



以甲氨蝶呤为核心的类风湿关节炎的联合药物治疗

黄远莲

郴州市第四人民医院 湖南郴州 423000

【摘要】 类风湿关节炎作为一种严重的全身炎症性疾病，致残率高，对患者的生命安全造成严重的威胁，临床上在此类患者发病早期阶段进行治疗，制定以甲氨蝶呤为核心联合其他抗风湿药物、生物制剂的治疗方案，能有效缓解患者炎症反应。目前，甲氨蝶呤用于类风湿关节炎患者的治疗，是当前较常见且安全性较高的方法，通过甲氨蝶呤单药进行治疗，或与其他抗风湿药以及生物制剂联合治疗的方案，具有良好的治疗效果。

【关键词】 甲氨蝶呤；类风湿关节炎；联合药物治疗

【中图分类号】 R593.22 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2015) 11-018-02

在临床上利用甲氨蝶呤联合药物对类风湿关节炎进行治疗，能够有效缓解类风湿关节炎患者症状。经研究结果表明，甲氨蝶呤作为治疗类风湿关节炎主要药物，能够极大的缓解患者炎症反应，避免出现动脉粥样硬化，或动脉粥样硬化时促进动脉壁内泡沫细胞中胆固醇的排出。由此可知，甲氨蝶呤能够有效延长类风湿关节炎患者的生命，并减少患者出现心血管及关节受累的情况。

1 甲氨蝶呤与其他抗风湿药联合治疗类风湿关节炎

甲氨蝶呤联合抗风湿药治疗类风湿关节炎，能够作为类风湿关节炎患者初始治疗阶段的治疗方案，以及甲氨蝶呤单药治疗后的进一步治疗手段。在与甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的方案中，较为常见的是甲氨蝶呤联合来氟米特、羟氯喹、白芍总苷、雷公藤等药物中一种或者两种药物，甲氨蝶呤联合来氟米特及羟氯喹最常用，减少单种药物剂量，降低毒副作用的发生，并且取得了良好的治疗效果。因此可知，给予类风湿关节炎患者抗风湿药物治疗时，若患者半年后仍无明显好转或出现不良反应，则考虑采用联合药物治疗方法，并严格保证药物的安全性。对于甲氨蝶呤药物治疗产生不良反应的患者，或者吸烟女性、年龄较小的患者，需要在治疗早期使用生物制剂或者其他抗风湿类药物进行治疗。

2 甲氨蝶呤与生物制剂联合治疗类风湿关节炎

当前生物制剂用于治疗类风湿关节炎主要是 TNF 抑制剂，包括抗体融合蛋白、依那西普、阿达木单抗等，除阿那白滞素，生物制剂大多功能大多相似。经临床实验得知，利用甲氨蝶呤单药及 TNF 抑制剂单用，临床治疗效果大致相同。临床探究了甲氨蝶呤单药治疗方案、生物制剂单药治疗方案以及甲氨蝶呤联合生物制剂治疗方案的治疗效果，试验三种 TNF 生物制剂（依那西普、阿达木单抗以及戈利木单抗）、IL-6 受体抑制剂治疗类风湿关节炎的治疗效果，同时对类风湿关节炎患者治疗效果不明显的情况进行分析。对比甲氨蝶呤，生物制剂发挥作用的时间较早，能有效缓解患者关节疾病症状。然而当前无法证明抗 TNF 生物制剂与其他抗风湿药的疗效能否超过 TNF 生物制剂联合甲氨蝶呤的治疗效果。在上述实验中，有将近 1/3 的类风湿关节炎患者在第一次使用 TNF 生物制剂时产生不良反应，对于这些患者来说，利用托珠单抗及戈利木单抗联合甲氨蝶呤进行治疗能够有效缓解患者的临床症状，此种治疗方案较甲氨蝶呤单药治疗效果更佳。但是上述实验只能说明不同生物制剂的治疗效果不同，而无法准确说明甲氨蝶呤与生物制剂之间的不同。在一次随机双盲平行研究中，托珠单抗（抗白细胞介素 -6 受体抗体）8mg/kg，每 4 周 1 次对患者实施单药治疗，持续 24 周，结果表明此方案效果较甲氨蝶呤效果更好。TNF 生物制剂不仅能缓解患者的炎症反应，还能破坏破骨细胞的活性，甲氨蝶呤联合生物制剂进行治疗有明显的效果。因此，当前甲氨蝶呤联合各种生物制剂对类风湿关节炎患者进行临床治疗具有重要作用，也是目前最为有效的治疗方案。然而，由于 TNF 生物制剂价格较昂贵且用药不便，基层患者受到一定限制。

3 以甲氨蝶呤为核心的类风湿关节炎治疗效果评价

根据以上实验结果可知，甲氨蝶呤的功效得到错误认识，具体表现为：①临床试验数据分析结果表明，甲氨蝶呤与其他抗风湿药的治疗效果相似，而在临床使用甲氨蝶呤 + 来氟米特 + 羟氯喹联合治疗类

风湿关节炎，能极大的减轻患者的炎症反应，通过抑制二氢叶酸还原酶抑制胸腺嘧啶的形成，达到减轻患者类风湿关节炎症状、改善患者骨质的目的；②医药用书夸大了甲氨蝶呤药物治疗的不良反应，如胃肠道出血，皮肤出现红斑、瘙痒的情况，呕吐腹泻，消化道溃疡的情况，这些副作用大多与甲氨蝶呤的使用剂量及使用时间相关；③医院对于患者未进行有效信息传达，使患者对甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎治疗方案的认知不够准确；④抗风湿关节炎患者在药物治疗期间不需要进行戒酒等措施；⑤患者在药物治疗期间需多次进行血液化验；⑥小部分患者适合采用甲氨蝶呤联合生物制剂进行临床治疗；⑦患者在采用甲氨蝶呤联合生物制剂进行治疗时，甲氨蝶呤失效的情况较多；⑧在平行设计的临床试验中，生物制剂的治疗效果相较于甲氨蝶呤并未有明显差异；⑨由于临床用于治疗的甲氨蝶呤使用不当、剂量不足，若对肝产生损伤就立即停药，不利于对甲氨蝶呤药物的有效性进行合理评价；⑩生物制剂在减缓影像学进展的作用被过分夸大，在早期治疗阶段甲氨蝶呤的剂量不足且未及时进行加量，未使用叶酸，不利于甲氨蝶呤发挥功效。

4 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的发展前景

从长远来看，甲氨蝶呤治疗慢性炎症性关节炎有较大的安全性。我国对甲氨蝶呤临床疗效实践历经 25 年，每周利用小剂量的甲氨蝶呤药物对类风湿关节炎患者实施治疗，几乎未引起严重的药物不良反应。在临床治疗类风湿关节炎疾病时，导致甲氨蝶呤停药的主要原因是治疗反应不明显，并非药物不良反应。在一次临床试验中，以 200 名采用甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者为研究对象，进行了为期 10 年以上的探访研究，根据统计结果显示，患者肝功能发生异常的情况占 3.4% 的比重，在 200 名类风湿关节炎患者中，有 148 例患者肝功能检测皆显示正常，30 例患者肝功能检测发现 1 次以上的肝功能异常情况，还有 20 例患者原有治疗方案，其肝功能均显示正常。其中只有个别患者检测出白细胞减少症状，进而停药。根据近年我国临床研究说明，使用 TNF 生物制剂治疗类风湿关节炎患者淋巴瘤发生率并未比未接受 TNF 生物制剂联合治疗类风湿关节炎患者高。根据 2011 年瑞典的某项研究得知，使用 TNF 生物制剂比未使用 TNF 生物制剂治疗类风湿关节炎患者中产生淋巴瘤的效果要好。

在类风湿关节炎患者早期治疗阶段，需要保证足量的甲氨蝶呤药物进行治疗。甲氨蝶呤联合其他抗风湿类药物治疗方案中，其中甲氨蝶呤都是对类风湿关节炎患者治疗方案的核心，较其他药物治疗方案，甲氨蝶呤用于临床治疗有更为明显的优势，有利于抑制关节畸形，具备与生物制剂相同的治疗效果。此外，甲氨蝶呤药物用于临床治疗具有较高的安全性，能有效改善类风湿关节炎患者的临床症状，治疗类风湿关节炎效果明显，且甲氨蝶呤 + 来氟米特 + 羟氯喹治疗方案具有价格低廉的优势。同时，由于甲氨蝶呤具有一定的毒性，医护人员需要对患者实施实时监测，以防患者出现疗效不明显及不良反应的情况，保证治疗过程中甲氨蝶呤药物的充足，根据患者病情特点，适当调整药物剂量或进行药物更换，以保证患者的治疗效果。研究证明，以甲氨蝶呤为核心，并联合其他类抗风湿类药物或者生物制剂，具有良好的效果和广阔的发展前景。

(下转第 19 页)



全身麻醉和硬膜外麻醉对老年骨科患者术后短期认知功能的影响

殷磊

溧阳市中医医院麻醉科 江苏溧阳 213300

【摘要】目的 观察分析两种不同麻醉方式（全身麻醉、硬膜外麻醉）对老年骨科患者手术后短期认知功能的影响。**方法** 按入院前后顺序，将82例老年骨科患者均分成甲组与乙组，分别予以全身麻醉与硬膜外麻醉，然后对其术后短期认知功能的影响加以观察。**结果** 乙组患者麻醉后12h、24h的MMSE评分与POCD发生率均优于甲组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。**结论** 相较于全身麻醉而言，老年骨科患者实施硬膜外麻醉对术后短期认知功能的影响较小。

【关键词】 骨科；全身麻醉；硬膜外麻醉

【中图分类号】 R614.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2015) 11-019-01

老年骨折患者在手术后常常会发中枢神经系统并发症，也就是术后精神功能障碍，其临床症状表现为：焦虑、精神混乱、记忆力下降等。依据病情的严重程度，可将其分成两种，即术后谵妄与POCD（术后认知功能障碍）。有研究报道指出^[1]：术前麻醉可诱发POCD；对此，为了解两种不同的麻醉方式对术后短期认知功能的影响，笔者对院所收治的82例患者分别予以不同的麻醉方式，且观察其POCD的发生情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2013年5月到2015年5月所接收的82例老年骨折患者作为研究的对象，按入院前后顺序，将所有患者平均分成两组，即甲组与乙组。甲组41例，男性27例，女性14例；年龄在55-79岁之间，平均年龄为（68.2±4.6）岁；骨折类型：肱骨骨折17例，股骨骨折13例，髌骨骨折8例，其他3例。乙组41例，男性25例，女性16例；年龄在53-78岁之间，平均年龄为（67.6±4.8）岁；骨折类型：肱骨骨折15例，股骨骨折14例，髌骨骨折9例，其他3例。2组患者在性别、年龄、骨折类型等资料的对比上，无统计学意义（ $P > 0.05$ ），存在可比性。

1.2 方法

麻醉前0.5h，对患者的各项生命体征进行严密的监测，并肌肉注射阿托品（0.5mg），构建上肢静脉通路，且静脉注射乳酸格林氏液。在此基础之上，对甲组患者予以全身麻醉，即按照顺序对患者予以咪达唑仑、芬太尼、丙泊酚及苯磺酸顺式阿曲库铵，其药量分别是0.04mg/kg、5μg/kg、1.5mg/kg、1.0mg/kg，静脉注射，3min之后，再对患者实施气管插管，并连接麻醉呼吸机。对乙组患者予以硬膜外麻醉，即患者取平卧位，在L1-2之间实施硬膜外穿刺置管并给与试验剂量利多卡因，观察10分钟后缓慢推注0.375%盐酸罗哌卡因，直到麻醉平面，确保麻醉平面维持在T10以下，且根据患者心电图监护指数，对其麻醉深度进行合理调整^[2]。

1.3 观察指标

采取MMSE（简易精神状态检查量表），对两组患者不同时间段（麻醉前、麻醉后12h、24h、72h）的认知功能情况进行评估^[3]；同时，对两组患者麻醉后12h的POCD发生情况进行观察与比较。

1.4 统计学分析

采取统计学软件SPSS18.0对数据展开分析，其中，计数资料以百分比表示， χ^2 检验；计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，t检验。 $P <$

0.05，表示差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 麻醉前后认知功能情况分析

具体见下表1所示，由表可知：乙组患者麻醉后12h、麻醉后24h的MMSE评分比甲组患者高，差异显著，有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表1 两组患者麻醉前后的认知功能情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	麻醉前	麻醉12h	麻醉后24h	麻醉后72h
甲组	41	29.2±1.1	24.6±0.8	27.1±0.8	28.7±0.9
乙组	41	28.8±1.2	25.9±0.9*	28.8±1.2*	28.7±0.8

注：*与甲组相比， $P < 0.05$ 。

2.2 麻醉后12h的POCD发生情况分析

甲组麻醉后12h有10例患者发生POCD，其发生率为24.4%（10/41）；乙组中有2例发生POCD，其发生率为4.9%（2/41）。组间POCD发生率相比较，差异显著，有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

3 讨论

为保证手术的顺利开展，患者往往需接受麻醉处理，但是老年患者在长时间麻醉之后，很容易出现认知功能障碍（POCD），而这又与老年痴呆有一定的联系^[4]。与认知功能正常者相比，认知功能障碍者更容易出现痴呆，继而患者的生活质量带来极大的影响。因而，采取一种高效、安全的麻醉方式，对老年骨折手术患者具有重大的临床意义。

通过本次研究发现，乙组患者麻醉12h、麻醉后24h的MMSE评分比甲组高，此外，麻醉后12h的POCD发生率也比甲组患者低，即4.9% < 24.4%，存在显著性的差异。由此可见，对老年骨科患者予以硬膜外麻醉，对患者术后短期认知功能的影响相对较小，并且术后POCD发生率也比较低，是一种比较理想的老年手术麻醉方式。

参考文献：

- [1] 王雷, 高峰. 不同麻醉方式对老年骨科患者术后短期认知功能的影响分析[J]. 医学与哲学, 2014, 21(18):26-27.
- [2] 康定坤. 硬膜外麻醉对老年骨科患者术后短期认知功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(20):2262-2263.
- [3] 夏向锋, 沈伟. 全麻与硬膜外麻醉对老年骨科患者术后短期认知功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 15(35):3961-3963.
- [4] 韩光煜, 黄涛. 全身麻醉对老年骨科患者术后短期认知功能影响的机制探讨[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(4):513-515, 519.

（上接第18页）

参考文献：

- [1] 陈楠, 王振刚. 以甲氨蝶呤为核心的类风湿关节炎的联合药物治疗[J]. 中国医刊, 2013, 07:5-7.
- [2] 陈楠, 王振刚. 类风湿关节炎治疗的核心药物——甲氨蝶呤

[J]. 中国医刊, 2013, 07:3-5.

- [3] 张磊, 努尔艾·沙吾塔力, 阿依娜孜·巴达力汗等. 类风湿关节炎单独甲氨蝶呤与三联疗法治疗的系统评价[J]. 中国组织工程研究, 2013, 52:9049-9054.