

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.015

论著·临床研究

麦考酚酸酯治疗幼年特发性关节炎全身型的疗效分析

韩彤昕 李彩凤 王江 邝伟英 周怡芳 邓江红

(北京儿童医院风湿免疫科, 北京 100045)

[摘要] **目的** 评价麦考酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 治疗幼年特发性关节炎全身型 (system onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA) 的临床疗效。**方法** 35例确诊为 SoJIA 并初次接受治疗的患儿随机分为3组, 即传统治疗方案组 (对照组), 15例; MMF 1组: 传统治疗方案治疗2周后, 病情无缓解, 加用 MMF 治疗, 7例; MMF 2组: 采用非甾体抗炎药+泼尼松+MMF 治疗方案, 13例。观察3组患儿治疗后2、4、12周的症状、体征、实验室指标及不良反应, 并随访3~6个月。**结果** 治疗前 MMF2组病程显著长于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗2周后, 与对照组相比, MMF1组和 MMF2组的泼尼松用量明显减少, ESR 明显减低 ($P<0.05$); MMF1组患儿体温高于另两组 ($P<0.05$)。治疗4周时, 与对照组比较, MMF1组泼尼松用量减少 ($P<0.05$), ESR 降低 ($P<0.05$); MMF2组泼尼松用量减少, 体温下降并恢复至正常, WBC 值降低, ESR 降低, 铁蛋白降低, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); MMF1和 MMF2组相比, MMF2组体温更低 ($P<0.05$)。MMF 治疗组均未出现 MMF 用药的副作用。**结论** MMF 联合治疗能更好地控制 SoJIA 患儿病情, 更快缓解其临床症状, 减少联合应用的糖皮质激素药物的剂量, 并有良好的安全性。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 666-670]

[关键词] 全身型幼年特发性关节炎; 治疗; 麦考酚酸酯; 儿童

Clinical efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis

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

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). **Methods** Thirty-five patients with a confirmed diagnosis of SoJIA who had received initial treatment were randomly divided into control ($n=15$), MMF1 ($n=7$) and MMF2 groups ($n=13$). The control group received conventional treatment, the MMF1 group received MMF after 2 weeks of conventional treatment that had not led to remission, and the MMF2 group received combination therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs, prednisone and MMF. Symptoms, signs, laboratory indices, and adverse events were observed after 2, 4, and 12 weeks of treatment, and follow-up was performed for 3-6 months. **Results** Before treatment, the MMF2 group had a significantly longer disease course than the control group ($P<0.05$). After 2 weeks of treatment, the MMF1 and MMF2 groups had a significantly lower prednisone dose and erythrocyte sedimentation rate (ESR) than the control group ($P<0.05$). The MMF1 group had significantly higher body temperature than the other two groups ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, the MMF1 group had a significantly lower prednisone dose and ESR than the control group ($P<0.05$). The MMF2 group had a significantly lower prednisone dose, body temperature (recovery to normal), white blood cell count, ESR and serum ferritin concentration than the control group ($P<0.05$). Body temperature was significantly lower in the MMF2 group than in the MMF1 group ($P<0.05$). No adverse events were observed in either the MMF1 or MMF2 groups during treatment. **Conclusions** Combination therapy with MMF can lead to better control of the patient's condition, more rapid relief of clinical symptoms and reduced glucocorticoid dose. The therapy with MMF is safe in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 666-670]

Key words: Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis; Treatment; Mycophenolate mofetil; Child

[收稿日期] 2013-03-15; [修回日期] 2013-05-10

[作者简介] 韩彤昕, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 李彩凤, 主任医师。

幼年特发性关节炎全身型(system onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA)是儿童常见的结缔组织病,多于5岁前起病,以弛张高热为首发症状,全身症状明显,关节症状出现较晚,缺乏特异性临床表现及实验室检查,被公认为幼年特发性关节炎(JIA)中导致患儿残疾、死亡的主要亚型^[1]。目前,SoJIA的治疗仍为对未控制的全身或局部的炎症反应进行早期有效的联合治疗,从而达到疾病的缓解,避免出现严重的并发症。临床上多采用糖皮质激素、非甾体消炎药和甲氨蝶呤等联合用药^[2]。糖皮质激素虽能迅速减轻临床症状,但不能阻止关节破坏;非甾体消炎药是治疗SoJIA必不可少的药物,不仅可退热,而且可减轻关节炎症状。但由于病因不明,长期以来,尽管不断改善治疗方案,但预后仍欠佳,因此,人们努力寻找更适合治疗SoJIA的药物^[3]。

麦考酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)最初是一种用于预防同种肾移植患者排斥反应及治疗难治性排斥反应的药物^[4]。近年来,已有文献报道MMF可用于儿科疾病的治疗,如肾病综合征、儿童狼疮性肾炎等^[5-6],但国外关于MMF用于SoJIA临床疗效的报道尚处于理论探讨阶段,缺乏大规模的临床对照研究。因此,本研究进行病例对照研究,评价MMF在SoJIA治疗中的有效性,以期临床药物的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年1月至2012年6月间我院风湿免疫科确诊并初次接受治疗的SoJIA患儿35例。所有患儿均符合国际风湿病协会联盟儿科专家组分类标准讨论稿制订的SoJIA诊断标准^[7],经住院治疗,并继续在我院风湿免疫门诊随诊复查的患儿。35例SoJIA患儿中,男19例,女16例。就诊时平均年龄为 3.52 ± 0.22 岁;平均体重 14.4 ± 0.4 kg;病程 33.4 ± 2.4 d。按入院顺序随机分为3组,第1组是传统治疗方案组(对照组),共计15例,其中5例用非甾体抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID)+泼尼松+甲氨蝶呤+来氟米特,7例NSAID+泼尼松+甲氨蝶呤,2例NSAID+泼尼松+环孢霉素,1例NSAID+泼尼松+甲氨蝶呤+沙利度胺。第2组为传统治疗方案治疗2周后,病情无缓解(用药后仍持续发热>2周、ESR持续增高、经非甾体抗炎药和激素治疗不满意,符合三者中任意一项则判定为病情无缓解),加用或

换用MMF治疗,命名为MMF1组,共计7例。其中3例开始用NSAID+泼尼松+甲氨蝶呤治疗,但用药后仍持续发热大于2周,临床判定为病情无缓解,换用NSAID+泼尼松+MMF;另4例开始用NSAID+泼尼松+环孢霉素治疗,但用药后仍持续发热大于2周,且ESR持续升高,临床判定为病情无缓解,换用NSAID+泼尼松+MMF。第3组为NSAID+泼尼松+MMF治疗方案组,命名为MMF2组,共计13例,均采用NSAID+泼尼松+MMF治疗。治疗中如出现MMF副作用^[4],如呕吐、腹泻等胃肠道症状,白细胞减少、败血症、尿频,偶见高尿酸、高血钾等症状,及时记录。

1.2 治疗及随访

MMF商品名骁悉(瑞士巴塞尔豪夫迈、罗氏有限公司制造,上海罗氏制药有限公司分装)。MMF初始剂量为每日15 mg/kg,用药后2周若病情未完全缓解且无明显副作用则将剂量逐渐增加,加至每日15 mg/kg,每日最大量<1.5 g。用药后2个月如病情缓解显著,即开始由峰剂量逐渐减量,对每一患儿视个体情况,以最低有效剂量维持治疗,总治疗时间6个月。

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MMF药片总数,无漏服或漏服少于每月2片为依从性好,并记录泼尼松剂量、MMF剂量和不良反应,根据检查结果调整药物剂量。随访时间3~6个月。

1.3 临床观察指标

监测3组患儿年龄、性别、病程、体重、体温、皮疹、肿痛关节、肝脾肿大、白细胞计数、血红蛋白、血沉、C反应蛋白、铁蛋白。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析。计数资料用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3组间比较采用方差分析(one-way ANOVA),并用LSD Post-Hoc检验进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前情况比较

MMF2组病程显著长于对照组($P < 0.05$),而与MMF1组比较差异无统计学意义;MMF1组与对照组病程比较差异无统计学意义。3组患儿年龄、性别、体重、临床症状及实验室检查差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 治疗效果比较

治疗2周时,与对照组比较,MMF1组和MMF2组泼尼松用量均减少($P<0.05$),ESR均降低($P<0.05$);MMF1组患儿体温高于另两组($P<0.05$)。治疗4周时,与对照组比较,MMF1组泼尼松用量减少($P<0.05$),ESR降低($P<0.05$);MMF2组泼尼松用量减少,体温下降并恢复至正常,WBC值降低,ESR降低,

铁蛋白降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$);MMF1和MMF2组相比,MMF2组体温更低($P<0.05$)。在治疗12周时,各项检测指标3组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

在治疗过程中,MMF治疗组均未出现MMF用药的副作用。

表1 3组患儿治疗前临床情况比较 [$\bar{x}\pm s$ 或例(%)]

	对照组 (n=15)	MMF1组 (n=7)	MMF2组 (n=13)	$F(\chi^2)$ 值	P 值
性别(男)	9(60)	3(43)	7(54)	(4.794)	0.109
年龄(岁)	3.5±1.1	3.1±1.4	3.4±1.2	0.270	0.765
病程(d)	29±12	37±8	43±10 ^a	6.030	0.006
体重(kg)	14.3±2.1	14.4±2.3	14.5±1.9	0.039	0.962
体温(℃)	38.8±0.4	38.8±0.6	38.7±0.3	0.367	0.696
皮疹	8(53)	5(71)	11(85)	(3.087)	0.201
关节肿痛	15(100)	6(86)	11(85)	(2.721)	0.292
肝脾肿大	10(67)	4(57)	8(62)	(0.350)	1.000
WBC($\times 10^9/L$)	15.5±2.9	16.7±2.6	14.7±2.8	1.225	0.307
HB(g/dL)	95±10	92±11	95±10	0.328	0.723
ESR(mm/h)	63±26	39±16	45±33	2.467	0.101
CRP(mg/L)	63±42	81±43	77±45	0.599	0.555
铁蛋白($\mu g/L$)	1613±441	1829±313	1818±283	1.399	0.262

a : 与对照组比较, $P<0.05$

表2 3组患儿治疗效果比较 [$\bar{x}\pm s$ 或例(%)]

	对照组 (n=15)	MMF1组 (n=7)	MMF2组 (n=13)	$F(\chi^2)$ 值	P 值
治疗2周					
泼尼松量(mg/kg·d)	1.9±0.2	1.5±0.1 ^a	1.6±0.1 ^a	27.824	<0.01
体温(℃)	37.7±0.3	38.5±0.8 ^a	37.6±0.2 ^b	13.059	<0.01
皮疹	6(40)	3(43)	8(62)	(1.439)	0.563
关节肿痛	14(93)	6(86)	11(85)	(0.952)	0.818
肝脾肿大	8(53)	2(29)	6(46)	(1.173)	0.614
WBC($\times 10^9/L$)	10.8±2.0	9.4±1.9	9.4±2.4	1.763	0.188
HB(g/dL)	96±8	95±7	98±7	0.234	0.793
ESR(mm/h)	59±20	39±16 ^a	38±19 ^a	5.298	0.010
CRP(mg/L)	56±32	69±32	56±33	0.461	0.635
铁蛋白($\mu g/L$)	1522±320	1353±245	1332±211	1.99	0.153
治疗4周					
泼尼松量(mg/kg·d)	1.5±0.0	1.3±0.1 ^a	1.3±0.1 ^a	51.684	<0.01
体温(℃)	37.4±0.3	37.5±0.3	37.0±0.3 ^{ab}	11.165	<0.01
皮疹	4(27)	1(14)	4(31)	(0.643)	0.884
关节肿痛	12(80)	4(57)	5(39)	(4.973)	0.081
肝脾肿大	5(33)	1(14)	2(15)	(1.460)	0.576
WBC($\times 10^9/L$)	9.4±0.8	8.3±0.5	8.3±0.6 ^a	11.347	<0.01
HB(g/dL)	102±8	107±8	108±6	2.963	0.066
ESR(mm/h)	37±11	26±8 ^a	24±8 ^a	7.574	0.002
CRP(mg/L)	34±16	25±9	25±11	1.665	0.205
铁蛋白($\mu g/L$)	376±144	296±26	249±70 ^a	5.178	0.011
治疗12周					
泼尼松量(mg/kg·d)	0.5±0.4	0.4±0.5	0.6±0.5	0.544	0.586
体温(℃)	36.8±0.3	36.7±0.3	36.7±0.2	0.882	0.424
皮疹	2(13)	0	0	(1.972)	0.672
关节肿痛	1(7)	2(29)	0	(3.821)	0.139
肝脾肿大	3(20)	1(14)	0	(2.841)	0.232
WBC($\times 10^9/L$)	7.4±1.3	6.8±1.4	7.0±1.1	0.581	0.565
HB(g/dL)	124±8	125±10	123±8	0.080	0.923
ESR(mm/h)	15.7±2.0	15.9±1.6	15.5±1.9	0.110	0.896
CRP(mg/L)	6.6±1.3	7.1±1.0	6.8±1.2	0.361	0.700
铁蛋白($\mu g/L$)	76±18	78±22	73±21	0.126	0.882

a : 与对照组比较, $P<0.05$; b : 与MMF1组比较, $P<0.05$

3 讨论

SoJIA的特征是以发热、关节炎、与热同行的皮疹、多浆膜炎、肝和(或)脾大为主要临床表现,并同时伴有白细胞和血小板明显增高,ESR增快和贫血的幼年慢性特发性关节炎。

在本研究初始治疗即采用非甾体抗炎药、糖皮质激素及MMF联合应用的病例(即MMF2组),虽然就诊前病程相对长于另外两组患儿,但是以相对快的速度控制病情,治疗4周体温即恢复正常,糖皮质激素用量、白细胞计数、ESR和铁蛋白下降最明显,提示在SoJIA治疗方案中,联合应用MMF能较快控制临床发热等症状,实验室指标较快恢复正常,并能减少联合应用糖皮质激素用量。当传统治疗方案效果不佳时(MMF1组),加用MMF,也有较好的疗效。

MMF是从真菌 *Penicillium stoloniferum* 中提取出来的,作为新一代高效低毒的免疫抑制剂,口服吸收良好,其作用机制是在体内迅速被水解脱酯为具有免疫抑制活性的代谢产物霉酚酸,霉酚酸通过抑制嘌呤核苷酸从头合成途径的关键限速酶次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶,使鸟嘌呤核苷酸的合成减少,因而能选择性抑制T、B淋巴细胞的增殖和功能。体内的生物利用率高达94%,单剂空腹口服后约40 min血浆浓度达到高峰。霉酚酸的生物半衰期为17.9 h,经肝脏转化为无活性的霉酚酸葡萄糖醛酸,失去药理活性。87%的MMF以霉酚酸葡萄糖醛酸的形式出现在尿液中,粪便中不足6%,极少量($\leq 1\%$)以MMF原形从尿中排泄。肾功能受损不影响血浆霉酚酸,但可导致血浆霉酚酸葡萄糖醛酸蓄积,严重肾功能不全者应调整MMF剂量,目前认为应限制在2 g/d以内^[8]。

自从1995年,美国FDA批准应用后,国外已有多篇关于MMF广泛应用于儿童移植后排斥反应的预防和治疗,以及原发性肾小球疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的治疗,尤其对激素抵抗型原发性肾病综合征、环孢素治疗无效的肾病综合征、儿童狼疮性肾炎以及肝、肾功能不全的患儿治疗效果佳^[5,6,9]。因此提示,MMF在儿科风湿免疫疾病患儿应用是安全的。2007年,Biester等^[10]的研究中,入选的18例患儿中17例为JIA,其中4例在应用糖皮质激素、环孢素、甲氨蝶呤的同时应用了MMF。2012年,Beukelman等^[11]在关于JIA的DMARD治疗的研究中,从美国51个医学中心,纳入了2748例JIA患儿,其中246例为SoJIA,有7例应用了MMF。由此可见,

国外目前尚缺乏大规模的关于MMF应用于SoJIA患儿的临床研究,而我国亦无类似研究报道。因此,本研究数据可为MMF治疗SoJIA提供临床应用经验。

MMF也已广泛应用于儿科其他领域。意大利的Farruggia等^[12]报道1例18个月患复发性Evans综合征幼儿,应用MMF和环孢菌素取得成功,而无副作用的出现,提示MMF应用于幼儿是安全的。Ogimi等^[13]报道1例6岁女孩,患有幼年型皮炎相关的间质性肺炎,在应用糖皮质激素和环孢菌素过程中出现严重的血小板减少,反复免疫球蛋白和甲基强的松治疗后仍无好转,停用环孢菌素后,换用MMF,血小板减少症缓解,而且糖皮质激素用量减少,提示MMF在自身免疫性疾病中治疗的有效性。Baratta等^[14]报道3例儿童天疱疮患儿,分别11岁、14岁和15岁,应用MMF7个月、36个月和16个月,无副作用,提示MMF长期用药的安全性。Waxweiler等^[15]报道28例复发性湿疹患儿(平均年龄11.4岁,最小3岁)中,12例应用MMF治疗后好转。与上述研究一致,MMF在本研究应用中未出现任何副作用,且表现出较好的治疗效果。

综上所述,在SoJIA治疗中,联合应用MMF能更好地控制SoJIA患儿的病情,更快地缓解临床症状,减少联合应用糖皮质激素药物的剂量,并显示了良好的安全性。

[参 考 文 献]

- [1] 曹兰芳. 全身型幼年特发性关节炎的诊治及预后[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(9): 725-728.
- [2] 韩彤昕, 李彩凤, 王江, 邝伟英, 周怡芳. 沙利度胺治疗幼年特发性关节炎的效果分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(8): 631-634.
- [3] 屠志强, 蔡宇波, 曹兰芳. 2011年美国风湿病学会关于幼年特发性关节炎的治疗建议[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(21): 1689-1692.
- [4] Lenz O, Fornoni A, Contreras G. Defining the role of mycophenolate mofetil in the treatment of proliferative lupus nephritis[J]. *Drugs*, 2005, 65(17): 2429-36.
- [5] Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussell JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(1): 19-25.
- [6] Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(10): 1376-1381.
- [7] 曾华松. 幼年特发性关节炎国际分类标准及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(9): 721-724.

- [8] The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation [J]. *Transplantation*, 1996, 61: 1029-1037.
- [9] Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(10): 1823-1828.
- [10] Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kummerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(3): 319-324.
- [11] Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, et al. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(9): 1867-1874.
- [12] Farrugia P, Macaluso A, Tropa S, Genova S, Paolicchi O, Di Marco F, et al. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolate mofetil in a child with refractory evans syndrome [J]. *Pediatr Rep*, 2011, 3(2): 49-50.
- [13] Ogimi C, Honma N, Tanaka R, Oh-ishi T. Mycophenolate mofetil therapy for juvenile dermatomyositis with immune thrombocytopenic purpura [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(2): 280-283.
- [14] Baratta A, Camarillo D, Papa C, Treat JR, Payne AS, Rozenber SS, et al. Pediatric pemphigus vulgaris: durable treatment responses achieved with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF) [J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(2): 240-244.
- [15] Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil [J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(6): 689-694.

(本文编辑: 王晓莉)

· 消息 ·

2013年中国儿童保健学术年会第一轮会议通知

由中华医学会儿科学分会儿童保健学组主办的中国儿童保健学术年会, 将于2013年11月15~16日在江苏省南京市召开。本次会议主题为“倡导科学理念 推广实用技术”, 将邀请国内外知名专家就儿童保健、儿科发育行为的最新科学研究进展、前沿问题、实用技术等做专题报告和深度讨论, 并以“科学、实用”原则点评学术论文、讨论临床案例。本次会议同时为国家级继续医学教育项目, 项目编号为: 2013-06-01-126(国), 参会人员将授予I类学分8分。诚挚欢迎全国各级儿童保健、儿科人员积极参会并投稿。现将征集论文的有关事项通知如下:

一、征文内容

本次征文内容覆盖儿童保健和发育行为儿科学领域的相关实验研究和临床研究, 包括疾病的早期筛查、早期发育与疾病、发育行为儿科、儿童保健适宜技术、环境与儿童健康、营养与儿童健康等, 以及其它相关内容。本次征文鼓励多中心的前瞻性研究、大样本的临床流行病学研究报告。

二、征文要求

(1) 未在国内公开刊物上发表的论文; 400~800字摘要一份, 编排顺序为: 题目、作者单位、邮编、作者姓名、摘要正文。摘要正文格式必须包括目的、方法、结果、结论四部分。同时注明投稿人的E-mail地址和联系电话。

(2) 本次大会只接收网上投稿的论文, 不接受E-mail和纸质投稿, 请登录大会网站: www.nccps.org, 投稿截至时间为: 2013年8月30日。

(3) 请作者自留底稿, 文责自负。

三、联系人

李佳: 北京市东四西大街42号中华医学学会学术会务部, 邮编: 100710, 电话: 010-85158128(办), E-mail: lijia@cma.org.cn。

中华医学学会学术会务部
中华医学会儿科学分会
2013年4月