doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.027

塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床疗效及其对血清 CRP、RF 水平的影响 *

刘玲玲[1] 毛玉芳[1] 黄爱萍[1] 王平康[1] 冯 娟[2]

（1 四川省简阳市人民医院 药剂科 四川 简阳 641400；2 川北医学院附属医院 免疫科 四川 南充 637000）

摘要 目的：研究塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床评价及其对患者血清 C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平的影响。**方法：**选取 2014 年 9 月至 2015 年 8 月本院收治的 84 例类风湿关节炎患者，按照随机数字法分为观察组和对照组，每组 42 例。对照组采取常规方案进行治疗，观察组患者在对照组治疗基础上加以塞来昔布进行治疗。比较两组患者治疗前和治疗后 CRP、RF、白介素 -1(IL-1)、白介素 -6(IL-6)水平的变化、临床疗效和不良反应的发生情况。**结果：**治疗后，观察组患者的总有效率、患者的自评疗效总有效率均显著高于对照组(P<0.05)。治疗前，两组患者血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平比较差异无统计学意义(P>0.05)；治疗后，两组患者血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平均较治疗前显著降低(P<0.05)，且观察组的血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平显著低于对照组(P<0.05)。此外，观察组的不良反应率显著低于对照组(P<0.05)。**结论：**塞来昔布能显著提高类风湿性关节炎患者的临床疗效，且安全性较高，可能与其有效降低血清 CRP、RF 水平有关。

关键词：塞来昔布；类风湿性关节炎；C 反应蛋白；类风湿因子

中图分类号：R593.22 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)21-4122-04

Clinical Effect of Celecoxib on Rheumatoid Arthritis and Serum Levels of C-reactive Protein and Rheumatoid Factor*

LIU Ling-ling[1], MAO Yu-fang[1], HUANG Ai-ping[1], WANG Ping-kang[1], FENG Juan[2]

(1 Department of pharmacy Jianyang People's Hospital, Jianyang, Sichuan, 641400, China;

2 Department of immunology, Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical effect of celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis and its influence on the serum levels of C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF). **Methods:** 84 patients with rheumatoid arthritis who were treated in our hospital from September 2014 to August 2015 were selected and randomly divided into the observation group and the control group. The patients in the control group were treated with conventional regimen, while the patients in the observation group were treated with celecoxib on the basis of the control group. Then the serum levels of CRP, RF, IL-1 and IL-6, clinical efficacy and side effects were observed and compared between the two groups before and after the treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate in the observation group was significantly higher than that of the control group(P<0.05). After treatment, the self-evaluation of observation group was significantly higher than that of the control group (P <0.05). There was no significant difference in the serum levels of CRP, RF, IL-1 and IL-6 between the two groups before the treatment (P>0.05). After treatment, the serum levels of CRP, IL-1 and IL-6 in the observation group were significantly lower than those of the control group (P<0.05). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that of the control group (P<0.05). **Conclusion:** Celecoxib could effectively enhance the clinical effect and safety of patients with rheumatoid arthritis, which might be related to the reduction of the serum levels of CRP and RF.

Key words: Celecoxib; Rheumatoid arthritis; C-reactive protein; Rheumatoid factor

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4122-04

前言

类风湿性关节炎主要是由自身免疫异常所导致的骨状症关节炎，也属于自身免疫炎症疾病[1]。在发病早期，患者的临床表现主要为关节功能障碍、关节红肿热痛，在疾病晚期会伴有不同程度上的畸形和僵硬，致残率较高[2]。骨关节炎主要是一种慢性骨质逐渐受损所致的退行性疾病，病因较为复杂，也是导致老年患者致残的主要因素。非甾体抗炎药具有退热、镇痛、抗炎的功效，传统的非甾体抗炎药包括 COX-1、COX-2，其中 COX-1 由正常组织所需的前列腺素产生，COX-2 对炎症具有快速诱导的功效[3,4]。当 COX-1 受到抑制时，十二指肠黏膜、胃的防御功能会受到影响，发生胃肠道不良反应。在 COX-2 抑制

* 基金项目：四川省卫生厅科研基金项目(140817)

作者简介：刘玲玲(1969-)，女，本科，主管药师，主要从事药剂方面的临床研究，电话：15756284289

（收稿日期：2018-02-26 接受日期：2018-03-21）

剂中，具有高选择性、特异性之称的塞来昔布具有良好的抗炎、镇痛作用，与传统的非甾体类消炎药相比治疗类风湿关节炎、骨关节炎中的疗效较好，能有效降低胃肠道不良反应[5,6]。本研究就塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床疗效及其对 C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平的影响进行了探讨，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 9 月至 2015 年 8 月在我院进行治疗的类风湿关节炎患者共 84 例。纳入标准：① 临床诊断均和类风湿关节炎诊断标准相符[7]；② 均无精神疾病者；③ 意识清晰，可进行正常沟通与交流；④ 近 2 个月内未使用过抗风湿性关节炎药物。排除标准：① 患者处于哺乳期或妊娠期；② 长时间使用金制剂、环磷酰胺及糖皮质激素治疗者；③ 伴有造血系统、肾脏、肝脏、肺部、心血管等严重疾病者；④ 痛风性、银屑病、风湿性关节炎患者。整个研究已得到了患者和家属的同意，及取得了本院伦理委员会的批准。根据随机数字法将本次研究对象划分为观察组(42 例)和对照组(42 例)。其中，观察组中男性 28 例，女性 14 例；年龄为 36~78 岁，平均(52.12± 2.12)岁；病程 3~29 个月，平均(18.98± 2.01)个月。对照组中男性 25 例，女性 17 例；年龄为 37~79 岁，平均(52.08± 2.08)岁；病程 3~28 个月，平均(18.94± 2.04)个月。两组患者性别、年龄、病程一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)，具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组使用的治疗方式为常规治疗，当患者入院后进行休息、予以物理疗法、恢复期的关节功能锻炼以及急性期的关节制动等一般疗法，同时使用甲氨蝶呤片(生产厂家：上海信谊药厂有限公司，规格：2.5 mg，生产批号：20140211)进行治疗，20 mg/ 次，1 次 / 周；并服用硫酸羟氯喹片 (生产厂家：法国 Sanofi-Synthelabo Ltd.，规格：20 mg× 10 s，生产批号：20140102)，20 mg/ 次，1 次 / 天，同时给予相应的对症治疗。观察组患者在对照组治疗基础上加以塞来昔布(生产厂家：辉瑞制药有限公司，规格：20 mg，生产批号：20140114)进行治疗，20 mg/ 次，2 次 / 天。均以 6 个月为一个治疗周期。

1.3 观察指标

对两组患者在治疗前和治疗 6 个月后血清 CRP、RF、白介素 -1(IL-1)、白介素 -6(IL-6)水平变化进行比较。分别在治疗前和治疗后抽取两组患者 5 mL 的空腹静脉血，转速 3000 r/min，离心 15 min，分离血清，提取上清血液，放置在 -50℃低温箱中待测，使用酶联免疫法检测 CRP 水平，使用乳胶增强散射比浊法检测 RF。

评判两组患者临床疗效，按照 2010 年类风湿关节炎标准改良后的疗效[8]对患者临床疗效进行评价，和治疗前相比，患者临床症状、生化指标、体征好转≥ 70%则为显效；和治疗前相比，患者临床症状、生化指标、体征好转程度 <70%，≥ 50%则为有效；和治疗前相比，患者临床症状、生化指标、体征好转程度 <50%，≥ 30%则为改善；和治疗前相比，患者临床症状、生化指标、体征好转程度 <30%则为无效。总有效 = 显效 + 有效 + 改善。

根据改良版类风湿性关节炎患者的生存质量量表[9]，患者对疗效进行自我评价，其中治疗后和治疗前相比，患者握力、压痛、肿胀、关节僵硬改善程度≥ 70%则为优；和治疗前相比，治疗患者的握力、压痛、肿胀、关节僵硬改善程度 <70%，≥ 50%则为良；和治疗前相比，治疗后患者的握力、压痛、肿胀、关节僵硬改善程度 <50%，≥ 30%则为中；和治疗前相比，治疗后患者的握力、压痛、肿胀、关节僵硬改善程度 <30%则为差。总有效 = 优 + 良 + 中。分析两组患者不良反应情况，主要包括消化性溃疡、恶心呕吐、消化不良、腹泻、腹胀、腹痛。

1.4 统计学分析

本次实验数据处理选择 SPSS 11.5 软件包进行，计量资料用($\bar{x}$± s)来表示，采用 t 检验，计数资料用[n(%)]来表示，采取 x^2 检验，以 P<0.05 提示差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后，观察组患者总的有效率为 90.48%，显著高于对照组(64.26%，P<0.05)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups[n(%)]

Groups	Markedly	Effective	Improvement	Invalid	The total effective
Observation group(n=42)	21(50.00)	11(26.19)	6(14.29)	4(9.52)	38(90.48)*
Control group(n=42)	10(23.81)	3(7.14)	14(33.33)	15(35.71)	27(64.29)

Note: Compared with the control group, *P<0.05.

2.2 两组患者自评疗效的比较

治疗后，观察组的自评疗效总有效率为 85.71%，显著高于对照组(61.9%，P<0.05)，见表 2。

表 2 两组患者自评疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the self-evaluation effect between two groups[n(%)]

Groups	Excellent	Good	Medium	Poor	The total effective
Observation group(n=42)	18(42.86)	13(30.95)	5(11.90)	6(14.29)	36(85.71)*
Control group(n=42)	10(23.81)	4(9.52)	12(28.57)	16(38.10)	26(61.90)

Note: Compared with control group, *P<0.05.

2.3 两组患者治疗前后血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平的比较

治疗前，两组患者血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平比较

差异均无统计学意义 (P>0.05)；治疗后，两组患者血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平均较治疗前显著降低(P<0.05)，且观察组的血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平均显著低于对照组(P<0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 CRP、RF、IL-1、IL-1、IL-6 水平的比较($\bar{x}\pm$ s)

Table 3 Comparison of the serum CRP, RF, IL-1, IL-1 and IL-6 levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm$ s)

Items	Time	Observation group(n=42)	Control group(n=42)
CRP(mg/L)	Before treatment	80.32± 2.12	80.34± 2.15
	After treatment	46.98± 1.32*#	58.03± 1.76*
RF(IU/mL)	Before treatment	278.54± 23.54	278.56± 23.51
	After treatment	135.43± 11.09*#	203.45± 18.32*
IL-1(ng/mL)	Before treatment	0.21± 0.03	0.22± 0.04
	After treatment	0.11± 0.01*#	0.17± 0.02*
IL-6(pg/mL)	Before treatment	68.54± 3.43	68.51± 3.46
	After treatment	52.32± 2.12*#	60.34± 2.76*

Note: Compared with control group, *P<0.05; compared with control group after treatment, #P<0.05.

2.4 两组患者不良反应发生情况的比较

在治疗过程中以及治疗后，观察组中发生恶性呕吐、消化不良、腹泻、腹痛的患者分别有 1 例，对照组中有 2 例患者伴有恶心呕吐，3 例患者为消化性溃疡，3 例患者为腹泻，4 例患者为腹胀，5 例患者出现腹痛，观察组的不良反应率明显低于对照组[(4/42)比(17/42)](P<0.05)。

3 讨论

类风湿性关节炎是较为常见的一种自身免疫性疾病，常常会导致患者丧失劳动力[10]，但其具体的发病机制目前尚未完全阐明，大部分研究者认为类风湿关节炎和机体免疫紊乱存在着密切关联性[11]。MHC-II 型阳性和活化的 $CD4^+$T 细胞浸润至滑膜关节中，出现特异的免疫应答，发生相应的关节炎症。临床上治疗类风湿关节炎较为常见方式有药物和手术治疗，常见的药物有糖皮质激素、抗风湿药、非甾体抗炎药。非甾体抗炎药在治疗类风湿关节炎中属于较为重要的一种治疗药物，通过抑制环氧化酶 1、环氧化酶 2 及前列腺素合成进而发挥消炎、镇痛功效[12,13]。但非甾体抗炎药对胃黏膜具有刺激性作用，可导致胃溃疡、消化不良等胃肠道反应，甚至可能会引发皮疹、感染等不良反应，降低患者用药依从性[14]。

塞来昔布属于特异性环氧化酶抑制剂，其镇痛、消炎作用较好，并且不会发生胃肠道有关的不良反应，在治疗类风湿性关节炎中常被视为一线药物[15,16]。本研究结果显示塞昔布治疗的类风湿关节炎患者，发生恶性呕吐、消化不良、腹泻、腹痛不良反应的患者分别为 1 例，其总的不良反应率明显比常规治疗者低，且患者总的临床疗效较好，提示塞来昔布可改善类风湿关节炎患者临床疗效并提高其安全性。其原因可能是因为塞来昔布能有效阻碍环氧化酶活性，进而发挥镇痛消炎的作用，几乎不会对胃黏膜带来刺激性影响，进而降低了胃肠道不良反应发生率，增强了患者用药依从性，提高了治疗效果[17]。

CRP 是在肝脏合成何释放的糖蛋白，当组织受损、机体发生炎症反应时，可有效激活补体，还能促使细胞的吞噬。IL-1、IL-6 在类风湿性关节炎进展期对关节破坏发挥着极其重要的作用，能对多种细胞造成影响，进而产生不同功能。当 IL-1、IL-6 对内皮细胞发挥作用时，可有效激活黏附因子活性；当其对上皮细胞发挥作用时，会对血管翳的形成起着诱导性作用[18,19]；刺激 B 细胞产生类风湿因子，对破骨细胞的活化和分化起着刺激性作用，有利于骨质的破坏，使得类风湿性关节炎病情进一步加重[20]。本研究结果显示塞来昔布治疗的类风湿性关节炎患者血清 CRP、RF、IL-1、IL-6 水平显著降低，效果显著优于单纯常规治疗者，表明塞来昔布可有效降低类风湿性关节炎患者血清中因组织损伤、骨质破坏而出现的免疫紊乱生化指标，对患者临床症状发挥着明显改善性作用，进而增强临床疗效。

总之，塞来昔布能显著提高类风湿性关节炎患者的临床疗效，且安全性较高，可能与其有效降低血清 CRP、RF 水平有关。

参 考 文 献(References)

[1] Liu Wei, Sun Chun, Wu Yuan-hao, et al. Progress mechanism of flavonoids in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2014, 45(19): 2878-2882

[2] LI Yun-chun, Xu Rong, Fang Zhong-jun, et al. Rheated rheumatoid factor classification and anti-cyclic citrullinated peptide antibody detection and rheumatoid arthritis syndrome type correlation[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2013, 33 (12): 1608-1610

[3] Huang Chuan-bing, Liu Jian, Chen Xi, et al. Xinfeng capsule for the treatment of rheumatoid arthritis[J].Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2013, 33(12): 1599-1602

[4] Shafrin J, Ganguli A, Gonzalez YS, et al. Geographic Variation in the Quality and Cost of Care for Patients with Rheumatoid Arthritis [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2016, 22(12): 1472-1481

[5] Liu Hong, Luo Ling-guang, Qin Bao-yu, et al. Celecoxib to prevent zoledronic acid in the treatment of senile osteoporosis adverse effects [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22(1): 91-94

[6] Wang Wei-shan, Shi Chen-hui, Li Chang-jun, et al. Sodium hyaluronate and celecoxib in the treatment of knee osteoarthritis randomized controlled clinical study [J]. Journal of Practical Medicine, 2014, 14(4): 548-551

[7] Xiao Wei-guo. American Association of Rheumatoid arthritis in 2012 recommended treatment of rheumatoid arthritis interpretation[J]. Chi-

nese Journal of Practical Internal Medicine, 2013, 33(1): 38-41

[8] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism collaborative ini tiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581

[9] Li Man. Evaluation of quality of life in patients with rheuma toid arthritis criteria and methods [J]. Chinese Clinical Rehabilitation, 2002, 6(3): 316-317

[10] Zhou Ping, Chen Oona, Su Yong-mei, et al. Warming the cold Tongluo Decoction combined with acupuncture treatment of rheumatoid arthritis cold dampness clinical research [J]. World Science and Technology-Chinese Medicine Modernization, 2014, 14(4): 784-789

[11] Zhu Zhen, Zhang Shi-qin, Wang Yue, et al. Distribution of TCM Syndromes in Rheumatoid Arthritis [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 28(6): 531-534

[12] Wang Wen-jiao, Wang Liang, Ma Yuan-zheng, et al. Study on bone turnover biomarkers in elderly patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21 (12): 1441-1444

[13] Zhang Zhi-qiang, Huang Hui-ru, Liang Jian-qun, et al. Study the effect of IgM-RFI, IgA-RF and anti-CCP in the early diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(24): 3783-3785

[14] Wang MY, Wang XB, Sun XH, et al. Diagnostic value of high-frequency ultrasound and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 3035-3040

[15] Chen Shuang, Su Yi, Liu Yi, et al. Celecoxib combined with parecoxib sodium preemptive analgesic program for thoracic and lumbar posterior analgesia postoperative analgesia [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2013, 23(1): 37-41

[16] Ke Xue-ru, Lei Bo, Cao Xing-hua, et al. Clinical Study of Pregabalin, Celecoxib and Their Combination in Treatment of Fibromyalgia Syndrome[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2013, 19(4): 212-215

[17] Wang Hai-xing, Lin Zi-hong, Chen Gui-hao, et al. Study on the effect of celecoxib on the pain of patients undergoing total hip arthroplasty by randomized double-blind study [J]. Orthopedics, 2013, 4 (06): 1005-1008

[18] Han Run-xia, Yang Jing, Zhang Tian-sheng, et al. Effect of fire on serum interleukin-1 and tumor necrosis factor-α in rats with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2012, 37 (2): 114-118

[19] Li Xiao-fang, Hou Xiao-ping, Zhang Yong-liang, et al. Two rheumatoid arthritis diagnostic value of the application of evaluation [J]. Modern Preventive Medicine, 2013, 40(21): 4045-4047

[20] Xie Jian-juan, Li Jian, Li Le-feng, et al. Meta-analysis of anti-CCP and RF detection of rheumatoid arthritis in Chinese population [J]. Chines Journal of Osteoporosis, 2012, 18(1): 12-16

(上接第 4159 页)

[18] Yuan B, Wang Y, Gao J, et al. Lower pole approach in retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: a new approach for the management of renal vascular pedicle[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 31

[19] Bersang AB, Bube S, Fode M, et al. Hand-Assisted Laparoscopic Partial Nephrectomy for Large Renal Carcinoma with Succinate Dehydrogenase Deficiency[J]. J Endourol Case Rep, 2018, 4(1): 12-14

[20] Jain S, Jain SK, Kaza RCM, et al. This challenging procedure has successful outcomes: Laparoscopic nephrectomy in inflammatory renal diseases[J]. Urol Ann, 2018, 10(1): 35-40

[21] Wang X, Zhang X, Men T, et al. Kidneys With Small Renal Cell Carcinoma Used in Transplantation After Ex Vivo PartialNephrectomy [J]. Transplant Proc, 2018, 50(1): 48-52

[22] Olvera-Posada D, Lin S, Aboalsamh G, Haig A, et al. A novel approach to off-clamp partial nephrectomy demonstrates significant improvements in renal injury in an experimental porcine model [J]. Can Urol Assoc J, 2017, 11(10): E390-E395

[23] Chan E, Boyle SL, Campbell J, et al. Ipsilateral renal function preservation following minimally invasive partial nephrectomy: The effect of tumour characteristics and warm ischemic time[J]. Can Urol Assoc J, 2017, 11(10): 344-349

[24] Kim SH, Jeong KC, Joung JY, et al. Prognostic significance of nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with systemic cytokine or targeted therapy: A 16-year retrospective analysis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2974

[25] Nayan M, Juurlink DN, Austin PC, et al. Medication use and kidney cancer survival: A population-based study.Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network(CDSERN)[J]. Int J Cancer, 2018, 142 (9): 1776-1785

[26] Ravichandran K, Holditch S, Brown CN, et al. IL-33 deficiency slows cancer growth but does not protect against cisplatin-induced AKI in mice withcancer [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314 (3): F356-F366

[27] Cho W, Song JY, Oh SW, et al. Acute KidneyInjury [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(10): 1616-1625

[28] Périer A, Savey L, Marcelin AG, et al. De Novo Human Herpesvirus 8 Tumors Induced by Rituximab in Autoimmune or Inflammatory Systemic Diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(11): 2241-2246

[29] Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, Coelho FO, et al. Assessment of Kidney Function in Patients with Cancer [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(1): 49-56