

羟氯喹对类风湿关节炎患者关节滑液 IL-1 α 和 IL-6 表达影响的研究

张 舸 杨群智 付 爽 费雅楠

摘要 **目的** 探讨羟氯喹对类风湿关节炎患者关节滑液中 IL-1 α 和 IL-6 的影响。**方法** 选取类风湿关节炎患者 60 例,分为 A 组羟氯喹治疗组, B 组甲氨蝶呤治疗组, C 组甲氨蝶呤和羟氯喹联合治疗组,追踪随访 1 年,观察药物疗效、不良反应以及比较用药前后,类风湿患者关节滑液中 IL-1 α 和 IL-6 水平的变化。**结果** 经治疗后 C 组的有效率明显高于 A 组 B 组; A 组与 B 组相比较,两组的疗效比较差异无统计学意义; A 组治疗的不良反应最少;治疗后,关节滑液检测 IL-1 α 和 IL-6 的水平降低,且 A 组降低的水平与 B 组接近。**结论** 证实单独使用羟氯喹对类风湿关节炎的抗炎效果明显,且甲氨蝶呤与羟氯喹合用的作用更强,从治疗的角度考虑,羟氯喹的不良反应小,更适合于临床需长期治疗的类风湿关节炎患者。

关键词 类风湿关节炎 甲氨蝶呤 羟氯喹 IL-1 α IL-6

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.028

Level of IL-1 α and IL-6 in Joint Synovial of Rheumatoid Arthritis by Treatment with Hydroxychloroquine. Zhang Ge, Yang Qunzhi, Fu Shuang, et al. Department of Rheumatology, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China

Abstract Objective To investigate the level of IL-1 α and IL-6 in the synovial of joint treated with hydroxychloroquine. **Methods** Sixty patients were acted as three groups: those in A group were treated with hydroxychloroquine, in B group were treated with methotrexate and in C group were treated with hydroxychloroquine couples with methotrexate. The clinical symptoms and side effects of these treatments were evaluated for 1 year. The level of IL-1 α and IL-6 were further detected. **Results** After these treatments, the effective power was best in C group compared with A group and B group, and there was no significant difference between A group and B group. The side effect was least in A group. The level of IL-1 α and IL-6 in synovial of joint was obviously decreased in A group. **Conclusion** Hydroxychloroquine was a good choice to rheumatoid arthritis, especially to the long-term use, which has obvious anti-inflammation action and small side effects.

Key words Rheumatoid arthritis; Methotrexate; Hydroxychloroquine; IL-1 α ; IL-6

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性自身免疫疾病,以对称性、多关节炎为主要临床表现^[1]。研究证实,甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)和羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是目前国内外公认的治疗类风湿关节炎有效的药物,而关于羟氯喹治疗的类风湿关节炎患者的关节滑液中的炎性因子变化的研究尚少。本研究通过羟氯喹治疗,观察类风湿关节炎患者的关节滑液局部的 IL-1 α 和 IL-6 水平。

资料与方法

1. 一般资料:笔者医院 2009 年 1 月~2012 年 1 月根据美国风湿病学会(ACR)^[2,3]标准明确诊断的 60 例活动性类风

湿关节炎患者随机分为羟氯喹片(上海中西药业生产)治疗组(A组),甲氨蝶呤片(上海信谊制药厂生产)治疗组(B组),甲氨蝶呤片联合羟氯喹片治疗组(C组),每组 20 例。A组:男性 9 例,女性 11 例,患者年龄 26~72 岁,平均年龄 47.2 岁,病程 0.5~12.0 年。B组:男性 8 例,女性 12 例,患者年龄 27~65 岁,平均年龄 46.5 岁,病程 0.4~13.0 年。C组:男性 11 例,女性 9 例,患者年龄 26~72 岁,平均年龄 47.2 岁,病程 0.5~12.0 年。两组性别构成、年龄、病程等资料差异无统计学意义($P < 0.05$)。

2. 治疗方法:A组:羟氯喹 200mg,每日 2 次,口服;B组:甲氨蝶呤 10mg,口服,每周 1 次;C组:甲氨蝶呤 10mg,每周 1 次,联合羟氯喹 200mg,每日 2 次,口服。所有患者在治疗开始可同时使用非甾体抗炎药或小剂量激素泼尼松 5~10mg/d,胃黏膜保护剂、叶酸、钙剂等对症治疗。

3. 观察指标:治疗过程中记录患者的晨僵时间、关节肿胀数、关节压痛数和指数、服药后不适。每月 1 次定期测定血常规、尿常规、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、C 反应蛋

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273309)

作者单位:100080 北京市海淀区医院、北京大学第三医院海淀区风湿免疫科

白(CRP),每3个月测定1次肝肾功,进行1次眼科检查(视力、辨色力、视野测定、裂隙灯、眼底镜检查),连续随访1年^[4]。

4. 疗效评定标准:以疗效平均指数(EAI)进行综合评价,获得每个患者的EAI。计算公式: $EAI = \text{治疗单项指标改善百分数之和} / \text{项目总个数}$ 。临床缓解:治疗后EAI改善 $\geq 90\%$; 显效:治疗后EAI改善 $\geq 60\%$; 有效:治疗后EAI改善 $\geq 30\%$; 无效:治疗后EAI改善 $< 30\%$ 或出现负值(加重); 有效率(%) = (临床自愈 + 显效 + 有效) 病例数 / 总病例数 $\times 100\%$ ^[5]。

5. 主要仪器和试剂: ELX800 酶标分析仪(美国 Bio-Tec 公司); 所用细胞因子检测试剂盒均购自美国 BD 公司。

6. 细胞因子检测: 各组患者均取关节滑液, 然后进行离心, 1500r/min 离心 15min, 分别取上清液, -80°C 保存。ELISA 法检测关节滑液中白介素 1 (IL-1 α) 和白介素 6 (IL-6) 的表达, 按照试剂盒操作说明, 测定 450nm 波长下, Bio-Tek ELX808 型酶标仪检测样品 A 值, 绘制标准曲线, 每组数据重复 3 次。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效比较: 治疗 4、12、24 周后治疗的有效率分别为 C 组 (55%、64%、82%) 明显高于 A 组 (31%、37%、56%) 和 B 组 (37%、42%、61%) ($P < 0.05$); A 组与 B 组在治疗的 12、24 周, 两组的疗效比较差异无统计学意义。在整个过程中红细胞沉降率下降平均值, C 组红细胞沉降率下降程度均高于 A 组和 B 组。

2. 不良反应: A 组: 2 例轻度腹泻, 可不给予治疗, 血常规和血生化检查无异常。B 组: 2 例出现肝功能异常, 其中 1 例血清谷丙转氨酶和血清谷草转氨酶增高, 1 例在保肝治疗后恢复正常。C 组: 2 例出现纳差, 血常规均无异常。

3. 关节滑液细胞因子测定: 比较治疗前后的关节滑液细胞因子水平, 治疗 24 周后 A 组患者的 IL-1 α 的水平为 $627.00 \pm 15.63.00\text{pg/ml}$ 和 IL-6 的水平为 $693.00 \pm 18.17\text{pg/ml}$, 二者均比治疗前 ($3461.00 \pm 79.25\text{pg/ml}$, $3756.00 \pm 81.18\text{pg/ml}$) 明显下降; B 组经治疗后, 患者的 IL-1 α 的水平为 $311.00 \pm 10.31\text{pg/ml}$ 和 IL-6 的水平为 $356.00 \pm 12.38\text{pg/ml}$, 二者均比治疗前 ($3214.00 \pm 87.34\text{pg/ml}$, $3722.00 \pm 89.31\text{pg/ml}$) 明显下降 ($P < 0.01$); C 组患者经治疗后, IL-1 α 的水平为 $104.00 \pm 9.31\text{pg/ml}$ 和 IL-6 的水平为 $175.00 \pm 10.84\text{pg/ml}$, 二者均比治疗前

($3352.00 \pm 76.28\text{pg/ml}$, $3863.00 \pm 80.23\text{pg/ml}$) 明显下降 ($P < 0.01$)。

讨 论

类风湿关节炎是全身性自身免疫病, 其以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现, 多发于手、腕、足等小关节, 反复发作, 呈对称分布。类风湿关节炎基本病理表现为滑膜炎, 主要包括成纤维样滑膜细胞过度增生, 大量 T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润, 以及滑膜血管翳形成。异常增生的 FLS 分泌基质蛋白酶和致炎性细胞因子, 诱发炎症和免疫反应, 共同引起了软骨及骨质的侵蚀破坏。滑膜炎的重要特征就是不能控制的滑膜细胞增殖, 即类似于肿瘤样的滑膜成纤维样细胞增殖。甲氨蝶呤是目前国内外治疗类风湿关节炎的首选药物, 直接抗炎, 有很强的免疫抑制作用^[4]。但是长期口服可引起胃肠道反应, 包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、消化道出血、食欲减退、肝功能损害、肝细胞坏死、骨髓抑制、药物性间质性肺炎, 所以在应用甲氨蝶呤时要定期检查肝肾功能、血常规及胸片等。有些患者由于口服甲氨蝶呤后不良反应太大, 不得不放弃使用, 给类风湿关节炎的患者带来了很大的痛苦^[6]。羟氯喹是 4-氨基喹诺酮类抗疟药, 主要是抑制抗原递呈细胞的递呈功能并阻止炎性细胞因子白细胞介素-21 的释放, 稳定溶酶体膜, 抑制成纤维细胞增殖, 减少类风湿关节炎病变局部的炎性渗出, 因而可减轻病变关节临床症状, 防止关节挛缩。羟氯喹已公认为治疗风湿性疾病, 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病的重要药物之一。

本研究证实, 羟氯喹可改善 RA 患者临床症状, 羟氯喹组患者的临床缓解率 (包括晨僵持续时间、疼痛直观模拟标度以及红细胞沉降率改善程度) 与甲氨蝶呤治疗组无明显差异, 并且患者的不良反应减少。羟氯喹与甲氨蝶呤二者联合治疗对症状缓解的效果更好。已有报道, 类风湿关节炎患者关节滑液中, 由于炎性损伤引起 IL-1、IL-2、IFN- γ 、IL-6、IL-10、IL-21 等细胞因子表达增加^[7-11]。因此, 笔者研究经过甲氨蝶呤和羟氯喹治疗后, 关节滑液炎性因子 IL-1 α 和 IL-6 的变化, 结果显示, 羟氯喹治疗组这两种因子的水平明显下降, 与甲氨蝶呤和羟氯喹联合用药组的水平相近。说明羟氯喹在关节局部发挥了作用, 与甲氨蝶呤治疗相比有很好的抗炎效果。因此, 本实验证实单独使用羟氯喹对类风湿关节炎的抗炎效果明显, 且甲氨蝶呤与羟氯喹

合用的作用更强,从用药反应的角度考虑,羟氯喹的不良反应小,更适合于临床需长期治疗的类风湿关节炎患者。

参考文献

- 1 张乃峥. 临床风湿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:118
- 2 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*,2010,69(9):1580-1588
- 3 Becker ML, Gaedigk R, van Haandel L, *et al.* The effect of genotype on methotrexate polyglutamate variability in juvenile idiopathic arthritis and association with drug response[J]. *Arthritis Rheum*,2011,63(1):276-285
- 4 Cao LF, Zhao Y, Mao HY, *et al.* The clinical efficacy and safety of TGP treatment in juvenile idiopathic arthritis[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*,2006,2:100-103
- 5 Malik F, Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report[J]. *Pharmacogenomics*, 2013,14(3):305-314
- 6 Helliwell PS, Taylor WJ. CASPAR Study Group. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -

- comparison of drugs and adverse reactions[J]. *J Rheumatol*,2008,35(3):472-476
- 7 Sung JY, Hong JH, Kang HS, *et al.* Methotrexate suppresses the interleukin-6 induced generation of reactive oxygen species in the synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. *Immunopharmacology*, 2000,47(1):35-44
 - 8 Anandarajah A, Thiele R, Giampoli E, *et al.* Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission manifest persistent joint inflammation on histology and imaging studies[J]. *J Rheumatol*,2014,41(11):2153-2160
 - 9 Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, *et al.* Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs combinations of disease-modifying anti-rheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2014,53(11):1984-1993
 - 10 Agarwal S, Das SK. Rheumatoid arthritis with increased bone mineral density[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013,16(6):762-763
 - 11 Nair SC, Kievit W, Janse RW, *et al.* Generalization and extrapolation of treatment effects from clinical studies in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res*,2014,66(7):998-1007

(收稿日期:2015-01-02)

(修回日期:2015-01-23)

前置胎盘伴胎盘植入的磁共振诊断价值

陶元萍 方必东 赵雅萍 郭志 林旭波 吴爱琴 陈梅魁 许崇永

摘要 目的 探讨磁共振成像对前置胎盘伴胎盘植入的诊断价值。**方法** 回顾性分析笔者医院34例因前置胎盘伴阴道流血入院孕妇,均行磁共振T₂WI和DWI扫描,结果经手术及病理证实。测量植入与非植入性胎盘组织的表观弥散系数(ADC),分析T₂WI、DWI序列及两者联合诊断胎盘植入的价值。**结果** 34例中,胎盘植入18例。植入性胎盘中植入与非植入部位及非植入性胎盘组织ADC值差异有统计学意义(P值分别为0.000、0.032)。T₂WI和DWI序列及两者联合诊断胎盘植入的敏感度、特异性分别为83.3%、87.5%、66.7%、62.5%和94.0%、63.0%。**结论** DWI对胎盘植入定性及定量诊断有一定参考价值。磁共振T₂WI联合DWI序列可提高诊断胎盘植入的敏感度,减少漏诊率,增加诊断信息。

关键词 胎盘植入 磁共振成像 弥散加权成像 表观弥散系数

中图分类号 R871

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.029

Diagnostic Value of MR Imaging in Placenta Previa with Placenta Accreta. Tao Yuanping, Fang Bidong, Zhao Yaping, *et al.* Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To evaluate the diagnostic value of magnetic resonance imaging (MRI) in prenatal previa with placenta accreta (PA). **Methods** Thirty four cases of pregnant women with placenta previa and vaginal bleeding in our hospital were included in the study and analyzed, retrospectively. All cases underwent MRI T₂WI and DWI sequence scan and the results were proved by surgery pathology. The apparent diffusion coefficient (ADC) value between implanted and non-implanted placenta were measured and the diagnostic value of T₂WI, DWI and the two methods to PA were analyzed. **Results** In 34 cases with prenatal previa, 18 cases were proved pla-

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院放射科

通讯作者:许崇永,主任医师,电子信箱:1719882385@qq.com