

锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合DMARDs治疗晚期类风湿关节炎的临床观察

田珈瑜*, 荣晓凤[#](重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0240-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.27

摘要 目的:观察锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合改善病情的抗风湿药物(DMARDs)治疗晚期类风湿关节炎(RA)的临床疗效及安全性。方法:将明确诊断为RA的患者106例按照随机数字表法分为治疗组和对照组,各53例。对照组患者仅给予DMARDs以及非甾体抗炎药治疗;治疗组患者在对照组基础上给予锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液(A剂每瓶5 mL,内含锝^[99Tc]0.05 μg;B剂每瓶内含亚甲基二膦酸5 mg、氯化亚锡0.5 mg),取A剂和B剂各3支混合摇匀,常温放置5 min后加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,ivgtt,qd。10 d为1个疗程,两组患者均连续治疗3个疗程。观察两组患者临床疗效及治疗前后晨僵时间、肿胀关节数、压痛关节数、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、C反应蛋白(CRP)、疾病活动性评分(DAS28)、腰椎骨密度T值,并比较两组患者体征改善时间和不良反应发生情况。结果:治疗组患者脱落1例,52例完成研究;对照组患者脱落3例,50例完成研究。治疗组患者临床总有效率为94.2%,显著高于对照组的80.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者晨僵时间、肿胀关节数、压痛关节数、ESR、RF、CCP、CRP、DAS28、腰椎骨密度T值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者上述体征及实验室检查指标均显著改善,且治疗组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者体征改善时间均显著短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合DMARDs治疗晚期RA疗效较好,能够快速缓解患者体征,改善实验室检查指标,且安全性较好。

关键词 类风湿关节炎;锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液;改善病情的抗风湿药物

Clinical Observation of ^[99Tc]MDP Injection Combined with DMARDs in the Treatment of Advanced Rheumatoid Arthritis

TIAN Jiayu, RONG Xiaofeng (Dept. of Integrated Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of ^[99Tc]MDP injection combined with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of advanced rheumatoid arthritis (RA). METHODS: 106 patients diagnosed as RA were divided into treatment group and control group according to random number table, with 53 cases in each group. Control group was only given DMARDs and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Treatment group was additionally given ^[99Tc]MDP injection (A injection 5 mL containing 0.05 μg ^[99Tc]MDP; B injection containing MDP 5 mg, stannous chloride 0.5 mg) on the basis of control group; 3 A injections and 3 B injections were mixed and shaken well, and then added into 0.9% Sodium chloride injection 100 mL after placing for 5 min, ivgtt, qd. A treatment course lasted for 10 d, and both groups received 3 courses of treatment. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as morning stiffness time, the number of swollen joint and tender joint, erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), anti cyclic citrullinated peptide antibody (CCP), CRP, disease activity score (DAS28) and T values of lumbar bone mineral density before and after treatment. The time of sign improvement and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: In the treatment group, 1 cases were dropped off, 52 cases completed the study, 3 cases of the control group were dropped off, 50 cases completed the study. The total effective rate was 94.2% in treatment group, which was significantly higher than 80.0% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in morning stiffness time, the number of swollen joint and tender joint, ESR, RF, CCP, CRP, DAS28, T values of lumbar bone mineral density between 2 groups ($P > 0.05$); after treatment, above signs and lab indexes of 2 groups were improved significantly, and the treatment group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The time of sign improvement in treatment group was significantly shorter than in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: ^[99Tc]MDP injection combined with DMARDs is effective for advanced RA, and can relieve sign rapidly and improve lab indexes with good safety.

KEYWORDS Rheumatoid arthritis; ^[99Tc]MDP injection; Disease-modifying anti-rheumatic drugs

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗风湿病。电话:023-89012864。E-mail:592807496@qq.com

[#] 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗风湿病的基础与临床。电话:023-89012863。E-mail:cyrxf@163.com

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以侵蚀性、对称性多关节炎为表现的全身性自身免疫性疾病。其病理改变为滑膜炎、血管翳形成,并逐渐累及关节软

骨及骨,最终可致关节畸形和功能丧失。对于晚期难治性RA患者,常因未及时治疗使病情处于高活动度,以致症状难以缓解;同时,部分患者常因滥用激素类药物导致骨质破坏、骨质疏松。甲氨蝶呤(MTX)与来氟米特(LEF)等抗风湿药联用是目前临床规范化治疗RA的主要方案,其疗效较好,但起效慢、患者依从性差、不良反应发生率较高^[1-2];此外,生物制剂花费高,易诱发肿瘤、结核等疾病,且半衰期短,需反复注射^[3]。目前,锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液已用于类风湿关节炎的临床诊治,并获得了一定疗效^[4]。有研究显示,锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合其他药物治疗类风湿关节炎能明显缓解关节疼痛症状^[5-6]。因此,本研究观察了锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合改善病情的抗风湿药物(Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)治疗晚期RA的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)根据1987年美国风湿病学会(ACR)修订的分类标准^[7]明确诊断为RA者;(2)DMARDs仅使用了MTX、LEF的患者或使用其他DMARDs已停用1月者;(3)处于重度活动期;(4)伴严重骨质疏松。

排除标准:(1)合并其他疾病者,如系统性红斑狼疮(SLE)、强直性脊柱炎(AS)等;(2)有严重心、肝、肾疾病或胃、十二指肠溃疡病史者;(3)过敏体质者。

脱落标准:(1)不能坚持完成3个疗程者;(2)拒绝抽血复查实验室检查指标者。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2015年8月我科收治的明确诊断为RA的患者106例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各53例。其中,治疗组患者男性13例,女性40例;平均年龄(61.15±14.78)岁;平均病程(15.59±4.17)年。对照组患者男性14例,女性39例;平均年龄(62.19±15.27)岁;平均病程(16.35±3.68)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者仅给予DMARDs,如MTX和LEF,以及非甾体抗炎药(NSAIDs)洛索洛芬钠进行治疗,有胃部疾病者给予美洛昔康抗炎止痛。治疗组患者在对照组基础上给予锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液(成都云克药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20000218,规格:A剂每瓶5 mL,内含锝^[99Tc]0.05 μg;B剂每瓶内含亚甲基二膦酸5 mg、氯化亚锡0.5 mg),将A剂和B剂各3支混合摇匀,常温放置5 min后加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,ivgtt, qd。10 d为1个疗程,两组患者连续治疗3个疗程。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效。依据《中药新药临床

研究指导原则(试行)》^[8]制订疗效评价标准——显效:全部或主要症状消除,能正常参加劳动及工作,实验室检查指标显著改善;有效:主要症状基本消除,生活基本能够自理,工作和劳动能力基本恢复,实验室检查指标有所改善;无效:与治疗前比较,各方面指标均无改善。显效+有效=总有效。(2)观察两组患者治疗前后晨僵时间、肿胀关节数、压痛关节数、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、C反应蛋白(CRP)、疾病活动性评分(DAS28)和腰椎骨密度T值。(3)观察两组患者晨僵、静息痛、关节压痛和关节肿胀等体征的改善时间。(4)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本研究完成情况

治疗组患者脱落1例,52例完成研究;对照组患者脱落3例,50例完成研究。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗组患者临床总有效率为94.2%,显著高于对照组的80.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 治疗组 | 52 | 19(36.5) | 30(57.7) | 3(5.8) | 49(94.2)* |
| 对照组 | 50 | 14(28.0) | 26(52.0) | 10(20.0) | 40(80.0) |

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后体征及实验室检查指标比较

治疗前,两组患者晨僵时间、肿胀关节数、压痛关节数、ESR、RF、CCP、CRP、DAS28、腰椎骨密度T值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者晨僵时间显著缩短,压痛和肿胀关节数显著减少,ESR、RF、CCP、CRP、DAS28和腰椎骨密度T值显著降低,且治疗组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.4 两组患者体征改善时间比较

治疗组患者晨僵、静息痛、关节压痛、关节肿胀等体征改善时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.5 不良反应

本研究中不良反应主要为转氨酶升高、白细胞减少和胃肠道不适等,经对症治疗后均好转。治疗组患者有3例转氨酶升高、2例白细胞减少,不良反应发生率为9.6%;对照组患者4例转氨酶升高、3例白细胞减少,不良反应发生率为14.0%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组患者治疗前后体征及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of signs and lab indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | 晨僵时间, min | 压痛关节数, 个 | 肿胀关节数, 个 | ESR, mm/h | RF, IU/mL | CCP, U/mL | CRP, ng/L | DAS28, 分 | 腰椎骨密度T值 |
|-----|----|-----|-----------------|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|---------------|----------------|
| 治疗组 | 52 | 治疗前 | 182.33 ± 23.36 | 17.61 ± 6.68 | 16.51 ± 6.14 | 50.18 ± 28.29 | 480.43 ± 209.94 | 235.86 ± 66.34 | 30.03 ± 12.97 | 6.09 ± 0.90 | -2.87 ± 0.78 |
| | | 治疗后 | 81.17 ± 14.46** | 4.45 ± 2.48** | 4.22 ± 2.41** | 39.12 ± 20.73** | 150.25 ± 83.25** | 126.41 ± 46.49** | 12.89 ± 5.33** | 4.18 ± 0.67** | -2.01 ± 0.58** |
| 对照组 | 50 | 治疗前 | 187.45 ± 18.99 | 16.96 ± 7.36 | 14.73 ± 7.97 | 58.37 ± 21.97 | 449.35 ± 113.82 | 232.78 ± 69.36 | 29.46 ± 8.01 | 6.11 ± 1.18 | -2.85 ± 0.59 |
| | | 治疗后 | 118.81 ± 27.63* | 12.51 ± 6.20* | 11.06 ± 6.80* | 54.07 ± 24.29* | 196.25 ± 94.66* | 173.20 ± 50.27* | 18.86 ± 4.68* | 5.52 ± 1.19* | -2.48 ± 0.40* |

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与治疗前比较, # $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$; vs. before treatment, # $P < 0.05$

表3 两组患者体征改善时间比较($\bar{x} \pm s, d$)Tab 3 Comparison of sign improvement time between 2 groups($\bar{x} \pm s, d$)

| 组别 | n | 晨僵 | 静息痛 | 关节压痛 | 关节肿胀 |
|-----|----|---------------|--------------|---------------|---------------|
| 治疗组 | 52 | 12.06 ± 1.95* | 7.94 ± 1.29* | 15.28 ± 3.03* | 10.38 ± 1.46* |
| 对照组 | 50 | 24.53 ± 3.85 | 20.28 ± 1.64 | 27.68 ± 3.44 | 20.49 ± 2.50 |

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

3 讨论

RA是一种全球性疾病,在美国,约6%的RA患者年龄超过65岁,其中女性患RA的终生风险为3.6%,男性为1.7%^[9];在我国,其患病率为14.7/10万,女性患病率高于男性。其致残率极高,病程>10年的RA患者有32%~50%的致残率^[10],对患者工作和生活带来极大的影响。

由于RA发病机制尚不明确,故目前治疗RA的药物(如NSAIDs、糖皮质激素、DMARDs、生物制剂、植物类药物)虽多,但复发率高、副作用较大。临床常用DMARDs治疗RA,但晚期RA常常需要两种或两种以上DMARDs联用来更好地控制病情,相应地也增加了不良反应的发生率^[1-2]。长期服用NSAIDs在一定程度上可减轻关节肿痛,但易破坏骨关节;激素类药物亦可以缓解症状,但长期不规律服用可加重骨质疏松从而加重病情,导致后续治疗难以进行;生物制剂疗效明确、起效快,但花费高、疗程长,且易产生抗药性^[3]。

锝^{99m}Tc亚甲基二膦酸盐注射液是放射性同位素^{99m}Tc标记在双膦酸盐(MDP)结构上的一种化合物,主要成分为^{99m}Tc和亚甲基二膦酸盐,其中^{99m}Tc是相对稳定无辐射伤害的同位素;MDP能够抑制破骨细胞功能和骨钙流失,在短时间内快速地吸附于骨组织的羟基磷灰石表面,并能明显抑制破骨细胞活性,起到骨保护作用^[6]。Tc是一种放射性核素,能清除体内自由基,保护体内超氧化物歧化酶活性,防止免疫复合物形成,具有免疫抑制作用^[6]。有研究显示,锝^{99m}Tc亚甲基二膦酸盐能降低RA患者白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,起到抗炎作用,达到治疗RA的目的^[11]。另有文献报道,锝^{99m}Tc亚甲基二膦酸盐注射液在治疗RA、Graves眼病等方面得到了广泛应用^[12]。

本研究结果显示,锝^{99m}Tc亚甲基二膦酸盐注射液联合DMARDs治疗更能快速地缓解晚期RA患者的关节肿胀、压痛、晨僵等体征,降低ESR、CRP、RF、CCP等实

实验室检查指标,且治疗组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组患者腰椎骨密度T值较治疗前明显改善,且治疗组明显优于对照组,从而表明锝^{99m}Tc亚甲基二膦酸盐注射液具有显著的骨保护作用。

综上所述,锝^{99m}Tc亚甲基二膦酸盐注射液联合DMARDs治疗晚期RA疗效较好,能够快速地缓解患者体征,改善实验室检查指标,且安全性较好。但本研究样本量有限,尚需大样本、多中心临床研究证实。

参考文献

- [1] 陈茂蓉,童荣生.来氟米特致45例不良反应的文献分析[J].中国药房,2010,21(32):3043-3045.
- [2] 黄玲.甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎常见不良反应分析[J].中国药物经济学,2013,8(1):83-84.
- [3] 孔宁,吕玲,万伟国.风湿病治疗用生物制剂[J].上海医药,2012,33(13):14-18.
- [4] 万萍,钟丽,邹庆华.云克联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎53例临床分析[J].第三军医大学学报,2012,34(13):1359-1360.
- [5] 严瑾,刘岳凤,张永如.云克联合治疗对类风湿关节炎的临床及实验室指标的影响[J].重庆医科大学学报,2010,35(11):1713-1715.
- [6] 严瑾,荣晓凤.云克联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎的远期疗效观察[J].中国药房,2012,23(16):1485-1487.
- [7] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3):315-324.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2005:210-213.
- [9] John MD, Eric LM. My treatment approach to rheumatoid arthritis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(7):659-673.
- [10] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(3):300-307.
- [11] 胡炳彦,孟作龙,何柏林,等.^{99m}Tc-MDP(云克)治疗骨关节炎的临床研究[J].甘肃医药,2015,34(1):31-33.
- [12] 吴继珍,范义湘,梁智欣,等.球后注射联合云克治疗Graves眼病的疗效观察及护理[J].现代医院,2013,13(1):69-70.

(收稿日期:2016-03-10 修回日期:2016-06-28)

(编辑:黄欢)