

锝-亚甲基二膦酸盐联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的效果分析

余素君, 纳世丽, 康 丽

攀枝花市中心医院 风湿科, 四川 攀枝花 617000

摘要: **目的** 探讨锝-亚甲基二膦酸盐联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎(RA)的效果。**方法** 采用回顾性、便利抽样研究方法, 2016年1月—2018年3月选择在攀枝花市中心医院诊治的RA患者128例作为研究对象, 根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各64例, 对照组给予甲氨蝶呤治疗, 观察组给予锝-亚甲基二膦酸盐联合甲氨蝶呤治疗, 两组都治疗观察3个月, 比较两组的临床疗效, 记录两组在治疗期间出现的消化道症状、口腔溃疡、失眠、肝肾功能异常等不良反应情况, 记录两组治疗后的关节肿胀数、关节压痛数, 比较两组治疗前后的白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 所有患者都顺利完成治疗, 观察组与对照组的总有效率分别为100.0%和89.1%, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗期间的消化道症状、口腔溃疡、失眠、肝肾功能异常等不良反应发生率分别为14.1%和12.5%, 两组对比差异无统计学意义。观察组治疗后的关节肿胀数、关节压痛数显著少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组血清IL-6、TNF- α 水平显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组也低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 锝-亚甲基二膦酸盐联合甲氨蝶呤治疗RA能抑制炎症因子的释放, 能改善患者的关节功能障碍, 提高治疗疗效, 且不会增加不良反应的发生, 有很好的应用价值。

关键词: 锝-亚甲基二膦酸盐; 甲氨蝶呤; 类风湿关节炎; 炎症因子

中图分类号: R **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)06-1210-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.031

Effect of technetium methylenediphosphonate combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis

YU Sujun, NA Shili, KANG Li

Rheumatology Department, Panzhihua Center Hospital, Panzhihua 617000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of technetium methylenediphosphonate combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** From January 2016 to March 2018, used a retrospective and convenient sampling method, 128 patients with RA were selected and were divided into the study group and the control group of 64 cases in each groups accorded to the different treatment methods. The control group were treated with methotrexate, and the observation group were given technetium methylenediphosphonate combined with methotrexate treatment. The two groups were treated for 4 weeks, and the prognosis were recorded. **Results** All patients completed the treatment successfully, the total effective rates of the study group and the control group were 100.0% and 89.1% respectively, and the study group were higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of alimentary tract symptoms, oral ulcers, insomnia and abnormal liver and kidney function in the study group and the control group were 14.1% and 12.5% respectively during the treatment, and there were no significant difference compared between the two groups. The number of joint swelling and joint tenderness after treatment in the study group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum IL-6 and TNF- α levels of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the study group were also lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The technetium methylenediphosphonate combined with methotrexate in treatment of RA can inhibit the release of inflammatory factors, improve the patients' joint dysfunction, improve the therapeutic effect, and will not increase the occurrence of adverse reactions.

Key words: Technetium methylenediphosphonate; methotrexate; rheumatoid arthritis; inflammatory factors

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床上常见的全身性自身免疫性疾病, 该病的病理特征

收稿日期: 2019-01-14

第一作者: 余素君(1979—), 女, 四川遂宁人, 汉族, 硕士, 副主任医师, 研究方向为风湿科疾病的诊治。E-mail: yusujun10688@163.com

主要为滑膜衬里细胞增生、间质大量炎性细胞浸润,以及微血管的新生、血管翳的形成及软骨和骨组织的破坏等,最终导致关节畸形和功能丧失^[1-2]。流行病学调查显示,早期RA患者即可出现不可逆的骨质破坏,近1/2的RA患者可在10年内丧失劳动能力,这不仅危害患者的健康和生命,也为其家庭带来沉重的经济负担^[3-4]。当前治疗RA的药物与方法都比较多,但目前尚无特效疗法^[5]。非甾体抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)可缓解RA患者的临床症状,也可减少不良反应的发生,但是此类药物起效较慢,停药后容易复发^[6-7]。甲氨蝶呤为抗叶酸类药物,可以阻断体内用来新生细胞的叶酸激活,从而缓解RA患者的临床症状,但是长期使用的疗效一直不太高^[8]。镓-亚甲基二膦酸盐(商品名:云克)是我国具有自主知识产权的药物,由微量元素镓和亚甲基二膦酸盐组成,能显著缓解关节疼痛,减轻关节肿胀和晨僵^[9]。现代研究表明T细胞、细胞因子等介导的免疫反应在RA发病中起到关键作用^[10]。细胞因子是由机体多种细

胞分泌的小分子蛋白,C-反应蛋白(CRP)、白介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)都为促炎因子,可激活细胞内皮因子^[11]。本文具体探讨了镓-亚甲基二膦酸盐联合甲氨蝶呤治疗RA的效果与机制,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性、便利抽样研究方法,2016年1月—2018年3月选择在攀枝花市中心医院诊治的RA患者128例作为研究对象,研究得到了本院伦理委员会的批准。纳入标准:符合RA的诊断标准;年龄20~80岁;临床资料完整;长期居住在攀西地区,可接受随访;意识清楚,能配合检查及治疗。排除标准:妊娠妇女、哺乳者;严重肝、肾功能不全者,肺功能及骨髓造血功能异常者;精神疾病患者;对本研究药物过敏者;无法判断疗效或资料不全等影响疗效患者。根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各64例,两组患者的性别、年龄、晨僵时间、病程、关节肿胀数、关节压痛数、体质量指数等无显著差异。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	关节肿胀数/个	病程/年	关节压痛数/个	体质量指数/(kg·m ⁻²)
对照	64	33/31	53.81±5.14	5.11±1.98	5.87±1.82	10.78±1.58	24.00±4.55
观察	64	34/30	54.11±4.92	5.34±1.19	5.99±1.20	10.66±2.14	23.99±4.14

1.2 治疗方法

对照组给予甲氨蝶呤治疗,口服甲氨蝶呤片(通化茂祥制药有限公司,国药准字H19983205,规格10 mg/片,生产批号:150701、160515、170801)10 mg/次,1次/周,逐渐递增,直到15 mg/次。

观察组在对照组治疗的基础上给予镓-亚甲基二膦酸盐治疗(成都云克药业有限责任公司,国药准字H20000218,规格:A剂每瓶5 mL,内含镓^[99mTc]0.05 μ g,B剂每瓶内含亚甲基二膦酸5 mg、氯化亚锡0.5 mg,生产批号:a161114、b1511179),将A剂中的5 mL液体注入装有粉剂的B剂中,摇匀静置5 min后,静脉滴注,3次/d,治疗过程分3阶段,第1次治疗10 d,患者初步好转后回家休息1个月后进行第2次治疗,第2次治疗也按照上述用药10 d,患者回家休息1个月,进行第3次治疗,用药同前两次。两组都治疗观察3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 治愈:关节功能活动正常,临床

症状全部消失;显效:临床症状或主要症状消失,关节功能活动明显进步;进步:临床主要症状消失,关节功能基本恢复或明显进步;无效:临床症状与关节功能活动无达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(治愈+显效+进步)/组内例数

1.3.2 不良反应 记录两组在治疗期间出现的消化道症状、口腔溃疡、失眠、肝肾功能异常等不良反应情况。

1.3.3 症状 记录两组治疗后的关节肿胀数、关节压痛数。

1.3.4 IL-6及TNF- α 检测 由检测科完成并提供检测结果报告,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测IL-6及TNF- α 浓度,严格按照操作说明书进行操作。

1.4 统计方法

选择SPSS22.00软件对计量数据、计数数据进行分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 、百分比、率表示,对比均采用配对t检验、 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗总有效率对比

所有患者都顺利完成治疗,观察组与对照组的治疗总有效率分别为100.0%和89.1%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗总有效率对比

Table 2 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	24	20	13	7	89.1
观察	64	50	10	4	0	100.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 不良反应情况对比

观察组与对照组治疗期间的消化道症状、口腔溃疡、失眠、肾功能异常等不良反应发生率分别为14.1%和12.5%,两组对比差异无统计学意义。见表3。

2.3 关节肿胀数、关节压痛数对比

观察组治疗后的关节肿胀数、关节压痛数显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表4。

2.4 IL-6、TNF- α 变化对比

治疗后两组血清IL-6、TNF- α 水平显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组也低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表3 两组治疗期间不良反应发生情况对比

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups during treatment

组别	n/例	肾功能异常/例	失眠/例	口腔溃疡/例	消化道症状/例	总发生率/%
对照	64	3	0	3	2	12.5
观察	64	4	1	2	2	14.1

表4 两组治疗后关节肿胀数、关节压痛数对比

Table 4 Comparison on joint swelling and joint tenderness between two groups after treatment

组别	n/例	关节肿胀数	关节压痛数
对照	64	1.48 $\pm$ 0.78	4.89 $\pm$ 1.08
观察	64	0.88 $\pm$ 0.65*	2.40 $\pm$ 0.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表5 两组治疗前后IL-6、TNF- α 变化对比

Table 5 Changes of IL-6 and TNF- α before and after treatment between two groups

组别	n/例	IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	51.87 $\pm$ 13.33	23.76 $\pm$ 8.10*	40.01 $\pm$ 9.14	19.38 $\pm$ 8.11*
观察	64	51.94 $\pm$ 12.89	11.87 $\pm$ 7.24*#	40.10 $\pm$ 8.19	10.77 $\pm$ 8.14*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

RA是一种以关节滑膜炎为特征的慢性系统性自身免疫性疾病,常侵犯许多其他器官,可导致病程迁延、关节痛和肿胀反复发作,严重影响患者的身心健康^[12]。甲氨蝶呤是治疗RA的首选药物,其主要作用机制是通过抑制二氢叶酸还原酶,阻碍四氢叶酸活化,从而抑制细胞DNA合成^[13]。其也可以诱导T细胞凋亡,细胞炎症因子减少,阻碍机体骨吸收^[14]。但是该药容易让患者出现药物依赖性,使得长期治疗效果不佳^[15]。

锆-亚甲基二膦酸盐最先是作为一种显像剂而应用,其中微量元素锆在低价态时的价态变化,可

清除人体的自由基,防止自由基对组织的破坏,抑制病理复合物的产生,起到抗炎作用^[16];甲基二膦酸盐可通过螯合金属离子降低胶原酶对软骨组织的破坏作用,抑制单核巨噬细胞的趋化,修复骨质破坏逆转病情^[17]。本研究显示所有患者都顺利完成治疗,观察组与对照组的治疗总有效率分别为100.0%和89.1%,观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。有研究表明锆-亚甲基二膦酸盐能抑制基质金属蛋白酶,使软骨基质降解,抑制胶原酶的分解破坏能力^[18]。

锆-亚甲基二膦酸盐作为一种含有膦酸盐的制剂,可被导入受损骨组织中,且停留时间比较长。

但是也有研究表明锍-亚甲基二膦酸盐具有抑制过激免疫反应,可改善骨代谢、抑制骨破坏进程的作用^[19]。该药的常见的不良反应包为口腔溃疡、失眠、肝肾功能异常等。本研究显示观察组与对照组治疗期间的消化道症状、口腔溃疡、失眠、肝肾功能异常等不良反应发生率分别为14.1%和12.5%,两组对比差异无统计学意义,表明锍-亚甲基二膦酸盐具有很好的安全性。有研究表明锍-亚甲基二膦酸盐无放射性药物引起的骨髓抑制、血小板下降、白细胞下降等血液毒性反应^[20]。

RA的常见病理特征为关节肿胀,按压关节有强烈痛感,且长时间的僵硬可破坏患者关节,导致畸形或残疾。西药治疗RA只能缓解关节症状,不能延缓病情。锍-亚甲基二膦酸盐能调节人体自身免疫功能,增强人体抗类风湿性疾病的能力^[21]。其中锍可保护人体内超氧化物歧化酶的活力,亚甲基二膦酸可对前列腺素生成起到抑制,具有良好的镇痛、抗炎作用^[22]。本研究显示观察组治疗后的关节肿胀数、关节压痛数显著少于对照组($P<0.05$)。相关研究也表明锍-亚甲基二膦酸盐治疗RA,能缓解关节疼痛,减轻关节肿胀和晨僵,还可修复骨质和改善关节间隙^[23]。

在RA的发病过程中,外周血单核细胞能分泌IL-6和TNF- α ,从而激活细胞内皮因子,增强黏附分子的表达,增加降解,导致骨和软骨的破坏。IL-6主要是由成熟的T淋巴细胞产生,IL-2产生减少可使机体导致免疫调节功能紊乱^[24]。TNF- α 主要功能是产生局部炎症,也可影响免疫细胞反应,从而导致滑膜炎和增生,软骨破坏^[25]。本研究显示治疗后两组血清IL-6、TNF- α 水平显著低于治疗前($P<0.05$),观察组也显著低于对照组($P<0.05$)。当前也有研究表明锍-亚甲基二膦酸盐能抑制IL-1的产生,抑制嗜碱性粒细胞及肥大细胞脱颗粒,降低外周血中性粒细胞水平,从而发挥抗炎作用^[26]。

总之,锍-亚甲基二膦酸盐联合甲氨蝶呤治疗RA能抑制炎症因子的释放,能改善患者的关节功能障碍,提高治疗疗效,且不会增加不良反应的发生,有很好的应用价值。

参考文献

- [1] Suppan V K L, Wei C Y, Siong T C, et al. Randomized controlled trial comparing efficacy of conventional and new single larger dose of intra-articular viscosupplementation in management of knee osteoarthritis [J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2017, 25 (3): 2309.
- [2] Bhandari M, Bannuru R R, Babins E M, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017, 9(9): 231-246.
- [3] 陈智勇, 郑松源, 朱俊卿, 等. 锍[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐治疗类风湿关节炎的临床分析 [J]. 广东医学, 2017, 38 (10): 1589-1592.
- [4] Stott A. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle [J]. Orthop Nurs, 2017, 36(5): 361-362.
- [5] Devez A L A, Kraus V B, Collins J E, et al. Is synovitis detected on non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging associated with serum biomarkers and clinical signs of effusion? Data from the Osteoarthritis Initiative [J]. Scand J Rheumatol, 2017, 9(20): 1-8.
- [6] 刘云, 李璐, 张斌青, 等. 锍亚甲基二膦酸盐注射液治疗距骨骨软骨损伤的临床研究 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2017, 15(3): 291-293.
- [7] Eitner A, Pester J, Vogel F, et al. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus [J]. Pain, 2017, 158(9): 1743-1753.
- [8] Nguyen C, Boutron I, Baron G, et al. Evolution of pain at 3 months by oral resveratrol in knee osteoarthritis (ARTHROL): protocol for a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. BMJ Open, 2017, 7(9): e017652.
- [9] 李应宏, 张宇杰, 刘生永, 等. 硫酸吗啡缓释片联合锍[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐治疗骨转移癌痛疗效观察 [J]. 内科, 2017, 12(4): 465-467, 473.
- [10] Song X, Wang Y, Zhang J, et al. Synthesis and evaluation of a novel (^{99m}Tc) nitrido radiopharmaceutical with alendronate dithiocarbamate as a potential bone-imaging agent [J]. Chem Biol Drug Des, 2018, 91(2): 545-551.
- [11] Chen J, Lan Y, He Y, et al. ⁹⁹Tc-MDP-induced human osteoblast proliferation, differentiation and expression of osteoprotegerin [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1801-1809.
- [12] 何宏军, 寇静鑫, 王玲, 等. 联合云克治疗类风湿关节炎的中远期疗效观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5 (11): 15-18.
- [13] Park I, Kang S. Distal appendicular skeletal involvement of diffuse large B-cell lymphoma on technetium-^{99m} methylenediphosphonate bone scintigraphy and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography: a case report [J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 89.
- [14] López B D F, Corral S C M. Comparison of planar bone scintigraphy and single photon emission computed

- tomography for diagnosis of active condylar hyperplasia [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(1): 70-74.
- [15] 温慧芬, 武丽娟. 云克治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(14): 142-143.
- [16] 王晓寒. 锝[^{99m}Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合依那西普治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1052-1056.
- [17] Qiu L, Lin J, Nan B, et al. Pharmacokinetic and imaging evaluation of (^{99m}Tc)-HBIDP as a potential bone imaging agent [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(3): 815-818.
- [18] Zhang L, Chen L, Xie Q, et al. A comparative study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and (99m)Tc-MDP whole-body bone scanning for imaging osteolytic bone metastases [J]. BMC Med Imaging, 2015, 1(15): 7.
- [19] 遇晓, 刘建伟, 丁峰, 等. 云克对类风湿关节炎患者骨代谢的影响 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15): 2465-2467.
- [20] Sahin E, Zincirkeser S, Akcan A B, et al. Is (99m)Tc-MDP whole body bone scintigraphy adjuvant to (18)F-FDG-PET for the detection of skeletal metastases? [J]. J Buon, 2014, 19(1): 291-296.
- [21] 顾志琴, 王美美. ⁹⁹Tc-MDP抑制胶原诱导性关节炎大鼠 DKK1 表达的研究 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2015, (4): 514-521.
- [22] Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, et al. (¹⁸F)-FDG PET/CT for diagnosis of osteosclerotic and osteolytic vertebral metastatic lesions: comparison with bone scintigraphy [J]. Asian Spine J, 2013, 7(2): 96-103.
- [23] Wu D, Wan M. Methylene diphosphonate-conjugated adriamycin liposomes: preparation, characteristics, and targeted therapy for osteosarcomas *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Microdevices, 2012, 14(3): 497-510.
- [24] 田珈瑜, 荣晓凤. 锝[^{99m}Tc]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 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 240-242.
- [25] 周东明, 刘德国, 侯振海. ⁹⁹锝亚甲基二膦酸盐注射液治疗老年骨质疏松性骨折和骨关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1882-1885.
- [26] Koç Z P, Karayalcin B. Complicated appearance of an abdominal mass in the I-131 MIBG and Tc-99m bone scintigraphy of a patient with neuroblastoma [J]. BMJ Case Rep, 2012, 9(7): 2012.