

类风湿关节炎二线药物不良反应回顾性调查

姜林娣 赵耐青 倪立青

【摘要】 目的 比较不同二线药物治疗类风湿关节炎(RA)不良反应的发生率和撤药率,为临床医生选择二线药物提供决策依据。方法 采用回顾性调查方法由经过训练的调查员调查 864 例 RA 病人以往服用过的二线药物,对这些药物有无不良反应和有何种不良反应。结果 上腹不适为二线药物最常出现的不良反应。甲氨喋呤的胃肠道不良反应(32.3%)最多见,青霉胺和风痛宁突出表现为皮肤瘙痒性皮炎(分别为20.6%和13.7%)。青霉胺肾脏损害症状出现危险性明显高于其他药物(是对比危险率的14.5倍)。雷公藤最常见的不良反应是月经周期的紊乱(14.4%)。柳氮磺吡啶主要是上腹不适(39%)、纳差(7.3%)、恶心(7.3%)。眼部不适、视力下降(19.6%)是使用氯喹最常见的不适主诉。二线药物不良反应程度是有差别的。不良反应是引起各种二线药物撤药的主要原因,甲氨喋呤撤药率最低。甲氨喋呤和青霉胺联用不增加不良反应的发生率和严重程度。结论 熟悉二线药物不良反应,有利于临床医师选择药物和治疗方案。注意监测和对症处理不良反应,二线药物仍然是安全的。

【关键词】 关节炎 类风湿性;回顾调查;药物不良反应

Retrospective study of adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with second-line drugs
JIANG Lindi*, ZHAO Naiqing, NI Liqing. *Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To evaluate rates on the adverse side effect and discontinuation of second-line drugs frequently used in the treatment of rheumatoid arthritis(RA). **Method** Eight hundred and sixty-four RA patients were studied in a retrospective program. **Results** Upper abdominal discomfort was most commonly seen when using second-line drugs. Rash was often associated with D-penicillamine (20.6%) and Sinomenium therapy (13.7%). Methotrexate(MTX) was uniquely characterized by substantial upper GI toxicity (32.2%) and Tripterygium wilfordii Hook. f. (TWH)(14.4%) by menstrual abnormality. Sulfasalazine users reported adverse events including upper abdominal trouble (39.0%), nausea (7.3%) and anorexia (7.3%) while the risk of GI malaise was greater. Patients taking hydroxychloroquine complained of blurred vision (19.6%) but no one went blind. Toxic side effects seemed to be the most common reasons for stoppages, and the patients taking MTX had the lowest discontinuation rate. Combination of D-penicillamine and Methotrexate did not increase the incidence of adverse events. **Conclusions** Knowledge on these different patterns of toxicity provided choices in the selection of second line agents for particular RA patients. However, long-term monitor are required when drugs are being used.

【Key words】 Arthritis, rheumatoid; Retrospective studies; Adverse drug reaction

类风湿关节炎(RA)是以手足关节炎为主的慢性致残性疾病,目前尚无根治方法。有文献报道,未经药物治疗的病人30年的致残率为60%,早期使用二线药物如甲氨喋呤、青霉胺、雷公藤、风痛宁、柳氮磺吡啶、氯喹等有可能延缓关节病变。但是上述二线药物均有不同程度的不良反应^[1-5],影响了这些药物的临床应用。

资料与方法

1. 病例 864 例 RA 病人均为 2000 年 7~8 月在复旦大学附属中山医院和光华医院风湿科门诊就诊者,其中男性 143 例(16.6%),女性 721 例(83.4%),平均年龄(50.8±13.5)岁,病程中位数 60 个月(四分位数 24~132 个月)。所有病人都符合美国风湿病学院 1987 年修订的 RA 分类标准。但有以下情况之一者为排除对象:诊断尚未明确者;未曾使用二线药物者;年龄不满 16 岁者;拒绝接受

调查者。

2. 方法 :病人回忆以往服用过的所有二线药物种类,用药时间,这些药物有无不良反应和有何种不良反应,由经过培训的实习医师询问后填写在统一制订的调查表上。询问内容包括年龄、性别、住址等一般病人资料,病程、起始治疗时间、以往和现在治疗方案和治疗经过,曾使用过的二线药物名称,服用时间、每种药物是否有不良反应发生以及不良反应程度。

与某一药物相关的不良反应的确立是根据停用该药物后不良反应消失和/或再次服用该药同一不良反应再次出现。不良反应严重程度定义:轻微:无需特别的处理,在继续治疗的数天内即消失的不良反应;中等:部分影响病人的日常生活,经适当休息、药物减量或处理能消失,不影响治疗的不良反应;严重:需要中止治疗并对症处理的不良反应。

二线药物常规用法:甲氨喋呤每周 7.5~10 mg,青霉胺 125 mg, 2 次/d;雷公藤 10~20 mg, 3 次/d;风痛宁 2 片, 3 次/d;柳氮磺吡啶 500 mg, 3 次/d;磷酸氯喹 250 mg, 1 次/d(每周用 5 d)。

3. 统计分析方法:应用 STATA 软件进行统计分析。分别计算二线药物每一种不良反应的发生率。将常见的不良反应归类,如恶心、呕吐、纳差、腹泻、上腹不适、消化道溃疡、上消化道出血归类为胃肠道症状,蛋白尿、血尿、肾功能异常归类为肾脏损害,其他还有皮疹、血细胞减少等,应用 Cox 模型分别比较不同二线药物发生上述 4 项不良反应的危险比。以发生不良反应不同程度为终点应用 Cox 模型分别比较各二线药物发生不良反应的危险性。分析不同二线药物停药原因和比较它们的撤药率。

结 果

1. 一般情况 864 例病人中,近半数病人曾经使用过 2 种或 2 种以上的二线药物,21% 病人同时服用过中药。服用二线药物前,常规检查肝功能和

血尿常规,并且每 3 个月检查一次肝肾功能,每月检查一次血尿常规。单用或联合用药病人总人次数为 1 707 人次,所用药分别为甲氨喋呤 341 人次(20.0%),青霉胺 325 人次(19.0%),雷公藤 391 人次(22.9%),柳氮磺吡啶 41 人次(2.4%),风痛宁 293 人次(17.2%),氯喹 51 人次(3.0%),甲氨喋呤+青霉胺 100 人次(5.9%),甲氨喋呤+雷公藤 21 人次(1.2%),甲氨喋呤+风痛宁 56 人次(3.3%),甲氨喋呤+柳氮磺吡啶 11 人次(0.6%),甲氨喋呤+氯喹 15 人次(0.9%),青霉胺+雷公藤 21 人次(1.2%),风痛宁+氯喹 13 人次(0.8%),其他 28 人次(1.6%)。风痛宁+青霉胺 10 人次,青霉胺+柳氮磺吡啶和环磷酰胺各 3 人次,青霉胺+氯喹 2 人次,柳氮磺吡啶+氯喹、雷公藤+氯喹、环磷酰胺+雷公藤各 1 人次,三联疗法 7 人次。除甲氨喋呤和青霉胺联合用药的病人较多外,其余因病例数偏少,在下述统计和讨论中未包括。曾使用过甲氨喋呤、青霉胺、雷公藤、风痛宁、柳氮磺吡啶、氯喹、甲氨喋呤+青霉胺二线药物的病人的一般情况见表 1。服用雷公藤的病例人数最多,其次为甲氨喋呤、青霉胺,而服用氯喹和柳氮磺吡啶的病人数最少。应用氯喹、甲氨喋呤的病人病程较使用其他药物的病人病程长,甲氨喋呤+青霉胺、甲氨喋呤用药时间最长。

2. 二线药物常见不良反应比较:不良反应包括病人主诉的不适反应和实验室异常两方面。其中上腹不适是指上腹饱胀、隐痛、暖气、返酸等症状。眼部症状主要是指病人自觉眼部有不适感,视物模糊,视力下降等。有 122 例病人服用二线药物同时有 2 种不适主诉或检查异常。表 2 列出 6 种二线药物和甲氨喋呤+青霉胺常见不良反应,从中可见上腹不适是它们共同的常见的不适主诉,特别是柳氮磺吡啶(39%)、甲氨喋呤(17.3%)、雷公藤(13.3%),分别占据该药不良反应第一位。出现药物过敏性皮疹是青霉胺(20.6%)和风痛宁(13.7%)最常见的不良反应。眼部不适,视力下降是使用氯喹最常见的不

表1 治疗 RA 服用不同二线药物病人的一般情况

一般情况	甲氨喋呤 (n=341)	青霉胺 (n=325)	雷公藤 (n=391)	柳氮磺吡啶 (n=41)	风痛宁 (n=291)	氯喹 (n=51)	甲氨喋呤+青霉胺 (n=100)	P 值
性别(男/女)	47/294	41/284	59/332	13/28	48/243	5/46	15/85	0.05
年龄(岁)	50.86±12.6	50.6±13.1	53.9±12.7	47.6±16.0	49.9±13.2	49.7±8.8	50.6±13.1	0.05
病程(月)*	12(30~132)	84(36~102)	9(36~180)	4(30~120)	72(26~156)	12(30~204)	5(24~102)	0.01
用药时间(月)#	12(0.5~120)	9(0.3~120)	7(0.3~204)	6(0.0~96)	4.5(0.1~120)	3(0.0~216)	13(0.9~102)	0.03

* 括号内四分位数;# 括号内为范围

表2 治疗 RA 不同二线药物发生不良反应事件数和发生率 (%)

不良反应	甲氨喋呤 (n=341)	青霉胺 (n=325)	雷公藤 (n=391)	柳氮磺吡啶 (n=41)	风痛宁 (n=293)	氯喹 (n=51)	甲氨喋呤+青霉胺 (n=100)
上腹不适	5(17.3)	2(7.1)	5(13.3)	1(39.0)	2(7.5)	4(7.8)	1(11.0)
恶心	3(10.3)	8(2.5)	1(2.8)	3(7.3)	5(1.7)	1(2.0)	5(5.0)
消化道出血	0(0.0)	2(0.6)	3(0.8)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
消化道溃疡	1(0.3)	0(0.0)	3(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化道穿孔	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
纳差	14(4.1)	3(0.9)	6(1.5)	3(7.3)	3(1.0)	2(3.9)	0(0.0)
腹泻	1(0.2)	3(0.9)	4(1.0)	2(4.9)	2(0.7)	0(0.0)	1(1.0)
血尿	0(0.0)	15(4.6)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(2.0)
蛋白尿	2(0.6)	16(4.9)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)
肾功能异常	0(0.0)	4(1.2)	2(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
肝功能异常	3(0.8)	3(0.9)	9(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮疹	4(1.2)	67(20.6)	5(1.3)	2(4.9)	40(13.7)	2(3.9)	1(1.0)
月经紊乱	4(1.2)	0(0.0)	56(14.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血细胞减少	27(7.9)	28(8.6)	15(3.8)	1(2.4)	14(4.8)	4(7.8)	1(1.0)
脱发	7(2.1)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
色素沉着	0(0.0)	0(0.0)	2(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔溃疡	5(1.5)	3(0.9)	5(1.3)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
咳嗽	1(0.2)	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	1(1.0)
乏力	4(1.2)	0(0.0)	2(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.0)
头晕	13(3.8)	5(1.5)	8(2.0)	2(4.9)	1(0.3)	0(0.0)	1(1.0)
视力下降	3(0.9)	1(0.3)	2(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	10(19.6)	0(0.0)
味觉减退	0(0.0)	7(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
浮肿	0(0.0)	3(0.9)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
失眠	5(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)
胸闷	1(0.2)	0(0.0)	2(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)

注: 括号内为不良反应发生率=不良反应事件数/用该药病人数

适主诉(19.6%),但本组病人无一例失明。甲氨喋呤消化道症状(32.3%)尤为多见,如上腹不适(17.3%)、恶心(10.3%)、纳差(4.1%)、消化道溃疡(0.3%)、腹泻(0.3%)等,其次是血细胞减少(7.9%)以及脱发(2.1%)、口腔溃疡(1.5%)、肝脏和肺部病变是甲氨喋呤较严重的不良反应,此次调查3例病人出现肝功能异常(0.8%),1例出现肺间质纤维化。青霉胺在肾脏方面的损害显示比较突出,血尿(4.6%)、蛋白尿(4.9%)、除甲氨喋呤+青霉胺)肾功能异常(1.2%)、浮肿(0.9%)均较其他药物常见,其次是血细胞减少(8.6%),有少数病人出现味觉减退(2.2%)。雷公藤除胃肠道症状多见外,停经、闭经、月经周期紊乱也很多见(14.4%),还需引起注意的是血细胞减少(3.8%)和肝功能异常(2.3%)。甲氨喋呤和青霉胺联用和单用甲氨喋呤、单用青霉胺比较,胃肠道症状、血细胞减少、肝肾功能异常未见显著增加。

3. 应用 Cox 模型分析二线药物发生不良反应危险性:由 Cox 模型结果显示青霉胺发生胃肠道不

良反应的危险性最小,以其为对比,分别得出甲氨喋呤、雷公藤、柳氮磺吡啶、风痛宁、甲氨喋呤+青霉胺发生胃肠道症状危险性是青霉胺的2.3、1.5、2.8、1.0、1.4、1.5倍,对柳氮磺吡啶组与甲氨喋呤组($P=0.48$)和柳氮磺吡啶组与雷公藤组($P=0.05$)胃肠道不良反应危险性分别行统计学检验,其结果差异无显著性。在分析诸药物对肾脏损害表现时,因柳氮磺吡啶、风痛宁、氯喹发生肾脏损害病人数少见,故未放入 Cox 模型。以雷公藤为对比组,青霉胺发生肾脏损害危险性是雷公藤的14.5倍,甲氨喋呤+青霉胺联用肾脏损害危险性(9.6倍)低于单用青霉胺,但远远超过单用甲氨喋呤(1.3倍, $P=0.00$),甲氨喋呤+青霉胺与青霉胺肾脏损害危险性行统计学检验差异无显著性($P=0.32$),而甲氨喋呤与青霉胺比较则差异有统计学显著性($P=0.000$),提示青霉胺与甲氨喋呤联用后肾脏损害仍存在但不增加。在分析血细胞减少时,柳氮磺吡啶组因发生血细胞减少的病例数较少,故未放入 Cox 模型。其余二线药物引起血细胞减少危险性均稍高

于雷公藤(甲氨喋呤、青霉胺、风痛宁、氯喹、甲氨喋呤+青霉胺分别是雷公藤的2.0、2.3、1.6、2.8、1.2倍)但是在统计学上两两比较均无意义。在比较皮疹发生危险性时,仅选用雷公藤、青霉胺和风痛宁放入Cox模型,以雷公藤为对比组,青霉胺和风痛宁(两者皮疹危险性比较 $P=0.18$)发生皮疹的危险性分别是雷公藤的17.2倍和13.1倍(表3)。上述结果分别进行性别、年龄、病程校正,结果不受影响。

4. 应用Cox模型分析二线药物不良反应程度:将不良反应按程度分级,以轻度不良反应为终点,比较不同二线药物副反应发生危险性,若以雷公藤和风痛宁为对比组,结果显示:氯喹(1.5倍)发生不良反应危险性稍高于其他药物(青霉胺1.4倍,柳氮磺吡啶1.2倍,甲氨喋呤1.01倍,甲氨喋呤+青霉胺1.1倍),且青霉胺和甲氨喋呤($P=0.01$)以及青霉胺和雷公藤($P=0.00$)间发生不良反应危险性经统计学检验,提示有意义。以中度不良反应为终点,若以甲氨喋呤为对比组,显示青霉胺的不良反应(2.1倍)明显高于其他药物(氯喹1.7倍,雷公藤1.5倍,柳氮磺吡啶和风痛宁均1.4倍,甲氨喋呤+青霉胺1.2倍),不同药物组间分别进行统计学分析,显示甲氨喋呤+青霉胺联用组与雷公藤($P=0.02$)、风痛宁($P=0.08$)、氯喹($P=0.04$)组间发生不良反应危险性有差别。以重度不良反应为终点,若以甲氨喋呤为对比,青霉胺不良反应(3.0倍)仍然明显高于其他药物(雷公藤2.2倍,柳氮磺吡啶2.1倍,风痛宁1.9倍,甲氨喋呤+青霉胺1.2倍),其次是氯喹(2.5倍)。从不良反应程度分析结果显示,甲氨喋呤+青霉胺联用与单用甲氨喋呤或单用青霉胺比较,不良反应在程度上没有增加。

5. 撤药原因分析 根据调查的结果,将撤药原因分为药物不良反应所致、治疗无效撤药、治疗有效停药、病人行为即病人害怕药物的不良反应或相信中药等其他疗法而停药、医生行为(医生选择药物偏

向、担心副反应等)停药。由表3可见,引起各二线药物撤药的主要原因是药物不良反应。从各药的比较来看,甲氨喋呤+青霉胺撤药率最低,为21.0%,其次是甲氨喋呤26.5%,雷公藤和青霉胺撤药率最高,分别为77.3%和57.2%。

讨 论

在本次调查中,金制剂瑞得、硫唑嘌呤、环磷酰胺等药物服用人数很少,无法进行不良反应的比较和分析,而文中研究的药物均是目前临床上常用的二线药物。结果中列出了部分二线药物的不适主诉和实验室异常,这些不良反应项目的确定是根据这些症状的出现和用药时间上是否吻合,停药后是否消失,若再次用药是否再次出现来确定,尽可能保证研究结果的真实可信。

RA是一种慢性关节疾病,为减轻关节症状和延缓关节畸形,病人常需要长期服用药物,因此,选择有效且不良反应较小的药物治疗是医生和病人共同追求的目的。由于不同病人对二线药物敏感性和耐受性不同,二线药物治疗2~3年后有可能出现失效,病人在治疗中会遇到不同的诊治医生,病人的求医模式和信念,这些因素均可造成患者停药或在漫长的病程中选择使用多种药物或方案。从研究的结果不难发现,上腹饱胀、嗝气、返酸、腹泻、纳差等胃肠道不适是二线药物最常见的不良反应。甲氨喋呤在这方面尤为突出,但是从不良反应程度来看,甲氨喋呤的不良反应往往比较轻微,病人一般能忍受或通过减量,对症处理能缓解。青霉胺、风痛宁容易有过敏反应,使不少病人不能选用这两种药物。青霉胺可致病人肾损害,使病人出现蛋白尿、血尿、肾病综合征,甚至肾功能减退,因此,定期检查尿常规是必须的。调查中应用柳氮磺吡啶治疗的病人数相比甲氨喋呤、青霉胺等要少得多,这与中山和光华两医院习惯将甲氨喋呤、青霉胺作为首选治疗药物有

表3 治疗RA二线药物撤药原因分析

撤药原因	甲氨喋呤 ($n=341$)	青霉胺 ($n=325$)	雷公藤 ($n=391$)	柳氮磺吡啶 ($n=41$)	风痛宁 ($n=293$)	氯喹 ($n=51$)	甲氨喋呤+青霉胺 ($n=100$)	合计 ($n=1542$)
药物不良反应	45(13.2)	118(36.3)	105(26.9)	9(22.0)	57(19.5)	13(25.5)	16(16.0)	363(23.6)
疗效 无效	16(4.7)	18(5.5)	8(20.7)	3(7.3)	4(16.0)	4(7.8)	1(1.0)	17(11.0)
有效	8(2.4)	11(3.4)	16(4.1)	0(0.0)	6(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	41(2.7)
病人行为	6(1.8)	3(0.9)	29(7.4)	2(4.9)	4(1.4)	1(2.0)	2(2.0)	47(3.1)
医生行为	15(4.4)	36(11.1)	7(18.2)	6(14.6)	3(10.6)	9(17.7)	2(2.0)	170(11.0)
总撤药人数	90(26.5)	186(57.2)	302(77.3)	20(48.8)	145(49.6)	27(53.0)	21(21.0)	791(51.4)

注:括号内为百分率

关,不过从调查情况来看,柳氮磺吡啶最常见的是胃肠道不适症状,其次是药物的过敏反应。在入选的病人中,服用氯喹的病人数也不多,这与医生和病人惧怕氯喹能引起失明等严重不良反应有关,在临床上往往在其他二线药物治疗无效时才使用。在这些病人随访中,病人和医生都十分小心和仔细的询问眼部症状,稍有眼部不适即停药,因此,服用氯喹病人主诉眼部不适和因此而停药的病人显得很突出,但是在氯喹随访病人中无一例病人有严重的眼部损害。在临床实践中我们认为磷酸氯喹每天 0.25 g,每周用 5 d,每 3 个月定期眼科检查,如此使用方法是安全的。长期以来,雷公藤是治疗 RA 的主要药物之一,但它常引起女性病人月经周期紊乱(14.4%),因此,提醒人们对生育期女性使用雷公藤应谨慎。有文献报道雷公藤对男性病人性功能也有影响,但我们未对此方面作调查。甲氨喋呤+青霉胺联用与单用甲氨喋呤或单用青霉胺比较,不良反应在程度上和频数上均没有明显增加,提示,甲氨喋呤和青霉胺两者是较好的联合用药组合。

引起二线药物撤药的主要原因是不良反应。调查统计发现氯喹、青霉胺的撤药率是最高的(77.3%和57.2%),这可能与医生和病人过度地关注眼部不良反应和青霉胺皮肤过敏多见有关。因二线药物使用一段时间后会失效,故在结果中可能治疗无效百分率过高。

由不良反应发生率、撤药率和生存分析可见,虽然甲氨喋呤不良反应比较多,但是都比较轻微,它的撤药率在诸类药物中是最低的。因此,甲氨喋呤通常是治疗 RA 首选的和在联合治疗方案中常用的药物。

调查研究的病例来自上述医院的门诊病人,一

所是三级甲等医院,另一所是全国有名的 RA 专科医院。在调查中发现,这两家医院的病人大多已在外院治疗了一段时间,而且疗效不佳才来此就诊的,这在光华医院尤为明显。因此,目标人群病人的病程一般较长,病情也较重。调查采用的方法是回顾性的调查,有可能会遗漏某些病人未感觉到的不良反应或由于回忆偏倚而错报或漏报不良反应。

通过研究发现,虽然二线药物不良反应较多,但严重威胁生命的不良反应发生率很低。从临床调查发现不少病人和医生畏惧药物有可能出现的不良反应,研究结果提示只要注意每月随访血尿常规或其他项目,以及对症处理不良反应,二线药物仍然是安全的。

(致谢:复旦大学医学院九六级医学系预防医学实习生钟芸诗、姜珊、邵叶波、徐技峰参与此项研究)

参 考 文 献

- 1 American College of Rheumatology and HOC Committee of Clinical Guidelines. Guideline for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1996, 39:723-731.
- 2 American College of Rheumatology and HOC Committee of Clinical Guidelines. Guideline for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1996, 39:713-721.
- 3 Singh G, Fries JF, Williams CA, et al. Toxicity profiles of disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1991, 18:188-194.
- 4 Fries JF, Spitz PW, Williams CA, et al. A toxicity index for comparison of side effects among different drugs. *Arthritis Rheum*, 1990, 33:121-130.
- 5 Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992, 35:1117-1125.

(收稿日期 2002-01-06)

(本文编辑 段江娟)

· 消息 ·

《中华全科医师杂志》创刊征稿启事

经国家新闻出版总署和国家科学技术部批准,由中华医学会主办、中华医学会杂志社编辑出版的《中华全科医师杂志》(CN 11-4798/R)将于 2002 年 7 月创刊。该刊是以全科医学理论、实践、管理、教育、科研为内容的实用性专业期刊,以普及和实用为原则,用全科医学的科学理论及技能指导医师医疗服务实践,为医师综合知识水平及技能水平的提高服务。刊物适合全体医务工作者,重点是全科医师、住院医师、社区卫生服务各类技术人员、城乡基层医疗保健人员、医学院校本科学士、全科医学和社区卫生研究、教学及管理人员。该刊为双月刊,国内外公开发行。

征稿范围:全科医学和社区卫生服务的经验与研究成果,急慢性病、传染病、地方病、寄生虫病和各种疾病的社区防治,临床诊治经验,社区护理与康复,社区急诊急救,妇幼保健,社区健康教育,疾病监测和社区卫生管理等。来稿请寄:100710 北京东四西大街 42 号,中华医学会中华全科医师杂志编辑部。