

锝^[99mTc]亚甲基二膦酸盐注射液联合依那西普治疗类风湿关节炎的临床研究

王晓寒

濮阳市安阳地区医院 风湿免疫科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨锝^[99mTc]亚甲基二膦酸盐注射液联合注射用依那西普治疗类风湿关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 8 月—2016 年 11 月濮阳市安阳地区医院收治的类风湿关节炎患者 92 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组皮下注射注射用依那西普, 25 mg/次, 2 次/周。治疗组在对照组基础上静脉滴注锝^[99mTc]亚甲基二膦酸盐注射液。将 A 剂与 B 剂充分混匀后,室温下静置 5 min,然后加入 250 mL 生理盐水,1 次/d,10 d 为 1 个疗程,疗程之间间歇 20 d。两组患者共治疗 3 个疗程。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后两组的临床症状、炎症因子水平和骨代谢指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为 71.74%、91.30%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、疾病活动度(DAS28)评分均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血沉(ESR)、白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组骨碱性磷酸酶(B-ALP)明显升高,Ⅰ型胶原氨基末端肽(NTX-I)明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组骨密度(BMD)、B-ALP、NTX-I 的改善明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 锝^[99mTc]亚甲基二膦酸盐注射液联合注射用依那西普治疗类风湿关节炎的疗效确切,能显著减轻患者炎症反应,改善骨代谢水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 锝^[99mTc]亚甲基二膦酸盐注射液;注射用依那西普;类风湿关节炎;临床症状;炎症反应;骨代谢

中图分类号: R982

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)06-1052-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.021

Clinical study on Technetium [^{99m}Tc] Methylene diphosphonate Injection combined with etanercept in treatment of rheumatoid arthritis

WANG Xiao-han

Department of Rheumatology and Immunology, Anyang District Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Technetium [^{99m}Tc] Methylene diphosphonate Injection combined with Etanercept for injection in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (92 cases) with rheumatoid arthritis in Anyang District Hospital from August 2015 to November 2016 were divided into two groups, each group of 46 cases. Patients in the control group were sc administered with Etanercept for injection, 25 mg/time, twice weekly. Patients in the treatment group were iv administered with Technetium [^{99m}Tc] Methylene diphosphonate Injection on the basis of the control group. A agent and B agent were mixed, and were placed at room temperature for 5 min. Then the mixture were diluted into normal saline 250 mL, once daily, and 10 d was for a course, and the treatment interval was 20 d. Patients in two groups were treated for three courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical symptoms, levels of inflammatory factors, and index of bone metabolism in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.74% and 91.30%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the number of joint with swelling and tenderness, time of morning stiffness, DAS28 scores were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, hs-CRP, ESR, IL-1 β , TNF- α were significantly decreased,

收稿日期: 2017-03-28

作者简介: 王晓寒(1974—),女,河南省安阳市人,副主任医师,大学本科,研究方向为风湿免疫。

Tel: 13569009795 E-mail: wangxiaohan11@hotmail.com

and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And BMD, B-ALP, and NTX-I in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Technetium [^{99}Tc] Methylene diphosphonate Injection combined with Etanercept for injection has clinical curative effect in treatment of rheumatoid arthritis, can significantly reduce the inflammatory response, and improve bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis, which has a certain clinical application value.

Key words: Technetium [^{99}Tc] Methylene diphosphonate Injection; Etanercept for injection; rheumatoid arthritis; clinical symptom; inflammatory response; bone metabolism

类风湿关节炎的发病、发展与多种细胞因子关系密切,细胞因子的表达出现异常导致免疫紊乱,进一步损伤骨质,引起骨质降解^[1]。这些细胞因子为临床治疗该病提供了许多靶点。依那西普是一种肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂,能阻断 TNF- α 与其受体结合,降低炎症级联反应^[2]。但是类风湿关节炎患者机体中多种细胞因子相互影响,形成了一个错综复杂的网络,单一的抗细胞因子药物的抑制作用有限,临床效果不佳。锝 ^{99}Tc 亚甲基二膦酸盐注射液具有抗炎、镇痛、改善骨代谢的作用,且作用时间长^[3]。本研究对类风湿关节炎患者采用锝 ^{99}Tc 亚甲基二膦酸盐注射液联合注射用依那西普治疗,探讨其对患者炎症反应和骨代谢的影响,为临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 8 月—2016 年 11 月濮阳市安阳地区医院收治的类风湿关节炎患者 92 例作为研究对象,其中男 25 例,女 59 例,年龄 45~74 岁,病程 1.4~11 年,疾病活动度(DAS28)评分(5.68 ± 1.30)分,体质指数(24.40 ± 2.13) kg/m^2 ,关节功能分为 II 级 19 例,III 级 55 例,IV 级 18 例;其中绝经 37 例。

1.2 诊断标准

符合《风湿病学医师临床诊疗指南》中相关标准^[4]:(1)晨僵时间不低于 60 min;(2)肿胀关节数不低于 3 个;(3)对称性关节肿胀;(4)腕关节、指间关节、掌指关节至少存在 1 个肿胀;(5)类风湿因子为阳性;(6)关节旁、伸肌、骨突部位存在皮下结节;(7)手指或腕关节组成典型的放射性改变。以上 7 条满足 4 条即可诊断为类风湿关节炎,其中(1)~(4)的病程不低于 6 周。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:DAS28 >3.2 ,活动期类风湿关节炎;近 30 d 无相关药物治疗史;全部患者均自愿参加本研究,签订知情同意书。

排除标准:严重心脑血管、肝肾、肺等重要器官病变者;其他自身免疫疾病;肿瘤、败血症、感染、肺结核等病变者;对本研究使用药物过敏者。

1.4 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组男 16 例,女 30 例,其中女性绝经 19 例,未绝经 11 例;年龄 46~73 岁,平均年龄(53.18 ± 6.20)岁,病程 1.5~10 年,平均病程(5.75 ± 1.40)年,DAS28 评分(5.62 ± 1.21)分,体质指数(24.41 ± 2.11) kg/m^2 ,关节功能分级分为 II 级 10 例,III 级 28 例,IV 级 8 例。治疗组男 17 例,女 29 例,其中女性绝经 18 例,未绝经 11 例;年龄 45~74 岁,平均年龄(53.29 ± 6.12)岁,病程 1.4~11 年,平均(5.82 ± 1.35)年,DAS28 评分(5.79 ± 1.24)分,体质指数(24.38 ± 2.07) kg/m^2 ,关节功能分级分为 II 级 9 例,III 级 27 例,IV 级 10 例。两组患者性别、女性绝经情况、平均年龄、平均病程、DAS 评分、体质指数、关节功能比较差异无显著性,具有可比性。

全部患者给予常规对症治疗,给予胃黏膜保护剂、补钙等。对照组皮下注射注射用依那西普(德国勃林格殷格翰制药有限公司生产,规格 25 mg/瓶,产品批号 GE150713),25 mg/次,2 次/周。治疗组在对照组基础上静脉滴注锝 ^{99}Tc 亚甲基二膦酸盐注射液(成都云克药业有限责任公司,规格 A 剂每瓶 5 mL,内含锝 ^{99}Tc 0.05 μg ,B 剂每瓶内含亚甲基二膦酸 5 mg、氯化亚锡 0.5 mg,产品批号 20150330)。将 A 剂与 B 剂充分混匀后,室温下静置 5 min,然后加入 250 mL 生理盐水,1 次/d,10 d 为 1 个疗程,疗程之间间歇 20 d。两组患者共治疗 3 个疗程。

1.5 疗效标准

参考《风湿病学医师临床诊疗指南》中相关标准拟定^[4]。临床治愈:患者压痛关节、肿胀关节全部恢复正常,晨僵消失,恢复正常日常活动,临床理化指标恢复正常;显效:患者压痛关节数、肿胀

关节数显著降低,晨僵时间明显降低,基本能正常活动,临床理化指标显著改善;有效:患者压痛关节数、肿胀关节数有所改善,晨僵时间降低,日常活动受限,临床理化指标好转;无效:上述标准均未达到,临床症状、理化指标均无改善,甚至病情加重。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

记录两组压痛关节数、肿胀关节数、DAS28评分^[5]、晨僵时间变化情况;采集患者静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测炎症指标超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素1 β (IL-1 β)、TNF- α 以及血清骨代谢指标I型胶原氨基末端肽(NTX-I)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)水平变化;采用魏氏法检测血沉(ESR)水平变化;于治疗前后采用LUNAR4骨密度测定仪运用双能X线吸收测量法检测患者腰椎的骨密度(BMD)水平。

1.7 统计学处理

运用SPSS 17.0软件处理和分析相关数据,计数资料对比行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比行 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组临床治愈5例,显效17例,有效11例,无效13例,总有效率为71.74%;治疗组临床治愈12例,显效20例,有效10例,无效4

例,总有效率为91.30%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状比较

治疗后,两组肿胀关节数、压痛关节数、晨僵时间、DAS28评分均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组炎症指标比较

治疗后,两组hs-CRP、ESR、IL-1 β 、TNF- α 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组骨代谢指标比较

治疗后,两组B-ALP明显升高,NTX-I明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组BMD、B-ALP、NTX-I的改善明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应对比

治疗过程中,治疗组出现胃肠道反应2例,皮疹2例,白细胞减少1例,发热1例,不良反应发生率13.04%;对照组出现胃肠道反应3例,皮疹1例,转氨酶升高1例,不良反应发生率10.87%,两组的不良反应发生率差异无显著性。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative efficacies between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	5	17	11	13	71.74
治疗	46	12	20	10	4	91.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	肿胀关节数/个	压痛关节数/个	晨僵时间/min	DAS28 评分/分
对照	治疗前	10.29 $\pm$ 2.20	13.09 $\pm$ 3.20	91.84 $\pm$ 22.01	5.03 $\pm$ 1.20
	治疗后	7.64 $\pm$ 1.59*	8.57 $\pm$ 2.13*	52.47 $\pm$ 9.54*	3.65 $\pm$ 0.79*
治疗	治疗前	10.38 $\pm$ 2.17	13.28 $\pm$ 3.15	92.46 $\pm$ 21.63	5.09 $\pm$ 1.12
	治疗后	5.20 $\pm$ 1.36* [▲]	6.21 $\pm$ 1.74* [▲]	38.19 $\pm$ 7.25* [▲]	2.14 $\pm$ 0.63* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 3 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	68.95 ± 14.78	84.09 ± 21.00	11.98 ± 2.31	9.60 ± 1.73
	治疗后	37.12 ± 8.31*	37.62 ± 6.30*	8.52 ± 1.76*	8.41 ± 2.50*
治疗	治疗前	69.42 ± 15.06	84.28 ± 20.45	12.04 ± 2.16	9.65 ± 1.83
	治疗后	26.50 ± 7.14* [▲]	29.15 ± 4.27* [▲]	6.35 ± 1.40* [▲]	5.12 ± 1.46* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表 4 两组骨代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 4 Comparison on index of bone metabolism between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	BMD/(g·cm ⁻²)	NTX-I/(ng·mL ⁻¹)	B-ALP/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	0.96 ± 0.22	39.07 ± 11.62	20.01 ± 6.15
	治疗后	0.98 ± 0.25	30.85 ± 9.17*	25.63 ± 7.04*
治疗	治疗前	0.95 ± 0.23	39.42 ± 11.54	19.54 ± 6.10
	治疗后	1.12 ± 0.17* [▲]	23.09 ± 6.25* [▲]	28.13 ± 9.28* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

类风湿关节炎属于自身免疫性疾病,病程漫长,易反复发作,可累及多关节组织,致残率高,严重影响患者的生存质量。我国类风湿关节炎的发病率在 0.3% 左右,女性显著高于男性。

目前类风湿关节炎的发病原因尚未完全明了,与遗传、吸烟、激素水平、感染等因素有关。其主要的发病机制为免疫反应异常,多种细胞因子在该病的发生、发展中相关作用、相关影响,贯穿于整个病程^[6]。其中 IL-1β、TNF-α 处于炎症级联反应的上游,是导致免疫异常最主要的细胞因子之一。IL-1β 是由巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞、滑膜细胞等分泌,具有较强的促炎作用,能增强淋巴细胞活性,趋化上述细胞向炎症部位聚集,介导多种细胞因子 TNF-α、IL-6、IL-8 等的分泌,加剧炎症反应,IL-1β 还能诱导前列腺素 2 的分泌,促进炎症黏附因子和趋化因子的分泌,刺激胶原酶破坏关节组织,还能促进破骨细胞活性,加剧骨吸收^[7]。IL-1β 水平与类风湿关节炎的病情呈正相关^[8]。TNF-α 在自身免疫疾病、感染疾病的炎症反应过程中发挥了重要的临床意义,参与细胞的分化、增殖、坏死、凋亡,还能调节免疫功能^[9]。TNF-α 能诱导 IL-6、IL-8 等促炎因子的释放,还能促进胶原酶、黏附分子的产生,促使 T 细胞聚集。大量的 TNF-α

受体聚集在关节软骨、血管翳等易发生骨侵蚀的部位,表明 TNF-α 与类风湿关节炎的发生具有密切关系,过度表达的 TNF-α 能加剧炎症反应,加重关节破坏^[10]。

锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液是近年来治疗类风湿关节炎的新型复方药物,具有较强的靶向性、通过性好、半衰期长、副作用低等优点^[11]。依那西普就属于 TNF-α 拮抗剂,能显著抑制 TNF-α 的表达,显著减轻炎症反应,降低骨损伤。本研究结果显示,两组治疗后 IL-1β、TNF-α 水平显著降低,而治疗组降低的程度显著优于对照组,结果提示,锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液能进一步降低 IL-1β、TNF-α 的表达。锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液中的 ⁹⁹Tc 成分属于放射学核素,能有效地清除机体中的氧自由基,改善机体超氧化物歧化酶的活性,抑制形成免疫复合物,减轻免疫应激反应;同时亚甲基二膦酸盐还能抑制血清 IL-1β、TNF-α 的表达,发挥抗炎作用;锝^[99Tc]亚甲基二膦酸盐注射液还能抑制前列腺素的表达,发挥较强的抗炎作用^[12-13]。

骨是由骨有机质和磷酸钙结晶组成,90% 的骨有机质为 I 型胶原。NTX-I 是 I 型胶原的降解产物,是评估骨吸收的敏感指标,NTX-I 的水平升高表明破骨细胞的活性显著增强,导致 BMD 的水平显著下降。BMD 用于评估骨量丢失程度;B-ALP 是骨

形成、骨吸收的特异性标志物。本研究结果表明治疗组骨代谢水平改善程度显著优于对照组。结果提示锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液能显著改善类风湿关节炎患者的骨代谢水平。锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液中含有的双磷酸盐能抑制骨吸收,能选择性作用于骨骼,发挥靶向治疗的作用,骨关节、软骨摄取双磷酸盐后,能显著抑制炎症反应,减轻骨质损伤,同时抑制破骨细胞的活性,降低骨吸收,从而显著增加了BMD的水平,保护和改善了关节骨质结构^[14]。锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液还能抑制基质金属蛋白酶-3的活性,阻止胶原酶分解软骨组织,减轻骨质的破坏;锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液对成骨细胞还有一定的促进作用^[15]。

综上所述,锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合注射用依那西普治疗类风湿关节炎的疗效确切,能显著减轻患者炎症反应,改善骨代谢水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 温 博,曾升平. 类风湿关节炎的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 1014-1016.
- [2] 朱 帅,黄煜鹏,贺 勇,等. 依那西普联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5): 266-268.
- [3] 陈书文. ⁹⁹Tc-MDP 联合乌头汤加味治疗类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2015, 17(2): 161-162.
- [4] 温淑云,赵 卫,齐志刚. 风湿病学医师临床诊疗指南 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2010: 24-26.
- [5] Aletaha D, Smolen J S. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006, 32(1): 9-44.
- [6] 刘彦卿,李振彬,耿丽芬. 类风湿关节炎血小板参数与免疫炎症指标的相关性及其临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2015, 9(1): 64-68.
- [7] 邱奕雁,朱 峰,蓝 涛,等. IL-6, IL-1 β 及 TNF- α 与大鼠骨质疏松形成的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(18): 3448-3451.
- [8] 王友莲,皮 慧,张志勇,等. IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 与类风湿关节炎并发糖代谢异常的关系 [J]. 广东医学, 2014, 35(13): 2065-2067.
- [9] 刘婧依,陈赵玲,刘歧焕. 类风湿关节炎患者血清 OSCAR 与 TNF- α 相关性研究 [J]. 河北医学, 2016, 22(9): 1467-1469.
- [10] 李岩昇,张卫婷. IL-6: TNF- α 之后的类风湿关节炎治疗关键靶点 [J]. 生物工程学报, 2017, 33(1): 36-43.
- [11] 邹 亮,熊永梅. 锝(⁹⁹Tc)亚甲基二膦酸盐联合辛伐他汀治疗类风湿关节炎继发骨质疏松 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 12(2): 24-27.
- [12] 田珈瑜,荣晓凤. 锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液联合 DMARDs 治疗晚期类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 240-242.
- [13] 刘璘琛,苗 雷,刘 葵. 锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐联合关节腔内注射玻璃酸钠和倍他米松治疗膝骨性关节炎合并骨质疏松症的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(5): 675-678.
- [14] 潘立群,钱 江,李凤棉. ⁹⁹锝-亚甲基二膦酸盐联合钙剂维生素 D₃ 治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症临床研究 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(3): 313-316.
- [15] 遇 晓,刘建伟,丁 峰,等. 云克对类风湿关节炎患者骨代谢的影响 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15): 2465-2467.