

甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹联合治疗类风湿关节炎对血脂的影响

郑红梅, 邓紫玉

(云南省第一人民医院风湿免疫科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹联合治疗类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者对血脂的影响. **方法** 选取 2009 年 11 月至 2010 年 11 月云南省第一人民医院风湿科门诊和住院的 RA 患者 68 例, 随机分为 A、B 两组, 每组 34 例. A 组联合应用甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹联合治疗 RA, B 组在 A 组治疗基础上加用血脂康. 分别观察 2 组 RA 患者在治疗前及治疗 6 个月后胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、关节肿胀指数、关节压痛指数、晨僵时间、C-反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR)、DAS28. **结果** 经 6 个月治疗后, 两组患者 TC、TG、LDL-C 均低于治疗前, 而 HDL-C 高于治疗前, 经统计学分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗 6 个月后, 2 组 R 患者 DAS28、ESR、CRP、关节压痛数、关节肿胀数和晨僵时间与治疗前比较明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$). 两组治疗后相比较上述指标均无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** RA 患者存在血脂水平异常, 慢作用抗风湿药在缓解患者关节病情同时, 对于患者的血脂有一定的影响.

[关键词] 慢作用抗风湿药; 关节炎; 类风湿; 血脂

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 08-0063-04

Effect of Combination Therapies with Methotrexate, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine on Hyperlipemia of Rheumatoid Arthritis

ZHENG Hong - mei, DENG Zi - yu

(Dept. of Rheumatology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of combination therapies with methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine on hyperlipemia of rheumatoid arthritis. **Method** From 2009 November to 2010 November, 68 RA inpatients and outpatients in the department of rheumatism of our hospital were randomly divided into two groups: A group and B group, 34 cases in each group. The patients in A group were given combination of methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine sulfate for the treatment of RA, patients in B group, based on A group's treatment, were treated by xuezhikang. Some indexes were observed in two group before treatment and 6 months after treatment, including cholesterol TC, low density lipoprotein cholesterol LDL-C, triglyceride TG, high density lipoprotein cholesterol HDL-C, swelling index, joint pain index, time of morning stiffness, C-reactive protein CRP, erythrocyte sedimentation rate ESR and DAS28. **Results** After 6 months' treatment, the serum levels of TC, TG, LDL-C, both in two groups of patients, were lower than those before treatment, and HDL-C was higher than that before treatment, there were significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After 6 months of treatment, DAS28, ESR, CRP, joint tenderness, joint swelling and morning stiffness time, both in two groups RA patients, significantly reduced compared with before treatment, there were a very significant

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (200800048)

[作者简介] 郑红梅 (1963~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事风湿免疫临床研究工作.

difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) . After treatment, the above indexes had no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$) . **Conclusion** RA patients have abnormal blood lipid levels, disease-modifying anti-rheumatic drugs have effect on blood lipid during remission joint disease in RA patients.

[**Key words**] Disease-modifying anti-rheumatic drugs; Arthritis; Rheumatoid; Blood lipid

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性侵蚀性关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病, 近年来发现 RA 患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 发病率明显高于普通人群, 并能缩短 RA 患者生存年限达 5~10 a^[1], 是 RA 患者的主要死亡原因, 约占 RA 死亡事件的半数^[2]. 本研究旨在通过联合甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹治疗 RA 同时观察对 RA 患者血脂水平的影响, 为 RA 患者预防 CVD 发生提供进一步的依据.

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年11月至2010年11月风湿科门诊和住院的 RA 患者 68 例. 按入院顺序随机分为两组, 其中 A 组 34 例, 男性 14 例 (41%), 女性 20 例 (59%), 年龄 35~78 岁, 平均 (53±8) 岁, 病程 (3±3.5) a. B 组 34 例, 男性 10 例 (29%), 女性 24 例 (71%), 年龄 29~68 岁, 平均 (50±8) 岁, 病程 (2.8±3.8) a. 所有入选患者均符合 1987 年美国风湿病协会 (ARA) 修订的 RA 诊断标准^[3], 入选时未曾应用抗风湿药和糖皮质激素. 排除标准: (1) 应用任何可能影响血脂的药物, 包括降脂药、雌激素及替代药物等; (2) 伴有肥胖 (BMI)、糖尿病 (或糖耐量异常)、大量蛋白质 (24 h 尿蛋白) 等影响血脂的状态或疾病.

1.2 治疗方法

A 组联合应用甲氨蝶呤 10 mg/周、柳氮磺吡啶 1.0 g, 2 次/d、硫酸羟氯喹 0.2 g, 1 次/d. B 组除用慢性抗风湿药外加用血脂康 (口服, 1 次 1 粒, 2 次/d, 饭后服用). 两组患者 6 个月内各药的剂量基本保持不变, 均服用叶酸 10 mg/周, 拮抗甲氨蝶呤不良反应, 并允许合用 1 种非甾体抗炎药, 但在治疗中不使用糖皮质激素, 且两组患者嘱咐注意饮食调节, 控制总热量, 主要指脂肪、糖、淀粉类, 尤其胆固醇 (如蛋黄、动物内脏等) 和动植物脂肪 (包括植物油) 的摄入量; 应适当增加蛋白质并调整米、面等碳水化合物的比例; 严格控制各类酒的摄入 (包括啤酒); 伴随

注意运动锻炼和戒烟. 入选者进行 6 个月的随访, 观察两组治疗前后 6 个月相关临床资料.

1.3 指标测定

两组患者在治疗前及治疗 6 个月后均需晨起空腹采静脉全血, 用 HITACHI7170A 全自动生化分析仪上测定 TC、LDL-C、TG 和 HDL-C. ESR 采用魏氏法, 美国 BD Sedi-15 仪器测定; CRP 采用免疫透射比浊法, 在美国 Beckman Coulter Immage 全自动免疫分析仪上测定. 根据中国成人血脂异常防治指南^[4], 脂质异常定义为: TC ≥5.18 mmol/L, LDL-C ≥3.37 mmol/L, HDL-C ≤1.04 mmol/L, TG ≥1.7 mmol/L.

1.4 观察指标

记录临床资料, 包括性别、年龄、发病年龄. 观察两组 RA 患者在治疗前及治疗 6 个月后 TC、LDL-C、TG、HDL-C、关节肿胀指数、关节压痛指数、晨僵时间、CRP 和 ESR. 疾病活动性评分, 采用 DAS28 活动性评分 (范围 2-10) =0.56XT + 0.28X + 0.70Xln (ESR) + 0.014xVAS.T28, SW28: 肩、肘、腕、膝、掌指关节 MCP1-5、近端指间关节 PIP1-5, 共 28 关节中压痛、肿胀关节数, Ln: 自然对数, ESR: 红细胞沉降率 (mm/h). DAS28 > 2.4 为 RA 疾病活动.

1.5 统计学处理

运用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较 t 检验或 χ^2 检验, 组间差异性比较采用单因素方差分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况对比

A 组 34 例, 男性 14 例 (41%), 女性 20 例 (59%), 年龄 35~78 岁, 平均 (53±8) 岁, 病程 (3.0±3.5) a. B 组 34 例, 男性 10 例 (29%), 女性 24 例 (71%), 年龄 29~68 岁, 平均 (50±8) 岁, 病程 (2.8±3.8) a. 两组在年龄、性别、体质指数 (BMI)、病程相比较, 经统计学分析, 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1.

2.2 生化指标对比

经 6 个月治疗后, 两组 RA 患者 TC、LDL-C 及 TG 值均低于治疗前, 而 HDL-C 值高于治疗前, 经统计学分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。A 组治疗后与 B 组治疗后相比, 经统计学分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个月后, 两组患者 RA 患者 DAS28、ESR、CRP 与治疗前比较明显降低, 经统计学分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组与 B 组治疗后比较,

经统计学分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 临床特征比较

治疗 6 个月后, 两组间内 RA 患者 DAS28、关节压痛数、关节肿胀数和晨僵时间与治疗前比较明显降低, 经统计学分析, 均有极显著差异 ($P < 0.01$)。两组间的临床特征治疗前后相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 1 一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of general data in patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	年龄 (岁)	性别 (男 / 女)	BMI(kg/m ²)	身高 (m)	体重 (kg)	病程 (a)
A 组	34	53 ± 8	34(14/20)	22.65 ± 2.23	1.57 ± 0.07	56.23 ± 6.32	3.0 ± 3.5
B 组	34	50 ± 8	34(10/24)	21.56 ± 1.48	1.56 ± 0.05	57.36 ± 6.41	2.8 ± 3.8

表 2 2 组患者生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of biochemical indexes in patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dL)
A 组治疗前	34	5.32 ± 1.39	1.77 ± 1.10	1.08 ± 0.14	3.35 ± 0.88	29 ± 14	39 ± 10
A 组治疗后	34	4.35 ± 1.65*	1.09 ± 0.79**	1.52 ± 0.31**	2.04 ± 0.69**	18 ± 9.0**	26 ± 7**
B 组治疗前	34	5.59 ± 1.86	1.85 ± 1.07	1.06 ± 0.33	3.12 ± 0.76	27 ± 14	39 ± 12
B 组治疗后	34	4.32 ± 1.80**	1.29 ± 0.84*	1.16 ± 0.98**	2.19 ± 0.63**	19 ± 8**	29 ± 10**

同组间与治疗前相比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 2 组患者临床特征的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of clinical indexes in patients between two groups

组 别	n	DAS28	晨僵时间 (min)	关节压痛数 (个)	关节肿胀数 (个)
A 组治疗前	34	4.59 ± 1.88	43 ± 19	10 ± 5	8 ± 5
A 组治疗后	34	3.35 ± 1.82**	31 ± 16**	6 ± 3**	4 ± 3**
B 组治疗前	34	4.83 ± 2.07	41 ± 18	10 ± 6	8 ± 5
B 组治疗后	34	3.59 ± 1.76**	30 ± 15**	6 ± 3**	4 ± 3**

同组间与治疗前相比较, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生率和死亡率均明显升高。荟萃分析显示, RA 患者的 CVD 风险增加 50%, 其中心肌梗死风险增加 2~3 倍, 充血性心衰风险增加 2 倍, 猝死风险增加 2 倍^[9]。动脉粥样硬化 (arteriosclerosis, AS) 是主要原因, AS 的病因和机制非常复杂, 包括吸烟、高血压、高血糖、血脂代谢异常及慢性炎症等多

种传统和非传统因素, 其中慢性炎症所致自身免疫功能异常已成为 AS 新的发病机制^[9]。慢性炎症是 RA 的特征性改变, 在 RA 患者致病中发挥重要作用的 TNF- α 和 IL-1 恰恰也是 AS 发生和发展的主要因素。此外, 患者因关节疼痛导致生活方式的改变, 如少动、缺乏令人锻炼等亦会增加 AS 的风险。

血脂与动脉粥样硬化密切相关, 脂质在血管壁和内皮下的沉积增加, 加速了 AS 的发生和发展。LPa 是胆固醇的主要载体, 经某种修饰后可促进胆固醇脂在受损的内皮细胞下沉积, 促进巨噬细胞向泡沫细胞转化, 还可以抑制纤溶酶原的纤溶作用,

促进凝血, 协同增加动脉硬化的危险^[7]. 本研究结果显示, RA 患者 TC、TG 及 LDL-C 水平均高于正常, HDL-C 水平显著低于对照, 表明 RA 患者存在一定程度的脂质代谢紊乱. 粥样斑块的形成不仅是单纯的脂质沉积, 研究表明炎症与脂代谢紊乱互为因果, 多种炎症因子可导致脂代谢过程中的关键酶—脂蛋白酯酶活性和表达异常, 并因此加速脂质代谢紊乱和 AS 进展^[8].

自 20 世纪 90 年代末全球达成共识, 即甲氨蝶呤是 RA 联合治疗的基石, 强调应早期联合治疗以控制病情进展, 防止不可逆的骨破坏. 研究证实甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹联合治疗 RA 可控制病情活动并降低关节受损的程度^[9]. 甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹是在甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶基础上加用硫酸羟氯喹, 可降低甲氨蝶呤的肝脏不良反应. 三药联合治疗 RA 已成为风湿病临床公认的治疗 RA 的有效联合方案. 本研究中两组患者 RA 患者治疗前 DAS28、ESR、CRP 均异常增高. 治疗 6 个月后, 两组患者 RA 患者 DAS28、ESR、CRP 与治疗前比较明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$). 随着学者对慢性抗风湿药的了解, 发现其治疗 RA 缓解风湿症状同时, 还可使血脂水平发生变化. 国外的研究显示, 甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、硫酸羟氯喹联合治疗 RA, 其生存质量明显改善, 心血管的病死率降低^[10]. 本研究显示经 6 个月治疗后, 两组 RA 患者 TC、TG 及 LDL-C 均低于 6 个月前, 而 HDL-C 高于 6 个月前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$). 但是两组治疗后相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 这一结果提示, RA 合并血脂异常时在慢性抗风湿药物治疗同时配合饮食干预和运动, 无须加用降血脂药物即能对 RA 患者异常的血脂加以纠正. 炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用, 有研究表明, RA 患者血清 HDL 降低的主要原因是由升高的胆固醇脂转移蛋白所致, 同时炎症介质通过三磷酸腺苷 A1 基因的低表达, 抑制了 TC 外流, 导致 RA 患者血清胆固醇脂转移蛋白增高及 HDL 降低^[11].

综上所述, RA 患者存在血脂异常, 应重视 RA 患者血脂的监测与管理, 以减少心血管疾病的发生. 在慢性抗风湿药物治疗同时配合饮食干预

和运动, 无须加用降血脂药物即能对 RA 患者异常的血脂加以纠正. 但本研究样本量小, 没有分层研究, 结果仍需大规模的前瞻性研究证实.

[参考文献]

- [1] SHOENFELD Y, GERLI R, DORIA A. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Circulation*, 2005, 112(2):3 337 - 3 347.
- [2] 栗战国, 张奉春, 鲍春德. 类风湿关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 87 - 90.
- [3] AMETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American Rheumatoid Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3):315 - 324.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 390 - 419.
- [5] AVINA-ZUBITA J A, CHOI HK, SADATSAFAVI M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(12):1 690 - 1 697.
- [6] ZHAO Q. Inflammation, autoimmunity, and atherosclerosis [J]. *Discov Med*, 2009, 8(40):7 - 12.
- [7] DURSUNOGLU D, EVRENGUL H, POLAT B, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation [J]. *Rheumatol Int*, 2005, 25(4):241 - 245.
- [8] 张韶辉, 高东升. 动脉粥样硬化与炎症及药物应用研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(6):946 - 951.
- [9] 薛超, 刘文玲, 孙艺红, 等. 炎症及免疫指标对类风湿关节炎患者血脂的影响分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(10):941 - 944.
- [10] MCMAHON M, GROSSMAN J, FITZGERALD J, et al. Inflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8):2 541 - 2 549.
- [11] PERIRA I, LAURINDO I, BURLINGAME R, et al. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2008, 75(4):416 - 421.

(2013 - 05 - 14 收稿)