[16] 卜友泉, 宋方洲, 易发平, 等. 人 NFBD1 启动子的鉴定与初步分析[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23(8): 631 - 637.
[17] Bu Y, Suenaga Y, Ono S, *et al*. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFBD1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway[J]. Genes Cells, 2008, 13(1): 53 - 66.
[18] Bucher P. Weight matrix descriptions of four eukaryotic RNA polymerase II promoter elements derived from 502 unrelated promoter sequences[J]. J Mol Biol, 1990, 212(4): 563 - 578.
[19] Black A R, Black J D, Azizkhan-Clifford J. Sp1 and kruppel-like factor family of transcription factors in cell growth regulation and cancer[J]. J Cell Physiol, 2001, 188(2): 143 - 160.
[20] Eckert R L, Crish J F, Banks E B, *et al*. The epidermis: genes on - genes off[J]. J Invest Dermatol, 1997, 109(4): 501 - 509.
[21] Eckert R L, Crish J F, Robinson N A. The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation[J]. Physiol Rev, 1997, 77(2): 397 - 424.
[22] Adhikary G, Crish J F, Gopalakrishnan R, *et al*. Involucrin expression in the corneal epithelium: an essential role for Sp1 transcription factors[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(9): 3109 - 3120.
[23] Nakamura Y, Kawachi Y, Xu X, *et al*. The combination of ubiquitous transcription factors AP-1 and Sp1 directs keratinocyte-specific and differentiation-specific gene expression *in vitro*[J]. Exp Dermatol, 2007, 16(2): 143 - 150.
[24] Jang S I, Steinert P M. Loricrin expression in cultured human keratinocytes is controlled by a complex interplay between transcription factors of the Sp1, CREB, AP1, and AP2 families[J]. J Biol Chem, 2002, 277(44): 42268 - 42279.
[25] Dong S, Ying S, Kojima T, *et al*. Crucial roles of MZF1 and Sp1 in the transcriptional regulation of the peptidylarginine deiminase type I gene (PADI1) in human keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(3): 549 - 557.
[26] You H L, Eng H L, Hsu S F, *et al*. A PKC-Sp1 signaling pathway induces early differentiation of human keratinocytes through upregulation of TSG101[J]. Cell Signal, 2007, 19(6): 1201 - 1211.

(**收稿**:2011-11-10;**修回**:2011-12-19)
(编辑 汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2012)05-0395-01

个案与短篇

来氟米特联合双醋瑞因治疗类风湿关节炎 36 例

闫永龙[1],班爱军[2],郑桂敏[1],宁晓然[1] (050051 石家庄,河北省石家庄市省人民医院风湿免疫科[1];056300 河北 武安,河北省武安市医院肾病风湿科[2])

[**关键词**] 来氟米特联合双醋瑞因;类风湿关节炎;IL-1
[**中图法分类号**] R593.220.5 [**文献标志码**] B

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以慢性关节滑膜炎、关节损伤及骨破坏变为特征的系统性自身免疫性疾病[1]。IL-1(interleukin 1)在 RA 的发病机制中是滑膜炎症反应的关键性细胞因子[2]。近年来,应用重组人型的 IL-1 受体拮抗剂应用于本病的治疗,取得显著效果[2],但由于生物制剂价格昂贵,在临床上限制了其应用。双醋瑞因是一种治疗骨关节炎的药物,其作用机理为抑制白介素-1β 的生成,同时还能抑制软骨细胞 IL-1 受体的表达[3]。来氟米特是一种改善类风湿关节炎病情药物,单药应用即可减缓 RA 影像学进展[4]。因此,本研究应用来氟米特 + 双醋瑞因治疗 RA 患者,观察双醋瑞因对类风湿关节炎的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取在武安市人民医院 2010 年 11 月至 2011 年 3 月门诊及住院初治的 RA 患者 36 例,其中男性 10 例,女性 26 例,诊断符合 2009 年美国风湿病学会(ACR)修订的分类标准[5]。实验前签署知情同意书,均无应用慢性抗风湿药物以及长期应用糖皮质激素及 TNF-α 抑制剂等药物,随访 8 周。36 例患者分为 2 组,研究组:应用来氟米特(20 mg,1 次/d) + 双醋瑞因(50 mg,2 次/d)治疗。对照组:单用来氟米特(20 mg,1 次/d)治疗,2 组均加用非甾体抗炎药作为基础用药。分别记录患者治疗前以及治疗后 2、4、8 周的炎症指标血沉、C-反应蛋白(C reactive protein CRP)以及关节肿胀、压痛数目,计算 DAS 评分,并给予患者定期复查血常规和肝功能。排除试验期间出现药物过敏或不良反应患者。

由于药物不良反应排除 6 例[其中不能耐受腹泻 2 例,肝功能损伤 3 例,白细胞减低(3.0×10^9/L)1 例]。研究组完成试验者 15 例,其中男性 5 例,女性 10 例,年龄 40 ~ 65(56 ± 7.2)岁,病程为(11.2 ± 4.2)个月;对照组为 15 例,其中男性 4 例,女性 11 例,年龄 45 ~ 69(50 ± 6.8)岁,病程(7.6 ± 4.5)个月。2 组的年龄、性别、病程差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用成组 t 检验。

2 结果

2 组患者血沉、CRP 及 DAS 评分等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。分别于 2、4、8 周随访,计算治疗组及对照组血沉、CRP、DAS 评分下降值及其平均数。统计学结果显示:治疗 2 周后,研究组血沉与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但 2 组 CRP 下降值、DAS 评分下降值有统计学意义($P < 0.05$),4、8 周,研究组与对照组血沉与 CRP 以及 DAS 评分下降值均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

(下转 400 页)

[**通信作者**] 闫永龙,E-mail: yanyonglong@medmail.com.cn

[3] Chen C Y, Hsu H C, Lee B C, *et al*. Exercise training improves cardiac function in infarcted rabbits: involvement of autophagic function and fatty acid utilization[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(4): 323 - 330.
[4] Fujii H, Li S H, Wu J, *et al*. Repeated and targeted transfer of angiogenic plasmids into the infarcted rat heart via ultrasound targeted microbubble destruction enhances cardiac repair[J]. Eur Heart J, 2011, 32(16): 2075 - 2084.
[5] 田颖,王江,李振魁,等.大鼠心肌梗死后心力衰竭模型的建立和评估[J]. 心脏杂志, 2006, 18(4): 404 - 406.
[6] Li X, Wang Z, Ran H, *et al*. Experimental research on therapeutic angiogenesis induced by hepatocyte growth factor directed by ultrasound-targeted microbubble destruction in rats[J]. J Ultrasound Med, 2008, 27(3): 453 - 460.
[7] Newman C M, Bettinger T. Gene therapy progress and prospects: ultrasound for gene transfer [J]. Gene Ther, 2007, 14(6): 465 - 475.
[8] Vancraeynest D, Havaux X, Pouleur A C, *et al*. Myocardial delivery of colloid nanoparticles using ultrasound-targeted microbubble destruction[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2): 237 - 245.
[9] Chen S, Kroll M H, Shohet R V, *et al*. Bioeffects of myocardial contrast microbubble destruction by echocardiography [J]. Echocardiography, 2002, 19(6): 495 - 500.
[10] Taylor M, Wallhaus T R, Degrado T R, *et al*. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F]FDG in patients with congestive heart failure[J]. J Nucl Med, 2001, 42(1): 55 - 62.
[11] Lopaschuk G D, Ussher J R, Folmes C D, *et al*. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease[J]. Physiol Rev, 2010, 90(1): 207 - 258.
[12] Heather L C, Cole M A, Lygate C A, *et al*. Fatty acid transporter levels and palmitate oxidation rate correlate with ejection fraction in the infarcted rat heart[J]. Cardiovasc Res, 2006, 72(3): 430 - 437.
[13] Jones R M, Prasad M R, Das D K. Modulation of fatty acid-binding capacity of heart fatty acid-binding protein by oxygen-derived free radicals[J]. Mol Cell Biochem, 1990, 98(1/2): 161 - 166.
[14] Tsutsui H, Ide T, Kinugawa S. Mitochondrial oxidative stress, DNA damage, and heart failure[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(9/10): 1737 - 1744.
[15] Zhang P, Xu X, Hu X, *et al*. Inducible nitric oxide synthase deficiency protects the heart from systolic overload-induced ventricular hypertrophy and congestive heart failure[J]. Circ Res, 2007, 100(7): 1089 - 1098.
[16] Giordano F J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure [J]. J Clin Invest, 2005, 115(3): 500 - 508.
[17] 柯柳, 余叶蓉, 张玄娥, 等. 高游离脂肪酸血症对心肌结构与功能的影响及其机制[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(1): 24 - 28.
[18] Csiszar A, Wang M, Lakatta E G, *et al*. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB[J]. J Appl Physiol, 2008, 105(4): 1333 - 1341.

(收稿:2011-11-10;修回:2011-12-12)
(编辑 栾 嘉)

(上接395页)

表1 2组治疗不同时间血沉、CRP、DAS评分下降值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ESR (mm/h)			CRP (mg/L)			DAS28评分		
	2周	4周	8周	2周	4周	8周	2周	4周	8周
研究组	7.6±2.8	13.5±5.3	19.2±7.1	8.7±3.4	14.6±5.2	19.3±8.3	2.30±0.40	3.23±0.45	3.95±0.52
对照组	5.5±2.7	9.1±4.9	12.9±6.5	6.1±3.2	10.1±4.8	11.2±7.9	2.07±0.30	2.69±0.38	3.30±0.46
P	*P*>0.05	*P*<0.05	*P*<0.05	*P*<0.05	*P*<0.05	*P*<0.05	*P*<0.05	*P*<0.05	*P*<0.05

3 讨论

类风湿关节炎是一种主要侵犯关节滑膜的慢性炎性疾病,目前认为RA慢性炎症诱导细胞成分和滑膜内基因的表达发生改变,导致滑膜的过度增殖以及软骨,骨和韧带等关节结构遭到破坏[2]。故治疗类风湿关节炎并阻止关节破坏关键是及早控制炎症反应。在类风湿关节炎研究中,而IL-1在RA的发病机制中是滑膜炎症反应的关键性细胞因子,故理论上抑制IL-1的生成即可减轻类风湿关节炎的炎症反应。目前已有价格昂贵的IL-1受体拮抗剂应用于临床并取得显著的治疗效果。

双醋瑞因是一种口服的IL-1抑制剂,其不良反应主要为腹泻。来氟米特是一种目前广泛应用于治疗类风湿关节炎药物,其不良反应主要为血液系统损伤,肝功能损伤等。有研究应用双醋瑞因联合来氟米特及甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎有效[5]。而本研究应用双醋瑞因联合来氟米特治疗类风湿关节炎,观察8周,结果显示双醋瑞因加用来氟米特组较单用来氟米特组血沉,CRP,患者关节肿胀,疼痛数目以及DAS评分明显减低,具有统计学意义。相对于应用生物制剂来说,双醋瑞因联合来氟米特治疗类风湿关节炎控制急性炎症是一种经济,有效地治疗方案。由于本研究时间较短,不能对应用双醋瑞因联合来氟米特治疗类风湿关节炎患者关节破坏能否减轻做出判断,有待进一步研究。

参考文献:

[1] Firestein G S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis[J]. Nature, 2003, 423(6937): 356 - 361.
[2] 蒋明, David Y U, 林孝义, 等. 中华风湿病学[M]. 北京:华夏出版社, 2004: 697 - 827.
[3] Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur F C, *et al*. *In vitro* effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes [J]. J Rheumatol, 1998, 25(4): 753 - 762.
[4] 菲尔斯坦. 凯利风湿病学[M]. 粟占国, 唐福林, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 1188 - 1189.
[5] 李燕, 于学军, 胡俊平, 等. 双醋瑞因联合来氟米特与甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(17): 3381 - 3383, 3385.

(收稿:2011-09-07;修回:2011-11-17)
(编辑 吴培红)