

# 不同剂量糖皮质激素治疗类风湿关节炎的临床疗效及安全性

徐德强

(黄家驹医院内分泌科,江西 玉山 334700)

**摘要:**目的 探讨不同剂量糖皮质激素治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效及安全性。方法 选取2020年2月-2022年1月黄家驹医院收治的60例RA患者,采用随机数字表法分为大剂量组(30例)与小剂量组(30例)。两组患者均给予糖皮质激素(泼尼松)治疗,大剂量组用药剂量为7.5~10 mg/d,小剂量组用药剂量<7.5 mg/d。比较两组疼痛评估量表(RAPS)评分、晨僵时间、实验室指标[类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)]、关节症状[压痛关节数目、肿胀关节数目、28个关节疾病活动度评分(DAS28)]、临床疗效及不良反应。结果 大剂量组RAPS评分、晨僵时间少于小剂量组( $P<0.05$ );大剂量组RF、ESR、CRP水平低于小剂量组( $P<0.05$ );大剂量组压痛及肿胀关节数目、DAS28评分均小于小剂量组( $P<0.05$ );大剂量组临床缓解率高于小剂量组( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 大剂量(7.5~10 mg/d)糖皮质激素治疗RA的效果更佳,其对患者疼痛及晨僵表现、实验室指标、关节症状的改善均具有确切优势,且不增加不良反应,值得临床应用。

**关键词:**糖皮质激素;类风湿关节炎;用药剂量;关节活动度

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.08.031

文章编号:1006-1959(2023)08-0143-04

## Clinical Efficacy and Safety of Different Doses of Glucocorticoid in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

XU De-qiang

(Department of Endocrinology, Huangjiashi Hospital, Yushan 334700, Jiangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of different doses of glucocorticoid in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Sixty patients with RA admitted to Huangjiashi Hospital from January 2020 to February 2022 were selected and divided into high-dose group (30 cases) and low-dose group (30 cases) by random number table method. Both groups were treated with glucocorticoid (prednisone), the dose of high-dose group was 7.5~10 mg/d, and the dose of low-dose group was less than 7.5 mg/d. The pain assessment scale (RAPS) score, morning stiffness time, laboratory indexes [rheumatoid factor (RF), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)], joint symptoms [number of tender joints, number of swollen joints, 28 joint disease activity score (DAS28)], clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The RAPS score and morning stiffness time in the high-dose group were less than those in the low-dose group ( $P<0.05$ ). The levels of RF, ESR and CRP in the high-dose group were lower than those in the low-dose group ( $P<0.05$ ). The number of tender and swollen joints and DAS28 score in the high-dose group were less than those in the low-dose group ( $P<0.05$ ). The clinical remission rate of the high-dose group was higher than that of the low-dose group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** High-dose (7.5~10 mg/d) glucocorticoid is more effective in the treatment of RA, which has definite advantages in improving pain and morning stiffness, laboratory indicators and joint symptoms, and does not increase adverse reactions. It is worthy of clinical application.

**Key words:** Glucocorticoids; Rheumatoid arthritis; Drug dosage; Joint activity

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为内分泌科常见全身性自身免疫性疾病,以滑膜关节破坏性病变为主要特征,其病情迁延、致残率高<sup>[1]</sup>。目前,RA发病机制尚不明确,临床并无特效治疗药,其一线用药主要为改善病情的抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)<sup>[2]</sup>。随着研究的不断深入,糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)在RA治疗中的应用获得了广泛关注,此类药物具有良好的抗

炎作用,可诱导抗炎因子形成,同时还具备一定免疫抑制作用,对RA等风湿免疫性疾病具有积极治疗效果<sup>[3,4]</sup>。但传统观念认为,GC副作用大,其剂量选择存在较大争议,现临床对于小剂量GC接受度高,而对于大剂量GC则普遍持谨慎态度,这使得GC的临床应用受到较大限制<sup>[5]</sup>。基于此,本研究结合2020年2月-2022年1月黄家驹医院收治的60例RA患者,观察不同剂量GC治疗RA的临床疗效及安全性,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2020年2月-2022年1月黄家驹医院收治的60例RA患者,采用随机数字表法分

作者简介:徐德强(1986.5-),江西玉山县人,本科,主治医师,主要从事内分泌科疾病的诊治工作

为大剂量组(30例)与小剂量组(30例)。大剂量组男13例,女17例;年龄36~75岁,平均年龄(55.46±6.75)岁;病程4~12年,平均病程(6.14±1.39)年。小剂量组男12例,女18例;年龄35~74岁,平均年龄(55.53±6.82)岁;病程4~12年,平均病程(6.22±1.45)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究患者均知情且自愿参加。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合RA诊断标准<sup>[6]</sup>;②无活动性胃肠疾病及甲状腺疾病;③无药物禁忌;④近3个月未接受糖皮质激素治疗。排除标准:①合并自身免疫性疾病及其他结缔组织疾病者;②严重肝肾功能损害者;③心血管疾病及恶性肿瘤者;④妊娠及哺乳期患者;⑤其他原因导致的内分泌疾病者;⑥急性慢性感染性疾病者。

1.3 方法 所有患者均接受甲氨喋呤(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22022674,规格:2.5 mg/片)与来氟米特(福建汇天生物药业有限公司,国药准字H20050175,规格:10 mg/片)治疗,甲氨喋呤剂量:10 mg/周,来氟米特剂量:10 mg/d,连续治疗3个月。

1.3.1 大剂量组 给予醋酸泼尼松片(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H42022111,规格:5 mg/片)口服,剂量7.5~10 mg/d,后续随着症状缓解逐渐减量,连续治疗3个月。

1.3.2 小剂量组 给予醋酸泼尼松片口服,剂量<7.5 mg/d,后续随着症状缓解逐渐减量,连续治疗3个月。

1.4 观察指标 比较两组类风湿关节炎患者疼痛评估量表(RAPS)评分、晨僵时间、实验室指标[类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)]、关节症状[压痛关节数目、肿胀关节数目、28个关节疾病活动度(DAS28)评分]、临床疗效及不良

反应(类肾上腺皮质机能亢进、固醇溃疡、骨质疏松并发骨折、肺部真菌感染等)。RAPS<sup>[7]</sup>:共24个条目,总分0~144分,包括生理维度、感觉维度、情感维度、认知维度,分数越高表示疼痛水平越高。DAS28<sup>[8]</sup>=[0.56×压痛关节数+0.28×肿胀关节数+0.70×Ln(ESR)]×1.08+0.16。临床疗效:完全缓解:炎性关节痛消失,无晨僵,DAS28<2.6分;缓解:炎性关节痛及晨僵明显缓解,2.6≤DAS28<3.2分;无效:炎性关节痛及晨僵无明显变化,3.2≤DAS28≤5.1;进展:炎性关节痛及晨僵加重,DAS28>5.1分。临床缓解率=(完全缓解+缓解)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x}±s$ )表示,组间比较行 $t$ 检验,计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组RAPS评分、晨僵时间比较 两组治疗后RAPS评分低于治疗前、晨僵时间短于治疗前,且大剂量组RAPS评分低于小剂量组、晨僵时间短于小剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组实验室指标比较 两组治疗后RF、ESR、CRP水平均低于治疗前,且大剂量组低于小剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组关节症状比较 两组治疗后压痛及肿胀关节数目、DAS28评分均小于治疗前,且大剂量组小于小剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 两组临床疗效比较 大剂量组临床缓解率高于小剂量组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.043, P=0.044$ ),见表4。

2.5 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.218, P=0.640$ ),见表5。

表1 两组RAPS评分、晨僵时间比较( $\bar{x}±s$ )

组别	<i>n</i>	RAPS 评分(分)		晨僵时间(min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	30	98.76±8.52	35.88±4.15*	105.12±26.34	27.91±9.64*
小剂量组	30	99.13±9.01	47.69±3.86*	104.86±26.50	35.14±9.55*
<i>t</i>		0.163	11.413	0.038	2.918
<i>P</i>		0.871	0.000	0.970	0.005

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 2 两组实验室指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	RF(U/ml)		ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	30	68.75±17.80	17.36±6.84*	58.14±13.28	19.74±7.15*	36.25±9.73	11.04±3.38*
小剂量组	30	69.12±18.13	21.52±7.05*	58.05±12.97	23.87±7.84*	35.96±9.59	13.57±3.72*
t		0.080	2.320	0.027	2.132	0.116	2.757
P		0.937	0.024	0.979	0.037	0.908	0.008

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 3 两组关节症状比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	压痛关节(个)		肿胀关节(个)		DAS28(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	30	10.34±2.16	1.48±0.55*	9.57±1.62	1.22±0.71*	6.04±0.90	3.20±0.82*
小剂量组	30	10.42±2.20	2.03±0.64*	9.49±1.55	1.79±0.80*	6.01±0.78	3.78±0.95*
t		0.142	3.570	0.195	2.919	0.138	2.531
P		0.888	0.001	0.846	0.005	0.891	0.014

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 4 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	缓解	无效	进展	缓解率
大剂量组	30	13(43.33)	16(53.33)	1(3.33)	0	29(96.67)
小剂量组	30	11(36.67)	13(43.33)	5(16.67)	1(3.33)	24(80.00)

表 5 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	类肾上腺皮质机能亢进	固醇溃疡	骨质疏松并发骨折	肺部真菌感染	发生率
大剂量组	30	1(3.33)	1(3.33)	0	1(3.33)	3(10.00)
小剂量组	30	1(3.33)	0	1(3.33)	0	2(6.67)

3 讨论

RA 发病多与免疫介导有关,当抗原进入体内,可被巨噬细胞吞噬,经浓缩、消化后,与细胞膜上Ⅱ类组织相容性复合物(MHC classⅡ)相结合,随后以复合物形式被体内 T 细胞受体识别,进一步诱导 T 辅助淋巴细胞活化,引起生长因子、细胞因子及递质的大量释放,致使 B 淋巴细胞激活、分化为浆细胞,造成免疫球蛋白的大量产生,最终导致关节炎症性改变<sup>[9,10]</sup>。对此,临床多以抗炎、免疫抑制作为 RA 的主要治疗原则。已有文献证实<sup>[11]</sup>,GC 抗炎作用较常规 DMARDs 更为突出,且具备良好的免疫抑制作用,其在 RA 治疗中的应用优势受到临床广泛认可。但其疗效、不良反应均与用药剂量存在密切相关,如何在最低不良反应基础上获取最大效益,是当前 GC 应用的研究重点。目前,GC 尚无安全剂量,其生理剂量为 7.5 mg/d,临床普遍将<7.5 mg/d 作为小剂量

应用标准,其获益机制主要是由糖皮质激素受体(GCR)介导的基因组机制完成,通过 1%基因表达的调控,发挥抗炎及免疫调节作用<sup>[12,13]</sup>,其疗效可靠,且不良反应少。但美国风湿病学会(ACR)指出,短期大剂量应用 GC 有利于患者症状的快速缓解,与 DMARDs 联合应用,可作为该药起效前的“桥梁”,提高其临床效果<sup>[14,15]</sup>。

本研究结果显示,大剂量组治疗后 RAPS 评分、晨僵时间少于小剂量组( $P<0.05$ ),提示大剂量 GC 可有效缓解患者的疼痛、晨僵症状,其效果优于小剂量方案。研究指出<sup>[16]</sup>,RF、ESR、CRP 是反映 RA 疾病活跃度及结构性改变的有效指标,其水平高低可作为该病疗效与预后的重要评估参考。本研究中大剂量组治疗后 RF、ESR、CRP 水平低于小剂量组( $P<0.05$ ),表明大剂量 GC 对 RF、ESR、CRP 指标具有更优的改善作用。此外,大剂量组治疗后压痛及肿胀关

节数目、DAS28 评分均小于小剂量组( $P<0.05$ ),可见大剂量 GC 在 RA 关节症状的改善中更具优势。同时,大剂量组临床缓解率高于小剂量组( $P<0.05$ ),表明大剂量 GC 治疗 RA 的综合疗效更佳,临床优势突出,这与 GCR 饱和度存在密切相关。分析认为,GC 基因组效应大小与 GCR 饱和度呈正相关,而较大剂量的 GC 可在一定程度上提高 GCR 饱和度,增强 GC 基因组效应,发挥更强的治疗作用<sup>[17,18]</sup>。既往研究显示<sup>[19]</sup>,GC 的应用可导致患者抗感染能力下降,同时影响其菌群平衡,引发多种不良反应,且 GC 用量与患者的不良反应风险呈显著正相关,对其用药安全造成了较大影响。本研究中两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明大剂量 GC 方案无明显副作用,短期安全性佳。究其原因,大剂量 GC 可快速控制患者病情,缓解其关节症状,及时抑制炎症对骨代谢的影响,对骨质具有间接保护作用<sup>[20]</sup>;同时,随着整体病情的快速缓解,其剂量亦逐渐减少,不良反应风险随之下降。

综上所述,大剂量(7.5~10 mg/d)糖皮质激素治疗 RA 效果更佳,其对患者疼痛及晨僵表现、实验室指标、关节症状的改善均具有优势,且不增加不良反应。但本研究样本量较小,且研究时间较短,对于大剂量 GC 治疗 RA 的利弊尚需大样本、长周期的前瞻性研究进一步验证。

#### 参考文献:

- [1]刘欢,杨晓凌.老年类风湿性关节炎的临床特征及血清炎症因子的改变[J].实用临床医药杂志,2017,21(3):188-190.
- [2]王森,代建宇.益赛普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者效果评价及对血清生化指标的影响[J].中国临床医生杂志,2017,45(6):74-76.
- [3]张婉.糖皮质激素联合抗风湿类药治疗类风湿关节炎 54 例临床研究[J].中国药业,2018,27(1):67-69.
- [4]马风云,庞琳娜,孙聪慧.小剂量糖皮质激素联合甲氨蝶呤在类风湿关节炎达标治疗中应用及对患者血清 TNF- $\alpha$  的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(1):28-30.
- [5]Santiago T,Voshaar M,de Wit M,et al.Patients' and rheumatologists' perspectives on the efficacy and safety of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis—an international survey within the GLORIA study [J].Rheumatology (Oxford),2021,60(7):3334-3342.
- [6]中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.
- [7]Singh H,Arora S,Tanwar V,et al.The Validity and Sensitivity of Rheumatoid Arthritis Pain Scale on a Different Ethnic Group From Indian Rheumatoid Arthritis Patients [J].Arch Rheumatol,2019,35(1):90-96.
- [8]李爽,杨旭玲.小剂量糖皮质激素治疗对类风湿性关节炎患者基质金属蛋白酶 3(MMP-3)水平的影响[J].实用药物与临床,2019,22(8):813-815.
- [9]冯秀媛,张芬燕,常志芳,等.类风湿关节炎患者骨质疏松与免疫调节性细胞因子的关系 [J].中国临床研究,2020,33(2):154-157.
- [10]汤一榕,陈仁利,朱丽秀,等.甲氨蝶呤联合小剂量糖皮质激素治疗类风湿关节炎的疗效及对外周血中 Tfh 细胞和炎症因子的影响[J].贵州医药,2018,42(12):1414-1416.
- [11]Cutolo M,Paolino S,Gotelli E.Glucocorticoids in rheumatoid arthritis still on first line: the reasons [J].Expert Rev Clin Immunol,2021,17(5):417-420.
- [12]范薇,陈旭艳,赖飞,等.小剂量糖皮质激素联合艾拉莫德治疗早期活动性类风湿关节炎的临床研究 [J].临床内科杂志,2019,36(9):618-620.
- [13]江珂,冯士广,路娜,等.小剂量泼尼松联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎炎症细胞因子的影响 [J].检验医学与临床,2017,14(11):1553-1555.
- [14]Sugihara T,Ishizaki T,Onoguchi W,et al.Effectiveness and safety of treat-to-target strategy in elderly-onset rheumatoid arthritis:a 3-year prospective observational study[J].Rheumatology (Oxford),2021,60(9):4252-4261.
- [15]Corrado A,Rotondo C,Mele A,et al.Influence of glucocorticoid treatment on trabecular bone score and bone remodeling regulators in early rheumatoid arthritis [J].Arthritis Res Ther,2021,23(1):180.
- [16]谷磊.抗环瓜氨酸多肽抗体与类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J].临床输血与检验,2017,19(6):611-613.
- [17]Mifsud KR,Saunderson EA,Spiers H,et al.Rapid Down-Regulation of Glucocorticoid Receptor Gene Expression in the Dentate Gyrus after Acute Stress in vivo: Role of DNA Methylation and MicroRNA Activity[J].Neuroendocrinology,2017,104(2):157-169.
- [18]Daskalakis NP,Meijer OC,de Kloet ER.Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: Implications for resilience prediction and targeted therapy[J].Neurobiol Stress,2022,18:100455.
- [19]黄小蝶,詹锋,吴智丹,等.类风湿性关节炎患者糖皮质激素用量及时间与肺部真菌感染发生的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(3):573-575,589.
- [20]程序,倪伟建,张圣雨.应用糖皮质激素对风湿免疫病患者骨密度的影响研究[J].安徽医药,2017,21(12):2326-2329.

收稿日期:2022-05-30;修回日期:2022-06-11

编辑/成森