

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.18.014

抗幽门螺杆菌三联疗法辅助治疗类风湿关节炎临床观察*

吴春叶, 赵晶晶, 李力[△]

(中国人民解放军第二五四医院, 天津 300142)

摘要:目的 探讨抗幽门螺杆菌(HP)三联疗法辅助治疗类风湿关节炎的临床疗效及对患者血清炎症因子水平的影响。方法 选取医院2015年至2016年收治的HP阳性类风湿关节炎患者88例,根据入院顺序分为对照组和观察组,各44例。对照组患者采用常规西药治疗,观察组患者在对照组患者治疗基础上给予辅助抗HP三联疗法,均治疗7d。结果 观察组总有效率为93.18%,明显高于对照组的77.27% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平均较治疗前明显下降,且观察组患者下降更明显 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(18.18%比15.91%, $P > 0.05$)。结论 抗HP三联疗法辅助治疗HP阳性类风湿关节炎临床疗效显著,可有效降低患者血清炎症因子水平,安全性高,值得临床推广。

关键词:抗幽门螺杆菌三联疗法;辅助治疗;类风湿关节炎;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)18-0043-03

Clinical Observation on Anti-*Helicobacter Pylori* Triple Therapy in the Adjuvant Treatment of Rheumatoid Arthritis

Wu Chunye, Zhao Jingjing, Li Li

(The 254th Hospital of PLA, Tianjin, China 300142)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of anti-*Helicobacter pylori*(HP) triple therapy in the adjuvant treatment of rheumatoid arthritis and its effect on the levels of serum inflammatory factors. **Methods** Totally 88 patients with rheumatoid arthritis

*基金项目:天津市卫生计生委基金资助项目[2015KZ018]。

第一作者:吴春叶,女,硕士研究生,主治医师,主要从事免疫性疾病的诊治,(电子信箱)wuchunye@163.com。

[△]通信作者:李力,男,硕士研究生,副主任医师,主要从事免疫性疾病的诊治,(电话)022-26220266。

因子水平亦有调控作用,是抗肝纤维化之良药^[15];加甘草调和诸药,最终攻补兼具,达到扶正、祛邪的目的,符合慢性乙型肝炎的中医辨证施治理论。

综上所述,鸡矢藤化肝汤联合肝病治疗仪治疗慢性乙型肝炎较单用肝病治疗仪,对肝纤维化及肝功能指标的改善更显著,或能取得更显著疗效,HBV-DNA,HBsAg,HBsAg的转阴优势也值得进一步深入探究。

参考文献:

- [1] 李静,刘艳丽,李同进.中成药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J].中国临床医生杂志,2015,43(2):59-60.
- [2] 陈新月,柳雅立.慢性乙型肝炎患者如何获得临床治愈[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):257-260.
- [3] 王蓓琳,朱晓骏,吴眉.肝舒贴穴位贴敷配合肝病治疗仪治疗慢性乙型肝炎临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(3):174-176.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,5(1):50-60.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:143-146.
- [6] 张玲,曾健,李军,等.软肝化肝汤治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者50例临床观察[J].中华中医药杂志,2016,31(12):5382-5385.
- [7] 刘志英.丹芪鳖甲软肝颗粒联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎

肝纤维化疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(21):2313-2315.

- [8] 姜一鸣,姜学连,刘新军,等.中医综合治疗慢性乙型肝炎肝纤维化优化方案的研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(1):75-77.
- [9] 谢宏晟,蔡丽敏,颜鸣鹤,等.恩替卡韦联合扶正化癥胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J].浙江医学,2016,38(8):555-557.
- [10] 龚旭,张玲,刘小林,等.软肝化肝汤联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚/瘀血阻络型慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2017,23(6):422-426.
- [11] 毛创杰,胡蓉.扶正化肝经验汤剂联合西药治疗慢性病毒性乙型肝炎肝纤维化临床观察[J].四川中医,2016,34(6):57-59.
- [12] 胡明勋,马逾英,蒋运斌,等.鸡矢藤的研究进展[J].中国药房,2017,28(16):2277-2280.
- [13] 周晓辉.小柴胡汤联合五灵肝复胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性[J].河北医学,2015,28(4):659-662.
- [14] 张清.逍遥散加丹参和鳖甲联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎肝纤维化患者的临床疗效[J].中国医药导报,2015,12(21):135-138.
- [15] 官嫚,辛绍杰,邹正升,等.复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎患者对血清肝纤维化指标的影响[J].实用肝脏病杂志,2015,18(6):585-589.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-04-18)

(positive HP) admitted to our hospital from 2015 to 2016 were selected and divided into the control group and the observation group according to the order of admission, 44 cases in each group. The patients in the control group were treated with conventional Western medicine, on this basis, the patients in the observation group were given anti-HP triple therapy. The two groups were treated for 7 d. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.18%, which was significantly higher than 77.27% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin(IL)-1, IL-6, erythrocyte sedimentation rate(ESR), C reactive protein(CRP) and rheumatoid factor(RF) in the two groups were significantly decreased than those before treatment, and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (18.18% vs. 15.91%, $P > 0.05$). **Conclusion** The anti-HP triple therapy is effective in the adjuvant treatment of rheumatoid arthritis, it can effectively reduce the levels of serum inflammatory factor and has high safety, which is worthy of clinical promotion. **Key words:** anti-*Helicobacter pylori* triple therapy; adjuvant therapy; rheumatoid arthritis; clinical effect

类风湿关节炎为临床常见的全身性自身免疫性疾病,发病机制尚不明确,但有较多文献表明,其发病及转归与肿瘤坏死因子、致炎性细胞因子的分泌相关。此外,幽门螺杆菌(HP)感染也可能是引起自身免疫性疾病的危险因素^[1-3]。为此,本研究中观察了抗HP三联疗法辅助治疗HP阳性类风湿关节炎的临床疗效及对患者血清炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2010年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)关于类风湿关节炎新分类的诊断标准;处于病情活动期,即关节肿痛时间不短于3个月,晨僵时间不短于60 min,红细胞沉降率(ESR)男性 > 20 mm/h,女性 > 30 mm/h;¹⁴C尿素呼气试验进行HP检测,结果显示为阴性。

排除标准:严重心、肝等脏器疾病;药物过敏史;治疗前30 d内使用过相关药物治疗。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2016年12月收治的HP阳性类风湿关节炎患者88例。根据入院顺序分为对照组及观察组,各44例。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 44$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,月)
观察组	16/28	44.63 $\pm$ 5.69	7.66 $\pm$ 5.01
对照组	15/29	45.01 $\pm$ 6.01	7.55 $\pm$ 5.11
χ^2/t 值	0.050	0.304	0.102
P 值	0.823	0.761	0.919

1.2 方法

对照组患者采用常规西医治疗,包括口服甲氨蝶呤片(湖南正清制药集团股份有限公司,国药准字H19983205,规格为每片2.5 mg),每次10 mg,1周1次;双氯芬酸钠肠溶片(北京诺华制药有限公司,国药准字H11021640,规格为每片25 mg),每次25 mg,每日2次。观察组患者在对照组患者治疗基础上辅助抗HP三联

治疗,口服阿莫西林胶囊(广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂,国药准字H44021518,规格为每粒0.25 g)1.0 g,每日2次;克拉霉素片(江西汇仁药业有限公司,国药准字H20033513,规格为每片0.25 g)0.5 g,每日2次;奥美拉唑肠溶胶囊(常州四药制药有限公司,国药准字H10950086,规格为每粒20 mg)20 mg,每日2次。两组患者均治疗7 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:抽取患者治疗前后清晨空腹静脉血3~5 mL,分离血清后采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定白细胞介素1(IL-1)及白细胞介素6(IL-6)水平,采用免疫散射比浊法检测C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平,试剂盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供,检测步骤严格按说明书进行操作;采用魏氏法检测ESR水平;观察患者不良反应发生情况。

临床疗效:治疗7 d后,应用ACR类风湿关节炎缓解标准^[4]评估疗效。显效为主要症状及体征改善幅度 $\geq 75\%$,有效为改善幅度介于30%~74%,无效为无明显改善或加重。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

3 讨论

类风湿关节炎可使多关节受累、关节畸形,以晨起时较重,表现为关节肿痛、关节或指节功能障碍等,还可同时影响脏器功能,导致心包积液、胸腔积液、肾小管间质性肾炎等^[5-7]。HP是定植于胃黏膜的革兰阴性菌,与胃黏膜相关淋巴细胞淋巴瘤、胃溃疡、食管癌及胃癌等诸多消化系统疾病密切相关,除对胃黏膜造成直接损伤外,还干扰机体的免疫应答^[8-10]。类风湿关节炎主要发病机制与免疫介导细胞间的相互作用相关,随着炎症的迁延或滑膜细胞的活化、增殖,进而作用于关节及脏器。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n=44]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	25(56.82)	16(36.36)	3(6.82)	41(93.18) ^a
对照组	12(27.27)	22(50.00)	10(22.73)	34(77.27)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.423$, $^a P = 0.035 < 0.05$ 。

表3 两组患者炎症指标变化比较($\bar{X} \pm s$, n=44)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-1(pg/mL)	451.36 ± 30.26	421.69 ± 24.16 ^{ab}	452.61 ± 30.98	440.36 ± 28.96 ^a
IL-6(pg/mL)	79.59 ± 8.69	45.69 ± 7.26 ^{ab}	79.15 ± 8.55	54.69 ± 9.15 ^a
ESR(mm/h)	65.15 ± 14.22	25.39 ± 11.59 ^{ab}	65.39 ± 14.61	37.49 ± 13.98 ^a
CRP(mg/L)	81.05 ± 33.59	43.59 ± 20.69 ^{ab}	81.38 ± 34.08	57.44 ± 27.44 ^a
RF(μ U/mL)	80.50 ± 42.09	43.48 ± 21.56 ^{ab}	81.08 ± 41.89	51.69 ± 25.18 ^a

注:与本组治疗前比较, $^a P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $^b P < 0.05$ 。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=44]

组别	胃肠道反应	皮疹	失眠	口腔炎	合计
观察组	4(9.09)	1(2.27)	2(4.55)	1(2.27)	8(18.18) ^a
对照组	3(6.81)	1(2.27)	2(4.55)	1(2.27)	7(15.91)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.080$, $^a P = 0.777 > 0.05$ 。

温鸿雁等^[11]发现,HP与类风湿关节炎的发生密切相关。目前,临床对于类风湿关节炎无明确根治性治疗手段,主要使用非甾体类抗炎药、糖皮质激素等药物治疗。甲氨蝶呤属抗叶酸类抗肿瘤药物,通过抑制四氢叶酸,进而阻止嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的生物合成,达到控制类风湿关节炎病情进展的目的,但单用甲氨蝶呤或双氯芬酸治疗临床疗效不佳^[12-13]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,表明抗HP三联疗法辅助治疗HP阳性类风湿关节炎临床疗效更显著。Smolen等^[14]研究发现,控制HP水平可改善HP阳性类风湿关节炎患者关节僵硬、压痛等临床症状。IL-1与IL-6主要作用于类风湿关节炎发病过程,可促进机体的炎症反应,主要机制为刺激自然杀伤(NK)细胞加快分泌 γ -干扰素,以此诱导T淋巴细胞高表达人凋亡相关因子配体(Fas L)分子,进一步损伤器官。ESR,CRP,RF是临床诊断、评估类风湿关节炎的重要指标,其水平上升表明患类风湿关节炎概率越高,病情越严重^[15-17]。本研究中,两组患者治疗后各炎症指标水平均明显下降,且两组不良反应发生率无明显差异,表明2种治疗方式均有效,且安全性较好,而观察组患者各炎症指标水平下降幅度明显大于对照组,进一步证实抗HP三联疗法辅助治疗更有利于减轻类风湿关节炎导致的机体炎症反应,从而改善患者的临床症状。

综上所述,抗HP三联疗法辅助治疗HP阳性类风湿关节炎临床疗效显著,可有效降低患者血清IL-1及

IL-6等炎症因子水平,安全性高,可为临床治疗类风湿关节炎提供新的方向。

参考文献:

- [1] 木尼拉买买提,李孜琼,高峰. 常规三联疗法根除HP失败后四联疗法根除HP的效果观察[J]. 西南国防医药,2017,27(7):733-735.
- [2] 李世通,陈鸿程,杨兵,等. 两种三联疗法及不同疗程根除HP的效果[J]. 热带医学杂志,2017,17(4):510-513.
- [3] 邹逢佳,苏成安. 三联疗法联合益生菌治疗小儿HP相关性胃炎的临床分析[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(7):128-129.
- [4] 吕芳,李兴福. 2010年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读[J]. 诊断学理论与实践,2010,9(4):307-310.
- [5] 胡小吾,唐金山,王军胜. 关节腔注射玻璃酸钠治疗骨性关节炎的远期疗效及关节功能恢复情况研究[J]. 中国药业,2016,25(7):24-26.
- [6] 李艳玲,祁芳,许明,等. 常用类风湿关节炎动物模型研究概况及展望[J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(4):63-66.
- [7] 尹向辉,孙健,裴秋艳,等. 关节镜清理术序贯中药组方熏洗治疗老年膝骨性关节炎49例[J]. 中国药业,2015,24(6):73-75.
- [8] 梅序桥,吴阿阳,郑燕革,等. 类风湿关节炎患者外周血T淋巴细胞亚群CD4⁺/CD8⁺表达的意义[J]. 检验医学与临床,2015,15(21):3144-3146.
- [9] 关晓东,吴宇芳,陈少莹,等. 联合检测ICTP、抗CCP抗体和RF在未分化关节炎向类风湿关节炎转化的预测价值[J]. 重庆医学,2015,44(34):4787-4789.
- [10] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Arthritis Care & Research, 2016, 68(1):1-25.
- [11] 温鸿雁,李军霞,李小峰. 幽门螺杆菌感染时类风湿关节炎患者T细胞亚群的变化[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2010,30(11):992.
- [12] 方碧兰. 中医临床护理路径在类风湿关节炎患者护理中的应用效果研究[J]. 保健医学研究与实践,2016,13(5):80-81.
- [13] 李旭英,教金波,宋海云. 三联疗法治疗重度积液性膝骨关节炎疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(3):89-92.
- [14] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2017, 73(3):492.
- [15] 徐勤燕,丁志祥,周伊兰,等. 中性粒细胞CD64指数在鉴别类风湿关节炎合并感染中的应用评价[J]. 江苏大学学报(医学版),2016,26(5):444-448.
- [16] 王梁谦,唐杨,李修洋,等. 血清中炎症细胞因子在类风湿关节炎患者中的检测及临床意义[J]. 海南医学院学报,2016,22(8):762-764.
- [17] 刘彦卿,李振彬,耿丽芬. 类风湿关节炎血小板参数与免疫炎症指标的相关性及其临床意义[J]. 解放军医药杂志,2015,30(1):64-68.

(收稿日期:2017-12-28)