

# 参苓白术散对溃疡性结肠炎患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平的影响

王雪梅

**【摘要】 目的** 观察参苓白术散对溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者血浆基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9 表达水平的影响,探讨参苓白术散治疗 UC 的可能机制。**方法** 将 80 例 UC 患者随机分为对照组及试验组各 40 例,对照组予以口服美沙拉嗪治疗,试验组联合参苓白术散,1 疗程 8 周。观察治疗前后症状并进行临床疗效评价,采用 Mayo 评分表对疾病活动度进行评价。检测外周静脉血浆 MMP-2、MMP-9,计算乳果糖/甘露醇比值 (LMR)。**结果** 试验组总有效率 (92.50%) 明显优于对照组总有效率 (77.50%) ( $\chi^2 = 6.877, P = 0.032$ )。治疗后两组的 Mayo 评分均小于治疗前 ( $t = 12.584, t = 14.641, P$  均  $< 0.001$ ),试验组治疗后的 Mayo 评分小于对照组 ( $t = 3.306, P = 0.001$ )。血浆 MMP-2、MMP-9 水平较治疗前明显降低 ( $P < 0.001$ );试验组低于对照组 ( $t = 3.039, P = 0.003; t = 4.669, P < 0.001$ )。尿液 LMR 均小于治疗前 ( $t = 8.478, t = 10.333, P$  均  $< 0.001$ ),试验组治疗后的尿液 LMR 小于对照组 ( $t = 2.834, P = 0.006$ )。**结论** 参苓白术散联合美沙拉嗪治疗 UC,可显著改善临床症状,降低 Mayo 得分;UC 患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平下调,肠黏膜通透性的改善,可能是参苓白术散治疗本病的机制之一。

**【关键词】** 参苓白术散; 溃疡性结肠炎; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9

**【中图分类号】** R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.004

**Effects of Shenling Baizhu Powder on serum MMP-2、MMP-9 in patients with ulcerative colitis**

WANG Xue-mei. Department of Rehabilitation the Fourth People's Hospital of Langfang, Langfang

---

作者单位: 065700 河北省廊坊市第四人民医院康复科

作者简介: 王雪梅 (1977-), 女, 本科, 主治中医师。研究方向: 中医内科。E-mail: fengxfsof@sina.com

065700, China

Corresponding author: WANG Xue-mei, E-mail: fengxfxsoft@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the treatment mechanism of *Shenling Baizhu Powder* on patients with ulcerative colitis (UC) by observing the plasma matrix metalloproteinases (MMPs) level before and after the treatment. **Methods** 80 patients with UC were randomly divided into control group and experimental group, 40 patients in each group. Patients in the control group were given mesalazine and experimental group were given *Shenling Baizhu Powder* combined with mesalazine for 8 weeks. Before and after treatment, improvement of clinical symptoms was observed, and the disease activity was scored by Mayo. The blood samples of patients were collected and the plasma MMP-2、MMP-9 were measured and the ratio of lactulose/mannitol was calculated. **Result** The total effective rate in the experimental group was 92.50%, superior to 77.50% in control group ( $\chi^2 = 6.877, P = 0.032$ ). Mayo score after treatment in both groups was lower than that before treatment ( $t = 12.584, t = 14.641, P < 0.001$ ). Mayo score in the experimental group was lower than that in the control group ( $t = 3.306, P = 0.001$ ) after treatment. The plasma levels of MMP-2、MMP-9 were obviously decreased after treatment ( $P < 0.001$ ). The level was lower in the experimental group compared with the control group ( $t = 3.039, P = 0.003; t = 4.669, P < 0.001$ ). The lactulose/mannitol ratio of both groups was decreased after treatment ( $t = 8.478, t = 10.333, P < 0.001$ ), and that in the experimental group was significantly lower than in the control group after treatment ( $t = 2.834, P = 0.006$ ). **Conclusion** *Shenling Baizhu Powder* combined with mesalazine shows significant efficacy in improving the clinical symptoms and decreasing Mayo scores in patients with UC; *Shenling Baizhu Powder* can decrease the plasma levels of MMP-2, MMP-9, improve the permeability of intestinal mucosa, which may be one of the effective mechanisms in treating this disease.

**【Key words】** *Shenling Baizhu Powder*; Ulcerative colitis; Matrix metalloproteinase-2; Matrix metalloproteinase-9

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是肠道慢性非特异性炎症性疾病, 发病率呈逐年升高趋势, 病情反复影响着患者的生活质量, 然而其病因及发病机制尚未阐明<sup>[1]</sup>。而细胞外基质的重构已成为 UC 发病机制的研究热点。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 属于蛋白水解酶, 可水解细胞外基质, 破坏内皮细胞间的紧密连接, 增加血管通透性, 加重肠黏膜损伤<sup>[2]</sup>。有研究表明, 血浆 MMP-2、MMP-9 与 UC 的肠黏膜通透性密切相关<sup>[3]</sup>。目前关于参苓白术散对 UC 患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平的作用尚未见报道。本研究通过观察参苓白术散对 UC 患者的临床疗效, 并检测血浆 MMP-2、MMP-9 水平的变化, 探讨参苓白术散治疗 UC 的可能机制。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集 2013 年 6 月至 2015 年 6 月本院门诊及住院符合 UC 患者 80 例, 所有患者均经肠镜检查确诊。UC 诊断标准参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组 2012 年制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[4]</sup>。随机分为对照组 40 例, 男 22

例, 女 18 例; 年龄 23 ~ 57 岁, 平均年龄 ( $38.62 \pm 9.97$ ) 岁; 病程 0.5 ~ 6.9 年, 平均 ( $4.54 \pm 2.15$ ) 年; 病情程度: 轻度 10 例, 中度 24 例, 重度 6 例; 病变范围: 直肠 9 例, 左半结肠 22 例, 广泛结肠 9 例。试验组 40 例, 男 24 例, 女 16 例; 年龄 18 ~ 61 岁, 平均年龄 ( $38.87 \pm 10.15$ ) 岁; 病程 0.3 ~ 7.8 年, 平均 ( $4.61 \pm 2.75$ ) 年; 病情程度: 轻度 8 例, 中度 27 例, 重度 5 例; 病变范围: 直肠 6 例, 左半结肠 24 例, 广泛结肠 10 例。两组患者的性别、年龄、病程、病情分布等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 组间具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组予以美沙拉嗪 (黑龙江天宏药业股份有限公司, 生产批号: H20103359), 1.0 g/次, 4 次/天。试验组在美沙拉嗪治疗基础上, 加用参苓白术散 (山西华康药业股份有限公司, 生产批号: Z14020346), 6.0 g/次, 3 次/天。两组均连续治疗 8 周, 为 1 疗程。

### 1.3 疗效的评定

1.3.1 临床疗效评定 疗效判断标准具体参照文献<sup>[5]</sup>: 临床症状消失, 结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎性反应记为“缓解”; 临床症状基本消

失,结肠镜复查见黏膜轻度炎性反应记为“有效”;临床症状、结肠镜复查均无改善记为“无效”。

1.3.2 疾病活动度评估 采用改良的 Mayo 评分进行活动度评估<sup>[6]</sup>:(1)排便次数:正常次数记为 0 分,比正常增加 1~2 次记为 1 分,增加 3~4 次评 2 分,增加 5 次或以上记为 3 分;(2)便血:无便血记为 0 分,不到一半时间便中混血记为 1 分,大部分时间便中混血记为 2 分,一直存在出血记为 3 分;(3)内镜发现:正常或无活动性病变记为 0 分,红斑、血管纹理减少、轻度易脆等轻度病变表现记为 1 分,有明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂等中度病变记为 2 分,有自发性出血、溃疡形成等重度病变记为 3 分;(4)总体评价:正常记为 0 分,轻度病变记为 1 分,中度病变记为 2 分,重度病变记为 3 分。各分项评分之和为 Mayo 评分。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 血浆 MMP-2、MMP-9 表达的检测 两组研究对象均于门诊或住院当天清晨在空腹状态下抽取外周静脉血 3 mL,EDTA 抗凝,室温静置 30 分钟,3500 rpm,离心 10 分钟后取上层血浆,置于-80℃冰箱保存待测。严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,酶标仪 450 nm 波长处测定吸光度,最后通过标准曲线得出研究对象血浆 MMP-2 及 MMP-9 的表达水平。

1.4.2 尿乳果糖/甘露醇比值(lactulose/mannitol ratio,LMR)测定 两组研究对象于测定前 1 天晚 22 时起禁食,第 2 天晨起应于排空膀胱后口服 100 mL 的 L 和 M 混合溶液,30 分钟内禁水、2 小时内禁食,收集 6 小时内全部的尿液,中间 10 mL 加入 2% 硫柳汞防腐,保存在-80℃冰箱。检测前室温溶化、混匀、高速离心 10 分钟,上清液加入试剂开始检测。采用 HPLC 示差法检测尿液中乳果糖(lactulose,L)和甘露醇(mannitol,M)浓度,并计算 LMR。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件,Mayo 评分、血浆 MMP-2、MMP-9 水平等计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验分析,临床疗效的等级资料以百分数(%)表示,采用卡方检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的临床疗效比较

对照组缓解 15 例、有效 16 例、无效 9 例,总有

效率为 77.50%;试验组缓解 26 例、有效 11 例、无效 3 例,总有效率为 92.50%。两组经卡方检验,差异具有显著统计学意义( $\chi^2=6.877,P<0.05$ ),可认为参苓白术散治疗 UC 具有明显的临床疗效。见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较(%)

组别	例数	缓解	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	15	16	9	77.5
试验组	40	26	11	3	92.5

2.2 两组患者治疗前后 Mayo 评分比较

治疗前两组的活动度 Mayo 评分无统计学意义差异( $t=0.143,P=0.887$ ),治疗后两组的 Mayo 评分均小于治疗前,差异有统计学意义( $t=12.584,t=14.641,P$  均 $<0.001$ ),试验组治疗后的 Mayo 评分小于对照组,差异有统计学意义( $t=3.306,P=0.001$ ),可认为参苓白术散可显著降低 UC 活动度。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的 Mayo 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	8.64±1.81	3.78±1.64
试验组	40	8.58±1.95	2.53±1.74

2.3 两组患者治疗前后血浆 MMP-2、MMP-9 水平变化

治疗前两组患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平比较,差异无统计学意义( $t=-0.443,P=0.659;t=0.085,P=0.933$ );治疗后血浆 MMP-2、MMP-9 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义( $P<0.001$ );试验组低于对照组,差异有统计学意义( $t=3.039,P=0.003;t=4.669,P<0.001$ ),故认为参苓白术散显著降低 UC 患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血浆 MMP-2、MMP-9、LMR 水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MMP-2(pg/L)	MMP-9(pg/L)	LMR
对照组	40			
治疗前		7.25±1.49	8.36±2.07	0.063±0.018
治疗后		3.37±1.29 <sup>a</sup>	3.98±1.25 <sup>a</sup>	0.034±0.012
试验组	40			
治疗前		7.41±1.73	8.32±2.16	0.065±0.021
治疗后		2.53±1.18 <sup>a</sup>	2.77±1.06 <sup>a</sup>	0.027±0.010

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.001$

两组治疗前的尿液 LMR 无统计学意义差异 ( $t = -0.457, P = 0.649$ ), 治疗后 LMR 均明显减少, 差异有统计学意义 ( $t = 8.478, t = 10.333, P$  均  $< 0.001$ ), 试验组治疗后的尿液 LMR 小于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 2.834, P = 0.006$ ), 可认为参苓白术散可显著改善黏膜通透性。见表 3。

### 3 讨论

临床上, UC 以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为表现特征, 属中医“泄泻”“痢疾”“肠癖”范畴, 本病主要与感受外邪、饮食不调、劳倦内伤、情志失调等因素相关, 导致脾胃虚弱, 腑气不运, 水谷不化, 本虚标实, 治宜标本兼治, 宜健脾渗湿, 益气和中<sup>[7]</sup>。参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》, 方中党参、白术、茯苓、甘草健脾益气和中; 白术健脾燥湿; 炒山药、白扁豆、薏苡仁、莲子可补脾渗湿止泻; 陈皮行气止痛, 醒脾燥湿和胃; 砂仁、陈皮调气行滞。诸药合用温而不燥, 补而不腻, 起到健脾渗湿、温脾燥湿、益气调中作用。本研究证实 UC 患者使用参苓白术散联合美沙拉嗪治疗, 对临床疗效及评估活动度的 Mayo 评分均有明显的改善作用, 较单用美沙拉嗪效果明显 ( $P < 0.05$ ), 且 UC 患者的腹痛、腹泻、发热及脓血病的缓解时间均显著降低, 这与徐纪文<sup>[8]</sup>、辛群等<sup>[9]</sup> 研究结果一致, 且患者 Sutherland DAI 评分也较单用美沙拉嗪改善明显。

UC 病理主要表现为炎症细胞浸润和溃疡形成及细胞外基质成分的破坏。MMPs 来源于肠黏膜基质细胞和炎症细胞, 是降解细胞外基质的蛋白水解酶, 在溃疡的发生和结缔组织的重构中发挥至关重要作用<sup>[10]</sup>。MMP-2、MMP-9 属于明胶酶, 主要降解明胶和 IV 型胶原。IV 型胶原构成基底膜的主要成分, 起着抑制炎症扩散的作用, IV 型胶的破坏导致肠黏膜屏障的破坏、细胞外基质的降解、器官或组织溃疡的发生。研究发现重度活动期 UC 患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平明显高于中度患者, 同时活动期 UC 患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平与疾病严重程度、病变范围呈相关性。本研究发现, 参苓白术散联合美沙拉嗪可明显降低 UC 患者血浆 MMP-2、MMP-9 的表达, 抑制促炎因子的表达, 改善细胞外基质的结构重构。既往研究表明, 参苓白术散可显著降低 UC 患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 升高白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4), 同时也可降低辅助性 T 细胞 17 分泌的 IL-17、IL-23, 而这些因子均与肠壁

炎症及肠黏膜的损伤密切相关<sup>[11]</sup>。

肠黏膜屏障的破坏在 UC 发病中起重要作用, 当屏障功能受损伤, 导致黏膜通透性增高, 促进肠道细菌、内毒素进入血循环, 诱导炎症介质释放, 进一步使肠黏膜损伤, 通透性增高, 因此提高肠黏膜屏障功能也是治疗 UC 的重要手段。顾鉴秋等<sup>[12]</sup> 研究发现, 肠炎清口服液可改善小鼠 UC 肠道黏膜通透性, 从而起到治疗效果。

综上, 参苓白术散联合美沙拉嗪可明显改善 UC 患者的临床症状, 提高 Mayo 评分, 降低血浆 MMP-2、MMP-9 的表达, 改善肠道黏膜通透性, 具体机制还有待进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Gerhard R. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer[J]. Cancer Letters, 2014, 345(2): 235-241.
- [2] 赵曼, 高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(16): 3160-3165.
- [3] 薛永举, 梅俏, 丁浩, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血中 MMP-2、MMP-9 与肠黏膜通透性关系的临床研究[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(4): 495-498.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州) [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-831.
- [5] 裴强伟, 孙志翠, 宋小莉, 等. 半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎疗效和安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 290-294.
- [6] 高翠贤, 古丽巴哈尔·司马义. 溃疡性结肠炎疾病活动指数的回顾性比较研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(19): 2167-2169, 2172.
- [7] 吴撼平. 中药治疗溃疡性结肠炎的临床研究与进展[J]. 中医临床研究, 2012, 4(8): 115-116.
- [8] 徐纪文. 参苓白术散联合美沙拉嗪治疗脾胃气虚型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(10): 60-61.
- [9] 辛群, 孙擎, 葛现才, 等. 参苓白术散与美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清 IL-17、IL-23 及 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(9): 1663-1665, 1670.
- [10] Abdelazeem M A, El-Sayed M. The pattern of CD44 and matrix metalloproteinase-9 expression is a useful predictor of ulcerative colitis associated dysplasia and neoplasia [J]. Annals of Diagnostic Pathology, 2015, 19(6): 369-374.
- [11] 马惠红, 秦艳, 王立红. 参苓白术散合艾迪莎治疗溃疡性结肠炎疗效观察及对炎症相关因子的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(4): 71-72.
- [12] 顾鉴秋, 邵梦茹, 陈家艺, 等. 肠炎清口服液改善小鼠溃疡性结肠炎肠道黏膜通透性的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 133-137.

(收稿日期: 2015-11-25)

(本文编辑: 董历华)