

· 临床论著 ·

蝮蛇抗栓酶辅助治疗类风湿性关节炎临床疗效观察

蔡 青 孟济明 韩星海 刘 彧 施治青 戴生明

内容提要 目的 探讨蝮蛇抗栓酶治疗类风湿性关节炎的疗效及可能的作用机理。方法 患者在常规予以非甾体抗炎药和改善病情药物外,辅以蝮蛇抗栓酶静脉滴注治疗,并与同期对蝮蛇抗栓酶皮试过敏者,以丹参注射液替代蝮蛇抗栓酶作为对照组,观察两组治疗前后相关临床及实验室指标变化。结果 经 3 周治疗两组患者关节肿胀指数、关节压痛指数、晨僵时间、患者疼痛评估(VAS)、日常生活能力健康状况评估(HAQ)和血沉较治疗前均有明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);总有效率治疗组高于对照组($P < 0.05$);VAS、HAQ 和纤维蛋白原治疗前后差值治疗组高于对照组,差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:蝮蛇抗栓酶对缓解类风湿性关节炎临床症状有良好效果,而且毒副反应轻微,是值得推荐的辅助用药。

关键词 类风湿性关节炎 蝮蛇抗栓酶 临床疗效

Clinical Study on Effect of Agkistrodon Antithrombogenase in Auxiliary Treatment of Rheumatoid Arthritis
CAI Qing, MENG Ji-ming, HAN Xing-hai, et al *Department of Rheumato-Immunology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai (200433)*

Objective: To explore the clinical effect of Agkistrodon antithrombogenase (AAT) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and its possible mechanism. **Methods:** Besides the conventional non-steroid anti-inflammatory agents and disease-modifying anti-rheumatic drug, patients were treated supplementally with intravenous injection of AAT. The intracutaneous test showed allergic to AAT patients were treated with Salvia injection and taken as control group. Changes of related clinical indexes in the two groups were observed. **Results:** After 3 weeks treatment, condition of patients in both groups were improved clinically in joint swollen index, joint tenderness index, morning stiffness time, pain assessment (VAS) and health assessment questionnaire (HAQ) on daily life activity as well as ESR level ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), with the VAS, HAQ and fibrinogen levels more significantly improved than those of control ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the total effective rate higher in the AAT treated group than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** AAT has good effect on easing clinical symptoms of RA possibly through anti-inflammation and improving the microcirculation with less toxic and adverse reaction, so is worthy of recommendation.

Key words rheumatoid arthritis, Agkistrodon antithrombogenase, clinical effect

我们经反复临床实践,发现应用蝮蛇抗栓酶对改善类风湿性关节炎患者关节肿痛及晨僵有一定效果。在应用相同的非甾体抗炎药和改善病情药物情况下,应用蝮蛇抗栓酶治疗者较丹参对照组患者症状改善更快、更显著。为此,我们对 1991 年 5 月~2000 年 4 月应用蝮蛇抗栓酶辅助治疗类风湿性关节炎的疗效进行回顾性总结,并对其可能的作用机理进行讨论。

的类风湿性关节炎分类标准⁽¹⁾,其中治疗组 350 例,男 57 例,女 293 例;年龄为(44.82 ± 8.96)岁,病程为(59.05 ± 56.39)个月。同期 15 例对蝮蛇抗栓酶皮试阳性者(皮试时红晕超过 0.5cm)作为对照组,男 3 例,女 12 例,年龄(45.42 ± 9.76)岁,病程(52.25 ± 53.66)个月。除例数相差悬殊外,各项临床及实验室有关指标均具有可比性。

临床资料

方 法

365 例患者均符合美国风湿病学院 1987 年修订

1 治疗方法 所有患者均常规给予非甾体抗炎药和改善病情药物口服。治疗组辅以蝮蛇抗栓酶(含

精氨酸酯酶活力 85%~115% ,中外合资沈阳飞龙股份有限公司生产) 0.5u ,加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注 ,每天 1 次 ,21 天为 1 个疗程。对照组以丹参注射液(上海第一生化药业公司上海第一制药厂生产) 16ml(丹参生药含量 1g/ml)加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注 ,每天 1 次 ,21 天为 1 个疗程。

2 观察指标 (1) 临床观察指标 :记录两组患者治疗前及治疗 1 个疗程后晨僵时间(min)、关节肿胀指数(肿胀关节数×肿胀程度)、关节压痛指数(疼痛关节数×疼痛程度)、患者对疼痛的评估(VAS ,以 10cm 视力目测尺得到)、患者日常生活能力健康状况评估(HAQ)记分⁽²⁾ ,并询问有无不适反应。(2) 实验室检查 :常规方法检测治疗前后血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、血小板(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT-R)及三大常规、肝肾功能。按式计算治疗前后晨僵时间、关节肿胀指数、关节压痛指数、VAS、HAQ、ESR、CRP 及 RF 改善值的百分率。

改善百分率(%)=(治疗前值 - 治疗后值)/治疗前值×100%。

3 统计学方法 应用 SASS 软件行统计学处理。等级资料采用 Ridit 分析 ,其他计量数据采用配对 t 检验。

结 果

1 临床疗效判断标准 参照文献⁽³⁾。上述各项指标的改善百分率相加求均值得总改善百分率 ,据此对疗效进行综合评价。明显进步 :临床症状、体征及实验室指标改善≥75% ;进步 :临床症状、体征及实验室指标改善≥50%~74% ;改善 :临床症状、体征及实验室指标改善≥30%~49% ;无效 :临床症状、体征及实验室指标改善<30% ;总有效率=(明显进步 + 进步 + 改善)病例数/总病例数×100%。

2 临床疗效 治疗组明显进步 20 例(5.7%) ,进步 118 例(33.7%) ,改善 131 例(37.4%) ,无效 81 例(23.1%) ,总有效率为 76.9%。对照组分别为 1 例(6.7%) ,3 例(20.0%) ,5 例(33.3%) ,6 例(40.0%) ,

总有效率为 60.0%。总有效率治疗组与对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后临床观察指标测定结果见表 1。关节肿胀指数、关节压痛指数、晨僵时间、VAS 和 HAQ 两组治疗后较治疗前均有明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,说明常规非甾体抗炎药和改善病情药物口服非常重要 ,并且行之有效。治疗组与对照组 VAS、HAQ 和关节压痛指数治疗前后差值比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。说明蝮蛇抗栓酶较丹参的辅助治疗更加有效。

4 两组患者治疗前后实验室测定指标结果 见表 2。ESR 两组治疗后与治疗前相比均有明显下降($P<0.05$ 和 $P<0.01$) ,Fib 治疗组治疗后较治疗前有明显下降($P<0.01$) ,其差值优于对照组($P<0.05$)。PLT 两组治疗前后比较差异无显著性 ,但其差值两组比较差异有显著性($P<0.05$)。CRP、RF、PT-R 两组治疗前后比较差异无显著性。

5 副作用 治疗中同时观察两组的不良反应及血、尿、粪常规 ,肝、肾功能等。蝮蛇抗栓酶治疗者 ,除使女性月经期出血增加 ,经期延长外 ,未发现其他不良反应。

讨 论

本文回顾性总结了我科近 10 年应用蝮蛇抗栓酶辅助治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察。我们选用的临床指标包括关节肿胀指数、关节压痛指数、晨僵时间、VAS、HAQ ,以及常规化验指标及 Fib 和 PT-R ,初步结果显示 ,住院患者经 3 周的综合治疗 ,各项临床指标治疗前后均显著改善。关节压痛指数 ,VAS 和 HAQ 治疗组较对照组改善更加显著。本文的对照组采用的是对蝮蛇抗栓酶皮试过敏的少部分患者 ,故治疗组和对照组患者例数相差悬殊 ,所得结果仅供参考。

蛇毒制剂是中医治疗类风湿性关节炎的主要药物之一 ,其具体作用机制尚未明了。蝮蛇抗栓酶作为蛇毒的提取物 ,具有抗凝、去纤、溶栓、扩张微血管等作用 ,在治疗脑血栓、糖尿病神经病变和闭塞性脉管炎等

表 1 两组患者治疗前后临床观察指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	关节肿胀指数	关节压痛指数	晨僵时间(min)	VAS(cm)	HAQ
治疗	350 治疗前	16.55±7.34	19.64±10.39	42.65±16.87	5.67±1.17	12.63±4.86
	治疗后	9.55±3.98*	9.50±5.54*	30.95±18.51*	2.63±0.82**	5.88±3.04**
	差值	7.31±4.83	8.63±6.72 [△]	10.98±3.21	3.03±0.80 ^{△△}	8.63±4.39 [△]
对照	15 治疗前	17.00±9.37	20.17±8.54	45.23±21.25	4.91±0.94	11.00±3.71
	治疗后	11.33±6.71*	15.67±7.94*	31.89±19.30*	2.82±0.60**	6.36±2.16**
	差值	5.89±3.14	4.00±3.00	13.64±4.29	2.29±0.69	5.23±3.35

注 :与本组治疗前比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组差值比较 ,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

表 2 两组患者治疗前后实验室有关指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	RF (U/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	Fil (g/L)	PT-R (s)
治疗	350 治疗前	48.59 ± 28.55	27.50 ± 35.37	143.0 ± 180.0	246.3 ± 71.4	3.69 ± 0.67	1.16 ± 0.66
	治疗后	19.50 ± 13.04**	15.91 ± 9.45	127.9 ± 130.1	212.2 ± 93.8	2.14 ± 0.64**	1.06 ± 0.29
	差值	25.92 ± 21.94	11.53 ± 32.96	18.8 ± 22.0	31.2 ± 7.4 [△]	1.78 ± 0.56 ^{△△}	0.15 ± 0.46
对照	15 治疗前	49.50 ± 16.74	24.00 ± 29.69	135.3 ± 128.0	257.0 ± 92.5	3.30 ± 0.71	0.93 ± 0.05
	治疗后	21.83 ± 11.63*	14.33 ± 16.17	79.8 ± 58.2	258.8 ± 76.2	2.73 ± 1.12	1.02 ± 0.20
	差值	23.36 ± 7.75	8.54 ± 45.78	39.8 ± 27.3	2.2 ± 8.6	0.37 ± 0.57	0.09 ± 0.20

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组差值比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

疾病中取得了肯定的效果^(4,5)。类风湿性关节炎一个重要的病理改变是滑膜血管翳形成,早期血管翳内微血栓形成,血流迟滞,间质水肿,纤维蛋白沉积等微血管障碍,可能是其病理基础的一部分⁽⁶⁾。本结果显示,应用蝮蛇抗栓酶后,纤维蛋白原显著下降,血小板降低,虽治疗前后无显著性差异,但与对照组比较差异仍有显著性,而且与临床症状的改善相一致。似可解释为蝮蛇抗栓酶通过改善微循环,增加纤维蛋白原溶解等对类风湿性关节炎病情改善起一定作用。

蝮蛇抗栓酶同时具有一定的抗炎作用。我们曾观察蝮蛇抗栓酶及地塞米松对大鼠佐剂性关节炎的影响,结果蝮蛇抗栓酶不仅能使佐剂性关节炎足跖肿胀反应减轻,而且血中炎性介质血浆血栓素 A_2 (TXA_2)、前列腺素 $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$)均有明显减少,与地塞米松组相比,抗炎作用较弱,对血清总补体、腹腔巨噬细胞吞噬功能和红细胞免疫复合物花环率无影响(第4届全国风湿病学术会议论文汇编,1992:188),说明蝮蛇抗栓酶有一定的抗炎作用,而对免疫系统影响不大,这与我们的临床观察相吻合。曹玉珍等证实了蝮蛇抗栓酶在对脑栓塞患者中 TXA_2 和 $PGF_{1\alpha}$ 的作用⁽⁷⁾。蝮蛇抗栓酶作为辅助抗炎制剂,无明显的毒副作用,对帮助减缓患者的炎症反应,尽快恢复功能状态确有一定的帮助。

孙富家等⁽⁸⁾也曾报告蝮蛇抗栓酶治疗类风湿性关节炎153例效果良好。我们认为其作用机制主要是抗炎作用,改善微循环可能也起一定作用。另有认为,从

蝮蛇抗栓酶中提取的神经变构蛇毒素对脊髓侧索硬化症和类风湿性关节炎治疗亦有一定疗效。总之,蝮蛇抗栓酶对缓解类风湿性关节炎症状有良好效果,毒副反应轻微,是值得推荐的辅助用药。

参 考 文 献

1. Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315—324.
2. Pincus T, Summey JA, Soraci Jr SA, et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified stanford health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983; 26(11): 1346—1353.
3. 鲍春德, 黄文群, 陈顺乐, 等. 爱若华(来氟米特)治疗类风湿关节炎双盲随机对照研究. *中华风湿病学杂志* 2000; 4(1): 44—46.
4. 张利远, 王志朴, 陈华兰, 等. 精制蝮蛇抗栓酶治疗脑血栓形成300例临床分析. *云南医药* 1994; 15(6): 380—381.
5. 黄贵心, 何建尤, 甄卓丽, 等. 蝮蛇抗栓酶治疗糖尿病性神经病变疗效观察. *中华内分泌代谢杂志* 1994; 10(2): 83—85.
6. 孟济明. 类风湿性关节炎. 见: 孟济明主编. *风湿病临床指南*. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 201.
7. 曹玉珍, 乔雷. 精制蝮蛇抗栓酶对301例脑栓塞病人血浆 TXA_2 和 $PGF_{1\alpha}$ 水平影响. *北京医学* 1994; 16(5): 封3, 311.
8. 孙富家. 蝮蛇抗栓酶治疗类风湿性关节炎153例. *新药与临床* 1997; 16(6): 364—366.

(收稿 2001-08-22 修回 2001-12-12)

第二次世界中西医结合大会冠心病参滴丸卫星会议征文通知

中国中西医结合学会定于2002年9月22~24日在北京国际会议中心召开第二次世界中西医结合大会,在此期间中国中西医结合学会、中发集团业锐药业有限公司联合召开“冠心病参滴丸”卫星会议。现将有关征文事项通知如下。

征文内容 冠心病参滴丸的实验研究,冠心病参滴丸的临床应用研究。

征文要求 (1)未在国内外公开发行的杂志上发表的论文(2)请寄论文全文及中英文摘要,中文摘要限在800字以内,可接受英文代译(3)文稿请用打印稿,并附Word文件软盘(4)请务必注明作者姓名、单位及通讯地址、邮政编码,并加盖单位公章(5)截稿日期:2002年4月1日,参会者将颁发国家级继续教育学分证书和论文证书。

来稿请寄 中国北京东直门内北新仓18号中国中西医结合学会519室,信封注明“冠心病参滴丸”征文。联系电话:86-10-64025672;传真:86-10-64010688;中发集团电话:86-10-88456936;86-10-88456847