

· 临床研究 ·

化痰通络方对痰瘀证类风湿关节炎中基质金属蛋白酶1的影响及疗效分析[※]

● 张怡燕¹ 陈进春^{1▲} 邱明山¹ 蒋艺芬¹ 徐振兴¹ 何匀曦² 张倩¹

摘要 目的:观察化痰通络方对痰瘀证类风湿关节炎中MMP-1的影响及临床疗效。方法:纳入痰瘀证类风湿关节炎患者76例,采用随机平行对照方法分成观察组38例、对照组38例。对照组予柳氮磺吡啶、甲氨喋呤、塞来昔布治疗,观察组予上述西药联合化痰通络方治疗,两组患者的疗程均为3个月。结果:观察组治疗后的血清MMP-1水平较治疗前降低($P < 0.05$),而对照组治疗后较治疗前无明显降低($P > 0.05$),观察组在降低血清MMP-1水平方面较对照组更明显($P < 0.05$)。两组治疗后的ESR、CRP、DAS28水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组在降低CRP、DAS28评分方面较对照组更明显($P < 0.05$)。观察组在中医证候疗效上明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:化痰通络方联合西药治疗能明显降低CRP、MMP-1、DAS28水平,提高临床疗效。

关键词 化痰通络方;类风湿关节炎;基质金属蛋白酶

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是以滑膜炎为特点,以关节疼痛、肿胀为主要表现的自身免疫性疾病,主要病理变化为血管翳形成,侵蚀软骨及骨组织,导致患者关节破坏、畸形,最终丧失劳动力。该病病程长,致残率高。西医主要长期使用抗风湿药物治疗,但其副作用较多,患者的耐受性及依从性都较差,而生物制剂的费用又较昂贵,限制了患者的使用。中医药在类风湿关节炎的治疗上具有独特优势,配合中医药治疗,往往能取得较好的疗效。本文主要观察化痰通络方对痰瘀证类风湿关节炎中基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)的影响及临床疗效,现报道如下。

※基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.81473574)
▲通讯作者 陈进春,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。主要从事风湿免疫性疾病的中医临床研究。E-mail: cjc06@sohu.com
• 作者单位 1.北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361009);2.厦门大学附属翔安医院(福建 厦门 361101)

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年6月1日-2019年2月28日于北京中医药大学厦门医院门诊及病房就诊的痰瘀证RA患者76例,采用随机平行对照方法分为观察组与对照组各38例。其中,观察组男9例,女29例;年龄34~70岁,平均(55.03±9.97)岁;病程0.6~6年,平均(3.67±1.36)年。对照组男8例,女30例;年龄35~68岁,平均(53.32±10.68)岁;病程1~5.8年,平均(3.47±1.55)年。两组患者的性别、年龄、病程等资料经统计学比较,无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用2010年ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)类风湿关节炎分类标准^[1]。

1.2.2 中医诊断及辨证标准 参照国家中医药管理局2010年制定的尪痹(类风湿关节炎)的中医诊疗方案中痰瘀痹阻证的证候标准^[2]。主要症状:①肢体肌肉关节刺痛、固定不移;②关节疼痛、肿胀、按之稍硬;③肢体顽麻或重着。次要症状:①关节疼痛僵硬变

形、屈伸不利;②有硬结、瘀斑;③面色黯黧、眼睑浮肿;④胸闷、痰多。舌脉:①舌质紫黯或有瘀斑;②舌苔白腻或黄腻;③脉弦涩。具备主症2条;或者主症1条和次症2条,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合中、西医诊断标准;18岁≤年龄≤80岁;无相关药物使用禁忌症;对本研究知情同意。

1.4 排除标准 重叠其他风湿病者;有消化性溃疡、心脑血管、肝、肾和血液系统等严重疾病者;对相关药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女;精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组:予柳氮磺吡啶肠溶片+甲氨喋呤+塞来昔布治疗。柳氮磺吡啶肠溶片(生产厂家:山西同达药业有限公司;批准文号:国药准字H14022874)以0.75g/d开始,每周增加0.75g,维持量为2.0g/d;甲氨喋呤(生产厂家:上海上药信谊药厂有限公司;批准文号:国药准字H31020644)以7.5mg/w开始,每周增加2.5mg,维持量为15mg/w;塞来昔布(生产厂家:江苏正大清江制药有限公司;批准文号:国药准字H20133228)为0.4g/d,若关节疼痛症状缓解则停用。观察组在对照组的基础上加用化痰通络方(药物组成:胆南星10g,桃仁10g,红花6g,白芥子6g,僵蚕10g,白芍10g,甘草5g),日1剂,水煎分早晚2次饭后温服。两组患者的疗程均为3个月。

1.6 观察指标

1.6.1 实验室指标 包括血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、MMP-1、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。

1.6.2 DAS28评分^[3] 统计28个关节(肩、肘、腕、膝关节各2个,掌指关节10个和近端指间关节/拇指指间关节10个)的肿胀数(T28)及压痛数(SW28),根据以下公式利用ESR数值进行计算: $DAS28(3)=[0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{SW28} + 0.70 \times \ln(ESR)] \times 1.08 + 0.16$ 。

1.6.3 疗效标准 参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定中医证候评分标准及疗效评价标准。主要症状每项4分,次要症状及舌脉每项2分。治疗后证候积分较治疗前减少≥70%为显效;治疗后证候积分减少≥30%为有效;治疗后证候积分减少小于30%为无效;治疗后证候积分大于治疗前为恶化。

1.7 统计学方法 采用SPSS22.0统计软件进行处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布时采用t检验;不符合正态分布则采用非参数检验。等级资料采用非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组RA相关活动性指标的变化 两组治疗前的ESR、CRP、DAS28水平无差异($P > 0.05$);两组治疗后的ESR、CRP、DAS28水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组在CRP、DAS28评分方面较对照组下降更明显($P < 0.05$),说明观察组在降低CRP方面优于对照组,观察组患者经治疗后病情较对照组有明显的缓解。见表1。

表1 两组治疗前后RA相关活动性指标的变化($\bar{x} \pm s$)

活动性指标	观察组(n=38)			对照组(n=38)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
ESR(mm/h)	54.29±36.81	21.70±12.84 ^a	32.59±32.38	52.93±26.37	28.36±15.65 ^a	24.57±21.38
CRP(mg/L)	53.54±45.80	10.27±14.52 ^a	43.46±39.97 ^b	39.18±29.37	16.67±16.73 ^a	22.50±17.31
DAS28	5.24±1.41	2.80±1.08 ^a	2.44±1.06 ^b	5.14±1.18	3.37±1.20 ^a	1.67±0.62

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组血清MMP-1的变化 两组治疗前的血清MMP-1水平无差异($P > 0.05$);观察组治疗后的血清MMP-1水平较治疗前明显降低($P < 0.05$),而对对照组治疗后较治疗前无明显降低($P > 0.05$),观察组在降低血清MMP-1水平方面较对照组更明显($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组中医证候疗效比较 治疗后,观察组的总有效率为92.1%,对照组为72.2%,观察组在中医证候疗效上明显优于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组治疗前后血清MMP-1的变化($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
观察组	38	14.85±4.26	12.60±2.02 ^a	2.25±2.55 ^b
对照组	38	13.97±4.13	13.15±3.13	0.81±1.51

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

RA属于中医学“痹证”“历节病”的范畴,本病可导致关节肿胀、僵硬、变形,部分患者可见皮肤瘀斑、破

表3 两组中医证候疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效
观察组	38	20(52.6)	15(39.5)	3(7.9)	0(0.0)	35(92.1) ^a
对照组	38	12(33.3)	14(38.9)	9(19.4)	3(8.4)	26(72.2)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

溃,甚至影响其他脏腑,病情迁延不愈,属疑难顽症。董西园在《医级·杂病》中明确指出:“痹非三气,患在痰瘀”。朱良春教授^[5]认为RA患者“久痛多瘀,久痛入络”。叶锦夏^[6]等的研究结果显示RA各证型的痰瘀积分与ESR、CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平呈显著正相关,提示痰瘀贯穿于痹证始终。以上均说明痰浊、瘀血在疾病的发生、发展过程中起着重要的作用。

笔者团队针对RA的病机,制定了具有化痰活血、通络止痛功效的化痰通络方。方中胆南星“治痰功同半夏”,而辛散之力更优,善治经络风痰证(亚热带海洋性气候地区湿热偏盛,使用经过牛、羊或猪胆汁制成的胆南星更为适宜),其性味苦凉,可兼清痰热;桃仁入心肝血分,无论新瘀久瘀,均具有较强的活血散瘀之力。二者同用,有化痰消肿、通络止痛之功,共为君药。白芥子温经通络、消肿止痛;红花活血散瘀、通络止痛,二药共用以加强胆南星、桃仁化痰活血通络之功,为臣药。僵蚕化痰散结、祛风止痛,佐助胆南星化痰祛风通络之力;白芍缓中止痛,并养血柔肝,防诸药辛散力大而伤阴,二者共为佐药。甘草缓急止痛、调和药性,故为使药。

笔者团队多年来致力于化痰通络方治疗RA的研究,通过临床研究及动物实验探索化痰通络方治疗RA的可能机制。本研究结果显示,在西药基础上加用化痰通络方治疗痰瘀证RA,在降低CRP、DAS28评分方面,优于对照组($P < 0.05$),说明西药联合化痰通络方治疗RA,在抗炎和改善病情方面优于单纯使用西药。

关节滑膜炎细胞浸润、血管翳形成是RA主要的病理变化。研究发现,基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinase, MMPs)是一组能降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白溶解酶家族,可降

解关节软骨中的蛋白多糖、胶原等基质大分子,促进血管翳对软骨的侵袭^[7]。MMP-1是MMPs家族的一员,是降解关节连接组织的重要蛋白酶,因为直接受到IL-1和TNF- α 的刺激诱导而显得尤为重要,是细胞因子诱发的关节炎的重要检测指标^[8]。本研究结果显示观察组在降低MMP-1水平方面较对照组明显($P < 0.05$),说明化痰通络方可抑制MMP-1的表达。

本研究论证了化痰通络方治疗RA是显效的,且可能通过下调MMPs的表达而起到抗炎作用,为今后化痰通络方治疗RA的机制研究提供了可靠的依据。

参考文献

- [1] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [2] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 274-279.
- [3] Van DE PUTTE LBA, Van Gestel A M, Van Riel P L C M. Early treatment of rheumatoid arthritis: rationale, evidence, and implications[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1998, 57(9): 511-512.
- [4] 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: 116-117.
- [5] 朱良春. 朱良春医集[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2006, 9: 108-111.
- [6] 叶锦夏, 陈进春, 邱明山. 类风湿性关节炎痰瘀积分与炎症因子相关性研究[J]. 中医药通报, 2015, 14(6): 51-54.
- [7] Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synovioctefunction [J]. J Immunol, 2010, 184(11): 6396-6406.
- [8] Seng WY, Huang YS, Chiang NY, et al. Increased soluble CD4 in serum of rheumatoid arthritis patients is generated by matrix metalloproteinase (MMP)-like proteinases [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63963.

(收稿日期: 2020-02-19)

(本文编辑: 金冠羽)