

难治性类风湿性关节炎的治疗



杨岫岩¹ 谢彤²

¹中山医科大学附属第一医院风湿免疫内科(广州 510080); ²广东医学院附属医院内科(广东湛江 524000)

近十年来,早期使用慢作用药和免疫抑制剂,尤其是甲氨蝶呤,使类风湿性关节炎(RA)的疗效有了显著的提高。但是仍有一些患者运用目前常用的联合化疗方案,如甲氨蝶呤与柳氮磺胺吡啶或羟氯喹等仍不能有效地控制症状,这些难治性的RA仍然是风湿病治疗中的一个难题。本文结合我们的经验和国际上的研究进展,讨论难治性类风湿性关节炎的治疗问题。

1 调整免疫抑制剂的联合化疗方案

目前常用于治疗RA的联合治疗方案,主要是一个免疫抑制剂和一个非免疫抑制剂的慢作用药。当疗效不够明显时,可以更改免疫抑制剂或改用两个免疫抑制剂联合治疗。当然这需要警惕过分免疫抑制所诱发感染等副作用。

1.1 增加甲氨蝶呤剂量 常规剂量甲氨蝶呤(每周7.5~15 mg)的疗效不够满意时,可以考虑增加剂量。按照我们的经验,剂量增加至每周20~25 mg后可以明显地提高疗效,多数患者不会有明显的副作用。当然,增加剂量后,需要更密切注意检测血常规和肝功能,同时补充叶酸和注意黏膜糜烂、胃肠道反应、甲氨蝶呤肺炎等并发症。一般来说,抗风湿治疗所用的甲氨蝶呤,最大剂量不超过每周35 mg。

1.2 甲氨蝶呤与环孢素A 90年代初期,我们曾试用过环孢素A治疗RA,缓解症状较好,但是长期使用的毒副作用较大,以及价格昂贵,而停药后病情迅速反跳,甚至比用药前更加严重。1995年《N Engl Med J》报道了关于甲氨蝶呤与环孢素A联合治疗RA的随机对照临床试验后,我们试用甲氨蝶呤与环孢素A联合治疗顽固和进展型的类风湿性关节炎,获得满意的疗效。甲氨蝶呤15 mg,每周1次,环孢素A每天剂量由3 mg/kg开始,1~2周后按血药浓度调整剂量,没条件检测血药浓度者,根据疗效的需要,可适当增加剂量至每天不超过5 mg/kg,并以双手震颤提示血药浓度增高,需要减量,治疗期间注意监测血肌酐、血压和肝功能。一般来说,甲氨蝶呤与环孢素A联合治疗3个月内多可见效,3~6个月后,可逐渐撤减环孢素A,而甲氨蝶呤继续维持使用,以后再根据病情调整。这种联合治疗,在环孢素A减药和停药过程中一般不会反跳。

1.3 甲氨蝶呤与硫唑嘌呤 根据我们的经验,甲氨蝶呤与硫唑嘌呤的联合方案疗效不及甲氨蝶呤与环孢素A,但价格低廉得多。甲氨蝶呤与硫唑嘌呤联合治疗时,需注意骨髓抑制,尤其是开始治疗的第1个月左右,极少数对硫唑嘌呤特别敏感者会出现严重的、可逆性的骨髓抑制,一旦出现,以后不宜再用硫唑嘌呤。甲氨蝶呤按常规剂量,硫唑嘌呤每天50~150 mg。

1.4 环磷酰胺 国外较多报道运用环磷酰胺治疗RA,主要

是采用小剂量持续疗法,即环磷酰胺每天100 mg,口服给药。但美国FDA并未批准环磷酰胺治疗RA,国内也甚少应用此疗法,主要是担心其毒副作用。我们试用过少数顽固病例,对甲氨蝶呤与硫唑嘌呤联合治疗无效,而又因经济因素不能使用环孢素A者,在密切监视下使用环磷酰胺治疗,在用药后1~2个月开始起效,由于担心累积剂量过高导致远期副作用,一般在10 g左右即改用甲氨蝶呤接力治疗,过半数的患者有较好的疗效。

1.5 甲氨蝶呤与霉酚酸酯 霉酚酸酯是最初用于器官移植抗排斥的药物,近年报道用于治疗狼疮性肾炎,有一定疗效,也有少数报道其对RA有效。我们使用其治疗过数例难治性类风湿性关节炎,有一定效果。价格上霉酚酸酯与进口环孢素A相近,比国产环孢素A高,毒副作用似比环孢素A少,但是否达到环孢素A的疗效,有待研究证实。

1.6 甲氨蝶呤与来氟米特 来氟米特是一个新的慢作用抗风湿药,1998年美国FDA以RA为适应证批准其上市。其活性产物通过抑制嘧啶的合成,而抑制T淋巴细胞增殖。根据国外资料,来氟米特可以单独使用,也可与甲氨蝶呤联合使用。国内来氟米特刚刚上市,据上市前临床试验,对RA有效。至于其效果达到哪个程度,优于还是相当于甲氨蝶呤、环孢素A、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶?有待临床体会、总结和试验。

由于慢作用药物的单独应用治疗RA只有小部分患者能达到长期缓解,联合用药治疗难治性RA仍是目前的主要策略,甚至在起病时根据一些临床指标如受累关节数、RF高滴度、HLA-DRB1阳性等,在起始治疗时即给予联合治疗,治疗的最终目的是阻止或延缓关节畸形、骨质破坏,提高生活质量。由于联合治疗仍然有相当部分患者病情继续发展,面对严峻的现实,风湿病科医生不断尝试应用新药、新疗法试图控制难治性RA。

2 生物学制剂

人们寄希望于运用生物制剂,针对RA病理过程的某些重要环节进行干预和阻断,试图达到治愈RA的目的。这方面的研究正在缓慢和审慎地进行着,因为生物学制剂的安全性问题和基因治疗潜在的远期危害性不容忽视。胸腺素曾经被用于治疗RA,但后来的研究对此持否定的观点;干扰素也被用于治疗RA,干扰素在我国上市的第一个适应证就是RA,然而国际上对干扰素治疗RA仍存在争议;目前治疗难治性RA普遍受到肯定的生物学制剂是针对人TNF α 单抗,但是其价格非常之昂贵,在美国其价格是每月2 000多美元。

2.1 肿瘤坏死因子(TNF α)拮抗剂 人体内细胞合成多种细胞因子,其作用相互重叠,彼此相互作用,构成极其复杂的细胞因子网络。RA患者关节滑液及滑膜组织中TNF α 浓度显著升高,同时TNF α 刺激关节滑膜细胞生成前列腺素、蛋白水解酶、氧自

杨岫岩,男,42岁,风湿免疫内科主任,硕士生导师。主攻方向:风湿病与循证医学。

由基等炎性介质,因此 TNF α 在 RA 发病中处于关键地位。动物实验证明 TNF α 单抗可以阻止炎症及骨性侵蚀。TNF 受体融合蛋白,人工合成含 2 条可溶性 TNF α 受体 P57,随机双盲对照试验对 180 例难治性 RA,每周 2 次注射 3 个月后 75% 达到 ACR 标准 20% 的缓解,而副作用主要是上呼吸道感染及注射部位的轻微反应。另外一个开放性临床试验 8 例 RA 患者使用抗 TNF α 单抗 2 周后关节滑膜产生 TNF α ,IL-1,IL-1 均减少,而且发现治疗效果好的患者,用药前血 TNF α 水平较高。反之,用药前血中 TNF α 浓度较低者,治疗反应也较差。

2.2 干扰素 (IFN) IFN 具有抗病毒、抗增殖、免疫调节作用。在 RA 患者的滑膜及滑膜液中缺乏 IFN。IFN 可能通过抑制 B 淋巴细胞,减少 IL-1 的释放及抗细胞增殖作用。1986 年 Zilly 等首先应用 IFN 治疗 RA。随后的临床试验进一步支持 IFN 对 RA 有一定的疗效,而且不良反应轻微,耐受性较好。国内由上海第二医科大学附属仁济医院组织 15 个单位对 IFN 治疗 RA 进行一期临床试验显示,309 例 RA 患者总有效率达 65.3%。但是,近年国外一些随机安慰剂双盲试验的结果却未能显示 IFN 对 RA 的疗效。因此,IFN 治疗 RA 的地位尚未确定,有待更多的临床研究进一步证实。

2.3 研究中的生物学制剂

2.3.1 抗 T 细胞抗体 如抗 CD $_4^+$ 、抗 CD $_5^+$ 、抗 CD $_7^+$ 、抗

CD $_{52}^+$ 、抗 IL-2 受体等的单克隆或嵌合体抗体等。前些年,动物实验证实及开放临床试验均证明抗 T 细胞抗体能减少循环 T 细胞,改善关节炎症状。但是临床试验不能证明其有效性,且由于可能导致持久淋巴细胞耗竭,因此其临床前景似不乐观。而对灵长类/人抗 CD $_4$ -IgG 高变区及人化抗 CD $_4$ -IgG 单抗仍在临床试验中。

2.3.2 IL-1 受体拮抗剂 由于在滑液和滑膜组织中均表达高水平 IL-1,因此 IL-1 受体拮抗剂有可能阻断 RA 的炎症过程。研究中的 IL-1 受体拮抗剂是天然糖蛋白与 IL-1 受体结合阻断 IL-1 作用。最新资料显示 427 例 RA 患者的随机双盲对照试验,实验组每天皮下注射人工合成的 IL-1 受体拮抗剂 30,75,150 mg,24 周和 48 周分别根据 X 线片判断骨质破坏。实验组较安慰剂组骨质破坏显著减少,并且安慰剂组在第 24 周有半数改用 IL-1 受体拮抗剂 24 周后,后者骨质破坏也显著减慢。

2.3.3 其他 目前已进入动物实验或临床试验的生物学制剂尚有 T 细胞受体 (TCR) 疫苗 V 型、IL-4、IL-10、IL-11、抗 IL-6 单抗,口服或经鼻吸入 型胶原诱发免疫耐受,抗细胞因子黏附分子抗体如抗 CD $_{18}$ 、CD $_{44}$ 、CD $_{54}$ 抗体等。IL-10、Fas 基因经逆转录载体直接通过关节内植入 RA 患者滑膜细胞的基因治疗。

(收稿日期:2001-06-20)

儿童小腿及全足皮肤撕脱伤 1 例

苏洪生

广东省普宁华侨医院外科(515300)

患儿,女,7 岁。因车祸致右小腿,右足流血伴疼痛,畸形 2 h 于 2000 年 4 月 8 日入院。体查:神清、面色苍白,心肺腹未见明显异常,右膝下至右跗趾关节处皮肤完全剥脱,右胫骨中下段开放性粉碎性骨折,胫骨骨缺损约 1.5 cm \times 2.5 cm,右腓骨中下段斜形骨折,右足趾青紫,充盈差,第 4,5 趾趾间关节处套状撕脱离断,右足背动脉搏动弱。右跟腱于止点处撕脱断裂,X 线摄片为右胫腓骨中下段粉碎性骨折。入院拟右小腿、右足皮肤广泛撕脱伤并右胫腓骨中下段开放性粉碎性骨折,右跟腱离断,右 4,5 趾撕脱离断,创伤性休克。入院后即予抗休克并在静脉麻下行清创、骨折复位、异体骨骨栓植骨胫骨斯氏针内固定(经足底至胫骨中上段)。跟腱止点撕脱螺丝钉内固定、右 4,5 趾清创截趾、原位植皮术,术后予抗感染、纠正水电解质及酸碱平衡失调、解痉、抗凝对症及抬高患肢等治疗,右跗趾及第 2,3 趾于术后第 5,6 天相继发生坏死,术后第 8 天行右跗趾及第

2,3 趾截趾术。右足底肌浅层及原位植皮区感染坏死,经清创换药,创面肉芽新鲜后予游离植皮、植皮成活,但跟骨外露。入院第 84 天拍片见胫骨骨折对位对线好,骨痂生长多,予拔除髓内针。因右足跟骨外露及足底皮肤薄不能负重,故于入院后第 120 天行交腿皮瓣修复足底及跟部皮肤缺损,切取左小腿带蒂皮瓣 11 cm \times 7.5 cm,交腿皮瓣术后 12 d 断蒂,小腿中下段前内侧 2 cm \times 1.5 cm 胫骨外露,予局部旋转皮瓣修复,痊愈出院。术后 3 个月下地行走患肢无疼痛,踝关节轻度僵硬。小腿及足无皮肤缺损及贴骨瘢痕,无感染创面及骨髓炎。足底及足跟有皮瓣覆盖,右足功能无明显异常。

讨论 清创要仔细彻底,撕脱皮肤要从根部整块切下,切除挫伤坏死皮肤,切除皮下脂肪至真皮层,逐层清创,冲洗创面。骨骼固定要简单、有效,辅以石膏外固定,以减少异物容积及细菌匿藏处,骨缺损可用自体骨或异体骨栓植入以重建骨骼支架,避免肢体短缩影

响下肢功能。全足皮肤缺损,足底是负重区,单用游离植皮难以胜任负重功能,又无法用邻近带蒂皮瓣、岛状皮瓣或游离皮瓣修复。儿童因不配合,用桥式交叉吻合血管游离皮瓣也不保险,故采用交腿皮瓣修复足底足跟皮肤缺损较理想,术后石膏外固定要牢固。本例交腿皮瓣因外固定不牢固,患儿在换药输液时扯动双小腿,术后第 6 天见足跟部皮瓣被撕开,跟骨外露,不得已重新缝合足跟部皮瓣。儿童生长能力强,本例 12 d 予断蒂,皮瓣成活。全足皮肤撕脱,足趾皮肤虽未撕脱,但已有跗趾动脉受捻挫,足趾血供受损,术中若见足趾趾端充盈差或有趾间关节脱位,须考虑予截趾。若趾端充盈尚可,术后须加强抗凝、解痉等药物治疗,力保足趾健存。儿童小腿至全足皮肤撕脱在创伤外科不多见,医生要有高度责任心及较好的创伤外科技术,以尽量挽救患儿的肢体。

(收稿日期:2001-04-11)