文章编号:2095 - 1116(2014)05 - 0477 - 02 ·临床医学·

甲氨蝶呤联合环磷酰胺治疗对强直性脊柱炎患者血清 MMP-3 的影响

陈小明,曹 奇,杨铁军,陈亮元,唐国军,颜学亮,唐晓军
(南华大学附属第二医院脊柱外科,湖南 衡阳 421001)

摘 要: 目的 通过检测强直性脊柱炎患者甲氨蝶呤和环磷酰胺联合治疗前后血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的改变,了解甲氨蝶呤和环磷酰胺联合治疗强直性脊柱炎的效果及机制。 **方法** 36 例强直性脊柱炎患者(甲氨蝶呤组、环磷酰胺组、甲氨喋呤联合环磷酰胺用药组,每组 12 例)分别在治疗前、治疗后 24 周时留取血清标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测其 MMP-3 的浓度;分析比较胃肠道损害、肝损害和血象变化等不良事件的发生率。 **结果** 甲氨蝶呤联合环磷酰胺组 MMP-3 水平显著下降,与甲氨蝶呤组和环磷酰胺组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且甲氨蝶呤联合环磷酰胺组出现胃肠道损害、肝损害和血象变化等不良比单一用药少,差异有统计学意义($P<0.05$)。 **结论** 甲氨蝶呤联合环磷酰胺的治疗效果优于单一用药,降低患者血清 MMP-3 浓度效果更佳,且不良反应发生少,这可能是其发挥临床疗效的机制。

关键词: 强直性; 脊柱炎; 基质金属蛋白酶-3; 甲氨喋呤; 环磷酰胺
中图分类号:R593.23 **文献标识码:**A

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,其发病原因不明的[1]。患者除可累及关节及系统外,还可使骨密度(bonemineral density,BMD)下降,甚至发生骨质疏松症(osteoporosis,OP),有些早期即可出现骨密度下降[2],但针对强直性脊柱炎继发骨密度下降的机制及骨代谢情况的机制目前尚不清楚[3]。强直性脊柱炎基质金属蛋白酶(matrix metalloproteins)MMPs 表达异常与骨代谢紊乱及 OP 等疾病的发生密切相关[4]。本研究拟通过甲氨蝶呤、环磷酰胺及两者联合治疗前后强直性脊柱炎患者血清细胞因子 MMP-3 的变化,探讨甲氨蝶呤联合环磷酰胺发挥作用的可能机制。为强直性脊柱炎的防治选择提供理论基础,以改善强直性脊柱炎患者的预后。

1 资料与方法

1.1 主要试剂与仪器

MMP-3 ELISA 试剂盒为上海西唐生物科技有限公司产品。主要仪器有:全自动定量酶标仪(芬兰 DENLEDRAGON Wellscan MK3),离心机(上海安亭科学仪器厂 TGL-168),洗板机(芬兰 Wellw 强直性脊柱炎 h 4 MK2),漩涡混合器(上海青浦沪西仪器厂 XW-80A),烘箱(上海精宏实验设备有限公司 DHG-9023A)等。

1.2 病人资料

选择本院 2011 年 12 月 ~2014 至 5 月接受治疗的 36 例强直性脊柱炎患者病例资料,男性,30 例,年龄 19 岁 ~52 岁,平均年龄 34.53 ±8.26 岁;病程 3 m ~360 m,平均病程 79.52 ±91.06 个月。无既往病史、体检及常规化验检查无异常。按目的要求把病例资料分为三组:甲氨蝶呤组 12 例、环磷酰胺组 12 例、甲氨喋呤联合环磷酰胺用药组(联合治疗组)12 例。

1.3 治疗方法

甲氨蝶呤组:甲氨蝶呤 10 ~15 mg/周;环磷酰胺组:环磷酰胺 200 ~400 mg/2 ~3 周;甲氨蝶呤和环磷酰胺联合组:甲氨蝶呤 10 ~15 mg/周;环磷酰胺200 ~400 mg/2 ~3 周。

1.4 检测方法

采静脉血 3 mL 分离血清后 ELISA 法检测血清中的 MMP-3 浓度。

1.5 统计学方法

使用 SPSS13.0 软件进行统计分析,组间比较采

收稿日期:2014 - 05 - 14
作者简介:陈小明,男,医学硕士,主治医师,研究方向:脊柱外科临床及相关基础研究,E-mail:chenxiaoming82@ sina. com.

用单因素方差分析，$P<0.05$，认为差异有统计学意义。

2 结　　果

2.1 各组强直性脊柱炎患者治疗前后血清 MMP-3 水平的变化

治疗后三组患者血清 MMP-3 水平均有下降趋势。甲氨蝶呤和环磷酰胺联合组治疗后血清 MMP-3 水平下降水平与单一用药比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1　各组患者治疗前后血清 MMP-3（ng/mL）的变化（$n=12$）

	治疗前	治疗后（24 周）	P 值
甲氨蝶呤组	19.56	9.87	0.091
环磷酰胺组	16.52	9.65	0.091
联合治疗组	15.98	4.83	0.028

2.1 不良反应

各组患者在治疗期间均出现于药物相关的不良反应，共有 11 例患者（30%）、19 例次发生不良反应，甲氨蝶呤组有 5 例患者（14%）7 例次、环磷酰胺组 4 例患者（12%）10 例次、甲氨蝶呤和环磷酰胺联合组 2 例患者（6%）2 例次。经统计学比较分析，单一用药组之间无统计学差异，而甲氨蝶呤和环磷酰胺联合组与单一用药组差异有统计学意义（$P<0.05$）。甲氨蝶呤和环磷酰胺联合组出现不良比单一用药不良反应少，见表 2。停药后所有反应消失。

表 2　与药物直接相关的不良事件发生情况（$n=12$，例）

	总的不良反应例次	胃肠道症状	肝酶异常	白细胞减低	其它
甲氨蝶呤组	7	2	2	2	1
环磷酰胺组	10	3	3	3	1
联合治疗组	2	0	1	1	0

3 讨　　论

强直性脊柱炎患者出现的脊柱活动功能障碍与关节和骨的破坏和侵蚀关系密切，其主要原因是软骨基质的被降解是关节和骨破坏[5]。这与各种蛋白酶的作用使细胞外基质成分大量降解有关，而对这种降解破坏作用具有决定意义的是基质金属蛋白酶[6]。MMP-3 能降解大量的细胞外基质成分，且国内外大量研究表明 MMP-3 在强直性脊柱炎脊柱是评价疾病活动性的有效指标[7]。

有研究发现，关节液中 MMP-3 的浓度在 OP、反应性关节炎和强直性脊柱炎的炎性疾病中显著高于非炎性骨关节疾病[8]。且血清中 MMP-3 的水平与其它的炎性标志物如 IL-6、TNF-α、CRP 和 ESR 之间具有显著相关性。还有专家检测到 RA 等炎性关节液中前 MMP-3 的浓度比骨关节炎等非炎性关节液高 9 倍[9]，提示 MMP-3 可能是一个反映关节局部炎症状况的标志物。

血清 MMP-3 浓度与强直性脊柱炎病情相关性的相关研究报道不多，都大致认为与强直性脊柱炎病情活动性相关，是其骨和软骨破坏的重要原因。相比之下，结果显示治疗后三组患者血清 MMP-3 水平均有下降趋势。甲氨蝶呤和环磷酰胺联合组治疗后血清 MMP-3 水平下降水平与单一用药比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），且不良反少。说明甲氨蝶呤联合环磷酰胺较单用药组更能降低患者血清 MMP-3 水平，且能在治疗过程中减少不良事件的发生。这可能是其发挥临床疗效的机制。

参考文献：

[1] Frauendorf R, Pinheiro Mde M, Ciconelli RM. Variables related to work productivity loss in patients with ankylosing spondylitis[J]. Rev Bras Reumatol, 2013, 53(3): 303-309.

[2] Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis——clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review[J]. J Rheumatol, 2013, 40(11): 1797-1805.

[3] Mathews M, Bolesta MJ. Treatment of spinal fractures in ankylosing spondylitis [J]. Orthopedics, 2013, 36(9): e1203-1208.

[4] Veidal SS, Larsen DV, Chen X, et al. MMP mediated type V collagen degradation (C5M) is elevated in ankylosing spondylitis[J]. Clin Biochem, 2012, 45(7-8): 541-546.

[5] Chen CH, Lin KC, Yu DT, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(4): 414-420.

[6] Zhu P, Ding J, Zhou J, et al. Expression of CD147 on monocytes/macrophages in rheumatoid arthritis: its potential role in monocyte accumulation and matrix metalloproteinase production[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(5): R1023-1033.

（下转第 496 页）

(上接第 478 页)

[7] Chung SH, Park SJ, Hong SP, et al. Intestinal Behçet's disease appearing during treatment with adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(32): 5389-5392.

[8] Hendrix S, Koenig A, Li W, et al. Disease-modifying effect of etanercept versus sulphasalazine on spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis[J]. J Int Med Res, 2013, 41(5): 1606-1611.

[9] Utku U, Güler S, Yaln1z E, et al. Subdural and cerebellar hematomas which developed after spinal surgery: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Neurol Med, 2013, 2013: 431261.

(此文编辑:秦旭平)