

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.044

◇ 药物与临床 ◇

白芍总苷胶囊联合注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白治疗幼年特发性关节炎 23 例及对 T 淋巴细胞免疫、Th1/Th2 漂移及红细胞沉降率的影响

刘钧菲, 刘翠华, 厉洪江, 田明, 张书锋, 曹广海, 魏磊, 刘平, 李广波, 李玉柳

作者单位: 郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院肾脏风湿科, 河南 郑州 450000

通信作者: 刘翠华, 女, 主任医师, 研究方向为小儿肾脏病学, E-mail: lch123@126.com

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(142102310520)

摘要: **目的** 分析白芍总苷胶囊联合注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(rhTNFR:Fc, 益赛普)治疗幼年特发性关节炎(JIA)病儿的临床效果及对T淋巴细胞免疫、Th1/Th2漂移及红细胞沉降率(ESR)水平的影响。**方法** 选取2015年1月至2018年6月郑州儿童医院收治的JIA病儿46例,采用随机数字表法分为对照组与观察组每组23例,对照组单用益赛普治疗,观察组加用白芍总苷胶囊治疗,比较两组疗效,采用幼年关节炎疾病活动性评分表(JADAS27)评定病儿临床症状及体征的改善,并测定病儿治疗前后外周血T淋巴细胞免疫(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、Th1、Th2细胞比例、Th1/Th2比值及红细胞沉降率、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平的变化,统计治疗不良反应发生率。**结果** 观察组总有效率86.96%和对照组总有效率65.22%比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前,两组JADAS27各维度评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,观察组各维度评分降低幅度均高于对照组,JADAS27总分(11.17 ± 0.95)分低于对照组(15.87 ± 1.03)分($P<0.05$);治疗前,两组T淋巴细胞免疫及实验室各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,观察组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th2细胞比例高于对照组,IgA、IgG、IgM、Th1细胞比例、Th1/Th2比值及红细胞沉降率、TNF-α均低于对照组($P<0.05$);两组治疗期间均无严重不良反应发生($P>0.05$)。**结论** 白芍总苷胶囊联合益赛普治疗JIA疗效肯定,可改善病儿临床症状及体征,调节机体免疫,改善Th1/Th2漂移,下调外周红细胞沉降率、TNF-α水平。

关键词: 幼年特发性关节炎; 白芍总苷胶囊; 受体,肿瘤坏死因子; 重组融合蛋白质类; 免疫球蛋白类; CD4阳性T淋巴细胞; CD8阳性T淋巴细胞; CD4-CD8比值

Curative effect of total glucosides of paeony capsules combined with rhTNFR:Fc on JIA children and their influences on T lymphocyte immunity, Th1/Th2 drift and ESR level

LIU Junfei, LIU Cuihua, LI Hongjiang, TIAN Ming, ZHANG Shufeng, CAO Guanghai,
WEI Lei, LIU Ping, LI Guangbo, LI Yuliu

Author Affiliation: Renal Rheumatism Department, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To analyze the clinical curative effects of Total Glucosides of Paeony Capsules combined with injection of recombinant human type Ⅱ tumor necrosis factor-α receptor antibody fusion protein (rhTNFR:Fc, etanercept) on children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and their influences on T lymphocyte immunity, Th1/Th2 drift and level of erythrocyte sedimentation rate (ESR). **Methods** Forty-six JIA children admitted to Zhengzhou Children's Hospital from January 2015 to June 2018 were randomly assigned into control group and observation group, 23 cases in each group. The control group was treated with etanercept alone. The observation group was additionally treated with Total Glucosides of Paeony Capsules. The curative effects of the two groups were compared. The juvenile arthritis disease activity scale (JADAS27) was used to evaluate the improvements of clinical symptoms and signs. The peripheral blood T lymphocyte immunity (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), immunoglobulin (IgA, IgG, IgM), the proportions of Th1 and Th2 cells, ratio of Th1 to Th2 and changes in blood ESR and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels before and after treatment were measured. Incidence of adverse reactions was statistically analyzed. **Results** The total response rate of the observation group was higher than that of the control group with no statistically significant difference (86.96% vs. 65.22%, $P>0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the dimensions scores of JADAS27 between the two groups ($P>$

0.05). The decreases in scores of all dimensions in observation group after treatment were higher than those in control group, and the total score of JADAS27 was lower than that in control group $[(11.17 \pm 0.95) \text{ vs. } (15.87 \pm 1.03)] (P < 0.05)$. Before treatment, there was no significant difference in the T lymphocyte immunity or laboratory indexes between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, CD4^+ , CD8^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ and proportion of Th2 cells in the observation group were higher than those in the control group, while IgA, IgG, IgM, proportion of Th1 cells, ratio of Th1 to Th2 and levels of ESR and $\text{TNF-}\alpha$ were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no serious adverse reactions during the treatment period in either group ($P > 0.05$). **Conclusion** The curative effect of Total Glucosides of Paeony Capsules combined with etanercept is positive on JIA, which can improve the clinical symptoms and signs of children, regulate the body immunity, improve Th1/Th2 drift, and down-regulate the levels of ESR and $\text{TNF-}\alpha$ in peripheral blood.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis; Total glucosides of paeony capsules; Receptors, tumor necrosis factor; Recombinant fusion proteins; Immunoglobulins; CD4 -positive T-lymphocytes; CD8 -positive T-lymphocytes; CD4-CD8 ratio

幼年特发性关节炎(JIA)是儿童时期致残率最高的自身免疫性疾病,患儿以关节持续肿胀、慢性关节炎为特点,部分伴心、眼、肝、脾等器官受损^[1]。目前尚未明确JIA的发病机制,多认为与遗传、感染、免疫紊乱及免疫调节失衡存在密切联系^[2-3]。当前对JIA的治疗多以药物干预为主,常用药物包括抗风湿药、糖皮质激素、非甾体类抗炎药物及免疫抑制剂等,虽有其疗效,但远期效果有限,且患儿无法耐受,不良反应居多^[4]。益赛普系重组人II型肿瘤坏死因子($\text{TNF-}\alpha$)受体-抗体融合蛋白(rhTNFR:Fc),对 $\text{TNF-}\alpha$ 所介导的A375细胞生长有明显抑制作用,可降低 $\text{TNF-}\alpha$ 活性,早期在强直性脊柱炎(AS)、类风湿关节炎(RA)患者治疗中均获得肯定的疗效^[5]。白芍总苷胶囊主要成分为芍药花苷、羟基芍药苷、芍药内酯苷等,药理研究证实其可通过多途径抑制自身免疫反应,对多发性关节炎有较好的防治效果,同时具备抗炎、止痛等效应^[6]。但对两者联用对JIA治疗中的效果尚不明确。基于此,为探讨白芍总苷胶囊联合益赛普治疗JIA的临床价值,现对医院收治的46例患儿展开了随机对照研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2018年6月郑州儿童医院收治的46例JIA患儿作为研究对象。纳入标准:年龄 < 16 岁;符合国际抗风湿病联盟通过的JIA诊断标准^[7],伴不同程度晨僵、关节疼痛及活动受限表现;X线检查伴不同程度骨关节受损;均为以关节症状为主的非全身型JIA;患儿近亲属知情且自愿签署研究同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准:合并急性慢性感染者;有长期激素类药物或免疫抑制剂应用史者;直系亲属合并风湿病者;合并原发性心肝肾肺器质性功能障碍者;合并内分泌系统疾病者;合并其他风湿性疾病者;过敏体质者;不能配合治疗者。按随机数字表法将所有患儿分为对照组与观察组每

组23例。对照组中男10例,女13例;年龄范围为2~15岁,年龄 (8.6 ± 1.7) 岁;病程范围为1~70个月,病程 (12.5 ± 3.6) 个月;症状:发热18例,淋巴结肿大20例,关节腔积液13例,浆膜炎4例,皮疹10例,肝脏肿大5例,脾脏肿大2例。观察组中男9例,女14例;年龄范围为1~15岁,年龄 (8.4 ± 1.9) 岁;病程范围为1~71个月,病程 (12.9 ± 3.4) 个月;症状:发热17例,淋巴结肿大21例,关节腔积液12例,浆膜炎3例,皮疹11例,肝脏肿大4例,脾脏肿大1例。两组性别($\chi^2 = 0.089, P = 0.764$)、年龄($t = 0.376, P = 0.708$)、病程($t = 0.387, P = 0.700$)、症状分布($\chi^2 = 0.201, P = 0.842$)等资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 对照组患儿采用 rhTNFR:Fc 益赛普(上海中信国健药业股份有限公司,生产批号S20050058)治疗,皮下注射,0.4 mg/kg,最大剂量不超过25 mg/次,2次/周。观察组在对照组基础上加用白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司生产,生产批号H20055058)治疗,口服,30 mg $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,2~3次/天,最大剂量不超过0.6 g/次,3次/天,均持续治疗3个月。对两组患儿均进行常规治疗:JIA伴关节肿痛者应用非甾体类抗炎药物;两组均应用甲氨蝶呤,并同时为其补充叶酸。

1.3 观察指标 ①疗效评定^[8]。两组均于治疗3个月后评定疗效。显效:关节肿胀、关节疼痛消失,关节活动基本恢复正常,临床症状及体征明显改善,实验室指标改善超过75%;有效:患儿关节疼痛及肿胀明显改善,主要关节功能进步,实验室指标改善50%~75%;无效:症状、体征及功能无改善,实验室指标无明显变化。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100.00\%$ 。②临床症状及体征改善。参照幼年关节炎疾病活动性评分表(JADAS27)^[9]评定患儿症状及体征改善情况,其评分内容包括医生对疾病活动度的评价、父母/患儿对疾病活动度评价、活动性关节数目及红细胞沉降率(ESR)等方面,

医生、父母及患儿对疾病活动度评价通过视觉模拟评分(VAS)测定,共0~10分,0分表示无疾病活动,10分表示疾病最大活动度;活动关节(关节存在肿胀、疼痛、受限或压痛感)数目每个记为1分;ESR记分参照公式 $[(ESR-20)/10]$,范围0~10分: $<20\text{ mm/h}$ 记为0分,超过120 mm/h记为10分,上述积分总和为最终JADAS27评分结果。③T淋巴细胞免疫情况观察。治疗前、治疗3个月均留取患儿外周血标本,采用美国BD公司FACS Calibur流式细胞仪测定CD4⁺、CD8⁺、Th1、Th2细胞比例,计算CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2比值,采用美国贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪测定血清免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)水平的变化。④实验室指标测定。治疗前、治疗3个月均留取两组患儿外周血标本,采用酶联免疫吸附法测定TNF- α 水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,采用北京众驰伟业科技发展有限公司生产的ZC100全自动红细胞沉降率仪测定ESR水平。⑤安全性观察。统计两组治疗不良反应发生率。

1.4 统计学方法 研究数据采用SPSS 20.0统计软件分析,定性资料采用例数(%)描述,比较采用 χ^2 检验;定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组,但经比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.249, P = 0.196$),见表1。

表1 幼年特发性关节炎患儿46例观察组和对照组疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	23	2(8.70)	13(56.52)	8(34.78)	15(65.22)
观察组	23	4(17.39)	16(69.57)	3(13.04)	20(86.96)

2.2 两组治疗前后临床症状及体征改善情况比较 治疗前,两组JADAS27各维度评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组各维度评分降低幅度均高于对照组,JADAS27总分低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组T淋巴细胞免疫指标比较 治疗前,两组T淋巴细胞免疫各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,IgA、IgG、IgM低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组Th1、Th2细胞漂移情况比较 治疗前,两组Th1、Th2、Th1/Th2细胞比值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,观察组Th1细胞比例低于对照组,Th2细胞比例高于对照组,Th1/Th2比值低于对照组($P < 0.05$),见表4。

表2 幼年特发性关节炎患儿46例观察组和对照组临床症状及体征改善情况比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS评分		活动关节评分		ESR评分		JADAS27总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	8.51 $\pm$ 2.15	5.03 $\pm$ 0.47	8.17 $\pm$ 1.12	5.97 $\pm$ 0.23	6.54 $\pm$ 0.64	4.87 $\pm$ 0.33	23.22 $\pm$ 3.91	15.87 $\pm$ 1.03
观察组	23	8.47 $\pm$ 2.13	3.54 $\pm$ 0.27	8.26 $\pm$ 1.02	4.01 $\pm$ 0.41	6.52 $\pm$ 0.61	3.62 $\pm$ 0.27	23.25 $\pm$ 3.76	11.17 $\pm$ 0.95
t 值		0.063	13.183	0.284	19.995	0.108	14.059	0.026	16.086
P 值		0.949	0.000	0.777	0.000	0.914	0.000	0.979	0.000

注:VAS为视觉模拟评分,ESR为红细胞沉降率,JADAS27为幼年关节炎疾病活动性评分表

表3 幼年特发性关节炎患儿46例观察组和对照组T淋巴细胞免疫指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		IgA/(g/L)		IgG/(g/L)		IgM/(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	29.53 $\pm$ 3.41	32.25 $\pm$ 2.11	20.23 $\pm$ 3.68	25.12 $\pm$ 2.79	1.12 $\pm$ 0.23	1.26 $\pm$ 0.17	1.56 $\pm$ 0.25	1.11 $\pm$ 0.31	8.62 $\pm$ 0.77	7.63 $\pm$ 0.41	0.98 $\pm$ 0.21	0.87 $\pm$ 0.07
观察组	23	29.51 $\pm$ 3.52	35.52 $\pm$ 2.23	20.21 $\pm$ 3.67	28.52 $\pm$ 3.26	1.11 $\pm$ 0.22	1.47 $\pm$ 0.23	1.55 $\pm$ 0.24	0.82 $\pm$ 0.23	8.63 $\pm$ 0.78	7.12 $\pm$ 0.23	0.97 $\pm$ 0.22	0.81 $\pm$ 0.11
t 值		0.019	5.108	0.018	3.800	0.150	3.521	0.138	3.603	0.043	5.202	0.157	2.207
P 值		0.984	0.000	0.985	0.000	0.880	0.001	0.890	0.000	0.965	0.000	0.875	0.03

注:IgA为免疫球蛋白A,IgG为免疫球蛋白G,IgM为免疫球蛋白M

表4 幼年特发性关节炎患儿46例观察组和对照组Th1、Th2细胞漂移情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Th1细胞比例/%		Th2细胞比例/%		Th1/Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	14.23 $\pm$ 2.11	12.13 $\pm$ 2.11	1.87 $\pm$ 0.68	2.12 $\pm$ 0.45	7.61 $\pm$ 3.10	5.72 $\pm$ 2.78
观察组	23	14.25 $\pm$ 2.05	9.53 $\pm$ 2.03	1.85 $\pm$ 0.66	2.41 $\pm$ 0.52	7.70 $\pm$ 3.11	3.98 $\pm$ 2.85
t 值		0.032	4.258	0.107	2.02	0.098	2.095
P 值		0.974	0.000	0.919	0.049	0.922	0.041

2.5 两组治疗前后实验室指标比较 治疗前, 两组、TNF- α 、ESR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后, 观察组上述指标均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

表5 幼年特发性关节炎患儿46例观察组和对照组
治疗前后实验室指标比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TNF- α /(pg/mL)		ESR/(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	276.52 $\pm$ 25.71	150.65 $\pm$ 19.76	48.01 $\pm$ 12.98	26.25 $\pm$ 7.04
观察组	23	270.23 $\pm$ 23.56	100.36 $\pm$ 20.52	47.63 $\pm$ 13.25	17.26 $\pm$ 5.79
t值		0.865	8.466	0.098	4.729
P值		0.391	0.000	0.922	0.000

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子, ESR 为红细胞沉降率

2.6 两组治疗安全性比较 两组患儿治疗期间均未发生严重全身不良反应。

3 讨论

JIA 是儿童常见风湿性疾病, 对其发病机制尚未完全明确, 早期多围绕遗传、感染等展开^[10], 近期有学者指出, 细胞免疫失衡在 JIA 发病中有重要作用^[11]。李彩凤^[12]表示, JIA 患儿存在明显 T 细胞亚群分化异常表现, 以 Th1/Th2 细胞失衡为特点, 表现为 Th1 细胞过度活化, 引起关节滑膜炎反应。李丹等^[13]进行临床试验发现, JIA 受累关节滑膜液 CD4⁺ T 细胞浸润程度高, 以 Th1 型细胞比例较高, 该观点认为 CD4⁺ T 细胞功能异常参与 JIA 发病过程, 且 JIA 免疫损伤主要由 Th1 细胞介导。本研究发现, JIA 患儿治疗前外周血 Th1 细胞比例较高, Th2 细胞减少, Th1/Th2 比值较高, 提示 JIA 伴明显 Th1、Th2 细胞因子分泌失衡, 其中 Th1 应答增强, 而 Th2 细胞亚群应答受到抑制, 与上述结论相近, JIA 患儿关节局部 T 细胞活化后可释放大趋化因子, 趋化 Th1 型细胞及单核细胞进入受累关节, 导致 Th1/Th2 平衡向 Th1 漂移。同时本研究还发现, JIA 患儿血清 CD4⁺、CD8⁺ 及两者比值均较低, 机体免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 均呈较高表达水平, 提示细胞免疫、体液免疫均参与 JIA 病程。因此必须重视 JIA 的抗免疫干预。

早期对 JIA 治疗多采用非甾体类抗炎药物、糖皮质激素等综合方案干预, 但副作用较多, 患儿耐受性低, 且远期疗效一般, 临床获益率低^[14]。而近年来生物制剂在 JIA 治疗中的作用逐渐得到临床研究者的认可。Guzman 等^[15]进行多中心研究证实, TNF 生物制剂可特异性拮抗 TNF- α 作用, 改善关节炎症。益赛普为临床常用 TNF- α 抑制剂, 属可溶性 TNF- α 受体融合蛋白, 可特异性与 TNF- α 结合, 阻断其与表面 TNF 受体结合, 抑制 TNF- α 所介导的异常

免疫反应及炎症反应, 其在类风湿关节炎中的疗效已得到证实^[16-17], 但在 JIA 中的价值尚少见报道。白芍总苷胶囊则为通过提取白芍药效成分单体而提炼的中成药制剂, 成分包括羟基芍药苷、芍药苷、苯甲酰芍药苷等, 祖国医学认为其具备通络、养血、益气之效, 现代药理研究发现, 白芍总苷有典型止痛、抗炎、护肝功效, 且可通过多途径抑制自身免疫反应^[18]。Pacharapakornpong 等^[19]进行动物试验发现, 腹腔注射白芍总苷药液可改善小鼠细胞免疫活化表现。也有学者发现, 白芍总苷可明显抑制淋巴细胞增殖^[20-21]。本研究中, 对照组单用益赛普治疗, 观察组加用白芍总苷胶囊, 结果发现, 观察组总疗效优于对照组, 同时患儿各临床症状改善幅度优于对照组, 外周血 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组, IgA、IgG、IgM 低于对照组, Th1 细胞比例明显降低, Th1/Th2 漂移改善, 细胞炎症因子 TNF- α 、ESR 均明显下调, 表明白芍总苷胶囊联合益赛普联合治疗效果明显优于单用益赛普治疗, 分析可能原因为: 两者联合治疗可发挥协同作用, 不仅存在明显抗 TNF- α 效应, 同时可较好地改善患儿机体免疫活化表现, 纠正 Th 细胞异常分化, 调节细胞及体液免疫, 维持 Th1/Th2 细胞平衡^[22]。此外, 进行安全性监测发现, 两组均未发生严重不良反应, 表明联合治疗有较高的安全性。

综上所述, 白芍总苷胶囊联合益赛普治疗 JIA 患儿疗效肯定, 且可改善患儿 T 淋巴细胞免疫, 下调 Th1 细胞比例, 维持 Th1/Th2 平衡, 降低血清 ESR、TNF- α 表达水平, 且安全性高。

参考文献

- [1] 姚文, 孙利, 刘海梅, 等. 托珠单抗治疗难治性全身型幼年特发性关节炎的中长期疗效[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(6): 454-457.
- [2] KLOTSCH J, NIEWERTH M, HAAS J P, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5): 855-861.
- [3] 张小妮, 孙青. 幼年特发性关节炎药物治疗研究进展[J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30(1): 125-132.
- [4] BRUNNER HI, TZARIBACHEV N, VEGA-CORNEJO G, et al. Subcutaneous abatacept in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(7): 1144-1154.
- [5] 王亚军, 万健. 幼年特发性关节炎生物制剂临床应用进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(9): 646-650.
- [6] GIANCANE G, ALONGI A, RAVELLI A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(5): 523-529.

- [7] 钱玉泉,贾园.2016年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会/儿童风湿病国际试验组织关于全身型幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的新分类标准[J].中华风湿病学杂志,2016,20(7):501-502.
- [8] 曹兰芳,屠志强.2013年美国风湿病学会关于幼年特发性关节炎治疗建议(2011年版)更新的解读[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(21):1678-1680.
- [9] BRUNNER H I, RUPERTO N, TZARIBACHEV N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(1):21-29.
- [10] 冯焯,张宇,周娟,等.血清淀粉样蛋白A水平在幼年特发性关节炎疾病活动度评估中的价值分析[J].第三军医大学学报, 2017, 39(19):1933-1938.
- [11] 孙利.糖皮质激素在幼年特发性关节炎中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(9):641-646.
- [12] 李彩凤.重视全身型幼年特发性关节炎的诊治[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(21):1604-1607.
- [13] 李丹,史艳平,耿玲玲,等.白芍总苷联合海桐皮熏蒸治疗幼年特发性关节炎疗效及炎症因子变化[J].陕西中医,2016,37(9):1192-1194.
- [14] 杜旭召,杨豪,邓素玲,等.白芍总苷对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(11):1375-1379.
- [15] GUZMAN J, HENREY A, LOUGHIN T, et al. Predicting which children with juvenile idiopathic arthritis will have a severe disease course: results from the reacch-out cohort[J]. J Rheumatol, 2017, 44(2):230-240.
- [16] 连广琬,赵明奇,陈翊,等.CD19+CD24hiCD38hi调节性B淋巴细胞在幼年特发性关节炎患儿发病中的作用[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(11):863-865.
- [17] RAVELLI A, CONSOLARO A, HORNEFF G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(6):819-828.
- [18] 吴小川,李灿琳.全身型幼年特发性关节炎发生机制及诊治策略[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(21):1607-1612.
- [19] PACHARAPAKORN PONG T, VALLIBHAKARA SA, LE-RKVALEEKUL B, et al. Comparisons of the outcomes between early and late tocilizumab treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(2):251-255.
- [20] 厉洪江,刘翠华,田明,等.白芍总苷胶囊联合依那西普治疗幼年特发性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(6):1043-1047.
- [21] ZHU L, JIANG K, WEBBER K, et al. Chromatin landscapes and genetic risk for juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):57.
- [22] TU ZQ, XUE HY, CHEN W, et al. Identification of potential peripheral blood diagnostic biomarkers for patients with juvenile idiopathic arthritis by bioinformatics analysis[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(3):423-434.

(收稿日期:2019-03-27,修回日期:2019-05-08)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.045

◇ 药物与临床 ◇

经皮冠状动脉介入术后病人 CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 PON1 基因多态性与氯吡格雷血药浓度及疗效的相关性分析

范洁,詹三华,袁孔现

作者单位:铜陵市人民医院药学部,安徽 铜陵 244000

通信作者:詹三华,男,主任药师,研究方向为临床药理学,E-mail:zhansanhua@126.com

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(1604f0804041)

摘要:目的 探讨经皮冠状动脉介入术(PCI)术后病人 CYP2C19*2、CYP2C19*3 及 PON1 基因多态性与氯吡格雷血药浓度及疗效的相关性。方法 采用定时定量焦磷酸测序技术检测 CYP2C19*2、CYP2C19*3 及 PON1 基因型。使用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)法,以艾司唑仑为内标,测定氯吡格雷、羧酸氯吡格雷(SR26334)血药浓度。结果 共纳入 51 例 PCI 术后病人,结果显示 CYP2C19 快代谢型血药浓度(1.09 ± 0.61) $\mu\text{g/mL}$ 与慢代谢型 SR26334 血药浓度(1.54 ± 0.48) $\mu\text{g/mL}$ 之间差异有统计学意义($P = 0.0389$),PON1(126C>G)野生型(CC型)病人 SR26334 血药浓度(1.45 ± 0.63) $\mu\text{g/mL}$ 与突变型(CG+GG型)病人 SR26334 血药浓度(1.09 ± 0.32) $\mu\text{g/mL}$ 差异有统计学意义($P = 0.0408$)。SR26334 峰浓度与终点事件相关性分析中可见,正常组病人血药浓度(1.51 ± 0.48) $\mu\text{g/mL}$ VS 心血管事件组病人血药浓度(1.06 ± 0.65) $\mu\text{g/mL}$ 差异有统计学意义($P = 0.0481$),CYP2C19 基因型与终点事件的发生无明显相关。结论 基因检测和血药浓度检测可为 ACS 病人 PCI 术后个体化抗血小板治疗方案的制订提供依据,可作为临床药师开展药学服务的切入点之一。

关键词:细胞色素 P450 酶系统; 对氧磷; 氯吡格雷; 血药浓度; 色谱法,反相; 发光测定法; 多态现象,遗传; 个体化医学