

• 综 述 •

糖皮质激素治疗类风湿关节炎的管理策略

何 静, 徐 蕾*

南京市中医院 风湿免疫科, 江苏 南京 210000

摘 要: 在早期类风湿关节炎中, 低、中剂量的激素可以预防关节损伤, 低剂量的糖皮质激素可以作为类风湿关节炎的维持治疗, 中、高剂量的则可作为最初的桥方案, 极高剂量或冲击疗法可用于治疗急性危及生命或累及器官的并发症。同时, 激素的副作用和药物相互作用也应引起重视。

关键词: 类风湿关节炎; 糖皮质激素; 管理策略; 副作用; 药物相互作用

中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)09-1509-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.044

Management strategy of glucocorticoid in treatment of rheumatoid arthritis

HE Jing, XU Lei

Department of Rheumatology, Nanjing Traditional Medical Hospital, Nanjing 210000, China

Abstract: In early rheumatoid arthritis, low-moderate doses of hormones can prevent joint damage. Low-dose glucocorticoids can be used as maintenance therapy for rheumatoid arthritis, and medium and high doses may act as initial bridge program. Very high doses or pulse therapy of glucocorticoids can be used in the treatment of acute or life-threatening complications involving organs. At the same time, hormonal side effects and drug-drug interactions should draw attention.

Key words: rheumatoid arthritis; glucocorticoids; management strategy; side effects; drug-drug interactions

糖皮质激素在 20 世纪 40 年代由肯德尔和亨奇发现, 并于 1948 年首次用于类风湿关节炎的治疗, 给类风湿关节炎患者带来了希望, 但在接下来的几年中, 关于其副作用的报道便接踵而来^[1]。目前类风湿关节炎治疗的管理策略是基于当前的疾病表现、期待的治疗效果制定, 同时, 针对糖皮质激素的副作用, 指南也给出了相应的使用建议。

1 糖皮质激素治疗类风湿关节炎的临床指南

2015 年美国风湿病学会制定了最新版的类风湿关节炎药物治疗指南指出: 糖皮质激素作为一种较好的缓解病情抗风湿药物, 指南中一些内容与既往共识有些不同^[2], 如尽管有许多试验支持, 指南仍未将糖皮质激素作为早期类风湿关节炎标准的治疗药物, 而只作为复发时的用药; 低剂量的糖皮质激素定义是小于 10 mg/d, 而不是多数试验中比较

认可的小于 7.5 mg/d。针对有临床症状的早期类风湿关节炎患者条件性推荐: 如果患者在缓解病情的抗风湿药物或生物制剂治疗后仍处于中、高度疾病活动, 那么可以适当增加低剂量的糖皮质激素; 如果疾病复发, 加用最低剂量糖皮质激素进行最短疗程治疗。

亚太风湿病联盟关于亚太地区治疗类风湿关节炎建议: 如果病情持续缓解 6 个月, 应逐步减少糖皮质激素用量, 直至停用; 停用后持续缓解超过 6~12 个月, 经临床医生和患者共同决定, 可尝试逐步减用缓解病情抗风湿药物^[3]。

2 糖皮质激素治疗类风湿关节炎的用药管理

2.1 口服给药

口服糖皮质激素通常在其他缓解病情抗风湿药物起效前, 作为早期类风湿关节炎治疗的桥方案使

收稿日期: 2016-05-21

作者简介: 何 静, 女, 江苏南京人, 硕士, 研究方向为风湿免疫病。E-mail: 491120715@qq.com

*通信作者 徐 蕾, 女, 江苏南京人, 主任中医师, 研究方向为风湿免疫病。E-mail: jsnjxulei149@163.com

用,也可将低剂量糖皮质激素和其他缓解病情抗风湿药物联合使用作为维持治疗^[4]。口服糖皮质激素无论作为桥方案还是短时间作用都推荐1次/d给药方案^[5]。使用低剂量糖皮质激素作为类风湿关节炎的起始或维持治疗的原理,可能是因为类风湿关节炎活动期患者肾上腺皮质功能不全^[1]。给予低剂量的糖皮质激素治疗2年,可延缓类风湿关节炎的影像学进展,并被认为是优于单独使用缓解病情抗风湿药物治疗^[4,6]。目前,治疗方案已将1次/d口服修改为隔日1次,以减少对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制。在幼年特发性关节炎中,隔天1次的给药方案对身高的影响有所减少^[7]。

2.2 肠外给药

肠外给药通常通过肌肉途径来控制病情,或作为早期类风湿关节炎桥方案,特别是当患者对口服药物耐受性不佳时使用。需要注意的是长效脂溶性的糖皮质激素可在3~4个月内有效,建议1年内不要重复使用超过3~4次,以避免产生副作用^[8]。

静脉冲击疗法可以诱导病情缓解,特别是在使用新的缓解病情抗风湿药物初始阶段,或伴有血管炎等严重的疾病表现^[9]。静脉给药甲基泼尼松的作用持续时间通常持续6周。冲击疗法可以作为桥方案来缓解症状,并能减少累积剂量导致副作用的风险^[9]。

2.3 关节内给药

关节腔内注射糖皮质激素常用于类风湿关节炎疾病累及寡关节,其疗效主要取决于以下几个因素:关节的大小、承重关节的数量、关节中滑液的多少、滑膜肥厚的程度、关节穿刺的次数。另外,糖皮质激素的种类和剂量、注射技术以及注射后的休息时间也在一定程度上影响疗效。休息一直被推荐,负重关节的休息时间应该更长,通常推荐注射后休息24 h,即使没有疼痛感也要在3~6周内避免过度使用关节^[10-11]。

糖皮质激素作为局部麻醉的首选药物,水溶性具有降低皮下组织的萎缩风险和起效迅速的优点,脂溶性形式持续时间更长,两种形式的混合物则结合了两者的优点^[10-11]。注射频率不应超过1次/(3~4)周,1年内不超过3~4次,来减少糖皮质激素导致的软骨损伤^[10-11]。感染可能引起滑膜炎,在关节腔内注射糖皮质激素前应排除感染因素。

3 糖皮质激素治疗类风湿关节炎的临床研究

一项高质量的Cochrane评价纳入了15项研究,

包括1 414例患者,证实糖皮质激素治疗不仅能缓解症状,低剂量的糖皮质激素还能延缓早期类风湿关节炎(<2年)患者的放射学进展。与此同时,所有这些研究都选择了低剂量的糖皮质激素(<7.5 mg/d)以减少副作用,揭示糖皮质激素可像缓解病情抗风湿药物一样发挥作用,并应作为治疗早期类风湿关节炎的一线用药^[12]。一项关于388例早期类风湿关节炎患者的研究表明晨僵和疲劳相关^[13],两种症状在服用糖皮质激素后均有改善,说明两者之间存在潜在的共同通路。抑郁和焦虑的症状有时与疾病的活动性和疼痛相关。一方面,糖皮质激素能减少疾病活动度和疼痛,从而能改善这些症状;另一方面,糖皮质激素又会产生心理副作用,从而加重焦虑,这是一个非常矛盾的结果。

4 糖皮质激素的副作用与药物相互作用

4.1 骨质疏松和骨折

激素导致的骨质疏松是长期激素治疗的潜在严重并发症。在治疗最初的6~12个月,激素会引起获得性的骨密度降低和骨量丢失^[14]。激素能减少钙吸收,增加肾脏钙丢失,还能增加骨的再吸收,阻止成骨细胞的生成,导致成骨细胞凋亡而抑制骨的形成,并能直接引起骨细胞的凋亡^[14]。检测基线骨密度、避免骨质疏松的危险因素以及开始服用钙剂和维生素D被认为是糖皮质激素治疗的必要条件。推荐根据糖皮质激素的剂量、疗程、危险因素和年龄因素,初始口服或胃肠外给予二磷酸盐或特立帕肽^[15-16]。

4.2 内分泌和代谢性副作用

原先血糖正常的患者新发糖尿病不常见,但是,有糖尿病或糖耐量异常的患者可能出现随机和餐后血糖升高,糖皮质激素减量后症状明显改善^[17]。大多数长期服用糖皮质激素的患者都会出现食欲增加,服药剂量越高,体质量增加越多,通常表现为向心性肥胖,库欣综合征的发生取决于糖皮质激素治疗的剂量和持续时间^[18]。每天服用7.5 mg泼尼松或等剂量激素的患者存在潜在的肾上腺不足,糖皮质激素的减量倾向于逐渐而非快速减量^[16]。

4.3 心血管风险和动脉粥样硬化

基础血压和年龄因素比低剂量糖皮质激素对严重高血压进展的影响更大^[19]。糖皮质激素治疗的类风湿关节炎患者动脉粥样硬化会加速发生,未服药的类风湿关节炎患者动脉粥样硬化的风险也比正常人高,说明动脉粥样硬化可能与疾病、药物相关^[20]。

血脂水平也受糖皮质激素剂量的影响, 出现血浆胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和三酰甘油水平升高, 低剂量使用糖皮质激素时, 其抗炎作用对血脂水平产生有利影响^[19,21]。

4.4 感染

队列和病例对照研究表明类风湿关节炎患者服用糖皮质激素后感染几率增加, 特别是服用高剂量糖皮质激素同时行免疫抑制剂治疗的患者^[22]。因糖皮质激素能掩盖感染征象, 延误诊断和治疗, 因此糖皮质激素治疗的患者应当认真评估病原微生物, 包括肺囊虫和疱疹病毒等^[22]。特定的感染相关检查应当在糖皮质激素治疗前进行, 因为糖皮质激素的使用会导致假阴性结果。

4.5 药物相互作用

糖皮质激素的活性形式经肝细胞色素 P450 代谢, 药物的相互作用取决于 CYP 酶的生成和抑制。口服抗酸剂能影响口服糖皮质激素的吸收, 降低生物利用度。为了减少副作用, 服用这两种药物当间隔至少 2 h。

5 展望

随着对类风湿关节炎发病机制和糖皮质激素作用机制的研究不断深入, 治疗也将不断优化。最新研究表明晚上服药与相同剂量的早上服药相比, 能更好地缓解晨僵症状, 但长期收益和风险仍需进一步研究证实^[23]。缓解作用似乎与相互抑制机制相关, 大多数的副作用则似乎与基因相互激活有联系, 因此新研究致力于发掘选择性激活基因交互抑制机制的糖皮质激素配体。选择性糖皮质激素受体兴奋剂具有良好的研究前景^[24]。另外, 还有研究正致力于将糖皮质激素与其他药物结合, 如一氧化氮。一氧化氮释放后能加强抗炎作用, 还需更多的研究来证实临床疗效^[25]。

参考文献

- [1] Neeck G. Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 966: 28-38.
- [2] Singh J A, Saag K G, Bridges S L Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 1-26.
- [3] Lau C S, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015; 18(7): 685-713.
- [4] Boers M, Verhoeven A C, Markusse H M, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 1997, 350(9074): 309-318.
- [5] Criswell L A, Saag K G, Sems K M, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis [J]. *Cochrane database Syst Rev*, 2000(2): CD001158.
- [6] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2005; 52(11): 3360-3370.
- [7] Avioli L V. Glucocorticoid effects on statural growth [J]. *Rheumatology*, 1993; 32(Suppl 2): 27-30.
- [8] Choy E H, Kingsley G H, Khoshaba B, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(9): 1288-1293.
- [9] Weusten B L, Jacobs J W, Bijlsma J W. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1993, 23(3):183-192.
- [10] Gray R G, Tenenbaum J, Gottlieb N L. Local corticosteroid injection treatment in rheumatic disorders [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1981, 10(4): 231-254.
- [11] Jones A, Regan M, Ledingham J, et al. Importance of placement of intra-articular steroid injections [J]. *BMJ*, 1993, 307(6915): 1329-1330.
- [12] Kirwan J R, Bijlsma J W, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis [J]. *Cochrane database Syst Rev*, 2007(1): CD006356.
- [13] Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9608): 205-214.
- [14] O'Brien C A, Jia D, Plotkin L I, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(4): 1835-1841.
- [15] Grossman J M, Gordon R, Ranganath V K, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res*, 2010, 62(11): 1515-1126.

- [16] van der Goes M C, Jacobs J W, Boers M, *et al.* Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(11): 1913-1919.
- [17] Hoes J N, van der Goes M C, van Raalte D H, *et al.* Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11): 1887-1894.
- [18] Hoes J N, Jacobs J W, Boers M, *et al.* EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(12): 1560-1567.
- [19] Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, *et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2): R30.
- [20] Park Y B, Ahn C W, Choi H K, *et al.* Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(7): 1714-1719.
- [21] Sokka T, Toloza S, Cutolo M, *et al.* Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009; 11(1): R7.
- [22] Dixon W G, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4): R139.
- [23] Bijlsma J W, Jacobs J W. Glucocorticoid chronotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9608): 183-184.
- [24] Schäcke H, Berger M, Rehwinkel H, *et al.* Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 275(1/2): 109-117.
- [25] Buttgereit F. Current issues of basic and clinical glucocorticoid research [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(2): 145-147.