

尼尔雌醇联合醋酸甲羟孕酮治疗围绝经期妇女类风湿性关节炎的临床观察

张 鸽*, 黄 炜[#](唐山市工人医院老年病科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2275-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.23

摘要 目的: 观察尼尔雌醇联合醋酸甲羟孕酮治疗围绝经期妇女类风湿性关节炎的临床疗效和安全性。方法: 50例围绝经期类风湿性关节炎患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组患者给予甲氨蝶呤10 mg, 口服, 每周1次。观察组患者中未绝经者给予尼尔雌醇1~2 mg, 2周1次+每月月经第23天给予醋酸甲羟孕酮8 mg, 连用5 d; 绝经者给予尼尔雌醇1~2 mg, 2周1次+每3~6个月给予醋酸甲羟孕酮10 mg, 连用5 d; 子宫已切除者给予尼尔雌醇2 mg, 2周1次, 症状改善后减至1 mg/2周, 或2 mg/月+每3~6个月给予醋酸甲羟孕酮10 mg/d, 连用5 d。两组患者均适当补充钙剂和维生素D。两组患者均治疗6个月后观察临床疗效, 并观察治疗前后体征和实验室指标, 雌二醇、胫骨骨密度水平及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者治疗前体征、实验室指标和雌二醇、胫骨骨密度水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患者治疗后体征、实验室指标均显著低于同组治疗前, 但观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 对照组患者雌二醇、胫骨骨密度水平治疗后与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 而观察组治疗后与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 尼尔雌醇联合醋酸甲羟孕酮尽管总有效率低于甲氨蝶呤, 但仍能显著改善临床症状, 且在增加雌激素和骨密度水平及安全性方面优于甲氨蝶呤。

关键词 尼尔雌醇; 醋酸甲羟孕酮; 围绝经期; 类风湿性关节炎

Clinical Observation of Nilestriol Combined with Medroxyprogesterone Acetate for Rheumatoid Arthritis in Perimenopausal Women

ZHANG Ge, HUANG Wei (Dept. of Geriatrics, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Nilestriol combined with medroxyprogesterone acetate for rheumatoid arthritis in perimenopausal women. METHODS: 50 perimenopausal women with rheumatoid arthritis were randomized into control group and observation group. Control group was given methotrexate 10 mg orally once a day. Premenopausal patients in observation group were given Nilestriol 1-2 mg once every 2 weeks, and additionally given medroxyprogesterone acetate 8 mg since 23th day of the menstrual cycle for consecutive 5 days; postmenopausal patients were given Nilestriol 1-2 mg once every 2 weeks, and additionally given medroxyprogesterone acetate 10 mg every 3-6 months for consecutive 5 days; the patients underwent hysterectomy were given Nilestriol 2 mg every 2 weeks, and reducing to 1 mg every 2 weeks or 2 mg every month after symptoms were improved, and additionally given medroxyprogesterone acetate 10 mg/d every 3-6 months for consecutive 5 days. Both groups were given certain calcium and vitamin D. Therapeutic efficacy, sign, laboratory items, estradiol, tibia bone density and ADR were observed in 2 groups after 6 months of treatment. RESULTS: The total effective rate of observation group was significantly lower than control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in sign, laboratory items, estradiol and tibia bone density between 2 groups before treatment ($P<0.05$). There was statistical significance in sign, laboratory items, estradiol and tibia bone density between 2 groups after treatment ($P<0.05$). There was no statistical significance in estradiol and tibia bone density of control group before and after treatment ($P>0.05$). Those of observation group after treatment were significantly higher than before; there was statistical significance ($P<0.05$). The incidence of ADR in observation group was significantly lower than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Although total effective rate of Nilestriol combined with medroxyprogesterone acetate is lower than that of methotrexate, it improves clinical symptoms and is better than methotrexate in improving estrogen, bone density and safety.

KEYWORDS Nilestriol; Medroxyprogesterone acetate; Perimenopausal women; Rheumatoid arthritis

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免

* 主治医师, 硕士。研究方向: 风湿免疫疾病及老年病。电话: 0315-2370317。E-mail: zhangge.1@163.com

[#] 通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 风湿免疫疾病及老年病。电话: 0315-2370317。E-mail: hw0972@sina.com

疫系统疾病, 以急、慢性滑膜炎为核心, 呈现进行性、不可逆性的软骨及骨破坏, 引起剧烈疼痛和活动受限, 最终导致关节功能的丧失和残疾, 严重影响患者生活质量^[1]。目前, RA尚无根治的方法, 临床治疗仍以减轻炎症反应和损伤、缓解疼痛、保护关节和肌肉功能为主。传统的非甾体抗炎药、免疫抑制剂

(甲氨蝶呤是目前临床用于抗风湿性关节炎的常用药物之一)和中成药均对RA的治疗有一定的疗效,但不良反应较多,肝肾毒性较大^[2]。通常RA女性发病率为男性的2~3倍,且多发生于45~65岁的围绝经期妇女。有研究表明,RA的发生机制与雌二醇等性激素密切相关^[3]。尼尔雌醇是雌三醇的衍生物,其药理作用与雌二醇相似;醋酸甲羟孕酮是一种孕激素类药物,二者联合用药可以补充围绝经期妇女的雌激素,改善更年期综合症的症,但目前国内尚未有将二者联合用于治疗围绝经期妇女RA的报道。为此,在本研究中,笔者观察了尼尔雌醇联合醋酸甲羟孕酮治疗围绝经期妇女RA的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年6月—2013年6月我院收治的50例围绝经期RA患者,年龄44~69岁,平均(55.4±10.1)岁;病程0.4~24年,平均(4.7±2.3)年;均符合2013年《类风湿性关节炎诊治指南:草案》^[4],均处于RA活动期。纳入标准:(1)休息时有中等程度疼痛;(2)晨僵至少1h;(3)至少3个以上关节肿胀;(4)至少5个关节压痛;(5)红细胞沉降率(ESR)或C反应蛋白(CRP)高于正常水平。排除标准:(1)心、肝、肾功能严重不全者;(2)肿瘤患者;(3)血液栓塞性疾病患者;(4)阴道出血诊断未明确者;(5)3个月内接受过糖皮质激素、免疫抑制剂者。按随机数字表法将所有患者均分为对照组和观察组。对照组年龄44~68岁,平均(55.3±10.0)岁;病程0.4~23年,平均(4.6±2.4)年。观察组年龄45~69岁,平均(55.4±10.2)岁;病程0.5~24年,平均(4.8±2.2)年。两组患者年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予甲氨蝶呤(上海医药有限公司信谊制药总厂,规格:2.5 mg/片)10 mg,口服,每周1次。观察组患者中未绝经者给予尼尔雌醇(上海新华联制药有限公司,规格:1 mg/片)1~2 mg,2周1次+每月月经第23天给予醋酸甲羟孕酮(西安利君制药有限公司,规格:2 mg/片)8 mg,连用5 d;绝经者给予尼尔雌醇1~2 mg,2周1次+每3~6个月给予醋酸甲羟孕酮10 mg,连用5 d;子宫已切除者给予尼尔雌醇2 mg,2周1次,症状改善后减至1 mg/2周,或2 mg/月+每3~6个月给予醋酸甲羟孕酮10 mg,连用5 d。两组患者均适当补充钙剂和维生素D。两组患者均治疗6个月后观察临床疗效。

1.3 观察指标

包括两组患者治疗前后体征和实验室指标,雌二醇、胫骨骨密度水平及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

显著进步:体征和实验室指标基本恢复正常;进步:体征和实验室指标明显好转;改善:体征和实验室指标略有好转;无效:体征和实验室指标无好转或加重。总有效率=(显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件对所得数据进行分析。计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	[case(%)]				总有效率,%
		显著进步	进步	改善	无效	
对照组	25	7(28.0)	8(32.0)	7(28.0)	3(12.0)	60.0
观察组	25	3(12.0)	6(24.0)	7(28.0)	9(36.0)	36.0

2.2 两组患者治疗前后体征和实验室指标比较

治疗前两组患者体征、实验室指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者体征、实验室指标均显著低于同组治疗前,但观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后体征和实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of sign and laboratory index between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=25)		观察组(n=25)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
晨僵,min	113.04±42.57	39.55±19.80*	109.78±38.24	62.03±25.17**
关节压痛数,个	15.54±4.39	5.62±2.10*	16.03±4.27	9.02±2.75**
关节肿胀数,个	12.36±4.53	4.81±1.45*	11.93±3.88	8.71±2.90**
C反应蛋白,mg/L	79.25±23.51	17.28±6.41*	81.54±21.13	32.05±14.81**
红细胞沉降率,mm/h	63.72±33.52	27.21±12.53*	68.55±25.74	59.1±39.5**

与同组治疗前比较:* $P<0.05$;与对照组治疗后比较:** $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后雌二醇和胫骨骨密度水平比较

治疗前两组患者雌二醇和胫骨骨密度水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组雌二醇和胫骨骨密度水平治疗后与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而观察组治疗后与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后雌二醇和胫骨骨密度水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of estradiol and tibia bone density between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	雌二醇,pmol/L		胫骨骨密度,m/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	62.15±29.02	65.03±25.77	3 688.24±155.90	3 685.33±147.29
观察组	25	61.48±27.83	143.53±35.20*	3 672.97±149.37	3 964.36±156.12*

与同组治疗前比较:* $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$

2.4 不良反应

观察组患者不良反应发生率显著低于对照组患者,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

3 讨论

RA是一种常见的高致残性疾病,患病率为0.5%~1%。主要累及四肢关节,以双手和双足小关节(尤其是近端指间或

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse drug reaction between 2 groups [case(%)]

组别	n	胃肠道	白细胞减少	头晕、头痛	心悸	乳房胀痛、水肿	皮疹	总发生率, %
对照组	25	3(12.0)	1(4.0)	2(8.0)	1(4.0)	0(0.0)	1(4.0)	32.0
观察组	25	1(4.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	2(8.0)	1(4.0)	20.0

趾间关节和掌指或跖趾关节),腕、肘、膝、踝和肩关节多见,随着疾病的发展,患者关节会逐渐变形,并因疼痛和磨损而失去部份活动能力,甚至残疾^[5]。

研究发现,RA发生发展的过程与遗传基因、激素分泌、病毒感染及精神状态等有关^[6]。而性激素水平异常造成的内环境失调则为关键的影响因素,女性患者普遍存在雌激素/孕激素比值升高的现象。另有研究发现,雌激素可抑制细胞免疫反应,同时又通过刺激免疫球蛋白的产生而增强体液免疫反应^[7]。孕激素则对细胞免疫反应和体液免疫反应同时具有抑制作用。患有RA的妇女,其病情在月经周期的不同阶段会发生变化;妊娠期妇女的症状、体征等都会得到明显改善,但在分娩后出现再次加重;对于服用避孕药的妇女,症状也会有一定程度的缓解。绝经期妇女是RA的高发人群,因雌激素与孕激素的比值发生了显著的改变,导致免疫系统出现一定程度的紊乱,从而加重RA的发展^[8]。此外,有研究证实,生理浓度的雌激素能增强体液免疫,药理浓度则表现出抑制作用,因此可以通过摄入适量的雌激素达到治疗RA的目的^[9]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著低于对照组,差异有统计学意义。治疗前两组患者体征、实验室指标和雌二醇、胫骨骨密度水平比较,差异均无统计学意义,而治疗后两组患者体征、实验室指标均显著低于同组治疗前,但观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义;对照组患者雌二醇、胫骨骨密度水平治疗后与治疗前比较,差异无统计学意义,而观察组患者治疗后与治疗前比较差异有统计学意义。表明雌激素可诱导成骨细胞产生较多的骨保护素,降低破骨细胞的活化和增殖,增强钙剂和维生素D的作用,减轻RA的疼痛症状,减缓关节的破坏^[10]。本研究结果还显示,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组患者,差异有统计学意义。表明

甲氨蝶呤治疗RA的作用虽然较强,但是不良反应较多,长期使用甲氨蝶呤可能会对肝肾和骨髓造血功能有较严重的影响。

综上所述,尼尔雌醇联合醋酸甲羟孕酮尽管总有效率低于甲氨蝶呤,但仍能显著改善临床症状,且在增加雌激素和骨密度水平及安全性方面优于甲氨蝶呤。

参考文献

- [1] 蒋明, AVID YU, 林孝义. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2011: 1-10.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 889.
- [3] 陈娟, 孙华榆, 李少华. 类风湿性关节炎患者血浆睾酮、雌二醇及糖皮质激素水平的改变及其意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(4): 261.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿性关节炎诊治指南: 草案[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 7(4): 250.
- [5] 宛春甫, 刘玉华, 李志华, 等. 类风湿性关节炎的发病因素研究进展[J]. 疑难病杂志, 2005, 4(5): 317.
- [6] 李霞, 张丹, 赵彩虹, 等. 性激素、催乳素与类风湿关节炎[J]. 大连大学学报, 2002, 23(4): 102.
- [7] Ishizuka M, Hatori M, Suzuki T, et al. Sex steroid receptors in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Sci: Lond*, 2004, 106(3): 293.
- [8] Wilder RL. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol Suppl*, 1996, 44: 10.
- [9] Cutolo M. Do sex hormones modulate the synovial macrophages in rheumatoid arthritis?[J]. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56(5): 281.
- [10] Bijlsma JW, Huber-Bruning O, Thijssen JH. Effect of oestrogen treatment on clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1987, 46(10): 777.

(收稿日期: 2014-02-09 修回日期: 2014-04-28)

国家卫生和计划生育委员会副主任王国强出席世界卫生大会实施《国际卫生条例》讨论会

本刊讯 2014年5月19日,世界卫生组织第67届世界卫生大会在瑞士日内瓦召开。19日中午,世界卫生组织举办了“实施《国际卫生条例》、加强卫生安全”专题讨论会,中国代表团团长、国家卫生计生委副主任王国强出席会议并发言。

王国强指出,中国政府积极实施世界卫生组织《国际卫生条例(2005)》,推动核心能力建设,高度重视国际合作,有力地确保中国成功应对人感染H7N9禽流感疫情等突发公共卫生事件。

王国强介绍了中国应对人感染H7N9禽流感疫情的经验 and 体会。他强调,中国政府充分发挥跨部门、跨地区联防联控工作机制,加强信息沟通和统筹协调。加强临床救治,全力减少重症和死亡,并加强医疗机构早期诊断能力、强化早诊早

治。加强疫情监测和风险评估,制定有针对性的疫情防控措施。做好活禽经营市场源头控制措施和管理,推动家禽产业升级和稳健健康发展。公开透明地发布疫情防控信息,大力倡导爱国卫生运动和健康生活方式。与国际社会及时通报疫情,分享病毒毒株,开展国际合作。

王国强呼吁国际社会积极努力,不断加强公共卫生体系和能力建设,加强疫情信息通报,加强传染病防治的经验交流和科技成果分享,支持世界卫生组织在全球卫生领域发挥积极作用,协同遏制各种新发传染病的全球传播。

世卫组织总干事陈冯富珍、助理总干事福田敬二,以及美国、印度尼西亚、利比里亚、阿曼等国卫生部部长出席了讨论会并发言。