

# 依那西普联合环磷酰胺对类风湿性关节炎合并间质性肺炎患者相关指标的影响

陈良敏\*, 江咏, 邢丽娟, 褚志华, 高瑾(解放军第59中心医院肾内风湿免疫科, 云南开远 661600)

中图分类号 R593.22 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0236-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.22

**摘要** 目的:研究依那西普联合环磷酰胺对类风湿性关节炎合并间质性肺炎(RA-IP)患者相关指标的影响。方法:84例RA-IP患者按随机数字表法分为对照组(42例)和观察组(42例)。对照组患者给予注射用依那西普25 mg,皮下注射,每周2次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予环磷酰胺片50 mg,口服,每日1次,7 d后增加50 mg,最大剂量不超过100 mg,连用2周后休息2周再重复。两组均治疗3个月。观察两组患者治疗前后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、视觉模拟评分法(VAS)评分、28个关节疾病活动度评分(DAS28)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、动脉血氧分压 $[p(O_2)]$ 、肺活量(VC)、临床评分、影像学评分、生理评分及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS评分、DAS28评分和CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 水平以及临床评分、影像学评分、生理评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者 $p(O_2)$ 、VC均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:依那西普联合环磷酰胺可显著改善RA-IP患者的临床症状、体征、生活质量及肺功能,且未增加不良反应的发生。

**关键词** 类风湿性关节炎;间质性肺炎;依那西普;环磷酰胺;肺功能;生活质量;安全性

油、促愈油还具有缓解伤口疼痛之功效。二者在术后不同时期分别用于创面换药治疗,可使患者治疗痊愈率达到80.0%,显著高于常规采用抗菌药物纱条换药的对照组的63.3%。肛周脓肿难以治愈,即使经手术治疗后也会有部分患者复发<sup>[10]</sup>,而本研究中观察组患者复发率要显著低于对照组。这提示苦柏油联合促愈油治疗肛周脓肿有较为明显的远期效果。

综上所述,对肛周脓肿术后患者采用苦柏油、促愈油分期外用治疗,可以提高治疗效果,促进创面愈合,缓解伤口疼痛,且无明显不良反应。本研究纳入样本较少,尚需要纳入更多患者对本文结论进一步证实。

## 参考文献

- [1] ALTARAKJIM, FEILCHENFELDT J, HAIDAR A, et al. Rate occurrence of metastasis from lung cancer to the anus: case report and review of the literature[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):157.
- [2] KIM S, KIM YS, KIM SH, et al. An unusual case of proctitis and rectal abscess due to irritants by *Artemisia asiatica* smoke (Ssukjwahun) [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 67(4):212-215.
- [3] SMITH SR, NEWTON K, SMITH JA, et al. Internal dressings for healing perianal abscess cavities[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 26(8):CD011193.
- [4] 钟武, 张磊昌, 钟世彪, 等. 腔内置管负压引流术治疗高位多间隙肛周脓肿的效果[J]. *广东医学*, 2015, 36(2):290-292.
- [5] 张文兵. 仙方活命饮配合手术引流与外科手术治疗肛周脓肿的疗效比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(8):

- 1045-1046.
- [6] 谢伟, 赵永昌, 杨小琴, 等. 耳穴贴压防治低位肛周脓肿术后疼痛临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36(2):184-187.
- [7] 白莉, 甘从康, 陈云华. 重组人表皮生长因子对高位肛周脓肿患者术后疼痛程度及创面恢复的影响[J]. *医学综述*, 2016, 22(13):2702-2704.
- [8] 金杰, 李建中, 郭震, 等. 中药坐浴及美皮康银离子辅料换药对肛周脓肿术后康复的影响[J]. *西部中医药*, 2015, 28(1):84-86.
- [9] 董燕刚. 马应龙痔疮膏联合洗痔散对肛周脓肿手术后伤口愈合的疗效[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(5):169-170.
- [10] 赵永娇, 何颖华, 智建文, 等. 中医祛腐生肌法换药促进肛周脓肿、肛瘘术后患者创面愈合的临床观察[J]. *北京中医药*, 2011, 30(3):203-204.
- [11] 姚莉, 武兴斌, 秦龙, 等. 苦参碱对人膀胱癌BIU-87细胞增殖的抑制作用及其机制研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(16):2177-2180.
- [12] 吴珊珊, 胡麟, 龚晓猛, 等. HPLC法同时测定不同等级黄柏切片中多指标成分的含量[J]. *中国药房*, 2016, 27(15):2135-2137.
- [13] 贺选玲, 肖凡, 王莘智, 等. 龙血竭外用对糖尿病大鼠皮肤溃疡Smads蛋白表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2010, 30(11):23-25.
- [14] 蔡红蝶, 宿树兰, 周卫, 等. 乳香属药用植物中乳香酸类化学成分、生物活性及其作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2016, 47(12):2175-2181.
- [15] 徐志伟, 刘佃温. 复方生肌玉红膏治疗肛瘘术后创面愈合的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(4):453-454.

\* 主治医师。研究方向:风湿免疫学。电话:0873-7185236。E-mail:chenliangminlove@163.com

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-11-27)  
(编辑:段思怡)

# Effects of Etanercept Combined with Cyclophosphamide on Related Indexes of Rheumatoid Arthritis Patients with Interstitial Pneumonia

CHEN Liangmin, JIANG Yong, XING Lijuan, CHU Zhihua, GAO Jin (Dept. of Renal Rheumatoid Immunology, No. 59 Central Hospital of PLA, Yunnan Kaiyuan 661600, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of etanercept combined with cyclophosphamide on related indexes of patients with rheumatoid arthritis complicated with interstitial pneumonia (RA-IP). METHODS: A total of 84 RA-IP patients were randomly divided into control group (42 cases) and observation group (42 cases). Control group was given Etanercept for injection 25 mg subcutaneously twice a day. Observation group was additionally given Cyclophosphamide tablets 50 mg orally, once a day, increasing by 50 mg every 7 d later, with maximum dose lower than 100 mg, for consecutive 2 weeks, 2 weeks later repeated, on the basis of control group. Both groups were treated for 3 months. The number of joint tenderness and joint swelling, morning stiffness time, VAS score, DAS28 score, CRP, ESR, serum rheumatoid factor (RF), TNF- $\alpha$ ,  $p(O_2)$ , VC, clinical score, imaging score, physiological score and the occurrence of ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: After treatment, the number of joint tenderness and joint swelling, morning stiffness time, VAS score, DAS28 score, the levels of CRP, ESR, RF and TNF- $\alpha$ , clinical score, imaging score, physiological score in 2 groups were significantly lower than before treatment; the observation group was significantly lower than control group.  $p(O_2)$  and VC of 2 groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Etanercept combined with cyclophosphamide in the treatment of RA-IP can improve clinical symptom, signs, life quality and lung function without increasing the occurrence of ADR.

**KEYWORDS** Rheumatoid arthritis; Interstitial pneumonia; Etanercept; Cyclophosphamide; Lung function; Life quality; Safety

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一类以慢性、进行性侵蚀破坏关节为主要特征的自身免疫疾病,该病除累及关节外,还会导致50%的患者眼、心、肺、血管等脏器出现炎症反应。而间质性肺病(Interstitial pneumonia, IP)是RA的常见并发症<sup>[1]</sup>,其是由肺部炎症引起的,以肺实质进行性出现纤维化为主要特点的病症,严重时可使患者呼吸衰竭,甚至直接或间接导致死亡。依那西普是一种融合蛋白类肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )抑制剂,主要用于治疗RA;而环磷酰胺冲击疗法治疗IP的效果也已得到证实<sup>[2]</sup>。为此,在本研究中笔者探讨了依那西普联合环磷酰胺对RA合并IP(RA-IP)患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2015年1月—2016年5月在我院肾内风湿免疫科就诊的84例RA-IP患者,其中男性31例,女性53例;平均年龄( $47.23 \pm 10.34$ )岁;平均病程( $5.45 \pm 4.14$ )年。将所有患者按随机数字表法分为对照组(42例)和观察组(42例)。对照组男性16例,女性26例;平均年龄( $48.32 \pm 11.67$ )岁;平均病程( $5.75 \pm 1.12$ )年。观察组男性15例,女性27例;平均年龄( $46.81 \pm 9.24$ )岁;平均病程( $5.63 \pm 1.09$ )年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准——(1)均符合2010年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)制定的关于RA的诊断标准<sup>[3]</sup>:①关节及其周围晨僵感 $\geq 60$  min(病程 $\geq 6$ 周);②3个或以上区域关节部位的关节炎(病程 $\geq 6$ 周);③腕、掌指或近端指关节关节炎中,至少有1个关节肿胀(病程 $\geq 6$ 周);④对称性关节炎(病程 $\geq 6$ 周);⑤皮下结节;⑥手部X线改变;⑦血清中类风湿因子(RF)含量增高。以上标准同时满足4项即可确诊。(2)RA-IP诊断符合欧洲呼吸病学会(ERS)和美国胸科学会(ATS)制定的相关诊断标准<sup>[4]</sup>:①炎性关节炎或多关节晨僵 $\geq 60$  min,雷诺现象,不明原因的手指浮肿;②RF $\geq 2$ 倍正常值上限,C反应蛋白(CRP) $> 8.0$  mg/L;③高分辨CT可见非特异性间质性肺炎、机化性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎,胸腔多部位受累。(3)年龄18~70岁。(4)RA活动期。排除标准:(1)其他肺部疾病(如结缔组织继发肺病、结节病、弥散性支气管炎)患者。(2)肾功能不全者。(3)癌症患者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用依那西普(上海赛金生物医药有限公司,批准文号:国药准字S20110004,规格:25 mg)25 mg,皮下注射,每周2次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予环磷酰胺片(通化茂祥制药有限公司,批准文号:国药准字H22022673,规格:50 mg/片)50 mg,口服,每日1次,7 d后增加50 mg,最大剂量不超过100 mg,连用2周后休息2周再重复。两组均治疗3个月。

### 1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、视觉模拟评分法(VAS)评分、28个关节疾病活动度评分(DAS28)、CRP、红细胞沉降率(ESR)、RF、TNF- $\alpha$ 、动脉血氧分压[ $p(O_2)$ ]、肺活量(VC)、临床评分、影像学评分、生理评分及不良反应发生情况。(1)关节压痛数、关节肿胀数:按压患者的肘、腕、膝、肩、掌、指及指间关节等28处关节,记录出现压痛及肿胀的关节数目。(2)晨僵时间:关节僵硬感从晨起至消退的时间。(3)VAS评分:0~10分,0分为无疼痛,10分为疼痛剧烈。(4)DAS28评分: $\leq 2.6$ 分为缓解期, $>2.6\sim 3.2$ 分为轻度活动期, $>3.2\sim 5.1$ 分为中度活动期, $>5.1$ 分为重度活动期。(5)采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测TNF- $\alpha$ 水平;采用速率散射比浊法检测RF、CRP水平;采用魏氏法检测ESR水平(试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司)。(6)采用Hitachi 7600-020自动生化分析仪(日本日立公司)检测 $p(O_2)$ ;采用肺功能仪(德国Jaeger公司)检测VC。(7)临床评分:采用急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分,总分为70分,分数越高表示症状、体征越严重。(8)影像学评分:评分范围0~20分,分数越高表示病情程度越严重。(9)生理评分:评分范围0~163分,分数越高表示预后越差。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间比较

治疗前,两组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者治疗前后关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of the number of joint tenderness and joint swelling, morning stiffness time between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时段	关节压痛数,个	关节肿胀数,个	晨僵时间,min
对照组	42	治疗前	4.32 $\pm$ 1.03	2.36 $\pm$ 0.29	110.31 $\pm$ 6.23
		治疗后	3.00 $\pm$ 0.72*	1.02 $\pm$ 0.31*	51.17 $\pm$ 5.19*
观察组	42	治疗前	4.81 $\pm$ 1.03	2.81 $\pm$ 0.33	115.39 $\pm$ 7.29
		治疗后	2.03 $\pm$ 0.55**	0.52 $\pm$ 0.14**	41.21 $\pm$ 6.12**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ; vs. control group,\*\* $P < 0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后VAS评分、DAS28评分比较

治疗前,两组患者VAS评分、DAS28评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者VAS评

分、DAS28评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后VAS评分、DAS28评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of VAS score and DAS28 score between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	n	时段	VAS评分	DAS28评分
对照组	42	治疗前	55.12 $\pm$ 3.15	5.51 $\pm$ 0.75
		治疗后	28.87 $\pm$ 3.67*	2.74 $\pm$ 0.67*
观察组	42	治疗前	53.28 $\pm$ 5.31	5.45 $\pm$ 0.41
		治疗后	17.87 $\pm$ 3.21**	1.15 $\pm$ 0.44**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ; vs. control group,\*\* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 水平比较

治疗前,两组患者CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of CRP, ESR, RF and TNF- $\alpha$  levels between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时段	CRP,mg/L	ESR,mm/h	RF,U/mL	TNF- $\alpha$ ,pg/mL
对照组	42	治疗前	55.74 $\pm$ 21.34	74.12 $\pm$ 31.27	310.92 $\pm$ 309.02	50.23 $\pm$ 17.21
		治疗后	13.28 $\pm$ 7.36*	23.38 $\pm$ 11.77*	38.12 $\pm$ 8.15*	34.45 $\pm$ 10.70*
观察组	42	治疗前	57.10 $\pm$ 23.28	70.17 $\pm$ 34.74	275.08 $\pm$ 221.48	51.42 $\pm$ 17.84
		治疗后	10.48 $\pm$ 4.66**	15.66 $\pm$ 10.71**	32.02 $\pm$ 6.15**	25.32 $\pm$ 10.21**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ; vs. control group,\*\* $P < 0.05$

### 2.4 两组患者治疗前后 $p(O_2)$ 、VC比较

治疗前,两组患者 $p(O_2)$ 、VC比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 $p(O_2)$ 、VC均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表4(1 mmHg=0.133 kPa)。

表4 两组患者治疗前后 $p(O_2)$ 、VC比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of  $p(O_2)$  and VC between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时段	$p(O_2)$ ,mmHg	VC,L
对照组	42	治疗前	50.50 $\pm$ 12.46	2.10 $\pm$ 0.92
		治疗后	65.34 $\pm$ 14.90*	2.92 $\pm$ 0.80*
观察组	42	治疗前	50.36 $\pm$ 12.97	2.21 $\pm$ 0.73
		治疗后	73.86 $\pm$ 15.71**	3.68 $\pm$ 1.00**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P < 0.05$ ; vs. control group,\*\* $P < 0.05$

### 2.5 两组患者治疗前后临床评分、影像学评分、生理评分比较

治疗前,两组患者临床评分、影像学评分、生理评分

比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者临床评分、影像学评分、生理评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表5。

表5 两组患者治疗前后临床评分、影像学评分、生理评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 5 Comparison of clinical score, imaging score and physiology score between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ ,score)

组别	n	时段	临床评分	影像学评分	生理评分
对照组	42	治疗前	25.80±1.77	14.80±1.86	16.01±1.78
		治疗后	20.47±2.69*	13.32±1.49*	9.14±1.16*
观察组	42	治疗前	25.69±1.85	14.92±1.92	15.10±1.92
		治疗后	14.66±3.02**	11.03±1.17**	6.01±1.41**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

## 2.6 不良反应

对照组患者出现血清丙氨酸转氨酶高于正常值上限1.5倍3例、腹泻2例、白细胞减少2例、上呼吸道感染1例,不良反应发生率为19.05%;观察组患者出现血清丙氨酸转氨酶大于正常值上限1.5倍3例、胃肠道反应1例、白细胞减少3例、血小板减少1例,不良反应发生率为19.05%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

RA是一种病因不明、慢性持续反复发作的自身免疫疾病,临床病理表现为慢性滑膜炎侵袭,尤以对称性小关节疼痛为主,最终致大关节畸形与全身多系统功能受损;主要以女性多发,致残率高,治疗较为棘手,严重影响患者生活质量<sup>[4-5]</sup>。现代医学认为,RA的发病与免疫、遗传、环境等多种因素相关,临床治疗主要以应用镇痛消炎药、免疫抑制剂、糖皮质激素类药物对症治疗为主<sup>[6-7]</sup>。由于RA的发病机制尚不明确,诱因很多,目前尚无明确的治疗标准,医学界的研究共识是外来抗原的刺激造成自身抗原功能紊乱,激活了T细胞,从而参与RA的病变过程。对RA引起的慢性进行性的关节软骨及骨质破坏如不采取有效治疗则极易致残,传统的三线药物及生物制剂虽可在一定程度上延缓病程,但仍受药品不良反应、过敏、患者耐受能力、脏器衰竭和并发症等因素的影响<sup>[8-9]</sup>。

IP是一种进展性肺薄壁组织纤维化的疾病,其发生与人体免疫功能失常有关。合并IP是造成RA患者死亡的重要原因<sup>[10]</sup>。有研究显示,约有6%~7%的RA-IP患者在患病早期死亡<sup>[11]</sup>。治疗IP的首选药物是甾体激素类药物,但有研究发现甾体激素类药物在短期内疗效显著,但长期用药可增加肺部感染的风险<sup>[12]</sup>。依那西普通过抑制TNF- $\alpha$ 起到控制炎症、延缓病情进展的作用,治疗RA疗效确切。环磷酰胺是一种免疫抑制剂,对于甾

体激素类药物治疗IP无效时可使用,该药联合依那西普可发挥协同作用。有研究发现,两种TNF- $\alpha$ 抑制剂联用的疗效显著优于单一用药,且安全性较好<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,治疗后两组患者关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、VAS评分、DAS28评分和CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 水平以及临床评分、影像学评分、生理评分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者 $p(O_2)$ 、VC均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,依那西普联合环磷酰胺可显著改善RA-IP患者的临床症状、体征、生活质量及肺功能,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,未对长期用药后的影响进行观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 陈艳霞,苏研,房向东,等.系统评价艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的疗效与安全性[J].重庆医学,2015,44(18):2572-2574.
- [2] SCHUPP JC, KOHLER T, MÜLLER-QUERNHEIM J. Usefulness of cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung diseases[J]. *Respiration*, 2016, 91(4): 296-301.
- [3] 吕芳,李兴福.2010年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读[J].诊断学理论与实践,2010,9(4):307-310.
- [4] 宋宁,段林.欧洲呼吸病学会/美国胸科学会官方研究共识:自身免疫特征的间质性肺炎[J].临床荟萃,2015,30(10):10001.
- [5] ABDULAZIZ S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Curr Pulmonol Rep*, 2015, 4(3):135-141.
- [6] HALLOWELL RW, HORTON MR. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced[J]. *Drugs*, 2014, 74(4): 443-450.
- [7] IQBAL K, KELLY C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review [J]. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*, 2015, 7(6): 247-267.
- [8] KELLY C, SARAVANAN V. Treatment strategies for a rheumatoid arthritis patient with interstitial lung disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(18): 3221-3230.
- [9] KOBAYASHI A, OKAMOTO H. Treatment of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5(2): 219-227.
- [10] OLSON AL, SWIGRIS JJ, SPRUNGER DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3): 372-378.

# 静脉溶栓前后应用瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者的疗效与安全性比较

张 茂<sup>1\*</sup>, 吴 瑜<sup>2</sup>, 陈南耀<sup>1</sup>, 陈丽丽<sup>1</sup>(1.海口市第四人民医院神经内科,海口 571100;2.海南省人民医院神经内科,海口 570311)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0240-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.23

**摘要** 目的:比较静脉溶栓前后应用瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者的疗效和安全性。方法:选取海南省人民医院2014年1月—2016年10月收治的行静脉溶栓的急性脑梗死患者共90例,以随机数字表法分为溶栓前组(45例)和溶栓后组(45例),分别在静脉溶栓前后24 h内开始给予瑞舒伐他汀(10 mg, qd)口服,用药8周。比较两组患者预后良好率,治疗前后NIHSS评分、ADL-Barthel指数评分、实验室指标[高迁移率族蛋白1(HMGB1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、白介素17(IL-17)]水平、颅内出血发生率及不良反应发生情况。结果:溶栓前组患者溶栓后第1、8周的预后良好率均显著高于溶栓后组;治疗后两组患者NIHSS评分、ADL-Barthel指数评分与HMGB1、MMP-9及IL-17水平均显著优于治疗前,且溶栓前组各指标显著优于溶栓后组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者颅内出血发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),且无明显不良反应发生。结论:相较于静脉溶栓后给药,溶栓前开始给予瑞舒伐他汀可显著改善急性脑梗死患者的远期预后,促进其神经功能和日常生活质量恢复,同时降低HMGB1、MMP-9及IL-17水平,且未导致颅内出血风险增加,安全性较好。

**关键词** 瑞舒伐他汀;静脉溶栓;急性脑梗死;疗效;安全性

## Comparison of Therapeutic Efficacy and Safety of Rosuvastatin for Patients with Acute Cerebral Infarction before and after the Application of Intravenous Thrombolysis

ZHANG Mao<sup>1</sup>, WU Yu<sup>2</sup>, CHEN Nanyao<sup>1</sup>, CHEN Lili<sup>1</sup> (1. Dept. of Neurology, Haikou Fourth People's Hospital, Haikou 571100, China; 2. Dept. of Neurology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To compare therapeutic efficacy and safety of rosuvastatin for patients with acute cerebral infarction (ACI) before and after the application of intravenous thrombolysis. **METHODS:** A total of 90 ACI patients receiving intravenous thrombolysis selected from Hainan Provincial People's Hospital during Jan. 2014-Oct. 2016 were divided into pre-thrombolytic group (45 cases) and post-thrombolytic group (45 cases) according to random number table. Both were given rosuvastatin (10 mg, qd) orally within 24 h before and after intravenous thrombolysis for 8 weeks. The rate of excellent prognosis were compared between 2 groups, and NIHSS score, ADL-Barthel index score, the levels of laboratory indexes (HMGB1, MMP-9, IL-17), the incidence of intracranial hemorrhage and the occurrence of ADR were compared before and after treatment. **RESULTS:** The rate of excellent prognosis in pre-thrombolytic group one and eight weeks after thrombolysis was significantly higher than post-thrombolytic group. NIHSS score, ADL-Barthel index score, the levels of HMGB1, MMP-9 and IL-17 in 2 groups after treatment were significantly better than before treatment; the pre-thrombolytic group were significantly better than the post-thrombolytic group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of intracranial hemorrhage between 2 groups ( $P > 0.05$ ), and no obvious ADR was found. **CONCLUSIONS:** Compared with post-thrombolytic medication, rosuvastatin used before intravenous thrombolysis can significantly improve long-term prognosis, promote the recovery of neurological function and quality of daily life and reduce the levels of HMGB1, MMP-9 and IL-17, but does not increase the risk of intracranial hemorrhage with good safety.

**KEYWORDS** Rosuvastatin; Intravenous thrombolysis; Acute cerebral infarction; Therapeutic efficacy; Safety

[11] SOLOMON JJ, FISCHER A. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: time to take notice[J]. *Respirology*, 2014, 19(4): 463-464.

[12] 刘艳,石晓卉.外科重症监护患者肺部感染的相关危险因素

素分析[J]. *医药前沿*, 2017, 7(14): 179-180.

[13] 韩雪兰,李萍,刘波.亚临床型和临床型类风湿关节炎合并间质性肺炎的免疫炎症指标分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(11): 1925-1927.

\* 主治医师。研究方向:脑卒中诊疗。电话:0898-68643158。E-mail:maoge2005@qq.com

(收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-11-16)

(编辑:陈宏)