

· 临床研究 ·

鹿瓜多肽治疗类风湿关节炎临床疗效观察

郭生玉¹, 林连捷², 楚华³, 杨川¹, 宫丹丹¹, 田佳¹, 付海香¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院风湿免疫科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 中国医科大学附属盛京医院消化内科; 3. 宽甸县中心医院中西医结合科)

【摘要】目的: 评估鹿瓜多肽注射液对类风湿关节炎(RA)的临床疗效。**方法:** 选择 50 例活动期 RA 患者, 分为对照组与治疗组。两组均给予基础治疗: 帕夫林(白芍总苷)口服, 600 mg, 每日 2 次; 妥抒(来氟米特)口服, 20 mg/d。同时, 治疗组应用松梅乐(鹿瓜多肽注射液)静脉点滴, 16 mg/d, 连续 2 周; 对照组给予西乐葆(塞来昔布)口服, 200 mg, 每日 2 次, 连续 2 周。于治疗前后检测血沉、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、肝功、血常规及尿常规, 并观察患者关节疼痛、肿胀症状改善情况及化验检查的变化。**结果:** 治疗组关节肿痛改善情况明显优于对照组及治疗前, 血沉、CRP 及 RF 的下降程度明显高于对照组及治疗前。治疗组治疗前后无肝功、血白细胞及尿改变。**结论:** 鹿瓜多肽注射液治疗 RA 活动期患者, 起效快, 短期疗效确切, 安全性高, 是 RA 急性期治疗的理想药物。

【关键词】 鹿瓜多肽; 关节炎, 类风湿; 临床对照试验

Efficacy of *Lugua* polypeptide injection on active rheumatoid arthritis GUO Sheng-yu*, LIN Lian-jie, CHU Hua, YANG Chuan, GONG Dan-dan, TIAN Jia, FU Hai-xiang. *Department of Rheumatology and Immunology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of *Lugua* polypeptide on active rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** Fifty patients with active RA were selected for the study and were randomly divided into study group and control group. Patients in study group were treated with *Lugua* polypeptide intravenously at a dose of 16 mg per day and those in control group were given Celecoxib 200 mg twice a day for successive 2 weeks. Two groups were given the same basic treatment. Tenderness and swelling of joints, morning stiffness, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, rheumatoid factor and so on were recorded before and after treatment. **Results:** The above index on joints in study group was significantly improved compared with that in control group and the level before treatment. No apparent side effects were observed. **Conclusion:** *Lugua* polypeptide is effective and safe on active RA. It is a promising agent in the treatment of RA.

Key words *Lugua* polypeptide; Arthritis, rheumatoid; Controlled clinical trials

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(8): 610-612 www.zggszz.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者急性活动期关节肿胀明显, 疼痛剧烈, 严重影响生活质量。目前临床上一般应用非甾体抗炎药(NSAIDs)或激素类药物缓解症状, 并加用慢作用抗风湿药(DMARDs)改善病情(症状、体征及化验指标)。其中 NSAIDs 药物对严重关节肿胀疼痛者临床疗效不理想, 且服用后可引起胃肠道病变, 而糖皮质激素虽有强大的抗炎作用, 亦有较强而明显的不良反应, 患者耐受性差, 且停药后病情易反复。DMARDs 药物起效和发挥疗效时间较长, 因此能迅速缓解肿痛症状、不良反应小、无药物依赖性的用药, 是风湿免疫科医师治疗急性活动期 RA 的理想用药。我们应用中成药制剂鹿瓜多肽注射液治疗急性 RA, 观察鹿瓜多肽对活动期 RA 的治疗效果, 同时与 NSAIDs 制剂比较, 对比其症状缓解程度。现回顾总结, 将临床观察的完整资料报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择 病例来自 2007 年 4 月至 2008 年 2 月我院收治的 50 例 RA 患者。入选标准: (1) 诊断明确, 符合 1987 年

美国风湿病协会(ARA)类风湿关节炎分类诊断标准^[1]; (2) 疾病处于活动期, 临床表现至少符合以下 5 项中的 4 项, 包括①休息时有中等程度的疼痛; ②晨僵 ≥ 1 h; ③关节肿胀数 ≥ 3; ④压痛关节数 ≥ 8; ⑤血沉 > 28 mm/h; (3) 对象来自住院或门诊患者, 保证观察期间内的治疗及随访。排除标准: ①对鹿瓜多肽、白芍总苷、塞来昔布或来氟米特有过敏反应; ②合并其他风湿性疾病; ③严重高血压及心、肺功能不全; ④肝、肾、血液系统损害; ⑤中枢神经系统损害; ⑥妊娠期或哺乳期。

1.2 分组 根据患者的就诊时间(单周进入治疗组, 双周进入对照组), 随机分为治疗组和对照组。治疗组 29 例, 对照组 21 例, 两组患者一般状况(性别比例、年龄、病程、压痛关节数、肿胀关节数)差异均无统计学意义, 组间具有可比性(见表 1)。

1.3 治疗方法 所有入选的患者均给予基础治疗: 帕夫林(白芍总苷)口服, 600 mg, 每日 2 次; 妥抒(来氟米特)口服, 20 mg/d。治疗组应用鹿瓜多肽注射液(哈尔滨誉衡药业有限

表 1 两组患者一般状况比较

Tab.1 The data of two groups

组别	例数		性别 男 女	年龄 (岁)	病程 (年)	压痛关节数 (个)	肿胀关节数 (个)
	21	4					
对照组	17	4	51±12	3.11±1.84	20±7	12±5	
治疗组	24	5	52±11	3.34±1.81	21±7	12±5	
<i>P</i>	1.00	0.73	0.66	0.49	0.72		

公司生产,商品名:松梅乐)静脉点滴,16 mg/d,连续 2 周;对照组予西乐葆(塞来昔布)口服,200 mg,每日 2 次,连续 2 周。观察期间不用其他 DMARDs,不更换其他 NSAIDs 制剂,不辅助其他物理疗法。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 疼痛、肿胀情况 观察患者双侧手指近端指间关节及掌指关节、双侧腕、肘、肩及膝关节 14 对关节的关节痛数、关节压痛指数和肿胀指数。其中关节压痛指数的判定:0=无压痛,1=压痛,2=压之回缩,3=回缩拒压;关节肿胀指数的判定:0=无肿胀,1=平骨标志,2=高出骨标志,3=关节肿胀或积液。

1.4.2 观察晨僵时间 记录患者前一日早晨醒来出现僵硬感至消失之间的时间。

1.4.3 实验室指标 血、尿常规、肝肾功能(GOT、GPT、BUN 及 Cr);血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)及类风湿因子(RF)。

1.4.4 疗效评价 参照 1995 年美国风湿病协会(ACR)标准^[2],以 ACR20 计算改善率。比较治疗前后关节压痛指数、关节肿胀指数及 ESR、CRP、RF 等指标的改善程度。关节压痛指数、关节肿胀指数等临床指标的改善按下列公式计算:改善程度(%)=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值×100%。ESR 及 CRP 改善程度计算公式:改善程度(%)=(治疗前值-治疗后值)/(治疗前值-正常值)×100%。治疗后关节压痛指数、关节肿胀指数及 ESR、CRP、RF 的改善率≥20%判定为有效。

1.5 不良反应观察 记录观察期间药物不良反应的性质、发生时间、严重程度及结局。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。两组患者一般状况比较,性别比例分析采用 Fisher's test,计量资料包括其他状况资料比较(年龄、病程、压痛关节数、肿胀关节数等)以及治疗前后两组临床和实验室指标的对比采用 *t* 检验,计数资料中两组治疗 ACR20 有效情况比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床症状、体征参数比较 从表 2 可以看出,治疗组应用鹿瓜多肽治疗 2 周后,关节痛数、晨僵时间、关节压痛指数和关节肿胀指数均较治疗前明显改善,而对照组则改善不明显。治疗后两组间比较,差异有统计学意义。

2.2 实验室指标比较 表 3 显示治疗前后对照组 ESR、CRP 及 RF 虽有轻微下降趋势,但差异无统计学意义,治疗组则上述指标有显著下降。治疗后两组间比较,差异有统计学意义。

2.3 有效率比较 如表 4 所示,观察期结束时治疗组 ACR20 有效率为 20/29,对照组为 8/21,明显高于对照组。

2.4 不良反应观察 对照组不良反应主要为胃肠道不适,其中 5 例出现用药后轻微恶心、上腹部不适,2 例有轻微稀便(考虑为帕夫林作用),1 例下肢出现少许皮疹,均不影响治

表 2 两组患者观察期前后临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Clinical index of two groups before and after

observation period ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
晨僵(min)	85±73	74±61	90±79	52±45*
压痛关节数	20±7	16±9	21±7	9±6**
关节压痛指数	16±7	14±5	17±6	7±5**
肿胀关节数	12±5	10±7	12±5	5±4**
关节肿胀指数	11±4	9±3	12±4	5±3**

注:与治疗前比较,**P*<0.05,***P*<0.01;治疗后两组间比较,*P*<0.05

Note:Compared with before treatment, **P*<0.05, ***P*<0.01;Compared between two groups after treatment,*P*<0.05

表 3 两组患者观察期前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Laboratory index of two groups before and after

observation period ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ESR(mm/h)	75±32	68±35	78±38	40±32*
RF(IU/ml)	435±350	382±325	481±380	228±198*
CRP(mg/L)	58±41	45±37	61±45	28±22**

注:与治疗前比较,**P*<0.05,***P*<0.01;治疗后两组间比较,*P*<0.05

Note:Compared with before treatment, **P*<0.05, ***P*<0.01;Compared between two groups after treatment,*P*<0.05

表 4 两组患者观察期 ACR20 有效率比较

Tab.4 Effective ratio of ACR of two groups during

observation period

组别	ACR20		
	有效(例)	无效(例)	有效率(%)
对照组	8	13	38.1
治疗组	20	9	69.0

注:两组有效率比较,*P*<0.05

Note:Compared the effective ratio between two groups,*P*<0.05

疗,未停药。治疗组 2 例有轻微胃肠道不适,3 例有轻微稀便,余均无特殊不适反应。血尿常规及肝肾功能检查两组在观察期前后均未见异常改变。

3 讨论

RA 是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病,病理特征主要是滑膜血管增生和炎性细胞浸润,而早期改变是关节液中大量炎性细胞浸润。目前,临床上常规将非甾体抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素作为 RA 活动期治疗的一线药物,在慢作用抗风湿药物(DMARDs)起效前发挥对症抗炎止痛的治疗作用。糖皮质激素具有强大的抗炎作用,但其不良反应较多,患者耐受性差,且停药后病情易复发,近年来应用减少。非甾体抗炎药虽可一定程度改善关节症状,但肿痛严重者疗效不十分理想,且长期应用可对胃肠道、肝、肾及血液等多系统造成影响。

鹿瓜多肽注射液是从鹿科动物梅花鹿的骨骼和葫芦科植物甜瓜的干燥成熟种子中提取的多肽类生物活性物质,含有骨形态发生蛋白(BMP)、 β -转化生长因子(TGF- β)、成纤维细胞生长因子(FGF)等骨诱导多肽类因子。其中 TGF- β 是一族具有多种功能的蛋白多肽,对成骨细胞和成软骨细胞有促进分化和降解分化的双重调节作用,同时对淋巴细胞和巨噬细胞的功能有调节作用,它既能缓解炎症反应的破坏性,又能协助巨噬细胞来源的某些细胞因子在组织修复中发挥作用。甜瓜籽提取物则包括多种氨基酸、有机钙等,能降低毛细血管通透性,减少炎性渗出,促进局部血运障碍的恢复,还能抑制前列腺素的释放,达到止痛效果。有动物实验表明,鹿瓜多肽可使 C II 诱导的免疫性关节炎(CIA)大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的活性明显降低^[3],并通过抑制滑膜组织基质金属蛋白酶 3 (MMP3) mRNA 表达、促进组织金属蛋白酶抑制物-1 (TIMP-1) mRNA 表达^[4],对 RA 起治疗作用。

本研究观察到,治疗组经鹿瓜多肽注射液治疗 2 周后,同治疗前情况比较,临床症状改善明显,且实验室指标有显著变化,说明鹿瓜多肽注射液联合基础治疗方法对 RA 活动期患者有肯定的疗效。同时,与应用 NSAIDs 类药物的对照组相比,为期 2 周观察时间内,治疗组患者症状改善程度及实验室指标变化情况差异显著,ACR20 有效率高于对照组,提示鹿瓜多肽在 RA 急性期的治疗作用优于 NSAIDs 制剂,能更有

效地缓解患者疼痛、肿胀等关节症状。观察期间内,治疗组患者未出现任何胃肠道症状,未发生肝功及血像方面变化,说明鹿瓜多肽不良反应轻微,可避免 NSAIDs 制剂潜在的危险性。因此,对关节症状严重、NSAIDs 类制剂近期疗效不理想或对 NSAIDs 制剂不良反应不能耐受的患者来说,应用鹿瓜多肽注射液治疗是较理想的选择。

另外,应用鹿瓜多肽治疗后,患者 ESR、RF 及 CRP 等实验室指标下降明显,提示其可能具有改变病情作用。关于鹿瓜多肽对 RA 治疗的确切机制,以及远期疗效有待进一步研究。

参考文献

- 1 Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- 2 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American college of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(6): 727-735.
- 3 鞠大宏, 贾红伟, 吴皓, 等. 鹿瓜多肽注射液对 C II 诱导的免疫性关节炎大鼠血清 TNF- α 、IL-6 以及 C II 抗体活性的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(11): 17-20.
- 4 鞠大宏, 张春英, 吴皓, 等. 鹿瓜多肽注射液对 C II 诱导的免疫性关节炎大鼠关节滑膜组织 MMP3 和 TIMP-1 mRNA 表达的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(1): 27-28, 31.

(收稿日期: 2008-07-03 本文编辑: 李为农)

中国中医科学院望京医院骨伤科和风湿科 进修招生通知

中国中医科学院望京医院(中国中医科学院骨伤科研究所)为全国中医骨伤专科医疗中心和全国重点骨伤学科单位。全院共有床位 500 余张,其中骨伤科床位近 300 张。骨伤科高级专业技术职称人员 40 余名,博士生导师 8 名,硕士生导师 15 名,具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力,是全国中医骨伤科医师培训基地。开设创伤、脊柱、骨关节、关节镜及推拿等专科,在颈椎病、腰椎间盘突出症、骨关节病、创伤骨折、■外翻等专病方面的治疗独具特色,部分专病的治疗在国内居领先水平,在国际上享有盛誉。每周三安排知名专家授课,为中、西医骨科医师培训提供充裕的理论学习与临床实践的机会。

风湿免疫科为风湿病重点专病单位,具有较深厚的风湿病研究基础及先进的研究设施,治疗风湿类疾病有独特疗效。

我院每年 3、9 月招收两期进修生(要求具有执业医师资格),每期半年或 1 年(进修费 3 600 元/年)。欢迎全国各地中、西医师来我院进修学习。

Http://www.wjhospital.com.cn

地址:北京市朝阳区花家地街中国中医科学院望京医院医务处 邮编:100102 电话:(010)64721263 联系人:苏霞。

乘车路线:404、416、420、701、707、710、952,运通 101、107、201 路等到望京医院(花家地街)下车。

北京站:乘 420 路公共汽车可直达;乘 403 至丽都饭店换 404 路望京医院(花家地街)下车。

北京西客站:823 路公共汽车至东直门换 404 路至望京医院。