

类风湿性关节炎的研究进展

冯芳军* 王香玲*

1 药物治疗

1.1 非甾体抗炎药(NSAIDs)

NSAIDs 通过抑制环氧化酶以减少花生四烯酸代谢为前列腺素,达到控制关节肿痛的目的,是治疗类风湿性关节炎(RA)不可缺少的非特异性的对症治疗药物。NSAIDs 目前有百余种,可分为:非特异性环氧化酶(COX)抑制剂,如布洛芬、吲哚美辛、萘普生等;倾向性 COX-2 抑制剂,如美洛昔康、醋氯芬酸、尼美舒利、奈丁美酮;特异性 COX-2 抑制剂,如塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕拉昔布、依他昔布,疗效与非特异性 COX-2 抑制剂相似,但大大减少了胃肠道的副反应和溃疡的发生率^[1]。NSAIDs 的主要不良反应:胃肠道症状,如恶心、消化不良、腹痛,服 NSAIDs 2~3 个月后胃肠溃疡的发生率增加 2~3 倍;肾脏损害;骨髓抑制,精神障碍等。

1.2 慢作用抗风湿药(DMARDs)

此类药物能控制 RA 病情进展,对早期(症状出现少于 3 个月)及明确诊断为 RA 的患者应尽早采用此类药物^[2]。

甲氨蝶呤(MTX):抑制二氢叶酸还原酶及甲酰基转移酶的活性,抑制肿瘤坏死因子 A(TNF α)、白细胞介素 21(IL 21)、白细胞介素 26(IL 26)等细胞因子而具有抗炎作用。每周剂量 5~25mg,可肌肉注射或静脉滴注,4~6 周起效,疗程至少半年,为 RA 活动期的首选药物。

柳氮磺胺吡啶:是磺胺吡啶与 52 氨基水杨酸的偶氮络合物,抗炎作用好,可减缓关节破坏的进度。常用量为 2~4g/d。不良反应主要有恶心、呕吐、厌食、肝损害、皮疹、骨髓抑制等,停药后多可恢复。

羟基氯喹(抗疟药):通过降低磷脂酶 A 等多种酶的活性以减少前列腺素合成,抑制 DNA 和 RNA 多聚酶而妨碍 DNA 复制,影响炎症基因的表达,降低中性粒细胞的趋化和吞噬功能。多用于早期 RA 患者,剂量为 400mg/d,常见的不良反应为胃肠功能失调、皮疹、眼底视网膜损害,故应每 3~6 个月做 1 次眼底检查,以便早期发现眼底损害^[3]。

来氟米特(leflunomide):是一种新型免疫抑制剂,通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性而抑制嘧啶的合成

途径,抑制酪氨酸激酶的活性而抑制细胞激活时信号的传导,疗效与 MTX 相似,耐受性优于 MTX,能改善 RA 临床症状,控制病情活动^[4],推荐剂量为 50mg/d,3 天后改为 20mg/d 维持,不良反应主要有胃肠不适、恶心、腹泻、肝功能损害、耳鸣、皮疹等,减量或停药后可恢复^[5]。

环磷酰胺(CTX):抑制细胞生长,多用于难治性、持续活动的系统症状较重的患者。静脉法:0.75~1.0g/m² 体表面积,每 3~4 周 1 次,症状控制后可延长其间歇期,或 200mg,隔日 1 次。口服法:100mg,每日 1 次。不良反应为骨髓抑制、性腺抑制、胃肠道反应、肝损害、出血性膀胱炎等。

硫唑嘌呤(AZA):抑制细胞的合成及功能。推荐剂量每日口服 100mg,病情稳定后改为 50mg/d 维持,不良反应亦为骨髓抑制、肝肾损害。

1.3 糖皮质激素(GS)

其作用机制为抑制细胞及体液免疫,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,能迅速有效地减轻炎症^[6]。本药适用于有关节外症状或关节炎明显而又不能被非甾体抗炎药所控制或慢作用抗风湿药尚未起效的患者。除有系统症状患者可以泼尼松 30~40mg/d,症状控制后逐渐减量,以每日 10mg 维持,其余的每日泼尼松量不宜超过 10mg/d。当 RA 的活动局限于 1 个或几个关节时,关节内注射可代替全身性应用。长期应用可引起一定的副作用,往往不易被患者接受或受患者自身疾病条件所限不能应用,但小剂量、短疗程、早期的应用可通过抗炎、抗过敏作用来减轻症状^[7]。

1.4 生物制剂

可溶性 IL 21 受体(SIL 21R)和 IL 21 受体拮抗剂(IL 21ra):应用人重组 SIL 21R 与免疫球蛋白的融合蛋白进行关节内注射,可竞争抑制 IL 21 的活性,应用 IL 21ra 治疗 RA 的临床观察中发现,用药 7 天后(1 次/d,连续 28 天皮下注射),患者的压痛关节数明显减少,血清学异常也有改善,且疗效有的可持续 3 周以上。不良反应为注射局部皮肤轻微变红、痒感。

可溶性肿瘤坏死因子受体:肿瘤坏死因子 2A(TNF α)参与 RA 发病已明确,可溶性 TNF α 受体能与 TNF α 及 TNF β 相结合,从而阻断了二者与细

胞表面TNF受体的结合,抑制由TNF受体介导的异常免疫应答及炎症进程,缓解RA病程,安全性好,但价格昂贵,应用受到限制。

人鼠嵌合型TNF2A单克隆抗体(infliximab):为鼠抗人TNF2A抗体可变区与人免疫球蛋白的恒定区嵌合而成。主要能降低血清炎症介质和血管内皮生长因子的水平,降低RA滑膜组织中趋化因子的表达,抑制淋巴细胞向关节内漂移。临床证实,infliximab与MTX联合治疗能明显降低RA活动性,阻止关节破坏。不良反应主要有头痛、恶心、输液反应、感染,个别可发生药物性狼疮,约10%患者能产生抗infliximab抗体^[8]。

抗IL26抗体及抗IL26受体抗体:用鼠抗人IL26中和抗体治疗活动期的重症RA患者,关节疼痛、晨僵、压痛关节数均明显改善,缓解期可持续数月抗IL26受体抗体用于治疗慢作用抗风湿药(DMARDs)耐药的难治性RA患者,每次50mg,每周2次静脉注射,可使C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)下降,关节肿痛、晨僵、压痛关节数改善^[9]。

他可莫司(FK506):为真菌的代谢产物,主要作用于淋巴细胞,是T淋巴细胞活化的抑制剂,具有很强的抑制细胞因子、炎症介质及组胺释放的作用。

2 自体造血干细胞移植(Auto-HSCT)

机制为用大剂量免疫抑制剂实现免疫去除,然后输入能再生未致敏T淋巴细胞的造血祖细胞,对重症、难治性RA是一种新型的治疗方法。经单次皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF),G-CSF动员后,通过白细胞分离法采集自体造血干细胞,用免疫磁珠分选法从白细胞分离物中选出CD34⁺细胞,以去除潜在的自身反应性淋巴细胞,再回输入患者体内^[10]。

3 基因治疗

目前针对抗炎因子或相应的可溶性受体,如IL210、转化生长因子2B(TGF2B)、可溶性TNF2A受体、IL21及其受体的治疗研究颇多,有的已进入一期临床试验,包括^[11]:体外基因转导,指通过关节镜等手术方法,将自体的滑膜细胞或软骨细胞从关节内无菌取出,体外培养,将治疗性基因转染至细胞,再把该细胞输回病变关节,使其表达某种蛋白质而治疗RA;系统性体内基因转导,指通过静脉滴注或肌肉注射或腹腔内注射的方式将治疗性基因载体直接注入人体,或将修饰过的载体细胞植入机体,使这些细胞能恒定产生如IL24、IL210、IL213等对RA有保护作用的细胞因子;关节内基因转导,此法指将包含治疗性基因的载体

直接注入关节内,有报道^[12]关节内注入同源IL210的腺病毒载体,可降低单关节的炎症进展,且对其他未注射的关节也有不同程度的保护作用。基因治疗RA尚存在许多问题,如对人的安全性,载体病毒的免疫原性,转基因的调控,产物能否持久表达等,均需深入研究。

4 外科手术治疗

这类治疗方法包括人工关节置换术和滑膜切除术,前者适用于较晚期的畸形并失去正常功能的关节。目前这种手术只适用于大的关节如膝、腕关节,而且手术不能改善RA本身的病情。滑膜切除术可以使病情得到一定缓解,但当滑膜再次增生时病情又趋复发。

综上所述,RA的治疗目前多主张早期、规律、综合治疗,尽早选用DMARDs(3个月内),应一种以上的DMARDs与非甾体抗炎药联合应用,即所谓的倒金字塔方案。非甾体抗炎药仅早期在DMARDs尚未起效时减轻症状,但不能控制病情进展和骨破坏。羟基氯喹、柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤三药联合是国际标准疗法,无效或效果不佳可适当加用或换用来氟米特、生物制剂(单用或联合)。有系统症状时可加用激素,难治性、持久的RA可用环磷酰胺。应注意,生物制剂由于价格昂贵,多数处于临床试用阶段,目前尚未列入主要治疗药物之中,有待进一步观察。造血干细胞移植、基因治疗均属试验性研究阶段,也未列入常规治疗之中,将来可能会给RA治疗带来新的前景。多个DMARDs治疗失败或有症状性和(或)结构性关节破坏时应考虑手术治疗。

参考文献

- [1]阿颖利,李建中等.类风湿关节炎药物治疗进展[J].中国现代医生,2008,46(3):75.
- [2]Scott DL. Advances in the medical management of rheumatoid arthritis[J]. Hosp Med, 2002, 63(5):294-297.
- [3]Drevlow BE. Recombinant human interleukin21 receptor type in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis[J]. ArthritisRheum, 2007, 39(2):572-265.
- [4]黄祖凤. 甲氨蝶呤与来氟米特联合治疗类风湿关节炎25例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(10):1183-1184.
- [5]陈志伟,高忠恩,石永兵等. 来氟米特治疗类风湿关节炎浆液浓度与疗效关系的初步报告[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(12):741-742.
- [6]张义浜,刘志敏,熊凌霜. 类风湿关节炎发病机制及其治疗方法研究进展. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21(supply 1):88-94.

[7]徐胜前,徐建华.糖皮质激素治疗类风湿关节炎的初步临床分析.[J]中国实用医药.2008,24(3):16.

[8]胡大伟,鲍春德,陈顺乐等.重组人n型肿瘤坏死因子受体一抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎双盲、随机多中心对照临床研究[J].中华风湿病学杂志,2005,9(11):664-668.

[9]Durez P,Toungouz M,Schandene L,et al·Remission and immunere constitution after T² cell² depleted stem² cell transplantation for rheumatoid arthritis[J].Lancet,2008,352(9131):881.

[10]Snowden JA,Biggs JC,Milliken ST,et al·A phase/dose escalation study of intensified cyclophosphamide and

autologous blood stem cell rescue in severe, active rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 42(11) : 622-292.

[11]栗占国·生物制剂在类风湿关节炎治疗中的地位及展望 [J].临床药物杂志,2008,6(4):10.

[12]van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al· Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial[J]. Rheum Dis, 2006, 6(5) :328-334.

* 山东省烟台南山学院食品学院(265713)

脉平片临床应用进展

夏乐敏* 孙思明*

脉平片由银杏叶提取物、芦丁、何首乌、当归、维生素C组成,近年来在临床上广泛应用,本文就脉平片的临床应用研究作一综述。

1 冠心病心绞痛的治疗

冠心病患者常伴有心绞痛,戚刚^[1]用脉平片治疗120例冠心病心绞痛患者,结果治疗组总有效率及中医证候改善、心绞痛发作次数、硝酸甘油停减率均优于口服复方丹参片对照组。钱新红^[2]发现脉平片可明显减轻冠心病心绞痛患者的临床症状,使心绞痛发作得到良好控制,同时使缺血性心电图有明显好转,血流变学检测也有明显改善。

2 脑梗死后遗症的治疗

脑梗死是由脑血栓形成或脑栓塞所致的脑缺血病变。由于相应脑组织缺血缺氧导致语言、运动等功能障碍,如果得不到及时而有效治疗,则基本功能往往恢复不够理想,严重影响患者病后的生活质量。黎俊华等^[3]在常规西医治疗的前提下,对60例脑梗死患者加用脉平片。治疗后治疗组患者的血液黏稠度、红细胞比容、血小板聚集率、纤维蛋白原明显下降,说明脉平片有降低血液黏稠度和改善血液循环及一定的抗凝作用。

3 原发性高胆固醇血症的治疗

血清胆固醇水平与冠心病的患病率和死亡率呈正相关,降胆固醇治疗能使动脉粥样斑块“退缩”,冠心病的发病率及危险度也随之下降。郭大为^[4]采用脉平片治疗原发性高胆固醇血症患者98例,降低血清总胆固醇(TC)的有效率为83.7%,降低甘油三酯(TG)的有效率为80.6%,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的有效率为55.3%,总有效率达到91.8%;TC、TG、低密

度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的下降率分别为25.9%、25.6%和27.2%,升高HDL-C为15.8%。无服药后血脂恶化者,说明脉平片有良好降血脂作用。

4 抑郁症的治疗

最近的研究显示,采用抗抑郁药物治疗无效的难治性抑郁症患者体内自由基浓度增高,在病情缓解后自由基浓度可恢复到正常水平。脉平片由银杏叶提取物、当归、何首乌、维生素C、芦丁等组成,其中很多有效成分均具有很强的抗氧化作用,而且具有明显的细胞质膜稳定作用,吴帅发现228例服用阿米替林的抑郁症患者加用脉平片患者的临床抗抑郁疗效显著高于单独采用抗抑郁药物治疗的对照组患者,无论采用主要疗效指标HAMD抗抑郁副用量表减分率,或次要疗效指标临床总体印象量表(CGI)严重度及CGI进步评分,都较前好转。

5 小结

脉平片是复合制剂,其中银杏叶提取物主要成分为银杏黄酮苷类及苦内酯类,药理研究证实其具有改善心脏血管循环、扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流、抗心肌缺血再灌注损伤作用^[5-6];何首乌、银杏叶、当归都是有降脂作用的药物^[7]。罗和春等^[8]将银杏叶提取物作为合并用药,与抗精神病药物共同用于慢性精神分裂症的治疗,获得良好的临床效果,合并用药组患者的疗效显著优于对照组。同时,合并应用银杏叶提取物还可减少抗精神病药物所致的某些不良反应。且脉平片长期应用不会产生蓄积性中毒反应^[9]。基于该药有诸多优点,值得在临床上进一步推广应用。

参考文献