

糖皮质激素对类风湿关节炎治疗作用的讨论

黄峰 李胜光 (中国人民解放军总医院 北京 100853)

中图分类号:R977.1;R593.22

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-03-0049-05

糖皮质激素加入临床治疗行列中是 20 世纪临床医学最具突破意义的事件之一。不借助糖皮质激素的威力,医师将难以面对诸如哮喘、系统性红斑狼疮、血管炎、脑水肿、变态反应、类风湿关节炎(RA)、脊髓损伤、风湿性多肌痛、严重的肺孢子虫肺炎以及原发或继发的肾上腺皮质功能不全等疾病。耐人寻味的是,1948 年激素首次用于临床是治疗 1 例 28 岁的残疾 RA 妇女,其效果可谓是个奇迹。选择 RA 患者作为治疗对象并非偶然,当时,许多人相信该病患者缺乏激素(50 年后该问题仍未得到解决)。不幸的是,与大多数其他治疗一样,激素的治疗也是喜忧参半,不久,与剂量相关的毒性接踵而至,平息了人们对于这一医学突破的极度热情。此后的半个世纪里,皮质激素这一治疗的双刃剑比任何其他治疗都更能激起人们的争论热情。尽管长期的毒性着实令人担心,国内外内科与风湿病科医师仍在给 RA 患者使用激素,以至于 50%~65% 的严重 RA 患者在入组新药临床研究时都接受不同剂量的激素治疗。尽管皮质激素用于

临床已有 50 多年,遗憾的是目前仍缺乏关于皮质激素对 RA 疗效的严格的随机、双盲、安慰剂对照研究^[1-3]。

最近在美国新奥尔良市举行的第 66 届全美风湿病学年会上,来自世界各地的风湿病学家就皮质激素是否可以用于治疗 RA 展开了激烈的辩论。以下回顾皮质激素与 RA 病理生理学相关的作用机制,阐述其对 RA 患者的临床作用(无论好坏),并列出这领域中我们认为重要的尚未解决的临床问题。

1 糖皮质激素的作用机制

最近几年中,有大量的文献阐述激素的分子和细胞作用,既有生理学水平的,也有药理剂量的研究。据报道,皮质激素的临床和分子效应多种多样。表 1 总结了已知的激素对参与 RA 病理学的作用^[4]。皮质激素参与抗炎效果的主要机制包括下调炎症因子(肿瘤坏死因子[TNF]、白介素-1[IL-1]等)并抑制白细胞的迁移。皮质激素对几种细胞的功能具有即时效应(表 1)。皮质激素对自然杀伤细胞、T

表 1 糖皮质激素对参与类风湿关节炎发病机制的细胞的作用 *

细胞类型	效 应
内皮细胞和细胞迁移	抑制 I α 类抗原 (MHC II 类抗原), ICAM-1, ELAM-1, E- 选择素, TNF α , IL-1, IL-6, 和 COX-2 的表达, 抑制一氧化氮和花生四烯酸代谢, 补体蛋白及血管生成, 阻断内皮素受体的表达, 稳定血管渗透性, 上调脂皮素 -1
单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞	抑制中性粒细胞产生超氧化物(O $_2^{\cdot-}$)、趋化作用、粘附、凋亡和吞噬功能并抑制花生四烯酸的代谢, 减少向炎症部位的游动, 诱导各种脂皮素的产生, 抑制巨嗜细胞向 T 淋巴细胞提呈抗原, 抑制 NF- κ B 和 COX-2, 抑制细胞因子的产生(如 IL-1, TNF, IL-6 等), 减少单核细胞的 Fc 受体, 增加巨噬细胞的 Fc 受体
嗜酸细胞	减少向炎症部位的游动
淋巴细胞	通过淋巴细胞重新分配(如在骨髓)诱导淋巴细胞减少, 减少 IL-2 和 IFN γ 的形成和信号传递, 调节促胸腺生成素, 主要通过凋亡抑制 T 细胞功能和自然杀伤细胞活性, 大剂量时抑制免疫球蛋白的形成
成纤维细胞	减少分化和蛋白形成, 减少金属蛋白酶的生成(如基质降解酶和胶原酶), 抑制 IL-6, IL-8 和 GM-CSF,
骨	抑制骨形成, 抑制成骨细胞功能, 增加破骨细胞的寿命和功能
软骨	增加葡萄糖胺糖和 DNA 的合成
肌肉	引起萎缩
滑膜	减少胶原酶、TIMP、PIIINP、TNF、IL-8、E- 选择素、ICAM-1 和透明质酸盐的表达

MHC = 主要组织相容性复合物; ICAM-1 = 细胞间粘附分子 -1; ELAM-1 = 内皮细胞白细胞粘附分子 1; TNF = 肿瘤坏死因子;

IL-1 = 白介素 -1; COX-2 = 环氧合酶 2; NF- κ B = 细胞核因子 κ B; IFN- γ = γ 干扰素, GM-CSF = 中性粒细胞巨噬细胞集落刺激因子;

TIMP = 金属蛋白酶组织抑制因子; PIIINP = 前胶原 III 的 N- 前肽

淋巴细胞和未成熟 B 细胞功能和成熟具有特别重要的作用。

皮质激素以游离方式或与皮质醇结合球蛋白结合存在于循环当中,其主要作用机制是通过与特异性受体相结合。扩散至细胞内后,皮质激素与胞浆 GC 受体结合,后者进入细胞核中,随后调节多种基因的表达,包括 IL-1、IL-10、细胞核因子 KB(NF-κB)、NF-κB 抑制剂、TNFα、IL-1 II 类受体、脂皮质素-1、IL-10、环氧合酶-2、α2-巨球蛋白等。

2 关于糖皮质激素治疗 RA 的争论

2.1 正方意见:糖皮质激素可以用于治疗 RA

糖皮质激素在治疗疾病活动性的短期疗效方面的证据广为接受,最近发表的 2 个荟萃分析对数个临床试验做了详细回顾,阐明了糖皮质激素对 RA 的短期益处^[4-6]。由于放射学进展对 RA 长期转归至关重要,最近已被美国 FDA 作为评价几个治疗 RA 新药(包括来氟米特、Etanercept 和 Infliximab)的金标准。因此,本文主要讨论糖皮质激素对放射学进展的影响能力。

早在 20 世纪 50 年代末期,已经有很好的证据证明糖皮质激素通过延缓或减慢 X 线下的关节破坏在改变 RA 病程中起到明显的作用^[1]。在一项设计良好的早期研究中,比我们现在用量稍大的泼尼松龙剂量(开始剂量 20 mg/d,头一年的平均剂量为 13.6 mg/d,第二、三年的平均剂量为 10 mg/d)与阿司匹林组相比,明显减少放射学的进展,同时减轻 RA 的体征和症状。该试验的第二年末,泼尼松龙治疗组仅 41%有放射学的进行性加重,相比之下,阿司匹林治疗组高达 74%($P < 0.005$)。这些差别能持续 3 年。不知道为什么,可能是因为泼尼松龙的剂量相对较大(因为这些研究是很久以前完成的),或是因为以前的放射学计分方法与现行的方法不同,这些结果被忽视了,而 40 多年来一成不变的教条是,糖皮质激素对 RA 的症状和体征有效,而对长期的

转归无影响。

1980 年以后发表的与糖皮质激素改变放射学相关的文献概况见表 2。最近,Kirwan 等人实际上用更小剂量的泼尼松龙(7.5 mg/d)重复了上述临床试验提到的放射学发现^[7]。在这个重要的双盲试验中,患者随机接受泼尼松龙(7.5 mg/d)或安慰剂加上原来风湿病医师开具的任何传统治疗。2 年后通过盲法给患者手部的放射片进行评分,结果显示泼尼松龙治疗组患者的手部放射学进展明显减少,泼尼松龙加传统治疗组手部的 Larsen 积分增加了 0.72μ,而单纯传统治疗组的 Larsen 积分增加了 5.37μ($P = 0.004$)。这些结果与 36 年前的结果十分相似。在同一患者组的后续随访中,泼尼松龙可以减量而不伴疾病症状的复发。然而,后来的结果显示泼尼松龙减药组的放射学进展率变得与传统治疗组相同,进一步肯定了泼尼松龙的疗效^[8]。

近来在 RA 患者的治疗中最重要的改变是认识到早期治疗是关键。几项重要的研究显示如果改变病情的抗风湿药(DMARD)的治疗被推迟 8~9 个月将导致长期转归更差。从逻辑上讲,如果延缓几个月是重要的,那就有理由问延缓几周甚至几天时间是否重要了。不幸的是,所有传统 DMARD 的疗效都用周数或月数来衡量。迄今,在 RA 的治疗中,仅有 2 种药物的起效时间可用天数来衡量,那就是糖皮质激素和 TNF 抑制剂。因此,如果目标是快速控制 RA,用这些方法来治疗 RA 似乎是迫不及待的。这一方法已在十多年前的架桥式下台阶方案的重要编者按中得到提倡^[9]。

最近 Boers 及其同事用大剂量泼尼松龙治疗来诱导快速反应^[10]。在这个重要的试验中,早期 RA 患者通过双盲随机接受单纯柳氮磺吡啶或柳氮磺吡啶加小剂量甲氨蝶呤(7.5 mg/w)和泼尼松龙。甲氨蝶呤和泼尼松龙剂量分别第 40 周和 28 周减量。泼尼松龙的用量顺序为 60 mg/d 1 周,然后 40 mg/d、25 mg/d、20

表 2 1980 年以后发表的口服糖皮质激素影响类风湿关节炎放射学进展的报道 *

研究者, 年份	治疗	对照	对放射学的改善	设计方法
Harris 等, 1983	泼尼松 (5 mg/d) + DMARDs	安慰剂	无	DB, RCT
Million 等, 1984	泼尼松龙 (10.3 mg/d) + DMARDs	非泼尼松龙	有	RCT
Kirwan 等, 1995	泼尼松龙 (7.5 mg/d) + DMARDs	安慰剂 + DMARD	有	DB, RCT
Boers 等, 1997	泼尼松龙 (60 mg/d 然后减量) + MTX 和 SSZ	安慰剂 + SSZ	有	DB, RCT
Hansen 等, 1999	泼尼松龙 (6 mg/d) + DMARDs	DMARD	无	RCT
Paulus 等, 2000**	泼尼松 (≤5 mg/d)	安慰剂	无	RCT
Van Everdingen 等, 2002#	泼尼松龙 (10mg/d)	安慰剂	有	DB, RCT

* DMARD = 改变病程抗风湿药; DB = 双盲; RCT = 随机对照试验; MTX = 甲氨蝶呤; SSZ = 柳氮磺吡啶, **1984~1989 之间进行的试验。

1992~1995 之间进行的试验。

mg/d、15 mg/d 和 10 mg/d 各 1 周, 然后 7.5 mg/d。

联合用药组患者的临床指标进步大大快于单纯柳氮磺吡啶组。这一研究是真正通过对照方式证实诱导方案或下台阶方案成功的首创。然而在 40 周, 两组的临床看起来相似, 此时, 单一治疗组的缓慢进步变得越来越明显, 而联合用药组开始见到的好处则失去了一些。特别重要的是, 在第 56 周和第 80 周, 联合用药组的放射学进展更少; 该研究的作者最近报道, 甚至 5 年后联合治疗组继续获得较低的放射学进展, 尽管泼尼松龙已在用药 28 周后停止^[1]。该研究提供了强有力的证据, 即糖皮质激素快速抑制了 RA 的活动性病变, 改善了长期的放射学转归。还需要更多的资料评价其他联合治疗 (如甲氨蝶呤加柳氮磺吡啶, 抗 TNF 加甲氨蝶呤等等) 是否能产生相同或更好的转归。

最近, 通过放射学测量, 在早期 RA, 单纯用泼尼松 10 mg/d 治疗显示能抑制关节破坏的发展^[12]。然而, 泼尼松治疗组比安慰剂组产生更多的不良反应, 如: 体重增加、椎体骨折和血糖增高等。

1983 年以后, 有 3 个试验的研究者得出了低剂量的糖皮质激素 (≤ 5 mg/d) 不能改变疾病的放射学进展的结论^[6,13,14]。这些研究的确提出了低剂量泼尼松 (≤ 5 mg/d 泼尼松和对等剂量的激素) 除了能改善症状外, 是否能改变疾病的病程的关键问题。没有试验曾对比低剂量 (5 mg/d) 和更高剂量 (≥ 10 mg/d) 的糖皮质激素对放射学的改变。

2.2 反方意见: 糖皮质激素不应该用于治疗 RA

长期全身使用糖皮质激素导致的副作用 (表 3) 限制了它在 RA 治疗中的使用。在许多有关糖皮质激素毒性的观察和回顾性研究中, 难以确定毒性是由糖皮质激素引起还是由 RA 本病引起^[1,15,16]。尽管如此, 在 RA 超过 50 年的临床应用中, 有些明确认定为糖皮质激素引起的毒性相当明显。糖皮质激素治疗的不良事件可归纳为近期的、远期的和特异性的三类。近期的不良事件包括体液潴留、体重增加、高血压、眼前房压力增高和情绪改变。长期副反应包括骨骼改变 (如骨质疏松)、高血压、脂质异常、肾上腺抑制等。特异性或不可预测性反应包括骨坏死和白内障形成。许多已知的激素的毒性需要数月或数年才会在临床上变得明显, 而病人在短期内通常不会中断激素的治疗, 因此平均日剂量和平均累积剂量在预测某些不良事件中显得非常重要^[16]。

在关节炎、风湿病和老年医学信息系统数据库的资料显示用糖皮质激素治疗的患者其死亡率危险

表 3 长期口服低剂量糖皮质激素治疗类风湿关节炎时导致的不良事件

器官系统	不良事件
免疫系统	感染
内分泌	高血糖、糖尿病电解质异常 (低钾血症, 代谢性碱中毒), 钙的负平衡, 继发性甲旁亢, 体重增加, 食欲增加下丘脑-垂体-肾上腺功能不全、抑制促性腺激素、雌激素、睾酮的分泌
生殖	胎儿发育迟缓、胎儿发育不全 *
皮肤	皮肤变薄 (萎缩)、满月脸、痤疮、多毛症、紫癜、伤口愈合延迟
胃肠道	溃疡、胰腺炎、肠破裂、脂肪肝
神经 / 精神系统	失眠、抑郁、精神异常、情绪不稳定、假性脑瘤
眼	后囊下白内障, 眼内压增高
心血管	高血压、水潴留、脂蛋白代谢异常、早发动脉粥样硬化
肌肉骨骼	骨质疏松、骨折、骨坏死、肌炎、戒断症状 (假性风湿)

*仅在动物研究中报道
性比对照组高 1.5 倍。目前尚不知道, RA 增加的死亡率与糖皮质激素的应用或其毒性是否呈因果关系^[1]。

尽管高剂量糖皮质激素治疗与严重的感染并发症相关, 但每日低剂量激素治疗 RA 的感染危险性尚不清楚。20 世纪 70 年代早期的研究报道, 隔日使用激素的感染危险性很低。因为糖皮质激素几乎总是与其他免疫抑制药物合用 (如甲氨蝶呤等), 所以不能将在 RA 中应用的低剂量激素与感染并发症绝对或相对关联。

糖耐量异常或隐性糖尿病是激素治疗已知的后果 (尽管不常见)。下丘脑-垂体-肾上腺抑制是激素长期应用的并发症, 通常在较大剂量较长时间应用时明显。因此, 较大剂量较长时间应用激素者应该小心谨慎地减量。

人类和小鼠暴露泼尼松后出现宫内发育迟缓, 说明外源性肾上腺皮质激素可明显影响胎儿发育。尽管泼尼松在妊娠当中是相对安全的药物, 医师和患者都应该小心这些对胎儿发育的副作用。动物研究已显示兔唇的发生率增高, 虽然在人类中尚未发现此作用。

瘀斑和皮肤变薄常常是 RA 患者首先注意到的激素治疗的不良反应。其他的皮肤反应包括痤疮、多毛、伤口愈合延迟和满月脸。

尽管不常见, 长期低剂量的激素治疗胃肠道副反应包括溃疡、胰腺炎和肠道穿孔。在 RA, 激素常和非甾体抗炎药合用, 因此, 很难区分是那个药物引

起的副作用。最近的资料显示,糖皮质激素具有独立于非甾体抗炎药之外的致溃疡危险性。联合使用激素和非甾体抗炎药可是胃肠道不良事件的危险性增加 2~4 倍。

许多 RA 有神经精神症状,包括抑郁和失眠。通常很难判断这些症状是由于疾病本身或是激素的治疗引起。

长时间全身激素的使用(口服或吸入)已知能引起后囊下白内障发生,增加眼内压和少数情况下引起青光眼。

使用低剂量激素常常引起液体潴留和高血压。究竟糖皮质激素是否引起早发动脉粥样硬化尚不清楚。除加重高血压外,激素对高胆固醇血症和高甘油三酯血症有推波助澜作用,后二者是已知的冠脉疾病的危险因素。对加重心血管疾病的可能性的争论是限制激素治疗 RA 广泛应用热情的主要原因。实际上,已有显示,通过 C-反应蛋白水平、血沉和关节肿胀数测量的炎症是 RA 患者心血管相关死亡的独立危险因素。

长时间使用激素最糟糕和研究最多的并发症是骨质疏松,造成它相继引起骨折危险的机制包括增加破骨细胞功能(减少性激素的形成、减少钙的吸收并增加尿钙的丢失)和直接抑制成骨细胞功能,以及延长破骨细胞的寿命。尽管确切的发生率不清楚,但估计超过一半使用激素的人将丢失足够的骨质而引起骨折。关于检测用激素引起骨质疏松究竟有多快已有得到更多的关注,在接受 10 mg/d 泼尼松的患者,治疗的头一年骨质损失高达 15%^[1]。

有相反的证据表明低剂量激素可能防止 RA 的骨质丢失。激素防止 RA 骨质丢失的一个机制可能是,在有活动性全身炎症的 RA 患者通过抑制致炎因子(TNF, IL-1 等)而减少破骨细胞的活性。同时,激素还可能增加 RA 患者的活动能力。隔日、低剂量、吸入和关节内注射激素会引起骨的生化变化,提示即使是最小剂量的皮质激素也会引发骨的不良反应^[17,18]。其他的研究显示关节内使用激素引起骨的不良反应。激素的更新剂型,如地夫可特(Deflazacort),可能较少引起骨的不良反应^[19]。

防止糖皮质激素诱导的骨质疏松症的预防性措施包括维生素 D 和钙剂。无论男女都应适时考虑激素替代治疗。业已显示,二磷酸盐能显著提高糖皮质激素诱导的骨质疏松患者的骨矿密度,并减少其发生骨折的危险。主要的难处是教育医师研究这些预防措施,因为最近资料显示,这个领域的进展极需推

动起来。骨坏死和激素诱导的肌炎在接受低剂量激素治疗的 RA 患者中也有报道^[20]。

快速而完全地控制是治疗 RA 的理想目标。因此,诱导治疗,或换句话说由 Wilske 和 Healy 提倡^[9],并部分由 Boers 等^[10]和 Landewe 等^[11]确认的下台阶治疗就显得尤其迫切。自从开始以数周和数月来测量传统 DMARDs 的疗效以来,快速控制就暗示着要运用激素。最近,TNF 抑制剂也显示出快速的临床反应。这两种方法都能快速控制 RA 的症状和体征,也能明显减慢放射学的进展。

因此,应该进行这两种方法对比的临床试验,以达快速控制疾病的目的。在早期(病程<1 年)RA 中进行的试验方案应该会引起大家的兴趣:所有的患者均用甲氨蝶呤治疗,并随机接受用药 3~4 个月激素的诱导治疗或 TNF 抑制剂。为了更好地实施这一方案,还应增加一个单纯甲氨蝶呤组作为第三组。这一方案从迅速控制疾病的观点出发不仅很有吸引力,而且在长期用药需关注其毒性的情况下,短期内也实际可行。TNF 抑制剂昂贵的经济负担也是进行上述试验的主要原因。

皮质激素的长期毒性,尤其是在高剂量时是骇人听闻的。尽管 TNF 抑制剂短期的毒性小,但至少在临床试验中,许多研究者相信,由于 TNF 对免疫功能至关重要,如果足够的剂量抑制足够长的时间,其毒性可想而知。确实,上市后的毒性报告已有发表,并且已促使其更该标签。

另一个已经热烈讨论了 50 年的重要问题是激素治疗 RA 的长期毒性/效益比。最好和唯一的办法是直接实施一个早期 RA 的前瞻性随机研究,让患者随机接受激素或非激素。如果试验设计在所有的激素治疗组加上强有效的防止骨质疏松方案,则会更有意义。

3 小结与建议

几乎所有的医生都在使用糖皮质激素——治病救人。这不仅是因为其疗效,也是出于近来尚无其他有效的选择的事实。进一步的试验我们翘首以待,我们相信,已有资料支持使用小剂量的激素治疗 RA,尤其是作为等待其他 DMARDs 起效的桥梁使用。糖皮质激素应该与其他 DMARD 合用治疗 RA。激素已知的副反应显然限制了它们在 RA 中的单独使用(尤其是在较大剂量时)。除非有进一步的临床试验证实,我们不提倡皮质激素单独用于治疗 RA。如确需应用激素时,应该同时开始强有效的方案来预防骨质疏松发生。应该确保将激素减到尽可能小的剂

量,并积极使用 DMARDs,使激素减量顺利。

显然糖皮质激素是所有抗炎治疗中最强大的。不幸的是,大半个世纪过去了,在如何最好地利用其疗效为患者谋利益上,我们所知仍差得太远。由于制药公司不太可能为研究这一化合物提供资助,完全有可能到下半个世纪我们仍然空无答案。

参考文献

- [1] Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum*, 2002, 46(10):2553~2563.
- [2] Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 2:CD001158.
- [3] Kirwan JR. Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27:389~403.
- [4] Gotzsche PC, Hohansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Br Med J*, 1998, 316:811~818.
- [5] Saag KG, Criswell LA, Sems KM, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum*, 1996, 39:1818~1825.
- [6] Harris ED Jr, Emkey RD, Nichols JE, et al. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol*, 1983, 10:713~721.
- [7] Kirwan JR, the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 1995, 333:142~146.
- [8] Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, et al. The Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1998, 37:930~936.
- [9] Wilske K, Healey L. Remodeling the pyramid - a concept whose time has come. *J Rheumatol*, 1989, 6:565~567.
- [10] 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, 350:309~318.

- [11] Landewe RBM, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 347~356.
- [12] Van Everdingen AA, Jacobs JWG, van Reesema DRS, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 2002, 136:1~12.
- [13] Hansen M, Podenphant J, Florescu A, et al. A randomized trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis: clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58: 713~718.
- [14] Paulus HE, di Primeo D, Sanda M, et al, the Long-Term Etodolac Study Investigators. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2000, 27:1632~1637.
- [15] McDougall R, Sibley J, Haga M, et al. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol*, 1994, 21:1207~1213.
- [16] Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*, 1994, 96:115~123.
- [17] Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, et al. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: a comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum*, 1981, 24:892~898.
- [18] Teelucksingh S, Padfield PL, Tibi L, et al. Inhaled corticosteroids, bone formation, and osteocalcin. *Lancet*, 1991, 338:60~61.
- [19] Olgaard K, Storm T, Wöwern NV, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int*, 1992, 50:490~497.
- [20] American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*, 2001, 44:1496~1503.

机械通气学习班通知

机械通气理论及临床应用技术在不断发展,近年许多新型多功能呼吸机也相继问世,为机械通气在呼吸衰竭等呼吸危重症的救治开创了美好的前景。俞森洋教授近年出版了《现代机械通气的理论和实践》和《现代机械通气的监护和临床应用》两部有关呼吸机理论及临床实践应用的专著,受到了专家和临床医师的好评。今年在我国部分地区暴发了传染性“非典型肺炎”,提示我们临床医师学习和掌握机械通气理论及临床应用的重要性。北京解放军总医院(301医院)南楼呼吸科已连续两年举办全国“机械通气进展学习班”,收到良好的效果。在许多呼吸界人士的建议下,为推广机械通气理论及临床应用经验,提高专科医师呼吸治疗及应对突发类似“非典型肺炎”的机械通气治疗水平,我们决定今年继续举办机械通气学习班。时间暂定为10月20日至25日,仍由南楼呼吸科主任俞森洋教授主讲,邀请国内著名专家罗慰慈、王辰、蔡柏蔷、林江涛等授课。记继续教育学分7分,欢迎报名。

举办时间:2003年10月20-25日 报名截止时间:2003年9月20日

会务费:900元,包括学分证、资料费、餐费和游览长城(不含门票)

联系人:邮编:100853 北京复兴路28号解放军总医院南楼呼吸科 李文兵 高德伟

电话:010-66939623, 66937674 BP: 010-66939115 呼730,3914

E-mail:wenbingli7@sohu.com.cn 或 gaodw301@sina.com.cn

解放军总医院南楼呼吸科