

- [9] van der Heijde, D., Burmester, G., Melo - Gomes, J., et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67, 182 - 188
- [10] Dhillon, S., Lyseng - Williamson, K. A., and Scott, L. J. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2007, 67, 1211 - 1241
- [11] Davis, J. C., van der Heijde, D., Dougados, M., and Woolley, J. M. Reductions in health - related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum*, 2005, 53, 494 - 501
- [12] Rudwaleit, M., and Sieper, J. [Diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis ( Bechterew disease )]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005, 130, 1882 - 1886
- [13] Baraliakos, X., Davis, J., Tsuji, W., et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 1216 - 1223
- [14] Mease, P. J., Kivitz, A. J., Burch, F. X., et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 2264 - 2272
- [15] Mease, P. J., Kivitz, A. J., Burch, F. X., et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*, 2006, 33, 712 - 721
- [16] Klareskog, L., van der Heijde, D., de Jager, J. P., Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double - blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 675 - 681

文章编号: 1672 - 3384 (2008) - 05 - 0016 - 06

## 改变病情的抗风湿药物 (二)

【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

### 【吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)】

本药可以选择性、非竞争性、可逆性地抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH), 进而抑制鸟嘌呤核苷酸的从头合成, 导致鸟嘌呤核苷酸缺乏, DNA 合成受阻, 使细胞静止于  $G_1$  期。MMF 口服吸收后迅速、完全地被转化为具有活性的代谢产物霉酚酸 (MPA) 而发挥作用。由于淋巴细胞缺乏补救合成途径, 以及 MPA 对表达于活化淋巴细胞的 II 型 IMPDH 酶的抑制能力强, 因此, MPA 对淋巴细胞具有更强的抑制作用。除选择性地抑制 T、B 细胞外, MPA 还可以抑制粘附分子的糖基化和表达; 抑制淋巴细胞和单核细胞向炎症部位的趋化; 抑制一氧化氮的合成; 抑制非特异性免疫反应, 并可能影响抗原递呈。MMF 不影

响睾丸生殖细胞和小肠上皮细胞合成 DNA, 对造血系统和肾脏没有毒性。

MMF 可控制 SLE 活动, 使自身抗体滴度下降, 血肌酐、尿蛋白浓度下降, 主要用于狼疮肾病、疾病控制不良的 SLE 和其他狼疮相关疾病<sup>[1]</sup>, 常用于对传统免疫抑制方案无效的患者, 且不良反应较少。

与 CTX 相比, MMF 治疗狼疮肾炎诱导缓解成功率高, 可以减少死亡和发生终末期肾病的危险, 对于没有严重肾功能损害的患者, 可以作为一线药物, 而既往认为标准的 CTX 疗法仅适于伴有坏死性血管炎的患者<sup>[2]</sup>。国内研究显示: 与 AZA 相比, MMF 用于维持治疗同样有效<sup>[3]</sup>。较小剂量的 MMF 同样安全、有效, 可以稳定或缓

解73%的血管炎和61%的SLE<sup>[4]</sup>。但对于肾外狼疮如血液、皮肤、神经系统的损害,目前MMF的资料尚有限<sup>[5]</sup>。

MMF还可以用于ANCA相关性眼部炎症的治疗,如巩膜炎、脉络膜和眶内肉芽肿、多灶性脉络膜炎、中间葡萄膜炎和泪腺病变<sup>[6]</sup>。约半数MTX治疗失败(无效或不耐受)的巩膜炎、葡萄膜炎改用MMF后仍然有效,但儿童特发性关节炎患者巩膜炎疗效稍差<sup>[7]</sup>。

MMF结合小剂量激素4~6个月治疗早期硬皮病可使肺一氧化碳弥散功能(Dlco)得到改善<sup>[8]</sup>。治疗原发干燥综合征可以改善患者主观症状,降低 $\gamma$ -球蛋白水平以及类风湿因子(RF)滴度<sup>[9]</sup>。伴轻度高血压的PsA以及RA患者经MMF治疗后还可使血压得到改善<sup>[10]</sup>。MMF还可用于常规治疗疗效不佳的RA,多种肾脏疾病以及结节性脂膜炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、银屑病、天疱疮、炎性肠病等。

本药剂量范围 $1.0 \sim 3.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服,依据患者反应调整,连续用药6个月以上。在获得缓解或部分缓解后MMF可逐步减量至 $0.5 \sim 0.75 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持,减药停药后复发率较高。

短期使用MMF的副作用少而轻,较CTX明显少,因副作用的撤药率为1.6%<sup>[11]</sup>。93例SLE患者37例(42.8%)出现副作用,其中胃肠反应25例(29%)、感染20例(23.2%)。14例(16.3%)因副作用而撤药患者,12例因无效而停药<sup>[12]</sup>。MMF在 $2.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量下,其主要的不良反应有:胃肠道反应以腹泻为主,多与剂量有关,停药可恢复,可能与肝代谢产物葡萄糖苷有关;骨髓抑制主要为白细胞减少;感染的危险性增加(合并某些感染)等。

MMF慎用于有活动性严重消化系统疾病的病人。孕妇避免使用。使用MMF期间以及之后至少6周内,应采用有效的避孕措施。服用MMF的病人患淋巴增殖性疾病、淋巴瘤和皮肤癌的发生率

大约为1%。很少有肝毒性和肾毒性,但对于严重慢性肾功能损害的病人,应避免使用 $>2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量,并应密切观察。

### 环孢素(Cyclosporin A, CSA)

本药主要选择性抑制T细胞,作用在免疫反应的早期,抗炎作用弱,无细胞毒作用,对骨髓无抑制作用。多以油剂形式口服,生物利用度为20%~50%,达峰时间3~4h,血浆蛋白结合率为30%,血浆游离药物仅为5%。大部分药物经肝代谢,主要通过胆汁及粪便排泄。终末半衰期为10~27h。CSA起效迅速,可作为过渡“桥梁”,还可调节多种药物的耐药。

CSA多用于其他药物治疗无效的SLE,每日1次服药即有效<sup>[13]</sup>,治疗SLE肾病需服药1年以上;难治性RA疗效与其他DMARDs药物疗效接近;与治疗RA相比,CSA治疗PsA更有效<sup>[14]</sup>,但停药后易复发;尽管CSA治疗BD眼睛、黏膜、关节症状效果良好,其作用可持续达3年以上,但是服用CSA的患者似乎中枢神经系统损害较多<sup>[15]</sup>,造成这一现象的原因不明,不除外与CSA的神经系统毒性有关。CSA的最大优点是无骨髓抑制作用,对各种与免疫因素有关的血液系统疾病如溶血性贫血、自身免疫性血小板减少、再生障碍性贫血等均有良好疗效;还可试用于其他自身免疫病,如硬皮病、成人斯蒂尔病、克罗恩病、多发性硬化、浸润性突眼等;CSA治疗难治性的重症多发性肌炎和皮肌炎,如用药2个月后又未见临床效果或实验室指标的改善,并且血药浓度已达 $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,往往提示无效。

本药初始剂量为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每日1~2次,逐渐增加剂量直至最大有效剂量,维持数月或数年。剂量范围为 $2.5 \sim 3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。用药1~2周起效,4~8周后评价治疗效果。病情稳定至少3个月后可逐渐减量。用药3个月后疗效欠佳者,应检测血清谷浓度,如果谷浓度低于 $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,提示吸收不良。若用药6个月或以最大耐受量维持3个月以上临床症状无好转,则

应停药。

CSA 的副作用主要包括肾损害、胃肠道反应、高血压、肝损害及皮疹等,与剂量和血药浓度有关。CSA 服用 2 年以上,对于女性 RA 患者的骨密度有负面影响<sup>[16]</sup>。

该药的肝损害可见血清胆红素、胆汁酸升高,胆汁瘀积和肝功能障碍。胃肠道症状可有厌食、恶心和呕吐,牙龈增生也是最常见的反应,但很少因此而停药。其他包括脱发和多毛等,震颤、头痛、精神症状、皮疹及水肿等偶有发生。减量后上述症状大多可减轻。

肾毒性和高血压是停用 CSA 的主要原因。肾损害早期一般呈剂量依赖性、可逆性,长期大剂量使用的肾损害多为不可逆性,如发现血肌酐上升超过 30%,应予减量;较高的峰浓度、较长的持续时间、累计量达  $4850\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和峰浓度  $700\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  是不可逆肾毒性的预测指标<sup>[17]</sup>;高血压多见于长期、大剂量应用者,舒张压  $>95\text{mmHg}$  时需要治疗,如肌酐值持续上升和血压升高是停药的指征。血药浓度监测是有效的监测手段,在用药 3 个月内,应每 2 周检查肾功能和血压 1 次,稳定后可减为每月检查。血样需在末次服药 12h 后采集,一般取血 2 次,之间相隔 12h 左右,血药浓度在  $50 \sim 300\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  间较为合理。

下列情况不宜选用 CSA 治疗:①肿瘤或癌前病变患者;②难以控制的高血压;③肾功能不全;④肝功能异常;⑤严重心肺功能不全。

### 3 他克莫司 (tacrolimus, TL)

他克莫司即 FK506,是从链霉菌的发酵液中提取的大环内酯类代谢产物。本药的药理作用与 CSA 相似,主要作用于辅助型 T 细胞,而不影响抑制型 T 细胞的活化和 B 细胞产生抗体的能力,作用比环孢素强 10 ~ 100 倍;还可以抑制多种细胞因子。他克莫司能明显抑制 RA 关节滑膜液淋巴细胞活化,降低 Th1、Th2 细胞因子分泌水平<sup>[18]</sup>,对破骨细胞也有作用<sup>[19]</sup>。

本药主要用于器官移植,风湿病治疗的临床经验较少,用于 SLE 的诱导缓解<sup>[20]</sup>及甲强龙、环孢素、CTX 等药物治疗失败的 SLE<sup>[21]</sup>,也可用于 SLE 的维持治疗<sup>[22]</sup>;可明显提高 MTX 治疗 RA 的疗效,对其他药物治疗无效的 RA 有效<sup>[23-26]</sup>。耐受性好,肾功能损害小,尤其是伴有高血压和肾功能异常的患者,可以作为替代药物。

### 4 柳氮磺胺吡啶 (salicylazosulfapyriding, SASP)

SASP 是由 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶通过偶氮键结合而成。SASP 在结肠中被细菌产生的偶氮还原酶裂解,释放出 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 和磺胺吡啶 (SP)。在溃疡性结肠炎和克罗恩病中,5-ASA 可能是有效成分,SASP、SP 具有抗风湿作用,SP 与 SASP 疗效相同,而 5-ASA 对 RA 无效。SASP 可能通过抗菌、抗炎和免疫抑制等作用发挥抗风湿效应。SASP 的抗炎作用机制和 MTX 相似,是通过促进炎症部位腺苷释放而发挥抗炎作用的。SASP 可明显抑制嗜中性粒细胞的趋化作用及髓过氧化物酶活性,抑制多种炎性介质如氧自由基、白三烯等,抑制肥大细胞释放组胺。SASP 还可以抑制丝裂原诱导的淋巴细胞转化,还可抑制肥大细胞合成与释放 TNF- $\alpha$ ,进而抑制 TNF- $\alpha$ 、脂多糖 (LPS) 及佛波酯诱导的 NF- $\kappa$ B 活性。

对病程短的早期 AS 病人使用 SASP 效果较明显,适用于伴有外周关节受累者。用药 52 周治疗 AS 的双盲对照试验提示较治疗 RA 效果慢。本药治疗关节炎的疗效及副作用与金制剂、D-PEN 及 MTX 相似,较 HCQ 稍好,且起效快 (4 周);停药率与其他 DMARDs 相似。治疗 ReA 尤适合于反复发作、病程 6 个月以上者。对 PsA 的关节炎及皮肤病变均有效,对 PsA 的效果好于 AS 及 ReA。对于早期轻型 RA,疗效接近金制剂和 D-PEN,略低于 MTX 但高于抗疟药,出现疗效后减量,但低于  $1.5\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$  疗效难以维持,对于不能耐受 SASP 或磺胺过敏者可以使用美沙拉嗪。对与 HLA-B27 相关性不对称性单关节炎效果较好。对牛皮癣关节炎有效而不加重皮疹,儿童脊柱关节病首

选 SASP, 有效率 73%。对伴慢性葡萄膜炎治疗 8 周见效, 最佳疗效出现在用药 3 个月后。剂量超过  $3\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$  益处不大。SASP 对轻、中型溃疡性结肠炎有效率 78%, 停药后复发率高, 如病变限于远端肠道, 灌肠效果可能更好。对活动性克罗恩病无预防复发和维持缓解作用。

本药副作用虽较为常见, 但较轻, 上腹不适 11.9%、纳差 5.9%、头晕头痛 5.5%、恶心 4.5%、腹痛、腹泻、过敏 3%。撤药率 38.3%<sup>[28]</sup>。消化系统反应最常见: 上腹不适 (39%)、纳差 (7.3%)、恶心 (7.3%)。偶见一过性的轻度转氨酶增高 (<5%)。严重的肝毒性或过敏反应较少见, 常于用药 2~3 周内出现。皮肤黏膜反应多为非特异性的斑丘疹, 常在服药后不久出现, 停药后很快消失。造血系统改变少见 (0.3%)。可引起粒细胞缺乏、白细胞减少、再生障碍性贫血、血小板减少、溶血性贫血、巨幼红细胞性贫血、高铁血红蛋白血症和疏血红蛋白血症等。停药后很快恢复正常。白细胞减少可以突然发生, 即使定期监测亦难以预防。故开始服药第三个月应每 2~4 周监测血象。中枢神经系统症状包括抑郁、激动、头痛、眩晕等, 大部分在治疗早期出现。一些患者服药 2 个月内可出现精子数目减少, 多为可逆性的, 停药几周后可恢复正常。

剂量和用法: 第一周每日 0.25g, 每日 3 次, 以后酌情每周加量, 直至关节炎患者  $2\sim 3\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 、炎症肠病患者  $4\sim 6\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。一般在 4~8 周内显效。如果 4 个月仍无效应及时改用其他药物。

## 5 金制剂 (Gold Salt)

金制剂是金与巯基化合物的巯基结合形成的多聚体, 在体内始终保持一价状态, 各种金制剂的药理学作用基本一致, 主要与其抑制单核巨噬细胞的多种功能有关。国内只有口服制剂金诺芬 (auranofin), 吸收率只有 25%~30%, 主要分布在网状内皮系统各器官, 其血液半衰期为 11~31d, 而体内药总量的半衰期更长。

金制剂主要适于治疗早期非破坏性类风湿关

节炎, 也可用于 PsA。2~6 个月后才能显示出临床疗效, 疗效可持续 28 个月。开始每日 3mg, 2 周后如无不良反应, 改为每日 6mg。如服 6 个月疗效不很显著, 可以每日 9mg, 分次服用。若 2 个月后仍无明显疗效, 则应停止服用。

金制剂与青霉胺疗效相似, 但前者必须达到一定累积量才显效, 后者则可随时调整剂量。本药的副作用常在用药的前 6 个月内出现。其程度与剂量和疗程相关。表现为: ①皮肤与黏膜的反应: 皮肤瘙痒或少量皮疹或口腔溃疡通常是暂时的, 有时需要局部使用激素。②肾脏毒性: 一过性的蛋白尿、显微镜血尿、肾病综合征等反应。一般在用药的第一年发生。③血液系统: 嗜酸性粒细胞增多 (30%)、白细胞和血小板减少 (1%~3%), 再生障碍性贫血等。④胃肠道反应: 皮疹、24h 蛋白尿超过 500mg 时需停止用药, 停药后短期内不宜重复使用。

由于金制剂疗效的不持久、起效慢及不良反应, 近 10 年该药的使用越来越少。

## 6 青霉胺 (D-penicillamine, D-PEN)

D-PEN 是青霉素酸水解产物之一, 是一种含巯基的氨基酸, 口服吸收良好, 主要分布于胶原结构、皮肤、肌肉中。D-PEN 能够螯合二价阳离子, 如铜及其他微量金属离子, 故用于肝豆状核变性 (Wilson) 和重金属中毒的治疗。D-PEN 有明显的免疫抑制作用, 能抑制 T 细胞, 抑制 Ig 的产生。该药主要用于硬皮病的治疗。开始剂量为  $125\sim 250\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 口服, 每月加量, 最大剂量为  $750\sim 1000\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。一般服用 3 个月后才出现疗效, 见效后可逐渐减量, 维持量  $250\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 过早停药易复发。本药也可用于对其他 DMARDs 反应差的 RA、PsA, 但起效慢, 需用药 6 个月以上; 症状改善后, 减量维持, 服用多年。没有证据表明放射学及关节外症状改善。

D-PEN 副作用较大, 大部分副作用发生在治疗开始的 18 个月内, 降低剂量可能使之减轻。血液系统损害最为严重, 有粒细胞减少、血小板减

少以及再生障碍性贫血,巨核细胞数目减少,可能是异质性和骨髓增生不良的预兆。其次为肾毒性;最常见的是膜性肾病,血尿、蛋白尿,严重者可以出现肾病综合征,应立即停药。另外可有各类皮肤损害,若出现大疱皮炎,有可能进而发展成天疱疮,应立即停药并进行适当的免疫抑制治疗。胃肠道症状并不严重。此外还有过敏、头晕头痛、味觉障碍等。停药率75.4%<sup>[27]</sup>。

由于副作用较大,本药目前很少用于治疗RA。

尽管不同免疫抑制剂的作用机制有所不同,其副作用亦有特性,但由于多数免疫抑制剂均影响细胞代谢,生长旺盛的细胞如胃肠系统、骨髓细胞、生殖系统因此受累较大;几乎所有药物均为肝内代谢、肾脏排泄,因此,肝肾功能的状态对药物副作用的发生有很大的影响。由于免疫系统的细胞受抑制,有继发感染以及发生肿瘤的潜在危险。

由于自身免疫疾病发病机制的相似性,在不同疾病的药物治疗存在不同的同时亦存在许多共性,类似于祖国医学中的“异病同治、同病异治”。在实践中,不仅这类药物常联合应用以增强疗效,而且还与非甾体抗炎药、激素类药物、植物提取药以及近年上市的生物制剂联合应用,由于内容所限,本文仅就单一用药进行讨论,未涉及联合药物治疗的相关内容。

#### 【参考文献】

- [1] Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol*. 2005, 32: 1047-1052
- [2] Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 968-975
- [3] Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007, 22: 1933-1942
- [4] Kazderova M, Jancova E, Rysava R, et al. Mycophenolate mofetil in low doses stabilizes and improves antineutrophil cytoplasmic antibodies - associated vasculitis and lupus nephritis. *Arch Med Res*, 2008, 39: 115-119
- [5] Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2007, 36: 329-337
- [6] Nilüfer Yalcindağ F, Amer R, Forrester JV. Mycophenolate mofetil in the treatment of ocular inflammation in ANCA-associated vasculitis. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2008, 24: 249-254
- [7] Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate Mofetil after Methotrexate Failure or Intolerance in the Treatment of Scleritis and Uveitis. *Ophthalmology*, 2008, Jan 24
- [8] Liassis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45: 1005-1008
- [9] Willeke P, Schlüter B, Becker H, et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9: R115
- [10] Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, et al. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (suppl.): S218-225
- [11] R Andrew Moore and Sheena Derry. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2006, 8: R182
- [12] Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol*, 2005, 32: 1047-1052
- [13] Rasche FM, Keller F, Kunze G, et al. Single daily dose of cyclosporine in patients with primary glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 2007, 67: 285-292
- [14] Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs—comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol*, 2008, 35: 472-476.
- [15] Kötter I, Günaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications—results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol*, 2006, 25: 482-486
- [16] Mazzantini M, Di Munno O, Sinigaglia L, et al. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients:

- results from a multicenter, cross - sectional study. Clin Exp Rheumatol, 2007, 25: 709 - 715
- [17] Nakamura T, Nozu K, Iijima K, et al. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric - onset autoimmune diseases. Biol Pharm Bull, 2007, 30: 2371 - 2375
- [18] 冷建杭, 朱华, 卓广超, 等. 他可莫司对类风湿关节炎关节滑膜液淋巴细胞协同刺激分子的作用. 中华风湿病学杂志, 2007, 11: 725 - 727
- [19] Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol, 2007, 19: 238 - 245
- [20] Mok CC, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open - labeled pilot study. Kidney Int, 2005, 68: 813 - 817
- [21] Oki E, Tsugawa K, Suzuki K, et al. Effective treatment of a refractory case of systemic lupus erythematosus with low - dose tacrolimus. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2007, 49: 1020 - 1024
- [22] Tanaka H, Oki E, Tsugawa K, et al. Effective treatment of young patients with pediatric - onset, long - standing lupus nephritis with tacrolimus given as a single daily dose; an open - label pilot study. Lupus, 2007, 16: 896 - 900
- [23] Kremer JM, Habros JS, Kolba, et al. Tacrolimus in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: six - month, open label study. Arthritis Rheum, 2003, 48: 2763 - 2768
- [24] Furst DE, Saag K, Fleischmann R, et al. Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients failing methotrexate: a six - month, double - blind, randomized, dose ranging study. Arthritis Rheum, 2002, 46: 2020 - 2028
- [25] Yocum DE, Furst DE, Bensen WG, et al. Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long - term experience. Rheumatology (Oxford), 2004, 43: 992 - 999
- [26] Curran MP, Perry CM. Tacrolimus; in patients with rheumatoid arthritis. Drugs, 2005, 65: 993 - 1001
- [27] 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

文章编号: 1672 - 3384 (2008) - 05 - 0021 - 04

## 影响尿酸生成和代谢的药物

【作者】 田艳平<sup>1</sup> 赵志刚<sup>2</sup> 刘叶<sup>1</sup>

1 北京航天总医院 (北京 100076)

2 首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R969.2

【文献标识码】 B

尿酸是人体内嘌呤代谢的终产物, 其生成和排泄过程如图 1 所示, 药物影响任一环节均可导致人体内尿酸含量增加或减少。

人体内的尿酸来源有两种: 体内分解代谢产生的约占 80%, 从食物中获取的约占 20%。尿酸主要存在于机体的血液和组织中, 体内尿酸大部分经肾脏排泄, 仅 25% 经消化道排泄<sup>[1]</sup>。血尿酸浓度受其生成和排泄的影响, 国际上将血尿酸在男性  $>416.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $7.0 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 和女性  $>357 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $6.0 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 定义为高尿酸血症<sup>[2]</sup>。高尿酸血症不一定等于痛风, 尤其是肾脏功能不全的人, 许多有高尿酸血症的

人, 却没有痛风, 但高尿酸血症的患者发生痛风的几率较高。国外报道, 痛风的累计发生率随血尿酸水平增高而增加, 如血尿酸小于  $357 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $6.0 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 者占 0.5%,  $417 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $7.0 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 和  $480 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $8.0 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 之间的占 2.0%, 而大于  $595 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $10 \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 的高达 30.5%。尿酸水平的改变, 不仅与饮食结构有关, 还与某些药物的作用有关, 药物主要通过改变尿酸的生成和排泄来影响其水平。本文通过文献检索对影响尿酸生成和代谢的药物做一汇总分析, 供临床医师和药师参考。