

- effects of HMG - CoA reductase inhibitor therapy. J Cardivasc Pharmacol ,1998 ,31 :39 ~ 45
- [ 6 ] Shunji Hayashidani ,Hiroyuki Tsutsui ,Tetsuya Shiomi ,et al. Fluvastatin ,a 3 - Hydroxy - 3 - Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor ,Attenuates Left Ventricular Remodeling and Failure After Experimental Myocardial Infarction. Circulation , 2002 ,105 :868 ~ 873
- [ 7 ] Takemoto M ,Grimm M ,Takemoto Y ,et al. HMG - CoA reductase inhibitors attenuate angiotensin - II induced cardiac hypertrophy. Circulation ,2000 ,102( suppl. 2 ) :S133
- [ 8 ] Schwartz G G ,Olsson A G ,Ezekowitz M D ,et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemia events in acute coronary syndrome ,The MIRACL Study ,A randomized clinical trial. JAMA , 2001 ,285( 3 ) :1771 ~ 1778
- [ 9 ] 曾群英 ,高修仁 ,许庆 ,等. 急性冠状动脉综合征早期应用阿托伐他汀治疗的作用和安全性的临床研究. 中西医结合心脑血管病杂志 ,2004 ,2( 4 ) :234 ~ 237
- [ 10 ] 陈定 ,孔繁荣 ,赵坚 ,等. 辛伐他汀对老年冠心病患者 QT 离散度的影响. 实用老年医学 ,2000 ,14( 3 ) :163 ~ 165
- [ 11 ] Chen J ,Nagasawa ,Zhu BM ,et al. Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. Journal of pharmacological sciences ,2003 Sep ,93( 1 ) :87 ~ 94
- [ 12 ] 胡大一. 美国心脏病学院第 52 届科学年会热点荟萃. 中华心血管病杂志 ,2003 ,31( 9 ) :708 ~ 710
- [ 13 ] Siu CW ,Lau CP ,Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. American Journal of Cardiology , 2003 Dec ,92( 11 ) :1343 ~ 1345
- [ 14 ] Kayikcioglu M ,Can L ,Evrengul H ,et al. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology ,2003 Jul ,90( 1 ) :63 ~ 72

文章编号 :1672 - 3384( 2005 ) - 04 - 0031 - 06

## 己酮可可碱治疗炎性关节病的机制和前景展望

【作者】 张莉芸

解放军总医院 ( 北京 100853 )

【中图分类号】 R593 ;R96

【文献标识码】 B

炎性关节病是各种非化脓性炎症性关节炎的总称,常见的有类风湿关节炎 ( RA )、强直性脊柱炎 ( AS )、反应性关节炎、银屑病关节炎、炎性肠病性关节炎等,其中后几种疾病属于脊柱关节病 ( SpA ) 的范畴。炎性关节病患病率高,由于缺乏特异治疗,致畸致残率很高,严重影响了患者的生活质量,给社会和家庭带来了沉重的经济负担。近年来对炎性关节病的治疗研究已成为热点,其中靶向 TNF 的生物制剂可溶性肿瘤坏死因子 ( TNF ) 受体融合蛋白和抗 TNF 单克隆抗体在治疗 RA、克罗恩病 ( CD ) 以及包括 AS 在内的多种 SpA 取得了令人瞩目的疗效,但生物制剂价格昂贵,有一定副作用,

并非所有的炎性关节病患者都适用。己酮可可碱 ( pentoxifylline , PTX ) 是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,主要作用是改善外周血管疾病患者的组织供氧能力,近年研究发现该药物具有选择性抗炎和免疫调节作用,可抑制 TNF 的表达,被称作 TNF 抑制剂<sup>[1]</sup>。随着抗 TNF 生物制剂在多种炎性关节病的研究并显示戏剧性的疗效,PTX 作为具有独特免疫抑制作用的药物,理应备受关注。本文就 PTX 的抗炎免疫调节作用机制、在炎性关节病动物模型及临床应用中的研究进行综述。

### 1 PTX 概述

PTX, 即 1 - ( 5 - 氧己基 ) - 3 , 7 - 二甲基黄

嘌呤, 1-(5-氧己基)可可碱, 是一种甲基黄嘌呤衍生物, 具有类似可可碱、咖啡因和茶碱的特性, 是非选择性磷酸二酯酶抑制剂, 通过抑制磷酸二酯酶而增加细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的浓度。它最早被认识的作用机制是增加红细胞的可塑性, 通过抑制血小板与红细胞、白细胞的聚集而降低血液的黏稠度, 临床上主要用于改善外周血管疾病患者的组织供氧能力。1985 年在美国上市, 美国 FDA 批准主要用于外周循环障碍如间歇性跛行、局部缺血性腿部溃疡等疾病的治疗。但其临床应用范围很广, 包括脑血管疾病、缺血性心脏病、糖尿病、眼部循环不良、性功能障碍、感染及器官移植排斥反应等。由于疗效好、副作用小、临床用药安全, 该药物在国外备受青睐, 其产品销售额连续多年在世界药品销售排行榜名列前茅。近年来发现 PTX 对细胞介导的炎症和组织损伤作用显著<sup>[2]</sup>, 具有选择性抗炎和免疫调节作用, 该药在炎症免疫相关性疾病如脓毒血症、休克、扩张型心肌病引起的心力衰竭、各种肾脏疾病、脑型疟疾、多发性硬化等的动物实验和临床应用研究中取得了较好的疗效。另外该药物在硬皮病、肝硬化、肾间质性病变、肺间质纤维化和动脉粥样硬化等引起纤维化的疾病的动物实验和临床应用研究中显示具有抗增殖和抗纤维化作用。

## 2 抗炎免疫作用机制

TNF 是一种促炎症细胞因子, 主要由单核细胞产生。1988 年 Strieter 最早注意到 PTX 可减少 TNF mRNA 的转录和蛋白的表达<sup>[3]</sup>, 以后研究发现 PTX 通过抑制 TNF 直接或间接影响细胞因子和趋化因子炎症通路的多个环节, PTX 可抑制细胞因子和趋化因子的合成 [如单核细胞化学诱导蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1 MCP-1)、IL-8、巨噬细胞炎症蛋白 (MIP) 1 $\alpha$ 、MIP1 $\beta$ 、IL-6], IL-6 减少上皮细胞黏附分子的表达, 降低中性粒细胞的活性, 减少淋巴细胞和中性粒细胞的增殖, 减少白细胞的黏附和迁移<sup>[4]</sup>。

T 辅助细胞 (Th) 根据分泌细胞因子的不同分

为 Th1 Th2 两种亚型, 即 Th1 和 Th2 细胞, 其中 Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN $\gamma$  和 TNF $\alpha$ , 介导细胞免疫; 而 Th2 细胞则分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10, 介导体液免疫。PTX 对 Th 细胞分泌的细胞因子具有调节作用, 低浓度的 PTX 抑制 IL-2、IFN 蛋白和基因的表达, 而对 IL-4、IL-10 mRNA 的表达无明显影响, 高浓度时对 Th1 型和 Th2 型细胞因子均有抑制<sup>[5]</sup>。由单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞分泌的 IL-12 可上调 Th1 型、下调 Th2 型免疫反应, Moller 证实 PTX 可抑制人单核细胞 IL-12、IL-12 p40 和 p35 mRNA 的表达, 而 IL-10 和 PGE2 水平升高<sup>[6]</sup>。在多发性硬化的临床研究中也证实 PTX 下调驱动 Th1 反应的 TNF 和 IL-12 的表达, 但 IL-4、IL-10 的产生增加<sup>[7]</sup>。所以, PTX 具有调节 Th1、Th2 细胞平衡, 诱导 Th1 型细胞向 Th2 型转化的作用。

在正常和病理状态下, PTX 可抑制人纤维母细胞的增生和胶原形成, 抑制纤维连接蛋白、葡聚糖和 TNF $\alpha$  的产生<sup>[2]</sup>, PTX 对 IL-1 和血小板衍生生长因子驱动的人纤维母细胞的纤维增生也有抑制作用, 大剂量 PTX 可显著减轻日本血吸虫病小鼠肝纤维化, 减少肝 TGF $\beta$ 1、I 和 III 型胶原的合成, PTX 可抑制 PDGF 诱导的血管平滑肌细胞的增生和 TGF $\beta$  刺激的胶原的合成, 炎症过程中炎症细胞释放出的氧自由基可激发胶原的形成, PTX 能捕捉自由基。总之, 体内体外实验均显示 PTX 具有显著的抗增生和抗纤维化作用。

## 3 PTX 抗炎免疫调节的实验室研究

### 3.1 PTX 在炎性关节炎动物模型中的研究

研究显示 PTX 对多种关节炎动物模型有保护作用。鼠佐剂关节炎是人 RA 的动物模型, 其关节部位和血清中的 TNF 均明显升高。用重组可溶性 TNF 受体治疗鼠佐剂关节炎, 可显著抑制关节破坏并减轻该病的系统表现, 而用 IL-1 受体拮抗剂治疗时, 关节炎只有轻度抑制, 提示 TNF 可能是参与鼠 RA 发病的主要的细胞因子。PTX 可以减轻弗氏完全佐剂诱导的 Wistar 大鼠关节炎, 降低血清

TNF ( $P < 0.001$ ), 而 IL-1 $\beta$  无明显改变<sup>[8]</sup>, 提示 PTX 对鼠佐剂关节炎的抗炎作用与降低 TNF $\alpha$  的表达有关。氯化汞诱导 Brown Norway 鼠产生的关节炎与其他关节炎动物模型不同, 它是 Th2 型细胞反应的 T 细胞依赖性炎性关节炎, 其引起的组织损伤与 Th2 型细胞反应和 TNF 的产生有关。PTX 对该动物模型的关节炎也具有保护作用<sup>[9]</sup>, 关节炎的平均发生率从 100% 降至 30%, 平均峰值积分从 7.2 降至 2.59, 其疗效与可溶性 TNF 受体 IgG1 融合蛋白对该动物模型的相似。PTX 抑制该动物模型脾脏和踝关节的 TNF $\alpha$  mRNA 的表达, 诱导 Th1/Th2 细胞向 Th2 转化, 但这种转化并没有使关节炎加重, 所以提示 TNF $\alpha$  是该动物模型关节炎发病机制中关键的细胞因子, 而 PTX 抑制 TNF mRNA 的表达是其产生治疗作用的最重要的作用机制。

### 3.2 PTX 在急性炎症性动物模型中的研究

PTX 可以改善急性炎症动物模型的炎症状态。角叉菜胶诱导的鼠爪水肿是广泛使用的急性非免疫性炎症反应动物模型, Chen<sup>[10]</sup>报道, 在鼠足底注射角叉菜胶前使用 PTX, 可使爪水肿明显减轻, 角叉菜胶诱导的水肿是依赖 TNF 的, PTX 的抗炎作用与对 TNF 的抑制相关。最近 Abdel-Salam<sup>[11]</sup>也证实了该观点, 在对 Sprague-Dawley 鼠后爪注射角叉菜胶前用 PTX 进行预处理, 能显著减轻角叉菜胶诱导的爪水肿; 在诱发炎症后使用 PTX 也能有效减轻鼠爪水肿。令人感兴趣的是, 该研究还发现注射 PTX 可减轻局部的炎症, 该结果为将来 PTX 作为局部制剂用于临床提供了依据。

艰难梭菌(一种引起腹泻的常见厌氧菌)的两种外毒素——毒素 A 和毒素 B 可分别诱导 Wistar 大鼠后爪出现水肿并呈剂量依赖性, PTX 对这两种毒素引起的水肿有明显抑制作用, 而另外一种选择性 TNF 抑制剂沙立度胺(thalidomide, 反应停)则无治疗作用。其原因可能是 TNF 参与了该炎症反应的发病机制, 但在激发炎症级联反应的过程中没有起主导作用, PTX 在该动物模型中的抗炎作用可能与下调其他参与水肿发病机制的细胞因子如 IL-

1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 有关<sup>[12]</sup>。

### 3.3 与其他药物的相互作用

糖皮质激素(简称激素)和非甾体类抗炎药物(NSAIDs)是治疗炎症性和风湿性疾病的两种主要药物。PTX 可增强激素和 NSAIDs 的抗炎作用<sup>[8,10]</sup>, 在角叉菜胶诱发的鼠后爪急性炎症, PTX 增加塞来西布(选择性 COX2 抑制剂)和地塞米松的抗水肿作用。PTX 和蔡丁美酮联合治疗鼠佐剂关节炎时, 对鼠爪体积的改善与单独使用一种药物没有明显差异, 但其关节炎的组织病理学特征明显改善<sup>[8]</sup>。PTX 的抗炎作用与抑制 TNF 的合成, 减轻 TNF 增强的中性粒细胞(PMN)的黏附、吞噬和氧化活性, 以及诱导抗炎细胞因子 IL-10 的合成有关。NSAIDs 没有抑制 TNF 的作用, 其抗炎作用与 PTX 不同。地塞米松抑制 TNF 和 IL-6 的释放<sup>[11]</sup>, 与 PTX 作用机制相似。联合使用两种药物时抗炎作用增强, 机制可能与对 TNF 抑制的增加有关。

激素和 NSAIDs 在抗炎过程中可破坏胃黏膜的屏障引起胃肠出血, PTX 可减轻吲哚美辛、乙酸诱导的鼠胃黏膜的损害, 加速溃疡愈合, 其机制可能是减少中性粒细胞的浸润和抑制 TNF $\alpha$  的产生<sup>[13,14]</sup>。

## 4 PTX 在 RA 中的临床研究

RA 以慢性炎症为特征, 它的发生和发展依赖于被抗原提呈细胞提呈的未知抗原的 T 细胞反应。T 细胞和抗原提呈细胞相互作用, 释放 TNF、IL-1、IL-6、IL-8 以及其他炎症介质。TNF 作为 T 细胞生长因子是 RA 炎症级联反应中起关键调节作用的细胞因子, 它诱导内皮细胞表达黏附分子, 从而吸引炎性细胞到达炎症部位; 刺激内皮细胞和滑膜细胞产生 IL-1、IL-8、PGE2 和胶原酶。在 RA 滑液中发现 TNF 升高<sup>[15]</sup>, 在血管翳与软骨连接的部位也发现有 TNF<sup>[16]</sup>, TNF 与 RA 出现骨侵蚀破坏有关。RA 的软骨细胞表达 TNF 的受体, 所以血管翳释放的 TNF 可直接引起软骨的破坏<sup>[17]</sup>。携带人 TNF 基因的转基因鼠也出现了类似人 RA 的炎性侵蚀性关节炎<sup>[18]</sup>。所以 TNF 阻滞剂用于治疗 RA 有

良好的理论基础。而抗 TNF 生物制剂治疗 RA 已取得了良好的疗效,美国 FDA 已批准可溶性 TNF 受体融合蛋白和抗 TNF 单克隆抗体用于 RA 治疗。

鉴于 PTX 的抗 TNF 特性及其他抗炎和免疫调节作用机制,有人开始用 PTX 治疗 RA,到目前为止只有数篇个案报道和开放性研究报告,没有双盲、安慰剂对照研究报告。最早的研究报道见于 1995 年<sup>[19]</sup>,一项为期 3 个月的前瞻开放性研究显示 PTX 治疗难治性 RA 疗效明显,PTX 用量为 1 200~1 600mg/d,纳入研究的 19 例患者 14 例完成该项研究,1 个月即出现临床疗效,3 个月 7 例患者达到  $\geq$ ACR20 (根据修订的 Paulus 标准,美国风湿病学会评分中心 20% 改善),2 例患者在入选时服用小剂量的激素,使用 PTX 治疗后停用了激素。另外一项研究中对 12 例活动性 RA 患者用 PTX 联合沙立度胺进行了为期 12 周的开放性研究<sup>[20]</sup>,PTX 剂量为 1 200mg/d,沙立度胺 100mg/d,9 例患者完成试验,其中 5 例达到 ACR20 的反应标准,治疗结束时血清 TNF 下降一半。Ishii<sup>[21]</sup>报道 1 例 PTX 治疗老年男性血清阴性 RA 成功病例。总之,多数研究显示 PTX 治疗 RA 有效。也有学者认为 PTX 治疗 RA 疗效有限,在一项前瞻性开放研究中<sup>[22]</sup>,用 PTX 1 200mg/d 治疗 21 例活动性 RA 患者至少 1 个月(其中 5 例患者在试验前静脉点滴 PTX 7d),1 个月后疼痛严重性积分明显下降,但其他的临床和实验室参数均未见改变,4 例患者治疗反应有限,TNF 的水平治疗前后没有变化。

PTX 在治疗 RA 时药物耐受性较差<sup>[20]</sup>,主要表现为胃肠道反应,而该药物应用于其他疾病时显示副作用小,安全性好,原因可能与 RA 严重的系统损害导致对药物的总体耐受性减低有关<sup>[23]</sup>,Kiely 用 PTX 1 200mg/d 治疗 20 例早期轻度的 RA 病例 12 周,9 例出现副作用,多为频繁的颈、枕部疼痛,继续用药可以缓解,因副作用(主要是胃肠道反应)撤药的 5 例患者均为老年人。

## 5 PTX 在 AS 中可能的研究及展望

SpA 是一组与遗传免疫学密切相关的疾病。AS

是这些疾病的原型,它以骶髂关节炎、肌腱端炎和脊柱炎为特点,病变晚期出现骶髂关节破坏和脊柱的纤维性和骨性强直,部分病例可致残。可供选择的治疗 AS 的二线药物甚少,到目前为止,只有柳氮磺胺吡啶被证实有效,该药主要对外周关节炎有效,尤其对早期病例有效,而对脊柱和肌腱端病无效或效果不佳<sup>[24]</sup>。小样本的甲氨蝶呤的开放性研究报告对 AS 有潜在的疗效,迄今为止尚无安慰剂对照研究报告<sup>[25]</sup>。而硫唑嘌呤、环孢素及来氟米特治疗 AS 只有个别报道。所以传统的二线药物不能满足对 AS 治疗的需要。

目前有关 AS 的免疫发病机制研究很多,但其确切机制仍不清楚。动物模型和人组织样本的研究发现,TNF 在 AS 的发病机制中发挥重要作用,过度表达 TNF $\alpha$  转基因鼠可发生类似人类 AS 的中轴病变与肌腱端病变<sup>[26]</sup>,AS 患者血清中的炎症标记物 TNF $\alpha$  和 IL-6 水平明显高于其他非炎性腰背痛患者及健康对照者<sup>[27]</sup>,骶髂关节炎症部位存在大量能表达 TNF $\alpha$  的 T 细胞和巨噬细胞<sup>[28]</sup>,而骶髂关节活检组织也发现有大量 TNF $\alpha$  mRNA 和蛋白的表达<sup>[29]</sup>。

实验室和临床研究提示 TNF 是介导炎症的关键的细胞因子,特异性阻断该细胞因子能影响 AS 的炎症反应。美国 FDA 已批准可溶性 TNF 受体融合蛋白和抗 TNF 单克隆抗体用于治疗 RA 和 CD。鉴于抗 TNF 生物制剂在炎性疾病中取得的令人瞩目的疗效,有学者开始研究这些生物制剂对 AS 的治疗效果,从 2000 年最早发表《柏林研究》开始,3 年间共有十余篇文章发表,这些药物对包括 AS 在内的所有 SpA 均有较好的疗效<sup>[30]</sup>。沙立度胺是一种通过促进 TNF mRNA 降解,降低 TNF 表达的药物,在一项为期 1 年的开放性研究中对 AS 在减轻症状和改善炎症指标方面有较好的疗效<sup>[31]</sup>。然而生物制剂价格昂贵,而且潜在的副作用限制了它们在临床大规模地使用<sup>[32]</sup>。沙立度胺对有高度致残风险的患者,尤其是受经济条件限制的患者具有潜在的治疗价值,但本药有致畸作用,禁用于妊娠



和可能怀孕的妇女,也不建议用于尚未生育的男性患者<sup>[32]</sup>。

总之,当今 AS 的治疗尚缺乏有效的药物。PTX 具有良好的抗炎和免疫调节作用,尤其是它可以抑制 TNF 基因和蛋白的表达;PTX 具有抗纤维化作用;PTX 与激素或 NSAIDs 联合使用时,不仅可以增加抗炎作用,而且能减少这两种药物的胃肠道副作用;PTX 副作用轻微且少见;PTX 在 RA 的治疗中已经初见成效。PTX 的这些特点给人们用其治疗 AS 带来了新的希望。如能进一步研究其在 AS 中的抗炎免疫调节机制以及抗纤维化作用,并在此基础上进行临床研究,PTX 将可能成为改善 AS 临床症状和病情,甚至是可以治疗其纤维性强直的药物。

#### 【参考文献】

- [1] Moller DR. Treatment of sarcoidosis — from a basic science point of view. *J Intern Med* 2003 253 :31 ~ 40
- [2] Anaya JM ,Espinoza LR. Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline :an antiinflammatory/immunomodulatory drug potentially useful in some rheumatic diseases. *J Rheumatol* ,1995 22 :595 ~ 599
- [3] Strieter RM ,Remick DG ,Ward PA ,et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor – alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* ,1988 ,155 :1230 ~ 1236
- [4] Morgan TR ,McClain CJ. Pentoxifylline and alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2000 119 :1787 ~ 1791
- [5] Benbernou N ,Esnault S ,Potron G ,et al. Regulatory effects of pentoxifylline on T – helper cell – derived cytokine production in human blood cells. *J Cardiovasc Pharmacol* ,1995 25( suppl. 2 ) S75 ~ S79
- [6] Moller DR ,Wysocka M ,Greenlee BM ,et al. Inhibition of human interleukin – 12 production by pentoxifylline. *Immunology* ,1997 91 :197 ~ 203
- [7] Rieckmann P ,Weber F ,Gunther A ,et al. Pentoxifylline ,a phosphodiesterase inhibitor ,induces immune deviation in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* ,1996 64 :193 ~ 200
- [8] Silva JC ,Rocha MF ,Lima AA ,et al. Effects of pentoxifylline and nabumetone on the serum levels of IL – 1beta and TNFalpha in rats with adjuvant arthritis. *Inflamm Res* 2000 49 :14 ~ 19
- [9] Kiely PD ,Gillespie KM ,Oliveira DB. Oxpentifylline inhibits tumor necrosis factor – alpha mRNA transcription and protects against arthritis in mercuric chloride – treated brown Norway rats. *Eur J Immunol* ,1995 25 :2899 ~ 2906
- [10] Chen YL ,Le – Vraux V ,Giroud JP ,et al. Anti – tumor necrosis factor properties of non – peptide drugs in acute – phase responses. *Eur J Pharmacol* ,1994 271 :319 ~ 327
- [11] Abdel – Salam OM ,Baiuomy AR ,El – Shenawy SM ,et al. The anti – inflammatory effects of the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in the rat. *Pharmacol Res* 2003 47 :331 ~ 340
- [12] Carneiro – Filho BA ,Souza ML ,Lima AA ,et al. The effect of tumour necrosis factor( TNF )inhibitors in Clostridium difficile toxin – induced paw oedema and neutrophil migration. *Pharmacol Toxicol* 2001 88 :313 ~ 318
- [13] Santucci L ,Fiorucci S ,Giansanti M ,et al. Pentoxifylline prevents indomethacin induced acute gastric mucosal damage in rats :role of tumour necrosis factor alpha. *Gut* ,1994 35 :909 ~ 915
- [14] Shimizu N ,Watanabe T ,Arakawa T ,et al. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats :roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digestion* 2000 61 :157 ~ 164
- [15] Dayer JM ,Fenner H. The role of cytokines and their inhibitors in arthritis. *Balliere 's Clin Rheumatol* ,1992 6 :485 ~ 516
- [16] Chu CQ ,Field M ,Feldman M ,et al. Localization of tumor necrosis factor – alpha in synovial tissues and at the cartilage – pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheuma* ,1991 34 :1125 ~ 1132
- [17] Deleuran BW ,Chu CQ ,Field M ,et al. Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage – pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. Implications for local actions of tumor necrosis factor – alpha. *Arthritis Rheum* ,1992 35 :1170 ~ 1178
- [18] Keffer J ,Probert L ,Cazlaris H ,et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor :a predictive genetic model of arthritis. *EMBOJ* ,1991 10 :4025 ~ 4031
- [19] Maksymowych WP ,Avina – Zubieta A ,Luong MH ,et al. An open study of pentoxifylline in the treatment of severe refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* ,1995 22 :625 ~ 629
- [20] Huizinga TW ,Dijkmans BA ,van der Velde EA ,et al. An open study of pentoxifylline and thalidomide as adjuvant therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* ,1996 ,

- 55 833 ~ 836
- [ 21 ] Ishii O , Yamada H , Ohya S , et al. Remission induction after pentoxifylline treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* ,1997 ,37 :810 ~ 815
- [ 22 ] Dubost JJ , Soubrier M , Ristori JM , et al. An open study of the anti - TNF alpha agent pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* ,1997 ,64 :789 ~ 793
- [ 23 ] Kiely PD , Johnson D , Bourke BE. An open study of oxpentifylline in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* ,1998 ,37 :1033 ~ 1035
- [ 24 ] Leirisalo - Repo M. Prognosis , course of disease and treatment of the spondyloar - thropathies. *Rheum Dis Clin North Am* , 1998 ,24 :737 ~ 751
- [ 25 ] Sieper J , Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis : a role for anti - TNF -  $\alpha$  therapy. *Ann Rheum Dis* 2001 , 60 :iii58 ~ iii61
- [ 26 ] Crew MD , Effros RB , Walford RL , et al. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF -  $\alpha$  gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res* ,1998 ,18 :219 ~ 225
- [ 27 ] Gratacos J , Collado A , Filella X , et al. Serum cytokine ( IL - 6 , TNF -  $\alpha$  , IL - 1  $\beta$  and INF -  $\gamma$  ) in ankylosing spondylitis : a close correlation between serum IL - 6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* ,1994 ,33 :927 ~ 931
- [ 28 ] Bollow M , Fischer T , Reisschauer H , et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies : T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis - cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000 ,59 :135 ~ 140
- [ 29 ] Braun J , Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* ,1996 ,8 :275 ~ 297
- [ 30 ] Braun J , Brandt J , Listing J , et al. Biologic therapies in the spondyloarthritis : new opportunities , new challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ,15 :394 ~ 407
- [ 31 ] Huang F , Gu J , Zhao W , et al. One - year open - label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum ( Arthritis Care Res )* , 2002 ,47 :249 ~ 254
- [ 32 ] 黄烽. 强直性脊柱炎治疗新探索. *中华风湿病学杂志* , 2003 ,7 :385 ~ 387

文章编号 :1672 - 3384( 2005 ) - 04 - 0036 - 06

## 溃疡性结肠炎的临床维持缓解治疗

【作 者】 韩英

北京军区总医院 ( 北京 100700 )

【中图分类号】 R574.62 ;R453.9

【文献标识码】 B

### 1 维持缓解：临床问题

溃疡性结肠炎 ( UC ) 人群分布普查的资料证实该病有反复发作的特点。最近 Norwegian 等的一项研究证实, 尽管大多数 UC 患者接受过柳氮磺吡啶 ( SASP ) 或美沙拉嗪 ( mesalazine , 5 - ASA ) 的维持缓解治疗, 但其 1 年内复发率仍高达 50%<sup>[1]</sup>。该研究追踪观察了 1 161 例丹麦患者 2 ~ 25 年, 其中只有一半患者始终没有复发<sup>[2]</sup>。通过对该研究结果的分析, 明确了一些能够预示复发频率增加的危险因素。其中包括诊断当年和出现症状后的头 3 年

内复发的次数。以人群分布为基础的研究中发现, 高龄患者更易复发。经糖皮质激素治疗后进入缓解期的患者也是复发高危人群<sup>[3]</sup>。已有研究显示, 吸烟与 UC 的发生及发展呈负相关<sup>[4]</sup>, 而且尚未见到有关停止吸烟能够降低复发危险性的有效证据。因而, 这方面的研究结果引发了人们探讨将尼古丁用于 UC 治疗。

临床研究资料还证明, 未经治疗的 UC 患者近期预后差。在评估 5 - ASA 试验中, 分在安慰剂组的 UC 患者 1 年期的复发率为 50% ~ 70%<sup>[5]</sup>。该研