

• 临床研究 •

正清风痛宁降低类风湿关节炎患者病情活动性临床观察

何 英

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科 400016)

摘 要:目的 观察正清风痛宁联合甲氨蝶呤及柳氮磺胺吡啶对类风湿关节炎活动性的影响。方法 将 84 例患者随机分为两组,治疗组联合应用正清风痛宁、甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶肠溶片,对照组联合应用甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶肠溶片;比较两组治疗前后类风湿关节炎活动性评分(DAS28-3)及血沉、C 反应蛋白、类风湿因子等病情活动指标。结果 治疗组和对照组治疗后 DAS28-3、血沉、C 反应蛋白及类风湿因子均较治疗前下降($P<0.01$),治疗组治疗后的病情活动指标的改善优于对照组($P<0.01$)。结论 正清风痛宁、甲氨蝶呤及柳氮磺胺吡啶联合用药有助于降低类风湿关节炎患者病情的活动性。

关键词:类风湿关节炎;病情活动;正清风痛宁

中图分类号:R593.2205

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)12-1555-02

Clinical observation of Zhengqing fengtong ning for disease activity of rheumatic arthritis

HE Ying

(Department of Integrative Chinese and Western Medicine, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract:Objective To evaluate clinical effect of Zhengqing Fengtongning combined with methotrexate and sulfasalazine for reducing disease activity of rheumatoid arthritis. **Methods** Eighty-four patients with rheumatoid arthritis was randomly divided into two groups: Group 1 was treated with Zhengqing Fengtongning, Methotrexate and sulfasalazine; control group with methotrexate (MTX) and Sulfasalazine (SSZ) only. The clinical indices were evaluated before treatment and at the end of the treatment period, including disease activity, category rheumatoid arthritis activity score (DAS28-3), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and rheumatoid factor. **Results** The DAS28-3, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and rheumatoid factor of the treated groups and control groups were decreased after the treatment ($P<0.01$). The indicators of disease activity of the treated groups were superior to the control groups after the treatment ($P<0.01$). **Conclusion** Combined Zhengqing Fengtongning with methotrexate and sulfasalazine can reduce disease activity of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activities; Zhengqing fengtongning

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的自身免疫疾病,是世界头号致残性疾病,严重影响患者的健康和生活质量^[1]。因此,在目前 RA 尚不能根治的情况下,采取积极有效的治疗措施,在病情活动期尽快降低病情活动性,控制关节滑膜炎急速进展,对于防止关节破坏、提高患者生活质量尤为重要。本文旨在研究正清风痛宁联合甲氨蝶呤及柳氮磺胺吡啶对 RA 活动性的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部患者均为本科近 4 年住院或门诊病例,排除严重的心、肝、肾等重要脏器和血液、内分泌系统病变及对磺胺类药物过敏者。纳入标准:符合 1987 年美国风湿病协会修订的诊断标准^[2],采用欧洲抗风湿联盟制定的改良疾病活动性标准(3 变量)[modified disease activity score(3 variables),简称 DAS28-3]判断患者病情活动性^[3]。DAS28-3 以 28 个关节计分:包括双肩、双肘、双腕、双手掌指关节、双手近端指间关节、双膝关节。DAS28-3 = $(0.56 \times \text{压痛数} + 0.28 \times \text{肿胀数} + 0.70 \times \text{血沉}) \times 1.08 + 0.16$,缓解期 DAS28-3 < 2.6 分;低活动性 DAS28-3 ≤ 3.2 分、中等活动性 DAS28-3 > 3.2 分而小于或等于 5.1 分、高活动性 DAS28-3 > 5.1 分。所有入选患者 DAS28-3 > 3.2 分。随机分为两组:治疗组 42 例,男性 16 例,女性 26 例;年龄 24~68 岁,平均 (46.23 ± 13.53) 岁;病程 3.6~156 个月,平均 (42.37 ± 45.23) 个月;DAS28-3 评分 4.48~

7.49 分,平均 (6.54 ± 0.82) 分,其中高活动性 32 例、中等活动性 10 例。对照组 42 例,男性 14 例,女性 28 例;年龄 25~70 岁,平均 (45.25 ± 14.42) 岁;病程 3~152 个月,平均 (41.06 ± 39.57) 个月;DAS28-3 评分 4.42~8.21 分,平均 (6.52 ± 0.80) 分,其中高活动性 30 例、中等活动性 12 例。两组在性别、年龄、病程、DAS28-3 评分及等级分布方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 治疗组服用正清风痛宁缓释片(湖南正清制药股份有限公司生产,每片含盐酸青藤碱 60 mg),每次 2 片,每日 2 次;柳氮磺胺吡啶肠溶片(SSZ,上海信谊嘉华药业有限公司生产),每次口服 0.75 g,每日 3 次;甲氨蝶呤片(MTX,上海医药集团有限公司信谊制药总厂生产),每次口服 10 mg,每周 1 次。对照组只用 MTX 和 SSZ,用法、用量同治疗组。两组患者均同时服用非甾体抗炎药美洛西康(上海勃林勃殷格翰药业有限公司生产),每次口服 7.5 mg,每日 1 次,连续服用 14 d。两组疗程均为 90 d。

1.3 观察指标 观察并记录患者治疗前后血沉、C 反应蛋白、类风湿因子等实验室指标,计算患者 DAS28-3 评分。

1.4 不良反应 治疗组中有 1 例发生轻度皮疹,未作处理,1 周后自行消失,对照组有 1 例在治疗 6 周后出现白细胞减少,经加用升白细胞药物(利可君)后白细胞恢复正常,未停药,两组患者血、尿常规及肝肾功能治疗前后未见明显异常。

1.5 统计学方法 应用 SPSS11.5 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用卡方检验、单因素方差分析、秩和检验。血沉与 C 反应蛋白变化关系采用相关分析。

2 结果

2.1 两组 RA 活动性评分 DAS28-3 比较 见表 1、2。治疗组及对照组患者治疗后 RA 活动性评分 DAS28-3 均较治疗前有所下降($P < 0.01$),且治疗组 DAS28-3 改善优于对照组($P < 0.01$)。治疗组与对照组治疗前后病情活动性评分 DAS28-3 等级分布,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 RA 活动性评分 DAS28-3 比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	42	6.72 $\pm$ 0.79	4.79 $\pm$ 1.09* Δ
对照组	42	6.59 $\pm$ 0.91	5.61 $\pm$ 1.21**

与本组治疗前比较,**: $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, Δ : $P < 0.01$ 。

表 2 两组治疗前后 RA 活动性评分 DAS28-3 分布比较($n=42$)

组别		DAS28-3 等级分布			
		高活动性	中等活动性	低活动性	缓解期
治疗组	治疗前	32	10	0	0
	治疗后	16	13	13	0
对照组	治疗前	30	12	0	0
	治疗后	22	11	9	0

2.2 两组实验室指标比较 见表 3。治疗组患者治疗后血沉、C 反应蛋白及类风湿因子均较治疗前有所下降($P < 0.01$ 或 0.05),对照组患者治疗后血沉及 C 反应蛋白均较治疗前有所下降($P < 0.01$ 或 0.05),且治疗组血沉、C 反应蛋白等指标治疗后改善优于对照组($P < 0.05$)。同时,两组治疗前后的血沉变化值均与 C 反应蛋白变化值有相关性(治疗组 $r=0.523$, $P < 0.01$;对照组 $r=0.578$, $P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后病情活动指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗后
血沉(mm/h)	治疗组	42	75.27 $\pm$ 30.82	44.51 $\pm$ 21.52* Δ
	对照组	42	69.28 $\pm$ 41.67	49.64 $\pm$ 31.02**
C 反应蛋白(mg/L)	治疗组	42	38.02 $\pm$ 32.58	12.89 $\pm$ 13.19* Δ
	对照组	42	29.14 $\pm$ 33.14	14.95 $\pm$ 16.92*
类风湿因子(u/mL)	治疗组	42	371.89 $\pm$ 548.71	289.48 $\pm$ 392.59*
	对照组	42	358.84 $\pm$ 769.79	336.28 $\pm$ 684.12

与本组治疗前比较,*: $P < 0.05$,**: $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, Δ : $P < 0.01$ 。

3 讨论

RA 是一种进展性、破坏性关节炎,治疗颇为困难,目前治疗 RA 的原则是迅速给予非甾体抗炎药(NSAIDs)缓解疼痛和炎症,尽早使用改善病情的抗风湿药(DMARDs)以减少或延缓骨破坏,药物的选择应符合安全、有效、经济和简便原则^[4]。现今多主张 RA 确诊后早期即采用不同的 DMARDs 药物联合

治疗,MTX 联合 SSZ 即是目前临床最常用的方案之一,MTX 可竞争性抑制二氢叶酸还原酶,阻止二氢叶酸还原为活泼的四氢叶酸,发挥抑制细胞免疫和体液免疫的作用,早期应用 MTX 能控制 RA 病程进展,改善骨侵蚀,使关节功能得到一定的恢复^[5]。SSZ 有与 MTX 相似机制的免疫抑制作用,同时可通过减少前列腺素等炎性介质的合成,降低中性粒细胞趋化性发挥抗炎作用,能减轻和预防关节破坏,保留关节的完整性和功能。早期使用对控制 RA 的病情进展具有重要意义,合并用药时,两种药物可发挥协同作用,同时用量均较单用时减少,从而可以提高疗效及减少不良反应^[6]。但上述药物在控制病情的活动性方面起效较慢,正清风痛宁治疗类风湿性关节炎的疗效已经得到国内不少同行的证实,而且不良反应较少,其主要成分为青藤碱,具有抗炎镇痛、免疫调节、抑制成纤维细胞增生等多种活性^[7-10]。正清风痛宁的抗炎作用主要通过抑制 5-羟色胺(5-HT)实现,还可以通过对细胞核因子-kappaB(NF-kappaB)活性的抑制下调 COX-2 的表达,有 COX-2 选择性抑制剂的活性从而发挥多途径抗炎镇痛作用。由于其可诱导 PGE₂ 的产生,改善胃肠道、肾小球的血液循环,因而没有传统 NSAIDs 的不良反应。此外,正清风痛宁还可以通过活化细胞外信号调节激酶 ERK 诱导巨噬细胞凋亡^[11],直接或间接抑制巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6、TNF 及巨噬细胞的吞噬功能^[12-13],并抑制巨噬细胞合成炎症介质细胞毒 T 淋巴细胞(CTL4)和 NO^[10-11]。通过影响钙离子通道依赖的 T 细胞活化信号传导途径,抑制 T 细胞异常活化,拮抗 T 淋巴细胞增殖并抑制其合成 IL-2。同时还可以通过下调突变型 p53,抑制滑膜细胞增生和诱导滑膜细胞凋亡^[13,15],从而抑制滑膜增殖和滑液分泌,下调 IL-6、IL-8 基因的表达^[14],阻断滑膜炎的进程。本研究也表明,正清风痛宁治疗组活动性评分 DAS28-3 改善优于对照组,且治疗组血沉、C 反应蛋白、类风湿因子病情活动指标治疗后改善优于对照组。因此,正清风痛宁可以对抗 RA 的慢性炎症,兼有缓解病情的效果。正清风痛宁的主要不良反应为皮疹,偶可见白细胞减少,本研究出现 1 例皮疹,但能坚持治疗,1 周后自行消退,未影响治疗。由于正清风痛宁具有中医天然药物的优势,兼有抗炎镇痛和调节免疫抗风湿的双重作用,与甲氨蝶呤(MTX)和柳氮磺胺吡啶(SSZ)联合应用可明显提高疗效,在短期内降低 RA 病情的活动性,其疗效优于甲氨蝶呤(MTX)和柳氮磺胺吡啶(SSZ)联合应用,同时安全性好,值得进一步推广。

参考文献:

- [1] 林志翔,戴禄寿,郑良成,等.正清风痛宁对类风湿关节炎的治疗价值[J].临床军医杂志,2007,35(2):245.
- [2] Arnett FC,Edworthy SM,Bloch DA,et al.The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of arthritis[J].Arthritis Rheum,1988,31(3):31.
- [3] Fransen J, Van Riel PL. Disease activity score and the EULAR response criteria[J]. Clin Exp Rheumatol,2005,23(5Suppl39):93.
- [4] 中华医学会风湿病分会.类风湿关节炎诊治指南(草案)[S].中华风湿病学杂志,2003,7(4):250.
- [5] 林子朔,郑良成,戴益琛,等.祖师麻宁(下转第 1558 页)

巧性。操作医生的左右两手均需灵活运用。左手夹持胆囊颈外侧使其外展,扩大胆囊三角的底边,胆囊三角内的组织处于一定的张力下,便于解剖胆囊三角内的胆囊管及其血管。解剖胆囊三角区最好用弯分离钳,由胆囊颈收窄处下手解剖^[1]。解剖胆囊管要尽可能使其“骨骼”化,确认胆囊管与胆囊颈的延续关系,明确胆囊管与肝总管、胆总管的交汇关系。胆囊管内后侧必须“空虚”无管状物。而胆囊动脉的解剖勿使其“骨骼”化,只要周围组织内无大的管状组织即可夹闭。需要强调的是无论是解剖胆囊颈管还是解剖、分离胆囊须遵循尽可能靠胆囊壁侧的手术原则。

3.3 胆囊与周围组织、脏器黏连不重的慢性胆囊炎、胆囊结石及肝内外胆管探查,手术的难度不大,大多数腹腔镜医生都可以顺利实施。需要强调的是作为腹腔镜医生切忌存在麻痹大意和过度追求手术速度思想。认真对待每 1 例手术,精心实施每一步操作是腹腔镜医生应具备的基本素质。对多年病史、反复发作的胆囊炎和急性期的胆囊炎患者,腹腔镜医生如经验不丰富,则会感到束手无策。对于那些实难切除的胆囊,在胆囊管、胆囊动脉已得到妥善处理的基础上,可选择胆囊大部切除或次全切除,残留内壁予以电灼灭活,残缘亦电灼处置。胆囊内的结石装入内镜袋取出。勿强行向肝床挖除胆囊,以免伤及肝中静脉和右肝内胆管前支及其分支。

3.4 胆囊切除后,肝下间隙是否放置腹腔引流管应视医生的经验和手术熟练程度,尤其是应结合术中的情况而定,妥善把握放置腹腔引流管的指征^[2]。作者认为,对那些胆囊炎症严重,炎性渗出物多;术中胆囊减压处理乃至于胆囊破损且胆囊内胆汁炎症反应重者;术中对胆囊管、胆囊动脉处理不满意者;术中实施胆管造影,胆囊探查、取石及放置胆总管“T”型管引流者均应放置腹腔引流管。腹腔引流管应选择弹性好,有一定强度且管径适当的小号型乳胶管。剪去“T”型管的短臂,做好侧孔,侧孔大小适度,腹内端植入肝下间隙的小网膜囊入口处,远端经右侧腋前线肋缘下穿刺孔引出体外。腹腔引流管的拔管指征应视患者情况和引流情况而定,一般应在体温正常、无

引流物流出 48 h 以后拔除。本组 1 例胆漏者术后引流 2 周后拔除腹腔引流管。

3.5 腹腔镜下经纤维胆道镜实施肝内、外胆管探查、取石及液电碎石是治疗肝内、外胆管结石的有效途径。术前 B 超、术中内镜下 B 超对判断和处理肝内、外胆管结石意义重大。单纯性肝内、外胆管探查及经纤维胆道镜套取 0.6 cm 直径以下的胆管结石,可经扩张后的胆囊管残端顺利进行。术中胆管造影确认无胆管残石后沿胆囊管切口残端侧做腹腔镜下缝合 2~3 针后,残端予以夹闭,肝下间隙放置引流管即可结束手术。若胆总管内胆石直径较大或合并左、右肝内胆管结石,则以切开肝、胆总管进行取石和液电碎石为首选。超出胆道镜所能及的胆石,不必强行取净,经肝、胆总管切口置入“T”型引流管,术后 6~8 周经“T”型管引流口取石。肝、胆总管切开头的缝合应在“T”型管上下两端选择 0/5~0/4 可吸收线间断缝合,腹腔镜下打结确保稳妥,防止线结松脱导致胆漏。肝下间隙放置的腹腔引流管应确保引流通畅,引流时间应视引流情况而定。本组报告的 1 例术后胆漏即是因胆总管切开头缝合线结松脱所致,术后引流 2 周痊愈。评价肝内、外胆管结石的治愈标准,以“T”型管造影,肝内、外胆管 B 超无结石为基本条件,必要时结合肝脏 CT 检查结果。本组 720 例经纤维胆道镜治疗后全部痊愈。术中、术后取石、碎石次数 1~6 次,平均 3.5 次。

腹腔镜胆系手术避免胆管损伤的关键在于手术操作者在术中应保持沉着镇定的心态,耐心细致地操作和准确、熟练的腹腔镜技术、技巧,以及丰富的基础理论和临床经验。

参考文献:

- [1] 陈利维,王小梅.腹腔镜胆囊切除术中胆总管损伤原因总结[J].重庆医学,2009,38(2):324.
- [2] 桑文,戴昌明,谷欣,等.胆囊切除术致胆道损伤的原因分析及其预防[J].中华当代医学,2005,3(3):54.
- [3] 联合西药治疗类风湿性关节炎的临床观察[J].海南医学,2008,19(5):26.
- [6] 蔡辉,姚茹冰,郭郡浩,等.三七总皂苷降低类风湿关节炎患者病情活动性临床研究[J].中国中医急症,2009,18(5):718.
- [7] 杨德森,刘芳,曾繁典,等.青藤碱对大鼠佐剂性关节炎治疗作用及机制的研究[J].中国中药杂志,2005,30(17):1361.
- [8] 陈炜,沈悦娣,赵光树,等.青藤碱对脂多糖诱导的神经细胞环氧化酶 22 表达的影响[J].中国中医药杂志,2004,29(9):900.
- [9] 王文君,王培训,李晓娟.青藤碱抗炎机理——青藤碱对体外单核细胞环氧化酶活性及其基因表达的影响[J].中国中医药杂志,2003,28(4):352.
- [10] 方勇飞,王勇,周新,等.青藤碱对佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞核因子 KB 信号转导的影响及其机制[J].中国临床康复,2005,9(7):204.
- [11] He X, Wang J, Guo Z, et al. Requirement for ERK activation in sinomenine induced apoptosis of macrophages[J]. Immunol Lett, 2005, 98(1):91.
- [12] 王勇,方勇飞,周新,等.青藤碱对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞表达细胞因子的影响[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):415.
- [13] 高永翔,龚立,田艳勋,等.青藤碱对小鼠骨髓树突状细胞免疫功能的影响[J].成都中医药大学学报,2005,28(3):13.
- [14] 王勇,钟兵,方勇飞,等.青藤碱对类风湿关节炎患者炎症细胞因子及抗环瓜氨酸抗体抗体的影响[J].第三军医大学学报,2005,27(15):1573.
- [15] 陈光星,刘良,赵哲哲,等.青藤碱对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜细胞增殖及凋亡影响的研究[J].中华风湿病学杂志,2005,9(5):284.

(收稿日期:2009-08-18 修回日期:2009-12-09)

(收稿日期:2009-11-02 修回日期:2010-02-25)