

# 锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎的临床观察

贾萍\*, 荣晓凤, 钟玉, 杨涓, 严瑾, 周国庆(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 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4174-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.16

**摘要** 目的:观察锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效和安全性。方法:将76例RA患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组患者给予甲氨蝶呤10 mg,口服,1次/周+来氟米特20 mg,口服,1次/d;观察组患者在对照组治疗的基础上给予锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐,A剂(水剂)和B剂(粉剂)各3支混合,充分振摇,使冻干物溶解,室温静置5 min,制得锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液,将其加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,1次/d,连用10 d,每间隔20 d重复1个周期,共3个周期。两组患者疗程均为12周。观察两组患者临床疗效,治疗前后晨僵时间、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、类风湿关节炎疾病活动性评分(DAS28),治疗后RA活动分期及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前两组患者各指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者各指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后观察组患者缓解期、轻度活动期例数显著高于对照组,中度活动期、重度活动期例数显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者不良反应发生率低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗RA较甲氨蝶呤联合来氟米特疗效更显著,且安全性较好。

**关键词** 锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液;甲氨蝶呤;来氟米特;类风湿关节炎

## Clinical Observation of <sup>99</sup>Tc-MDP Injection Combined with Methotrexate and Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

JIA Ping, RONG Xiao-feng, ZHONG Yu, YANG Juan, YAN Jin, ZHOU Guo-qing (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 technetium [<sup>99</sup>Tc] methylenediphosphonate (<sup>99</sup>Tc-MDP) injection combined with methotrexate (MTX) and leflunomide (LEF) in the treatment of rheumatoid arthritis. METHODS: 76 rheumatoid arthritis (RA) patients were divided randomly into control group and observation group. Control group received MTX 10 mg orally, once a week+leflunomide 20 mg orally, once a day. Observation group was additionally given <sup>99</sup>Tc-MDP injection, which was prepared by 3 bottles of A preparations (liquid) and 3 bottles of B preparations (powder) after shaking out completely, dissolving lyophilized product and setting for 5 min at room temperature, added into 0.9% sodium chloride injection 250 ml intravenously, once a day, for consecutive 10 days, every 20 days, for 3 times. Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the duration of early morning stiffness, CRP, ESR, RF, CCP and DAS28 were observed before and after treatment. The stages of activity and ADR were observed after treatment. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in clinical indicators between 2 groups before treatment ( $P>0.05$ ); those indicators of 2 groups after treatment were significantly lower than before; the observation group was lower than the control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The case number of observation group at remission stage and mild activity stage was significantly higher than in control group after treatment; but that of observation group was lower than that of control group at moderate and severe activity stage; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The incidence of ADR in observation group was significantly lower than in control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: <sup>99</sup>Tc-MDP injection combined with MTX and LEF is better than MTX combined with LEF for rheumatoid arthritis in therapeutic efficacy and safety.

**KEYWORDS** <sup>99</sup>Tc-MDP injection; Methotrexate; Leflunomide; Rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病。RA病理表现为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成,并出现关节软骨和骨破坏,

\* 主治医师,博士。研究方向:风湿性疾病临床与基础。电话:023-89012863。E-mail:jiaping008@163.com

最终导致关节畸形和功能丧失。RA活动期是关节破坏最严重的时期。RA的治疗应以早期治疗及联合用药为原则。甲氨蝶呤、来氟米特和锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液均为抗风湿药物,近年来被广泛应用于RA的治疗。为此,在本研究中笔者观察了锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液联合甲氨蝶呤、来

氟米特治疗类风湿关节炎的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2012年1月—2014年1月我院收治的76例RA患者,其中男性27例,女性49例。纳入标准:(1)符合2009年美国风湿病学学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的RA分类标准和评分系统<sup>[1]</sup>;(2)处于疾病活动期,活动期判断标准<sup>[2]</sup>:①晨僵时间>50 min;②红细胞沉降率(ESR)≥30 mm/h;③C反应蛋白(CRP)高于正常值;④关节肿胀数≥3个;⑤关节压痛数≥5个;⑥关节病变X线分期>Ⅱ期。排除标准:(1)合并其他免疫系统疾病;(2)伴有高血压、糖尿病、心脏病;(3)有肝、肾功能损害及血液系统疾病;(4)有消化道溃疡病史;(5)妊娠期及哺乳期妇女;(6)对本研究所用药物有禁忌证。采用随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组男性13例,女性25例;平均年龄(45.9±11.1)岁;病程1~5年,平均(3.9±1.1)年。对照组男性14例,女性24例;平均年龄(46.3±10.9)岁;病程1~6年,平均(4.0±0.9)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

对照组患者给予甲氨蝶呤(上海信谊药业有限公司)10 mg,口服,1次/周+来氟米特20 mg,口服,1次/d;观察组患者在对照组治疗的基础上给予镓<sup>[99mTc]</sup>亚甲基二膦酸盐(成都云克药业有限责任公司),A剂(水剂)和B剂(粉剂)各3支混合,充分振摇,使冻干粉溶解,室温静置5 min,制得镓<sup>[99mTc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液,将其加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,1次/d,连用10 d,每间隔20 d重复1个周期,共3个周期。治疗期间所有患者均不使用激素或其他抗风湿药。两组患者疗程均为12周。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后晨僵时间、CRP、ESR、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、类风湿关节炎疾病活动性评分(DAS28),治疗后活动分期情况及不良反应发生情况。DAS28由DAS28评分软件得出,其具体计算公式如下:

$$DAS28=[0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{SW28} + 0.7 \times \ln(ESR)] \times 1.08 + 0.16$$

上述公式中:T28为触痛关节数,即检查双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节共28个关节,得出的触痛关节数或被动活动时的触痛关节数;SW28为肿胀关节数,即检查上述28个关节,得出的肿胀关节数。DAS28≤2.6为缓解期;DAS28>2.6~≤3.2为轻度活动期;DAS28>3.2~≤5.1为中度活动期;DAS28>5.1为重度活动期。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[3]</sup>

显效:临床症状和体征显著改善,ESR、CRP基本正常;有效:临床症状和体征有所改善,ESR、CRP有所下降;无效:临床症状和体征无改善,ESR、CRP无下降或升高。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),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	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	38	11	24	3	92.1
对照组	38	8	22	8	78.9

### 2.2 两组患者治疗前后各指标比较

治疗前两组患者各指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者各指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of clinical indicators between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	晨僵时间, min	CRP, mg/L	ESR, mm/h	RF, IU/ml	CCP, $\mu$ /ml	DAS28, 分
观察组	38	治疗前	129.3±34.1	45.1±5.6	87.5±12.6	68.6±13.2	265.5±15.5	5.9±2.1
		治疗后	41.5±10.2**	9.1±4.8**	16.7±6.9**	25.7±11.1**	44.5±10.6**	2.6±1.1**
对照组	38	治疗前	137.4±25.6	39.9±10.4	78.5±10.8	75.6±9.6	204.5±14.6	6.2±2.4
		治疗后	85.8±28.6*	17.2±9.6*	43.9±13.8*	55.6±9.5*	94.5±16.5*	3.5±1.5*

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组比较: \*\* $P<0.05$

vs. before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. control group: \*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗后RA活动分期比较

治疗后观察组患者缓解期、轻度活动期例数显著高于对照组,中度活动期、重度活动期例数显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗后RA活动分期比较(例)

Tab 3 Comparison of the stages of RA activity between 2 groups after treatment(case)

组别	n	缓解期	轻度活动期	中度活动期	重度活动期
观察组	38	11	19	5	3
对照组	38	8	12	10	8

### 2.4 不良反应

观察组患者出现1例四肢皮疹,不良反应发生率为2.6%;对照组患者出现1例肢体皮疹、1例腹泻,不良反应发生率为5.2%,观察组低于对照组,两组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后肝肾功能、血常规检测均未见明显异常。

## 3 讨论

据流行病学调查显示,我国约有400万~500万RA患者,患病率约为0.2%~0.8%<sup>[4]</sup>。目前,RA治疗药物众多,慢作用抗风湿药物是治疗RA的主要药物,对其症状有一定的控制作用,能有效抑制滑膜炎的进展,但起效缓慢,且存在消化道反应及骨髓抑制、肝肾功能损害等不良反应;生物制剂治疗RA,

虽然疗效显著,但也存在过敏反应,且价格昂贵,患者难以承受。因此,寻找有效的、可控制病情进展的、不良反应少的、经济的药物,显得尤为重要。RA 主要侵犯滑膜组织,从而引起关节软骨、周围韧带及骨质的破坏。有研究认为细胞因子、炎症介质及基质金属蛋白酶(MMP)在其整个病理过程中起着重要的作用<sup>[5]</sup>,但其发病机制尚未完全明确,可能与遗传、感染、免疫调节和自身免疫等因素有关。

锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液由微量元素锝<sup>[99Tc]</sup>和亚甲基二膦酸盐(MDP)两种成分组成。当锝<sup>[99Tc]</sup>进入患者机体后,可通过得失电子来清除患者体内的自由基,保证机体内超氧化物歧化酶活力。由于MDP的趋骨性,并在骨质中停留时间较长,使锝<sup>[99Tc]</sup>在机体内的半衰期( $t_{1/2}$ )大大延长,成为长效的自由基清除药,可抑制病理复合物的产生,从而产生免疫抑制作用。MDP对骨生成区和具有炎症的骨关节部位有明显的靶向性,可抑制破骨细胞的活性及骨吸收,修复被破坏的软骨组织,逆转病情<sup>[6]</sup>。研究表明,锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液可抑制炎症细胞因子的产生和免疫复合物的形成,从而发挥抗炎、镇痛的作用<sup>[7]</sup>。炎症的滑膜组织可分泌MMP,导致软骨进行性破坏,而二膦酸盐对MMP具有较强的螯合能力,可降低MMP-3的表达与活性,阻止胶原酶对关节软骨组织的分解破坏作用<sup>[8]</sup>。

甲氨蝶呤是治疗RA的首选慢作用抗风湿药物。该药具有抑制转甲基反应,阻断DNA、RNA、氨基酸和磷脂合成的作用,而该作用可能与其介导细胞凋亡,从而产生抗炎、抗增殖效应,降低多胺的生成,使RF的产生减少有关<sup>[9]</sup>。来氟米特是一种新型免疫调节药,其作用机制为抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成,发挥抗炎作用,其机体内活性由其活性代谢产物产生,其代谢产物可抑制滑膜成纤维细胞的MMP产生,抑制机体一氧化氮的合成,从而达到免疫调节作用<sup>[10]</sup>。来氟米特还可通过抑制机体内的异常免疫反应来防止RA骨关节的破坏,具有较好的抗风湿疗效<sup>[11]</sup>。

DAS28是评估RA患者病情活动的一个综合标准,包括触痛关节数、实验室指标、自身综合评估,可客观评价疾病的活动性<sup>[12]</sup>,是目前临床检测RA疾病活动性及评估药物有效性的综合指标<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。治疗前两组患者各指标比较,差异均无统计学意义;治疗后两组患者各指标均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。治疗后观察组患者缓解期、轻度活动期例数显著高于对照组,中度活动期、重度活动期例数显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义。观察组患者不良反应发生率低于对照组,两组比较差异有统计学意义。

综上所述,锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗RA较甲氨蝶呤联合来氟米特疗效更显著,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液远期疗效及不良反应(如增加肿瘤发病率、增加肺纤维化进程等),还有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 林进,徐丹怡.ACR/EULAR 2009年类风湿性关节炎新分类标准解读[J].浙江医学,2010,32(7):985.
- [2] 刘怡.云克联合来氟米特治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].西部医学,2012,24(6):1128.
- [3] 宫怡,竺红,王海英,等.云克治疗类风湿性关节炎疗效分析[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):7.
- [4] 叶伟胜,张铁良.类风湿性关节炎[J].国际骨科学杂志,2009,30(3):144.
- [5] 栗占国.类风湿关节炎流行病学[M].2版.北京:中国医药科技出版社,2005:300-301.
- [6] 汪红焱,吴强,赵书欣,等.云克注射液治疗类风湿性关节炎疗效观察:附36例报告[J].吉林大学学报:医学版,2009,35(5):856.
- [7] 全国儿科哮喘防治协作组.儿童哮喘防治常规:试行[J].中华儿科杂志,1998,36(12):747.
- [8] 顾光,魏平,陈海英,等.<sup>99</sup>Tc-MDP治疗强直性脊柱炎及对MMP-3的影响[J].河北医药,2005,27(9):679.
- [9] Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Bull NYU Hosp Jt Di*, 2007,65(3):168.
- [10] 咸伟,谭静,孙申,等.云克联合甲氨蝶呤、来氟米特治疗类风湿性关节炎的疗效分析[J].中国实用医药,2012,7(29):154.
- [11] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(9):1580.
- [12] 姚血明,马武开,唐芳,等.类风湿关节炎患者DAS28积分与疾病活动指标的相关性分析[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(1):79.
- [13] van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists[J]. *J Rheumatol*, 1993,20(3):579.

(收稿日期:2014-05-20 修回日期:2014-09-10)