

艾拉莫德对类风湿关节炎合并慢性间质性肺炎的近期临床疗效观察

郝桂锋, 李涯松* (浙江省人民医院风湿免疫科, 杭州 310014)

摘要:目的 探讨艾拉莫德对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)合并慢性间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP)的近期临床疗效及安全性。方法 回顾性分析2012年3月—2013年5月17例RA合并慢性IP患者在常规治疗疗效不明显时,联合艾拉莫德治疗的近期临床疗效及安全性。结果 联合艾拉莫德治疗前ESR、CRP、RF、晨僵时间、DAS28评分均较高,联合艾拉莫德治疗后均有下降;经统计学分析,RF差异具有统计学意义($P<0.05$),CRP、ESR、晨僵时间、DAS28评分差异显著($P<0.01$);同时在联合艾拉莫德治疗后动脉血氧分压可得到明显改善($P<0.05$),肺部HRCT未见明显改变;血液系统WBC、HB、PLT无明显降低或升高。17例患者中有1例(5.9%)患者出现上腹部不适、1例(5.9%)出现肝功能轻度异常,无感染情况出现。结论 艾拉莫德对RA合并慢性IP患者具有确切的近期疗效,不良反应发生率低,合并感染情况少。

关键词: 类风湿关节炎; 间质性肺炎; 临床疗效

中图分类号: R965

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1275-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.029

Short-term Effects of Rheumatoid Arthritis Complicated with Chronic Interstitial Pneumonia Treated by Iguratimod

HAO Guifeng, LI Yasong* (Department of Rheumatology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the short-term effects and safety of iguratimod on rheumatoid arthritis(RA) complicated with chronic interstitial pneumonia(IP). **METHODS** The short-term effects and safety of 17 RA patients complicated with chronic IP(from March.2012 to May.2009), whose effects were not satisfied treated by conventional treatment and treated by iguratimod united other drugs, were retrospectively analyzed. **RESULTS** The ESR, CRP, RF, time of morning stiffness, DAS28 scores of the patients before treated by iguratimod were higher than after treated, the differences of RF was significant($P<0.05$), the differences of CRP, ESR, time of morning stiffness, DAS28 score were more significant($P<0.01$). The arterial partial oxygen pressure of patients could be improved ($P<0.05$), the HRCT of lung had no obvious changes after treated; the WBC, HB, PLT had no obvious increase or decrease. Among those 17 patients, there was 1 case (5.9%) with upper abdominal discomfort, 1 case (5.9%) with mildly abnormal liver function, no infection occurred. **CONCLUSION** Iguratimod has exactly short-term effect on RA combined with chronic IP, low incidence of adverse reactions and infection.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis; interstitial pneumonia; clinical efficacy

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、非特异性、自身免疫性疾病。慢性间质性肺炎(interstitial pneumonia, IP)是RA常见临床表现之一。RA合并IP的患者在急性期常需要较大剂量激素、环磷酰胺等治疗,而慢性期则予非甾体抗炎药(non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、慢作用抗风湿药(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、生物制剂甚至糖皮质激素等治疗。该治疗方法对大部分RA合并IP的患者能够获得满意的疗效,但是对一些常规剂量疗效不甚显著的RA合并慢性IP患者治疗起来就比较棘手,易并发感染、肺实变、低氧血症甚至呼吸衰竭或肝肾功能异常、骨髓抑制等。新型治疗RA的药物

艾拉莫德具有抑制B淋巴细胞、滑膜细胞产生的炎症因子以及促进成骨细胞分化、防止骨破坏作用。有文献证实艾拉莫德对RA有确切疗效^[1],并且动物实验提示艾拉莫德对肺有保护作用^[2],但尚未发现有针对RA合并慢性IP患者的相关报道。本研究对我科2012年3月—2013年5月17例RA合并慢性IP患者在常规药物及剂量疗效不明显时,联合艾拉莫德治疗的近期疗效及安全性作一回顾性分析,并且将近年国内外应用艾拉莫德治疗RA的现状进行文献复习,总结治疗经验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有患者均符合1987年ACR修定的RA分类

作者简介: 郝桂锋, 男, 博士, 主治医师 Tel: (0571)85893935
医师 Tel: (0571)85893935 E-mail: lysong2@163.com

E-mail: dochgf@sina.com

*通信作者: 李涯松, 女, 博士, 主任

标准,结合临床以及影像学表现,明确为慢性 IP。入选病例男性 4 例,女性 13 例,发病年龄 51~79 岁,平均年龄(63±9)岁,病程 0.5~36 年,平均(9±8)年,所有 RA 患者在应用艾拉莫德治疗前均用 1 种或多种 DMARDs(柳氮磺胺吡啶片、来氟米特、硫酸羟氯喹、雷公藤多苷片等)、NSAIDs 常规剂量、足疗程治疗(DMARDs 治疗 12 周以上、NSAIDs 治疗 4 周以上),其中 7 例应用中、小剂量糖皮质激素(强的松或甲波尼龙片 0.5~3 片·d⁻¹,治疗 4 周以上),仍有关节肿胀疼痛明显、疾病活动度较高即病情难以控制而加用艾拉莫德片治疗。17 例患者既往治疗状况见表 1。

表 1 17 例患者既往临床用药

Tab. 1 The previous clinical medication of 17 patients

病例	性别	年龄/岁	病程/年	治疗药物
1	男	58	15	硫酸羟氯喹、雷公藤多苷片
2	男	78	1	来氟米特、甲波尼龙(6 mg·d ⁻¹)
3	女	70	12	硫酸羟氯喹、柳氮磺胺吡啶片、强的松(5 mg·d ⁻¹)
4	女	51	4	来氟米特、柳氮磺胺吡啶片
5	女	55	13	来氟米特、甲氨蝶呤片
6	女	67	0.5	雷公藤多苷片、甲波尼龙(12 mg·d ⁻¹)
7	女	71	6	柳氮磺胺吡啶片、硫酸羟氯喹、西乐葆
8	男	53	15	来氟米特、强的松(5 mg·d ⁻¹)、西乐葆
9	女	79	36	来氟米特、甲波尼龙(4 mg·d ⁻¹)、西乐葆
10	男	53	6	硫酸羟氯喹、柳氮磺胺吡啶片
11	女	68	3	硫酸羟氯喹、柳氮磺胺吡啶片
12	女	65	1.5	硫酸羟氯喹、柳氮磺胺吡啶片、美洛昔康
13	女	58	12	柳氮磺胺吡啶片
14	女	53	5	来氟米特、美洛昔康
15	女	67	12	来氟米特、甲波尼龙(6 mg·d ⁻¹)
16	女	64	6	硫酸羟氯喹、柳氮磺胺吡啶片
17	女	57	10	硫酸羟氯喹、雷公藤多苷片

1.2 治疗情况

艾拉莫德片开始时 25 mg·次⁻¹,饭后口服,1 周后若无不适反应,则改为 25 mg·次⁻¹,2 次·d⁻¹,连续服用 12 周。患者同时服用常规、稳定剂量的

12 周以上 DMARDs、4 周以上的中、小剂量(<15 mg·d⁻¹)糖皮质激素或常规剂量 NSAIDs。

1.3 疾病活动评分

采用目前临床常用的 DAS28 测定患者疾病活动程度。

1.4 检测方法

分别采用免疫透射比浊法、魏氏法、ELISA 法对 CRP、ESR、RF、晨僵时间、DAS28 评分进行测定。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,t 检验比较计量资料,Pearson χ^2 检验比较计数资料,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 ESR、CRP、RF、晨僵时间、DAS28 评分的变化

在联合艾拉莫德治疗前,ESR、CRP、RF、晨僵时间、DAS28 评分均较高,联合艾拉莫德治疗后均有下降。经统计学分析,联合艾拉莫德对 RA 合并慢性 IP 患者治疗后 RF 差异具有统计学意义(P<0.05),CRP、ESR、晨僵时间和 DAS28 评分差异显著(P<0.01)。结果见表 2。

2.2 治疗前后肺部 HRCT、动脉血氧分压的变化

RA 合并慢性 IP 患者予艾拉莫德联合治疗后,患者动脉血氧分压有所提高,具有统计学意义(P<0.05);但对患者肺部 HRCT 的影响不明显,结果见表 3。

2.3 不良反应

2.3.1 对血液系统的影响 在联合艾拉莫德治疗后血液系统 WBC、HB、PLT 无明显降低或升高,结果见表 4。

2.3.2 其他相关不良反应 17 例患者中有 1 例(5.9%)在第 3 周出现上腹部不适,经抑酸、护胃治疗后缓解;1 例(5.9%)在第 10 周出现肝功能轻度异常,护肝片服用 1 周后正常;未发现呼吸系统感染。

表 2 患者治疗前后 CRP、ESR、RF、晨僵时间、DAS28 评分的变化

Tab. 2 Comparison of CRP, ESR, RF, time of morning stiffness, the score of DAS28 of patients before and after treatment

项目	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	RF/U·L ⁻¹	晨僵时间/h	DAS28 评分
治疗前	70.65±22.62	44.28±34.04	307.10±399.95	2.95±1.63	5.92±1.02
治疗后	38.12±26.17 ²⁾	14.66±17.24 ²⁾	53.09±48.44 ¹⁾	1.42±0.97 ²⁾	4.21±0.84 ²⁾

注:与治疗前比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01.

表 3 患者治疗前后 HRCT、氧分压的变化

Tab. 3 Comparison of HRCT, arterial partial pressure of oxygen of patients before and after treatment

项 目	HRCT					氧分压/mmHg
	胸膜增厚	纤维条索	网格状	蜂窝状	其他	
治疗前	8/17 (47.1%)	9/17 (52.9%)	3/17 (17.6%)	2/17 (11.8%)	4/17 (23.5%)	85.68±5.98
治疗后	7/17 (41.2%)	8/17 (58.8%)	3/17 (17.6%)	2/17 (11.8%)	2/17 (11.8%)	90.86±4.72 ¹⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

表 4 患者治疗前后 WBC、HB、PLT 的变化

Tab. 4 Comparison of WBC, HB, PLT of patients before and after treatment

项 目	WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	HB/g $\cdot L^{-1}$	PLT/ $\times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$
治疗前	5.62±1.94	110.31±19.92	216.54±66.39
治疗后	5.82±2.24	113.31±22.43	199.00±44.39

2.4 后续治疗情况

17 例患者在治疗后继续按原剂量服用，其中 2 例服用美洛昔康、3 例服用西乐葆患者停用上述药物，6 例服用激素患者只有 1 例激素减量至 0.5 片 $\cdot d^{-1}$ ，其余 5 例停用激素，2 例服用雷公藤患者剂量由原来的 20 mg $\cdot$ 次 $^{-1}$ 、3 次 $\cdot d^{-1}$ 减至 10 mg $\cdot$ 次 $^{-1}$ 、2 次 $\cdot d^{-1}$ ，7 例服用来氟米特患者有 2 例服用剂量由原来的 20 mg $\cdot$ 次 $^{-1}$ 、1 次 $\cdot d^{-1}$ 减为 10 mg $\cdot$ 次 $^{-1}$ 、1 次 $\cdot d^{-1}$ ，其余患者治疗方案未变。17 例患者未出现病情反复现象。

3 讨论

3.1 RA 合并慢性 IP 的治疗

RA 合并 IP 患者肺部 HRCT 主要表现为毛玻璃样改变、胸膜黏连和(或)增厚、纤维化、蜂窝样、网格样、斑片样以及其他如胸膜下结节、肺纹理增粗等^[3]；急性期 IP 肺部 HRCT 主要表现为毛玻璃样、斑片状、马赛克征、实变等^[4]。对于本研究的肺部 HRCT 由 2 位有经验的放射科医师阅片，排除急性期 IP 表现，并且患者无明显胸闷气急、咳嗽、呼吸困难等。RA 合并慢性 IP 主要予 DMARDs 等治疗，目前普遍认为甲氨蝶呤是 DMARDs 中治疗 RA 最有效的药物，但由于甲氨蝶呤具有致肺纤维化的不良反应，其应用受到限制。在本研究中，17 例 RA 合并慢性 IP 患者，年龄均>50 岁，因此其在药动学、药效学、组织反应和内稳定机制存在改变，对药物的反应可能改变；同时由于合并 IP，体质较弱，在应用药物治疗时不良反应的发生率相对较多，因此除规范用药治

疗外，宜少而精。故本研究选用同时兼具 NSAIDs、DMARDs 的抗炎、抗风湿双重作用的艾拉莫德作为治疗药物。

3.2 艾拉莫德片治疗 RA 文献复习

国内外关于艾拉莫德治疗 RA 的临床报道比较少，零星的报道多集中在艾拉莫德药理、作用机制等基础、动物实验及临床试验研究，并且临床试验更多倾向于对所有类风湿关节炎的研究，缺少针对不同情况 RA 探讨，关于艾拉莫德治疗 RA 合并 IP 研究的尚未有文献报道。研究提示，艾拉莫德不但可以对 COX-1、COX-2 产生抑制作用，还能对免疫球蛋白、细胞因子如 TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-17 等产生抑制作用^[5]，同时能显著抑制炎症、骨髓水肿、骨吸收和关节破坏^[6]。故有人认为艾拉莫德兼具 NSAIDs、DMARDs 的抗炎、抗风湿双重作用，为合并间质性肺病变、体质较弱 RA 患者提供了良好的选择。李秋霞等^[7]认为艾拉莫德对小鼠成纤维细胞 3T6 细胞胶原的分泌具有时间和药物浓度依赖性，高浓度可促进胶原的分泌，低浓度药物可减少细胞胶原的分泌；研究显示，艾拉莫德有一定的抑制 COX-2 作用，能抑制高岭土诱导的炎症反应中缓激肽增加^[8]。一项多中心随机双盲阳性药物平行对照临床研究提示，艾拉莫德在治疗活动性 RA 患者时有较好的有效性和安全性^[9]。Ishiguro 等^[10]开展了艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗对甲氨蝶呤治疗无效的 RA 的双盲对比研究，结果显示，甲氨蝶呤治疗无效的 RA 患者加用艾拉莫德后，与单用甲氨蝶呤相比，疗效好，且患者耐受性好，不良反应较少。本研究的结果提示，艾拉莫德在改善 RA 合并 IP 患者关节肿、痛和 DAS28 评分方面虽然未达到临床缓解，但仍具有较明显的临床疗效($P<0.01$)；在抑制 ESR、CRP、RF 以及改善晨僵时间等症状方面疗效较好($P<0.05$)；可显著提高患者动脉血氧分压

($P<0.05$)。本研究也提示,该药在治疗 RA 合并慢性 IP 患者的不良反应方面有 1 例患者出现上腹部不适、1 例患者出现肝功能轻度异常,并未显示出对血液系统以及肺部影像学方面的不良反应(治疗前后每个患者的肺部 HRCT 经 2 名有经验的放射科医师阅片后,未发现有影像学上进展),亦无感染情况出现,因此,艾拉莫德对 RA 合并慢性 IP 患者具有确切的疗效及安全性,与目前所进行的该药临床试验报道结果相一致,且在后续观察中患者未出现病情反复。另外,本研究为回顾性分析,尚缺乏肺功能等方面的对比研究,并且目前在肺部 HRCT 影像学评价疗效方面缺乏量化指标。

3.3 艾拉莫德治疗 RA 存在的问题

本研究证实了艾拉莫德对 RA 具有较好的疗效,为临床治疗 RA 合并慢性 IP 提供新的途径,为常规药物、剂量疗效欠佳的 RA 合并慢性 IP 患者带来新的希望。但是由于艾拉莫德是一种新型 RA 的治疗药物,并且本研究样本量较小、疗程短,因此尚存在以下问题:①艾拉莫德的药物疗效有待单一的、大样本、长期、前瞻性研究,并且该研究应建立在不同类型、不同年龄的 RA 患者层次上;②艾拉莫德片的疗程暂定为 24 周,但是 RA 为自身免疫性疾病,有些患者需终生治疗,那么该药如何长期治疗,在治疗的过程中如何根据患者疾病活动调整治疗剂量,是否与患者药动学、组织反应等相联系;③艾拉莫德片价格昂贵,大部分 RA 患者难以承受,尤其是对病情较重、反复发作患者,有必要对其作经济学方面的研究。

REFERENCES

- [1] AAKAWA Y, TANUMA N, SHIN T, et al. A new anti-rheumatic drug, T-614, effectively suppresses the development of autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 89(12): 35-42.
- [2] JIANG Y, LYU W, YU S Q, et al. Inhibitory effect of iguratimod on TNF- α production and NF- κ B activity in LPS-stimulated rat alveolar macrophage cell line [J]. *Acta Pharm Sin(药理学学报)*, 2006, 41(5): 401-405
- [3] ZOU Y Q, LI Y S, DING X N, et al. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(3): 669-673.
- [4] SU Y, LI Y, WANG L L. Clinical characteristics and imaging features of idiopathic interstitial pneumonia of 38 cases with idiopathic interstitial pneumonia [J]. *Anhui Med J(安徽医学杂志)*, 2010, 31(10): 1214-1217.
- [5] TANAKA K, YAMAMOTO T, AIKAWA Y, et al. Inhibitory effects of an anti-rheumatic agent T-614 on immunoglobulin production by cultured B cells and rheumatoid synovial tissues engrafted into SCID mice [J]. *Rheumatology(oxford)*, 2003, 42(11): 1365-1371.
- [6] ZHANG Y C, WANG F, WANG W Y, et al. New drug for rheumatoid arthritis: iguratimod [J]. *World Clin Drugs(世界临床药物)*, 2013, 34(2): 65-69.
- [7] LI Q X, CU J R. The effect of iguratimod on the collagen secretion of 3T6 cells [J]. *J Med Res(医学研究杂志)*, 2009, 38(10): 44-47.
- [8] MUCKE H A. Iguratimod: a new disease-modifying antirheumatic drug [J]. *Drugs Today(Barc)*, 2012, 48(9): 577-586.
- [9] LU L J, BAO C D, DAI M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with T-614 compared with methotrexate [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(7): 979-987.
- [10] ISHIGURO N, YAMAMOTO K, KATAYAMA K, et al. Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(3): 430-409.

收稿日期: 2013-12-31

1 例葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征患儿的药学服务实践

袁海玲¹, 杨焯^{1*}, 郑媛媛¹, 车生英² (1.兰州军区兰州总医院安宁分院药剂科, 兰州 730070; 2.兰州市第一人民医院药剂科, 兰州 730050)

摘要: 目的 通过临床药师对 1 例葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征患儿的药学服务实践, 阐明临床药师参与药物治疗决策的重要性和必要性。方法 临床药师参与治疗方案的制定, 根据患者病情变化及时提出药物治疗方案调整意见, 同时与患儿家长沟通, 做好用药教育。结果 在临床药师参与下, 临床医师调整治疗方案, 使患者得到合理、有效治疗。结论 临床药师与医师密切配合并及时做好患者用药教育的工作模式科学合理, 可优化药物治疗方案、确保临床用药合理、安全、有效。
关键词: 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征; 临床药师; 药学服务

作者简介: 袁海玲, 女, 副主任药师 Tel: (0931)8996521 E-mail: aliceyuanhailing@163.com *通信作者: 杨焯, 男, 副主任药师 Tel: (0931)8996371 E-mail: 13919341333@163.com