风湿性关节炎的新药治疗进展

谢建祥¹ 林伟青²

(1 江西省人民医院 南昌 330006; 2 江西医学院研究生部 南昌 330006)

关键词: 风湿性关节炎; 生物疗法; 新药; 综述

中图分类号: R 593.21

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2005)01-0071-04

风湿性关节炎是一种多发性常见病,其发病与机体免疫系统的多种细胞功能及其分泌的细胞因子失调密切相关。近年来其药物治疗策略发生了重大变化,其中风湿病的免疫及生物治疗是近年来进展最快的研究领域之一。不少制剂如来氟米特、依坦奈塞及安必丁等已先后应用于临床,并取得了较好的治疗效果,从而为风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等风湿病提供了新的治疗方法。

1 环氧酶抑制剂

与生成前列腺素有关的环氧酶系至少有 2 种基本异构体:环氧酶-1 和环氧酶-2。环氧酶-1 执行“守护”职责,维持正常胃粘膜和肾的血流量;环氧酶-2(诱发形式)多见于炎症及脑和结肠癌细胞中。借助人体重组环氧酶-2 的结构及其与 NSAIDs 相互作用的研究,现已开发出一批高特异性的环氧酶-2 抑制剂,例如美洛西康(meloxicam)、MK966 及西来可赛(celecoxib)等,这些药物在骨关节炎的临床试用中显示出疗效,并对胃肠道和肾的副作用小^[1]。

2 免疫及生物治疗

2.1 来氟米特 来氟米特是一种异唑衍生新型免疫抑制剂,是美国 FDA 于 1998 年批准用于治疗类风关的 1 种新型免疫抑制剂,1999 年开始在国内应用。它竞争性抑制二氢乳清酸脱氢酶及酪氨酸激酶,从而减少嘧啶的形成^[2],致使 DNA 合成障碍,进而抑制淋巴细胞活化及由此而致的免疫反应。该药口服后在体内迅速转变为在血循环中占 95% 的活性形式 A77 1726。这种代谢物有高度蛋白结合力,半衰期长达 15~18d^[3]。因此如无负荷剂量,可能需 2 个月才能达到稳定浓度。另外,由于这种活性代谢物可通过肝肠循环,因此需长达 2 年时间其血药浓度才能降至检测水平以下^[4]。利福平可提高

来氟米特活性代谢物浓度 40%,因此剂量要做调整。来氟米特可通过增加肾排泄而降低患者尿酸浓度^[5],经大样本安慰剂对照试验治疗风湿性关节炎证实来氟米特作用效果与柳氮磺胺吡啶^[6]、氨甲蝶呤^[7]相似;与安慰剂对照,经 6~12 月后放射学检查证实来氟米特延缓了风湿性关节炎病程进展^[8,9]。

来氟米特最主要的副作用是肝损害,因此禁用有肝功能异常者。临床试验发现约 5% 的患者转氨酶升高^[10],通常不超过转氨酶正常值上限的 2 倍而且停药后可逆转。2001 年 5 月产商发布了有关来氟米特肝毒性的详细报道:在 104 000 例接受来氟米特治疗的患者中,296 例患者出现肝功能异常;15 例死于肝衰或并发症;在这 15 例患者中有 10 例肝功能不全考虑与来氟米特有关^[11]。在一大样本研究中,130 例接受来氟米特与氨甲蝶呤联合治疗的患者中 41 例(31.5%)患者出现丙氨酸转氨酶升高至转氨酶正常值上限的 1.2 倍;但仅有 2.3% 的患者因有肝功能异常而退出治疗^[12]。然而有报道 1 例患者出现了严重的肝损害^[13]。来氟米特治疗初期可出现体重减轻,有患者体重减轻 20% 的报道,其机理尚不清楚^[14],然而很少患者由于体重减轻而终止治疗。在 1 项 ULTRA 试验中有 32 名患者出现腹泻,但无胃肠道症状的患者也可出现体重减轻。在同一试验中,有 18% 的患者出现不明原因高血压^[15]。血压升高一般出现于治疗开始的 1~2 月,因此建议定期监测血压^[16],另外还有近 10.5% 的患者出现可逆性秃头症^[17]、全血细胞减少症^[18]、周围神经病变^[19]、间质性肺炎^[20]。临床前期研究显示来氟米特可导致胎儿死亡或胎儿畸形。

氨甲蝶呤仍是最常用的改善疾病状态的抗风湿药物^[21],但来氟米特是患者无法耐受氨甲蝶呤时的有效替代药物。每日 100mg 的负荷剂量连用 3d 可快速达到治疗药物浓度,但

杂志,1996,12(4):31~32

- [3]张胜,吴春福,车轶,等.半夏泻心汤对小鼠胃排空的影响[J].中药药理与临床,2000,16(1):1-3
- [4]温武兵.半夏泻心汤调和胃肠作用的动物实验研究[J].中国医药学报,2000,15(2):66~68
- [5]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.半夏泻心汤及其类方对反流性食管炎大鼠神经降压素的影响[J].放射免疫学杂志,2003,16(4):215~217
- [6]渡边泰雄.半夏泻心汤对水浸拘束诱发大鼠胃溃疡的抑制作用以及脑和胃单胺的调节[J].汉方之最新治疗,1997,6(2):167
- [7]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.半夏泻心汤及类方治疗反流性食管炎作用机理的研究[J].中医药学刊,2004,22(3):423~432
- [8]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.和中降逆方对反流性食管炎食管粘膜的保护作用[J].中药新药与临床药理,2004,15(2):80~82
- [9]邓光远.半夏泻心汤临证举隅[J].甘肃中医,1995,8(5):18~19
- [10]金庆构.半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 30 例[J].中医药学刊,2003,21(4):573
- [11]吴林.半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎 59 例[J].陕西中医,2003,24(7):608~609
- [12]温庆华,晏招兰.三花半夏泻心汤治疗反流性食管炎 60 例[J].四川中医,2003,21(4):43
- [13]颜宜坚,刘殿青.半夏泻心汤化裁治疗反流性食管炎 42 例[J].实

用中医内科杂志,2002,16(4):222

- [14]王淑贞,井庆泉.半夏泻心汤加味治疗返流性食管炎 46 例[J].黑龙江中医药,1998(3):30~32
- [15]徐光林.半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎 36 例[J].吉林中医药,2001,21(1):40
- [16]高晓昕,刘孟宇.半夏泻心汤治疗返流性食管炎 6 例[J].中国中医药科技,1997,4(4):244
- [17]黄水源.加味半夏泻心汤治疗 50 例返流性食管炎[J].实用中西医结合杂志,1997,10(21):2098~2099
- [18]黄彬.半夏泻心汤加减治疗反流性食管炎临床观察[J].辽宁中医杂志,1999,26(10):459
- [19]方晓华.颗粒剂半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎 79 例[J].吉林中医药,2002,22(3):15
- [20]潘旭东.中西药合用治疗反流性食管炎 46 例[J].实用中医药杂志,2003,19(3):140
- [21]徐光林.半夏泻心汤加减治疗食管溃疡出血 20 例[J].吉林中医药,2003,23(9):18
- [22]贺丽,陈宏,吴桂芝.黄连在消化系统疾病中的应用[J].中医药信息,2001,18(6):38

(收稿日期:2004-10-14)

可引起较重的胃肠道症状,临床应用时常不使用负荷剂量或减量使用,通常大多数患者对每日使用 20mg 来氟米特耐受良好,如有轻度不良反应如腹泻、肠痉挛,可每日使用 10mg,患者更易于耐受^[16]。联合使用来氟米特和氨甲蝶呤比单独使用氨甲蝶呤或安慰剂效果更好,其主要缺点是肝毒性增强^[19],因此如需联合应用,须密切监测患者肝功能。

2.2 肿瘤坏死因子拮抗剂 TNF α 是由活化的单核细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞释放的一种炎性细胞因子,在风湿性关节炎发病机制中促进炎症反应有着重要作用^[17]。TNF α 可在各种细胞中表达^[18]的 2 种受体[1 型 (p55)、2 型 (p75)]结合,其生物活性在与可溶性 TNF 受体结合后被削弱。风湿性关节炎患者关节腔滑液中含有大量 TNF α ,TNF α 存在于炎性血管翳与正常软骨连接处;高浓度滑液 TNF α 与骨的侵蚀有关^[19]。动物实验证明拮抗 TNF α 是一种可行的治疗策略。表达人类 TNF α 的转基因小鼠或其它动物模型中出现炎性关节炎并经用抗 TNF 抗体缓解关节炎^[20]。后期的临床研究表明阻断 TNF 可改善症状^[21]。目前已有 3 种 TNF 阻断剂 (etanercept, infliximab 和 adalimumab) 应用于临床。其常用剂量及药代动力学特点见表 1。

表 1 风湿性关节炎治疗新药

药物	主要作用	用药方法	常用剂量	半衰期
来氟米特 Leflunomide	抑制嘧啶合成	口服	负荷剂量 100mg/d 连用 3d, 然后 20mg/d	2 周
依坦奈塞 Etanercept	结合 TNF α 与 TNF β	皮下注射	25mg 每周 2 次 或 50mg 每周 1 次	4d
Adalimumab	人类抗 TNF α 抗体	皮下注射	40mg 每隔 1 周	2 周
Infliximab	嵌合抗 TNF α 抗体	静脉注射	0, 2, 6 周 3mg/kg 体重, 然后每 8 周 1 次, 由于 反应不完全, 维持剂量 可渐增至 10mg/kg	9d
Anakinra	白介素 1 受体拮抗剂	皮下注射	100 mg/d	6h

2.2.1 依坦奈塞 (Etanercept) 是一种可溶性 TNF 受体融合蛋白,由两个二聚体组成,二者都有与高亲和力的 TNF-2 型受体结合的细胞外配基部分并与人类 IgG1 的 Fc 部分相连。依坦奈塞可结合血清中的可溶性 TNF α 及 TNF β ,并由此阻断二者与各自的 TNF 受体的结合。经皮下注射后,依坦奈塞吸收缓慢,约经 50h 血药浓度才达到峰值。它的半衰期通常是 4d (见表 1)^[22]。每周 1 次摄入 50mg 似乎与每周 2 次摄入 25mg 效果相当^[23]。

2.2.2 Infliximab 最初是被批准为局限性肠炎的治疗药物,是一种含有小鼠抗体的抗原结合区与人抗体的恒定区的嵌合 IgG1 抗 TNF α 抗体。Infliximab 可特异性地结合可溶性及膜结合型 TNF α ,从而减少 TNF α 与其受体结合。它也可通过抗体依赖与补体依赖的细胞毒性来杀伤表达 TNF α 的细胞^[24]。不同患者的 infliximab 的药代动力学有显著性差异。在一 428 名患者参加的试验中,在使用 Infliximab 3mg/kg 体重 8 周后,其血药谷底值相关 100 倍以上。实验发现缩短用药间隔时间至 6 周比增加剂量 100mg 更有效^[25]。据报道只要拮抗 TNF 有效,单次注射 infliximab (1-10mg/kg) 可迅速改善风湿性关节炎患者症状^[26]。后继研究表明单一使用 infliximab (3 或 10mg/kg) 治疗风湿性关节炎效果明显优于安慰剂^[27]。但由于常常出现抗 infliximab 抗体,故较常与氨甲蝶呤联合使用。经放射学检查证实联合使用 infliximab 与氨甲蝶呤治疗风湿性关节炎比氨甲蝶呤加安慰剂明显有效,各种方案 Infliximab ACR50 有效率在 24 周后相似,但 54 周后,每 8 周

使用 3mg/kg Infliximab 组有效率 (21%) 明显低于每 8 周使用 10mg/kg 组 (39%) 和每 4 周使用 10mg/kg 组 (38%)^[28]。

2.2.3 Adalimumab 是一种重组人类 IgG1 单克隆抗体,与人类有高亲和性。它既可抑制细胞因子与其受体结合,又可使细胞表面表达 TNF α 的细胞溶解。皮下注射后,Adalimumab 吸收缓慢,约 130h 后达到血药浓度峰值,在不同患者之间药物蓄积差异较大^[29],联合使用氨甲蝶呤将导致 Adalimumab 药物清除率降低^[30]。在一随机双盲试验,每周使用 Adalimumab 40mg 与每隔 1 周使用相同剂量 Adalimumab 的 ACR20 有效率相似 (分别为 53% 和 46%),且二者均明显高于安慰剂组 (19%)^[31],联合使用氨甲蝶呤与 Adalimumab (每 2 周 20mg, 40mg 或 80mg) 的 ACR20 有效率明显优于氨甲蝶呤加安慰剂组 (分别为 48%、67%、66% 和 15%)^[32]。

2.3 Anakinra 是一种靶向在许多组织中被表达的 I 型的重组人类白介素 1 受体拮抗剂。在风湿性关节炎患者的炎症关节内白介素 1 受体拮抗剂表达水平低,不足以抑制白介素 1 的产生,从而导致关节炎的迁延^[33]。Anakinra 是一种非糖基化的内生蛋白 (去除氨基端的蛋氨酸后)^[34]。由于它的半衰期较短 (见表 1),故每日给药比每周注射或每周 3 次效果要好。有肾功能损害的患者清除率会显著下降——中等程度的肾损害清除率将下降一半;严重肾损害会下降 2/3;肾病晚期则会下降 75%。对此类病人,应调整用量或注射频率,计算机模拟建议对严重肾损害的患者隔日注射 100mg 较为合适,血液透析与腹膜透析无法去除大量的 anakinra^[35]。在约 900 例风湿性关节炎患者参加的随机对照试验中,单独使用 anakinra 或与氨甲蝶呤联用均比安慰剂有效^[36]。经放射学证实使用 anakinra 治疗还可明显降低关节损害程度^[37]。最常见的副作用是在注射部位出现剂量相关性皮肤刺激征,见于 50~80% 的患者。大部分反应较轻且在数周内自行消退^[34],仅有少数患者出现严重过敏反应如搔痒、肿胀和疼痛。感染的风险,主要是细菌感染的风险似乎在上升。在一项有 1 000 例患者参加的试验中,anakinra 组有 2.1% 的患者发生严重感染而安慰剂组仅 0.4% ($P=0.07$),未发现机会性感染^[38]。Anakinra 与氨甲蝶呤联合使用患者耐受良好^[36]。然而两者均可导致白细胞减少,因此需监测血细胞计数。因 anakinra 与 TNF 拮抗剂联合使用可能会增加感染的风险,故应避免^[39]。

2.4 安必丁 (Artodar)^[40],通用名为双醋瑞因 (diacerein) 是一种新的白介素 -1 (IL-1) 抑制剂。该制剂为小分子,属蒽醌类大黄属二乙酰衍生物,相对分子质量 368.3,生物半衰期 2.7~6.6h,化学名为二乙酰二氢蒽羧酸。安必丁的作用机制包括:(1) 抑制 IL-1 的活性。(2) 抑制滑膜组织中 IL-1 的合成。(3) 抑制软骨细胞中 IL-1 受体的表达。(4) 阻遏胶原酶及基质溶解素等金属蛋白酶和过氧化物的生成。(5) 促进胶原及氨基糖的合成。(6) 抑制白细胞的趋化作用及稳定溶酶体。目前,本药主要用于治疗骨关节炎,很可能对类风湿关节炎亦有治疗作用,但尚在试验阶段。迄今为止,已完成上千例骨关节炎病例的多中心随机双盲临床观察。安必丁对骨关节炎有效率为 72%~83.3%,不良反应较少。安必丁缓解关节症状的作用发生缓慢而持久,一般在用药 4 周后起效,在停药 2~3 月内仍有治疗作用。因此,许多研究认为,安必丁具有药物贮存效应 (Carryover)。有研究认为,安必丁具有保护胃粘膜的作用,所以,可与非甾体抗炎药联合应用。

2.5 他克莫司 (tacrolimus, FK506)^[41] 他克莫司是真菌

Streptomyces tsukubaensis 的代谢产物,其结构与大环内酯类抗生素相似。该药主要作用于淋巴细胞,是 T 淋巴细胞活化的抑制剂,尤其具有很强的抑制细胞因子、炎性介质及组胺释放的作用。他克莫司于 1989 年开始应用于肝移植,之后相继用于治疗白塞病、Crohn 病及类风湿关节炎等。他克莫司对顽固性类风湿关节炎有显著的疗效。受试的类风湿关节炎患者平均经 5 种慢作用抗风湿药治疗未能控制病情,但经他克莫司(2~6mg·d⁻¹)治疗 6 个月后,患者的关节疼痛、肿胀指数及其他临床指标均见明显改善。患者全部达到 ACR 20%有效标准。5/7 的患者达 ACR 50%有效。未能完成治疗的 5 例患者主要是由于胃肠道反应(3 例)、胸痛(1 例)及神经疼痛(1 例)。无 1 例患者出现血肌酐异常。

2.6 沙利度胺 20 世纪 50 年代沙利度胺^[42](反应停、酞胺哌啶酮)最先在德国上市,作为镇静药和镇痛药,主要用于治疗妊娠恶心、呕吐,因其疗效显著,而迅速在全球广泛使用。但是在短短的几年里,导致全球发生了极罕见的上万例海豹肢畸形儿,立即禁用沙利度胺。然而,对沙利度胺其他作用的研究仍在进行。近年来,沙利度胺在免疫、抗炎、抗血管生成的药理和一些疑难病症上的临床治疗研究中取得了令人欣喜的结果。国外学者报道,用沙利度胺治疗 7 例多种抗炎药和免疫抑制药无效的女性类风湿性患者,结果多数在数周内缓解,剂量 400~600mg·d⁻¹,所有的患者的血沉和类风湿因子滴度都正常化或明显下降,其中 1 例类风湿结节在 12 周时消失。有报道用沙利度胺和甲氨蝶呤联合治疗 7 例难治性类风湿患者,5 例坚持治疗者中,4 例在 3~9 个月内改善关节压痛和减轻关节肿胀。沙利度胺除了致畸作用外,在研究中观察到的常见不良反应有:轻中度的便秘、疲劳、嗜睡、各种周围神经病变、直立性低血压,部分患者可发生红疹、水肿、甲状腺功能不足和中性白细胞减少。

2.7 TCR 及 HLA-DR4/1 多肽 多年来 HLA-DR4/1 多肽能否用于类风湿关节炎的治疗一直受到人们的关注。最近,Clair 等^[43]在一项随机双盲对照研究中将 HLA-DR4/1 多肽用于类风湿关节炎,取得了肯定的疗效。- 近年来,TCR 多肽疫苗已试用于类风湿关节炎的治疗,并取得了较好的疗效。研究者认为,TCR-V β 疫苗可能是一种有效的类风湿关节炎生物治疗药^[44]。

3 小结

有关风湿性关节炎的治疗进展飞速,且许多新药尚在研发中;已有一些被批准进行临床试验,包括一些免疫抑制剂、rituximab^[45]、白介素 6 拮抗剂、1 种可阻断 T 细胞共刺激通路的融合蛋白——细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4-IgG1 (CTLA-4 - Ig)。还有些药物正在研发初期中,如聚乙二醇化可溶性 TNF 受体拮抗剂、1 种可阻断白介素 15 的细胞因子阻断剂、防止人类补体 C5 分裂或抑制结合分子的药物。风湿性关节炎治疗新方法、新药物将为患者带来新的希望。

参考文献

[1]胡晋红,吕随峰,朱全刚,等.来氟米特治疗类风湿关节炎研究进展[J].中国新药杂志,2001,10(4):294-300
 [2]Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 1999, 29:14~26
 [3]Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide [J]. Clin Pharmacokinetics, 2002,41:421~430
 [4]Beaman JM, Hackett LP, Luxton G, et al. Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations [J]. Ann Pharmacother, 2002, 36:

75~77

[5]Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial[J]. Lancet, 1999,353:259~266
 [6]Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate [J]. Arthritis Rheum, 2001,44:1 984~1 992
 [7]Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Am J Health Syst Pharm, 2000,57:225~234
 [8]American College of Rheumatology. Reports of leflunomide hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. Hotline. (Accessed April 26, 2004, at <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0801leflunomide.asp?aud=mem.>)
 [9]Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2002,137:726~733
 [10]Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide [J]. Arthritis Rheum, 2000,43:2 609~2 611
 [11]Coblyn JS, Shadick N, Helfgott S. Leflunomide-associated weight loss in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2001,44:1 048~1 051
 [12]Rozman B, Praprotnik S, Logar D, et al. Leflunomide and hypertension[J]. Ann Rheum Dis, 2002,61:567~569
 [13]Marchesoni A, Arreghini M, Panni B, et al. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab[J]. Rheumatology (Oxford), 2003,42:193~194
 [14]Aventis statement in response to reported cases of interstitial pneumonitis in Japan. (Accessed April 26, 2004, at http://www.arava.com/docs/Japan_IP_Arava.pdf.)
 [15]Sokka T, Pincus T. Contemporary disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis in a US private practice: methotrexate as the anchor drug in 90% and new DMARD in 30% of patients [J]. J Rheumatol, 2002,29:2 521~2 524
 [16]Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study[J]. Arthritis Rheum, 1995,38:1 595~1 603
 [17]Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2001,344:907~916
 [18]Newton RC, Solomon KA, Covington MB, et al. Biology of TACE inhibition[J]. Ann Rheum Dis, 2001,3:1 125~1 132
 [19]Neidel J, Schulze M, Lindschau J. Association between degree of bone-erosion and synovial fluid-levels of tumor necrosis factor alpha in the knee-joints of patients with rheumatoid arthritis [J]. Inflamm Res, 1995,44:217~221
 [20]Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992,89:9 784~9 788
 [21]Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (ca2) in patients with rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 1994,344:1 125~1 127
 [22]Lee H, Kimko HC, Rogge M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling of etanercept using logistic regression analysis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003,73:348~365
 [23]Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2004,50:

- 353~363
- [24]Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody [J]. Mol Immunol,1993,30:1 443~1 453
- [25]St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J].Arthritis Rheum,2002,46:1 451~1 459
- [26]Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 1994,344:1 105~1 110
- [27] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1998,41:1 552~1 563
- [28]Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis[J].N Engl J Med, 2000,343:1 594~1 602
- [29]den Broeder A, van de Putte LBA, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol,2002,29:2 288~2 298
- [30]Humira (adalimumab). Abbott Laboratories (package insert). (Accessed April 26, 2004, at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/adalabb123102LB.htm>.)
- [31]van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Adalimumab (D2E7) monotherapy in the treatment of patients with severely active rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002,46:Suppl:S205~S205
- [32]Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial [J]. Arthritis Rheum ,2003,48: 35~45
- [33]Firestein GS, Boyle DL, Yu C, et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum ,1994,37:644~652
- [34]Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist [J]. Rheum Dis Clin North Am ,1998,24:615~628
- [35]Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function [J].Clin Pharmacol Ther,2003,74:85~94
- [36]Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheum, 2002,46:614~624
- [37]Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores[J]. Arthritis Rheum, 2000,43:1 001~1 009
- [38]Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Rheum,2003,48:927~934
- [39]Schiff MH, Bulpitt K, Weaver AA, et al. Safety of combination therapy with anakinra and etanercept in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2001,44:Suppl:S79~S79
- [40]Pelletier J P ,Yaron M ,Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee:a double-blind , placebo-controlled trial[J] . Arthritis Rheum,2000,43:2 339~2 348
- [41]栗占国.风湿病的免疫及生物治疗进展[J].中国新药杂志,2001,10 (7):488~492
- [42]董怡,纪室华.反应停在风湿性疾病治疗中的作用[J].世界医学杂志,2001,5(2) :46~50
- [43] Clair ST EW,Cohen SB ,Lee ML, et al . Treatment of rheumatoid arthritis with a DR4/1 peptide[J] . J Rheumatol ,2000,27 (8):1 855~1 863
- [44]Moreland LM ,Morgan EE ,Adamson TC , et al . TCR vaccination in RA:A placebo-controlled trial using a combination of Vβ3 ,Vβ14 and Vβ17 peptide[J].Arthritis Rheum, 1998,41(11):1 919~1 929
- [45]Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy [J]. Arthritis Rheum, 2003,48:1 484~1 492

(收稿日期: 2004 -10 -29)

自制简易输液瓶套

丛淑

(山东省乳山市人民医院 乳山 264500)

关键词:简易输液瓶套;制作方法;护理

中图分类号:R 472.4

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2005)01- 0074-01

在护理工作中,由于急诊科的病人较多,周转率快,经常出现输液瓶套短缺的情况。因此,我们自制了一种简易的输液瓶套来解决这个问题,制作方法如下:

1 材料 制作材料为一根长度约 85cm 左右消毒过的废输液品(取茂菲氏滴管下端至头皮针连接处的部分)。

2 制作方法 先在管子两端各打一个可调节大小的活结套,把其中一个套入输液瓶颈处拉紧,再将另一个套入平行于输液瓶底边约 4cm 处拉紧(两个活结套的开口端分别位

于瓶子的两端),然后将左右管子朝瓶底主向往,使输液瓶夹于两侧管子中间。在瓶底中央用两侧管子打 1 个“8”型结套,再将这个结套折叠成挂钩套。

3 特点 (1)制作简单,尤其适用于急诊科应急状态下使用;(2)经济实用,材料来源广泛,可以消毒后重复使用,并且 1 个瓶套可以在大小不同的输液瓶上使用;(3)瓶套的结构稳定,对输液瓶上的文字遮挡面积小,便于查对。

(收稿日期: 2004 -10-23)