谢物A771726而发挥

作用。本药通过抑制二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 的活性, 阻断嘧啶的从头合成途径, 从而影响 DNA 和 RNA 的合成, 并使活化的细胞停滞在细胞周期的 G1/S 期交界处。这一细胞抑制作用可被外源性的嘧啶逆转。LEF 能够抑制淋巴细胞和非淋巴细胞的增殖, B 淋巴细胞是最敏感的细胞类型, T 淋巴细胞次之, 上皮细胞、肿瘤细胞、成纤维细胞、巨噬细胞也可被 A771726 抑制。还可以抑制酪氨酸酶的活性, 阻断细胞信号传导过程。抑制 NF- κ B 的活化、抑制细胞粘附分子表达, 阻止炎症细胞的附壁和向毛细血管外的游走。在实验条件下, A771726 还具有抗病毒作用。

使用方法为: 10~30mg, 每日 1 次。药代动力学研究提示: 前 3 天负荷剂量 ($100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 可以在 1 个月内快速达到稳态血药浓度。如果没有负荷剂量, 达到稳态浓度需要 2 个月。国内研究发现^[25]: 前 3 天负荷量分别为 50mg、30mg 时血药浓度相近, 而每日剂量分别为 20mg 和 10mg, 1 个月后血药浓度相差较大, 但均超过起效浓度, 两组患者临床症状缓解率相近。因此, 为了维持有效血药浓度, 口服剂量至少 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

LEF 治疗 RA 疗效确切。一般 $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 起效时间在用药后 3~6 周, 12 周达到稳定, 起效时间比 MTX 快, 疗效与剂量相关。长期疗效并不随治疗时间的延长而降低。阻止骨质破坏、改善生活质量、减轻忧郁等的作用优于 MTX 和柳氮磺吡啶 (SASP)。

LEF 用于治疗 SLE 和 LE 肾炎的剂量常大于 RA, 有确切的治疗效果^[26]。负荷剂量为 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 共 3d, 以后改为维持量 $20\sim 40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 3 个月以上。多用于难治性患者, 常多与激素联用。还可用于 AS、PsA、SSc、DM/PM、BD、WG、特发性血小板减少性紫癜、各种类型的肾炎肾病、器官移植后出现的排异反应等, 国外还有关于 LEF 治疗各型肿瘤的报道。LEF 治疗 SJS 尚未能取得满意效果^[27]。

LEF 的不良反应率为 19%~16.8%, 重度不良

反应发生率 0.7%, 不良反应撤药率 0.3%。主要不良反应有: 胃肠道反应 (5.2%)、腹泻、瘙痒、皮疹、一过性转氨酶升高和白细胞下降、脱发等。一般为轻度和中度、可逆性, 与用药剂量相关。大部分患者在继续用药过程中恢复正常, 部分患者在改变剂量或中断一段时间后继续服用的过程中恢复正常。

依据作用机制、动物实验发现^[28]以及 LEF 的代谢产物在停药后 2 年仍能检测到的事实, LEF 禁用于妊娠或即将妊娠的妇女, 但有限的临床资料未能显示 LEF 对妊娠的不良影响^[29,30]。虽然有服用 LEF 而正常分娩的报道^[31], 但亦有服用 LEF 治疗的 RA 母亲避孕失败后分娩脑瘫及失明婴儿的报道^[32]。国内报道该药可以导致 38 岁妇女患者闭经^[33], 但未见对儿童性腺的抑制^[34]。

5 抗疟药 (antimalarials)

作为抗风湿病药的抗疟药目前仅有氯喹 (chloroquine, CQ) 和羟氯喹 (hydrochloroquine, HCQ)。CQ 侧链的叔氨基上的乙基被一个羟乙基取代后即成为 HCQ。该药的基本药理作用不完全明了。作为弱碱性药物, 在免疫抑制和抗炎作用方面, 可能与使酸性的胞浆囊泡内 pH 轻微升高, 影响单核和巨噬细胞中抗原传递过程, 抑制 T 和 B 淋巴细胞功能, 最终影响对自身抗原的免疫反应有关。另外本药具有防晒过敏作用:

抗疟药在组织中的浓度较高, 表皮浓度较真皮高 3~4 倍, 多用于 SLE 及 DLE 皮肤病变, 尤其对糖皮质激素治疗失败的病人。一般在治疗 4~8 周后开始有效, 数月后 95% 病人可获临床改善。停药后可以复发, 再治疗仍可有效。HCQ 可以改善 SLE 患者的皮肤、关节病变, 减低心血管事件发生率, 但对严重的 SLE 不宜单独使用。研究发现, 早期使用 HCQ 可以延缓 SLE 病程进展^[35], 羟氯喹在联合麦考酚吗乙酯 (MMF) 治疗狼疮肾的缓解率高于单独使用 MMF^[36]。病情平稳后继续服用 HCQ 2 年以上可以降低复发率^[37]。血药浓度与 SLE 病情活动及加重相关^[38], 并且怀孕期间继续服用 HCQ 对妊

娠无影响,如果停药反而增加狼疮的活动性^[39]。认为 HCQ 是 SLE 治疗的基础用药^[40]。如果 SLE 妊娠期间已服用抗疟药,尤其病情已经稳定者可继续服药。妊娠期间使用还可以减少病复发。肾功能不全的患者应当减量。

HCQ 用于早期 RA 的治疗有效^[41],起效缓慢,应连续治疗 6 个月以上,显效后可维持数周至数月。总有效率为 60%~80%。抗疟药的疗效略低于 MTX、AZA、肌内注射金制剂和 D-PEN 等,与口服金制剂和 SASP 的效果相近,而副作用较上述药物为轻。

用于干燥综合征可以改善实验动物及患者的实验室指标^[42,43],还可用于 PsA、BD 等治疗。

HCQ 治疗光敏性皮炎的机制为 HCQ 可以沉淀在皮肤中形成一复合物,抑制紫外线所致的皮肤胸腺嘧啶二聚体形成,阻滞皮肤内 DNA 变性,抑制抗 DNA 抗体产生^[44]。

推荐剂量为: CQ $0.25\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ($<3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$); HCQ $300\sim 400\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($<6.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),分次服用。HCQ 作用稍弱于氯喹,但由于 HCQ 的副作用比氯喹明显减少,因此,临床多用 HCQ。

HCQ 的副作用较其他 DMARDs 为低^[45]。前 5 位的副作用为眼部症状 15.7%、上腹不适 4.2%、纳差 3.5%、头晕头痛 2.1%、呕吐、过敏、肝功异常、血液 3 系减少、失眠 1~1.5%;撤药率 38.3%。大多发生在头几个月内。眼部副作用是患者和医生们所担心的主要问题。常见眼部不适、视力下降 (19.6%)。由于 HCQ 在含有色素细胞的组织如葡萄膜、脉络膜浓度很高,这与眼毒性有关;可有视物困难、畏光、远距视物模糊、视野缺失、闪光、划线、辨色力改变等,视力减退直到完全失明。眼底可见特征性的视网膜呈点状、斑状或团状的色素沉积。典型表现为“牛眼样黄斑病变”,视野从周围向中间变窄直至视野完全丧失。与以下 3 种原因有关:①眼球调节反射障碍。②药物角膜沉积(虹视现象)。③视网膜病变。

早期的研究提示 HCQ 所致的视网膜病变与总

剂量有关。一项为了解 HCQ 视网膜病变的前瞻性研究提示,360 例使用 HCQ <6 年的 RA 和 SLE 患者未发现视网膜病变;超过 6 年以上者视网膜病变发生率为 3.4% (2/58),而其他患者未出现 HCQ 相关性视网膜病变;此两名女性分别患 RA 和 SLE,其总剂量分别为 700g (6.5 年)和 730g (8 年)^[46]。该项研究延续到 2000 年,募集患者 526 例,发现出现视网膜病变的 2 例患者停药 7~9 年后患者的眼部病变无改变。之后的 342 例使用 HCQ 超过 6 年的患者无新的视网膜病变发生;400 例按照推荐剂量用药平均长达 8.7 年的患者视网膜病变发生率为 0.5%^[47];

另一项 1207 名接受 HCQ 治疗的患者中发现 1 例 (0.08%) 肯定、5 例 (0.4%) 可疑有视网膜病变,提示肾功能正常、HCQ 剂量 $<6.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的患者视网膜病变发生率为零,可以不常规进行眼科检查^[48]。

由此可见,药物的日剂量、累积量、肝肾功能、肥胖(非药物聚集组织)、老年(肾功能代偿能力下降)是应注意的危险因素。对于肾功能正常的患者服用不超过 $6.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的 HCQ,连续服用不超过 6 年是安全的。但是,在使用 HCQ 之前应该常规检查眼底以排除已经存在的眼底病变,每 0.5~1 年进行眼底检查,尤其是服用时间超过 6 年者,发现异常,应立即停药。

其他副作用还包括胃肠道反应,多见厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,多见于用药初期,与该药对胃肠道平滑肌的作用有关,减量可缓解。神经系统症状偶有头痛、头晕、失眠、耳鸣等,多不严重且可恢复。其他表现,如皮疹、心律失常、肌无力、粒细胞减少和再生障碍性贫血等。

【参考文献】

- [1] 唐福林. 类风湿关节炎的药物治疗. 临床药物治疗杂志, 2005, 1 (2): 18-22
- [2] di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. J Rheumatol,

- 2004, 31: 1305-1309
- [3] Wessels JA, Bonwstro JK, Heijmans BT, et al. efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 1087-1095
- [4] Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*, 2001, 291: 1304
- [5] Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus methylenetetrahydrofolate gene and haplotype analyses. *Pharmacogenetics*, 2002, 12: 183-190
- [6] 姜林娣, 梅振物, 倪立清. 类风湿关节炎二线药物用药决策分析. *中华风湿病杂志 (骨与关节病专集)*, 2001, 5: 19-23
- [7] Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate and the combination of both on plasma homocysteine; concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58: 79-84
- [8] Weisman MH, Furst DE, Park GS, et al. Risk genotype in folate-dependent enzymes and their association with methotrexate-related side effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 607-612
- [9] 宋宁, 王朝宏, 阎锡新. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎致间质性肺疾病研究进展. *中华风湿病杂志*, 2006, 10: 363-366
- [10] 杨会霞, 朱珠. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎时的合理应用要点. *中国医院药学杂志*, 2007, 27: 1136-1139
- [11] 陈益和, 唐福林. 环磷酰胺在系统性红斑狼疮治疗中的应用. *临床药物治疗杂志*, 2006, 4 (2): 34-38
- [12] 张学武. 环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的剂量究竟如何掌握. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11: 569
- [13] Houssiau FA, Vasconcelos C, D Cruz D et al. immunosuppressive therapy in lupus nephritis; the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 2121-2131
- [14] 栗占国. 小剂量环磷酰胺冲击治疗系统性红斑狼疮值得尝试. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10: 4-6
- [15] 唐福林, 冷晓梅, 赵岩, 等. 大剂量环磷酰胺治疗难治性类风湿关节炎初探. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7: 139-142
- [16] 刘湘源, 徐宁, 李胜光. 环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮不良反应的防治. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12: 207-209
- [17] Park MC, Park YB, Jung SY, et al. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus*, 2004, 13: 569-574
- [18] Huang DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol*, 2002, 29: 2571-2576
- [19] Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2002, 29: 2129-2135
- [20] 杨岫岩, 朱旬. 重视在风湿病治疗中卵巢的功能. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7: 65-67
- [21] Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*, 2006, 70: 732-742
- [22] Contreras G, Tozman E, Nahar N, et al. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, 2005, 14 Suppl 1: s33-8
- [23] 侯志锋, 肖征宇, 曾庆余. 小剂量硫唑嘌呤在风湿病治疗中的不良反应. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12: 116-118
- [24] 詹钟平, 杨岫岩, 黄民, 等. 硫唑嘌呤致血液系统危险的临床特征与酶学基础. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9: 145-148
- [25] 陈志伟, 高忠恩, 石永兵, 等. 来氟米特治疗类风湿关节炎血浆浓度与疗效关系的初步报告. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11: 741-743
- [26] 张凤山, 聂英坤, 孙铀, 等. 来氟米特治疗狼疮肾炎疗效分析. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8: 73-76
- [27] van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 1026-1032
- [28] Neville CE, McNally J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 1506
- [29] Chambers C, Koren G, Tutuncu ZN, et al. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study. *Can Fam Physician*, 2007, 53: 409-412
- [30] Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35: 112-121
- [31] De Santis M, Straface G, Cavaliere A, et al. Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome.

- Ann Rheum Dis, 2005, 64: 1096-1097
- [32] Neville CE, McNally J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy. Rheumatology (Oxford), 2007, 46: 1506
- [33] 闵伟琪. 来氟米特致继发性闭经 1 例. 药物流行病学杂志, 2004, 13: 277-278
- [34] 张爱平, 张磊, 王艳侠, 等. 来氟米特治疗 IgA 肾病 64 例. 中华肾脏病杂志, 2004, 20: 176
- [35] lupus, 2007, 16: 401-409. fessler SJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, et al. systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. Arthritis Rheum, 2005, 52: 1473-1480
- [36] Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. Lupus, 2006, 15: 366-370
- [37] Randomised study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. Canadian Hydroxychloroquine Study Group, N Engl J Med, 1991, 324: 150-154
- [38] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. low concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbation in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2006, 54: 3284-3290
- [39] Clowse ME, Magder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis Rheum, 2006, 54: 3640-3647
- [40] No author listed. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Lancet, 2007, 369: 1257-1258
- [41] Matteson EL, Weyand CM, Fulbright JW, et al. How aggressive should initial therapy for rheumatoid arthritis be? Factors associated with response to non-aggressive DMARD treatment and perspective from a 2-yr open label trial. Rheumatology, 2004, 43: 619-625
- [42] 曹景泉, 赵丽娟, 肖卫国, 等. 硫酸羟氯喹治疗 NOD 小鼠干燥综合征疗效及对 IL-1 β 和 TNF- α 产生的影响. 中华风湿病学杂志, 2006, 10: 542-546
- [43] Fox RI, Chan E, Benton L, et al. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine. Am J Med. 1988, 85 (4A): 62-67
- [44] Kuehle MK, Elkon KB. Shining light on lupus and UV. Arthritis Research & Therapy 2007, 9: 101
- [45] Drove Eisen, J. American Academy of Dermatology, 1993, 28: 4, 609-611
- [46] Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP, et al. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. Ann Rheum Dis, 1996, 55: 187-189
- [47] Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. Ophthalmology, 2003, 110: 1321-1326
- [48] Levy GD, Munz SJ, Paschal J, et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1, 207 patients in a large multicenter outpatient practice. Arthritis Rheum, 1997, 40: 1482-1486

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0045-07

改变病情药物治疗类风湿关节炎应用策略

【作者】 薛静 温丽虹 吴华香

浙江大学医学院附属第二医院 (杭州 310009)

【中图分类号】 R971.1; R593.22

【文献标识码】 B

类风湿关节炎 (RA) 是一种病因不明的慢性进展性炎性疾病, 主要的临床表现为对称性多关节炎, 部分患者还可出现关节外受累的表现。RA 患者不仅因为长期服用药物产生较高的医疗负担, 同

时还因丧失劳动力等对社会造成巨大经济负担^[1]。RA 治疗的目的不仅为缓解疼痛和炎症, 还应尽可能延缓关节破坏, 维持关节功能, 避免内脏受累^[2]。