

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.025

通痹胶囊治疗类风湿关节炎的疗效及对微循环和血清 MMP-1、MMP-3 的影响 *

李 婷 郑宝林 叶美杏 黄艳华 陈君立 梁建亮

(广州中医药大学附属佛山中医院风湿科 广东 佛山 528000)

摘要 目的:探讨通痹胶囊治疗类风湿关节炎(RA)的疗效及对微循环指标和基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的影响。**方法:**选取2016年1月~2018年9月期间我院收治的90例RA患者,按照随机数字表法分为研究组(n=45)、对照组(n=45)。对照组患者给予来氟米特、甲氨蝶呤常规治疗,研究组在对照组基础上联合通痹胶囊治疗,比较两组患者疗效、治疗前后的微循环指标[血管阻力指数(RI)、舒张期峰值速度(EDV)以及收缩期峰值速度(PSV)]、MMP-1、MMP-3、类风湿因子滴度(RF)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗链球菌溶血素"O"(ASO),记录两组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**研究组治疗4个月后的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗4个月后RI、MMP-1、MMP-3、CRP、RF、ESR、ASO下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);EDV、PSV升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**在常规治疗的基础上联合通痹胶囊可有效缓解RA病情,改善机体微循环,降低血清MMP-3、MMP-1水平,且用药安全性较好。

关键词:通痹胶囊;类风湿关节炎;疗效;微循环;基质金属蛋白酶-1;基质金属蛋白酶-3

中图分类号:R593.22;R243 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)16-3117-04

The Therapeutic Effect of Tongbi Capsule on Rheumatoid Arthritis and Its Effect on Microcirculation and Serum MMP-1 and MMP-3*

LI Ting, ZHENG Bao-lin, YE Mei-xing, HUANG Yan-hua, CHEN Jun-li, LIANG Jian-liang

(Department of Rheumatism, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, 528000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of Tongbi capsule on rheumatoid arthritis (RA) and its influence on microcirculation index, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3). **Methods:** 90 patients with RA admitted to our hospital from January 2016 to September 2018 were selected, they were divided into study group (n=45), control group (n=45) according to the random number table method. The control group was treated with leflunomide and methotrexate. The study group was treated with Tongbi capsule on the basis of the control group. The therapeutic effect, microcirculation indexes before and after treatment [Vascular resistance index (RI), diastolic peak velocity (EDV) and systolic peak velocity (PSV)], MMP-1, MMP-3, Rheumatoid factor titer (RF), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), antistreptolysin "O" (ASO) of the two groups were compared, adverse reactions were recorded. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The RI, MMP-1, MMP-3, CRP, RF, ESR and ASO of the two groups decreased after 4 months of treatment, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$); EDV and PSV increased, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** on the basis of routine treatment, Tongbi capsule can effectively alleviate RA, improve microcirculation, reduce the levels of MMP-3 and MMP-1 in serum, and the drug safety is good.

Key words: Tongbi capsule; Rheumatoid arthritis; Efficacy; Microcirculation; Matrix metalloproteinase-1; Matrix metalloproteinase-3

Chinese Library Classification(CLC): R593.22; R243 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3117-04

前言

类风湿关节炎(RA)是一种以炎性滑膜炎为主的系统性疾病,具有高致残性,临床主要表现为关节肿胀、晨僵、疼痛及体

重减轻等症状,严重者可丧失关节功能,给患者日常生活带来严重影响^[1-3]。目前,临床上有关RA的治疗尚无统一方案,主要以稳定疾病、缓解关节功能为目的。甲氨蝶呤是临床上治疗RA的首选药物,来氟米特是一种新型的免疫调节剂,上述两种药

* 基金项目:2018年度广东省中医药局科研项目(20181250)

作者简介:李婷(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗风湿免疫病,E-mail: LT13790081505@163.com

(收稿日期:2020-02-06 接受日期:2020-02-28)

物联合应用可获得一定的疗效,但长期使用不良反应较大,不利于患者预后^[4,5]。近年来,中西医结合治疗 RA 取得了较大进展,中医认为 RA 隶属中医“痹证”范畴,以寒湿痹阻型最为常见^[6]。通痹胶囊为中成药,具有祛风胜湿、活血通络、散寒止痛之效^[7,8]。鉴于此,本研究通过探讨通痹胶囊治疗 RA 的疗效及对微循环和血清基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的影响,旨在为临床治疗 RA 提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院于 2016 年 1 月~2018 年 9 月期间收治的 90 例 RA 患者。纳入标准:(1)西医诊断参考《类风湿关节炎诊断及治疗指南》^[9];(2)晨僵时间>45 min,压痛关节数>5 个,肿胀关节数>3 个,血细胞沉降率(ESR)>30 mm/h,C 反应蛋白(CRP)>正常值上限的 1.5 倍;(3)中医诊断参考《中药新药临床研究指导原则》^[10],辨证分型为寒湿痹阻型;(4)X 线检查骨质均无破坏或仅有骨质疏松的改变;(5)知情本研究且签署了同意书;(6)对本次研究药物无禁忌症者。排除标准:(1)合并心肝肾等重要脏器功能障碍者;(2)出现凝血功能障碍者;(3)妊娠哺乳期妇女;(4)合并心血管疾病者;(5)合并恶性肿瘤者。根据随机数字表法分为研究组(n=45)、对照组(n=45)。其中对照组女 29 例,男 16 例,年龄 34~68 岁,平均(47.71±5.26)岁;病程 0.8~6 年,平均(2.19±0.31)年;体质量指数 21~28 kg/m²,平均(24.58±0.92)kg/m²。研究组女 32 例,男 13 例,年龄 32~72 岁,平均(47.06±5.12)岁;病程 0.7~4 年,平均(2.29±0.28)年;体质量指数 21~27 kg/m²,平均(24.06±0.87)kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。此次研究已获取我院伦理学委员会批准进行。

1.2 治疗方法

两组治疗前均作停药处理,停药 2 w 以上,分别给予本次研究的治疗方案。对照组患者给予来氟米特(国药准字

H20060034,苏州长征-欣凯制药有限公司,规格:5 mg)治疗,10 mg/次,2 次/d;甲氨蝶呤(国药准字 H31020644,上海上药信谊药厂有限公司,规格:2.5 mg),10 mg/次,1 次/d。研究组在对照组的基础上联合通痹胶囊(国药准字 Z20174067,山东润中药业有限公司,规格:每粒装 0.31 g)治疗,2 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 4 个月。

1.3 观察指标

(1)记录两组 4 个月后的临床疗效,显效:证候积分减少>70%,临床症状、阳性体征明显改善;有效:证候积分减少 30%~70%,临床症状、阳性体征有所改善;无效:证候积分减少低于 30%,临床症状、阳性体征未见改善甚至加重。总有效率=显效率+有效率^[10]。(2)抽取患者治疗前、治疗 4 个月后的清晨空腹静脉血 5 mL,经离心半径 12 cm,3500 r/min 离心 14 min,分离上清液用于后续检测。采用乳胶凝集试验法检测类风湿因子滴度(RF),采用单向免疫扩散法检测 CRP,采用 Westergren 法测定 ESR,采用免疫比浊法检测抗链球菌溶血素“O”(ASO),采用酶联免疫吸附试验检测 MMP-1、MMP-3,严格遵守试剂盒(武汉博士德生物科技有限公司)说明书进行操作。(3)于治疗前、治疗 4 个月采用美国 Dasonics 公司生产的彩色多普勒显像仪监测患者左手中指指腹动脉的血管阻力指数(RI)、舒张期峰值速度(EDV)以及收缩期峰值速度(PSV)。(4)记录两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

研究数据经 SPSS25.0 软件处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗 4 个月后,研究组的临床总有效率 95.56%(43/45)高于对照组 82.22%(34/45)($P<0.05$);详见表 1。

表 1 临床疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of clinical effects n(%)

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=45)	11(24.44)	26(57.78)	8(17.78)	37(82.22)
Study group(n=45)	16(35.56)	27(60.00)	2(4.44)	43(95.56)
χ^2				4.059
P				0.044

2.2 微循环指标比较

两组治疗前 EDV、RI、PSV 比较无差异($P>0.05$);两组治疗 4 个月后 PSV、EDV 升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);RI 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 2。

2.3 血清 MMP-1、MMP-3 比较

两组治疗前血清 MMP-1、MMP-3 比较无差异($P>0.05$);两组治疗 4 个月后血清 MMP-1、MMP-3 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 3。

2.4 类风湿相关指标比较

两组治疗前 ASO、RF、CRP、ESR 比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗 4 个月后 ASO、RF、CRP、ESR 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 4。

2.5 不良反应情况比较

对照组出现恶心呕吐 1 例,谷丙转氨酶升高合并皮疹 2 例,胃肠道不适 2 例,不良反应发生率为 11.11%(5/45);研究组出现谷丙转氨酶升高合并皮疹 2 例,恶心呕吐 2 例,胃肠道不适 2 例,不良反应发生率为 13.33%(6/45);两组不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.087, P=0.769$)。

表 2 微循环指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of microcirculation indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	RI		EDV(cm/s)		PSV(cm/s)	
	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment
Control group(n=45)	0.93± 0.08	0.77± 0.11*	4.56± 0.47	5.28± 0.51*	9.23± 0.67	11.09± 0.94*
Study group(n=45)	0.96± 0.07	0.49± 0.08*	4.49± 0.52	5.93± 0.48*	9.42± 0.85	12.53± 0.85*
t	1.893	13.810	0.670	6.226	1.178	7.622
P	0.062	0.000	0.505	0.000	0.242	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

表 3 血清 MMP-1、MMP-3 比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum MMP-3 and MMP-1 between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	MMP-1(ng/mL)		MMP-3(ng/mL)	
	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment
Control group(n=45)	11.65± 2.21	8.49± 1.73*	167.79± 19.24	113.51± 18.21*
Study group(n=45)	12.23± 1.84	5.23± 0.85*	166.81± 21.26	62.36± 14.15*
t	1.353	11.345	0.229	14.879
P	0.180	0.000	0.819	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

表 4 两组患者类风湿相关指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of rheumatoid related indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CRP(mg/L)		RF(U/mL)		ESR(mm/h)		ASO(U/mL)	
	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment	Before treatment	4 months after treatment
Control group(n=45)	34.15± 3.86	21.75± 4.93*	220.48± 19.18	167.26± 14.91*	49.15± 6.73	34.39± 5.74*	192.84± 13.61	162.97± 15.58*
Study group(n=45)	33.46± 4.81	14.36± 3.74*	217.36± 18.03	135.95± 13.92*	50.08± 5.86	23.01± 6.68*	190.78± 16.73	128.24± 13.46*
t	0.751	8.011	0.795	10.297	0.699	8.668	0.641	11.316
P	0.455	0.000	0.429	0.000	0.486	0.000	0.523	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

RA 疾病早期以关节滑膜的炎性病变为主, 疾病后期则会产生软骨和骨的破坏, 是一种高度致残性、自身免疫性疾病^[11]。目前临床有关 RA 的发病机制尚不十分明确, 可能与免疫细胞、免疫反应所产生的自身抗体与细胞因子有关。目前指南建议 RA 治疗以甲氨蝶呤作为基础, 甲氨蝶呤是一种有效的免疫抑制剂, 具有抗炎及免疫抑制作用^[12]。根据患者具体病情, 联合来氟米特进行治疗, 以达到抑制 T 细胞的激活和增殖、抗炎的目的^[13]。由于 RA 作为一种慢性疾病, 需长期服药, 不少患者因西药治疗副作用大导致依从性差, 一定程度上影响治疗效果^[14-16]。我国中医学对 RA 的研究由来已久, 认为正气不足, 素体虚弱, 卫外不固是引起痹证的内在条件, 而外邪侵袭则是引起痹证的外因, 故中医治疗主张活络止痛、散寒除湿为宜。通痹胶囊基于 RA 的病因病机辨证论治, 主要成分包括羌活、络石藤、秦艽、鸡

血藤、杜仲、桑寄生、牛膝、当归、制川乌、香附、防风、忍冬藤、木瓜等, 以除湿、散寒、祛风、行痹为主^[17]。

本次研究结果中研究组治疗后的临床总有效率较佳, 可见在常规治疗的基础上联合通痹胶囊治疗, 可进一步提高治疗效果。甲氨蝶呤主要通过干扰叶酸代谢抑制免疫细胞的活化; 来氟米特可通过抑制二氢乳清酸脱氢酶及酪氨酸激酶以减少嘧啶的合成, 进而抑制淋巴细胞异常活化, 从而发挥免疫抑制效果^[18-20]。通痹胶囊中的秦艽、制川乌、络石藤祛风除湿、舒筋通络, 木瓜舒筋活络、化湿和胃, 防风、羌活辛温解表, 香附疏肝理气、调经止痛, 牛膝、鸡血藤活血化瘀, 杜仲、桑寄生补益肝肾、强筋健骨, 忍冬藤清热解毒, 当归补血活血, 全方攻补兼施, 攻邪不伤正, 补虚不留滞, 共奏活络止痛、散寒除湿之效^[21]。既往实验研究结果表明^[22], 基质金属蛋白酶可降解细胞外基质的蛋白, 促进血管翳对软骨的侵蚀。MMP-1、MMP-3 是基质金属蛋白酶家族中最重要的蛋白酶, 在 RA 患者中呈现高表达^[23]。

CRP、RF、ESR、ASO 均是临床用于诊断 RA 的常见指标,此外,也有研究结果显示^[24],RA 患者的关节滑膜存在较多的内皮细胞生长因子,可刺激血管增生引起微循环紊乱^[25],RI、EDV、PSV 则可有效评估机体血流状况和患者病情程度^[26]。本研究中两组治疗后 RF、CRP、ESR、ASO、微循环指标和血清 MMP-1、MMP-3 均有所改善,且联合通痹胶囊治疗者的效果更佳。现代药理研究结果显示^[27-29],秦艽中的秦艽碱甲、秦艽碱丙、秦艽碱乙均可发挥较好的止痛、消炎、镇静等作用;羌活中的有效成分为挥发油、香豆素、有机酸具有消除局部水肿、抗炎及止痛等作用;当归中的主要成分黄酮类、酚酸类等化合物,具有提高免疫力、抗炎、降低血小板聚集及抗血栓等多种作用。既往动物实验证实香附可使雌性大鼠内环境保持稳定,进而调控大鼠血液、神经、免疫系统、内分泌的各项生物指标^[30]。另本次研究中通痹胶囊治疗者的不良反应未见明显增加,用药安全性较好。

综上所述,在常规治疗的基础上联合通痹胶囊治疗,可有效缓解 RA 病情,改善机体微循环,用药安全性较好,其具体作用机制可能与降低血清 MMP-1、MMP-3 水平有关。

参考文献(References)

- [1] Zhao L, Li M, Xu Y, et al. Evaluating the therapeutic efficacy of the Chinese herbal medicine Yishen Tongbi decoction in patients with active rheumatoid arthritis: protocol for a randomized, controlled, noninferiority trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 801
- [2] Hunt L, Eugénio G, Grainger AJ. Magnetic resonance imaging in individuals at risk of rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(1): 80-89
- [3] DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43(4): 561-571
- [4] Wu MY, Chen YW, Hung LY, et al. Successful Treatment for BK Virus Nephropathy by Leflunomide in a Kidney Transplant Patient: A Case Report[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5): 1472-1474
- [5] Gokarn A, Toshniwal A, Pathak A, et al. Use of Leflunomide for Treatment of Cytomegalovirus Infection in Recipients of Allogeneic Stem Cell Transplant[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(9): 1832-1836
- [6] 王秋赓, 张小玲, 宁乔怡, 等. 类风湿关节炎的中医证候分型研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 2967-2969
- [7] 卢伟伟, 于笑霞, 章鹏, 等. 通痹胶囊对类风湿关节炎患者体内微循环状态的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(11): 164-165
- [8] 曹庆勇, 王培源, 王巧云, 等. 通痹胶囊对类风湿性关节炎模型兔关节病变的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5): 1034-1041
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265-270
- [10] 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: 48
- [11] Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Prim Care*, 2018, 45(2): 237-255
- [12] Saito S, Takeuchi T. Immune response in LPD during methotrexate administration (MTX-LPD) in rheumatoid arthritis patients[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2019, 59(4): 145-155
- [13] Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management[J]. *Am Fam Physician*, 2018, 97(7): 455-462
- [14] Huang Y, Wang H, Chen Z, et al. Efficacy and safety of total glucosides of paeony combined with methotrexate and leflunomide for active rheumatoid arthritis: a meta-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13(6): 1969-1984
- [15] Yu X, Zhang L, Wang L, et al. MRI assessment of erosion repair in patients with long-standing rheumatoid arthritis receiving double-filtration plasmapheresis in addition to leflunomide and methotrexate: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4): 917-925
- [16] Ling SF, Bluet J. Pharmacogenetics of methotrexate response in rheumatoid arthritis: an update [J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(1): 3-6
- [17] 徐萍, 章鹏, 于笑霞. 通痹胶囊治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎 35 例[J]. *西部中医药*, 2017, 30(8): 92-94
- [18] Narváez J, Díaz-Torné C, Magallares B, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123392
- [19] Schultz M, Keeling SO, Katz SJ, et al. Clinical effectiveness and safety of leflunomide in inflammatory arthritis: a report from the RAPPORT database with supporting patient survey[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(7): 1471-1478
- [20] Michaud K, Vrijens B, Tousset E, et al. Real-World Adherence to Oral Methotrexate Measured Electronically in Patients with Established Rheumatoid Arthritis [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2019, 1(9): 560-570
- [21] 车洪勇, 车晓青. 通痹胶囊治疗类风湿关节炎临床研究[J]. *药学研究*, 2014, 33(8): 485-487
- [22] Huang J, Xie B, Li Q, Xie X, et al. Infliximab reduces CD147, MMP-3, and MMP-9 expression in peripheral blood monocytes in patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698(1-3): 429-434
- [23] Zhang C, Chen L, Gu Y. Polymorphisms of MMP-1 and MMP-3 and susceptibility to rheumatoid arthritis. A meta-analysis [J]. *Z Rheumatol*, 2015, 74(3): 258-262
- [24] 王医林, 王健, 刘英纯, 等. 甲氨蝶呤联合来氟米特治疗风湿性关节炎的疗效及对血清 CRP、IL-8 及 TNF- α 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(36): 7146-7150
- [25] 宋健, 于丽, 王文华, 等. 类风湿性关节炎患者 ACCP 抗体联合风湿四项 RF、ESR、CRP、ASO 检测的临床价值 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31(1): 77-78
- [26] 尹聪, 陈鑫, 孙辉, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(35): 5710-5717
- [27] 聂安政, 林志健, 王雨, 等. 秦艽化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(3): 597-608
- [28] 王晓磊, 武晔, 于笑霞, 等. 通痹胶囊治疗类风湿关节炎(寒湿痹阻型)临床疗效及安全性观察[J]. *天津中医药*, 2017, 34(7): 443-445
- [29] 于笑霞, 王晓磊, 章鹏, 等. 通痹胶囊治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床疗效研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, (34): 3797-3798, 3873
- [30] 李炜, 刘培, 段金殿, 等. 香附四物汤对气滞血瘀证雌性大鼠神经-内分泌-免疫网络的调控与影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2): 99-104