

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.018

# 地藤痹痛颗粒对类风湿关节炎患者血清基质金属蛋白酶的影响\*

安晓蓓<sup>1</sup>,刘进子<sup>1</sup>,付素兰<sup>1</sup>,张磊<sup>2</sup>,高杨<sup>1</sup>

(1. 河北省石家庄市第三医院,河北 石家庄 050011; 2. 河北省食品药品监督管理局,河北 石家庄 050000)

**摘要:**目的 探讨地藤痹痛颗粒治疗类风湿关节炎(RA)的效果及对血清基质金属蛋白酶(MMP)水平的影响。方法 选取医院 RA 住院患者 100 例,随机分为对照组和研究组,各 50 例。两组患者均采用常规抗风湿药物(DMARDs)治疗,口服甲氨蝶呤片;研究组患者加用地藤痹痛颗粒。**结果** 与对照组相比,研究组 C 反应蛋白、血沉水平下降显著( $P < 0.05$ );治疗 24 周后,研究组各项 MMP 指标下降程度更显著( $P < 0.05$ ),压痛、肿胀关节数和 28 个关节疾病活动度评分显著降低( $P < 0.05$ ),ACR50 和 ACR70 病情缓解比例更高( $P < 0.05$ );研究组的疗效优于对照组,且与调控 MMP 的水平具有相关性。**结论** 地藤痹痛颗粒可有效提高 RA 的疗效,其作用机制可能是通过调控患者血清中 MMP-3, MMP-9, MMP-13 水平而改善病情。

**关键词:**地藤痹痛颗粒;类风湿关节炎;基质金属蛋白酶;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0055-03

## Effect of Ditengbitong Granule on Serum Matrix Metalloproteinase in Patients with Rheumatoid Arthritis

AN Xiaobei<sup>1</sup>, LIU Jinzi<sup>1</sup>, FU Sulan<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>2</sup>, GAO Yang<sup>1</sup>

(1. Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050011; 2. Hebei Food and Drug Administration, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Ditengbitong Granules on rheumatoid arthritis(RA) and its effect on the level of serum matrix metalloproteinase(MMP). **Methods** A total of 100 patients with RA in the hospital were selected and randomly divided into control group and study group, 50 cases in each group. Both groups were treated with anti-rheumatic drugs(DMARDs); methotrexate was orally administered. On the basis of the control group, the study group was added with Ditengbitong Granules. **Results** Compared with the control group, the study group could reduce the level of C-reactive protein(CRP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) more effectively( $P < 0.05$ ). After 24 weeks of treatment, the MMP index of the study group decreased more significantly( $P < 0.05$ ), the number of tender and swollen joints and disease activity score(DAS)28 score decreased more significantly( $P < 0.05$ ), and the remission rate of American College of Rheumatology(ACR)50 and ACR70 was significantly higher( $P < 0.05$ ). The curative effect of the study group was better than that of the control group, and it was related to the level of MMP regulation. **Conclusion** Ditengbitong Granules can effectively improve the efficacy of RA, and its mechanism of action may be to improve the condition by regulating the levels of MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in the serum of RA patients.

**Key words:** Ditengbitong Granules; rheumatoid arthritis; matrix metalloproteinase; clinical efficacy

类风湿关节炎(RA)为常见自身免疫性疾病,以慢性对称性关节滑膜炎为特征,主要病理表现为滑膜增生、血管翳形成,以及逐渐出现的关节侵蚀和骨质破坏,引发关节肿痛、晨僵等临床症状<sup>[1]</sup>。基质金属蛋白酶(MMP)在 RA 骨质破坏中起关键作用,并随病情进展在血清及关节滑液中的含量不断上升,其含量与病情的发展和预后密切相关<sup>[2]</sup>。RA 属中医学“痹症”范畴,主要由风寒湿痹、血瘀积滞、肝肾亏虚、正气不足等病因引起<sup>[3]</sup>。地藤痹痛颗粒是石家庄市第三医院自主研发用于治疗 RA 的复方中药制剂,由雷公藤、地黄、姜活、杜仲、补骨脂等中药材组方,具有疏肝理气、祛风除湿、活血通络、消肿止痛的功效<sup>[4]</sup>。现代中医药学研究表明,雷公藤多苷、雷公藤甲素、雷公藤红素等雷公藤药材中富含多种抗炎成分,均可对 RA 患者血清中的 MMP 产生影响<sup>[5]</sup>。采用计算机模拟试验分析雷公藤的潜在靶标,结果显示,

MMP-3 和 MMP-9 是雷公藤的主要作用靶点<sup>[6]</sup>;雷公藤甲素具有抑制 RA 滑膜成纤维细胞系 MH7A 表达 MMP-9 的作用<sup>[7]</sup>;雷公藤多苷能调节 MMP-9 和 MMP-13 的水平,抑制 RA 患者的骨质侵蚀和丢失<sup>[8]</sup>。本研究中观察了地藤痹痛颗粒对 RA 患者血清中 MMP-3, MMP-9, MMP-13 的调节作用,探讨了缓解骨质与关节病变的机制。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:符合美国风湿病学会(ACR)1987 年的 RA 分类诊断标准,即 28 个关节疾病活动度评分(DAS28)大于 2.6 分为确诊,2.6~3.2 分为病情处于活动期,大于 5.1 分为处于高度活动期<sup>[9]</sup>。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:合并其他与 MMPs 相关的疾病,如肝硬化、

\*基金项目:2018 年河北省医学科学研究重点课题[20181049]。

第一作者:安晓蓓,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为类风湿关节炎的发病机制及诊疗,(电子信箱)2422274618@qq.com。

肿瘤等;心、肝、肾功能不全;就诊前6个月内用过改善病情的抗风湿药物(DMARDs)及糖皮质激素。

病例选择与分组:选取我院2018年3月至6月就诊的RA患者100例,随机分为对照组和研究组,各50例。两组患者一般资料比较,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( $n = 50$ )

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{X} \pm s$ ,年)	DSA28评分分布(例)		
				2.6~3.1分	3.2~5.1分	>5.1分
对照组	19/31	52.1±5.8	2.65±1.18	6	16	28
研究组	20/30	49.8±5.7	2.71±1.32	7	13	30
$\chi^2/t$ 值	0.042	1.654	0.745	0.049	0.437	0.164
$P$	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

## 1.2 方法

对照组患者仅接受DMARDs常规治疗,每周1次,口服甲氨蝶呤片10 mg和亚叶酸钙片15 mg;研究组患者在对照组患者治疗基础上加用地藤癩痛颗粒(医院制剂,冀药制字Z20070034,规格为每包10 g),每次1包,每日3次。

## 1.3 观察指标

AR诊断指标:抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,采用免疫胶乳比浊法检测血清中类风湿性因子(RF)、抗瓜氨酸肽(CCP)抗体、C反应蛋白(CRP),魏氏法检测血沉(ESR)。

MMP含量:抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,室温静置30 min,离心,取上清液,置-20℃冰箱保存,按酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清中MMP-3, MMP-9, MMP-13的含量。

关节疼痛评分:采用视觉模拟评分(VAS)法评估疼痛程度,计0~10分,0分为无疼痛,10分为剧烈疼痛。

DAS28评分:参考文献[10]计算DAS28评分, $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{\text{压痛关节数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{肿胀关节数}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{VAS}$ 。

ACR疗效评价:采用ACR达标率评价各组疗效,ACR20为与治疗前比较,治疗后关节肿胀、压痛数及5项总体评价指标,改善率大于20%;ACR50,ACR70以此类推,按同样的方法评定。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料比较采用配对 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。与治疗前相比,各组ACR指标

均显著改善,研究组治疗24周后ACR50,ACR70改善较对照组更为明显,且骨髓抑制、口腔炎、恶心等不良反应比例较低( $P < 0.05$ )。

表2 两组患者不同治疗阶段AR诊断指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 50$ )

组别	时间	CRP(mg/L)	抗CCP抗体(U/mL)	ESR(mm/h)	RF(U/mL)
对照组	治疗前	34.25±8.50	28.30±8.41	60.34±9.71	108.90±13.28
	治疗12周后	21.67±6.41 <sup>△</sup>	22.37±7.24 <sup>△</sup>	59.87±8.26	110.40±15.62
	治疗24周后	14.93±1.25 <sup>△*</sup>	16.20±3.57 <sup>△*</sup>	19.16±7.63 <sup>△</sup>	70.62±14.66 <sup>△</sup>
研究组	治疗前	35.12±9.44	29.50±9.72	17.27±7.11 <sup>△</sup>	61.38±12.47 <sup>△</sup>
	治疗12周后	19.25±7.33 <sup>△</sup>	17.86±5.93 <sup>△</sup>	15.43±2.76 <sup>△</sup>	41.14±6.63 <sup>△</sup>
	治疗24周后	10.07±1.07 <sup>△*</sup>	14.78±2.18 <sup>△</sup>	10.65±2.44 <sup>△*</sup>	39.36±5.94 <sup>△</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△\*</sup> $P < 0.01$ ;与对照组同时点比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。表3和表4同。

表3 两组患者不同治疗阶段MMP水平比较  
( $\bar{X} \pm s$ , ng/mL,  $n = 50$ )

组别	时间	MMP-3	MMP-9	MMP-13
对照组	治疗前	79.42±10.62	49.84±8.76	239.52±25.67
	治疗12周后	71.67±13.07	50.37±9.84	241.53±26.50
	治疗24周后	50.62±5.82 <sup>△</sup>	42.92±7.34	198.28±20.62
研究组	治疗前	81.02±13.75	26.23±6.19 <sup>△*</sup>	178.95±19.56 <sup>△*</sup>
	治疗12周后	46.95±7.82 <sup>△*</sup>	32.53±4.32 <sup>△</sup>	176.56±11.82 <sup>△</sup>
	治疗24周后	29.46±5.02 <sup>△*</sup>	18.85±2.15 <sup>△*</sup>	114.23±9.77 <sup>△*</sup>

表4 两组患者不同治疗阶段的关节肿胀数、关节压痛数、ESR、VAS分值和DAS28评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 50$ )

组别	时间	关节压痛数	关节肿胀数	ESR(mm/h)	VAS评分	DAS28评分
对照组	治疗前	10.64±2.53	7.42±1.94	60.34±9.71	6.95±1.20	5.41±0.53
	治疗12周后	3.79±1.17 <sup>*</sup>	7.73±1.89	59.87±8.26	7.12±1.55	5.46±0.56
	治疗24周后	2.09±0.74 <sup>**</sup>	3.52±1.47 <sup>*</sup>	19.16±5.63 <sup>*</sup>	4.18±0.82 <sup>*</sup>	3.32±0.34 <sup>*</sup>
研究组	治疗前	11.12±3.12	2.64±1.34 <sup>*</sup>	18.27±4.02 <sup>*</sup>	3.93±0.64 <sup>*</sup>	3.08±0.32 <sup>*</sup>
	治疗12周后	3.16±1.02 <sup>*</sup>	2.31±0.60 <sup>**</sup>	15.43±2.76 <sup>**</sup>	2.01±0.37 <sup>**</sup>	2.44±0.25 <sup>**</sup>
	治疗24周后	1.53±0.36 <sup>**</sup>	1.48±0.27 <sup>**</sup>	10.65±1.64 <sup>**</sup>	1.73±0.26 <sup>**</sup>	1.97±0.19 <sup>**</sup>

表5 两组患者不同治疗阶段的ACR评分与不良反应比较  
(例,  $n = 50$ )

组别	时间	ACR20	ACR50	ACR70	不良反应
对照组	治疗12周后	29	24	22	4
	治疗24周后	45 <sup>△</sup>	30 <sup>△</sup>	24	8 <sup>△</sup>
研究组	治疗12周后	30	26	24	3
	治疗24周后	44 <sup>△</sup>	39 <sup>△*</sup>	35 <sup>△*</sup>	2 <sup>#</sup>

注:与本组治疗12周后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗24周后比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

RA是一种自身免疫疾病,MMP与RA病情进展紧密相关,是一组蛋白水解酶家族,目前共发现有25种,具有水解细胞基质活性的类型主要有以下3种:胶原酶(MMP-1, MMP-13, MMP-18),主要降解I, II, III型等细胞间质胶原,其中MMP-13是诊断骨关节炎的关

键指标之一,与RA的发病及病情进展呈正相关,可成为RA疗效判定的重要标志物<sup>[10-11]</sup>;明胶酶(MMP-2和MMP-9),主要降解基底膜中的IV型胶原,MMP-9在RA骨质破坏进程中起重要作用,同时在关节滑液、骨和软骨的细胞外间质降解中扮演重要角色<sup>[12]</sup>;基质溶解素(MMP-3,MMP-10,MMP-11),可降解多种非胶原性的基质成分,MMP-3能破坏胶原,降解关节软骨的蛋白酶,在RA的骨破坏中发挥主要作用,其水平与RA患者骨破坏程度相关<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,单独服用甲氨蝶呤或加用地藤痹痛颗粒,随着疗程进展,各项RA诊断指标和病情活动指标均能得到良好的控制,治疗24周后可使DAS28评分低于2.6分,病情缓解,加用地藤痹痛颗粒的疗效更显著。MMP检测结果表明,地藤痹痛颗粒治疗12周后即可显著降低MMP水平,且下调程度显著高于对照组,可见地藤痹痛颗粒增强抗风湿药用药的疗效可能与其调控MMP水平的作用密切相关。

MMP是降解RA细胞外基质的关键酶,在骨质、关节损伤过程中扮演重要角色,研究组患者关节压痛和肿胀数量均显著减少,表明服用地藤痹痛颗粒可通过下调MMP水平、降低骨质破坏和发挥保护关节作用,提高患者关节的活动能力,改善生活质量<sup>[14-15]</sup>。

目前,临床治疗以非甾体抗炎药物,改善病情的抗风湿药、糖皮质激素、肿瘤坏死因子(TNF)单克隆抗体等西药为主。布洛芬、美洛昔康、塞来昔布非甾体抗炎药物镇痛与抗炎作用虽明显,但长时间服用胃溃疡发病率会升高;甲氨蝶呤、来氟米特、羟氯喹等抗风湿药能改善病情,但不能迅速消炎和止痛,约需较长时间才会改善临床症状;地塞米松、泼尼松等糖皮质激素疗效尚可,但长期使用可引起库欣综合征;英夫利昔单抗、阿达木单抗等TNF单克隆抗体疗效确切,不良反应小,但价格昂贵,目前未能惠及广大患者<sup>[16]</sup>。RA属中医“痹病”“疔痹”“顽痹”“历节风”等范畴,苷类、生物碱、黄酮及萜类等具有抗炎、镇痛和免疫调节作用的药材有利于RA患者的长期治疗<sup>[17]</sup>。地藤痹痛颗粒中的主药为雷公藤和地黄,雷公藤含有雷公藤多苷、雷公藤红素调节免疫系统的化学成分<sup>[15]</sup>,地黄具有减轻甲氨蝶呤肝肾毒性和消化道反应等毒副作用的功效<sup>[18-20]</sup>。因此,在DMARDs常规治疗基础上联用地藤痹痛颗粒可提高疗效,减轻毒性反应。

#### 参考文献:

[1] SHARIF K, SHARIF A, JUMAH F, et al. Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view[J]. Clin Anat, 2018, 31(2): 216-223.  
[2] BURRAGE PS, MIX KS, BRINCKERHOFF CE. Matrix metallopro-

teinases: role in arthritis[J]. Front Biosci, 2006, 11(1): 529-543.  
[3] 吴 闯, 姚晓玲, 姚血明, 等. 类风湿关节炎中医证候分型研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(11): 71-74.  
[4] 马潇苒, 李无阴. 中药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(10): 66-70.  
[5] 曹学梅. 雷公藤多苷对类风湿关节炎患者血清细胞因子水平的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(7): 21-23.  
[6] 严培晶, 郑春松, 叶蕙芝, 等. 基于计算机模拟研究雷公藤治疗类风湿关节炎的药效物质基础与分子作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(12): 1818-1824.  
[7] 张前德, 时彦标, 谈文峰, 等. 雷公藤甲素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞系MH7A中VEGF、MMP-9水平变化的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(7): 902-905.  
[8] 夏玉坤. RFX/FXFP1、MMP9/MMP13和RANKL/OPG在关节炎软骨和骨破坏及中药治疗中的作用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.  
[9] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.  
[10] 秦晨曼. 基于C-反应蛋白和血沉的类风湿关节炎患者疾病活动度DAS28的比较[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.  
[11] LI H, WANG D, YUAN Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 248.  
[12] 安 新, 高利常, 刘白鹭. 类风湿关节炎患者血清MMP-13、sICAM-1、IL-10检测的临床意义[J]. 现代免疫学, 2014, 34(1): 52-55.  
[13] ZHOU M, QIN S, CHU Y, et al. Immunolocalization of MMP-2 and MMP-9 in human rheumatoid synovium[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(6): 3048-3056.  
[14] UEMURA Y, HAYASHI H, TAKAHASHI T, et al. MMP-3 as a Biomarker of Disease Activity of Rheumatoid Arthritis[J]. Rinsho Byori, 2015, 63(12): 1357-1364.  
[15] 王茂林, 王永萍. 中医药对类风湿关节炎基质金属蛋白酶作用机制研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(1): 94-97.  
[16] MALEMUD CJ. Matrix Metalloproteinases and Synovial Joint Pathology[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148(5): 305-325.  
[17] 张晓攀, 李艳贞, 李珊珊, 等. 类风湿性关节炎治疗药物研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1906-1910.  
[18] 俞曾强. 甲氨蝶呤联合除湿化痰汤治疗风湿性关节炎64例临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(16): 60-62.  
[19] 侍成锦. 熟地黄对甲氨蝶呤化疗副作用的预防作用及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.  
[20] 游碧蓉, 田新玮, 刘春景. 六味地黄合四物汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 中医药导报, 2016, 22(6): 95-97.

(收稿日期: 2019-06-11)