

类风湿关节炎常用药物及其不良反应

王景红^{1*}, 刘菁华¹, 汪文琪², 孙毅坤^{2#} (1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4601-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.30

摘要 目的: 为临床合理应用类风湿关节炎(RA)常用药物提供参考。方法: 检索关于RA常用药物及其不良反应的文献, 进行归纳、总结。结果与结论: 治疗RA的常用药物主要包括化学药、中药及生物制剂, 各类型药物用药安全性不可忽视, 治疗前应仔细询问患者的既往病史, 尽量避免和减少各种危险因素对用药的影响, 慎重用药, 降低用药风险。

关键词 类风湿关节炎; 临床用药; 不良反应

类风湿关节炎(RA)是一种以对称性、多关节炎为主要表现的慢性、全身性自身免疫性疾病, 多个不同关节于同一时间发生炎症反应, 引起软组织肿胀疼痛。RA的靶器官主要是关节滑膜, 可出现滑膜炎及增厚、血管翳形成、软骨及软骨下骨质破坏, 导致关节畸形及强直而致残, 严重影响患者的生活质量。近年来, 随着医学的发展, 越来越多的药物应用于RA的治疗^[1]。在治疗的同时, 应密切观察药物的不良反应。因此, 本文拟就RA的常用药物及不良反应作一综述, 以为临床治疗提供参考。

1 化学药物及不良反应

常见化学药物有非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素(GCS)、改变病情抗风湿药(DEMARDs)等。

1.1 NSAIDs

NSAIDs是治疗RA的基础药物, 包括水杨酸类、传统NSAIDs及选择性环氧酶2(COX-2)抑制剂, 如阿司匹林、布

洛芬、双氯芬酸等, 具有解热、镇痛和抗炎作用^[2]。NSAIDs通过减少花生四烯酸, 抑制COX, 改善RA患者关节肿痛及关节功能, 但并不改变疾病的进展。王笑青等^[3]研究显示, 早期应用NSAIDs可有效缓解病情, 防止关节破坏, 保护关节功能。此类药物的不良反应以消化道损伤最为常见, 此外还有骨髓抑制、肝功能损伤等严重不良反应。

1.2 GCS

GCS是抗炎抗过敏的强效药物, 在RA治疗中选择性使用GCS, 可在短时间内明显改善关节炎症状, 但停药后易出现反跳现象。周义辉等^[4]报道, 长期使用GCS可造成停药困难, 且随着剂量增大及疗程延长, 易引起多种严重不良反应, 如向心性肥胖、满月脸、高血压、糖尿病及骨质疏松等。因此, GCS治疗RA时应采用最小有效剂量(泼尼松 ≤ 10 mg/d)。

1.3 DEMARDs

虽然DEMARDs起效较慢, 但是对缓解关节破坏具有明

macogenomics J, 2008, 8(4):268.

[23] Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid[J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2001, 11(7):597.

[24] Hertz DL, Motsinger-Reif AA, Drobish A, et al. CYP2C8*3 predicts benefit/risk profile in breast cancer patients receiving neoadjuvant paclitaxel[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1):401.

[25] Leskelä S, Jara C, Leandro-Garcia LJ, et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity[J]. *Pharmacogenomics Journal*, 2010, 11(2):121.

[26] Suno M, Ono T, Iida S, et al. Improved high-performance liquid chromatographic detection of paclitaxel in patient's plasma using solid-phase extraction, and semi-micro-bore C18 separation and UV detection[J]. *Journal of Chromatography B*, 2007, 860(1):141.

[27] Cline DJ, Zhang H, Lundell GD, et al. Development and evaluation of a nanoparticle-based immunoassay for determining paclitaxel concentrations on routine clinical analyzers[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013, 35(6):809.

[28] Fernández-Peralbo MA, Priego-Capote F, Luque de Castro MD, et al. LC-MS/MS quantitative analysis of paclitaxel and its major metabolites in serum, plasma and tissue from women with ovarian cancer after intraperitoneal chemotherapy[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014, 91:131.

[29] Zhang W, Dutschman GE, Li X, et al. Quantitation of paclitaxel and its two major metabolites using a liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879(22):2018.

[30] Li P, Albrecht BJ, Yan X, et al. A rapid analytical method for the quantification of paclitaxel in rat plasma and brain tissue by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2013, 27(19):2127.

* 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 010-84739055。E-mail: wangjinghong2002@126.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中药分析与质量控制。电话: 010-84738619。E-mail: sunyik@163.com

(收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-11-17)

显疗效,尽早使用可明显改善RA的远期预后。

1.3.1 甲氨蝶呤(MTX) MTX是常用的治疗RA药物。郑红梅等^[5]研究发现,MTX可降低白细胞,减慢骨骼的损害,疗效好,费用低。主要不良反应有胃肠道反应、肝功能异常及骨髓抑制等。

1.3.2 柳氮磺吡啶(SSZ) SSZ可改善RA的临床症状,作用较温和。林恒钊^[6]报道,使用SSZ治疗RA的部分患者可出现丙氨酸氨基转移酶增高、胃肠道不适等不良反应,偶有血象异常,磺胺类药物过敏者慎用。

1.3.3 来氟米特(LEF) LEF可通过抑制二氢乳酸脱氢酶和酪氨酸激酶的活性,改善RA症状。肖岚等^[7]研究发现,LEF主要不良反应有胃肠道不适、肝损伤以及皮肤和血液毒性。胆道梗阻性疾病患者、肝病、免疫缺陷患者、妊娠期妇女需慎用。

1.3.4 羟氯喹(HCQ) HCQ可改善关节损害,是RA联合用药时最常用药物之一,疗效显著,耐受性好。曾卫东^[8]的研究发现,HCQ具有视网膜毒性,胃肠道不适,头晕等不良反应。

1.3.5 青霉胺(D-pen) D-pen对关节外表现的RA患者具有较好疗效。王英等^[9]研究发现,D-pen不良反应较多,如厌食、恶心、呕吐、口腔炎、皮肤瘙痒、荨麻疹等,偶有蛋白尿、血象异常等,长期大剂量使用可出现肾损害(包括蛋白尿、血尿、肾病综合征)和骨髓抑制等不良反应,需及时停药。

1.3.6 硫唑嘌呤(AZA) 刘硕等^[10]研究发现,AZA不良反应为肝、肾功能损害及骨髓抑制,长期服用可致癌,服药期间应定期检查血常规、肝功能和肾功能。

1.3.7 环孢素(CYC) CYC可抑制CD4⁺T细胞的生长,是治疗RA的有效药物,但因其治疗窗窄,长期应用不良反应较多,如肾毒性及高血压^[11],因而使用较少。目前该药只用于难治性RA的治疗。

2 中药及不良反应

2.1 复方制剂

各代医家在临床经验的基础上总结了许多治疗风湿痹证的有效方药,取得了较好的疗效。例如,桂枝芍药知母汤具有祛风散寒除湿、温阳行痹、柔筋定痛等功效。余圆等^[12]在体外试验发现,桂枝芍药知母汤对RA滑膜细胞的诱导凋亡作用较强。祛湿剂风湿骨痛胶囊中含有制川乌与制草乌,强力天麻杜仲胶囊中含有制草乌、制附子,寒湿痹颗粒中含有金钱白花蛇、蕲蛇、全蝎、蜈蚣等,治风剂同仁大活络丸中含有蕲蛇、全蝎、草乌、附子等。蜈蚣可引起呼吸急促、衰竭、抽搐、惊厥,严重者可致死亡,故不宜大剂量使用;全蝎中蝎毒素可作用于中枢与痛觉有关的神经细胞,有较强的镇痛作用^[13]。全蝎用量过大也可引起头痛,血压升高、心慌,严重者致血压突然下降、呼吸困难、昏迷、死亡。血虚生风者及妊娠期妇女应禁服。虽然此类药物可迅速缓解症状,但均含有毒性中药材,毒性较大^[14]。因此,该类药物使用中应当谨慎,注意炮制,严格掌握剂量,以免发生中毒。

2.2 中药单味药

2.2.1 雷公藤 赵太平等^[15]研究发现,雷公藤多苷有类NSAIDs作用,除具有抗炎、镇痛、免疫抑制作用外,还可增强肾上腺皮质功能,改善微循环,是治疗RA的理想药物。其不良反应主要体现在肾毒性:少尿、水肿、血尿、蛋白尿,严重者致肾功能不全甚至急性肾功能衰竭等;生殖系统毒性:精子活力下降或少精、无精,女性月经紊乱、闭经、性欲减退等;消化系统毒性:可使胃肠黏膜溃疡、出血及轻度坏死等;造血系统损害:重度贫血、发热、皮肤瘀斑等;神经系统毒性:使神经细胞变性而

引起中枢神经系统损伤,导致头晕、乏力、失眠、嗜睡、听力减退、复视、周围神经炎等;皮肤黏膜毒性:皮肤溃疡、糜烂、荨麻疹、结节性红斑以及皮肤变应性血管炎等^[16]。雷公藤及其制剂长期或大剂量使用可引起中毒,严重者致死亡。

2.2.2 马钱子 马钱子为马钱科植物马钱或云南马钱的成熟种子,味苦、湿,有大毒,归肝脾经,具有通络止痛、散结消肿之功效,用于治疗风湿顽痹、麻木瘫痪等。马钱子的中毒量为1.5~3 g,中毒致死量为4.0~12 g以上。景秀荣等^[17]报道,中毒早期患者可出现头晕头痛、嚼肌及颈部肌抽动感、精神轻度失常等症状,严重时可见全身肌肉强直性痉挛,角弓反张、牙关紧闭、面肌痉挛、呼吸痉挛、紫绀、瞳孔散大、脉搏加快。有研究表明,土的宁是马钱子的有效成分^[18],也是毒性成分。炮制可减轻土的宁的毒性。

2.2.3 乌头 乌头有川乌、草乌之分,有抗炎、镇痛、强心、麻醉、抗癌等作用,具有祛风除湿、散寒止痛之功效^[19]。其毒性成分主要为双酯型生物碱,包括乌头碱、中乌头碱、次乌头碱。双酯型乌头碱中毒时可出现口舌及全身发麻、恶心呕吐、胸闷、痉挛、血压下降、体温不升、心率紊乱、神志不清、昏迷。长期服用乌头可引起蓄积中毒,若需长期服药,可间断服用,此外也可尽量采用少量多次的方法,有利于毒素在体内的排泄。乌头碱、中乌头碱、次乌头碱加热水解后毒性可显著降低^[20],因此该药需严格炮制控制。

2.2.4 附子 附子性辛、甘,大热,有毒,归十二经。附子有强心、抗休克、改善血液循环、抗缓慢性心律失常、抗炎等作用。附子中的有毒成分为乌头碱。乌头碱中毒时,口腔灼热发麻、心率变慢、传导阻滞、室性期外收缩、室性心动过速、心室纤维性颤动^[21-22]。与甘草或干姜同煮,可降低附子的毒性。

此外,用于治疗RA的中药单味药还有青风藤、昆明山海棠、细辛、雪上一枝蒿、祖师麻、八角枫等^[23]。

2.3 中药提取物

随着中药提取工艺的发展,中药提取物入药越来越常见。提取物一方面可以单独使用,一方面也可以作为处方的一部分在复方中使用。提取物浓缩了药物的有效成分^[24],服用剂量较少,疗效显著。例如,白芍总苷为中药白芍提取物,为慢作用抗风湿药,广泛应用于RA的治疗^[25]。其主要不良反应为皮疹、腹泻。

2.4 含毒性中药材的常见中成药

临床用于治疗RA的中成药多含有毒性药材,如川乌、草乌、附子、马钱子、细辛、蕲蛇、全蝎等。不良反应有口干、恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、心悸、血压异常等,详见表1。

3 生物制剂及不良反应

随着分子生物学和免疫学研究的深入,一些炎症介质和免疫炎症细胞在RA治疗中具有重要作用。例如,肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白介素(IL)-1受体等。目前,生物制剂主要有TNF拮抗剂、IL-1受体拮抗剂、IL-6抑制剂、B细胞清除剂、T细胞靶向剂等^[26]。不良反应主要有头痛、皮疹和皮肤瘙痒及肝功能异常等。

4 临床合理用药建议

4.1 制定合理化治疗方案,规范用药

RA患者需长期服药,在治疗中应针对患者的病情和病程,制定合理化治疗方案,规范用药,密切观察不良反应。例如,关节肿痛缓解后,应减少NSAIDs剂量或改用外用制剂;当全身症状加重或NSAIDs使用效果不佳时,改为GCS治疗,待症状好转后应尽快减少剂量并逐渐停药。

表1 含毒性中药材的常见中成药

品种	所含毒性中药材
疏风活络片	马钱子,马钱子粉
大活络胶囊	蕲蛇、全蝎、制草乌、制天南星、两头尖、绵马贯众、细辛、何首乌
同仁大活络丸	蕲蛇、全蝎、草乌、附子、制天南星、两头尖、绵马贯众、细辛、何首乌(黑豆酒制)
风湿骨痛胶囊	制川乌、制草乌
风湿祛痛胶囊	金钱白花蛇、蕲蛇、土鳖虫、全蝎、蜈蚣
附桂骨痛胶囊	制附子、制川乌
寒湿痹颗粒	制附子、制川乌、细辛
复方雪莲胶囊	制川乌、制草乌、香加皮
雷公藤多苷片	雷公藤
强力天麻杜仲胶囊	制草乌、制附子
虎力散胶囊	制草乌
通滞苏润江胶囊	秋水仙
尪痹片	附子
痹祺胶囊	马钱子/马钱子粉
云南白药膏	制草乌
伤湿止痛膏	生草乌、生川乌、生马钱子、香加皮
消肿止痛酊	两面针、细辛
狗皮膏	生川乌、洋金花、蟾酥、白屈菜
活血止痛膏	生天南星、生半夏、香加皮、细辛
骨痛贴膏	丁公藤
寒痛乐熨剂	生川乌、生草乌、吴茱萸
麝香壮骨膏	生川乌、生草乌
复方南星止痛膏	生川乌、生天南星、细辛

4.2 联合用药,发挥药物配伍作用

联合治疗是 RA 治疗的一个亮点,利用药物的不同药理作用或作用部位以增加疗效,发挥药物的协同作用,以减少剂量和降低不良反应的发生。临床常将 DEMARDs 与 NSADIs 联合,可显著降低不良反应的发生率。有研究表明,不良反应的发生主要与不合理地使用 NSADIs 有关^[27]。

4.3 预防给药,减少不良反应

临床可针对不良反应症状,预防给药。例如,MTX 可引起消化不良和胃肠道毒性,主要表现为恶心、呕吐、腹泻等,严重时会出现胃和十二指肠溃疡、穿孔及出血等。MTX 为叶酸阻断剂,服用叶酸可显著降低胃肠道、肝功能损伤等不良反应的发生。服用 NSAIDs 的患者给予米索前列醇,亦可明显减少胃肠道不良反应的发生。

4.4 加强临床检测,降低用药风险

长期应用 NSAIDs 患者应定期检查血常规及大便潜血,治疗前后检测肾功能,一旦出现异常应立即停药,并积极治疗并发症。治疗前应仔细询问患者的既往病史,尽量避免和减少各种危险因素对用药的影响。对既往有溃疡病、高血压、肾功能不全、肾功能损伤的患者,要慎重用药,降低用药风险。

参考文献

[1] 许蕾,解思涛,谭磊,等.中西医结合治疗类风湿关节炎的研究进展[J].中国老年学杂志,2014,34(3):1 436.

[2] 周华.右布洛芬片与布洛芬片治疗类风湿关节炎疗效对比[J].海峡药学,2013,25(4):126.

[3] 王笑青,张永红,侯宏理,等.顽痹清丸联合非甾体抗炎药及改善病情的抗风湿药治疗湿热痹阻型类风湿关节炎[J].中医正骨,2013,25(3):41.

[4] 周义辉,向阳.糖皮质激素治疗活动性类风湿关节炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(9):57.

[5] 郑红梅,肖玉兰.白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎的临床观察[J].中国中医基础医学杂志,2013,19

(12):1 496.

[6] 林恒钊.柳氮磺吡啶联合甲氨蝶呤及小剂量泼尼松治疗类风湿关节炎 42 例疗效观察[J].河北医学,2012,18(7):932.

[7] 肖岚,张杰,李江涛.来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 40 例临床观察[J].实用医院临床杂志,2013,10(5):197.

[8] 曾卫东.羟氯喹和甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2013,7(23):110.

[9] 王英.青霉胺和低剂量糖皮质激素联合依那西普治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J].中国药房,2012,23(20):1 867.

[10] 刘硕,秦颖,王乃翔.硫唑嘌呤的药物不良反应及合理用药概述[J].药物流行病学杂志,2013,22(7):390.

[11] 吴长学.英夫利西单抗联合环孢素治疗快速进展型类风湿关节炎的疗效与安全性[J].临床合理用药杂志,2010,3(12):58.

[12] 余阔,卿茂盛,肖伟.桂枝芍药知母汤对类风湿性关节炎滑膜细胞凋亡的基因调控的实验研究[J].当代医学,2010,16(2):18.

[13] 牛晓莹.类风湿关节炎中医药治疗研究进展[J].内蒙古中医药,2012,31(2):109.

[14] 徐友霞,黄传兵.中医药治疗类风湿关节炎的临床研究进展[J].世界中西医结合杂志,2013,8(11):1 182.

[15] 赵太平,邱佰房,徐玉东,等.雷公藤治疗大鼠类风湿性关节炎的效果及其免疫机制[J].广东医学,2011,32(20):2 642.

[16] 周义辉,向阳,代玉芳,等.浅谈雷公藤在治疗类风湿关节炎中的运用[J].中国医药指南,2013,11(29):324.

[17] 景秀荣,李谦.马钱子的作用及其不良反应[J].山西医药杂志,2011,40(1):72.

[18] 王振,周子朋,郑福增.马钱子制剂治疗类风湿关节炎的研究进展[J].风湿病与关节炎,2012,1(2):62.

[19] 胡海璋.乌头汤加味治疗风湿痹症的临床分析[J].中医临床研究,2011,3(2):20.

[20] 刘智,张大方,曲晓波,等.炮制对乌头生物碱的影响及毒性作用研究[J].时珍国医国药,2012,23(5):1 113.

[21] 卢立军.附子八物汤加味治疗寒湿阻络型类风湿性关节炎[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):290.

[22] 刘建磊,李宝丽.制附子对类风湿关节炎抗炎作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):184.

[23] 黄秋明.治疗类风湿关节炎的常用中药[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(4):110.

[24] 柴克霞,陈怀霞,华青措.藏药秦艽醇提物对类风湿关节炎患者外周血单个核细胞体外培养条件下细胞增殖影响的研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(10):2 091.

[25] 万琦兵,杨惠琴.白芍总苷治疗类风湿关节炎 31 例[J].安徽中医学院学报,2012,31(6):25.

[26] 菅向东,宁琼.关注风湿性疾病治疗中生物制剂的不良反应[J].新医学,2009,40(5):281.

[27] 张宏.联合用药治疗类风湿关节炎的临床分析[J].求医问药,2012,10(6):78.

(收稿日期:2014-08-27 修回日期:2014-11-11)