

2000, 7 (10), 1041-1062

[11] Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *New Engl J Med*, 2000, 343 (21), 1520-1528

[12] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for

osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *J Am Med Ass*, 2000, 284 (10), 1247-1255

[13] Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Canad Med Ass J*, 2002, 167 (10): 1131-1137

[14] Flower RJ. The development of COX-2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2 (1): 79-191

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0005-04

风湿病治疗中糖皮质激素的合理应用

【作者】 马丽
卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R977.1; R593.22

【文献标识码】 B

糖皮质激素 (glucocorticosteroid) 是抗风湿病治疗中应用最多的药物之一, 因其强大的抗炎作用及其免疫抑制作用奠定了它在抗风湿病治疗中的地位。但因其众所周知的不良反应, 故在临床应用中也还是争议最多的药物之一。本文就风湿病治疗中糖皮质激素合理应用的几个热点问题抛砖引玉, 供大家讨论。

糖皮质激素的药理作用

合理应用糖皮质激素, 首先要理解它的药理作用, 在风湿病的治疗中糖皮质激素的主要作用是抗炎和免疫抑制。

1.1 抗炎作用

糖皮质激素有强大的抗炎作用, 能抑制各种原因引起的炎症, 包括物理、化学、生物和免疫等原因引起的炎症。主要机制为: ①抑制炎症反应细胞核因子- κ B (NF- κ B) 的活性, 进而抑制细胞因子, 粘附分子和趋化因子等多种炎症介质的释放, 阻断炎症细胞活化及其粘附和聚集, 使炎症反应得以控制; ②抑制磷酸酶 A2, 阻止花生四烯酸的释放及其随后转化为前列腺素、血栓素、前列环素和白三烯的过程; ③抑制诱生型一氧化氮 (NO) 合成酶; ④降低血管通透性。表现在炎症早

期可减轻渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应, 从而改善红、肿、热、痛等症状; 在后期可抑制毛细血管和纤维母细胞的增生, 延缓肉芽组织生成, 防止粘连及瘢痕形成, 减轻后遗症^[1]。就抗炎能力而言, 目前无其他药物能与其相比。糖皮质激素可通过多个环节抑制炎症过程, 如细胞因子、炎症介质和一氧化氮合成酶等。

1.2 免疫抑制作用

糖皮质激素对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用。对细胞免疫的影响包括抗原识别、免疫活化、细胞增殖和免疫效应。对 B 细胞增殖和功能均有抑制作用, 抑制了自身抗体的产生。

应用糖皮质激素的适应证

2.1 绝对适应证

以系统损害为主的炎症反应明显的风湿性疾病是糖皮质激素应用的绝对适应证, 如系统性红斑狼疮 (SLE)、系统性血管炎、皮炎/多发性肌炎在疾病活动期必须选用激素, 即使病人不愿接受激素治疗, 但别无选择。

2.2 相对适应证

某些风湿疾病属激素应用的相对适应证, 如干燥综合征患者仅有口、眼干燥症状并不需激素治疗。

白塞综合征只有口腔和外阴溃疡时,或硬皮病只是皮肤病变时一般也不需激素治疗,仅用小剂量短期服用,但当伴发重要器官损伤,如白塞病眼炎、肠道溃疡,或硬皮病和干燥综合征患者伴肺、肾损伤,或脑病和严重血管炎时则应及时应用激素。

2.3 其他适应证

部分以关节损害为主的风湿病也是应用激素的适应证,如较重的类风湿关节炎(RA)也主张过度性地使用激素,包括小剂量激素,甚至中到大量激素^[1]。脊柱关节病中,赖特综合征和反应性关节炎,多为急性关节炎,常需中等量激素,个别重症患者需激素量大,短时间内病情得到控制后,尽快减量。成人斯蒂尔疾病,绝大多数需要用中等量以上的激素。风湿热患者,如有心肌炎或非甾体抗炎药不能控制的关节炎,需用中等量激素治疗。

3 激素应用的误区和治疗观念上的改变

激素应用的误区主要表现在滥用或不用两个方面,例如RA的治疗,20世纪40年代糖皮质激素问世初期,因它能明显快速地缓解RA的症状,被视为治疗RA的“神药”。患者长期单独使用激素,初期症状控制满意,但因未加用任何改变病情类抗风湿药,最终出现关节畸形,并且出现了激素所致的许多副作用,这属于滥用激素。有些患者和医生惧怕激素的副作用,尽管非常有必要使用激素时也不敢用。20世纪80年代许多学者坚决反对使用激素治疗RA,理由是激素虽能缓解症状,长期使用仍出现关节畸形,还有副作用,结果使病情长时间得不到控制,该用时不用也属于误区。

RA治疗中使用激素是治疗观念的改变。近年来的研究提示,小剂量的糖皮质激素可延缓RA关节的骨质破坏。大家公认的治疗RA的下阶梯治疗方案中明确提出在改变病情药物起效之前,联合用小剂量的糖皮质激素(泼尼松 $10\sim 20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$),甚至还有人提出激素静脉冲击疗法(甲强龙 $200\sim 500\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,连用3d),这种疗法视激素为一种过渡用药,尽快诱导缓解病情,只是起“桥梁”作用。当关节肿痛基本缓解,缓

解病情药也开始起效时,激素逐渐减量至停用^[2]。这样即发挥了激素较强的抗炎作用,又避免了长期应用激素所造成的副作用。2008年欧洲风湿病学会中已有许多学者赞同小剂量激素是RA治疗中的DMARDs药物之一。

4 糖皮质激素种类的选择

糖皮质激素类药物按其生物效应期分为短效、中效和长效激素。短效激素如可的松、氢化可的松,天然激素,其抗炎效力弱,作用时间短,不适宜抗风湿病治疗,临床上主要作为肾上腺皮质功能不全的替代治疗。

中、长效激素为人工合成激素。长效激素如地塞米松,抗炎效力强,作用时间长,但对下丘脑—垂体—肾上腺轴抑制明显,不适宜长疗程用药,只可作为临时性用药,如抗过敏等^[3]。倍他米松也是长效激素,主要用于局部封闭,现临床常用的是复方倍他米松(商品名得宝松)。

抗风湿病治疗主要选用中效激素,如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙。泼尼松是前体药,进入体内后需在肝脏代谢为泼尼松龙才能发挥其生物活性。因此,对肝功能正常者,可选用泼尼松,而肝功能受损害者选用泼尼松龙。甲泼尼龙有注射剂和片剂两种剂型,临床应用较多的是注射剂,特别是当病情需大剂量激素冲击时一般都选用甲泼尼龙,其优点是:①比口服药物的生物利用度高;②甲泼尼龙与激素受体亲和力高,在临床可以快速起效;③无需肝脏转化,可减轻肝脏负担。

5 糖皮质激素剂量的选择

不同类型的风湿病其免疫炎症反应的程度不同,则给予糖皮质激素的剂量亦有差异,可从泼尼松 $7.5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 小剂量口服到甲泼尼龙 $1000\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 大剂量冲击治疗。给药的原则是在有效的前提下,剂量越小越好,疗程越短越好。

5.1 小剂量

相当于泼尼松 $7.5\sim 10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。类风湿关节炎、风湿性多肌痛应用此剂量病情多能得到控制。此剂量激素占据糖皮质激素受体的50%以下,完全

通过基因效应发挥作用,故不良反应很小^[5]。

5.2 中剂量

相当于泼尼松 $10 \sim 30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 轻型 SLE、风湿热、过敏性紫癜等一般选用泼尼松 $30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 病情多能得到控制。此剂量激素占据糖皮质激素受体的 50% ~ 99.9%, 基因效应呈显著的剂量依赖性, 不良反应也随剂量及时间的增长而加大^[5]。

5.3 大剂量

相当于泼尼松 $30 \sim 100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 此剂量多用于治疗重症 SLE、系统性血管炎、皮炎等自身免疫性疾病的疾病活动期, 由于激素受体的饱和度增加, 剂量依赖性越来越小, 当泼尼松达到 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时几乎全部激素受体都被结合, 糖皮质激素的基因效应达到最大值, 部分是通过非基因效应^[5]。故大剂量应用激素不良反应严重, 不能长期使用, 当症状缓解后激素开始逐渐减量。

临床上主要用甲泼尼龙进行大剂量激素冲击治疗, 剂量为甲泼尼龙 $500 \sim 1000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 3d, 静脉给药, 然后退到相当于泼尼松 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。这种治疗方法对风湿病疗效和安全性如何, 目前缺乏更多的循证医学研究。从激素受体角度看, 非基因效应可能起更大作用^[4]。以我们的临床经验, 冲击治疗的疗效是肯定的, 大家更关心的是疗效与风险比。当患者出现狼疮危象, 包括重症狼疮脑病、急进性肾小球肾炎、肺出血、重度溶血性贫血和血小板减少、弥漫性血管炎等, 生命受到威胁, 在时刻警惕不良反应发生的同时, 应积极给予冲击治疗。IV 型狼疮肾炎, 肾穿已证实有明显的活动期病变, 也是冲击的指征。

激素减量和维持治疗

正确应用激素并取得良好的疗效仅仅是治疗的开始, 激素的减量与停药是维持巩固疗效的关键。足量(中至大量)激素一般 4 ~ 8 周, 病情控制后, 激素开始减量, 遵循先快后慢的减药原则, 否则在激素的减量与停药过程中会出现停药反应和反跳现象。以笔者的经验, 泼尼松 $30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上时, 每 2 周左右减 $5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 泼尼松 $30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 以下时,

每 2 周左右减 $2.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 泼尼松 $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 以下时根据病情减, 应减得更慢; 部分斯蒂尔病、系统性血管炎或风湿热, 激素可逐渐减量至停用; 但系统性红斑狼疮需小量激素长期维持, 多数患者能减到泼尼松 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 左右作为维持量。

激素给药的时间

在看门诊时, 常碰到每日 3 次服用泼尼松患者, 如果不超过 2 周的短期应用问题不大, 否则副作用明显增加。但风湿病患者大多数需要长期应用激素, 那如何使用激素更科学呢? 生理情况下激素呈脉冲式分泌, 有昼夜节律性, 正常人每天分泌氢化可的松 10mg , 早晨 8 时为分泌高峰, 午夜分泌最少, 甚至为 0。如外源性激素破坏了午夜的低值, 就不会产生早晨 8 时的峰值, 下丘脑-垂体-肾上腺轴被抑制, 所以比较科学的激素给药时间为上午 8 时左右顿服。当小剂量激素维持治疗时, 也可以隔日早晨顿服。

激素的不良反

8.1 应用激素后近期出现的不良反应

近期不良反应有: ①高血压, 特别是老年人, 要密切监测; ②高血糖, 激素用量大或有糖尿病家族史的患者容易出现, 一旦出现需给予适当的降糖治疗; ③失眠, 甚至有人出现行为和精神异常, 可予镇静治疗^[5]。

8.2 应用激素后逐渐出现的不良反应

逐渐出现的不良反应有: ①易患各种感染, 包括普通细菌和特殊菌感染, 以及霉菌感染。特殊菌感染中以结核感染最多见, 有些是肺外感染, 诊断有一定的困难; ②无菌性股骨头坏死, 是严重的并发症, 接受大剂量激素治疗的患者, 约 5% 可在 1 个月至数年内发生, 有人主张对高危人群行预防性治疗(扩血管和抗凝), 问题是高危人群的定义很难下, 95% 的人不出现股骨头坏死, 所以多数人主张预防性治疗; ③骨质疏松, 激素影响肠道钙的吸收, 也影响钙向骨骼沉积, 只要长期服用激素, 均应常规补充钙和维生素 D^[6]; ④血脂代谢障碍, 脂肪分布异常。

【参考文献】

- [1] Turk R, John A, Cidowski. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids—New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005, 353 (10): 1711-1723
- [2] 舒荣, 谢雯, 张奉春. 糖皮质激素在类风湿关节炎中的应用. *北京医学*, 2006, 28 (2): 111-113
- [3] Verschuere P, Esselens G, Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2008, 47 (1): 59-64
- [4] 郑捷. 糖皮质激素在临床上的准确认识与合理应用. *临床皮肤科杂志*, 2005, 34 (11): 785-787
- [5] Buttgerit F, Dasilva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid regimens current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002, 61 (8): 718-722

- [6] Parker BJ, Bruce IN. Review: High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic. lupus erythematosus *Lupus*, 2007, 16 (6): 387-393
- [7] McDonough A K, Curtis J R, Saag K G. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Current Opinion in Rheumatology*, 2008, 20 (2): 131-137
- [8] Yuichi K, Toshihiko I, Muneharu Y, et al. Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2007, 22 (6): 1593-1600

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0008-04

肿瘤坏死因子拮抗剂在炎性关节炎治疗中的应用

【作者】 伍沪生 张娟
北京积水潭医院 (北京 100035)

【中图分类号】 R593.22

【文献标识码】 B

在风湿病学中, 炎性关节炎 (inflammatory arthritis) 特指类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA) 及幼年类风湿关节炎 (juvenile rheumatoid arthritis, JRA) 等。这组疾病的病因及发病机制不明, 治疗困难, 预后较差。研究表明, 一些细胞因子活性增强或减弱, 细胞因子之间相互促进或抑制的网络性调控失衡是其共同病理特点, 因此细胞因子是参与疾病发生发展, 造成病理损伤的重要因素之一。其中过度生成的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 发挥着关键性作用, 白细胞介素-1 (interleukin, IL-1) 等也具有突出的致病效能。根据这一理论推测, 如果应用靶向性细胞因子拮抗剂治疗炎性关节炎, 可望减轻炎症引起的症状, 诱导疾病缓解, 阻止或延缓病情进展, 从而改善关节功能, 提高生活质量^[1]。自从 20 世

纪 90 年代起, 逐渐形成了一个全新的治疗模式, 即生物制剂 (biologic agents) 在风湿性疾病治疗学中的应用。

肿瘤坏死因子拮抗剂分类

生物制剂种类繁多, 涉及多种风湿免疫疾病治疗的生物制剂主要有两大类, 即以细胞因子为靶点的生物制剂 (细胞因子拮抗剂及增强剂)、以免疫活性细胞为靶点的生物制剂。前者包括 TNF- α 拮抗剂、IL-1 受体拮抗剂、抗 IL-6 受体的单克隆抗体等。根据目前国际国内治疗炎性关节炎的应用状况, 本文重点介绍 3 种 TNF- α 拮抗剂, 它们都是通过靶向性抑制 TNF 的生物学活性, 从而发挥治疗作用的。

1.1 依那西普

依那西普 (etanercept, 商品名 eubrel, 益赛普) 是人重组 II 型 TNFp75 受体-抗体融合蛋白。它与体内可溶性受体相似, 可与血浆中可溶性的