

甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎安全性和有效性的 meta 分析

翟佳羽^{1,2}, 吕青¹, 赵敏菁¹, 古洁若¹

(1.中山大学附属第三医院风湿免疫科,广东广州 510630;2.北京大学第三医院风湿免疫科,北京 100191)

摘要:【目的】本研究系统评价甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床疗效和安全性。【方法】电脑检索国内外数据库,纳入研究甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的前瞻性随机或半随机对照试验。两名检索员独立进行检索、文献质量评价和数据提取,并对纳入研究的质量进行评价,使用 Review Manager 5.1 进行分析和图表制作。【结果】最终纳入 8 篇文献,共 592 名病例。Meta 分析结果显示,甲氨蝶呤与安慰剂比较 24 周缓解率差异有统计学意义 ($RR = 3.18, 95\%CI (1.03, 9.79), P = 0.04$) 甲氨蝶呤改善髋关节评分较柳氮磺吡啶更显著 ($RR = 5.00, 95\%CI (2.20, 7.80), P = 0.005$), 而柳氮磺吡啶改善 CRP 较甲氨蝶呤更敏感 ($RR = 1.50, 95\%CI (0.44, 2.57), P = 0.006$)。甲氨蝶呤与安慰剂及柳氮磺吡啶比较疗效无差异。【结论】国内报道提示甲氨蝶呤及柳氮磺吡啶治疗 AS 患者均有较好的临床缓解率,可作为临床选择的治疗药物。

关键词:强直性脊柱炎;甲氨蝶呤;柳氮磺吡啶;meta 分析

中图分类号:R593.23

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)01-0042-13

Meta Analysis on Efficacy and Safety of Methotrexate and Sulfasalazine in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

ZHAI Jia-yu^{1,2}, LYU Qing¹, ZHAO Min-jing¹, GU Jie-ruo¹

(1. Department of Rheumatology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Rheumatology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Responding author: GU Jie-ruo, E-mail: zhajiy_1987@163.com

Abstract:【Objective】The aim of this study was to assess the efficacy and safety of methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SSZ) in patients with ankylosing spondylitis (AS) by meta analysis. 【Methods】A systematic review of randomized controlled trials (RCT) or quasi-randomized control trial that examined the efficacy and safety of MTX and SSZ in patients with AS in the databases in China and abroad. Literature searches, publication evaluation, information extraction were performed by two searchers independently, and statistical analysis and diagram presentation were conducted using Review Manager 5.1 provided by the Cochrane Collaboration. 【Results】Eight clinical trials, involving 592 patients, met the inclusion criteria. The remission response rate in week 24 was significantly higher in the MTX groups than in the placebo group (relative risk [RR], 3.18; 95% confidence interval [CI] (1.03 to 9.79); $P = 0.04$). The improvement of hip joint scores in the MTX group is significantly than sulfasalazine group ($RR = 5.00, 95\%CI (2.20, 7.80), P = 0.005$), as well as the concentration of C-reaction protein in sulfasalazine (SSZ) group was significantly to achieve reduction ($RR = 1.50, 95\%CI (0.44, 2.57), P = 0.006$). The efficacy outcomes did not differ between the MTX groups and SSZ groups 【Conclusion】It was suggested that MTX and SSZ are effective in the improvement of clinical remission rate in the domestic data, which can be the choices of clinical therapy.

Key word: ankylosing spondylitis; methotrexate; sulfasalazine; meta analysis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(1): 42-54]

强直性脊柱炎 (Ankylosing spondylitis, AS) 是以侵袭中轴脊柱关节、外周关节、韧带附着点及肌

腱端等部位的一种慢性、系统性、炎症性疾病。其主要的临床表现是炎性腰背痛, 严重者可发生脊

收稿日期: 2014-09-29

基金项目: 中山大学临床医学研究“5010 计划”项目 (2007023)

作者简介: 翟佳羽, 住院医师, 研究方向: 强直性脊柱炎; E-mail: zhajiy_1987@163.com

柱畸形和关节强直^[1]。我国汉族人群 AS 的患病率为 0.2%~0.54%^[2,3],平均发病年龄为 20~23 岁^[4],约 1/3 的 AS 患者在确诊后 20 年内丧失劳动力^[5]。目前 AS 尚无法根治,只能依靠早期的诊断和合理的治疗改善相关的症状及长期的预后。通过非药物、药物以及手术等综合治疗方法,改善疼痛和晨僵,减轻炎症反应,控制疾病的进展,预防脊柱及关节畸形,必要时通过外科手术矫形,以提高患者生活质量,减轻个人及家庭经济负担。2005 年,ASAS (assessment in ankylosing spondylitis, 强直性脊柱炎评估组) 和 EULAR (European League Against Rheumatism, 欧洲抗风湿病联盟) 基于循证医学证据联合提出 AS 治疗的共识^[6];缓解疼痛和晨僵的一线药物仍是非甾体类抗炎止痛药 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), 并指出目前尚未有证据证明包括柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine, SSZ) 及甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 在内的缓解病情抗风湿药 (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) 可用于治疗中轴型脊柱关节病,而 SSZ 仅推荐用于伴有外周关节症状的患者^[6]。2010 年,ASAS 及 EULAR 提出更新意见^[7]: 将抗肿瘤坏死因子- α 拮抗剂 (tumor necrosis factor- α antagonist, TNF 拮抗剂) 的使用范围扩大并提出 2 种 NSAID 规范治疗 4 周后无效的患者需尽早使用 TNF 拮抗剂治疗,但 DMARD 的推荐意见基本无明显变化。尽管目前为止没有任何 DMARD 被证实能够改变强直性脊柱炎的自然病程和影像学进展^[8],但是其改善患者症状及减少病情复发等的相关报道屡见不鲜,其地位及作用仍存在争议。本研究旨在回顾分析部分 DMARD 药物的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 以明确其在 AS 治疗中地位。

1 材料与方法

1.1 检索策略

由 2 名评价员独立检索 Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆和中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、中国知网全文数据库 (CNKI)、维普 (VIP) 及万方等数据库,英文检索关键词为 (ankylosing spondylitis) OR spondylitis OR spondylarthritis OR spondyloarthropathy) AND (methotrexate) OR MTX, 中文检索关键词为“强直性脊柱炎” AND “甲氨蝶

呤”,检索时间均为建库至 2013 年 3 月 1 日。可提供充分信息用于评估方法学质量的摘要也可纳入。如过多篇文献报道同一人群,纳入人数相对较多且发表时间相对较晚的文献报道进行分析避免信息重复。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准包括:①前瞻性研究;②中文及英文文献;③AS 诊断标准:符合 1966 年或 1984 年纽约 AS 分类标准,临床确诊为 AS 的患者;④甲氨蝶呤为试验组随机/半随机对照研究,可联合 NSAID,但不能同时使用其他 DMARD。排除标准包括:①回顾性研究;②开放性研究;③病例报道;④失访率 > 50%;⑤患者年龄 < 14 周岁。

1.3 文献质量评估

两位评估员独立评估所有文献,根据纳入排除标准进行初步的筛查。对于存在异议的文献则由两名检索员协商讨论以决定是否纳入。若仍未能解决则通过第三人进行判断并最终讨论并达成统一。采用 Jadad 评分表和 Cochrane Handbook 5.0 风险评估表对文献质量进行评价。若文献研究质量特别低劣,则予以排除。

本研究的主要结局指标为:①ASAS20/40;②ASAS 部分缓解;③Bath 强直性脊柱炎病情活动指标 (bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)/强直性脊柱炎疾病活动度评分 (AS Disease Activity Score, ASDAS);④Bath 强直性脊柱炎功能指数 (bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI);⑤脊柱及骶髂关节 MRI;⑥C-反应蛋白水平。次要结局指标为:①疼痛 (VAS 评分);②脊柱活动度;③晨僵时间;④外周关节/附着点 (疼痛、肿胀、压痛);⑤患者和医生的总体评价;⑥脊柱及髋关节 X 线变化。药物不良反应的结局指标:①所有试验报告的任何不良反应;②药物毒性作用引起退出试验的不良事件;③所有停药和失访的事件。

1.4 统计分析

由两名评价员将 P 提取的数据独立的输入 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 统计软件并进行统计分析。对于 BASDAI、BASFI、CRP、疼痛的 VAS 评分、晨僵时间、患者及医生总体评价等连续型数据计量资料以均数 $\pm$ 标准差的格式录入,并根据不同试验数据结果是否存在可比性分别采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 和标

准均数差(standardized mean difference, SMD)作为统计效应量表示,各效应量均以95%置信区间(confidence interval, CI)表示;对于ASAS20/40缓解率、ASAS部分缓解率、不良反应率、停药率等二分变量数据以事件数录入,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)作为统计效应量表示。

通过 Q 检验和进行数据间异质性的评估,根据Cochrane协作网的推荐:当组内各研究不存在统计学异质性($P \geq 0.1$,且 $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型;当组内各研究存在统计学异质性($P < 0.1$,且 $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型;并进一步分析异质性来源。同时,依据改变纳入研究对象的特性以及干预措施进行亚组分析:有无外周关节受累、药物剂量、疗程差异。由于部分纳入的试验未提供亚组分析的相关数据,无法进行亚组分析。当对某一指标的数据进行合并时,若纳入试验数量 ≥ 5 个,则绘制漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征

共检索获得3479篇文献,经筛查排除,9篇文献符合入选标准,但是由于其中两篇文献^[16-17]为同一作者报道,虽然纳入患者人数不同,但随访时间相同,考虑可能存在重叠,故选择纳入人数相对较多且发表时间相对较晚的试验报道^[16]进行meta分析,最终共8篇文献(共592名病例)纳入分析。其中,1项研究为甲氨蝶呤与萘普生联用与萘普生单药进行对照研究^[10],2项为甲氨蝶呤与安慰剂对照研究^[9,11],5项为甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶相比较的对照研究^[12-16]。文献检索流程及结果见图1,纳入研究的特征见表1。

2.2 纳入研究质量评价

应用Cochrane Handbook 5.0 风险偏倚评估工具对上述8项研究进行风险偏倚的评估并绘制如下偏倚风险比例图(图2)和方法学质量评价总图(图3)。可看出,前3项甲氨蝶呤与安慰剂对照研究中,1项研究^[9]质量较高,盲法控制好,资料不完整偏倚和报道偏倚均控制在低风险,可能存在患者失访所致的减员偏倚以及基线治疗数据不匹配所致的选择偏倚。1项研究^[10]采用甲氨蝶呤联合使用NSAID与单用NSAID进行比较,故施盲较为

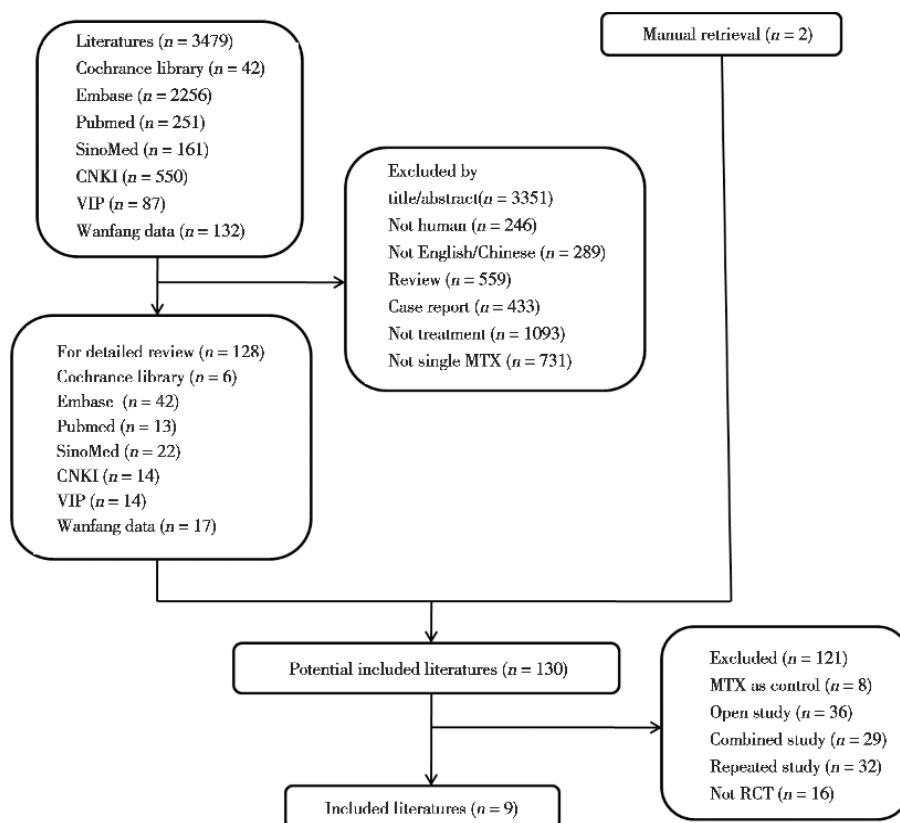


图1 甲氨蝶呤文献筛选流程图

Fig.1 The flow diagram of included and excluded studies

表 1 甲氨蝶呤研究的一般资料

Table 1 Characteristics of included studies in the present meta-analysis

Research (Year)	Sample Size (n)		Age(year)		Therapeutic Regimen		Treatment Course (Week)
	Exper- i-ment	Plac -ebo	Experi- ment	Plac- ebo	Experi- ment	Placebo	
Gonzalez- Lopez et al 2004 ^[9]	17	18	32	38	MTX 7.5 mg/w	Plac- ebo	24
Altan et al 2001 ^[10]	26	25	46.7	46.9	MTX 7.5 mg Naproxen 1 g/d	Napro- xen 1 g/d	48
Roychowd- hury et al 2002 ^[11]	12	16	44		MTX 10 mg/w	Experi- ment	24
Lv et al 2010 ^[12]	30	30	18-45		MTX 15 mg/w	9.5	72
Zhang et al 2011 ^[13]	36	36	28.5		MTX 15 mg/w	SSZ 2 g/d	12
Wang et al 2002 ^[14]	15	15	15-45		MTX (po or im) 10 mg/w	SSZ 2 g/d	96
Gu et al 2008 ^[15]	96	100	31		MTX 0.3 mg/kg	SSZ 2.25 g/d	96
Zhao et al 2007 ^[16]	60	60	29		MTX 15 mg/w	SSZ 2.25/	144

* MASES; Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score

困难,且其并未交待随机化分配和隐藏分组情况,质量中等偏差。1 项研究^[11]采用双盲安慰剂对照研究,且研究结果报道完整,但是随机化分配和隐藏分组的情况并未详细叙述,质量中等。另外 5 项甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶对照研究^[12-16],施盲较为困难,且基本未交待随机方法及分配隐藏情况,仅数据不完整偏倚和选择性报道偏倚大部分文献控制在低风险,总体而言其文献质量中等偏下。

2.3 meta 分析结果

Altan 等的研究^[10]报道甲氨蝶呤与萘普生联合用药与单用萘普生进行比较,而另外 2 项研究^[9,11]则以甲氨蝶呤和安慰剂进行对照,故其结果须分亚组进行分析。由于 3 篇报道评价指标各异,仅 BASDAI、CRP 以及患者及医生的总体评价在 2 组中有报道,其余包括物理功能评价、疼痛 VAS 评分、晨僵时间、脊柱活动度、外周关节/附着点炎及缓解率等均只有 1 篇文章报道。将可纳入研究所提取的数据使用 RevMan5.1 进行合并,其结果提示仅 24 周缓解率两组间有统计学差异,余 BADSDAI、BASFI 及 VAS 评分两组间均无统计学差异。另外 5 篇国内的文献^[12-16]报道 MTX 与 SSZ 对照研究,由于无法施盲,且随机方法和分组隐藏均未提及,故文献的质量中等偏低。其中除吕鸿等试验^[12]未说明采用 NSAID 药物作为基础治疗,其他试验^[13-16]均采用一种 NSAID 作为基础治疗,比较 MTX 与 SSZ 两种药物的疗效。现将可纳入研究的数据进行提取并使用 RevMan5.1 进行合并,其结果提示仅髌关节评分及 48 周 CRP 水平两组之间相比有统计学差异,余 BASDAI、BASFI、腰背痛百分比、不良反应率两组间无统计学差异。

2.3.1 ASAS20/40 检索获得的文献均未以 ASAS20/40 为治疗终点,无法获得相关数据。但 Gonzalez-Lopez 等试验^[9]报道的主要结局指标是缓解率,其通过晨僵、身体健康状况、BASDAI、BASFI、健康评估问卷 (Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies, HAQ-S)、医生以及患者的总体评价 7 个指标来判定。若上述至少 5 项有不低于 20% 的改善且无改善的项目加重不超过 20%,判定为病情缓解。而另外 2 项研究^[10,11]并未报道缓解率、ASAS20 有效率等指标的情况。该研究所报道的结果提示 24 周后采用意向性分析,MTX 组的缓解率较安慰剂组高 36% ($P = 0.36$)。而将其结果采用意向性分析方法进行研究,其结果提示 24 周后 MTX 组缓解率较安慰剂组相比存在统计学差异 ($RR=3.18, 95\%CI(1.03, 9.79), P = 0.04$),而且 24 周时使用 MTX 治疗较安慰剂更容易获得缓解。

2.3.2 BASDAI 共有 2 项研究^[9,11]报道甲氨蝶呤与安慰剂比较 24 周后 BASDAI 的改善情况,异质性检验显示研究间存在异质性, $P = 0.04, I^2 = 77\%$ (图 4),采用随机效应模型合并数据,结果提示两

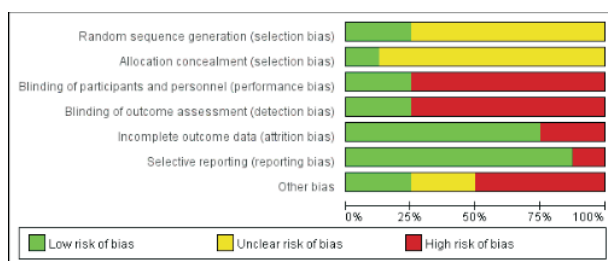


图 2 甲氨蝶呤偏倚风险比例图

Fig.2 Risk of bias graph by review author's judgment

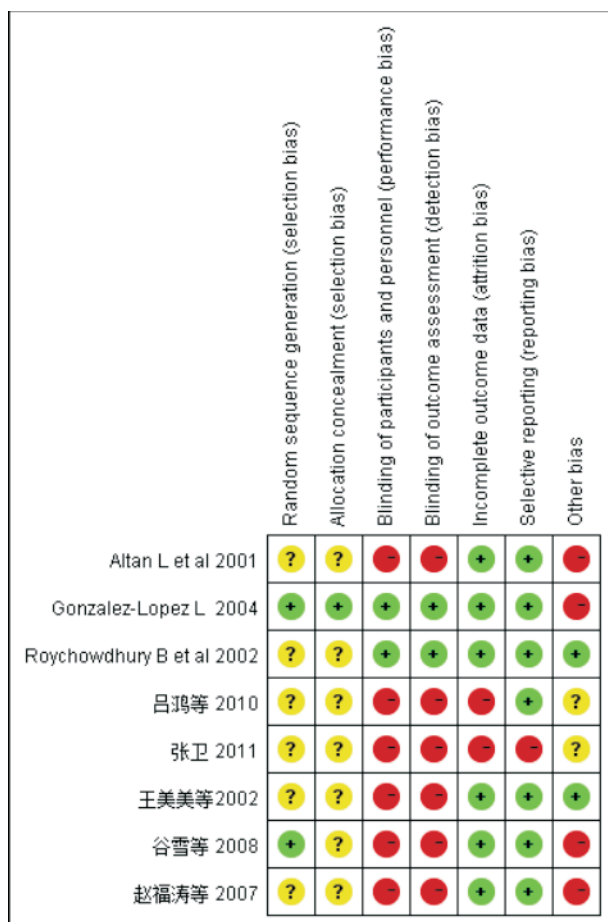


图 3 甲氨蝶呤方法学质量评价总图

Fig.3 Risk of bias summary by review author's judgement

组 24 周治疗后 BASDAI 相比无统计学意义 (WMD = 0.96, 95%CI(-1.22, 3.14), $P = 0.39$)。

共有 2 项 MTX 与 SSZ 对照试验^[15, 16]报道 BASDAI 变化, 但两组患者在随访中均出现不耐受而停药、不配合随访或联系中断等原因所致的失访, 其随访过程中部分试验数据无法继续采集, 且原试验所报道的 BASDAI 的均值与标准差均已剔除失访患者, 且并未将最末次随访的数据纳入分

析, 故采用 PP 分析(per-protocol analysis, 符合方案集分析)。将数据按照时间顺序合并, 报道 48 周及 96 周 BASDAI 两组间异质性检验显示研究间无异质性, 48 周合并数据结果显示两组间不存在统计学差异 (WMD = 0.04, 95%CI(-0.18, 0.26), $P = 0.74$)。96 周合并数据结果提示两组间不存在统计学差异 (WMD = -0.02, 95%CI(-0.34, 0.30), $P = 0.90$)。仅 1 项试验^[16]报道 144 周 BASDAI 变化, 结果示两组间比较亦无统计学差异 (WMD = -0.20, 95%CI(-0.72, 0.32), $P = 0.45$) (图 5)。

2.3.3 BASFI Gonzalez-Lopez 等试验^[9]报道 BASFI 的改变, 24 周后使用 MTX 组 BASFI 较治疗前有改善 ($P = 0.02$), 但与安慰剂组对比, 两组间无统计学差异 (WMD = 0.90, 95%CI(-0.43, 2.23), $P = 0.18$)。

共有 2 项 MTX 与 SSZ 对照研究^[15-16]报道治疗后 BASFI 变化, 按照时间顺序将数据进行 PP 分析, 报道 48 周及 96 周 BASFI 异质性检验显示研究间同质 ($P = 0.49$, $I^2 = 0\%$) (图 6), 48 周数据合并后结果显示两组间不存在统计学差异 (WMD = 0.05, 95%CI(-0.21, 0.30), $P = 0.73$)。96 周数据合并后的结果示两组间不存在统计学差异 (WMD = -0.01, 95%CI(-0.26, 0.23), $P = 0.93$)。仅赵福涛等试验^[16]报道 144 周 BASFI 情况, 两组结果进行比较亦未见统计学差异 (WMD = -0.10, 95%CI(-0.55, 0.35), $P = 0.67$) (图 6)。

2.3.4 C 反应蛋白 共有 2 项 MTX 与安慰剂研究^[10-11]报道治疗后 CRP 的情况, Roychowdhury 等的试验^[11]初始治疗时 CRP 水平 MTX 组和安慰剂组相比具有明显统计学差异 ($P < 0.05$), 故其治疗后数据无法真实反应两组治疗效果的差异, 需采用治疗前后差值来反映治疗效果的不同, 且两组之间无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 Altan 等试验^[10]报道的治疗后 CRP 数据, 两组之间比较亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。由于 2 项研究数据之间存在有明显异质性, 且干预方式不同, 故未进行合并分析。

共有 4 项 MTX 与 SSZ 对照试验^[12, 14-16]报 CRP 变化, 共有 3 项 MTX 与 SSZ 对照试验^[12, 15-16]报道 48 周 CRP 情况, 异质性检验显示研究间同质 ($P = 0.64$, $I^2 = 0\%$) (图 7), 数据合并后其结果显示两组间有统计学差异 (WMD = 1.50, 95%CI (0.44, 2.57), $P = 0.006$), MTX 对 48 周 CRP 的改善不如 SSZ。对其原因进行分析, 发现谷雪等研究^[15]结果提示 48 周 CRP 在甲氨蝶呤组与柳氮磺吡啶组相

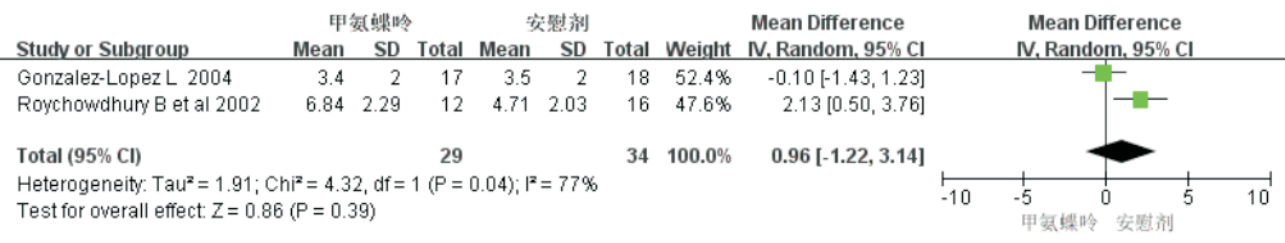


图 4 甲氨蝶呤与安慰剂比较 24 周 BASDAI 森林图

Fig.4 Pooled estimate of BASDAI of MTX versus placebo on week 24

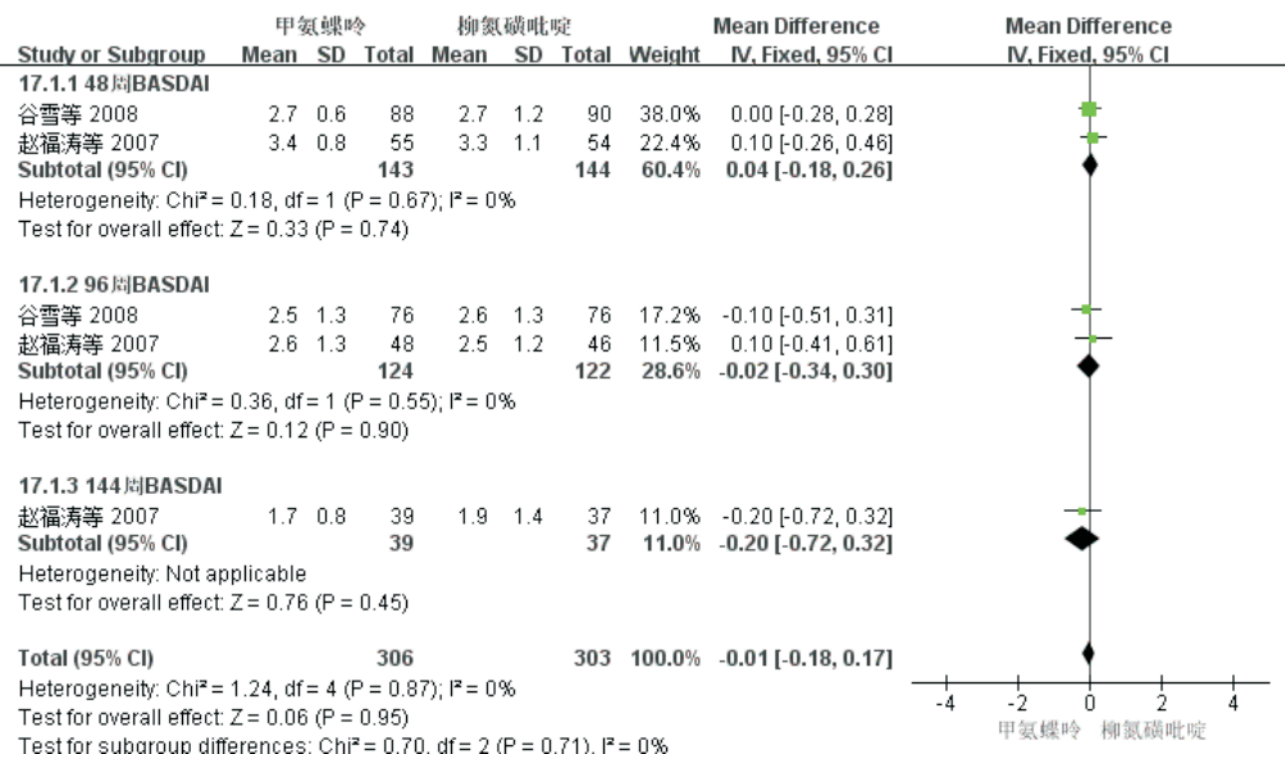


图 5 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较 BASDAI 森林图

Fig.5 Pooled estimate of BASDAI of MTX versus SSZ

比具有统计学差异 (WMD = 2.00, 95% CI (0.50, 3.50), $P = 0.009$) (图 7)。而该文献中提出组间相比无统计学差异, 两者之间矛盾可能与数据录入错误或者统计错误相关。另外由于谷雪等研究^[15]纳入患者均为伴有髌关节病变患者, 治疗初始其与其他试验患者情况存在差异, 故将谷雪等试验^[15]的研究数据剔除, 将另外两组进行亚组合并, 异质性检验提示研究间无异质性 ($P = 0.85$, $I^2 = 0\%$) (图 8), 数据合并后的结果显示两组间不存在统计学差异 (WMD = 1.00, 95% CI (-0.52, 2.57), $P = 0.20$)。共有 3 项试验^[12, 15-16]报道 96 周 CRP 情况, 异质性检验显示研究间不存在异质性 ($P = 0.36$, $I^2 = 2\%$) (图 7), 合并后的结果显示两组间不

存在统计学差异 (WMD = 0.59, 95% CI (-0.54, 1.72), $P = 0.31$)。

2.3.5 疼痛 (VAS 评分) Gonzalez-Lopez 等试验^[9]报道 24 周脊柱痛 VAS 评分的改变, 24 周后使用 MTX 组脊柱痛 VAS 评分较治疗前有改善 ($P = 0.03$), 但与安慰剂组对比其治疗 24 周后脊柱痛 VAS 评分未见统计学差异 (WMD = -0.90, 95% CI (-2.64, 0.84), $P = 0.31$)。Altan 等研究^[10]则报道 48 周腰背痛 VAS 评分, 并将其分为白天痛和夜间痛两部分。48 周后 MTX 联合萘普生治疗组白天痛及夜间痛 VAS 评分较治疗前均有改善 ($P < 0.05$, $P < 0.001$), 而萘普生组白天痛 VAS 评分较治疗前有改善 ($P < 0.05$), 而夜间痛 VAS 评分与治疗前相比

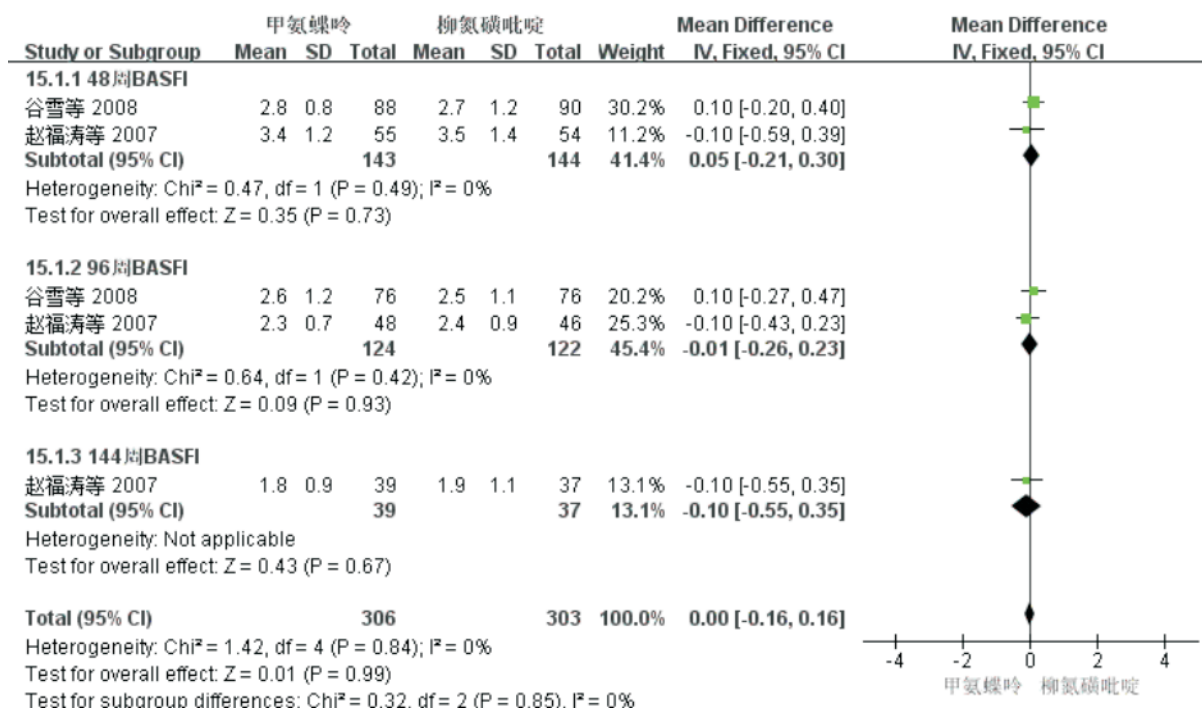


图 6 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较 BASFI 森林图

Fig.6 Pooled estimate of BASFI of MTX versus SSZ

无统计学差异($P > 0.05$)。两组之间差值进行比较无统计学意义($P > 0.05$)。两组 48 周后白天痛 VAS 评分对比无统计学差异(WMD=0.89, 95%CI (-0.44, 2.22), $P = 0.19$)。两组 48 周后夜间痛 VAS 评分比较亦无统计学差异(WMD=0.56, 95%CI (-0.90, 2.02), $P = 0.45$)。

共有 2 项研究^[15-16]评价 MTX 与 SSZ 相比腰背痛改善情况,但均未以腰背痛 VAS 评分作为评估标准,而选择腰背痛患者百分比为评估标准。48 周腰背痛百分比两组异质性检验显示研究间不存在异质性($P = 0.97$, $I^2 = 0\%$)(图 9),合并后结果显示两组间不存在统计学差异(RR = 1.02, 95%CI (0.83, 1.25), $P = 0.86$)。96 周腰背痛百分比两组异质性检验显示研究间不存在异质性($P = 0.98$, $I^2 = 0\%$)(图 9),合并后结果显示两组间不存在统计学差异(RR = 1.07, 95%CI (0.78, 1.46), $P = 0.68$)。仅赵福涛等试验^[16]报道 144 周腰背痛百分比情况,结果显示两组对比无统计学差异(RR=0.95, 95%CI (0.47, 1.92), $P = 0.88$)(图 9)。

2.3.6 髌关节 X 线改变 仅王美美等研究^[14]报道髌髌关节 X 线改变,其结果提示 MTX 组及 SSZ 组治疗前后相比均未见统计学差异($P > 0.05$),两组

比较亦无统计学差异。其中 MTX 组有 1 例好转,1 例病情进展,余 13 例无明显变化;SSZ 组无好转,2 例病情进展,余 13 例无明显变化。仅谷雪等研究^[15]报道髌关节功能评价和影像学变化。48 周和 96 周后髌关节功能评价在 MTX 组和 SSZ 组都较治疗前有明显改善($P < 0.05$),两组之间比较亦有统计学差异($P < 0.05$)。髌关节 CT 分期 I 期患者 48 周随访其 I 期病变与治疗前无统计学差异($P > 0.05$),而 96 周随访其 I 期病变较治疗前明显改善($P < 0.05$),且甲氨蝶呤组较柳氮磺吡啶组下降更显著($P < 0.05$)。髌关节 CT 分期 II 期患者 48 周及 96 周随访情况与治疗前相比较均无统计学差异($P > 0.05$),且两组之间比较亦无统计学差异($P > 0.05$),提示对于早期髌关节病变患者使用甲氨蝶呤可能改善其髌关节病变程度。

2.3.7 BASMI 仅 1 项研究^[11]报道脊柱活动度变化,且并未单独报道 Schober 试验、枕墙距,而是以 BASMI 来评估脊柱活动度。治疗 24 周与治疗前的差值在两组之间比较无统计学意义($P = 0.37$)。将治疗后 BASMI 进行比较两组之间亦未见统计学差异(WMD = 1.39, 95%CI (-0.37, 3.15), $P = 0.12$)。共有 2 项 MTX 与 SSZ 对照研究^[12,14]报道胸

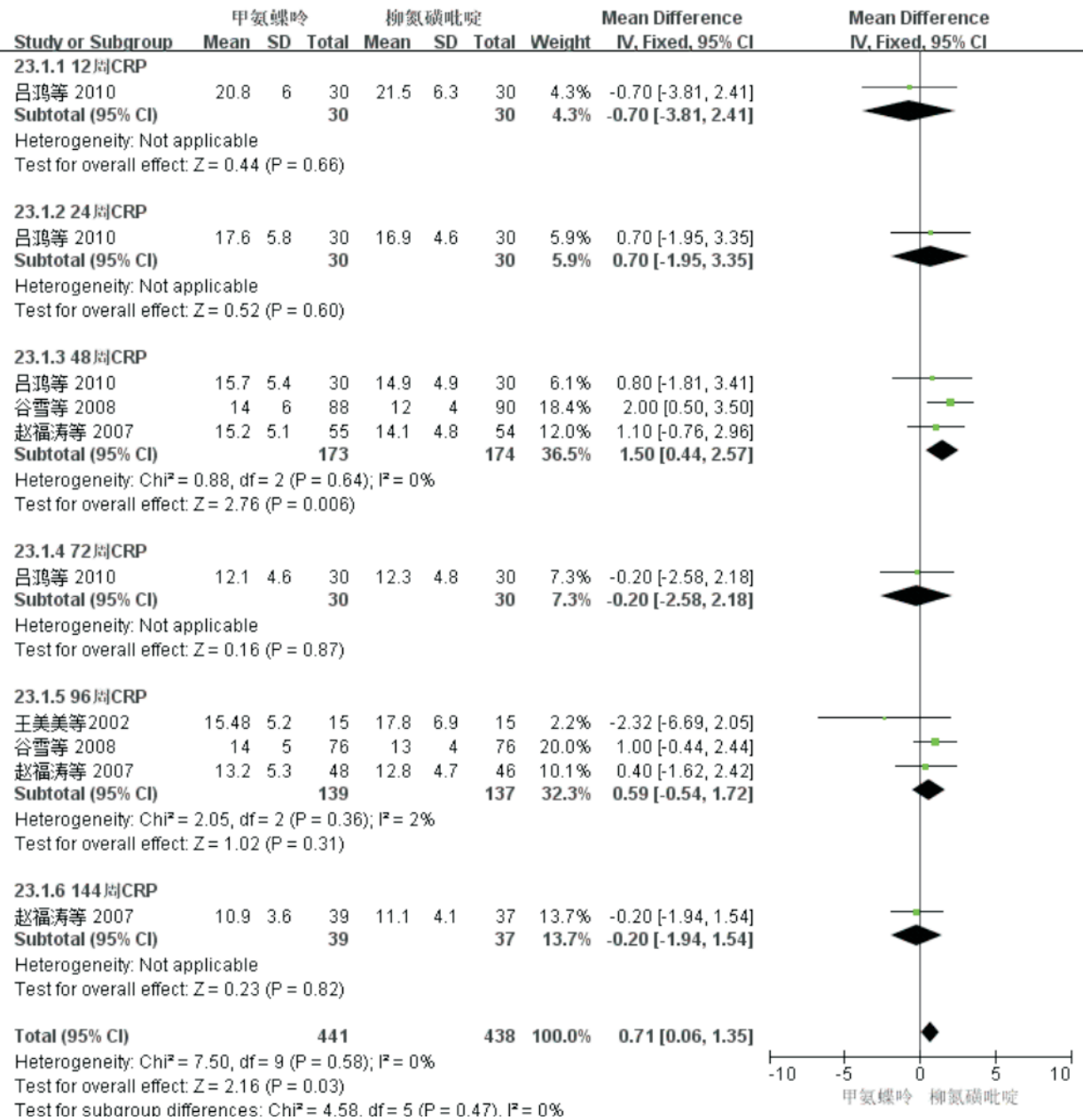


图 7 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较 CRP 森林图
Fig.7 Pooled estimate of CRP of MTX versus SSZ

廓活动度的变化，由于两项研究报道时间不同而将其进行亚组分析，其结果提示治疗后 12 周、24 周、48 周、72 周以及 96 周胸廓活动度 MTX 组与 SSZ 组相比较均无统计学差异。

2.3.8 晨僵时间 共有 4 项 MTX 与 SSZ 对照研究^[12,14-16]报道晨僵时间，报道 12 周、24 周、72 周以及 144 周晨僵时间的均只有 1 篇报道，其结果均提示甲氨蝶呤组与柳氮磺吡啶组对比无统计学差异($P > 0.05$)(图 10)。报道 48 周晨僵时间共纳入 3 项研究^[12,15-16]，异质性检验显示研究间不存在异

质性($P = 0.90, I^2 = 0\%$)(图 10)，采用固定效应模型进行数据合并后的结果显示两组间不存在统计学差异(WMD = 0.22, 95%CI(-1.07, 1.50), $P = 0.74$)。报道 96 周晨僵时间共纳入 3 项研究^[12,15-16]，异质性检验显示研究间不存在异质性 ($P = 0.65, I^2 = 0\%$)(图 10)，合并数据后结果显示两组间不存在统计学差异 (WMD = 0.71, 95%CI(-0.29, 1.71), $P = 0.16$)(图 10)。

2.3.9 患者与医生总体评价 共有 2 项研究^[9-10]报道治疗后患者总体评价的改善情况。由于 2 项

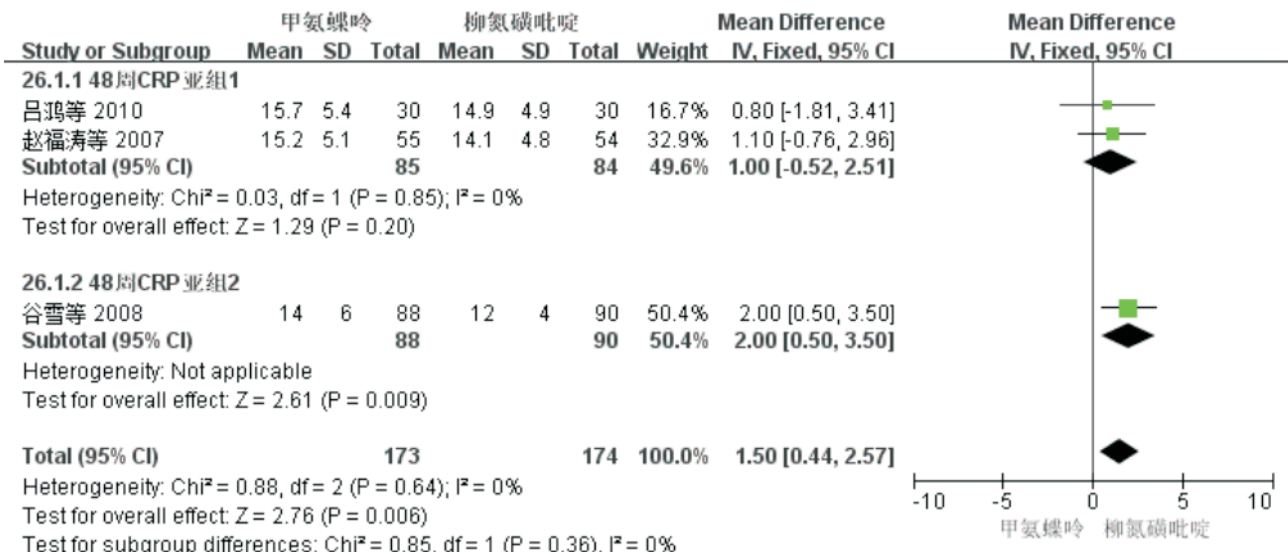


图 8 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较 48 周 CRP 森林图

Fig.8 Pooled estimate of CRP of MTX versus SSZ on week 48

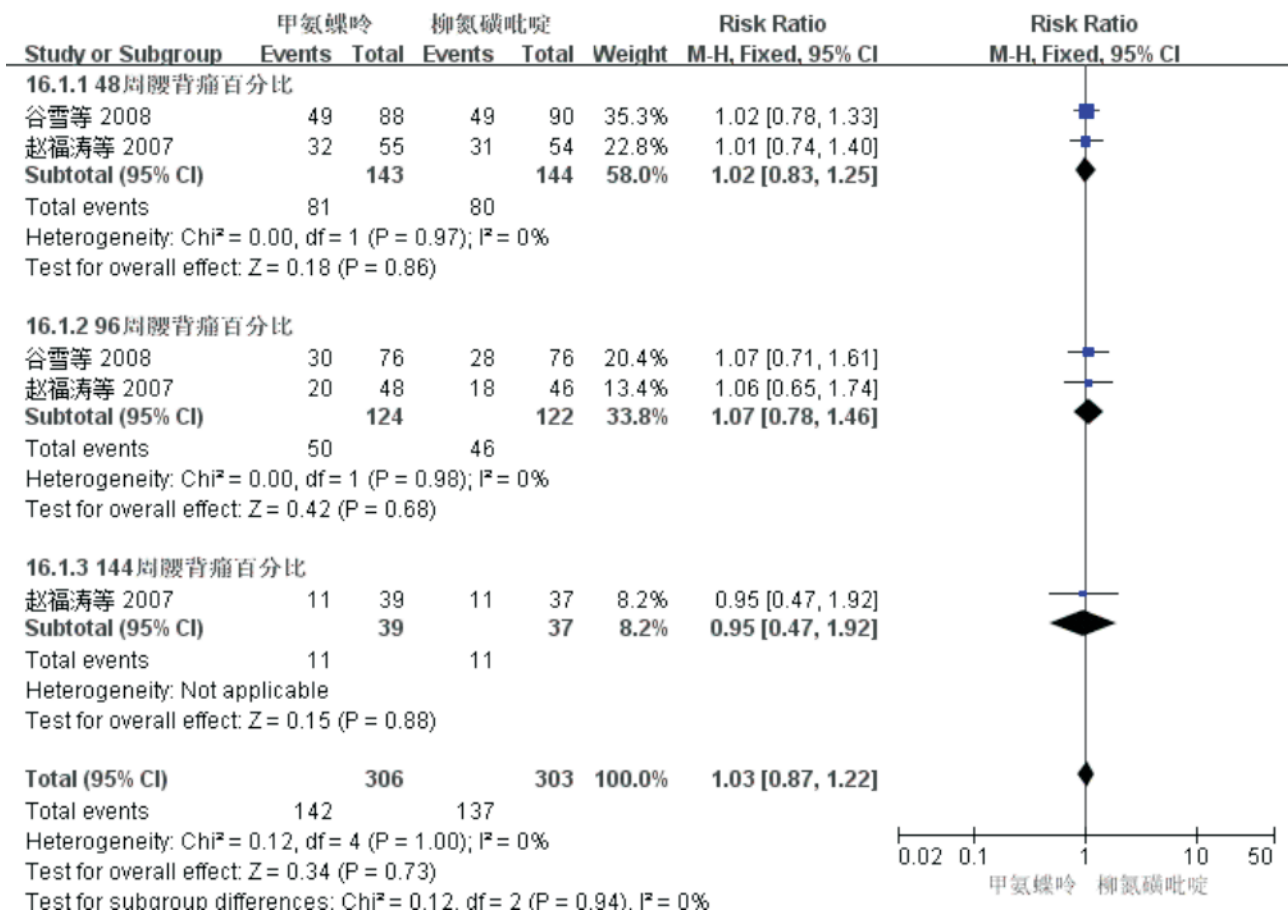


图 9 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较背痛 VAS 评分森林图

Fig.9 Pooled estimate of back pain VAS of MTX versus SSZ

研究数据报告形式不同, Altan 试验^[10]以积分形式 (1-5 分) 进行报道, 而 Gonzalez-Lopez 试验^[9]则以

100 mm VAS 评分形式进行报道, 故采用 SMD 将两组数据合并, 两项研究的异质性检验显示研究

间同质, $P = 0.54$, $I^2 = 0\%$ (见图 11), 将两组数据进行合并后的结果亦提示两组治疗后患者总体评价无统计学差异 ($SMD = 0.12$, $95\%CI(-0.31, 0.55)$, $P = 0.57$) (图 11)。

共有 2 项研究^[9-10]报道治疗后医生总体评价的改善情况。采用 SMD 将两组数据合并, 异质性检验显示两个研究间存在异质性, $P = 0.04$, $I^2 = 76\%$ (见图 12), 合并数据后的结果提示两组治疗后患者总体评价无统计学差异 ($SMD = -0.14$, $95\%CI(-1.03, 0.75)$, $P = 0.76$)。其异质性来源考虑可能与治疗组及对照组干预方式不同、治疗终点时间不同以及指标评估方法不同相关。

共有 2 项研究^[9-10]报道治疗后医生总体评价的改善情况。采用 SMD 将两组数据合并, 异质性检验显示两个研究间存在异质性, $P = 0.04$, $I^2 = 76\%$ (见图 12), 合并数据后的结果提示两组治疗后患者总体评价无统计学差异 ($SMD = -0.14$, $95\%CI(-1.03, 0.75)$, $P = 0.76$)。其异质性来源考虑可能与治疗组及对照组干预方式不同、治疗终点时间不同以及指标评估方法不同相关。

2.3.9 不良反应率 共有 5 项研究^[12-16]报道不良反应情况, 共 478 名患者纳入研究, 其中 MTX 组 237 名患者, SSZ 组 241 名患者, 异质性检验显示研究间存在轻度异质, $P = 0.17$, $I^2 = 38\%$ (图 13), 但 $I^2 \leq 50\%$, 仍可采用固定效应模型合并数据, 结果显示两组间不存在统计学差异 ($RR = 1.06$, $95\%CI(0.76, 1.46)$, $P = 0.74$)。绘制漏斗图, 考虑存在发表偏倚 (图 14)。两组报道的主要不良反应为胃肠道反应、白细胞减少、转氨酶升高以及皮疹, 随访过程中未见造血功能障碍、恶性肿瘤等严重不良反应的报道。

3 讨 论

强直性脊柱炎是以炎性腰背痛为主要特征的慢性炎症性进展性疾病。随着病情的进展, 部分患者发生脊柱强直, 甚至畸形, 并最终丧失劳动能力和自理能力, 尽早诊断和治疗能够改善患者症状并减轻家庭负担。而目前 ASAS 和 EULAR 推荐的 AS 患者缓解疼痛和晨僵的一线治疗药物仍是 NSAID, 而柳氮磺吡啶仅用于伴有外周关节症状的 AS 患者。包括 SSZ 在内的 DMARD 药物对强直性脊柱炎患者可否改善病情仍然存在

争议。

本研究中甲氨蝶呤 meta 分析共纳入 8 项试验^[9-16], 其中 2 项试验^[9,11]为甲氨蝶呤与安慰剂对照的 RCT 研究, 1 项试验^[10]为甲氨蝶呤与萘普生联用与单用萘普生对比的研究, 5 项试验^[12-16]为甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶对照研究。所有 8 项试验纳入的患者均为活动期 AS 患者。其中前 3 项试验^[9-11]报道的所有结局指标中, 仅 24 周缓解率在甲氨蝶呤组与安慰剂组相比有统计学意义。其余 BASDAI、BASFI、CRP、腰背痛 VAS 评分以及 BASMI 等指标在两组之间比较无统计学意义。24 周缓解率仅 Gonzalez-Lopez 等试验^[9]报道, 其主要根据晨僵情况、身体健康情况、BASDAI、BASFI、健康调查问卷、医生总体评价以及患者总体评价等指标进行综合判断。但上述每个项目在甲氨蝶呤与安慰剂对照的两组间均不存在统计学差异。缓解率与上述指标结局的矛盾考虑与两组部分指标基线值不平衡有关。医生总体评价、晨僵时间以及 BASFI 等指标初始基线值甲氨蝶呤组明显高于安慰剂对照组。部分病情重、活动性高的患者纳入甲氨蝶呤组, 可能其治疗后病情得到改善的幅度更大而获得上述报道所谓的缓解。

另一阳性结果是 Altan 等研究^[10]报道医生总体评价在两组之间差值具有统计学意义, 而比较两组治疗后数据无统计学差异。其与治疗初始基线值两组之间存在统计学差异 (甲氨蝶呤组 3.09 ± 0.89 , 安慰剂组 2.21 ± 0.97 , $P = 0.0007$) 相关。由于甲氨蝶呤组初始基线值较高, 故其改善可能较安慰剂组更明显, 该试验在纳入研究对象时存在选择偏倚, 获得的阳性结果不可信。

另外 5 项甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶对照研究^[12-16]合并后结果提示 48 周、96 周髌关节评分、96 周髌关节 CT 分期 I 期患者百分比以及 48 周 CRP 改善两组对比具有统计学意义。仅谷雪等研究^[15]报道髌关节评分和髌关节 CT 改变。该研究在随访过程中, 甲氨蝶呤组有 21% 失访, 柳氮磺吡啶组有 23% 失访, 其失访原因包括患者个人不配合、与患者联系中断、不耐受治疗而自行停药。失访所致的减员偏倚以及采用 PP 分析试验结果, 均可高估试验药物治疗价值, 故该结果的可信度值得商榷。另外 96 周髌关节 I 期患者百分比甲氨蝶呤组较柳氮磺吡啶组明显下降, 但发生改变的患者出现改善或者加重并未进行报道, 故仅凭其髌关节 I 期

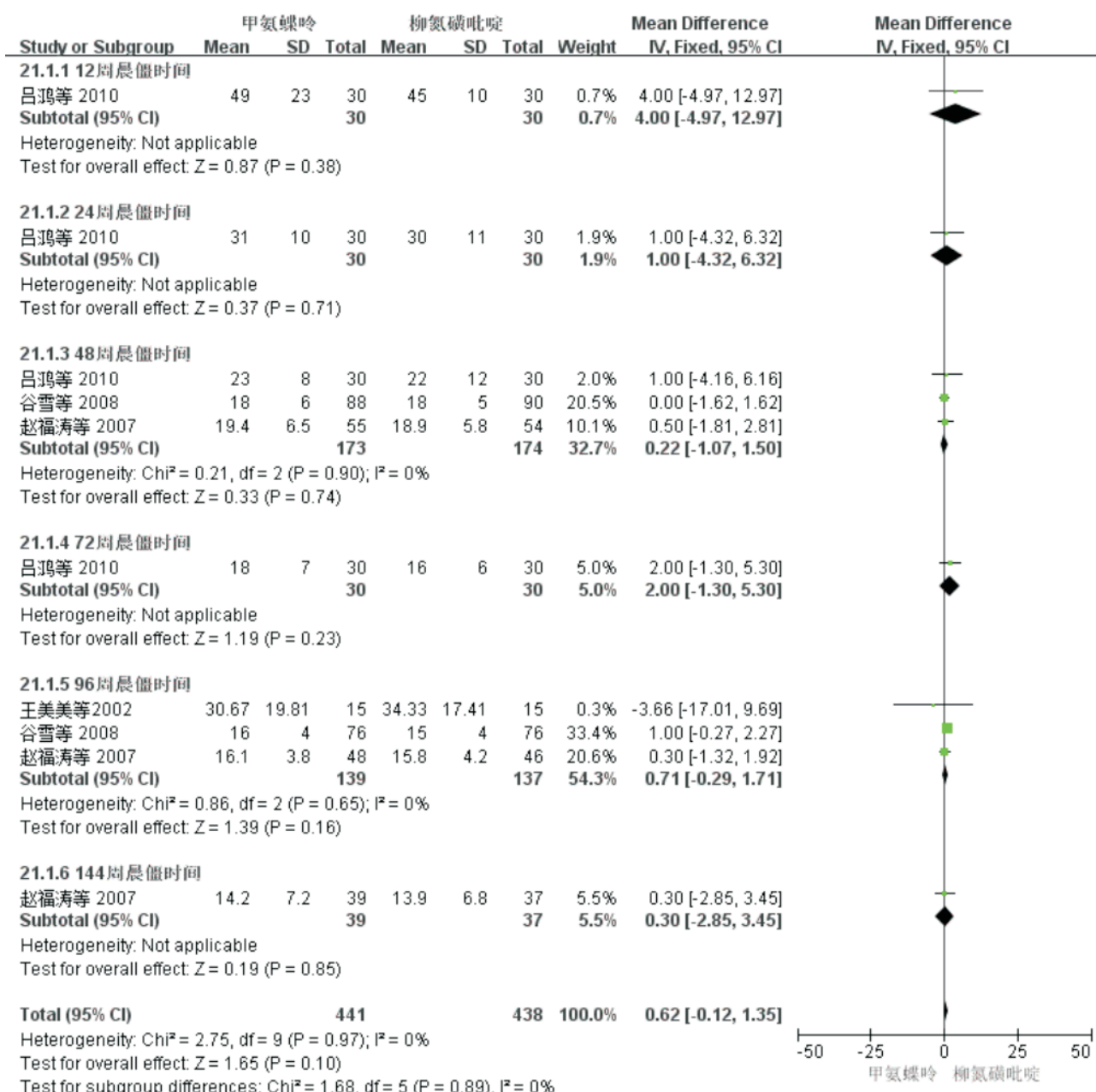


图 10 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较晨僵时间森林图

Fig.10 Pooled estimate of duration of morning stiffness of MTX versus SSZ

患者百分比降低无法证明甲氨蝶呤优于柳氮磺吡啶。共 3 项研究^[14-16]报道 48 周 CRP, 其中谷雪等研究^[15]选择伴有髌关节病变的患者且其甲氨蝶呤剂量较高(0.3 mg/kg), 与其他研究存在临床异质性, 将其剔除后另外 2 项研究合并后数据无统计学意义。由于其他研究并未将髌关节受累患者分开报道, 故无法进行髌关节受累的亚组分析。但若谷雪等研究^[15]排除测量偏倚以及失访偏倚后考虑其结果可信, 我们可以推断甲氨蝶呤对髌关节受累的 AS 患者髌关节功能评价的改善较柳氮磺吡

啶更佳。

两组之间的不良反应率亦不存在统计学差异, 甲氨蝶呤组和柳氮磺吡啶组所报道的不良反应主要为胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等)、白细胞降低、转氨酶升高以及皮疹。暂未见血液系统造血障碍和恶性肿瘤发生等严重不良反应。

上述纳入的甲氨蝶呤与安慰剂对照研究数量少, 总纳入患者 116 人, 且对于欧美人种使用 7.5 ~ 10 mg 甲氨蝶呤剂量偏小, 故其结果仍有待进一步 RCT 研究以明确。而国内的甲氨蝶呤与柳氮磺

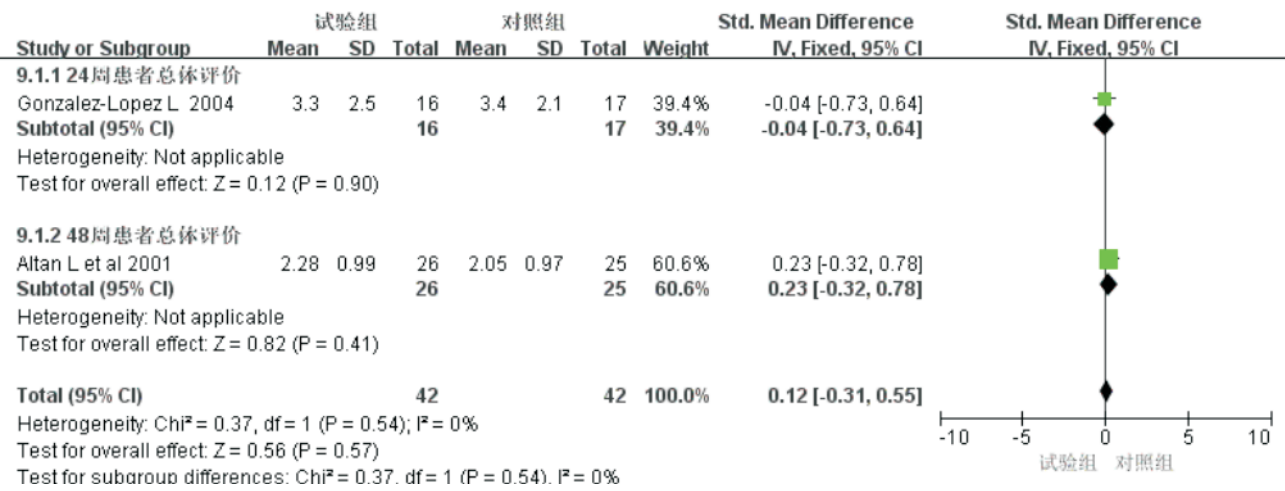


图 11 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较患者总体评价森林图

Fig.11 Pooled estimate of PGA of MTX versus SSZ

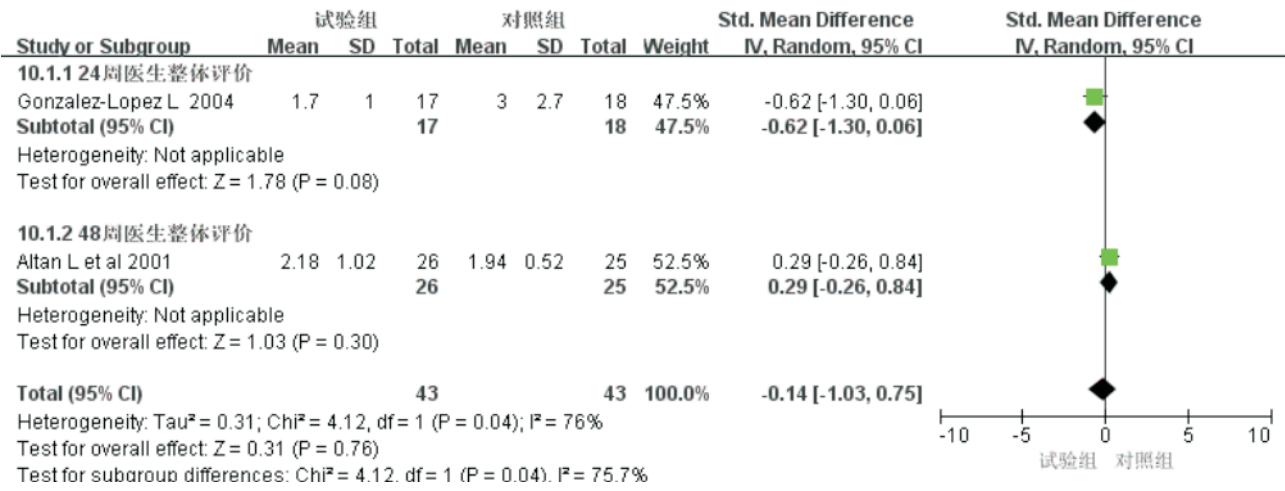


图 12 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶比较医生总体评价森林图

Fig.12 Pooled estimate of PhGA of MTX versus SSZ

吡啶对照试验则由于未进行盲法使得纳入试验的质量偏低，结果值得商榷。另外上述评估指标如 BASDAI、BASFI 等主观性较强，而胸廓活动度、Schober 试验等可能存在测量误差，这些均会对研究结果产生影响。故采用随机数字表进行分组并使用甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶双模拟片保证盲法进行 RCT 研究以提高试验质量和结果可信度。另外在研究中可对髋关节受累、外周关节受累、活动性差异等亚组进行分析以更好的评估甲氨蝶呤对 AS 的治疗作用。

总之，上述 meta 分析有诸多局限：纳入试验数目及研究对象偏少，样本量过少的研究往往因

研究者期待患者有较高的依从性而有利于产生阳性结果，存在较高的选择偏倚。同时，由于研究者过分关注使得研究结果存在被高估的风险，降低研究结果的可信度。另外，部分研究两组之间基线值存在明显差异，存在选择偏倚。风险偏倚评估结果提示大部分研究的盲法实施不乐观，存在实施和测量偏倚。由于对照药物匹配、随访时间匹配等原因，部分指标评估仅纳入 1-2 项研究，而较少的研究被纳入意味着报告的不充分。漏斗图呈不对称分布则提示存在发表偏倚，阴性结果的试验可能并未发表并纳入。上述偏倚的存在，在一定程度上均影响研究结果的客观性。

4 结 论

国外甲氨蝶呤与安慰剂对照研究提示暂无证据表明甲氨蝶呤治疗 AS 对临床评价指标改善优于安慰剂;国内甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶对照研究报告提示甲氨蝶呤及柳氮磺吡啶治疗髌关节受累 AS 患者有一定疗效。其中,甲氨蝶呤改善髌关节评分较柳氮磺吡啶更显著,而柳氮磺吡啶改善 CRP 较甲氨蝶呤更敏感。

参考文献

- [1] 蒋明, David Y, 林孝义, 等. 中华风湿病学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2004: 1003-1005.
Ming J, David Y, Lin XY, et al. Chinese rheumatology [M]. Beijing: Huaxia Publishing House, 2004: 1003-1005.
- [2] Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic Diseases in China [J]. Arthr Res Ther, 2008, 10(1): R17.
- [3] Liao ZT, Pan YF, Huang JL, et al. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population [J]. Scand J Rheumatol, 2009, 38(6): 455-459.
- [4] Ma HJ, Yin QF, Hu FP, et al. Different clinical features in patients with ankylosing spondylitis from southern and northern China [J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(4): 154-162.
- [5] Ng SC, Liao ZT, Yu DT, et al. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary [J]. Seminars Arthr Rheumat, 2007, 37(1): 39-47.
- [6] Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(9): 442-452.
- [7] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(9): 896-904.
- [8] Akkoc N, van der Linden S, Kahn MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs. disease-modifying therapy [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006, 20(9): 539-557.
- [9] Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial [J]. J Rheumatol, 2004, 31(8): 1568-1574.
- [10] Altan L, Bingöl U, Karakoç Y, et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis [J]. Scand J Rheumatol, 2001, 30(5): 255-259.
- [11] Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? [J]. Rheumatol (Oxford), 2002, 41(11): 1330-1332.
- [12] 吕鸿, 王艳, 孙静娜, 等. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗强直性脊柱炎的临床疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2010, 22(9): 4190-4191.
Lv H, Wang Y, Sun JN, et al. Clinical effect observation of ankylosing spondylitis treatment by leflunomide combined with methotrexate [J]. J Pract Med, 2010, 22(8): 4190-4191.
- [13] 张卫. 两种方法治疗强直性脊柱炎疗效比较 [J]. 中国基层医药, 2011, 18(23): 3249-3250.
Zhang W. Comparison of ankylosing spondylitis treatment by two methods [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2011, 18(23): 3249-3250.
- [14] 王美美. 强直性脊柱炎不同治疗方案的临床疗效观察 [J]. 江苏医药, 2002, 28(3): 201-202.
Wang MM. Clinical effect observation of different treatment for ankylosing spondylitis [J]. Jiangsu Med J, 2002, 28(3): 201-202.
- [15] 谷雪, 李雪松, 王景富. 甲氨蝶呤与柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床比较 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2008, 25(3): 333-334.
Gu X, Li XS, Wang JF. Clinical comparison of ankylosing spondylitis treatment by methotrexate and sulfasalazine [J]. Chin Med J Metallurg Industry, 2008, 25(3): 333-334.
- [16] 赵福涛, 赵浩. 甲氨蝶呤与柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床对比研究 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23(8): 1231-1233.
Zhao FT, Zhao H. Clinical comparative study of methotrexate and sulfasalazine in treatment of ankylosing spondylitis [J]. J Pract Med, 2007, 23(8): 1231-1233.
- [17] 赵福涛, 丁元晶, 赵浩, 等. 柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤及二者合用治疗强直性脊柱炎的临床研究 [J]. 重庆医学, 2006, 35(22): 2060-2062.
Zhao FT, Ding YJ, Zhao H, et al. Clinical study of ankylosing spondylitis treatment by sulfasalazine, methotrexate and combination [J]. Chongqing Med, 2006, 35(22): 2060-2062.

(编辑 刘清海)