

使用。为避免由于免疫球蛋白及某些抗体迅速降低而导致机体代偿性合成增加,采用PE治疗时必须同时应用糖皮质激素及免疫抑制剂,以增加缓解率,减少复发。PE治疗一般是安全的,其主要副作用是可能并发血源性感染及血清反应。

PE治疗的适应症为:①严重SLE伴高水平CIC₁;②RA伴高水平RF,经常规治疗无效;③原发性干燥综合征;④进行性系统硬化症;⑤混合结缔组织病;⑥顽固性银屑病性关节炎;⑦风湿病合并严重的血管炎、肺、肾疾患及高粘滞血症。

生物制剂治疗风湿病是近几年新开展的方法,其药理作用环节的选择性高,毒副作用较小,预期将有较广阔的应用前景,亦会有助于风湿病发病机制的研究。

37-38 类风湿关节炎, 药物治疗
类风湿性关节炎, 药物治疗

北京协和医院(100730) 于孟学 王吉波

R 593.220-5

类风湿关节炎(RA)发病率高、病程长,晚期多数患者致残。其病因至今尚不清楚,一般分为三型,即侵袭型、反复发作型、良性RA,还有一种RA,以关节外表现为主(如高热或眼疾),称“恶性类风湿性关节炎”。RA的治疗方法包括药物治疗、饮食治疗、物理治疗、休息及手术治疗,最根本的是药物治疗。其目的是减轻关节的僵硬、肿痛及其它症状,更为重要的是控制病情进展,阻止不可逆的骨关节改变,尽可能地保护关节和肌肉功能,改善患者的生活质量。

38

1 非甾体类抗炎药(NSAIDs)

NSAIDs的毒副作用较糖皮质激素或慢作用抗风湿药(SAARDs)小,无成瘾依赖性,临床应用广泛。根据化学结构,NSAIDs分为水杨酸类、丙酸类、吲哚类、灭酸类、吡唑酮类、苯乙酸类等。此类药可减轻症状,但疗效不能维持,对引起RA的免疫反应不发生根本的影响。其作用机制为抑制前列腺素,服药后数日内即可发生作用(又称快作用药),临床应尽量不同时应用两种以上NSAIDs,因其疗效不增强,副作用却累积。NSAIDs的主要副作用为胃肠道症状,其主要原因是前列腺素(PGs)被抑制。人们一直致力于研制既能抑制炎症性PGs,又能保护(至少轻微抑制)生理性PGs的NSAIDs,近期对环氧酶(COX)的研究实现了这个夙愿。COX有两种,即COX₁(称结构型COX)、COX₂(称诱导型COX)。Searle,Needleman等目前已研制出COX抑制剂,其抗COX₂的效力比抗COX₁强1000倍。用COX₂及COX₁IC₅₀值(半减活浓度,即抑制COX活力50%所需药物的浓度)来衡量以往常用的NSAIDs,发现双氯芬酸、奈普生及Meloxicam,

BF389的COX₂/COX₁比值均较低,故疗效好而副作用小;而阿司匹林、消炎痛及炎痛喜康的COX₂/COX₁比值明显高,因而胃及肾脏的副作用较大。奥湿克是近来研制的二氯酚酸钠和米索前列醇的联合制剂,具有抑制胃酸分泌和保护粘膜的特性,特别能防止由NSAIDs引起的胃和十二指肠粘膜损伤。此外,米索前列醇并不影响二氯酚酸的疗效。近年来研究发现,NSAIDs还能抑制多种膜相关生物过程,抑制中性粒细胞活化,防止自由基的损伤,因而也能使ESR、CRP甚至血清中IgM-RF水平下降。

2 慢作用抗风湿药(SAARDs)

SAARDs亦称二线药,其特点为起效时间慢,除改善临床症状外,还可影响ESR、CRP、RF等。一般认为此类药可影响患者的免疫过程,减缓病情发展。

2.1 抗疟药 用于早期和轻型RA,治疗3~6个月起效,如一疗程后仍无效,应停药,有效率约50%。其药理机制可能与抑制淋巴细胞转化和浆细胞活性有关。羟氯喹因易进入细胞核和溶酶体,所以效果比氯喹好,副作用也较小。羟氯喹用量300~400mg/d,氯喹150~200mg/d。氯喹对心脏副作用较大,大剂量和长期作用时可导致视力减退甚至失明。其它常见副作用有胃肠道反应、头痛和神经肌肉病变。

2.2 金制剂 药理作用可能为抑制抗体和多形核白细胞释放溶酶体酶;抑制巨噬细胞及辅助性T细胞,而对抑制性T细胞无影响。注射剂为硫代苹果酸金钠和硫代葡萄糖金,口服剂为金诺芬(瑞得),前者疗效略优于后者,但副作用较为明显。目前国内只有口服金,用量为3mg,每日2次,起效于3~9个月后,对RA的有效率为50%以上。约30%发生副作用,主要表现为腹泻或便秘,也可出现皮疹及口腔炎,因副作用而撤药者只有1.4%。

2.3 青霉胺(D-PEN) 适用于严重活动病变的RA,开始时采用小剂量(125~250mg),每日口服1次,如无特殊不良反应,以后每个月增加125mg/d,直至每日剂量500~750mg,维持量为250~500mg/d。一般用药2个月见效,甚至可延长至6~7个月。D-PEN剂量大时副作用明显,主要为蛋白尿、血尿、血白细胞或血小板的减少、贫血等,老年及有肾功能不全者应慎用,胃肠道反应及味觉改变常见,还可出现药物狼疮、多发性肌炎等免疫介导综合征。

2.4 抑氮磺胺吡啶(SSZ) 药理机制为抑制血拴素合成酶、脂氧化酶、蛋白溶解酶活性和白细胞的运动,使IL-1、TNF α 、IL-6这些重要的促炎症细胞因子显著减少,亦可使ESR、CRP及RF下降从而影响RA的病程。它能减轻关节疼痛及局部炎症,改善晨僵,且发挥作用快,用药后1~2个月即可起

效,疗效可保持2年左右,长期使用可减慢RA病情的进展。如连续用药6个月无效,则应换药。一般从每日0.75g开始,每周加量0.75g/L,逐渐加到2~3g/d,SSZ和羟氯喹、金制剂、D-PEN的功效相似,但副作用相对小,一般发生在治疗早期。

2.5 雷公藤(TWH) 药理作用为抑制外周血单个核细胞在体外产生IgM及IgM-RF,抑制外周血单个核细胞及滑膜细胞产生TNF、IL-1及IL-6三种重要的促炎症细胞因子,也可抑制炎性介质前列腺素E₂(PGE₂)。雷公藤多甙片T₂常规用量20mg,每日3次口服。其抗炎止痛起效快,1周内即可有明显疗效;有效率可达80%~90%。其远期疗效,特别是能否控制RA发生骨侵蚀尚需进一步观察。T₂的副作用有腹泻、皮疹、口炎、色素沉着、指甲变软以及白细胞和血小板降低等,均为可逆性损害。值得注意的是,它对卵巢功能及卵细胞均有直接抑制作用,因此儿童、未婚女性及希望生育的育龄妇女应尽量不用。

2.6 甲氨蝶呤(MTX) 药理作用为干扰细胞内二氢叶酸还原酶,影响二氢叶酸向活性四氢叶酸的转化,从而导致嘌呤生成减少,阻断DNA和RNA合成,主要阻止S和G₂期细胞生长,对静止细胞影响甚微;还可以间接抑制巨噬细胞分泌IL-1,通过影响多形核白细胞进而抑制炎症。对用DMARDs疗效不佳或因副作用不能耐受的RA病人可选用MTX。一般每周5~10mg即可奏效,如不满意,加至每次7.5mg,每周3次,间隔12小时,可取得满意疗效。约3~4周主观症状即开始减轻,4~8周内滑膜炎的客观体征改善,3~4个月可获得最大疗效。可降低血沉、改善骨侵蚀。常见的副作用是胃肠道反应,还可出现骨髓抑制、口炎、脱发及头痛等,长期应用的副作用主要为肝毒性。加用叶酸,既可减轻MTX的副作用,又不影响疗效。

2.7 环磷酰胺(CTX)与硫唑嘌呤(AZA) 作用机理均为破坏DNA结构,阻碍蛋白质合成,从而干扰细胞生长周期,使血中淋巴细胞减少。CTX与AZA为作用更为强烈的免疫抑制剂,可减轻关节肿胀和疼痛,改善病情,防止发生骨侵蚀和促进骨侵蚀愈合。用量均为1.5~2.5mg(kg·d),一般3~6个月奏效。副作用较大,主要为骨髓抑制、精子减少及脱发,CTX较AZA强且较常见,胃肠道反应及肝损害二者均常见,膀胱炎可见于CTX。此二药还用于恶性类风湿性关节炎或合并其它结缔组织病者。

2.8 环孢素(CSA) CSA的毒性较大,大多主张每日不超过5mg/kg。其突出副作用是肾毒性,对肾小管也有损害,高龄患者、有肾病史病人或合用其它对肾脏有毒性药物时,应慎用。

3 糖皮质激素

可作为慢作用药物治疗RA起效前的桥梁治疗。此种情况下,强的松每日5~10mg,当MTX或

其它慢作用药物起效后渐减量至停用。关节内注射激素(泼尼松)副作用小,可产生局部和全身效果,其疗效是肯定的,用药剂量和间隔时间根据关节大小而定,目前主张每个关节每年注射次数应不超过4次。

RA的总体治疗各派风湿病专家意见各异。“金字塔”方案主张从NSAIDs开始,如不能控制炎症或出现骨侵蚀再改用SAARDs。我们认为,传统的“金字塔”方案适用于长期临床缓解型即良性RA,而80%以上的RA均属反复发作型甚或侵袭型。RA的骨侵蚀75%以上发生在起病的前两年,如果推迟应用SAARDs而失去对关节滑膜和软骨的修复机会,必将造成不可逆的关节破坏,所以对大多数RA,均应早用SAARDs。如果符合下列三个条件,则应积极地早期联合治疗:①同时累及腕关节和掌指关节,如再出现跖趾关节受累,则更提示预后不佳;②RF高滴度阳性的RA患者;③用强的松10mg/d 1个月后,滑膜炎症状仍不见好转。两种SAARDs合用时应尽量选作用机制不同的药物,并尽量避免合用有相同副作用的药物。根据目前国外文献报道及我们的体会,MTX联合一种其它的DMARD或金制剂(口服或注射金)联合一种其它的SAARD可以取得明显的疗效。

潍坊医学院附属医院

28-39 类风湿关节炎, 外科手段, 滑膜切除术
类风湿性关节炎的外科治疗

山东省立医院(250021) 张佐伦

12593.220-5

类风湿性关节炎为全身性慢性结缔组织病,特点是常从四肢小关节起病,逐渐发展为多数对称性关节受侵犯。主要表现为滑膜炎性改变,继而肉芽肿形成,关节软骨破坏,关节周围肌肉、肌腱、韧带和筋膜也受到侵犯,最后导致关节脱位、僵硬和骨性僵直。该病早期以综合治疗为主,包括休息、营养、保暖、药物及物理疗法。在急性期,可根据病变部位指导患者进行体疗,包括推拿、按摩及正确的休息姿势。如为强直性脊柱炎,应让患者采用平卧位,睡硬板床加海绵垫,防止用高枕,以防脊柱后突畸形发展;四肢关节应放到功能位,如腕、膝关节应保持伸直位或轻度屈曲位(15~20°)。这样即使关节发生强直,后期也容易矫正,效果较好。

随着对类风湿性关节炎的深入研究,人们逐步认识到采用外科手术疗法可以防止或延缓病情发展,矫正畸形,恢复关节功能。我们强调必须先经过综合治疗,待病情稳定后才能实施手术。经过长期服药效果不显著时,把希望完全寄托在手术上的观点是错误的,会导致病情加重。因此,手术适应症的选择和术前准备非常重要,要求患者一般情况好,能