

甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性与安全性的系统评价^Δ

兰 瑛*, 胡 蝶, 宋海宁, 黄师婧, 何 琴(成都市第三人民医院西药科, 成都 610031)

中图分类号 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2928-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.17

摘要 目的:系统评价甲氨蝶呤(MTX)治疗类风湿关节炎的有效性与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集MTX治疗类风湿关节炎的随机对照试验,按纳入与排除标准筛选文献并评价偏倚风险,提取相关数据后进行系统评价。结果与结论:有效性分析纳入33篇,合计8 253例患者;安全性分析纳入53篇,合计4 803例患者。分析结果显示,MTX治疗类风湿关节炎疗效不高于来氟米特,优于环孢素A,与柳氮磺吡啶相似;与生物制剂比较,除疗效不及托珠单抗外,与依那西普(每周7.5~20 mg)、戈利木单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗相似。MTX不良反应发生率高,但主要为轻中度症状,最常见为消化系统不良反应。口服MTX较皮下注射和肌内注射更安全。

关键词 甲氨蝶呤;类风湿关节炎;有效性;安全性;系统评价

Effectiveness and Safety of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

LAN Ying, HU Die, SONG Haining, HUANG Shijing, HE Qin (Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, Cochrane Library, PubMed, CJFD, CBM, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about MTX in the treatment of rheumatoid arthritis were collected, Meta-analysis was performed after data extraction and quality evaluation. RESULTS & CONCLUSIONS: 33 effectiveness evaluation were included, involving 8 253 patients, and 53 safety evaluation were included, involving 4 803 patients. Results of analysis show, the efficacy of MTX was not higher than leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis, superior to cyclosporine A, and similar to sulfasalazine. In addition, MTX shows similar efficacy with etanercept (7.5-20 mg per week), golimumab, adalimumab or rituximab, but less effective than trastuzumab. The incidence of adverse reactions of MTX is high, but mainly mild or moderate, and the most common adverse reactions are gastrointestinal symptoms. Oral administration of MTX is more secure than intramuscular injection and subcutaneous injection.

KEYWORDS Methotrexate; Rheumatoid arthritis; Effectiveness; Safety; Systematic review

我国2013年类风湿关节炎(RA)疾病负担和生存质量研究结果发现,RA发病率为14.7/10万,每人经济负担为1 250.45元/年^[1]。欧洲、美国和我国均有较权威的RA治疗指南发表,

均推荐甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)为首选的抗风湿药物。目前,治疗RA的药物种类较多,且陆续有新药上市,但价格昂贵,患者经济负担重。因此,本研究系统评价了MTX治疗RA

可降低继续出血/再出血发生率,且安全性相当。脑出血患者应用甘露醇,应严格把握时间窗,脑出血超早期应避免使用。另外,长时间应用甘露醇会产生各种不良反应,如急性肾功能衰竭、高钾血症和高血压等,如有条件最好在动态监测颅内压的情况下,结合临床症状及体征,综合考虑合理应用甘露醇。由于本研究只探讨了甘露醇应用时机对中等量脑出血患者疗效及相关指标的影响,未观察给药剂量及患者的预后,故此结论有待长期、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陆兆丰,程小兵,张鸿日.微创软通道血肿引流术治疗横窦跨性硬膜外血肿98例[J].湖北医药学院学报,2012,31(3):98.
- [2] 高岩,张兆辉.甘露醇对早期高血压性脑出血继续出血影

- 响的Meta分析[J].疑难病杂志,2011,10(10):735.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点及脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准:1995[J].中华神经内科学杂志,1996,29(6):379.
- [4] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 1997, 28(1):1.
- [5] 王超,廖坤,刘翔,等.高血压脑出血临床手术疗效对比分析[J].医学信息,2013,26(10):89.
- [6] 钟建荣,肖东泉.甘露醇对脑出血血肿的影响[J].现代医药卫生,2009,25(24):3 749.
- [7] 祖玮.甘露醇在脑出血治疗中的相关问题及预防[J].中国实用医药,2010,5(13):178.
- [8] 王薇,周铁柱.脑出血继续出血危险因素分析[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3 047.

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023034)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:028-61318605。

E-mail: lanying0212@126.com

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2016-06-02)

(编辑:陈 宏)

的有效性安全性,旨在为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入以中文或英文发表,研究MTX治疗RA有效性与安全性的随机对照试验(RCT)。研究对象为RA患者,种族、年龄和性别不限。试验组患者给予MTX治疗,治疗剂量为每周7.5~25 mg;对照组患者给予其他药物治疗。疗效评价指标主要采用美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)推荐的核心标准指标[包括改善20%(ACR 20)、改善50%(ACR 50)、改善70%(ACR 70)]以及28个关节疾病活动度评分(DAS 28)和残疾指数健康评估问卷评分(HAQ-DI)。安全性评价指标主要为MTX不同给药方式的不良反应发生率。排除失访率>20%且样本量<50例的研究以及比较联合用药的研究。

1.2 文献检索

计算机检索Medline、EMBASE、Cochrane图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索时限为各数据库建库起至2013年8月。采用主题词与自由词相结合的方式检索,并根据具体数据库调整。中文检索词包括“类风湿关节炎”“类风湿性关节炎”“甲氨蝶呤”“甲氨喋呤”“甲氨喋呤”“氨甲蝶呤”“氨甲喋呤”“随机”;英文检索词包括“Methotrexate”“Amethopterin”“MTX”“Rheumatoid Arthritis”“random*”。同时,追溯纳入文献的参考文献,以降低漏检的可能性。

1.3 文献筛选及数据提取

按纳入与排除标准,通过阅读文章标题、摘要及全文进行文献筛选。按预先制定的数据提取表,提取纳入文献的作者、发表年限、受试者情况、干预措施、疗效结果、不良反应结果、伦理学说明、基金项目等相关数据。

1.4 文献偏倚风险评价

按Cochrane系统评价员手册5.0.2的文献质量评价方法对纳入文献的偏倚风险进行评估,评估内容包括以下6个方面:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否实施盲法;④结果数据的完整性;⑤是否存在选择性报道偏倚;⑥是否存在其他偏倚。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件对数据进行分析。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50%$),采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型分析。此外,若异质性过大($I^2\geq 75%$),则只进行描述性分析,必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)为效应分析统计量,计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用倒漏斗图判断文献是否存在发表偏倚。若某疗效评价指标下纳入文献数少于2篇,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本情况

共检出英文文献5 703篇和中文文献2 233篇,按照纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入57篇(项)研究^[2-58]。有效性分析纳入33篇,合计8 253例患者^[2-34];安全性分析纳入53篇,合计4 803例患者^[2-4, 6-9, 11-16, 18-20, 22-58]。有效性分析纳入的文献中,30篇为口服给予MTX,给药剂量为每周6~25 mg;2篇为肌内注射MTX,1篇比较了口服与皮下注射MTX。各研究疗程最短12周,最长2年。

2.2 文献偏倚风险评价结果

有效性分析纳入的33项研究中,10项研究评价为“是”的项目(研究方法恰当,报道清楚)占8个评价项目比例低于50%,因此这些研究方法学存在高偏倚风险。4项研究部分项目评价为“否”(未做到或研究方法不当),主要是由于盲法实施不当和选择性报道结果。随机序列产生和分配序列隐藏2项指标存在较大偏倚风险,仅10项研究报道了随机序列产生方法,3项研究报道了分配隐藏。另外,共有22项研究报道了盲法,但仅11项研究报道对患者、医护人员及数据分析人员均实施盲法。纳入研究偏倚风险评价结果见图1。

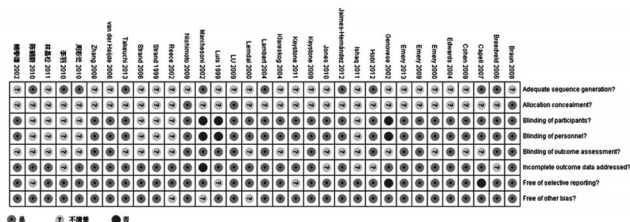


图1 纳入研究偏倚风险评价结果

Fig 1 The Risk of bias evaluation of included studies

2.3 有效性评价结果

2.3.1 MTX对比安慰剂 1项研究比较了口服MTX与安慰剂治疗RA的有效性^[2]。治疗1年后,MTX组患者的ACR 20(46% vs. 26%, $P<0.05$)、ACR 50(23% vs. 8%, $P<0.05$)显著高于对照组,差异均有统计学意义;而两组患者ACR 70比较差异无统计学意义($P=0.11$)。

2.3.2 MTX对比其他缓解病情抗风湿药(DMARDs) 本研究主要评价了MTX对比来氟米特、环孢素A、柳氮磺吡啶治疗RA的疗效,结果见表1。

表1 MTX对比其他DMARDs治疗RA的疗效

Tab 1 Efficacy of MTX versus other DMARDs in the treatment of RA

对照药品	纳入研究数	比较结果			
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	DAS 28 评分 HAQ-DI 评分
来氟米特20 mg/d, 口服	6 ^[2-7]	相似 ^[2-7]	来氟米特更优 ^[4]	来氟米特更优 ^[4]	相似 ^[6]
环孢素A 3~4 mg/(kg·d)	1 ^[8]	MTX更优	MTX更优	相似	MTX更优 相似
柳氮磺吡啶40 mg/(kg·d), 口服	1 ^[9]	相似	相似	相似	

注: *为Meta分析结果

Note: * means result of Meta-analysis

5项研究采用ACR 20进行疗效判断^[2-7],各研究间无统计学异质性($P=0.01, I^2=70%$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,MTX治疗RA疗效(ACR20)与来氟米特比较差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI(0.86, 1.25), $P=0.69$]。由于1项研究^[6]疗程为24周,其余研究均>50周,故排除该研究结果进行敏感性分析,详见图3。敏感性分析结果显示,两组患者ACR 20比较差异仍无统计学意义[RR=1.10, 95% CI(0.92, 1.32), $P=0.28$]。同时,以ACR 20为指标绘制倒漏斗图,详见图4。由图4可知,图形左右基本对称,且多数点位于顶部,说明各研究存在发表偏倚的可能性较小。

2.3.3 MTX对比生物制剂 本研究主要评价了MTX对比依那西普、托珠单抗、戈利木单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗治疗RA的疗效,结果见表2。

2.4 安全性评价结果

MTX不同给药方式治疗RA的不良反应发生率见表3。由表3可知,MTX总不良反应发生率和严重不良反应发生率为肌内注射>皮下注射>口服。

各研究报道的MTX不良反应种类差异较大,最常见的为

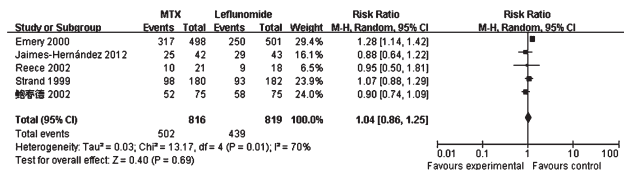


图2 MTX与来氟米特在ACR 20上的Meta分析森林图
Fig 2 Meta-analysis of MTX and leflunomide for RA in ACR 20

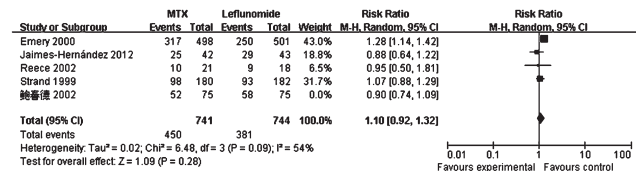


图3 MTX与来氟米特在ACR 20上的Meta分析森林图(敏感性分析)
Fig 3 Meta-analysis of MTX and leflunomide for RA in ACR 20 (sensitivity analysis)

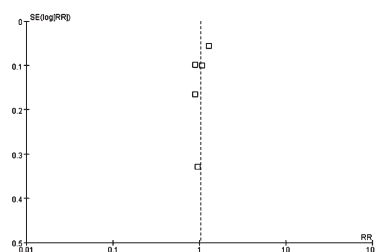


图4 ACR 20的倒漏斗图

图4 Inverted funnel plot of ACR 20

消化系统不良反应,包括胃炎、肝胆系统疾病、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、纳差、消化不良、食欲不振等。MTX口服、肌肉注射、皮下注射的消化系统不良反应发生率分别为39.32%、29.34%、48.45%。

其他发生率较高的不良反应(口服时)为诱发感染(26.06%)、肌肉骨骼异常(17.75%)、低血压(17.50%)、转氨酶升高(16.45%)、过敏(17.00%)、无力(16.53%)、鼻炎(14.75%)、淤斑(10.60%)、头痛(8.61%)、脱发(7.84%)、皮疹(7.31%)、

表2 MTX对比生物制剂治疗RA的疗效

Tab 2 Efficacy of MTX versus biological agents in the treatment of RA

vs. 对照药品	纳入研究数	MTX剂量	疗程	比较结果		
				ACR 20	ACR 50	ACR 70
依那西普每次25 mg,每周2次,皮下注射	4 ^[11-14]	每周6~8 mg ^[11]	1年	依那西普优	依那西普优	依那西普优
		每周7.5~20 mg ^[13]	1年	相似	相似	相似
		每周20 mg以下 ^[14]	2年	相似	依那西普优	相似
依那西普每次10 mg,每周2次,皮下注射	2 ^[11,14]	每周6~8 mg ^[11]	2年	依那西普优	依那西普优	依那西普优
		每周7.5~20 mg ^[14]	2年	相似	相似	相似
托珠单抗每次8 mg/kg,每月1次,静脉滴注	2 ^[15-16]	每周8 mg ^[16]	24周	托珠单抗优	托珠单抗优	托珠单抗优
		每周7.5~20 mg ^[15]	24周	托珠单抗优	托珠单抗优	相似
戈利木单抗每次100 mg,每月1次,皮下注射	3 ^[17-19]	每周10~20 mg ^[17]	52周	相似	相似	相似
		每周10~20 mg ^[18,19]	24周	相似	相似	相似
阿达木单抗每次40 mg,每月2次,皮下注射	1 ^[20]	每周7.5~20 mg ^[20]	2年	相似	阿达木单抗优	相似
利妥昔单抗每次1 g,每月2次,静脉滴注	2 ^[21,22]	每周12.5~20 mg ^[21]	104周	相似	相似	相似
		每周10 mg起 ^[22]	48周	相似	相似	相似

口腔溃疡(7.70%)、咽炎(6.82%)等。

表3 MTX治疗RA不同给药方式的不良反应发生率

Tab 3 The incidence of adverse reactions of MTX in the treatment of RA in different ways of administrations

给药方式	总不良反应				严重不良反应			
	文献数量	总例数	发生例数	发生率,%	文献数量	总例数	发生例数	发生率,%
口服	34	3368	1793	53.24	22	2193	115	5.24
肌肉注射	2	174	125	71.84	1	87	10	11.49
皮下注射	1	194	128	65.98	1	194	11	5.67

3 讨论

MTX治疗RA的有效性评价:(1)与其他DMARDs比较,MTX疗效不高于来氟米特,优于环孢素A,与柳氮磺吡啶相似;(2)与生物制剂比较,MTX疗效与戈利木单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗相似,低剂量(每周6~8 mg)时疗效不及依那西普,常规剂量(每周7.5~20 mg)疗效与依那西普相似,而低剂量或常规剂量疗效均不及托珠单抗。

MTX治疗RA的安全性评价:MTX不良反应发生率高,但主要为轻中度症状。口服MTX总不良反应及严重不良反应发生率均低于肌肉注射、皮下注射给药,因此从安全性及使用便利性上考虑,推荐临床首选口服给药。消化系统不良反应为MTX最常见的不良反应,其他发生率较高的不良反应为诱发感染、肌肉骨骼异常、低血压、转氨酶升高、过敏、无力、鼻炎、淤斑、头痛、脱发、皮疹、口腔溃疡、咽炎等,临床治疗期间

应注意及时对症处理。

本研究虽比较了MTX与多个药物治疗RA的有效性,但各项下纳入文献数量均较少,同时在不同疗效指标上结果亦不一致,故所得结论仍需要进一步证实。安全性评价纳入文献数量多于有效性评价,主要因部分文献疗效指标不符合纳入标准,但报道了不良反应情况,故仅纳入安全性评价中。

在文献风险偏倚评价中,评价结果为高风险的指标主要为盲法的实施和选择性报道结果,且中文文献较多。由于发表的论文对研究方法描述不清,故本文在对其偏倚风险评估时存在不确切的情况。因此,建议国内的RCT发表时应采用标准报告格式。

此外,本研究纳入的3项RCT^[23-25]还比较了MTX与中成药治疗RA的疗效,除1项显示中成药治疗RA的疗效优于MTX外^[23],其余均显示二者疗效相似。多项研究还将MTX与CH-1504(1种叶酸拮抗药)^[26]、锝^[99mTc]亚甲基二膦酸盐注射液^[27]、Pamapimod^[28]、艾拉莫德^[29]、鸡Ⅱ型胶原^[30]、CPH 82^[31]等药物进行比较,但这些药物在我国临床使用较少或未在我国上市。4项RCT^[12,32-34]比较了不同给药剂量、给药频次、给药途径的MTX治疗RA的效果,但由于纳入研究数较少,其结果亦未在本文中进行详细描述。

参考文献

[1] 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.
- [2] Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrientos J, *et al.* Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(10):2160.
- [3] Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, *et al.* Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial[J]. *Reumatol Clin*, 2012, 8(5):243.
- [4] Strand V, Cohen S, Schiff M, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(21):2542.
- [5] Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, *et al.* Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(2):366.
- [6] 鲍春德,陈顺乐,劳志英.来氟米特治疗类风湿关节炎的Ⅱ期临床试验[J].中国新药与临床杂志,2002,21(6):325.
- [7] Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology:Oxford*, 2000, 39(6):655.
- [8] Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, *et al.* Leflunomide or methotrexate? Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic rheumatoid arthritis patients[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(4):375.
- [9] Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, *et al.* Step-down approach using either cyclosporin A or methotrexate as maintenance therapy in early rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 47(1):59.
- [10] Capell HA, Madhok R, Porter DR, *et al.* Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(2):235.
- [11] Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, *et al.* A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(4):623.
- [12] van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, *et al.* Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(4):1063.
- [13] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9410):675.
- [14] Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(6):1443.
- [15] Jones G, Sebba A, Gu J, *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1):88.
- [16] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, *et al.* Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy[J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(1):12.
- [17] Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, *et al.* Golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in MTX-naive patients with active rheumatoid arthritis: 1-year and 2-year clinical, radiological, and physical function findings of a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Care Res. Hoboken*, 2013, 65(11):1732.
- [18] Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, *et al.* Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(8):2272.
- [19] Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, *et al.* Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the go-forward study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6):789.
- [20] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, *et al.* The premier study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(1):26.
- [21] Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, *et al.* Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years[J]. *Rheumatology:Oxford*, 2006, 45(12):1505.
- [22] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(25):2572.
- [23] 林昌松,杨岫岩,戴冽,等.昆仙胶囊治疗类风湿关节炎多

- 中心临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 769.
- [24] 陈朝蔚, 孙剑, 李玉梅, 等. 沈氏羌活地黄汤治疗类风湿关节炎随机对照临床试验[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(1): 35.
- [25] 周彩云, 唐今扬, 房定亚, 等. 四妙消痹汤治疗类风湿关节炎活动期临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(3): 275.
- [26] Keystone EC, Shirinsky VS, Simon LS, *et al.* Efficacy and safety of CH-1504, a metabolically stable antifolate, in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase II multicenter randomized study[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(9): 1 875.
- [27] 李羽, 张岩, 安丽君, 等. 云克治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(2): 193.
- [28] Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 335.
- [29] Lu LJ, Bao CD, 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.
- [30] Zhang LL, Wei W, Xiao F, *et al.* A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of chicken type II collagen in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(7): 905.
- [31] Lerndal T, Svensson B. A clinical study of CPH 82 vs methotrexate in early rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2000, 39(3): 316.
- [32] Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, *et al.* Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 73.
- [33] Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, *et al.* Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 364.
- [34] Hobl EL, Mader RM, Jilma B, *et al.* A randomized, double-blind, parallel, single-site pilot trial to compare two different starting doses of methotrexate in methotrexate-naive adult patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(5): 1 195.
- [35] Dougados M, Combe B, Cantagrel A, *et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(4): 220.
- [36] Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, *et al.* Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study[J]. *Rheumatol Int*, 2000, 19(3): 113.
- [37] Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, *et al.* Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial[J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(10): 1 082.
- [38] Hamilton J, McInnes IB, Thomson EA, *et al.* Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(6): 566.
- [39] Hauselmann HJ, Caravatti M, Seifert B, *et al.* Can collagen type II sustain a methotrexate-induced therapeutic effect in patients with long-standing rheumatoid arthritis? A double-blind, randomized trial[J]. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(10): 1 110.
- [40] Hu Y, Tu S, Liu P. A randomized, controlled, single-blind trial of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *J Tongji Med Univ*, 2001, 21(1): 72.
- [41] Menninger H, Herborn G, Sander O, *et al.* A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis[J]. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(10): 1 060.
- [42] Rau R, Herborn G, Karger T, *et al.* A double-blind comparison of parenteral methotrexate and parenteral gold in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: an interim report on 102 patients after 12 months[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1991, 21(2 Suppl 1): 13.
- [43] Rau R, Herborn G, Menninger H, *et al.* Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients [J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(3): 345.
- [44] Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, *et al.* Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 1994, 14(1): 33.
- [45] van Jaarsveld CH, Jahangier ZN, Jacobs JW, *et al.* Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol*, 2000, 39(12): 1 374.
- [46] Williams HJ, Ward JR, Reading JC, *et al.* Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial[J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(3): 259.
- [47] Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, *et al.* Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(12): 1 799.
- [48] 高世明. 阿克他利治疗类风湿关节炎随机对照研究[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(12): 951.
- [49] 姜林娣, 季建林, 於强, 等. 来氟米特和甲氨喋呤治疗类风湿关节炎生命质量和临床疗效比较[J]. 中国行为医学科学, 2000, 9(2): 126.
- [50] 劳志英, 倪立青, 张之澧, 等. 来氟米特治疗类风湿关节炎双盲试验[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(2): 94.
- [51] 帅宗文, 刘爽, 孙桂华, 等. 来氟米特治疗类风湿关节炎的 II 期临床试验[J]. 安徽医科大学学报, 2002, 37(1): 41.

CYP2C19 基因多态性对兰索拉唑药动学影响的系统评价^Δ

刘 一^{1*}, 贾 琳¹, 黄 婧¹, 徐国防², 周 媛³, 任晓蕾¹, 张春燕¹, 冯婉玉^{1#}(1.北京大学人民医院药剂科, 北京 100044; 2.郑州人民医院, 郑州 450000; 3.玉溪市人民医院药学部, 云南 玉溪 653100)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2933-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.18

摘要 目的:系统评价CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学的影响,为其临床个体化用药提供循证依据。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Web of science、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库,收集有关CYP2C19基因多态性对兰索拉唑药动学影响的回顾性研究,对符合纳入标准的研究进行资料提取和质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项回顾性研究,合计200例健康受试者,基因类型分为纯合子快代谢型(EM)、杂合子快代谢型(HEM)及慢代谢型(PM)。Meta分析结果显示,CYP2C19基因多态性显著影响兰索拉唑的峰浓度(c_{max})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、半衰期($t_{1/2}$)、达峰时间(t_{max})和清除率(CL/F)。 c_{max} 、AUC PM组>HEM组>EM组;CL/F EM组>HEM组>PM组; $t_{1/2}$ PM组>HEM组和EM组,而HEM组与EM组比较差异无统计学意义; t_{max} HEM组和PM组均>EM组,而HEM组与PM组比较差异无统计学意义。结论:CYP2C19基因多态性对兰索拉唑的药动学有显著影响,是引起兰索拉唑药物治疗效应与不良反应个体间差异的重要因素,临床应针对不同基因类型的患者施以个体化的治疗方案。

关键词 兰索拉唑;CYP2C19;药动学;基因多态性;系统评价

Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphism on Lansoprazole Pharmacokinetics: A Systematic Review

LIU Yi¹, JIA Lin¹, HUANG Jing¹, XU Guofang², ZHOU Yuan³, REN Xiaolei¹, ZHANG Chunyan¹, FENG Wanyu¹(1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China; 3. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Yuxi City, Yunnan Yuxi 653100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on lansoprazole pharmacokinetics, and provide evidence-based reference for clinical individualized medication of lansoprazole. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBASE, Web of science, Cochrane Library and CJFD, retrospective studies about the effect of CYP2C19 genetic polymorphism on lansoprazole pharmacokinetics were collected, Meta-analysis was performed by Rev Man 5.2 software after data extract and quality evaluation. RESULTS: Totally 11 retrospective studies were included, involving 200 patients. The gene type included homozygote express metabolizers (EM), heterozygous express metabolizers (HEM) and slow metabolizers (PM). Results of Meta-analysis showed CYP2C19 polymorphism significantly affected c_{max} , AUC, $t_{1/2}$, t_{max} and CL/F. The c_{max} and AUC in group PM were higher than group HEM and group EM; CL/F in group EM was higher than group HEM and group PM; $t_{1/2}$ in group PM was higher than group HEM and group EM, while there was no significant difference in the $t_{1/2}$ between group HEM and group EM; t_{max} in HEM and group PM were higher than group EM, while there was no significant difference in the t_{max} between group PM and group HEM. CONCLUSIONS: CYP2C19 genetic polymorphism shows obvious effect on lansoprazole pharmacokinetics, which is the key factor for causing efficacy of lansoprazole and individual differences among adverse reactions, and clinic should take into account individualized dose regimen of lansoprazole.

KEYWORDS Lansoprazole; CYP2C19; Pharmacokinetics; Genetic polymorphism; Systematic review

[52] 涂胜豪,胡永红.雷公藤治疗类风湿关节炎的疗效和生活质量评价[J].湖南中医学院学报,2006,26(2):25.

[53] 王秀娟,王玉明,张秦,等.清热养阴除湿丸治疗活动期类风湿关节炎40例疗效观察[J].北京中医药,2009,28(7):521.

[54] 徐建华,丁长海,倪立青,等.阿克他利/甲氨蝶呤治疗类

风湿关节炎双盲随机对照研究[J].中国临床药理学杂志,2001,17(1):22.

[55] 徐胜前.阿克他利治疗类风湿关节炎29例[J].中国临床药理学杂志,2007,16(5):287.

[56] 杨艳萍.阿克他利与甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的比较[J].中国新药与临床杂志,2001,20(3):177.

[57] 张传海.来氟米特治疗类风湿关节炎的临床观察[J].中国基层医药,2009,16(3):433.

[58] 张红.沙利度胺治疗类风湿性关节炎23例疗效观察[J].内科,2011,6(1):38.

(收稿日期:2015-09-11 修回日期:2016-05-29)

(编辑:申琳琳)

Δ 基金项目:国家科技重大专项重大新药创制项目(No.2012ZX09303019)

*副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学与临床药学。电话:010-88325020。E-mail:lyi1267@126.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:医院药学。电话:010-88325750。E-mail:renminyaojike@sina.com