

沙利度胺治疗幼年特发性关节炎的效果分析

韩彤昕 李彩凤 王江 邝伟英 周怡芳

(北京儿童医院风湿免疫科,北京 100045)

[摘要] **目的** 评价沙利度胺治疗幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)的临床疗效和安全性。**方法** 12例传统治疗方案治疗病情无缓解的JIA患儿,应用沙利度胺治疗(每日2 mg/kg),记录治疗前后患儿的症状、体征、实验室指标及沙利度胺治疗的不良反应。**结果** 沙利度胺治疗6个月后,患儿泼尼松用量由每日 1.92 ± 0.16 mg/kg降至 0.49 ± 0.42 mg/kg ($P < 0.01$),并有4例能停用泼尼松治疗。12例患儿外周血白细胞计数、ESR、CRP、血清铁蛋白(SF)较治疗前均明显下降($P < 0.01$);8例患儿血红蛋白明显升高($P < 0.01$)。多关节型JIA患儿平均受累关节数由5个以上降至0~2个($P < 0.01$),附着点炎症型患儿双“4”字征转阴,Schober's征转阴。治疗过程中未出现严重不良反应。**结论** 沙利度胺对JIA有显著的临床疗效,可以作为传统治疗方案无效后的治疗措施。
[中国当代儿科杂志,2011,13(8):631-634]

[关键词] 幼年特发性关节炎;沙利度胺;儿童

[中图分类号] R729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)08-0631-04

Efficacy of thalidomide for treatment of juvenile idiopathic arthritis

HAN Tong-Xin, LI Cai-Feng, WANG Jiang, KUANG Wei-Ying, ZHOU Yi-Fang. Department of Immunology and Rheumatology, Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China (Email: caifeng_li@yahoo.cn)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of thalidomide in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Methods** Twelve children with JIA who did not respond to conventional treatment were administered with thalidomide (2 mg/kg daily). The symptoms, signs, and laboratory test results were compared before and after treatment. The thalidomide-related side effects were observed. **Results** The average dosage of prednisone was reduced from 1.92 ± 0.16 mg/kg · d to 0.49 ± 0.42 mg/kg · d in the 12 patients 6 months after thalidomide treatment ($P < 0.01$). Four patients did not need prednisone treatment any more. White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP) and serum ferritin (SF) significantly decreased after treatment in all of 12 patients ($P < 0.01$). Hemoglobin level increased to normal in 8 patients after treatment ($P < 0.01$). The number of affected joints decreased from 5 before treatment to zero to 2 after treatment in patients with polyarticular JIA ($P < 0.01$). Signs of hip involvement and Schober's sign turned negative in enthesitis-related cases. No thalidomide-related side effects were observed. **Conclusions** Thalidomide is effective in the treatment of JIA in children who do not respond to conventional treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (8):631-634]

Key words: Juvenile idiopathic arthritis; Thalidomide; Child

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是指16岁以下儿童不明原因关节肿胀,持续6周以上者^[1],分为:全身型JIA、少关节型JIA、多关节型JIA(类风湿因子阴性或阳性)、银屑病性JIA、与附着点炎症相关的关节炎和未定类的JIA等^[1]。该病为由多种原因引起的自身免疫性疾病,病因与遗传、环境和感染等因素相关。

沙利度胺(thalidomide),又名反应停,可用于治疗麻风皮肤病变、结节红斑、移植物抗宿主病等^[2]。

由于其具有较强的抗新生血管作用和免疫调节作用,现已在成人血液肿瘤及风湿疾病中得到了较为广泛的应用^[2-4]。

近年来,国内已有多篇文章论证沙利度胺的应用^[5-7],但尚处于理论探讨阶段,而且缺乏儿科应用的临床对照研究。因此,本研究进行病例回顾分析,评价沙利度胺在JIA治疗中的有效性,以期临床工作提供一定依据。

[收稿日期]2011-03-25;[修回日期]2011-04-18
[作者简介]韩彤昕,女,硕士,副主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007年1月至2010年3月本院风湿免疫科确诊并经传统治疗方案治疗病情无缓解的JIA患儿12例。JIA诊断标准参照文献^[1]。“病情无缓解”的判别标准见表1。JIA病情控制满意的标准为:血红蛋白(Hb)持续高于100 g/L、无发热、ESR降低至少50%或降至正常,无皮疹或全身受累的表现,关节肿胀或疼痛消失,功能恢复。12例患儿均加用沙利度胺治疗。

表1 JIA病情无缓解的标准

分型	病情无缓解(符合任一即判定为病情无缓解)
全身型 JIA	1. 持续发热 2. ESR持续增高 3. 经非甾体抗炎药和激素治疗不满意
多关节型 JIA	1. 关节炎无缓解 2. 关节功能明显受影响,影像学关节间隙改变,骨质侵蚀性改变 3. 经非甾体抗炎药及甲氨喋呤治疗不满意
附着点炎症相关的关节炎	1. 腰椎强直,下肢大关节活动受限 2. “4”字征、Schober's 征持续不转阴 3. 经非甾体抗炎药及柳氮磺吡啶治疗不满意

1.2 治疗及随访

沙利度胺初始剂量为每日2 mg/kg,最大量为每日50 mg。用药后2周病情无缓解(符合表1中任意一项,被判定为病情无缓解)且无明显副作用者剂量逐渐增加,加至每日3~5 mg/kg,加量后2个月如病情缓解显著,即开始由峰剂量逐渐减量,以最低有效剂量维持治疗,每日1~0.5 mg/kg。

随访阶段中,计数药片数量来判断依从性,就诊当日计算出患儿应于上月服用的沙利度胺药片总数,无漏服或漏服少于每月2片为依从性好。观察受累关节数量、定期检查血常规、C反应蛋白(CRP)、ESR和血液生化^[8];并记录泼尼松剂量、沙利度胺剂量和不良反应(肢体麻木、皮疹、胃肠道反应等)^[9-10],根据检查结果调整药物剂量。

1.3 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件。计数资料用数字或百分数表示,计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)、中位数和四分位间距(IQR)表示。沙利度胺治疗效果的比较采用配对t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

12例JIA患儿中,男7例,女5例。全身型JIA 5例;多关节型JIA 3例,其中1例为类风湿因子阳性;与附着点炎症相关的关节炎4例。患儿的平均年龄7.9岁(IQR 6~14岁),平均发病年龄6.6岁(IQR 5~12岁)。

2.2 临床表现

2.2.1 发热 12例患儿中,9例(75%)出现不同程度的发热,以弛张热(33%,3/9)和不规则热(56%,5/9)为主,热程10 d至1年不等。5例全身型JIA患儿均出现发热,发热时均伴有皮疹和关节症状;3例未出现发热者中,1例为多关节型JIA,2例为附着点炎症型。

2.2.2 皮疹 4例(33%)患儿发热时出现皮疹,均为全身型JIA,皮疹为多形性充血性皮疹,热退后皮疹消失,不留痕迹,分布于身体各个部分。

2.2.3 关节、肌肉疼痛 5例全身型JIA患儿中,4例出现关节疼痛,表现为下午及夜间发热时明显,同时伴有肌肉疼痛,均有关节轻度肿胀。多关节型和附着点炎症相关型JIA患儿均有膝、踝、肘等大关节疼痛,其中多关节型中累及髋关节1例次,双踝关节2例次,双膝关节2例次,双腕关节2例次,指关节1例次,趾关节1例次。大关节受累较小关节多,下肢关节较上肢关节多,双侧受累较单侧多。肌肉疼痛多表现为下肢肌肉疼痛,发热时明显,无肌力下降。

2.2.4 肝、脾、淋巴肿大 4例(33%)患儿出现肝脏肿大,2例(17%)患儿出现脾脏肿大,均为轻度肿大;3例(25%)患儿出现淋巴肿大。

2.3 实验室检查

2.3.1 血常规 7例(58%)患儿Hb < 100 g/L,其中重度贫血1例(8%),中度贫血2例(17%)。8例患儿外周血白细胞(WBC)大于 $10 \times 10^9/L$ (67%)。1例(8%)患儿血小板(PLT)低于 $100 \times 10^9/L$,4例(33%)患儿PLT高于 $300 \times 10^9/L$ 。

2.3.2 急性期反应产物 11例(92%)患儿ESR > 20 mm/h,9例(75%)患儿CRP > 8 mg/L。

2.3.3 类风湿因子 1例多关节型JIA患儿类风湿因子(RF)为阳性。全身型及附着点炎症型患儿RF均为阴性。

2.3.4 肝功能 转氨酶(ALT、AST)异常者占33%(4/12),白蛋白降低者占17%(2/12)。

2.3.5 自身抗体 2例(17%)患儿抗核抗体(ANA)阳性,其中1例为多关节型JIA,1例为全身型JIA,均为女性。

2.4 治疗

加用沙利度胺前12例患儿均使用非甾体类抗炎药(NSAIDs,如布洛芬、萘普生、双氯酚酸等)口服治疗。但因全身症状明显,发热难以控制,伴有肺、心脏等脏器受累严重,加用甲基强的松龙静脉冲击治疗,剂量为每日10~30 mg/kg,应用3~5 d后改为泼尼松口服,剂量为1~2 mg/kg·d,或直接应用泼尼松口服。其他治疗药物包括甲氨喋呤(MTX)、柳氮磺吡啶、环孢霉素、硫唑嘌呤。12例患儿沙利度胺治疗前的治疗方案总结于表2。

表2 沙利度胺治疗前12例患儿的治疗

	例数	治疗方案选择
全身型 JIA	5	NSAIDs + 甲氨喋呤 + 甲基强的松龙(静脉滴注),后改为泼尼松口服(3例)
		NSAIDs + 甲氨喋呤 + 甲基强的松龙(静脉滴注),后改为 NSAIDs + 泼尼松 + 环孢菌素(1例)
		NSAIDs + 甲氨喋呤 + 泼尼松 + 硫唑嘌呤(1例)
多关节型 JIA	3	NSAIDs + 甲氨喋呤(2例)
		NSAIDs + 甲氨喋呤 + 泼尼松(1例)
附着点炎症相 关的关节炎	4	NSAIDs + 柳氮磺吡啶(4例)

2.5 沙利度胺治疗效果

12例患儿经沙利度胺治疗后,均在4周内病情明显改善。用药6个月内,泼尼松平均剂量由每日 1.92 ± 0.16 mg/kg降至 0.49 ± 0.42 mg/kg($P < 0.01$),并有4例能停用泼尼松治疗。外周血WBC、ESR、CRP、血清铁蛋白(SF)均明显下降($P < 0.01$),8例患儿Hb明显升高($P < 0.01$),见表3。多关节型患儿平均受累关节数量由5个以上降至0~2个($P < 0.01$),附着点炎症型患儿双“4”字征转阴,Schober's征转阴。

表3 治疗前后实验室数据的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前	治疗后	t值	P值
WBC($\times 10^9/L$)	11.6 ± 2.4	7.3 ± 1.3	5.834	< 0.01
PLT($\times 10^9/L$)	238 ± 102	194 ± 34	1.511	> 0.05
Hb(g/dL)	95 ± 11	125 ± 8	-6.720	< 0.01
ESR(mm/h)	60.7 ± 28.6	15.5 ± 2.1	5.265	< 0.01
CRP(mg/L)	64.6 ± 45.9	6.7 ± 1.3	4.382	< 0.01
SF($\mu g/L$)	1718 ± 424	79 ± 19	13.546	< 0.01

2.6 沙利度胺不良反应

12例患儿均未出现明显神经毒性反应。6例患儿诉胃肠道反应,但是饮食调整即恢复,1例患儿出现一过性肢体麻木,减少用量后消失。

3 讨论

沙利度胺是一种新型的免疫调节剂,其下调肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6的表达,影响血管生成、细胞凋亡和内皮细胞信号传导。本研究报道了传统治疗方式失败后12例JIA儿童应用沙利度胺治疗,均达到了病情缓解,证实了沙利度胺用于JIA的安全性和有效性。尽管沙利度胺有潜在的危险性,但是本研究的所有患儿均未出现严重副作用,仅1例儿童出现一过性肢体轻微麻木,无需中断沙利度胺的治疗。与长期大剂量应用皮质激素的副作用相比,本研究中沙利度胺小剂量应用所产生的危险性也是可接受的。

2002年,Lehman等^[11]报道2例糖皮质激素依赖型全身型JIA,经沙利度胺治疗后缓解。后来Lehman等^[12]开展多中心研究证实,13例治疗困难的全身型JIA患儿接受沙利度胺治疗6个月后,6例能减少泼尼松的用量,同时ESR降低、Hb升高,关节症状缓解。García-Carrasco等^[13]报道3例难治型全身型JIA患儿沙利度胺治疗疗效显著,而未观察到副作用。但是,正是因为其潜在的严重副作用,决定了此药不能作为一线用药,只有当病人在传统治疗方式下病情仍无改善时考虑使用^[14]。

JIA的治疗有原则可依却无固定方案可循,一直都是儿科风湿病医师所共同面临的困惑。儿童的免疫系统在发育中,免疫的改变与成人不同,起病形式和临床表现亦不同。如全身型JIA以高热、关节外脏器受累为主,常需要激素治疗^[15]。多关节型JIA类似成人类风湿性关节炎。附着点炎症型以下肢大关节起病,预后较成人好,尽早治疗可以治愈。本研究证实了沙利度胺对JIA患儿治疗的有效性,但是此治疗方法仅用于传统治疗失败的病例,并且需要大规模的病例对照研究取得经验。

[参 考 文 献]

- [1] 全国儿童风湿病协作组. 儿童风湿病诊断及治疗专家共识(一)[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(10): 984-991.
- [2] Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 1999, 341(21): 1565-1571.

- [3] Palumbo A, Bertola A, Musto P, Caravita T, Callea V, Nunzi M, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma [J]. *Cancer*, 2005, 104(7): 1428-1433.
- [4] Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GR. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens [J]. *Am J Med*, 2005, 118(3): 246-250.
- [5] 刘曦, 刘爱京, 邵福灵. 沙利度胺治疗风湿性疾病机制的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10(6): 366-368.
- [6] 周纬. 幼年特发性关节炎治疗进展[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(2): 117-122.
- [7] 胡坚. 幼年特发性关节炎治疗的观点问题[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(21): 1628-1631.
- [8] Breda L, Nozzi M, Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40(1): 53-72.
- [9] Lazzarini M, Martelossi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 419-427.
- [10] Galustian C, Labarthe MC, Bartlett JB, Dalgleish AG. Thalidomide-derived immunomodulatory drugs as therapeutic agents [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4(12): 1963-1970.
- [11] Lehman TJ, Striegel KH, Onel KB. Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. *J Pediatr*, 2002, 140(1): 125-127.
- [12] Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study [J]. *J Pediatr*, 2004, 145(6): 856-857.
- [13] García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega R, Rojas-Rodríguez J, Escobar LE. Efficacy of thalidomide in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(5): 500-503.
- [14] Quartier P. When should we use TNF antagonists in children with rheumatic disease? [J]. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(1): 1-3.
- [15] 李亚琴, 曹兰芳. 肾上腺糖皮质激素在幼年特发性关节炎中的应用进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(3): 240-242.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

中国医师协会新生儿专业委员会第二次 全国新生儿科学术会议征文通知(首轮)

经中国医师协会新生儿专业委员会常委会研究决定,并报中国医师协会学术会员部批准,第二次全国新生儿科学术会议定于2012年3月在北京召开。现开始征文,与新生儿各专业有关的论文(基础研究、临床研究、护理及管理)可投稿。请将论文电子版全文及800字以内的结构式摘要发至新生儿专业委员会学会办公室电子信箱: xinshenggerwyh@126.com。

联系人:张倩,电话:010-84024716。

中国医师协会新生儿专业委员会
2011年7月5日