

# 基质金属蛋白酶3与类风湿性关节炎 中医证型相关性的理论探讨

黄闰月<sup>1</sup> 黄清春<sup>2</sup> 沈 鹰<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军广州军区广州总医院风湿病诊疗中心, 广东省广州市流花路111号, 510010;

2. 广州军区广州总医院中医科)

**[摘 要]** 将类风湿性关节炎(RA)的现代病理学研究与各证型的中医病因病机理论相结合,探讨基质金属蛋白酶3与RA各证型的相关性,提出基质金属蛋白酶3在RA各证型的表达水平不同,尤以处于疾病活动期风湿热痹型高度表达,而处于疾病稳定期的肝肾亏损型表达最少。

**[关键词]** 类风湿性关节炎;基质金属蛋白酶3;辨证分型

类风湿性关节炎(RA)属中医“痹证”范畴,历代医家也称之为“历节”、“鹤膝风”、“骨痹”等,是目前世界范围的难治性重大免疫性疾病之一,在我国的发病率为0.3%~0.6%,欧、美国家发病率更高,达1%~2%。RA以慢性滑膜增生为特点,表现为滑膜衬里层细胞增生、炎性细胞浸润,以及滑膜下层血管生成,进而导致关节组织包括肌腱、关节囊、软骨和骨的进行性和不可逆性破坏和功能障碍。这是由于结缔组织的细胞间质降解以至溶解的结果,而后者是一个间质成分被水解蛋白酶消化的过程,这些均与基质金属蛋白酶(MMPs)的生物学活性有关。近年来,MMPs已成为风湿研究领域的一大热点,其中基质金属蛋白酶3(MMP-3)是导致软骨降解最重要的蛋白酶,与RA密切相关。目前,根据中医病因病机,RA的常见分型有风寒湿痹型、风湿热痹型、痰瘀凝滞型和肝肾亏损型。本文将结合RA的病理与中医病因病机分析MMP-3与RA各证型的相关性。

## 1 早期——风寒湿痹型与风湿热痹型

RA的早期病变主要位于滑膜。感染或创伤等因素刺激,可使滑膜细胞迅速增殖,滑膜细胞核染色体细胞因子基因转录,相应的mRNA迅速增加,合成多种细胞因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素1(IL-1)和肿瘤细胞坏死因子(TNF)等,释放入滑膜液及血液中,各细胞因子联合介导RA炎症和组织损伤,刺激滑膜成纤维细胞、毛细血管内皮细胞高度增殖<sup>[1]</sup>,使急性期滑膜表现为渗出性和细胞浸润性,滑膜的下层有小血管扩张,内皮细胞肿胀,细胞间隙增大,间质水肿和中性细胞浸润。此期以双手指关节肿痛剧烈,甚则痛如噬骨,局部灼热,晨僵明显为主要症状。遇冷加

重,得温则舒为风寒湿痹;关节红肿热痛,得凉痛减为风湿热痹。实验室指标:类风湿因子(RF)阳性,血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)升高,属风湿活动期。活动期以邪气盛为主,多为湿热痹阻经络关节。《素问·痹论》指出:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”患者感受风寒湿三气“邪郁病久,风变为火,寒变为热,湿变为痰”,从而郁久化热,或遇阳盛阴虚之体从阳化热,与内湿相合,致使“湿聚热蒸,蕴于经络,寒战热炽,骨节烦疼”。此期诱导分泌MMP-3的细胞因子和生长因子大量分泌,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、血小板衍生生长因子(PDGF)等,刺激中性粒细胞等炎性细胞,滑膜内细胞释放包括MMP-3的各种降解软骨间质的酶。但MMP-3主要是由衬里层细胞产生的,并渗入衬里下层被其他细胞所吸收<sup>[2]</sup>。滑膜衬里层即滑膜内层,该层有两种主要的细胞类型:巨噬样细胞(A型滑膜细胞)和成纤维样细胞(B型滑膜细胞)。RA患者的两种滑膜细胞都表现出明显的增加,不过以巨噬样细胞增加为主,增加的巨噬样细胞来自骨髓的单核/巨噬细胞,而非局部细胞增殖的结果<sup>[2]</sup>。而巨噬细胞通过分泌多种炎性递质、MMPs、细胞因子、生长因子等在类风湿性关节炎关节破坏中起重要作用。Katrib认为,在RA患者中,MMP-1和MMP-3的表达与巨噬细胞聚集和渗透相关,抑制MMP-1表达可以显著减少巨噬细胞聚集,减轻炎症症状<sup>[3]</sup>。Hamakawa等<sup>[4]</sup>通过对307例临床RA患者研究发现,患者关节液中MMP-3浓度显著增高,可以作为RA的早期诊断和治疗观察指标之一,尤其对血清阴性患者适用。Yamanaka等<sup>[5]</sup>发现,RA患者外周血清中MMP-3水平显著高于正常人,血清MMP-3含量与ESR、CRP呈正相关,血清中水平升高的MMP-3与RA的活动性有关,血清MMP-3浓度是预测早期RA患者的关节是否会出现软骨和骨的破坏的重要指标之一。Keyszer等<sup>[6]</sup>发现MMP-3

和CRP、ESR的血浆水平与RA患者临床病情活动性之间具有最好相关性,而血浆IL-6的水平与之相关性很弱,血浆中IL-1、TNF- $\alpha$ 的水平则与之无相关性。

## 2 中期——痰瘀凝滞型

当病变进入慢性时期,滑膜细胞增生活跃,细胞层可增厚达8~10层。滑膜变得肥厚,形成许多绒毛样突起,即血管翳,突向关节腔内或侵入到软骨和软骨下的骨质,导致软骨表面糜烂和溃疡。滑膜内小血管周围有大量淋巴细胞、浆细胞及单核细胞浸润,可为弥漫性或局灶性,形成淋巴小结,病程久者可见生发中心。此期可见关节肿痛变形,活动受限,肌肉刺痛,痛处不移,多伴有肌肤紫暗,或皮下结节,或肢体顽麻等症。实验室指标:ESR、CRP偏高或正常,RF仍为阳性。《素问·痹论》云:“病久入深,营卫之行涩,经脉时疏,故不通。”而叶天士更明确提出“久病入络”的理论。

此期,持续释放的IL-1和TNF- $\alpha$ 可直接诱导多种细胞,包括增生的滑膜细胞、巨嗜细胞、特别是血管翳内含有的大量成纤维细胞,表达MMP基因,释放MMP-3和MMP-1降解软骨基质的蛋白多糖和胶原,加重软骨与骨的破坏<sup>[7]</sup>。另外,有证据表明,软骨细胞也可产生MMPs。研究显示,RA软骨MMP-3和MMP-1mRNA水平明显增加。体外动物实验表明,虽然RA滑膜的培养基可以刺激软骨的降解,但它可被IL-1的抗体所抑制。这些研究意味着主要来源于RA滑膜的IL-1可以激活软骨细胞产生MMPs等蛋白酶。因此,该期软骨的破坏是在多方面机制的作用下完成的,不仅有富含MMP-3滑液的作用,侵蚀性血管翳作用,而且还有软骨细胞自身的破坏作用。早在1987年,Okada<sup>[8]</sup>的研究就发现,RA患者的关节液中MMP-1、MMP-2、MMP-3显著增高,对关节的结构有明显破坏作用。

## 3 晚期——肝肾亏损型

软骨下骨板破坏以及骨质疏松多发生在病变反复发作1~2年后,严重者可致病理性骨折。滑膜炎症可致纤维素性渗出,吸收机化,造成相对关节面纤维性强直。进一步造成骨质增生和钙盐沉着,则形成骨性关节强直。关节囊纤维化,韧带肌腱松弛,肌肉痉挛、萎缩以及其它的机械作用,可导致关节挛缩、半脱位,造成关节畸形。此期从中医观点分析,痹病初期以邪实为主,病位在肢体皮肉经络,久病则多属正虚邪恋,或虚实夹杂,病位深在筋骨或脏腑。肝主筋,肾主骨,五脏之伤以肾为本,故脏腑之虚重点在于肝肾,但以肾为主。《素问·逆调论》言:“肾者水也,而生于骨,肾不生,则髓不能满,主寒甚至骨也。……病名曰骨痹,是人当挛节也。”

此期,MMP-3的分泌使滑膜破坏严重,因此,罕见晚期RA患者血清或滑液MMP-3高表达的报道。Ribbens等<sup>[9]</sup>发现,关节液中MMP-3的水平在具有明显破坏病变的RA患者与无关节破坏的RA及ReA患者之间无显著差别,但是关节液中MMP-3的水平与其它的RA活动期的炎症标志物如TNF- $\alpha$ 、IL-6、ESR、CRP之间具有显著相关性。

根据以上分析,我们可以得出这样的结论:MMP-3的表达水平在RA各证型间具有明显的差异,其中处于疾病活动期的风湿热痹型高表达,痰瘀凝滞型次之,而以肝肾亏损型表达最少。本文旨在根据已有的研究结果探讨不同证型RA患者血清MMP-3水平的表达差异及其与临床症状、实验室指标等因素的关系,希望借此为中医的辨证及治疗提供科学依据。

## 参考文献

- [1] 储永良, 黄清春. 血管内皮生长因子及其受体与类风湿关节炎的相关性. 2005, 9(6): 359~363.
- [2] 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学. 北京: 华夏出版社, 2004: 706~730.
- [3] Katrib A, Smith MD, Ahern MJ, et al. Reduced chemokine and matrix metalloproteinase expression in patients with rheumatoid arthritis achieving remission. J Rheumatol, 2003, 30(1): 10~21.
- [4] Hamakawa H, Takemura M, Sato M, et al. Clinical significance of MMP-3 in patients with rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory markers (IL-6, IL-8). Rinsho Byori, 2003, 51(1): 13~18.
- [5] Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2001, 44(12): 2940~2941.
- [6] Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. J Rheumatol, 1999, 26(2): 251~258.
- [7] 陈焕棉, 于孟学. 滑膜细胞. 见: 蒋明主编. 风湿病学. 北京: 科学技术出版社, 1995: 304~317.
- [8] Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr. Matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 from rheumatoid synovial cells are sufficient to destroy joints. J Rheumatol, 1987, 14 Spec: 41~42.
- [9] Ribbens C, Andre B, Kaye O, et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase-3 levels are increased in inflammatory arthritides whether erosive or not. Rheumatology (Oxford), 2000, 39(12): 1357~1365.