

· 综述 ·

肾上腺糖皮质激素在幼年特发性关节炎中的应用进展

李亚琴 综述,曹兰芳 审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院儿科,上海 200001)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)03-0240-03

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是儿童常见的风湿性疾病,其范畴是指起病年龄<16岁的儿童慢性关节炎,其中包括了幼年类风湿性关节炎。JIA可分为以下7型:全身型,多关节炎型(类风湿因子阳性和阴性),少关节炎型,银屑病关节炎,与附着点炎症相关的关节炎(ERA)和其他关节炎^[1]。其均以周围关节滑膜炎伴软组织肿胀、渗出为特点,部分病例出现关节强直、畸形或半脱位而导致关节功能障碍,此外尚可伴有全身多器官受累,JIA是造成小儿致残和失明的首要原因,尤其是全身型JIA死亡率高,预后差,因此对于JIA的早期诊断、及时有效治疗十分重要。

肾上腺糖皮质激素具有强大的抗炎作用,能迅速减轻关节疼痛与肿胀,也具有免疫抑制作用。自1940年Honoh首次试用糖皮质激素(glucocorticoid,GC)治疗类风湿性关节炎以来,GC现已被广泛应用于整个风湿病领域。由于GC具有多种副作用,在儿童JIA中的应用一直有争议。本文就目前GC在儿童JIA中的应用进展做以下综述。

1 糖皮质激素的作用机制

肾上腺糖皮质激素通过与糖皮质激素受体(GCR)结合形成复合物进入细胞核,调节靶基因的表达,从而表达不同的生物活性。GC具有强大的抗炎、抑制免疫、抑制胶原合成及抗休克、抗毒等作用。GC通过抗原识别、免疫活化、细胞增殖、免疫效应等多个环节抑制细胞、体液免疫反应;通过促进凋亡抑制T细胞功能和自然杀伤(NK)细胞活性,大剂量还可抑制免疫球蛋白形成;通过淋巴细胞重新分配(如在骨髓)减少外周血淋巴细胞,减少IL-2和IFN- γ 形成和信号传递;抑制巨噬细胞向T淋巴细胞提呈抗原,抑制粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子分泌;

抑制中性粒细胞及单核细胞在炎症局部的聚集;抑制一氧化氮和花生四烯酸代谢,阻断内皮素受体表达,降低毛细血管壁通透性;抑制成纤维细胞增殖及纤维细胞的成熟,抑制胶原及粘多糖合成;减少前列腺素、白三烯等炎性介质的释放;减少成纤维细胞分化和蛋白形成,减少金属蛋白酶的生成;稳定溶酶体膜,干扰补体激活;减少滑膜胶原酶、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)、前胶原的ⅢN前肽(PⅢNP)、E-选择素、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、环氧合酶-2(COX-2)和透明质酸表达等机制发挥生物效应^[2-7]。

2 糖皮质激素在JIA的临床应用

JIA治疗的目的在于控制临床症状、抑制关节炎症、维持关节功能和预防关节畸形。强调分型、早期、联合和个体化的治疗,并注意平衡疗效与治疗副作用。其中全身型JIA(So-JIA)死亡率高达10%~14%,其他类型的JIA死亡率仅为0.5%~2%^[8],因此So-JIA治疗更应及时有效。

长期以来,风湿病专家就GC在类风湿性关节炎(RA)中的应用存在较大的分歧。但近年国外有多篇报道指出^[9-12]在成人RA的治疗中,强调早期小剂量使用口服GC(5~10 mg/d),同时使用免疫抑制剂(MTX),随访2年后发现,早期小剂量使用GC组能明显减轻RA患者的关节炎症,而且还能减轻或抑制疾病对关节的破坏和影像学改变。甚至近几年国外作者报道对66例RA患者进行GC冲击治疗,通过静脉给予地塞米松200 mg/次,每5 d冲击治疗一次,观察患者的ESR、CRP、关节症状评分、上肢握力等在治疗前后均有明显改善($P<0.05$),而治疗所产生的副作用,无论是心理或是生理的变化,与对照组使用缓解病情的抗风湿药物(DMARD)相

[收稿日期]2008-02-01;[修回日期]2008-06-01
[作者简介]李亚琴,女,大学,医师,主攻方向:风湿免疫性疾病。

似^[13]。由此可见激素在 RA 中的应用是相当广泛的,而且结论明确,越早期使用效果越明显。

GC 在 JIA 的使用上,尽管疗效显著,但因各种副作用,特别是对儿童生长发育的影响,以往 GC 在 JIA 中的使用有很大的争议和限制,随着目前对疾病的深入了解,JIA 采用激素治疗的报道也逐年增多。薛海燕等^[14]对 39 例明确诊断为 So-JIA 患儿使用 GC 等的治疗进行了观察总结。该文将 39 例患儿分为小剂量使用 GC 组(每日 0.5 ~ 1.0 mg/kg)和大剂量 GC 组(每日 1.0 ~ 1.5 mg/kg),同时均使用其他免疫抑制剂和非类固醇抗炎药,分别观察二组在用药 10 d 和 20 d 后的体温、关节症状、ESR、CRP 等指标的变化,除体温外,二组在使用 GC 10 d 后的总有效率分别为 58.8%,72.7%,治疗 20 d 后总有效率分别为 76.5%,90.0% (均 $P < 0.05$),说明 GC 的使用对控制 JIA 的临床症状有相当好的效果,且大剂量组的总有效率优于小剂量组,该项总结建议每日 GC 1.0 ~ 1.5 mg/kg 使用更有效。近年国内周纬等^[15]报道了对 28 例 JIA 患儿的诊疗进行了回顾性分析,其中全身型 7 例,少关节型 2 例,多关节型 RF(+)2 例,RF(-)4 例,与附着点炎症相关性关节炎(ERA)13 例。全身型中有 4 例对 NSAIDs 部分有效或无效,加用激素治疗,1 例每日按 1 mg/kg 治疗有效,2 例需加量到每日 1.5 mg/kg 才控制病情,而另 1 例在使用每日 1.5 mg/kg 的剂量后仍有高热、贫血、血小板增高,关节症状明显,在此基础上加用 MTX 治疗 13 周后才得到控制;剩余 21 例其他类型的 JIA 患儿中有 2 例因并发虹膜睫状体炎而加用激素治疗并取得了病情稳定的结果。提示 GC 治疗对 JIA 的病情控制有良好的效果,尤其是 So-JIA 患者。国内另有学者^[16]通过对 46 例 JIA 患儿的治疗情况进行分析和总结,其中全身型 8 例,少关节型 10 例,多关节型 17 例,与附着点相关性 11 例,全身型中有 4 例在加用 NSAIDs 药物后无效而加用足量激素治疗,随访 16.2 ± 6.5 个月尚无关节变形等并发症出现,另外 38 例非全身型 JIA 患儿,在有大量关节腔积液、虹膜睫状体炎及肝脏损害等脏器损害时也加用了激素治疗,并取得病情控制。这项回顾性研究指出对于顽固、病情严重、并发症突出及常规用药不敏感和耐药的病例应采用联合治疗,多采用激素 + NSAIDs + DMARD 药联用的方法,并且重点强调:对关节症状明显、稽留高热、浆膜腔积液和多脏器损害的患儿采用激素冲击治疗效果更明显。

局部关节内注入类固醇激素 (intra-articular steroid injections, iaS)^[17~21]具有全身副作用轻的特

点。国外报道^[17,18]对 60 例 JIA 患儿进行的 202 次 iaS 的回顾性研究显示,iaS 是一项安全的操作,最常见的副作用是操作部位色素减退和皮下萎缩,其发生率与激素的剂量和针刺的准确性有关,更有报道除极少数(2%)局部穿刺部位皮下萎缩外,少有不良反应产生。Cahill 等^[18]在 2007 年报道 38 例平均年龄 6.7 岁的 JIA 患儿,关节症状累及足部小关节,在 X 线引导下局部注入类固醇激素,明显缓解了局部的关节症状,特别是在疾病急性期使用效果更明显。另有报道^[20]对 38 例各个亚型的 JIA 患儿进行了 iaS 治疗,取得了约 90% 的缓解率,且症状缓解至少 1 年以上,对于上肢关节症状缓解时间更长。而在下肢关节穿刺后需要 2 ~ 3 d 的制动以保护关节,少有证据证实此项操作引起股骨头坏死,甚至髋关节炎也采用过 iaS 治疗,操作引起感染性关节炎则很少见。综上所述,iaS 治疗不良反应小,可以作为以关节症状为主,而全身症状轻微的 JIA 患儿的治疗方法之一。

3 糖皮质激素在 JIA 应用中的副作用

众所周知,糖皮质激素有很多副作用如:库欣综合征、诱发或加重感染、影响生长发育、出现神经精神症状、诱发或加重消化道溃疡、骨质疏松、电解质紊乱、类固醇糖尿病、股骨头缺血性坏死、诱发眼病等。但在相应的辅助治疗措施的干预下(如止酸剂的应用、补钾、补钙、调节免疫功能等),可以避免或减轻 GC 的副作用。大家公认 GC 对儿童生长发育的影响尤为重要,但有文献报道^[22]虽然 GC 对体重指数和皮肤褶厚度的副作用不能被排除,但 JIA 患儿常有营养状况不良,有些患儿甚至本身就存在低体重和身材矮小,研究结论明确提示:GC 的累积剂量与身材矮小或其他营养变量无独立相关性。这项研究结果对 JIA 的治疗很有指导意义,强调为了强化控制 JIA 患儿的疾病活动,甚至需要更多地使用 GC。另有报道^[23,24]指出在用 GC 治疗的 JIA 患儿中,70% 的患儿随着疾病的缓解,身高在停药后赶上了正常同龄儿的最终身高,另 30% 的患儿在使用生长激素(每日 0.07 mg/kg)治疗后,虽然离相应的身高标准有微小差别,但其生长速率明显得到改善。尽管 GC 有很多副作用,但相对疾病活动对机体的影响而言,使用 GC 控制 JIA 的病情较其他方法更为有效^[25]。

综上所述,就 GC 在 JIA 的使用上,主张对 So-JIA 的患儿,应首选糖皮质激素治疗,以尽早控制病

情,减少疾病对机体的影响。而其他类型的 JIA,当关节症状明显、累及主要脏器功能、出现虹膜睫状体炎等并发症、实验室指标(如 ESR、CRP 等)明显异常的患者,也应当尽早加用 GC 治疗。剂量根据患儿的病情而定。对以关节症状为主的 JIA 患儿可采用 iaS 的方法治疗,且无明显的全身副作用。至于 GC 的副作用,在控制剂量并采用相应的辅助治疗措施干预和临床监测的前提下,是可以控制和预防的^[26~28]。

[参 考 文 献]

[1] 胡亚美,江载芳. 幼年类风湿性关节炎[M]. 诸福棠实用儿科学,第7版. 2002,667.

[2] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduce joint destruction and increases the remission rate; a two-year randomized trial[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(11):3360-3370.

[3] Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(8):718-722.

[4] Bechtold S, Ripperger P, Bonfig W, Pozza RD, Haefner R, Schwarz HP. Growth hormone changes bone geometry and body composition in patients with juvenile idiopathic arthritis requiring glucocorticoid treatment: A controlled study using peripheral quantitative computed tomography[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6):3168-3173.

[5] 闵月,徐琴英,王丽峰,宋晓翔,倪征,程江,等. 全身性幼年特发性关节炎 40 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(11): 1082-1084.

[6] Boivin MA, Ye D, Kennedy JC, Al-Sadi R, Shepela C, Ma TY. Mechanism of glucocorticoid regulation of the intestinal tight junction barrier[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(2):590-598.

[7] Dayyani F, Belge KU, Frankenberger M, Mack M, Berki T, Ziegler-Heitbrock L. Mechanism of glucocorticoid-induced depletion of human CD14 + CD16 + monocytes[J]. J Leukoc Biol, 2003, 74(1):33-39.

[8] Batthish M, Schneider R, Ramanan AV, Achonu C, Young NL, Feldman BM. What does "active disease" mean? patient and parent perceptions of disease activity in the systemic arthritis form of juvenile idiopathic arthritis (SO-JIA) [J]. Rheumatology, 2005, 44(6):796-799.

[9] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. 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.

[10] Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years; a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(11):3371-3380.

[11] Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a struc-

tured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(7):1111-1118.

[12] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(11):3381-3390.

[13] Jacobs JW, Geenen R, Evers AW, van Jaarsveld CH, Kraaijaat FW, Bijlsma JW. Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(1):61-64.

[14] 薛海燕,曹兰芳,马敏,卢燕鸣,毛海英,顾越英. 激素治疗难治性全身型幼年特发性关节炎 39 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(9):678-679.

[15] 周纬,殷蕾,杨珍. 幼年特发性关节炎 28 例诊断治疗分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(2):99-100.

[16] 姜红堃,孙桂莲,罗钢,姜红,张乾忠. 46 例幼年特发性关节炎的回顾性分析[J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(3):322.

[17] Beukelman T, Arabshahi B, Cahill AM, Kaye RD, Cron RQ. Benefit of intraarticular corticosteroid injection under fluoroscopic guidance for subtalar arthritis in juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2006, 33(11):2330-2336.

[18] Cahill AM, Cho SS, Baskin KM, Beukelman T, Cron RQ, Kaye RD, et al. Benefit of fluoroscopically guided intraarticular, long-acting corticosteroid injection for subtalar arthritis in juvenile idiopathic arthritis[J]. Pediatr Radiol, 2007, 37(6):544-548.

[19] Marti P, Molinari L, Bolt IB, Seger R, Saurenmann RK. Factors Influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(4):425-430.

[20] Neidel J. Intra-articular steroid therapy for inflammatory rheumatic diseases in children and adolescents[J]. Orthopade, 2002, 31(12):1175-1178.

[21] Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis[J]. Arch Dis Child, 2003, 88(3):192-196.

[22] Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JC, Xavier RM. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2006, 33(3):601-608.

[23] Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001, 14(6):1483-1486.

[24] Simon D, Prieur AM, Quartier P, Charles RJ, Czernichow P. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7):2567-2573.

[25] Riddle R, Ryser CN, Morton AA, Sampson JD, Browne RH, Punaro MG, et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr Psychol, 2006, 31(3):262-271.

[26] 赵喻,曹兰芳. 幼年型类风湿关节炎诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(2):180-183.

[27] 卢燕鸣,曹兰芳,陆伟容. 幼年型类风湿关节炎患者 RDW 及 MCV 的分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(6):548-549.

[28] 曹兰芳,卢燕鸣,马敏,薛海燕,赵喻,余汉卿,等. 幼年类风湿关节炎患儿血清白介素-15 变化与 TH 细胞亚群表达的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(1):9-12.