

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.033

## 分析塞来昔布与不同剂量艾瑞昔布治疗 axSpA 的效果及对骨代谢的影响\*

王 彧 高腾君 苗有泉 许志华 阿尖措

(青海红十字医院 骨科二病区 青海 西宁 810000)

**摘要 目的:**探究塞来昔布和 2 种剂量艾瑞昔布治疗中轴脊柱关节炎(axSpA)的效果及对患者骨代谢的影响。**方法:**选取我院 96 例 axSpA 患者为研究对象,采用随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组各 32 例。A 组给予 0.2 g/d 艾瑞昔布治疗,B 组给予 0.4 g/d 艾瑞昔布治疗 C 组给予 0.4 g/d 塞来昔布治疗。比较 3 组治疗前及治疗 12 周后疾病活动性[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)]、躯体活动度(踝间距、腰椎侧弯度)、功能状态[Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、加拿大脊柱骨关节研究协会评分系统(SPARCC)]、骨代谢[血清骨形成发生蛋白-2(BMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、Dickkopf 相关蛋白 1(DKK-1)]差异,并记录 3 组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**治疗 12 周后,3 组疾病活动性(CRP、ESR、BASDAI)、功能状态(BASFI、SPARCC)、骨代谢(BMP-2、VEGF、DKK-1)均较治疗前降低( $P<0.05$ ),躯体活动度(踝间距及左右侧腰椎侧弯度)则较治疗前升高( $P<0.05$ );但 B 组及 C 组组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 A 组上述指标变化幅度低于 B 组及 C 组( $P<0.05$ )。3 组治疗期间不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**较高剂量(0.4 g/d)艾瑞昔布疗效明显优于较低剂量(0.2 g/d),不良反应也未增加,且 0.4 g/d 艾瑞昔布及同剂量塞来昔布治疗 axSpA 具有相似的疗效及安全性,适用于临床治疗。

**关键词:**中轴脊柱关节炎;艾瑞昔布;塞来昔布;骨代谢

**中图分类号:**R684.3;R592.23 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)03-553-05

## Effects of Celecoxib and Different Doses of Imrecoxib in the Treatment of axSpA and Their Influence on Bone Metabolism\*

WANG Yu, GAO Teng-jun, MIAO You-quan, XU Zhi-hua, AJIACUO

(Second Ward of Department of Orthopaedics, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the effects of celecoxib and two doses of imrecoxib in the treatment of axial spondyloarthritis (axSpA) and their influence on bone metabolism. **Methods:** 96 patients with axSpA in our hospital were selected as the study subjects and were divided into group A, group B and group C according to the random number table method, with 32 cases in each group. Group A was treated with 0.2 g/d imrecoxib, and group B was given 0.4 g/d imrecoxib, and group C was given 0.4 g/d celecoxib. The disease activity[C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)], body activity (ankle spacing, lumbar vertebrae lateral curvature), functional status[Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Canadian Spinal and Bone Joint Research Association Scoring System (SPARCC)] and bone metabolism [bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), vascular endothelial growth factor (VEGF) and Dickkopf-related protein 1 (DKK-1)] were compared among the three groups before treatment and after 12 w of treatment, and the occurrence of adverse reactions during treatment was recorded in the three groups. **Results:** After 12 w of treatment, the disease activity (CRP, ESR, BASDAI), functional status (BASFI, SPARCC) and bone metabolism (BMP-2, VEGF, DKK-1) in the three groups were lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the body activity (ankle spacing, left and right lateral curvature of lumbar vertebrae) was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ). However, there were no significant differences between group B and group C( $P>0.05$ ), and the changes of above indicators in group A were lower than those in group B and group C ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in adverse reactions among the three groups during treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusions:** The higher dose (0.4 g/d) imrecoxib has better efficacy than the lower dose (0.2 g/d), and it does not increase adverse reactions, and 0.4 g/d imrecoxib and the same dose of celecoxib have similar efficacy and safety in the treatment of axSpA, and it is suitable for clinical treatment.

**Key words:** Axial spondyloarthritis; Imrecoxib; Celecoxib; Bone metabolism

**Chinese Library Classification(CLC):** R684.3; R592.23 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)03-553-05

\* 基金项目:青海省科技厅科学研究项目(2019-wjzdx-77)

作者简介:王彧(1982-),本科,主治医师,研究方向:脊柱,电话:13897639845,E-mail:bbc19880127@163.com

(收稿日期:2019-04-26 接受日期:2019-05-23)

## 前言

中轴脊柱关节炎(axSpA)是一种中轴关节慢性进展性炎性病变的自身免疫性疾病,主要累及骶髂关节,部分患者可累及髌关节而出现关节间隙狭窄、融合强直,最终引起关节功能丧失<sup>[1]</sup>。因此,及时且有效治疗,阻碍病情发展,对患者生存质量非常重要。非甾体抗炎药(NSAIDs)为治疗 axSpA 的一线用药,可减轻炎症刺激,缓解疼痛,也能延缓影像学进展,于改善患者病情有积极作用<sup>[2]</sup>。目前,塞来昔布为证据最多的治疗 axSpA 的 NSAIDs 之一,而艾瑞昔布为我国具有自主知识产权的 NSAIDs 制剂,具有与塞来昔布相似的疗效及不良反应<sup>[3]</sup>。但艾瑞昔布在治疗膝关节炎中的常用剂量为 0.2 g/d,在治疗 axSpA 时是否应增加使用剂量在临床仍存在一定争议<sup>[4]</sup>。基于此,本研究回顾性分析我院经 0.2 g/d 艾瑞昔布治疗、经 0.4 g/d 艾瑞昔布治疗和经 0.4 g/d 塞来昔布治疗的 axSpA 患者各 32 例临床资料,以评估 3 种治疗方案疗效,为临床治疗 axSpA 提供参考依据,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我 2014 年 3 月-2017 年 12 月院 96 例 axSpA 患者为研究对象,采用随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组各 32 例。纳入标准:符合国际脊柱关节炎评估工作组(ASAS)2009 年制定的 axSpA 诊断标准<sup>[5]</sup>者;年龄为 18~65 岁者;签署知情同意书且经我院医学伦理委员会审批者。排除标准:长期使用阿司匹林或糖皮质激素者;近 6 个月内使用关节腔药物注射治疗者;合并不稳定型心绞痛、心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病者;伴其他风湿性疾病者;近 6 个月消化道出血或手术史;近 1 个月有活动性上消化道溃疡者;合并恶性肿瘤或恶性肿瘤病史者;伴肝功、肾功能异常或贫血者;吸毒或酗酒者;沟通障碍者。A 组男性 19 例,女性 13 例;年龄 23~40 岁;平均(31.21± 6.43)岁;病程 2~12 年,平均(7.29± 2.32)年;人类白细胞抗原 B27(HLA-B27)阳性 30 例;Schober 试验 1~5 cm,平均(3.89± 1.87)cm;家族史 8 例。B 组男性 21 例,女性 11 例;年龄 23~40 岁;平均(31.05± 6.62)岁;病程 2~12 年,平均(7.41± 2.19)年;HLA-B27 阳性 29 例;Schober 试验 1~5 cm,平均(3.78± 1.91)cm;家族史 9 例。C 组男性 24 例,女性 8 例;年龄 23~40 岁;平均(31.44± 6.51)岁;病程 2~12 年,平均(7.35± 2.27)年;HLA-B27 阳性 28 例;Schober 试验 1~5 cm,平均(3.92± 1.85)

cm;家族史 8 例。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

A 组给予艾瑞昔布(生产企业:江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:0.1g,批准文号:H20110041)口服,0.1 g/次,2 次/d,餐后服用。B 组则予以艾瑞昔布(生产企业:江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:0.1 g,批准文号:H20110041)口服,0.2 g/次,2 次/d,餐后服用。C 组给予塞来昔布(生产企业:英国辉瑞制药有限公司,规格:0.2 g,批准文号:J20120063)口服,0.2 g/次,2 次/d,餐后服用。3 组均治疗 12 周,且在治疗期间严密观察不良反应。

### 1.3 观察指标

① 治疗前及治疗 12 周后疾病活动性:采用免疫比浊法(试剂由南京建成生物工程研究所生产)检测其血清 C 反应蛋白(CRP)水平,使用全自动红细胞沉降率仪(德国西门子)检测红细胞沉降率(ESR);并使用 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)<sup>[6]</sup>量表总分为 0~10 分,分数越高,病情越严重。② 躯体活动度:测量其踝间距、左侧及右侧腰椎侧弯度。③ 功能状态:采用 Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)<sup>[7]</sup>、加拿大脊柱骨关节研究协会评分系统(SPARCC)<sup>[8]</sup>评估患者功能状态;BASFI 量表总分 0~10 分,分数越高,功能状态越差;SPARCC 量表总分 0~72 分,分数越高,功能状态越差。④ 骨代谢:采用酶联免疫吸附法(试剂由美国 RayBiotech 公司生产)检测其血清骨形成发生蛋白-2(BMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)和 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK-1)水平。⑤ 治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间使用单因素方差分析,两组间采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以 n(%)形式表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验;数据分析用 SPSS 19.0 软件处理, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组治疗前后疾病活动性比较

治疗 12 周后,3 组 CRP、ESR 水平及 BASDAI 评分均较治疗前降低( $P<0.05$ );但 B 组及 C 组组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 A 组上述指标明显高于 B 组及 C 组( $P<0.05$ );见表 1。

表 1 3 组治疗前后 CRP、ESR 水平及 BASDAI 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of CRP and ESR levels and BASDAI score before and after treatment in the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups  | n  | Time             | CRP(mg/L)    | ESR(mm/h)     | BASDAI(points) |
|---------|----|------------------|--------------|---------------|----------------|
| Group A | 32 | Before treatment | 13.74± 3.16  | 18.61± 3.89   | 4.41± 0.85     |
|         |    | After treatment  | 10.69± 2.39* | 13.21± 2.96*  | 3.41± 0.71*    |
| Group B | 32 | Before treatment | 14.65± 3.21  | 19.54± 4.12   | 4.49± 0.91     |
|         |    | After treatment  | 8.12± 2.06** | 10.87± 2.45** | 2.98± 0.65**   |
| Group C | 32 | Before treatment | 14.16± 3.29  | 20.04± 3.94   | 4.43± 0.88     |
|         |    | After treatment  | 7.86± 1.87** | 10.05± 2.61** | 2.91± 0.62**   |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与同期 A 组比较,\*\* $P<0.05$ 。

PS: Compared with the group before treatment, \* $P<0.05$ . compared with group A at the same time, \*\* $P<0.05$ .

2.2 3 组治疗前后躯体活动度比较 ( $P>0.05$ ), 而 A 组上述指标明显低于 B 组及 C 组 ( $P<0.05$ ); 治疗 12 周后, 3 组踝间距及左右侧腰椎侧弯度均较治疗前升高 ( $P<0.05$ ); 但 B 组及 C 组组间比较, 差异无统计学意义 见表 2。

表 2 3 组治疗前后踝间距、腰椎侧弯度比较( $\bar{x} \pm s, \text{cm}$ )

Table 2 Comparison of ankle spacing and lateral curvature of lumbar vertebra before and after treatment in the three groups ( $\bar{x} \pm s, \text{cm}$ )

| Groups  | n  | Time             | Ankle spacing              | Lateral curvature of lumbar vertebra |                           |
|---------|----|------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|         |    |                  |                            | Left side                            | Right side                |
| Group A | 32 | Before treatment | 118.61± 10.55              | 12.65± 1.46                          | 12.26± 1.59               |
|         |    | After treatment  | 124.54± 9.65*              | 13.41± 1.39*                         | 13.36± 1.43*              |
| Group B | 32 | Before treatment | 117.49± 10.17              | 12.51± 1.41                          | 12.05± 1.41               |
|         |    | After treatment  | 126.21± 9.11* <sup>a</sup> | 14.15± 1.32* <sup>a</sup>            | 14.11± 1.36* <sup>a</sup> |
| Group C | 32 | Before treatment | 117.21± 10.06              | 12.43± 1.44                          | 12.11± 1.51               |
|         |    | After treatment  | 127.15± 9.42* <sup>a</sup> | 14.21± 1.36* <sup>a</sup>            | 14.36± 1.42* <sup>a</sup> |

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与同期 A 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

PS: Compared with the group before treatment, \* $P<0.05$ . compared with group A at the same time, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

2.3 3 组治疗前后功能状态比较 ( $P<0.05$ ); 但 B 组及 C 组组间比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗 12 周后, 3 组 BASFI、SPARCC 评分均较治疗前降低 而 A 组上述指标明显高于 B 组及 C 组 ( $P<0.05$ ); 见表 3。

表 3 3 组治疗前后 BASFI、SPARCC 评分比较( $\bar{x} \pm s, \text{分}$ )

Table 3 Comparison of BASFI and SPARCC scores before and after treatment in the three groups ( $\bar{x} \pm s, \text{points}$ )

| Groups  | n  | Time             | BASFI                    | SPARCC                   |
|---------|----|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Group A | 32 | Before treatment | 2.87± 0.51               | 13.15± 2.24              |
|         |    | After treatment  | 1.91± 0.45*              | 6.54± 1.45*              |
| Group B | 32 | Before treatment | 2.91± 0.54               | 13.32± 2.31              |
|         |    | After treatment  | 1.69± 0.39* <sup>a</sup> | 5.14± 1.32* <sup>a</sup> |
| Group C | 32 | Before treatment | 2.94± 0.52               | 13.41± 2.34              |
|         |    | After treatment  | 1.65± 0.37* <sup>a</sup> | 4.89± 1.29* <sup>a</sup> |

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与同期 A 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

PS: Compared with the group before treatment, \* $P<0.05$ . compared with group A at the same time, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

2.4 3 组治疗前后骨代谢比较 ( $P>0.05$ ), 而 A 组上述指标明显高于 B 组及 C 组 ( $P<0.05$ ); 治疗 12 周后, 3 组血清 BMP-2、VEGF、DKK-1 水平均较治疗前降低; 但 B 组及 C 组组间比较, 差异无统计学意义 见表 4。

表 4 3 组治疗前后血清 BMP-2、VEGF、DKK-1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

Table 4 Comparison of serum BMP-2, VEGF and DKK-1 levels before and after treatment in the three groups ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

| Groups  | n  | Time             | BMP-2                       | VEGF                        | DKK-1                         |
|---------|----|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Group A | 32 | Before treatment | 241.54± 21.36               | 239.66± 19.51               | 2574.49± 154.95               |
|         |    | After treatment  | 217.31± 18.94*              | 197.44± 18.22*              | 2415.99± 148.23*              |
| Group B | 32 | Before treatment | 243.15± 22.47               | 241.16± 18.09               | 2594.11± 158.12               |
|         |    | After treatment  | 204.52± 17.81* <sup>a</sup> | 178.36± 19.51* <sup>a</sup> | 2324.36± 138.41* <sup>a</sup> |
| Group C | 32 | Before treatment | 245.16± 20.54               | 242.35± 19.11               | 2591.36± 152.69               |
|         |    | After treatment  | 201.32± 18.15* <sup>a</sup> | 173.24± 17.34* <sup>a</sup> | 2319.44± 134.84* <sup>a</sup> |

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与同期 A 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

PS: Compared with the group before treatment, \* $P<0.05$ . compared with group A at the same time, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

2.5 3 组治疗期间不良反应发生情况比较 ( $P>0.05$ ), 见表 5。

3 组治疗期间不良反应发生情况比较, 差异均无统计学意义

表 5 3 组治疗期间不良反应发生情况比较[n(%)]

Table 5 Comparison of occurrence of adverse reactions during treatment in the three groups [n(%)]

| Groups  | n  | Abdominal pain | Constipation | Elevated blood pressure | Abnormal liver function | Total incidence |
|---------|----|----------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| Group A | 32 | 3(9.38)        | 1(3.13)      | 1(3.13)                 | 1(3.13)                 | 6(18.75)        |
| Group B | 32 | 5(15.63)       | 2(6.25)      | 1(3.13)                 | 2(6.25)                 | 10(31.25)       |
| Group C | 32 | 4(12.50)       | 1(3.13)      | 1(3.13)                 | 2(6.25)                 | 8(25.00)        |

### 3 讨论

axSpA 为我国青壮年男性劳动力下降及致残的重要原因,其病理特点是滑膜增生,淋巴样浸润及血管翳形成,并导致骨骼侵蚀及软骨破坏,最终可引起骨性强直,严重影响患者日常生活<sup>[9]</sup>。而骨质受到破坏后则不可逆转,因此,有效延缓骨质侵蚀为治疗 axSpA 的重点<sup>[10]</sup>。临床研究也发现,axSpA 患者炎症、脂肪沉积及骨赘形成是相互影响又独立存在的过程,而炎症则为最重要的初始损害,故抗炎镇痛也是 axSpA 治疗的主要方向<sup>[11]</sup>。对此,本研究也将 NSAIDs 药物作为研究重点,以探寻 axSpA 的最佳治疗方案。

NSAIDs 药物为目前使用最多的消炎镇痛药物,不仅能抑制 axSpA 炎症反应,也能阻滞关节破坏,避免骨赘形成,在 axSpA 治疗中具有重要作用<sup>[12]</sup>。但不同 NSAIDs 药物的作用效果可出现显著差异。塞来昔布是全球治疗 axSpA 使用最广泛的药物之一,且取得良好疗效<sup>[13]</sup>。艾瑞昔布是中国药企具有自主知识产权的 NSAIDs 药物,在 axSpA、风湿性疾病等相关疼痛治疗中具有重要地位,虽然其应用范围不及塞来昔布,但不少证据显示艾瑞昔布与塞来昔布疗效相似<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,经不同剂量艾瑞昔布和塞来昔布治疗的 3 组患者疾病活动性(CRP、ESR、BASDAI)均较治疗前降低。其中 CRP 为临床常用炎症反应指标,具有灵敏、反应迅速等特点;ESR 则可由血中急性反应相物质增多而增快,在炎症反应加剧时随之升高;BASDAI 为目前评估 axSpA 病情活动度应用最广的评价工具,为一种疾病对患者影响的主观评估方法<sup>[15]</sup>。则上述结果说明,2 种 NSAIDs 制剂均能通过减轻 axSpA 炎症反应,而降低疾病活动性,于改善患者生活质量有利。另外,予以 0.4 g/d 艾瑞昔布治疗的 B 组和经 0.4 g/d 塞来昔布治疗的 C 组治疗后上述指标比较,差异无统计学意义,且给予 0.2 g/d 艾瑞昔布治疗的 A 组上述治疗变化幅度不及 B 组和 C 组。这也提示,高剂量的艾瑞昔布能更好的发挥抗炎作用,而具有更佳的治疗效果;且相同剂量的艾瑞昔布与塞来昔布治疗效果相似,则同剂量的艾瑞昔布也可同塞来昔布应用于 axSpA 治疗中。国内学者也指出,艾瑞昔布虽然在前期耐受性试验证实治疗骨关节炎安全剂量为 0.2 g/d,但 axSpA 使用 NSAIDs 治疗原则是尽可能足量使用以充分抗炎,对于 axSpA,治疗适当增加艾瑞昔布以增强抗炎作用有其必要性,与本研究结果一致<sup>[16]</sup>。故临床应用艾瑞昔布治疗 axSpA 时,可使用与塞来昔布相同剂量的剂量,以保证治疗效果。不仅如此,B 组治疗后躯体活动度(踝间距、腰椎侧弯度)及功能状态(BASFI、SPARCC)改善情况明显优于 A 组,而与 C 组比较无明显差异。究其原因可能与较高剂量(0.4 g/d)的艾瑞昔布可发挥更强的抗炎作用,而缓解骨髓水肿,减轻疼痛,并

降低病变对关节活动及功能的影响,且与同剂量塞来昔布效果相似有关<sup>[17]</sup>。且 axSpA 患者自主活动能力也能随躯体活动度及功能状态的改善而升高,并减轻疼痛、功能障碍导致的负性情绪,于提高患者生活质量也有积极意义<sup>[18]</sup>。这也提示,0.4 g/d 剂量的艾瑞昔布也能通过发挥良好的抗炎效果,使患者病情缓解,并改善患者生存质量,具有重要的临床使用价值。

除上述结论外,本研究还对 3 组骨代谢情况展开分析,结果发现,B 组治疗后(BMP-2、VEGF、DKK-1)降低幅度明显高于 A 组,而与 C 组比较无明显差异。其中 BMP-2 与破骨细胞的分化成熟密切相关,在新骨形成及骨重塑中具有重要作用<sup>[19]</sup>;VEGF 不仅能促进血管生成,也具有骨形成作用<sup>[20]</sup>;DKK-1 则为 Wnt 信号通路的天然抑制因子,参与成骨过程<sup>[21]</sup>;则上述指标可反映机体骨化情况。故上述结果也说明,较高剂量(0.4 g/d)的艾瑞昔布与塞来昔布均能抑制骨赘形成,减轻骨质破坏造成的损害,而具有更好的延缓病情进展作用。不仅如此,临床研究还发现,Wnt 信号在骨关节重塑中具有重要作用,Wnt 信号可至少通过 4 种信号途径传导,包括传统途径、经典途径和非经典途径;其中 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号途径、Wnt 配体/Wnt 配体受体复合物(由组成复杂的低密度脂蛋白受体相关蛋白等结合组成)为经典途径,可诱导成骨细胞分化、增殖及凋亡,引起骨量增加,减少骨流失<sup>[22]</sup>。而 DKK-1 则能与细胞表面低密度脂蛋白受体相关蛋白受体结合,而避免 Wnt 蛋白与其结合,而抑制 Wnt 信号途径<sup>[23]</sup>。这也说明,0.4 g/d 剂量的艾瑞昔布及同剂量塞来昔布均能发挥良好的抗炎镇痛效果,而获得抑制骨赘形成作用,使骨质破坏减少,于患者病情转归有利。

此外,NSAIDs 药物的不良反应一直是临床关注的重点,其中消化道损伤最为常见,轻度损伤可出现上腹疼痛、恶心等症状,损伤严重则表现为胃十二指肠糜烂、溃疡、胃穿孔,等威胁患者生命健康<sup>[24]</sup>。且 NSAIDs 药物还能引起急性肾功能不全、间质性肾炎、肝坏死等肝肾损伤,环氧酶 2(COX-2)抑制剂还能引起高血压、冠心病、心肌梗死等心血管损害,部分 COX-2 抑制剂也因此在本世纪初撤市,并使其临床应用出现争议<sup>[25]</sup>。而本研究中,3 组治疗期间出现轻度消化道、肝、肾及心血管损伤,均未出现胃穿孔、肾功能不全、肝坏死、心肌梗死等严重不良反应,且 3 组不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义。这也提示,较高剂量(0.4 g/d)的艾瑞昔布并未增加用药不良反应,且与同剂量的塞来昔布安全性相似,而适于应用于临床工作中。

综上所述,0.4 g/d 艾瑞昔布治疗 axSpA 效果优于 0.2g/d 艾瑞昔布,且与 0.4 g/d 塞来昔布效果相似,而不良反应并未增加,具有较高的临床应用价值。

## 参考文献(References)

- [1] 王璐, 陈莉. 多普勒超声在早期活动性中轴型脊柱关节病中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(8): 1256-1259
- [2] 冯冠, 吴海华. 中轴型脊柱关节炎血清生物标志物的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(6): 660-664
- [3] 高冠民, 李芝洵, 郑晓龙, 等. 选择性环加氧酶 2 抑制剂对中轴型脊柱关节炎血清 DKK1 和硬化蛋白水平的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(3): 158-164
- [4] 郑西希, 郑文洁, 张奉春. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的 IV 期多中心开放临床试验[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(11): 730-733
- [5] Rudwaleit M. Fibromyalgia is not axial spondyloarthritis: Towards an appropriate use of the ASAS classification criteria for axial SpA[J]. Rheumatology, 2018, 57(9): 1510-1512
- [6] 李东旭, 徐胜前, 吴颖, 等. ASDAScrp 和 BASDAI 在脊柱关节病患者病情活动评估中的差异及临床意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1): 10-12
- [7] 文琼芳, 杨金水, 冀肖健, 等. SF-36 量表和临床评价指标在强直性脊柱炎队列研究中的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(9): 681-684
- [8] 朱黎敏, 徐胜前, 龚勋, 等. 强直性脊柱炎和放射学阴性的脊柱关节病患者临床及实验室特征比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(3): 156-161
- [9] 李艳敏, 郑晓龙, 江东彬, 等. 应用 SF-36 量表评估中轴型 SpA 患者非甾体抗炎药治疗后生活质量变化[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1062-1067
- [10] 吴颖, 徐胜前, 齐姝, 等. 缓解期中轴型脊柱关节病患者亚临床炎症发生情况的分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(5): 354-357
- [11] 高冠民, 张蕾蕾, 郑晓龙, 等. 艾瑞昔布和塞来昔布治疗中轴型脊柱关节炎的随机平行对照研究[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(3): 269-276
- [12] 张兰玲, 高颖, 刘兴振, 等. 依那西普治疗中轴脊柱关节炎停药后复发因素的分析[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(10): 120-125
- [13] Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort [J]. Arthritis Research & Therapy, 2016, 18(1): 71
- [14] 王东昌, 王玲婵, 王玲娇, 等. 艾瑞昔布联合洛铂对人肺癌裸鼠移植瘤生长及淋巴结转移的抑制作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(5): 340-345
- [15] 尹立, 肖衡, 王立, 等. 中轴型脊柱关节炎患者脊柱 MRI 病变临床指标及相关性探讨[J]. 西部医学, 2016, 28(8): 1078-1081
- [16] 宋颖钰, 崔阳, 张晓, 等. 肿瘤坏死因子抑制剂减量维持治疗脊柱关节炎患者关节病变的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(11): 724-731
- [17] 张蕾蕾, 郑晓龙, 鹿莉, 等. 非甾体类抗炎药对中轴型脊柱关节炎血清血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白-2 影响研究[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(9): 830-835
- [18] Ghosh N, Ruderman E M. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance [J]. Arthritis Research & Therapy, 2017, 19(1): 286
- [19] 熊为, 丁金玉, 张劲松, 等. 血府逐瘀汤对股骨颈骨折患者 TGF- $\beta$ 、VEGF 及 BMP-2 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(5): 901-903
- [20] 邱恩铎, 张晓晶, 商冠宁, 等. 人参皂苷对骨肉瘤患者血清 VEGF 及 TSGF 水平的影响及临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(6): 1067-1069
- [21] Zarei A, Hulley P A, Sabokbar A, et al. Co-expression of DKK-1 and Sclerostin in Subchondral Bone of the Proximal Femoral Heads from Osteoarthritic Hips [J]. Calcified Tissue International, 2017, 100(6): 609-618
- [22] KEAT, Andrew C S. Axial Spondyloarthritis Flares - Whatever They Are[J]. The Journal of Rheumatology, 2017, 44(4): 401-403
- [23] 杨文雪, 阎小萍, 金玥, 等. 补肾强督方对 DBA/1 小鼠组织形态学及 Wnt 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 94-100.
- [24] Zhang S, Zhang Y, Liu P. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis [J]. Clinical Rheumatology, 2016, 35(1): 151-158
- [25] 胡曦丹, 王卓. 选择性环加氧酶-2(COX-2)非甾体抗炎药的安全性与有效性[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(2): 81-85
- [23] 黄静兰, 王华, 唐军, 等. 不同胎龄早产儿支气管肺发育不良的影响因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(14): 1073-1075
- [24] 芦红茹, 张晓燕, 马小宁, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良相关影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(11): 1203-1205
- [25] 赵捷, 杨传忠. 超早产儿发生支气管肺发育不良的影响因素[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(11): 824-828
- [26] 李燕, 韦秋芬, 潘新年, 等. 早产儿支气管肺发育不良严重程度的影响因素[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1014-1018
- [27] 梁莹莹, 邹卉, 韩梅盈, 等. 不同分度早产儿支气管肺发育不良临床特点比较[J]. 山东医药, 2016, 56(1): 52-54
- [28] 刘国瑞, 麻洁心, 毛健, 等. 极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的影响因素[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(10): 794-798
- [29] 张林, 杨晓燕, 石晶, 等. 极低出生体重儿支气管肺发育不良影响因素分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(5): 518-523
- [30] 李春杰, 肖志辉. 极低体质量早产儿支气管肺发育不良的发生率及其影响因素研究[J]. 中华全科医学, 2015, 18(10): 1165-1167, 1171

(上接第 564 页)