

MMP-3 与类风湿性关节炎的关系及中医药干预研究现状

Research progress on the relationship between MMP-3 and rheumatoid arthritis and the intervention of traditional Chinese medicine

李 辉¹, 赵永利¹, 谢兴文^{1,2},
李 宁^{1,2}, 宋鹏程¹, 高亚雄¹

(1. 甘肃中医药大学附属医院, 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000)

LI Hui¹, ZHAO Yong-li¹,
XIE Xing-wen^{1,2}, LI Ning^{1,2},
SONG Peng-cheng¹,
GAO Ya-xiong¹

(1. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省中医药科研立项课题基金资助项目(GZKZ-2024-9); 2023 年甘肃省高校产业支撑计划基金资助项目(2023CYZC-57); 甘肃省名中医传承工作室建设基金资助项目(甘中医药发[2024]7 号); 甘肃省名中医传承工作室建设基金资助项目(甘中医药发[2025]4 号); 2024 年度甘肃省省级技能大师工作室建设基金资助项目(甘人社通[2025]93 号-15)

作者简介: 李辉(1996-), 男, 住院医师, 主要从事骨伤科疾病的研究

通信作者: 赵永利, 主治医师

MP: 13679440739

E-mail: zhaoyongli136@126.com

摘要: 类风湿性关节炎是一种病因不明的多因素自身免疫性疾病。近年来越来越多的研究证据表明类风湿性关节炎与基质金属蛋白酶-3 发病关系最为密切, 是参与类风湿性关节炎患者关节破坏的关键酶。大量研究表明, 中医药可通过调节类风湿性关节炎基质金属蛋白酶-3 的表达, 起到防治类风湿性关节炎的作用。本文探讨基质金属蛋白酶-3 引起类风湿性关节炎的可能分子机制, 并对近些年来关于中医药调节基质金属蛋白酶-3 防治类风湿性关节炎的文献进行系统归纳总结, 以期类风湿性关节炎的研究和临床治疗提供理论依据。

关键词: 中医药; 类风湿性关节炎; 基质金属蛋白酶-3

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.017

中图分类号: R274.9 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)04-0559-06

Abstract: Rheumatoid arthritis is a multifactorial autoimmune disease with an unknown etiology. In recent years, an increasing number of research findings have indicated that matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) is most closely related to the pathogenesis of rheumatoid arthritis and is a key enzyme involved in joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine can play a role in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis by regulating the expression of MMP-3 in rheumatoid arthritis. This article explores the possible molecular mechanisms by which MMP-3 causes rheumatoid arthritis and systematically summarizes the literature on the regulation of MMP-3 by traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis in recent years, with the aim of providing a theoretical basis for the research and clinical treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: traditional Chinese medicine; rheumatoid arthritis; matrix metalloproteinase-3

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是长期自身免疫性疾病,通常会导致腕部和手部关节肿胀和疼痛,晨僵是其典型的临床表现^[1]。滑膜组织增生、炎性细胞浸润、血管翳形成和关节破坏是RA发病的重要病理环节^[2]。相关研究显示,我国RA发病率约为0.19%~0.41%^[3],RA发病率逐年上升,给患者带来严重的身心损

害和巨大的经济负担,大多数治疗仅控制 RA 的进展或症状^[4],然而一些患者对抗风湿药物的不良反应时有发生,且长期服用费用高昂^[5]。目前越来越多的证据表明 RA 的发病与基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3)密切相关,MMP-3 参与了 RA 关节破坏过程^[6]。其主要功能是降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和激活其他蛋白酶^[7]。研究表明,MMP-3 可降解关节组织中多种结构,进而介导关节破坏^[8]。中医学根据其症状归属于“尪痹”“范疳”^[9]。可发挥多层次、多靶点治疗作用,改善 RA 病情进展和不良预后^[10]。当前大量研究发现,中医药可通过调节 MMP-3 表达改善与防治 RA^[11-12]。本文主要探讨 MMP-3 在 RA 中的作用及中医药与 MMP-3 在治疗 RA 方面的研究概况,为研究中医药的 MMP-3 靶向干预提供理论依据。

1 MMP-3 的分子生物学特征

MMP-3 是一种由多种关节细胞分泌的多功能蛋白酶,在 RA 的病理过程中发挥着核心作用^[13]。从分子结构上看,MMP-3 属于锌依赖性内肽酶家族,其蛋白结构包含:① 1 个 N 端前肽结构域,维持酶原的潜伏状态;② 1 个催化结构域,含有锌离子结合位点;③ 1 个 C 端血红素结合蛋白样结构域,介导与底物的特异性结合^[14]。MMP-3 以酶原形式分泌后,经纤溶酶、组织蛋白酶等蛋白酶切割激活,形成具有活性的酶分子^[15]。MMP-3 的基因表达受多种因素调控,在 RA 病理环境中尤为显著,促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-17 能通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和激活蛋白 1 等转录因子,上调 MMP-3 的表达^[16]。在生理状态下,MMP-3 参与关节组织重塑和 ECM 代谢平衡。然而在 RA 病理环境下,MMP-3 表达显著失调^[17]。翟晓丽等^[18]以 80 例 RA 患者为研究对象,分析 MMP-3 水平与 RA 患者临床、炎性指标及关节放射学评分、关节功能评分的相关性,发现 RA 患者血清 MMP-3 水平明显升高,可作为 RA 的活动性指标及骨关节侵蚀的预测指标。也有研究表明^[19],血清 MMP-3 用于评估 RA 患者骨损伤程度和治疗效果优于其他传统的常规实验室指标。值得注意的是,MMP-3 不仅能降解 ECM 中的蛋白聚糖、层粘连蛋白、纤维连接蛋白等多种关键成分还能激活其他 MMPs (如 MMP-1、MMP-9) 的前体形式,扩大其蛋白水解活性,形成“MMP 级联放大效应”,进而通过激活前胶原酶在 RA 结缔组织破坏中起重要作用^[20]。

2 MMP-3 在 RA 病理机制中的作用

2.1 滑膜炎与血管翳形成

RA 的起始阶段以滑膜炎为特征,而 MMP-3 在此过程中发挥多重作用。活化的滑膜成纤维细胞和巨噬细胞大量分泌 MMP-3,不仅降解滑膜基底膜成分,还会促进炎性细胞浸润^[21]。临床研究显示^[22],活动期 RA 患者血清中 MMP-3 水平显著升高,MMP-3 水平高于健康体检对照组,且 MMP-3 水平与 RA 疾病活动度相关,尤其与关节肿痛数显著正相关,对 RA 的诊断显示了良好的临床效能。IL-1 β 具有较强的促炎作用,可促进滑膜炎的发展,诱导骨吸收^[23],TNF- α 与 RA 滑膜炎的发生发展密切相关,是主要的促炎性细胞因子,在 RA 患者的局部滑膜炎、血管翳形成和组织损伤中起重要作用^[24],TNF- α 和 IL-1 β 均可刺激血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达,VEGF 可诱导血管增殖,进一步刺激新生血管形成,从而加重滑膜炎和血管翳形成^[25]。血管翳是 RA 特有的病理性组织,具类肿瘤样侵袭特性,可直接侵蚀软骨和骨组织^[26]。MMP-3 在血管翳形成中一方面通过降解软骨与滑膜交界处的基质成分,为血管翳生长提供空间;另一方面促进新生血管形成,为血管翳提供营养支持^[27]。另有研究显示,血管翳内 MMP-3 的表达水平与关节破坏的影像学进展密切相关,使其成为评估疾病侵袭性的重要指标^[28]。

2.2 关节破坏的分子机制

关节破坏是 RA 致残的主要因素。MMPs 是一组在正常和病理性组织重塑中起关键作用的胞外酶,并具有降解 ECM 所有组分的能力^[29],而 MMP-3 在此过程中处于核心地位,MMP-3 在 RA 中的骨破坏和软骨各种组分如蛋白聚糖、明胶、层粘连蛋白、纤连蛋白和Ⅲ、Ⅳ、Ⅸ和Ⅹ型胶原蛋白降解中起关键作用,尤其对蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的降解能力尤为突出,这两者是软骨力学功能的主要维持者^[30]。此外,活化后的 MMP3 可进一步介导 MMP1、MMP7、MMP8、MMP9 及 MMP13 的激活,这些基质金属蛋白酶原能将完整的Ⅱ型胶原降解成特征性的 J 和 L 片段^[31]。临床研究揭示^[32],RA 进行性软骨和骨损伤被认为依赖于 MMP 酶的密集分泌,MMP-3 在 RA 中的表达水平与影像学进展密切相关。一项研究发现,RA 患者的血清 MMP-3 水平明显升高,且与 RA 疾病活动性与临床和实验室参数相关,提示其机制可能与滑膜炎发展而导致关节侵蚀的进展相关。此外,该研究亦表明,血清 MMP-3 水平可用于评估 RA 早期关节侵

蚀进展,作为疾病活动的指标,并监测患者对治疗的反应^[32]。

2.3 MMP-3 与免疫细胞串扰

各种免疫细胞在 RA 的发病机制中起着重要的作用,RA 的病理条件下,骨稳态被破坏,导致负平衡的破骨细胞形成^[33]。成纤维细胞样滑膜细胞是参与骨转换基质的主要细胞,单核细胞 T 细胞、B 细胞和中性粒细胞也浸润 RA 滑膜并相互作用^[34]。MMP-3 在 RA 中的作用不仅限于 ECM 降解,还涉及复杂的免疫调节功能。最新单细胞研究揭示,MMP-3 成纤维细胞通过分泌趋化因子和促炎因子,招募并活化巨噬细胞和中性粒细胞^[35]。这些免疫细胞进一步分泌 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子,反过来刺激成纤维细胞产生更多 MMP-3,形成前馈循环,使炎症持续存在^[36]。此外,RA 关节结构受到侵犯,骨被血管翳破坏,血管翳中含有大量免疫细胞浸润、血管增生和破骨细胞数量增加。这些复杂的结构经常在 RA 的滑膜-骨界面观察到^[37]。杨瑜等^[38]的研究表明,RA 患者血清中 MMP-3、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of metal protease-1, TIMP-1) 可充分反映机体炎症状态,并起到调节免疫、促进免疫抗体凋亡的作用,当两者之间的平衡被打破,表达异常升高,会抑制机体免疫反应,从而参与到 RA 疾病发生、进展。

3 中医药调节 MMP-3 表达防治 RA

3.1 中药单体

杨建浩等^[39]以 15 只 SD 胶原诱导性关节炎模型大鼠为研究对象,运用草乌甲素干预后发现草乌甲素治疗组 TNF- α 、IL-6、IL-17、MMP-3 水平明显降低,提示草乌甲素可以抑制炎症因子分泌和降低 MMP-3 的表达,对大鼠胶原诱导性关节炎具有一定的治疗作用。易艾晶等^[40]的研究发现大血藤醇能通过抑制 MMP-3、IL-1 β 炎性因子产生,减轻关节的炎性破坏,起到对 RA 的治疗作用。张妍妍等^[41]发现伸筋草可以降低 RA 大鼠踝关节滑膜组织炎性因子 MMP-3 等的水平,且对 RA 大鼠滑膜组织增生和炎性细胞浸润均有改善的趋势。陈楷鸣等^[42]研究骨碎补总黄酮对高原类风湿关节炎继发骨质疏松患者 MMP-3 等因子的影响,发现其可以有效抑制 MMP-3 等因子的不良作用,且提示其机制可能与细胞因子直接或间接影响机体免疫功能和炎症反应有关。付强等^[43]的研究表明,金丝桃苷能抑制 RA 成纤维样滑膜细胞 MMP-3 和 p38 蛋白的表达,起到抗风湿作用。大豆异黄酮可能通过抑制 RA 模型大鼠

MMP-3 等基因的表达,进而抑制 RA 模型大鼠滑膜增值和关节炎症^[44]。

3.2 中药复方

莫欣宇等^[45]观察四妙散及其拆方对经典 RA 动物模型血清 IL-6、MMP-3 的影响,发现四妙散全方及拆方组大鼠血清 IL-6、MMP-3 均有不同程度下降,进而起到防治 RA 的效果。罗启明^[46]探讨补肾纳气方对 RA 患者的疗效及 MMP-1、MMP-3 表达的影响,发现补肾纳气方能明显抑制 RA 患者血清 MMP-1、MMP-3 的释放,减少关节疼痛数与关节肿胀数。林薇^[47]的研究表明,RA 患者血清 MMP-3 水平显著升高,且与疾病活动、骨破坏呈正相关,诊断效能较优,对 RA 疾病诊断和病情评估有重要参考价值,传统抗风湿慢作用药物 (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARDs) 联合羟痹片治疗可明显抑制 RA 患者血清 MMP-3 水平。柳玉佳等^[48]发现通痹颗粒可减轻 CIA 大鼠的滑膜炎,并对关节破坏具有一定的缓解作用,提示经由核因子 κ B 受体活化因子配体/核因子 κ B 受体活化因子/骨保护素 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/receptor activator of nuclear factor- κ B/osteoprotegerin, RANKL/RANK/OPG) 系统的调节作用并有效平衡血清中 MMP-3、TIMP-1 的异常表达,可能是通痹颗粒治疗的机制之一。李建等^[49]的研究发现,蠲痹汤加减治疗风寒湿痹型 RA 更能有效缓解或消除患者的症状体征、降低 MMP-3 及 RANKL 水平,进而减轻机体炎症反应,延缓病情进展,提高生活质量,疗效更优。马小娟等^[50]研究表明,风湿宁胶囊能够降低关节滑膜组织中与关节软骨基质降解和滑膜血管翳的生成相关的重要蛋白酶 MMP-3、MMP-9 蛋白与 mRNA 的表达,这可能是其治疗类风湿性关节炎的重要机制。中药单体及中药复方对类风湿性关节炎 MMP-3 的调控,见表 1。

3.3 针灸

吕昭君^[51]的研究发现,普通针刺与电针疗法均能降低 RA 患者关节液中 VEGF 和 MMP-3 的水平,且电针组优于普通针刺组。王颖旎^[52]观察艾灸对 RA 患者血清中 IL-1 β 、 β -catenin、MMP-3 含量的影响,治疗组辅以艾灸“肾俞”、“足三里”、“阿是穴”等穴,发现治疗组患者临床表现的好转及病情的改善明显优于对照组,可能与艾灸降低 RA 患者血清中 MMP-3 的表达,减少细胞外基质与软骨降解有关。陈雨舟等^[53]运用电针“足三里”、“悬钟”穴可以减轻佐剂型关节炎大鼠的关节炎症,提高滑膜细胞凋亡率,促进组织修复,从而控制病情进展。此外,电针

表 1 中药单体及中药复方对类风湿性关节炎基质金属蛋白酶 3(MMP-3)的调控

Table 1 Regulation of traditional Chinese medicine monomers and compound prescriptions on matrix metallo proteinase -3 (MMP-3) in rheumatoid arthritis

中药单体或中药复方	研究对象	机制	参考文献
草乌甲素	大鼠	降低 TNF-α、IL-6、IL-17、MMP-3 水平	[39]
大血藤醇	大鼠	抑制 MMP-3、IL-1β 炎性因子产生	[40]
伸筋草	大鼠	降低滑膜组织炎性因子 MMP-3 的水平	[41]
骨碎补总黄酮	患者	有效抑制 MMP-3 表达	[42]
金丝桃苷	细胞	抑制 RA 成纤维样滑膜细胞 MMP-3 和 p38 蛋白的表达	[43]
大豆异黄酮	大鼠	抑制 RA 模型大鼠 MMP-3 等基因的表达	[44]
四妙散及其拆方	大鼠	降低 IL-6、MMP-3 表达水平	[45]
补肾纳气方	患者	抑制 RA 血清 MMP-1、MMP-3 的释放	[46]
尕痹片	患者	抑制 RA 患者血清 MMP-3 水平	[47]
通痹颗粒	大鼠	平衡血清中 MMP-3、TIMP-1 异常表达	[48]
蠲痹汤	患者	降低 MMP-3 及 RANKL 水平	[49]
风湿宁胶囊	兔	降低 MMP-3、MMP-9 蛋白与 mRNA 的表达	[50]

TNF-α; Tumor necrosis factor-α; IL-6; Interleukin-6; IL-1β; Interleukin-1β; IL-17; Interleukin-17; MMP-3; Matrix metalloproteinase-3; MMP-1; Matrix metalloproteinase-1; MMP-9; Matrix metalloproteinase-9; RA; Rheumatoid arthritis; TIMP-1; Tissue inhibitor of metai protease-1; RNNKL; Receptor activator of nuclear factor-κB ligand.

“足三里”、“悬钟”穴可以调控血清和局部组织中 MMP-3、MMP-9 的表达水平,促进滑膜细胞的凋亡,进而控制佐剂型关节炎大鼠的关节炎症。艾灸肾俞穴、足三里穴、阿是穴能改善 RA 患者的临床症状,其内在机制和作用靶点可能与艾灸能降低 RA 患者血清中 IL-1β、TNF-α、MMP-1、MMP-3、VEGF 的含量,同时改善 RA 患者滑膜结构有关^[54]。

3.4 其他

王晶等^[55]研究发现,中药蜡疗能显著改善症状,提高类风湿关节炎治疗的临床疗效与预后;血清学指标 MMP-3、RANKL、OPG 可以用来预测类风湿关节炎患者疾病的严重程度及预后,可以根据检测结果对治疗效果进行评价,并作为评估类风湿关节炎病情严重程度的重要生化指标。郭文辉^[56]的研究表明,针灸联合中药熏蒸辅助常规西药治疗 RA 安全有效,可有效改善患者临床症状,降低 MMP-3、IgM-RF、IgA-RF 水平,减轻炎症反应,值得临床推广应用。

4 小结与展望

RA 作为一种慢性自身免疫性疾病,其发病机制复杂,关节滑膜炎和骨侵蚀是其主要的病理表现。RA 残率高、病死率高,现代医学尚无安全有效的治疗方法,常规药物治疗可导致肝功能损害、肾功能损害、骨质疏松。MMP-3 作为基质金属蛋白酶家族中的重要成员,在 RA 病理进程中发挥着至关重要的作用。本

文通过系统梳理现有研究成果,探讨了 MMP-3 与 RA 的关系以及中医药干预的潜在价值,主要得出以下结论:MMP-3 在 RA 的关节破坏过程中扮演关键角色,MMP-3 可通过降解软骨对关节产生破坏作用。在 RA 患者和动物模型中,MMP-3 表达水平与关节炎症和骨侵蚀程度呈正相关。MMP-3 不仅能够直接降解 II 型胶原、蛋白聚糖等细胞外基质成分,还参与激活其他 MMPs,形成酶促级联反应,扩大 ECM 的降解效应。因此,MMP-3 可能是 RA 疾病活动、进展、放射学异常和治疗功效的生物标志物之一。目前中医药逐渐开始用于 RA 的治疗,并可通过调节 MMP-3 的表达来防治 RA。但其机制非常复杂,涉及细胞因子、信号通路、蛋白表达等,中医药通过多成分、多靶点、多途径的特点对 RA 相关的 MMP-3 表达起到调控作用。

尽管当前研究已经取得了显著进展,但关于 MMP-3 与 RA 关系及中医药干预的研究仍存在一些局限性,需要在未来研究中加以解决:首先,现有研究多集中于短期疗效观察,缺乏长期随访数据。大多数临床研究疗程为 4 周至 24 周,难以评估中医药干预对 RA 患者远期预后的影响。未来研究应设计更长期的随访计划,评价中医药治疗对 RA 患者关节功能保留和生活质量的长期影响。其次,中医药干预机制研究不够深入。虽然多项研究表明中药可降低 MMP-3 水平,但对于其具体的作用靶点和信号通路仍不明确。未

来研究应结合现代分子生物学技术,如转录组学、蛋白组学、代谢组学的多组学方法,深入探讨中医药调控 MMP-3 表达的精确机制。再者,当前研究多侧重于 MMP-3 的下调,而对其他相关指标如 TIMP-1 的关注相对不足。MMP-3/TIMP-1 平衡失调可能是 RA 关节破坏的关键环节,未来研究应更加全面地评估中医药对 MMPs/TIMPs 系统平衡的整体调节作用。针对以上局限,未来研究可从以下几个方向展开:首先深入研究机制,利用基因编辑技术、单细胞测序等先进手段,阐明中医药调控 MMP-3 表达的表观遗传学机制和信号网络,识别关键靶点和通路。特别需要关注中医药如何通过调节免疫细胞功能间接影响 MMP-3 的产生。开展中西医结合治疗方案优化:探索中医药与 DMARDs 联合应用的最佳方案,如剂量配比、给药时机和疗程设计,以期实现协同增效、减毒降副的作用。基于系统生物学方法,构建中西医结合治疗的预测模型,为个体化治疗提供依据。再者开展个体化治疗研究:基于中医辨证分型,研究不同证型 RA 患者 MMP-3 表达水平的差异及中医药干预的应答特点,为 RA 的精准中医治疗提供依据。也可进行新型制剂研发:利用现代药剂学技术,开发基于中药有效成分的新型靶向制剂(如纳米制剂、脂质体等),提高药物生物利用度和靶向性,增强对 MMP-3 的调节效果。总之,MMP-3 作为 RA 关节破坏的关键介质,是其重要的生物标志物和治疗靶点。

参考文献:

- [1] MOLENDIJK HAZES J M, LUBBERTS E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: What is the current status of understanding RA pathogenesis [J/OL]? *RMD Open*, 2018, 4(1):e000256. 2018-01-12 [2025-12-15]. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000256>.
- [2] ZANG H Z, HAO S L, YANG W X. How does retinoic acid (RA) signaling pathway regulate spermatogenesis[J]? *Histol Histopathol*, 2022, 37(11):1053—1064.
- [3] WANG G, MU R, XU H. Management of rheumatoid arthritis in People's Republic of China - focus on tocilizumab and patient considerations[J]. *Int J Gen Med*, 2015, 8:187—194. 2015-05-21 [2025-12-15]. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S81633>.
- [4] 李思宇,宋常月,苏晓慧,等.基于“亢害承制”理论探讨类风湿关节炎的发病机制及中药治疗研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(23):300—307.
- [5] BORRAS-BLASCO J, NAVARRO RUIZ A. Dose modification of anti-TNF in rheumatoid arthritis and estimated economical impact: A review of observational studies[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2015, 15(1):71—79.
- [6] LERNER A, NEIDHOFER S, RREUTER S, et al. MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(4):550—562.
- [7] 姚晓阳,蒋秀娣,李志兰,等.血清 MMP-3 在 RA 诊断中的应用价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(21):2627—2630.
- [8] INOUE K, MASUKO - HONGO K, OKAMOTO M, et al. Induction of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-3 (stromelysin) by interleukin-1 in human articular chondrocytes and synoviocytes[J]. *Rheumatol Int*, 2005, 26(2):93—98.
- [9] 任晓丹,丁樱,孙昭恒,等.中药调控 NF- κ B 通路治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(7):1053—1061.
- [10] 康勤龙,李开杨,高闻,等.mTOR 信号通路在防治类风湿关节炎中的作用及中西医外治法干预的研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(7):88—92.
- [11] 张晓南,安海库,苗青,等.益肾壮骨汤联合中药外敷+温针灸对阳虚寒凝型膝关节炎患者 JKOM 评分、血清 MMP-3 水平的影响[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2021, 30(10):124—126.
- [12] 郭云柯,陆燕,纪伟.独活寄生汤联合中药艾灸治疗类风湿关节炎临床疗效及对 MMP-3、RANKL、OPG 水平的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(2):25—28.
- [13] 王伯玉,张勤,刘玲玲,等.血清基质金属蛋白酶-3 水平在类风湿性关节炎患者中的临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2024, 28(9):1072—1074.
- [14] 王兰兰,石运莹.医学检验项目选择与临床应用[M].3版.北京:人民卫生出版社:2023:939.
- [15] 王国金.血清和关节液中基质金属蛋白酶-3 及其抑制剂-1 的检测及临床意义[D].山西太原:山西医科大学,2006.
- [16] 向导,袁林,苏林冲,等.金边祛风饮对类风湿关节炎滑膜细胞 IL-1 β 、TNF- α 及 MMP-3 表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(9):952—954, 959.
- [17] WU X, LIU Y, JIN S, et al. Single-cell sequencing of immune cells from anticitrullinated peptide antibody positive and negative rheumatoid arthritis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):4977.
- [18] 翟晓丽,慈春增,王晓东,等.类风湿关节炎患者外周血 MMP-3 表达及临床意义[J]. *潍坊医学院学报*, 2016, 38(1):51—53.
- [19] 李立新,蔡蓓,廖竞宇,等.血清基质金属蛋白酶 3 对类风湿性关节炎患者骨关节损伤和疗效评估的价值[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(9):966—969.
- [20] 薛菁.基质金属蛋白酶 3 在类风湿性关节炎相关间质性肺病中的促纤维化作用与机制研究[D].宁夏银川:宁夏大学,2023.
- [21] 王颖旎.艾灸对类风湿性关节炎患者血清中 β -catenin/MMP-3 含量影响的研究[D].四川成都:成都中医药大学,2021.
- [22] 王鑫. MMP-3 对类风湿关节炎患者的诊断效能及疾病活动度的评估[D].辽宁沈阳:中国医科大学,2021.
- [23] KATO T, MIYAKI S, ISHITOBI H, et al. Exosomes from IL-1 β stimulated synovial fibroblasts induce osteoarthritic changes in articular chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4):R163.
- [24] MOELANTS E A, MORTIER A, VAN DAMME J, et al.

- Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(6):393—401.
- [25] TAO L, XUE J F. Effects of TNF- α in rheumatoid arthritis via attenuating $\alpha 1$ (I) collagen promoter [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3905—3912.
- [26] 李宏一, 罗业浩, 黄安. 类风湿关节炎血管翳的形成及治疗的研究进展 [J]. *广西医学*, 2022, 44(15):1786—1790.
- [27] AINOLA M M, MANDELIN J A, LILJESTROM M P, et al. Pannus invasion and cartilage degradation in rheumatoid arthritis; involvement of MMP-3 and interleukin-1 β [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5):644—650.
- [28] KRABBEN A, HUIZINGA T W, MIL A H. Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(2):147—169.
- [29] SHIM J H, STAVRE Z, GRAVALLESE E M. Bone loss in rheumatoid arthritis: Basic mechanisms and clinical implications [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(5):533—546.
- [30] MINISOLA S, PEPE J, CIPRIANI C, et al. Bone and drugs: A dangerous interweave [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4):409—410.
- [31] GALIL S M, EL-AHAFFEY A M, HAGRASS H A, et al. Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(4):377—384.
- [32] TUNCER T, KAYA A, GULKESEN A, et al. Matrix metalloproteinase-3 levels in relation to disease activity and radiological progression in rheumatoid arthritis [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(5):665—670.
- [33] SCHETT G. Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(2):193—197.
- [34] JUNG S M, KIM K W, YANG C W, et al. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis [J/OL]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:263625. 2014-09-10 [2025-12-15]. <https://doi.org/10.1155/2014/263625>.
- [35] KIM D H, YU J E, LEE D H, et al. Anti-arthritis effect of anti-chitinase-3-like 1 antibody through inhibition of MMP3 [J]. *Immune Netw*, 2025, 25(2):e5. 2025-02-07 [2025-12-15]. <https://doi.org/10.4110/in.2025.25.e5>.
- [36] LIU Y Y, WANG S Y, LI Y N, et al. Activity of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis was impaired by dickkopf-1 targeting siRNA [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(6):679—686.
- [37] LIN Y J, AAZAGHE M, SCHUKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2020, 9(4):880.
- [38] 杨瑜, 吴洁. 类风湿关节炎患者血清 IL-35、MMP-3、TIMP-1 水平变化与免疫功能的关系研究 [J]. *上海医药*, 2023, 44(19):88—90, 98.
- [39] 杨建浩, 杨云皓, 喻双雨, 等. 草乌甲素对大鼠胶原诱导性关节炎的作用 [J]. *西部医学*, 2023, 35(8):1117—1121.
- [40] 易艾晶, 帅敏, 李忠. 大血藤醇对佐剂性关节炎大鼠血清 MMP-3、IL-1 β 的影响 [J]. *黔南民族医学学报*, 2020, 33(4):238—240.
- [41] 张妍妍, 邢希旺, 敖鹏, 等. 伸筋草对类风湿性关节炎大鼠踝关节滑膜组织 ICAM-1、MMP-3 及 OPG/RANKL/RANK 信号通路的影响 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(11):10—14.
- [42] 陈楷鸣, 陈慧, 王彩燕, 等. 骨碎补总黄酮对高原 RA 继发 OP 患者血清 MMP-3、CD200 及 IL-17 的作用研究 [J]. *实用骨科杂志*, 2017, 23(8):711—714.
- [43] 付强, 金向楠, 郜玉忠, 等. 金丝桃苷对类风湿性关节炎滑膜细胞的影响及机制 [J]. *锦州医科大学学报*, 2020, 41(3):7—12.
- [44] 缪成贵, 秦梅颂, 陈建中, 等. 大豆异黄酮影响类风湿性关节炎模型大鼠 FLS 凋亡 [J]. *中国粮油学报*, 2016, 31(2):1—4.
- [45] 莫欣宇, 梁子聪, 刘琦, 等. 四妙散及其拆方对类风湿性关节炎大鼠血清 IL-6、MMP-3 的影响 [J]. *黔南民族医学学报*, 2024, 37(1):1—4.
- [46] 罗启明. 补肾纳气方对类风湿性关节炎患者的疗效及 MMP-1、MMP-3 表达的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(2):257—259.
- [47] 林薇. 血清 MMP-3 在类风湿关节炎中的临床意义及祛痹片对血清 MMP-3 的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [48] 柳玉佳, 欧慧萍, 吴伊莹, 等. 通痹颗粒对胶原性关节炎大鼠 RANKL/RANK/OPG 系统及 MMP-3、TIMP-1 表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2021, 27(10):22—26, 48.
- [49] 李建, 荣兵, 贾峻, 等. 蠲痹汤加减对风寒湿痹型类风湿关节炎患者关节液中炎症因子, 血清 MMP-3、OPG 及 RANKL 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(22):165—170.
- [50] 马小娟, 冯振宇, 孟霜, 等. 风湿宁胶囊对 RA 兔关节滑膜组织 MMP-3、MMP-9 表达的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(07):941—945, 982.
- [51] 吕昭君. 电针对类风湿关节炎患者关节液中 VEGF、MMP-3 影响的临床研究 [D]. 江苏 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [52] 王颖旋. 艾灸对类风湿性关节炎患者血清中 β -catenin/MMP-3 含量影响的研究 [D]. 四川 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [53] 陈雨舟, 苏程果, 陈泰霖, 等. 电针“足三里”“悬钟”穴对佐剂性关节炎大鼠血清基质金属蛋白酶表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2019, 44(9):659—662.
- [54] WANG G, MU R, XU H. Management of rheumatoid arthritis in People's Republic of China - focus on tocilizumab and patient considerations [J/OL]. *Int J Gen Med*, 2015, 8:187—194. 2015-05-12 [2025-12-15]. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S81633>.
- [55] 王晶, 闻锐. 中药蜡疗止痛技术治疗风寒湿痹型类风湿关节炎的临床疗效及对血清 MMP-3、OPG 及 RANKL 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(08):1868—1871.
- [56] 郭文辉. 针灸联合中药熏蒸辅助常规西药治疗类风湿关节炎的疗效及对 MMP-3、IgM-RF、IgA-RF 的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(19):2143—2145.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026-01-07)