

论著

文章编号: 1000-5404(2010)19-2112-03

双醋瑞因联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎的临床研究

尉世同, 孙永华, 邹巧菲, 张鲁阳, 卢世涛, 宗世华 (264001 山东烟台 山东省烟台市烟台山医院风湿科)

【摘要】 目的 探讨双醋瑞因(Diacerein)联合甲氨喋呤(MTX)及单用甲氨喋呤治疗类风湿关节炎的疗效、细胞因子变化及安全性。方法 符合纳入及排除标准的类风湿关节炎120例随机数字表法分为单用甲氨喋呤(10 mg/周)组、双醋瑞因联合甲氨喋呤治疗组(Diacerein 50 mg/次, 每日2次+MTX 10 mg/周) $n=60$ 。总疗程52周, 在2、6、26、52周进行疗效、细胞因子变化及安全性评价, 以ACR20作为主要疗效指标, ACR50作为次要疗效指标。结果 治疗2、6、26、52周2组达ACR 20%的患者比例, 治疗组: 20.3%(12/59)、40.7%(24/59)、81.4%(48/59)、91.5%(54/59), 对照组: 1.7%(1/59)、22.0%(13/59)、59.3%(35/59)、71.2%(42/59), 治疗组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 达ACR 50%的患者比例, 治疗组: 0%(0/59)、13.6%(8/59)、50.8%(30/59)、83.1%(49/59), 对照组: 0%(0/59)、0%(0/59)、39.0%(23/59)、59.3%(35/59), 治疗组明显高于对照组, 自第6周起差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。52周时双醋瑞因联合甲氨喋呤组疼痛、患者对自身健康状况的总体评估(PGA)、健康评价(HAQ)、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、IL-1、IL-6、TNF- α 的改善和变化高于单用甲氨喋呤组($P<0.01$, $P<0.05$)。结论 双醋瑞因联合甲氨喋呤治疗类风湿关节炎能显著改善其症状及实验室指标, 疗效明显优于单用甲氨喋呤组, 并且起效快、安全性好, 不增加不良反应的发生率。

【关键词】 双醋瑞因; 甲氨喋呤; 类风湿关节炎; 细胞因子

【中图分类号】 R593.22; R976; R979.14

【文献标志码】 A

Combined diacerein and methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis : report of 120 cases

Wei Shitong, Sun Yonghua, Zou Qiaofei, Zhang Luyang, Lu Shitao, Zong Shihua (Department of Rheumatology, Yantai Yantai Hospital, Yantai, Shandong Province, 264001, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficiency and safety of combined diacerein and methotrexate(MTX) in treatment of rheumatoid arthritis(RA), and the change in cytokines. **Methods** One hundred and twenty RA patients were randomly assigned to receive MTX(10 mg per week) or diacerein(50 mg/bid) plus MTX(10 mg per week) for 52 weeks. Therapeutic efficiency and safety as well as change in cytokines were evaluated after 2, 6, 26, and 52 weeks of treatment respectively, with ACR20 and ACR50 as the primary and secondary therapeutic efficiency indicators, respectively. **Results** The ACR 20 was 20.3%(35/39), 40.7%(24/59), 81.4%(48/59), and 91.5%(54/59) respectively in diacerein plus MTX group, and was 1.7%(1/59), 22.0%(13/59), 59.3%(35/59) and 71.2%(42/59) respectively in MTX group after 2, 6, 26, and 52 weeks of treatment ($P<0.05$). The ACR 50 was 1.7%(1/59), 22.0%(13/59), 59.3%(35/59) and 71.2%(42/59) respectively in diacerein plus MTX group, and was 0%(0/59), 0%(0/59), 39.0%(23/59) and 59.3%(35/59) respectively in MTX group after 2, 6, 26, and 52 weeks of treatment ($P<0.05$). Both ACR 20 and ACR 50 were higher in diacerein plus MTX group than in MTX group. The changes in PGA, HAQ, ESR, CRP, IL-1, IL-6 and TNF- α were more significant in diacerein plus MTX group than in MTX group after 52 weeks of treatment($P<0.05$). **Conclusion** Diacerein plus MTX is better than diacerein in improving the signs and symptoms of RA patients, with a rapider efficiency, better safety and lower incidence of adverse events than MTX.

【Key words】 diacerein; methotrexate; rheumatoid arthritis; cytokine

Corresponding author: Wei Shitong, Tel: 86-535-6602113, E-mail: Weishitong_17@sohu.com

【通信作者】 尉世同, 电话: (0535)6602113, E-mail: Weishitong_17@sohu.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及周围关节为主的多系统炎症性自身免疫性疾病,主要引起关节滑膜的炎症导致受累关节的疼痛、晨僵、肿胀和关节破坏,病变呈持续性、反复发作,最终导致功能缺失^[1]。但是其发病机制仍未明确,尚无满意的治疗药物和方法。RA受试者及动物实验模型中都发现病损关节中的TNF- α 、IL-1、IL-6明显升高^[2]。双醋瑞因及其代谢产物大黄酸可抑制引起炎症反应和代谢异常的细胞因子如IL-1、IL-6、TNF- α 的产生,而上述细胞因子被证实在RA中起着破坏软骨的作用^[3]。甲氨蝶呤(MTX)疗效相对明确、安全性相对较高,虽起效时间较慢,但仍是目前公认的类风湿关节炎基础治疗药物^[4]。RA是一种高度致残的自身免疫性疾病,其最佳的治疗策略是早期诊断、早期给予改善病情的抗风湿药的联合治疗,以控制骨关节破坏,降低疾病活动度^[5]。本研究对比观察120例RA患者单用甲氨蝶呤及双醋瑞因联合甲氨蝶呤治疗RA改善情况,寻找有效的联合方案,以期找到更有效安全治疗RA的方法。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集2008年11月至2010年2月我院风湿科门诊和病房诊治患者120例,均符合美国风湿病学会(ACR)1987年类风湿关节炎的分类标准。年龄19~70岁,病程少于2年,晨僵大于60 min,血沉(ESR)大于25 mm/h, C反应蛋白(CRP)大于正常值的2倍,关节肿胀数大于3个,关节疼痛VAS评分大于6。排除标准:接受过慢作用药物治疗者,有生育要求的女性,伴有重要脏器功能改变的,近期有感染性疾病的。患者均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 试验方法

120例患者随机分成2组($n=60$):双醋瑞因联合甲氨蝶呤治疗组,双醋瑞因50 mg,每日2次口服+甲氨蝶呤10 mg,每周1次口服;甲氨蝶呤对照组,甲氨蝶呤10 mg,每周1次口服。试验过程中禁止使用其他改善病程抗风湿药及生物制剂。2组在年龄、性别、病程及治疗前关节压痛、肿胀数、疼痛程度、患者及医生的总体评价、健康评价(HAQ)、血沉、C反应蛋白、类风湿因子阳性率、细胞因子等均无显著差异。

1.3 观察指标

每2周或4周对如下指标进行评价:压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SCJ)、HAQ、疼痛目视模拟测试表评分(VAS)、医生

及患者对健康的总体评估。实验室指标:血常规、血生化、血沉、C反应蛋白、类风湿因子定量、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、定期性胸部X线、心电图检查。

1.4 评价标准

美国风湿病学会类风湿关节炎改善标准ACR20、ACR50:
①原有肿胀和压痛的关节数的20%、50%被改善。②以下5项中的3项改善20%、50%:患者对健康的总体评价、医生对病程的总体评价、患者在10 cm的比例尺上评价疼痛、HAQ、急性反应物如ESR及CRP。

1.5 副作用监测

随时记录所有在试验期间的不良反应,并判断与试验药物的关系。对于试验中出现的不良反应进行跟踪随访至指标恢复或临床稳定。

1.6 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取SPSS 11.0统计软件,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组疗效比较

双醋瑞因联合甲氨蝶呤治疗组和甲氨蝶呤对照组各有1例试验过程中失访,其余均完成了1年的观察。进入观察的患者在4周内均坚持不用非甾体类抗炎药治疗。治疗2、6、26、52周2组达ACR 20%的患者比例,治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2、6、26、52周2组达ACR 50%的患者比例,治疗组明显高于对照组,自第6周起差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表1、2。

2.2 2组各项具体指标比较

表3、4示各项次要指标的改善与主要指标的改善基本一致。双醋瑞因联合甲氨蝶呤组对细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响与甲氨蝶呤相比有统计学差异($P < 0.05$)。

表1 治疗2、6、26、52周2组达ACR 20%的患者比例

组别	n	2周	6周	26周	52周
MTX	59	1.7%(1/59)	22%(13/59)	59.3%(35/59)	71.1%(42/59)
MTX+双醋瑞因	59	20.3%(12/59)	40.7%(24/59)	81.4%(48/59)	91.5%(54/59)
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 治疗2、6、26、52周2组达ACR 50%的患者比例

组别	n	2周	6周	26周	52周
MTX	59	0%(0/59)	0%(0/59)	39.0%(23/59)	59.3%(35/59)
MTX+双醋瑞因	59	0%(0/59)	13.6%(8/59)	50.8%(30/59)	83.0%(49/59)
P值		>0.05	<0.01	<0.05	<0.05

表3 2组患者治疗前的各项指标($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疼痛VAS评分	医生评价	PGA	HAQ	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
MTX	60	69 \pm 15	64 \pm 13	66 \pm 15	1.7 \pm 0.6	64 \pm 15	40 \pm 16	88.5 \pm 19.3	103.7 \pm 16.2	576.6 \pm 21.0
MTX+双醋瑞因	60	63 \pm 17	60 \pm 16	62 \pm 19	1.7 \pm 0.5	63 \pm 17	38 \pm 14	91.2 \pm 17.5	108.6 \pm 18.1	550.7 \pm 29.8

表4 2组治疗后的各观察指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疼痛 VAS 评分				医生评价				PGA			
		2周	6周	26周	52周	2周	6周	26周	52周	2周	6周	26周	52周
MTX	59	62 ± 16	54 ± 12 ^{ac}	41 ± 16 ^{bd}	30 ± 16 ^{bd}	58 ± 15 ^c	47 ± 16 ^{ac}	35 ± 18 ^{bd}	30 ± 16 ^{bd}	56 ± 14	46 ± 15 ^a	36 ± 18 ^b	35 ± 17 ^{bc}
MTX + 双醋瑞因	59	50 ± 12 ^a	42 ± 17 ^b	25 ± 10 ^b	10 ± 9 ^b	42 ± 17 ^b	40 ± 14 ^b	29 ± 11 ^b	20 ± 14 ^b	40 ± 15 ^a	41 ± 16 ^b	30 ± 12 ^b	21 ± 15 ^b
组别	n	ESR(mm/h)				CRP(mg/L)				HAQ			
		2周	6周	26周	52周	2周	6周	26周	52周	2周	6周	26周	52周
MTX	59	45 ± 6	38 ± 13 ^a	26 ± 9 ^{bc}	23 ± 8 ^{bd}	38 ± 6	38 ± 13 ^c	30 ± 10	23 ± 8 ^{ad}	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.6 ^a	1.1 ± 0.5
MTX + 双醋瑞因	59	40 ± 10 ^a	31 ± 16 ^b	20 ± 9 ^b	12 ± 6 ^b	33 ± 10	26 ± 16 ^a	15 ± 10 ^b	10 ± 9 ^b	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4 ^a	1.0 ± 0.5 ^b	0.8 ± 0.6
组别	n	IL-1β(pg/ml)				IL-6(pg/ml)				TNF-α(pg/ml)			
		2周	6周	26周	52周	2周	6周	26周	52周	2周	6周	26周	52周
MTX	59	86.5 ± 20.3	80.5 ± 18.4 ^c	60.5 ± 17.1 ^{ac}	51.5 ± 15.7 ^{ad}	98.9 ± 16.8	90.6 ± 15.8 ^c	70.5 ± 17.9 ^{ad}	63.5 ± 18.9 ^{bd}	564.6 ± 22.3	510.6 ± 19.3	480.6 ± 29.4 ^{bd}	360.6 ± 20.6 ^b
MTX + 双醋瑞因	59	76.2 ± 15.5	56.4 ± 13.7 ^a	40.2 ± 18.9 ^b	26.4 ± 16.5 ^b	90.7 ± 19.1	70.7 ± 10.1 ^a	36.7 ± 19.8 ^b	19.7 ± 10.1 ^b	480.8 ± 19.9 ^a	480.8 ± 18.4 ^a	261.8 ± 21.7 ^b	110 ± 21.9 ^b

a : P < 0.05 , b : P < 0.01 , 与治疗前比较 ; c : P < 0.05 , d : P < 0.01 , 与 MTX + 双醋瑞因比较

2.3 不良事件

在52周治疗观察过程中,双醋瑞因联合甲氨蝶呤治疗组药物不良反应均为轻度胃肠道不适,发生率为8.33%(5/60),无因不良事件退出试验,未发生严重不良事件。实验室检查转氨酶升高2例,但均未超过正常值的1.5倍,未停药,加用葡萄糖内酯后很快恢复正常。

3 讨论

RA一直是基础和临床研究热点^[6]。甲氨蝶呤对体液和细胞介导的两种免疫反应都能抑制,也有抗炎作用,可以抑制单核细胞的活性,减少IL-1β、IL-6、TNF-α产生^[7]。双醋瑞因是治疗骨关节炎的新药,可抑制在骨关节炎发病机制中参与重要炎症反应的细胞因子(IL-1、IL-6和TNF-α)产生,从而发挥抗炎、镇痛作用。同时,双醋瑞因可影响软骨基质的形成,重塑软骨结构。研究发现,在治疗4~6周后,双醋瑞因的疗效至少可持续至停药后2~3个月,表明双醋瑞因不但可以控制症状,而且可以一定程度上改变病情。同时,因为其不影响前列腺素的合成,避免了胃十二指肠的不良反^[4]。目前,双醋瑞因主要用于治疗骨关节炎,很可能对类风湿关节炎亦有治疗作用^[8]。有研究认为,双醋瑞因有保护胃黏膜的作用,可与非甾体抗炎药联合应用。本研究数据表明,双醋瑞因联合甲氨蝶呤的治疗可显著改善类风湿关节炎的症状,降低疾病活动度及炎性实验指标,改善患者的关节功能,提高生活质量,并且疗效优于单用甲氨蝶呤。自治疗2周起,双醋瑞因联合甲氨蝶呤组达到ACR20改善的患者比例高于单用甲氨蝶呤组,并在1年的观察中维持这种趋势,治疗6周到观察结束的1年时间里,达ACR20改善的比例差异有统计学意义,各项次要指标的改善与主要指标的改善基本一致。双醋瑞因联合甲氨蝶呤组对细胞因子IL-1β、IL-6、TNF-α的影响,与对照组相

比有明显的统计学意义。

本研究表明,双醋瑞因联合甲氨蝶呤的治疗RA疗效好,安全性高,价格适宜长期应用。对该试验的长期疗效、安全性及细胞因子的变化情况仍在进一步的观察总结中。

参考文献:

- [1] 王彩虹,李小峰,张奉春,等. 周期联合甲氨蝶呤和环磷酰胺对大鼠胶原诱导性关节炎滑膜细胞周期蛋白D1表达的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(12): 812-815.
- [2] Kraan M C, Reece R J, Barg E C, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(8): 1820-1830.
- [3] 谢希,陈进伟,高洁生,等. 双醋瑞因治疗膝骨关节炎的临床疗效及后续效应[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(20): 1969-1971, 1974.
- [4] Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(12): 4055-4064.
- [5] Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(6): 605-614.
- [6] 柏干苹,周丽娜,贺伟峰,等. 双向电泳-质谱法寻找类风湿关节炎疾病相关蛋白[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(7): 726-728.
- [7] 梁伟,宋鸾焜,劳建英. 类风湿关节炎患者血清中细胞因子的检测及临床意义[J]. 河北医药, 2009, 15(3): 272-275.
- [8] 柏干苹,周丽娜,贺伟峰,等. 类风湿关节炎患者滑膜成纤维细胞的差异蛋白质谱分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(2): 166-169.

(收稿 2010-07-08 修回 2010-08-02)

(编辑 龙亮)