

· 临床研究 ·

白芍总苷联合来氟米特对银屑病关节炎细胞因子的影响

史丽璞, 魏艳林, 刘志队

(河南省郑州人民医院风湿免疫科 450003)

摘要:目的 观察白芍总苷(TGP)联合来氟米特对银屑病关节炎(PsA)血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)的影响,评价其疗效及安全性,并初步探讨其作用机制。**方法** 选取 36 例确诊 PsA 患者,接受 TGP 联合来氟米特方案(治疗组)治疗 12 周,同时选取 20 例健康对照组,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)分别检测健康对照组、治疗组治疗前、后 12 周血清 TNF- α 及 IL-8 水平。银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)评分为主要疗效指标、健康评定问卷(HAQ)评分为次要疗效指标,并分析治疗前后 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、TNF- α 、IL-8 水平变化。**结果** PsA 患者治疗前血清 TNF- α 、IL-8 水平均高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);12 周后,治疗组 PASI、HAQ、血清 TNF- α 、IL-8 水平均较治疗前改善,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。治疗 12 周时,治疗组血清 TNF- α 、IL-8 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** TGP 联合来氟米特治疗 PsA 具有较好的疗效及安全性,可能通过影响血清 TNF- α 、IL-8 的水平而发挥作用。

关键词:关节炎;牛皮癣;白芍;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-8

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)26-3131-03

Influence of total glucosides of peony combined with leflunomide serum TNF- α , IL-8 in patients with psoriatic arthritis

Shi Lipu, Wei Yanlin, Liu Zhidui

(Department of Rheumatology, Zhengzhou Municipal People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: **Objective** To observe the influence of total glucosides of peony(TGP) combined with leflunomide on serum level of TNF- α , IL-8 in the patients with psoriatic arthritis(PsA), to evaluate its efficacy and safety and to preliminarily study its action mechanism. **Methods** The open clinical study was adopted. 36 patients with PsA were treated by TGP combined with leflunomide for 12 weeks. at the same time 20 healthy control were selected. The double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to detect the level of serum TNF- α and IL-8 before treatment and in 12 weeks after treatment the two groups. The Psoriasis Area And Severity Index (PASI) was adopted as the main effective index and the Health Assessment Questionnaire(HAQ) was taken as the secondary effective index. The level of CRP, ESR, TNF- α , IL-8 before and after treatment were analysed. **Results** The serum TNF- α , IL-8 levels before therapy in the psoriatic arthritis group were significantly higher than those in the normal control group($P < 0.05$); after 12 weeks, PASI, HAQ, serum TNF- α and IL-8 levels in the treatment group were significantly improved than those before treatment, the difference had statistical significance($P < 0.01$), and the serum TNF- α , IL-8 levels were similar to those in the healthy control group without statistical difference($P > 0.05$). **Conclusion** TGP combined leflunomide for treating PsA has better effect and better safety, which could play the role by influencing serum TNF- α , IL-8 levels.

Key words: arthritis; psoriatic; radix paeoniae alba; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-8

银屑病关节炎(psoriaticarthritis, PsA)是以皮肤银屑病表现和关节及其周围结构炎症为特点的自身免疫性疾病,是一种慢性炎性关节病。病程迁延、易复发,导致生活质量下降^[1]。约 20% 的患者出现难治性、致残性关节炎,其病因尚不清楚,目前认为与免疫介导有关。鉴于 PsA 和类风湿关节炎(RA)的关节滑膜炎炎症易感基因表型存在重叠,PsA 的治疗大多借鉴 RA 的经验^[2]。近年很多研究显示,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂治疗 PsA,对改善皮肤损害及抑制关节破坏均具有良好的疗效,但因其价格昂贵,临床应用受到限制。为了进一步总结 PsA 的治疗经验及发病机制,作者收集了 36 例 PsA 患者,予白芍总苷(TGP)联合来氟米特治疗,在临床治疗中取得了较好的成效,并于治疗前后分别检测 PsA 患者血清中 TNF- α 及白细胞介素-8(IL-8)的水平变化,探讨促炎细胞因子对 PsA 作用的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例选取 2010 年 10 月至 2012 年 9 月在本院就诊的 PsA 患者 36 例,均符合诊断 Moll 和 Wright 的 PsA 的分类标准,其中男 23 例,女 13 例;年龄 29~61 岁,平均(39.0 \pm 4.1)岁,病程 4 个月至 20 年,平均(5.1 \pm 2.3)年。所有患者经郑州人民医院医学伦理委员会同意,并获得受试者知情同意。排除标准:入选前 1 个月内曾使用糖皮质激素、免疫抑制剂、维生素 A 类药物,有严重心、脑、肝、肾等脏器损害,合并其他皮肤病、结核病、肿瘤,有活动性胃及十二指肠溃疡病、孕、哺乳期妇女等病史。于治疗前血、尿常规,肝、肾功能检查均正常。另选择 20 例健康体检者作为健康对照组。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 36 例 PsA 患者均予 TGP 胶囊,每天 3 次,每次 2 粒;来氟米特片每天 20 mg 口服,疗程 12 周。关节肿痛

表 1 治疗组治疗前、后疗效指标比较 ($n=36$)

时刻	压痛关节数	肿胀关节数	PASI	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	HAQ	TNF- α (ng/L)	IL-8(ng/L)
治疗前	8.35 \pm 3.98	7.35 \pm 5.01	21.5 \pm 9.05	70.60 \pm 31.50	45.02 \pm 35.56	2.0 \pm 0.9	64.36 \pm 12.90	165.95 \pm 65.78
治疗后	2.50 \pm 1.95	2.45 \pm 2.06	3.26 \pm 2.32	17.80 \pm 10.10	5.86 \pm 3.05	0.6 \pm 0.3	10.5 \pm 4.05	62.58 \pm 26.63
P	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

明显者加用双氯芬酸钠缓释胶囊。

1.2.2 观察指标 银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分、健康评定问卷 (HAQ) 评分检测治疗前、后关节压痛数、肿胀数、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、TNF- α 、IL-8。定期检查血常规、肝肾功能等。PASI 改善率 (%) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 \times 100%。PASI 积分下降 90% 为治愈, 下降 60% ~ 89% 为显效, 下降 20% ~ 59% 为有效, 下降小于 20% 为无效 [3]。HAQ 评分: 0 分表示正常, 3 分代表生活质量严重受损。

1.2.3 实验方法 用抗凝血标本收集管分别留取治疗组清晨、空腹治疗前、后及对照组静脉血各 5 mL, 离心后, 抽取血清, 编号后保存于低温 (-20 $^{\circ}$ C) 冰箱中。采用晶美生物公司进口分装的试剂盒以酶联免疫吸附双抗夹心技术 (ELISA) 检测血清 TNF- α 及 IL-8 水平, 使用丹麦产酶标仪, 按说明书操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS11.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行正态性和方差齐性的检验, 治疗前后各观察指标的比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组治疗前、后疗效指标比较 见表 1。

PsA 患者治疗后压痛关节数、肿胀关节数、ESR、CRP、PASI、HAQ 评分较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 治疗后 TNF- α 、IL-8 较治疗前明显降低 ($P < 0.01$)。

2.2 各组血清中 TNF- α 及 IL-8 的水平变化 见表 2。

表 2 各组 TNF- α 及 IL-8 水平变化比较 ($n=36$)

组别	TNF- α (ng/L)	IL-8(ng/L)
治疗组治疗前	64.36 \pm 12.90	165.95 \pm 65.78
治疗组治疗后	10.50 \pm 4.05	62.58 \pm 26.63
对照组	9.05 \pm 3.56	59.03 \pm 25.26

治疗后 PsA 患者 TNF- α 水平明显低于治疗前 ($P < 0.01$), 与对照组比较 TNF- α 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 PsA 患者 IL-8 水平较治疗前明显减低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 与对照组相比较 IL-8 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前血清 TNF- α 、IL-8 水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 不良反应 在治疗第 2 周出现胃肠道症状的患者有 3 例, 表现为轻度的恶心、纳差, 软便、大便不成形、次数多至每天 3 次, 症状较轻, 仅仅临床观察, 均未进行处理。2 例一过性氨基转移酶增高: 天门冬氨酸氨基转移酶 196 U/L, 丙氨酸氨基转移酶 153 U/L。经停用来氟米特、加用保肝药, 2 周内氨基转移酶恢复正常。其余患者血尿常规、肝肾功能检查均正常。

2.4 脱落 4 例 2 例因氨基转移酶增高停用来氟米特、加用保肝药; 2 例因病情加重需联用其他免疫抑制剂。

3 讨论

银屑病是由微生物感染、自身免疫系统激活、附着点损伤等多因素诱导, 具有遗传异质性, 以角质细胞过度增生、炎性细胞浸润及新生血管形成为主要病理表现的一种慢性炎症性疾病, 自然人群的发病率约为 2% [4]。PsA 除与银屑病皮肤表现相关外, 还引起关节及其周围软组织疼痛、肿胀、僵硬和运动功能障碍, 如不能及时诊治, 逐渐发展为慢性毁损性关节炎, 最终导致严重的关节畸形、残疾、甚至死亡 [5]。其病因和发病机制不明, 研究显示细胞因子是参与 PsA 的发病、病情进展、造成病理损伤的一个重要致病原因。同时, 滑膜组织中发现细胞因子的表达显著增加, 大量炎症细胞浸润是导致滑膜组织增生的原因。部分细胞因子还能诱导炎症部位的内皮细胞上调黏附因子水平, 引起炎症细胞聚集, 导致恶性循环, 使关节损害发展成为慢性 [6]。TNF 等细胞因子还能进一步刺激炎症细胞的增殖, 破骨细胞成熟、分化, 最终导致骨质破坏。Ritchlin 等的研究发现, PsA 滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 增高。一项关于滑膜液的研究发现, PsA 中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的增高水平介于 RA (最高) 和骨关节炎 (最低) 之间 [7]。IL-8 起源于单核细胞、T 细胞、上皮细胞, 有 T 细胞、中性粒细胞趋化作用, 活化多形核白细胞, 释放弹性蛋白酶、过氧化物酶等物质。可抑制中性粒细胞黏附到上皮细胞, 减轻血管损伤。IL-8 表达的分子机制主要包括核因子 κ B 和促分裂原活化蛋白激酶通道 [8]。PsA 的病变关节和银屑病的病变皮肤上的 TNF- α 均增高, 抑制 TNF- α 可导致 PsA 的病变关节和银屑病的病变皮肤中的多种促炎细胞因子 (如 IL-1、IL-6、IL-8、血管内皮生长因子和血管紧张素 II) 和多种活性细胞 (如破骨细胞、角化细胞、T 细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和肥大细胞) 的数量减少 [9]。

白芍是常用的传统中药, 具有养血、柔肝、敛阴、止痛等功效。TGP 是从中药白芍干燥根中提取的有效部分, 是由芍药苷及其他 5 种芍药单体组成的一类糖苷类物质。TGP 在免疫反应上游起作用, 抑制了抗原递呈过程, 减少淋巴细胞增殖分化 [10]。有报道显示, TGP 具有双向免疫调节。通过激活 p38MAPK, 调节 TNF- α 、IL-1; 通过抑制某些炎性因子的分泌, 阻断其介导的信号转导, 发挥免疫调节作用。TGP 对多种炎症性病理模型如大鼠佐剂性关节炎、角叉菜胶诱导的大鼠足爪肿胀和环磷酸胺诱导的细胞和体液免疫增高或降低模型等具有明显的抗炎和免疫调节作用。临床药理研究表明, TGP 能改善关节炎患者的病情, 减轻患者的症状和体征, 并能调节患者的免疫功能。目前已广泛应用于风湿免疫病的治疗。文献报道, TGP 对自身免疫过程中的多个环节都存在调节作用, 可能与它的多种有效成分分别起着不同的药理作用有关 [11]。来氟米特具有抗增殖活性, 为异唑类免疫调节剂, 抑制二氢乳清

酸脱氢酶活性,影响活化淋巴细胞的嘧啶合成。体内外试验均表明其具有抗炎作用。大量实验证明,来氟米特抑制细胞免疫和体液免疫。本研究发现,经 TGP、来氟米特治疗后,患者 PASI 评分较治疗前好转,TNF- α 及 IL-8 水平也较治疗前下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。在药物性肝炎小鼠模型中 TGP 能降低血中丙氨酸氨基转移酶水平,说明 TGP 起到肝保护作用。来氟米特可致肝损害,二者联合可减少肝损害^[12]。

本研究对 TGP 联合来氟米特治疗的 PsA 患者分别检测治疗前后的 TNF- α 及 IL-8 水平,并与对照组进行比较。结果表明 TGP 联合来氟米特治疗 PsA 有着明显疗效,临床评分与炎性细胞因子水平的变化成平行关系:PsA 病情好转,TNF- α 及 IL-8 水平下降,提示 TGP 联合来氟米特能抑制 TNF- α 及 IL-8 的表达,从而使关节和皮肤的炎症反应减轻,进而改善患者的临床表现和生活质量。TGP 联合来氟米特可能通过影响血清 TNF- α 、IL-8 的水平而发挥作用,安全、有效。某些炎性细胞因子的表达水平下降可能是治疗 PsA 的作用机制之一,但具体机制尚需更大样本进一步深入研究探讨。

参考文献:

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2010:1011.
- [2] Bowes J, Ho P, Flynn E, et al. Comprehensive assessment of rheumatoid arthritis susceptibility loci in a large psoriatic arthritis cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1350-1354.
- [3] 李娟,蒋春梅,任洁,等. 抗 TNF- α 单克隆抗体治疗银屑病及银屑病关节炎临床评价[J]. *新医学*, 2011, 42(6): 363-366.

(上接第 3130 页)

- 北京:人民卫生出版社,2008:2000.
- [2] Sathorn C, Parashos P, Messer HH. Effectiveness of single-versus multiple-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Endod J*, 2005, 38(6): 347-355.
 - [3] Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis[J]. *Endod Dent Traumatol*, 1986, 2(1): 20-34.
 - [4] Ehrmann EH, Messer HH, Adams GG. The relationship of intracanal medicaments to postoperative pain in endodontics[J]. *Int Endod J*, 2003, 36(12): 868-875.
 - [5] European Society of Endodontology. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology[J]. *Int Endod J*, 2006, 39(12): 921-930.
 - [6] Sjogren U, Figdor D, Spangberg L, et al. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal

- [4] Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis; Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(5): 826-850.
- [5] Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(2): 188-190.
- [6] 周炯,郑敏. 新型生物制剂在关节病型银屑病中的应用[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2009, 38(4): 404-408.
- [7] Mease P. TNF- α therapy in psoriatic arthritis and psoriasis: how and why does it work[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(7): 755-758.
- [8] 张勇,王向东. 白介素 8 在肺癌中的作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2010, 30(4): 208-212.
- [9] 梁东风,黄烽. 抗 TNF- α 疗法治疗银屑病关节炎和银屑病[J]. *中国药物应用与监测*, 2005, 2(3): 39-42.
- [10] 郭晓蓉,戴杏,张玲玲. 芍药苷对重组人白细胞介素 1 α 诱导的人成纤维样滑膜细胞功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(4): 465-469.
- [11] 史丽璞,朱明慧,和雅. 白芍总苷联合来氟米特治疗类风湿关节炎及对白介素-1 β ,白介素-6,肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *中国实用医刊*, 2011, 37(3): 1-3.
- [12] 史丽璞,和雅,朱明慧,等. 不同组合治疗类风湿关节炎对肝酶的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2009, 30(24): 1-3.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-22)

dressing[J]. *Int Endod J*, 1991, 24(3): 119-125.

- [7] Katebzadeh N, Sigurdsson A, Trope M. Radiographic evaluation of periapical healing after obturation of infected root canals: an in vivo study[J]. *Int Endod J*, 2000, 33(1): 60-66.
- [8] Su YY, Wang CL, Ye L. Healing rate and post-obturation pain of single- versus multiple visit endodontic treatment for infected root canals: a system review[J]. *J Endod*, 2011, 37(2): 125-132.
- [9] Eleazer PD, Eleazer KR. Flare-up rate in pulpally necrotic molars in one-visit versus two-visit endodontic treatment[J]. *J Endod*, 1998, 24(9): 614-616.
- [10] Mubarak AH, Abu-bakr NH. Postoperative pain in multiple-visit and single-visit canal treatment[J]. *J Endod*, 2010, 36(1): 36-39.
- [11] 林南雁,高学军. 感染根管一次性根管治疗的短期疗效分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2006, 41(9): 525-528.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-05-20)