

为了促进中医的对外交流和传播,这些术语翻译中的问题必须尽快解决。胡芳毅<sup>[1]</sup>曾指出翻译过程中术语的确立和规范既需要译者创造科学、准确、简洁又符合译入语表达习惯的译名,又需要管理机构及时公布规范的术语翻译。因此,有必要从以下三个方面努力来逐步改变当前中医术语英译中的一词多译现象:一是译者在翻译过程中应克服主客观因素的影响,要遵循单义性原则,有意识地减少一词多译的现象;二是相关部门和学术组织可组织国内外的中医英译专家对中医阴阳学说术语英译中存在同名异译、同名多译等现象的术语逐一进行辨析、取舍,遵循术语单义性原则找出正确的英文翻译并保持其唯一性,并通过学术组织或学术期刊定期发布,加大推广力度,以便广大中医英语译者在翻译实践中运用并检验;三是广大中医译者应使用相关部门和学术组织公布的中医基本术语的英译标准,避免术语翻译中的随意性。这对实现中医阴阳学说术语英译标准化是非常必要的,不仅有利于中医术语标准化的早日实现,也是中医加速国际化进程的基础。

# 参 考 文 献

- [1] 张彦. 科学技术翻译概论[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2008: 20.
- [2] 刘力力, 朱建平, 高新颜. 例析中医药术语英文规范的系统性原则[J]. 中国科技术语, 2012, 14(6): 26-29.
- [3] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 41.
- [4] Nigel Wiseman, Feng Ye. A Practical Dictionary of Chinese Medicine [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1, 525, 717.
- [5] 谢竹藩. 中医药常用名词术语英译[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 1.
- [6] 世界卫生组织(WHO). World Health Organization Western Pacific Region. WHO International Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region [S]. 北京大学医学出版社, 2009: 13-14.
- [7] 世界中医药学会联合会. 中医基本名词术语中英对照国际标准[S]. 北京人民卫生出版社, 2008, 11.
- [8] 洪梅. 近三十年中医名词术语英译标准化的历程[D]. 中国中医科学院, 2008: 76-79.
- [9] 兰凤利. 中医名词术语英译: 唯一还是多重标准? [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 188-192.
- [10] 李照国. 中医基本名词术语英译国际标准化研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 66.
- [11] 胡芳毅. 术语翻译中的单义性探析[J]. 中国科技翻译, 2012, 25(1): 33-35.

(收稿日期: 2014-03-14)

(本文编辑: 黄凡)

## · 综述 ·

# 补肾活血法对骨关节炎相关因子调控作用研究进展

肖志锋 阚卫兵 赵婧 姚丽 姜玉祥 谢殿洪 于为国

**【摘要】** 补肾活血法是中国传统医学治疗骨关节炎的经典传统治法之一,临床疗效确切。为了探讨补肾活血法治疗骨关节炎的机制,对近年来补肾活血法治疗骨关节炎的基础文献进行整理、分析、总结,发现白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等细胞因子在骨关节炎中扮演重要的角色,补肾活血法可以有效降低这些因子水平,从而改善慢性滑膜炎,控制和减轻软骨破坏,减轻疼痛,增强肌肉耐力及关节活动能力等。其对骨关节炎的治疗可能是基于对多因子水平调控及滑膜、软骨等多靶点、环节的干预实现的,但是补肾活血法治疗骨关节炎的主要效应途径及靶点还需要进一步深入的研究。

**【关键词】** 骨关节炎; 补肾活血; 细胞因子; 综述

**【中图分类号】** R684.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.11.020

**Research progress on applying the method of tonifying kidney and activating blood on regulating cytokines associated with osteoarthritis** XIAO Zhi-feng, KAN Wei-Bing, ZHAO Jing, et al. Department of

基金项目: 国家中医药管理局中医药重点学科建设项目-中医全科基金(2012, 32 号); 上海市卫生局课题(20114059); 上海市教委创新课题(14YZ058)

作者单位: 200062 上海中医药大学附属普陀医院骨伤科[肖志锋(硕士研究生)、阚卫兵、赵婧(硕士研究生)、姚丽(硕士研究生)、姜玉祥、谢殿洪、于为国]

作者简介: 肖志锋(1989-), 2012 级在读硕士研究生。研究方向: 中医药治疗膝骨关节炎的基础研究。E-mail: satisfying12@126.com

通讯作者: 阚卫兵(1970-), 博士, 副主任医师, 硕士生导师。研究方向: 中医药治疗膝骨关节炎的基础研究。E-mail: kanwb@126.com

Orthopaedics, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Corresponding author: KAN Wei-Bing, E-mail: kanwb@126.com

**【Abstract】** The method of tonifying kidney and activating blood is one of the classical therapeutical methods of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoarthritis and having good effect. In order to investigate the mechanism in tonifying kidney and activating blood on treating osteoarthritis, literatures on applying tonifying kidney and activating blood on treating osteoarthritis in recent years are collected, analysed and summarised and it is found that interleukin, tumor necrosis factor, nitric oxide and other cytokines play an important role in osteoarthritis. Tonifying kidney and activating blood method can effectively reduce the level of these factors, and improve the chronic synovial inflammation, control and reduce the destruction of articular cartilage, relieve the pain, improve muscle endurance and joint activities etc. The treatment of osteoarthritis is based on regulation of multiple factor and intervention of synovial, cartilage and other targets. But the main effective way and target point in Bushen Huoxue treatment of osteoarthritis still need further study.

**【Key words】** Osteoarthritis; Bushen Huoxue; Cytokines; Review

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 又称退行性关节炎或老化性关节炎, 以膝关节多发, 是一种由多种因素引起的以关节软骨渐进性退变及破坏、滑膜炎并伴有骨赘形成为主要病理过程的慢性疾病。尽管软骨损伤是骨关节炎的主要特征, 但软骨、软骨下骨、滑膜均参与骨关节炎的发生过程<sup>[1]</sup>, 滑膜和炎症在骨关节炎软骨降解中作用日益受到重视, 不但关节本身的炎症可以促使骨关节炎, 而且全身其他系统炎症释放入血的炎症介质到达骨关节同样可以引起软骨、骨、滑膜的损害<sup>[2]</sup>。许多炎症相关的细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、前列腺素 E2 (ProstaglandinE2, PGE<sub>2</sub>)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等不仅是骨关节炎的重要参与者也是导致炎症产生关节疼痛的主要因素<sup>[3]</sup>, 解决能够调控这些因子的靶向药物将会是骨关节炎治疗的新突破。

中医药治疗骨关节炎历史悠久, 认为骨关节炎属“骨痹”、“筋痹”、“历节”等范畴, 证属“本虚标实”, 以肝肾亏虚为本、血脉不利为标, 治疗多以补肾活血法。结合现代生物医学研究手段, 中医药辨证治病的机制逐渐被发现, 而通过影响这些生物炎症性细胞因子、抑制组织过氧化损伤达到控制关节炎、平衡滑膜与软骨分解与合成代谢可能是补肾活血法治疗骨关节炎的作用机制<sup>[4-5]</sup>。

## 1 骨关节炎相关因子 IL-1 $\beta$ 及补肾活血法对其的调控作用

骨关节炎的早期阶段, 滑膜炎是主要特征, 发炎滑膜释放的一些可溶性分子如细胞因子和趋化因子会导致疼痛、肿胀等一系列骨关节炎症

状<sup>[6]</sup>。IL-1 $\beta$  是促使软骨代谢平衡转向分解和退化的主要细胞因子之一, 可以诱导滑膜和软骨产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 等蛋白水解酶造成软骨基质的降解破坏。除了直接作用, 它还可以诱导产生如 IL-6、IL-8、NO 等多种其他细胞因子从而引起相加或协同的生物放大效应。此外 IL-1 $\beta$  还通过增加胞质中蛋白 ikb- $\alpha$  的磷酸化降解介导核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路的激活, 促进骨关节炎发生发展<sup>[7]</sup>。R. J. Goekoop 等<sup>[8]</sup>研究了 IL-1 $\beta$ 、白细胞介素-1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 与骨关节炎的关系, 发现即使在老年仍不患有骨关节炎者跟其体内与生俱来低水平的 IL-1 $\beta$  与 IL-6 相关, 而与 TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平没有明显联系。甚至已有人发现膝骨关节炎人群骨关节放射学进展与白细胞介素-1 受体拮抗基因 (interleukin-1 receptor antagonist gene, IL-1RN) 相关, 而对 IL-1RN 的标记可能作为一种前兆性生物标记用于骨关节炎病人的筛选分级以方便医疗管理和药物研发<sup>[9]</sup>, 这说明了 IL-1 $\beta$  在未来骨关节炎治疗中的地位。

多项研究发现补肾活血法能够降低骨关节炎 IL-1 $\beta$  水平, 从而抑制 IL-1 $\beta$  引起的一系列炎症反应, 减轻软骨的破坏, 而这种作用可能是通过补肾活血法抑制 IL-1 $\beta$  诱导的 MMPs 生成或 IL-1 相关信号通路达成的。在体外细胞实验中李念虎<sup>[10]</sup>发现补肾活血中药含药血清可以明显抑制由脂多糖诱导的滑膜细胞产生 IL-1 $\beta$  水平, 并且随着中药药物浓度的增大表现出抑制作用的增强; 在其后续的在体动物实验中, 通过检测血清和关节液 IL-1 $\beta$  水平证实了补肾活血法具有抑制大鼠关节滑膜细胞分

泌 IL-1 $\beta$  及其相关的 MMP-1 表达的作用,且补肾活血方对关节滑膜的特异性使这种作用明显强于补肾活血对血清 IL-1 $\beta$  的影响<sup>[11]</sup>。补肾活血法调控 IL-1 $\beta$  在临床治疗上也得到印证,研究发现采用补肾活血方治疗膝骨关节炎患者后可以有效的降低膝骨关节炎患者膝关节液中 IL-1 $\beta$  水平,明显改善患者膝关节活动功能,这种作用的体现随疗程增加而增强<sup>[12]</sup>,这表明通过抑制 IL-1 $\beta$  水平可能是补肾活血法治疗骨关节炎的一种分子机制,而 IL-1 $\beta$  是补肾活血法的作用环节之一。郝小金等<sup>[13]</sup>在补肾活血法的基础上进一步研究了补肾法和活血法分别对骨关节炎细胞分子调控的影响,研究中采用以活血作用为主的“牛膝+泽兰”的活血药对组、以补肾作用为主的“熟地黄+鹿角”的补肾药对组、以补肾兼顾活血作用的“补骨脂+骨碎补”药对组及结合补肾和活血作用的“熟地黄+鹿角+牛膝+泽兰”联合药对组干预兔膝骨关节炎模型,结果发现“牛膝+泽兰”组、“补骨脂+骨碎补”组及联合组均能降低兔血清 IL-1 含量,且“牛膝+泽兰”组效果最好,而“补骨脂+骨碎补”组与联合组比较无差异,单独的“熟地黄+鹿角”的补肾药对组作用不佳。这预示着膝骨关节炎早期炎症、局部血液循环障碍,可能是重要的致病因素,而在早期骨关节炎治疗中,活血对药具有明确作用,补肾药物则可能需要更长时间的治疗才能凸显效果,或是通过调控 IL-1 以外的一些因子起作用。

## 2 骨关节炎相关因子 IL-6 及补肾活血法对其的调控作用

与 IL-1 $\beta$  类似,IL-6 也是骨关节炎发生发展的重要参与者,作为同家族的促炎症因子,它们一同可以导致关节软骨的退化、诱发疼痛,并可相互影响。越来越多的证据表明 IL-6 跟早期创伤炎症关系密切,并且是早期炎症引起疼痛的关键所在<sup>[14-15]</sup>。与 IL-1 不同的是,IL-6 是一种具有双向作用的炎症因子,它既可以刺激基质金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMPs)生成从而减轻软骨降解,又可以与 IL-1 一起发生协同效应明显加强 MMPs 的合成,从而促进软骨分解代谢<sup>[16]</sup>,而 IL-6 同时作为 IL-1 一个作用靶点,其水平又常受到 IL-1 诱导而升高<sup>[17]</sup>。有趣的是,Alfons S. K. de Hooge 等<sup>[18]</sup>研究发现 IL-6 基因敲除雄性老鼠在老龄阶段会比正常老鼠发展为更为严重的自发性骨关节炎,预示着 IL-6 在雄性老鼠中可能是

与年龄相关的自发骨关节炎的一种保护因子。虽然 IL-6 在骨关节中的生理病理作用机制还没有完全明确,但是在许多已有的研究中显示了 IL-6 与骨关节炎密切的联系,其血浆水平不仅与老龄膝关节放射学改变及软骨丧失有关<sup>[19]</sup>,而且其高水平状态将降低患有膝骨关节炎老年女性的肌肉耐力和平衡能力<sup>[20]</sup>,而体内天生的 IL-6 低水平状态却能大大降低患老龄性骨关节炎的风险<sup>[8]</sup>。

因为 IL-6 的多重作用,调控 IL-6 向有利骨关节炎的方向将会给治疗带来希望。这需要进一步的努力,而有研究在观察补肾活血法对伴发抑郁症类风湿关节炎大鼠治疗作用时,显示出补肾活血法能够明显降低因抑郁及类风湿引起的 IL-6 高水平及与其相关的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平<sup>[21]</sup>,这可能是补肾活血法良好抗炎止痛效果和缓解病情作用的基础。段晓虹等<sup>[22]</sup>用补肾活血方治疗肾虚血瘀证慢性肾炎患者时,肾炎患者的 IL-6、尿蛋白等明显下降。补肾活血法同样对缺血缺氧引起的 IL-6 升高有调控力,周清安等<sup>[23]</sup>比较了补肾活血之益元活血丹及益气活血之益气活血方对脑缺血老龄大鼠 IL-6 和 TGF 的影响,发现 2 种方法都能减少脑组织与血清 IL-6 含量,其中补肾活血法对血清 IL-6 的降低作用更加明显,益气活血法则侧重于对脑组织 IL-6 的作用,这种效应可能与中医肾为先天之本,补肾之法是更加偏向于调控整个机体有关。此外,补肾活血方可以通过调节性激素缺乏和降低 IL-6 对抗骨质疏松<sup>[24]</sup>,同时以补肾活血作用为主的蠲痹胶囊被发现能够明显降低兔膝骨关节炎模型关节液中 IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$  水平,且随增加的用药剂量表现出更大的效应<sup>[25]</sup>;而在一项前瞻性随机双盲临床实验中使用补肾活血功效的 GCSB-5(防风、大豆黄卷、金毛狗脊、杜仲、牛膝、刺五加六种中药的干燥混合提取物)治疗膝骨关节炎,其可与塞来昔布胶囊(商品名:西乐葆)的有效性和安全性相媲美<sup>[26]</sup>;这提示了补肾活血法潜在的多重抗炎止痛功效及内分泌和免疫调节平衡的能力,而在研究其调节作为免疫生物分子的 IL-6 功能平衡以治疗骨关节炎上可以寄予一定的希望。

## 3 骨关节炎相关因子 TNF- $\alpha$ 及补肾活血法对其的调控作用

TNF- $\alpha$  是巨噬细胞产生的一种免疫活性因子, TNF- $\alpha$  具有多种生物学效应,而其与 IL、NO 等生物

因子构成的复杂的炎症机制网络可能是骨关节炎发生过程中的重要因素。创伤后导致发生的骨关节炎与创伤诱导产生的 TNF- $\alpha$  有关, 在一项长期的前瞻性纵贯研究中, 前十字韧带损伤患者的关节滑膜中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等明显升高, 甚至 IL-6 最高可以达到正常 1800 倍水平, 但其水平会随着时间的延长慢慢下降, 到达 30 周后与正常基本没有明显差别, 而滑膜中 TNF- $\alpha$  水平在伤后迅速升高并且直到 5 年后仍然保持在很高的水平<sup>[27]</sup>, 因此由创伤刺激产生的长期高水平 TNF- $\alpha$  可能是导致创伤关节发展为骨关节炎的主要原因。TNF- $\alpha$  不仅直接参与炎症, 还可以通过其他环节起作用, 与 IL-6 相同的是血浆的 TNF- $\alpha$  水平同样可以导致膝关节软骨丢失引起影像学改变<sup>[19]</sup>, 并且还可通过刺激产生 IL-1、IL-6 等发起瀑布式的级联炎症反应<sup>[28]</sup>。已有发现应用 TNF- $\alpha$  抗体的抗 TNF- $\alpha$  治疗可以长期有效的减轻骨关节炎疼痛症状并延缓炎症进程<sup>[29]</sup>, 这意味着抗 TNF- $\alpha$  治疗在骨关节炎治疗中的巨大潜力。

补肾活血法作为一种标本并治, 攻补兼施的疗法, 可能具有广泛的调节能力。多项研究发现补肾活血法对 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等同时有着较好的调控作用<sup>[10,13,21]</sup>, 这些炎症因子间可能存在复杂的相互作用网络, 而专一的补肾活血法调控 TNF- $\alpha$  治疗骨关节炎的研究还不成熟, 更深入的作用机制有待研究。张冲等<sup>[30]</sup>以补肾强筋骨作用为主的补肾固筋方在治疗兔膝关节炎时发现补肾固筋中药能够减轻滑膜炎、保护软骨, 且能够明显抑制关节液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的分泌。在衣蕾等<sup>[31]</sup>的研究中发现, 补肾活血不但能降低类风湿关节炎模型中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量, 且能降低血清免疫球蛋白 IgG、IgM 水平, 改善关节炎指数, 这说明补肾活血疗法具有一定的免疫平衡调节能力。此外, TNF- $\alpha$  被发现与激素相关的骨质疏松发生有关, 而补肾活血法通过影响细胞因子 TNF- $\alpha$  的表达来减少软骨下骨的吸收和硬化, 抑制骨赘形成, 可能是其延缓绝经期女性骨关节炎的机制之一。

#### 4 骨关节炎相关因子 NO 及补肾活血法对其的调控作用

NO 是一种具有多重效应的胞内和胞外信使分子, 在多种组织器官功能调节中担负着重要的角色, 而现已发现它还是一种免疫调节分子并作为细胞毒性效应分子参与宿主防御机制。NO 由一氧化

氮合酶(nitric oxide synthase, NOSs)合成, 而炎症反应中的炎症介质 IL-1 和 TNF- $\alpha$  可诱导激活诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)导致 NO 合成增多, 继而 NO 与超氧化阴离子一起生成超氧亚硝酸根离子(ONOO<sup>-</sup>)导致滑膜、软骨的一系列氧化损伤<sup>[32]</sup>。NO 可能是机械应力导致骨关节炎发生的重要因素, 半月板部分切除术后引起关节局部的高负荷可以导致 iNOS 及 IL-1 基因表达增强致使 NO 释放积累, 而其带来的半月板及软骨的分解代谢变化可伴随着骨关节炎发生发展进程的始终<sup>[33]</sup>。Chih-Hung Chang 等<sup>[34]</sup>第一次发现在部分关节矫形术后软骨细胞甚至可以像巨噬细胞一样吞噬植入的高分子聚乙烯磨损碎片, 而吞噬了高分子聚乙烯颗粒的软骨细胞活力下降并释放大量的 NO 和 PGE<sub>2</sub> 进一步造成软骨细胞死亡和基质降解, 这可能是关节成形术治疗后导致远期骨关节炎发生的重要原因。

NO 这种特殊气体分子同时参与信号通路的调控及自由基导致的组织细胞氧化损伤, 在缺血缺氧或者缺血再灌注引起的组织损伤中 NO 水平是升高的。关节内低氧分压、pH 值, 微循环障碍, 细胞因子, 创伤等多种病理因素刺激, 均可诱导软骨及滑膜 iNOS 的生成, 产生大量的 NO。补肾活血法能够明显改善患者的血流变学指标, 降低 NO、iNOS、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平, 改善过氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD), 抑制炎症抵抗过氧化损伤可能是其有效治疗骨关节炎的机制之一<sup>[35]</sup>。LIU Wei 等<sup>[36]</sup>的研究显示补肾活血方治疗膝骨关节炎兔模型 7 周后可以明显降低血清与滑液中 NO 和升高其 SOD 水平, 展现出补肾活血法的抗氧化损伤及保护关节滑膜、软骨的作用。NO 在骨关节炎中的地位及补肾活血法调控 NO 治疗骨关节炎的有力证据直接体现。在杨平林等<sup>[37]</sup>及牛维等<sup>[38]</sup>的研究中, Hulth 造模后的家兔关节软骨、滑膜及血清中 NO 是高的, 而补肾活血方可以明显降低血清及关节滑膜、软骨中 NO 水平。综上所述, 补肾活血法可能是通过改善关节局部微循环及其本身抗炎抗氧化作用以达到抑制 NO 生成, 改善关节病变的效用。

#### 5 讨论

骨关节炎是中老年人群的常见病、多发病, 而青少年人群发生率极低。骨关节炎属于中医“痹症”范畴, 《张氏医通》曰“膝痛无有不因肝肾虚者,

虚则风寒湿气袭之”,《内经·素问》曰“病久入深,营卫之行涩,经络时疏故不通……久痹不去视其血络”,傅山曰“久病不用活血化痰,何除年深坚固之深疾,破日久闭结之瘀滞”,故本病是在肝肾不足的基础上,风寒湿侵袭痹阻导致“久病入络致瘀”,“肝肾亏虚为本,血脉不利为标”为本病的基本病机,辨证治疗可予以补肾活血法。阚卫兵等<sup>[39-40]</sup>临床用补肾活血方治疗膝骨关节炎,其总有效率达到 91%,明显高于美洛昔康的 74%,而在其后续研究中,补肾活血方对导致软骨基质降解 MMPs 中 MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9、MMP-12 有明显的下调作用并可促进软骨修复,初步揭示了补肾活血法有效治疗骨关节炎的分子基础。

现代医学中的“炎症”在骨关节炎中的重要地位越来越多的被认识到,IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、NO 等多种炎症细胞因子既参与正常生理活动同时也是重要的致病因子,其功能的平衡就像中医的“阴和阳”,特别对于 IL-6、NO 等具有多重作用的介质来说,其含量、拮抗物质、功能的阴阳平衡对维持机体健康至关重要。“阴平阳谧,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”,机体阴阳平衡是机体保持健康的基本,肾阴、肾阳是全身阴、阳之本,其亏损失衡必然引起全身阴阳的失调,从中医角度通过补益肾阴、肾阳使阴阳和谧是祛除病患保证机体机能正常的重要方法。本文综合分析发现补肾活血法在治疗骨关节炎过程中,能够调控 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、NO 等多种细胞因子,而补肾法治疗骨关节炎可能正是通过调节 IL-1、IL-6、NO 等因子“阴阳”平衡而起效的,补肾法的这种调节作用也是需要经历很长一段时间才能达到较好的效果,这可能与中医的“虚证难补,实证易除”相关,也是现代医学攻破调节人体复杂免疫机制平衡的难点所在。中医的血瘀证跟 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等多种炎症因子介导的损伤是相关的<sup>[41-42]</sup>,早已证实局部组织的缺血缺氧或者缺血再灌注会导致一系列炎症因子的爆发,其可以通过自由基过氧化作用、细胞酶的释放、信号通路致细胞代谢改变等多途径损伤组织细胞,而因炎症导致的滑膜增生、血管炎等进一步造成关节局部血运障碍,使血瘀加重。活血祛瘀法通过改善局部微循环、降低局部炎症因子浓度、促进滑膜、软骨细胞新陈代谢、抗氧化等可能是活血法去除骨关节炎局部病理产物以达到“祛瘀生新”促进关节修复治疗骨关节炎的机制。

中医药复方药物复杂,且煎制过程中可能发生

成分间的生化反应,很难完全阐明其有效成分,但这可能是其多靶点多环节治疗某种疾病的优势所在。补肾活血法作为祖国医学治疗骨关节炎的经典治法之一,临床疗效确切,其可以通过减低骨关节炎中 IL、TNF、NO 等因子水平,对骨关节炎滑膜炎症和软骨退变都具有一定的作用,这可能是补肾活血法治疗骨关节炎显效的基础。但是补肾活血法治疗骨关节炎的主要疗效机制及作用靶点还需要深入的研究,以期更能有效的指导补肾活血法治疗骨关节炎。

## 参 考 文 献

- [1] P. Creamer, M. C. Hochberg. Osteoarthritis[J]. Lancet, 1997, 350(9076):503-508.
- [2] Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!)[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(1):16-21.
- [3] Andrew S. Lee, Michael B. Ellman, Dongyao Yan, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain[J]. Gene, 2013, 527(2):440-447.
- [4] 曾意荣, 樊粤光, 吴凡, 等. 膝骨关节炎患者血清基质金属蛋白酶 3、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 1、透明质酸、脂质过氧化物含量及超氧化物歧化酶活性变化与补肾活血中药的干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(28):5436-5439.
- [5] 郭婕, 张前德. 补肾中药对关节软骨的保护作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12):2515-2518.
- [6] C. R. Scanzello, S. R. Goldring. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis[J]. Bone, 2012, 51(2):249-257.
- [7] Xiaozhou Ying, Xiaowei Chen, Shaowen Cheng, et al. Piperine inhibits IL- $\beta$  induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte[J]. International Immunopharmacology, 2013, 17(2):293-299.
- [8] R. J. Goekoop, M. Kloppenburg, H. M. Kroon, et al. Low innate production of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2010, 18(7):942-947.
- [9] X. Wu, V. Kondragunta, K. S. Kornman, et al. IL-1 receptor antagonist gene as a predictive biomarker of progression of knee osteoarthritis in a population cohort[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2013, 21(7):930-938.
- [10] 李念虎. 补肾活血中药含药血清对滑膜细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平的影响[J]. 中国骨伤, 2007, 20(5):302-303.
- [11] 李念虎, 夏雷, 乙胜, 等. 补肾活血方对骨关节炎模型大鼠关节滑液 IL-1 及关节软骨 DDR2 水平的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(8):1-4.
- [12] 修忠标, 潘细桂. 补肾活血方对膝骨性关节炎患者关节液中 IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1 的影响[J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(2):12-14.
- [13] 郝小金, 冯文进, 郝华, 等. 补肾活血“对药”对兔膝关节炎 NO、SOD、IL-1 和 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 北京中医药, 2010,

- 29(5):380-381.
- [14] Martin Sedlar, Zuzana Kudrnova, David Erhart, et al. Older age and type of surgery predict the early inflammatory response to hip trauma mediated by interleukin-6 (IL-6) [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2010, 51(1):e1-e6.
  - [15] Eli Eliav, Rafael Benoliel, Uri Herzberg, et al. The role of IL-6 and IL-1 $\beta$  in painful perineural inflammatory neuritis [J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2009, 23(4):474-484.
  - [16] Miho Suzuki, Misato Hashizume, Hiroto Yoshida, et al. IL-6 and IL-1 synergistically enhanced the production of MMPs from synovial cells by up-regulating IL-6 production and IL-1 receptor I expression [J]. Cytokine, 2010, 51(2):178-183.
  - [17] Yannong Dou, Bei Tong, Zhifeng Wei, et al. Scopletin suppresses IL-6 production from fibroblast-like synoviocytes of adjuvant arthritis rats induced by IL-1 $\beta$  stimulation [J]. International Immunopharmacology, 2013, 17(4):1037-1043.
  - [18] Alfons S. K. de Hooge, Fons A. J. van de Loo, Miranda B. Bennink, et al. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2005, 13(1):66-73.
  - [19] O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2010, 18(11):1441-1447.
  - [20] M. L. A. S. Santos, W. F. Gomes, D. S. Pereira, et al. Muscle strength, muscle balance, physical function and plasma interleukin-6 (IL-6) levels in elderly women with knee osteoarthritis (OA) [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2011, 52(3):322-326.
  - [21] 郑琴, 朱跃兰, 侯秀娟. 类风湿关节炎伴发抑郁症大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的变化及中药干预作用 [J]. 中医药学报, 2009, 37(5):32-34.
  - [22] 段晓虹, 董竞成, 何立群, 等. 补肾活血方对慢性肾炎肾虚血瘀证患者蛋白尿、尿 IL-6、TGF- $\beta$  1 及 MCP-1 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6):765-768.
  - [23] 周清安, 李建生, 王至婉, 等. 补肾活血与益气活血方药对脑缺血老龄大鼠白介素-6 和转化生长因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(6):562-563.
  - [24] 陈芝喜, 刘庆思, 邵敏, 等. 补肾活血方药对去睾大鼠血清性腺激素及 IL-6 水平的影响 [J]. 放射免疫学杂志, 2002, 15(1):15-17.
  - [25] YUAN Pu-wei, LIU De-yu, CHU Xiang-dong, et al. Effects of Preventive Administration of *Juanbi* Capsules on TNF- $\alpha$ 、IL-1 And IL-6 Contents of Joint Fluid in the Rabbit with Knee Osteoarthritis [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 30(4):254-258.
  - [26] Yong-Geun Park, Chul-Won Ha, Chang-Dong Han, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter comparative study on the safety and efficacy of Celecoxib and GCSB-5, dried extracts of six herbs, for the treatment of osteoarthritis of knee joint [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 149(3):816-824.
  - [27] M. Hansson, S. Larsson, R. Frobell, et al. TNF- $\alpha$  is elevated in synovial fluid of patients with an anterior cruciate ligament rupture 5 years after the injury. pro-inflammatory cytokines in synovial fluid and serum—a prospective longitudinal study [J]. Abstract/Osteoarthritis and Cartilage, 2013, (21):s72-s73.
  - [28] Aoki Yasuchika, Ohtori Seiji, Ino Hidetoshi, et al. Disc inflammation potentially promotes axonal regeneration of dorsal root ganglion neurons innervating lumbar intervertebral disc in rats [J]. Spine, 2004, 29(23):2621-2626.
  - [29] Grunke M, Schulze-Koops H. Successful treatment of inflammatory knee osteoarthritis with tumour necrosis factor blockade [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(4):555-556.
  - [30] 张冲, 季亚成, 张英泽, 等. 传统中医药补肾固筋方对膝关节炎中 IL-1、TNF- $\alpha$  表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(6):568-571.
  - [31] 衣蕾, 吉海旺, 雷鹏, 等. 活血补肾祛风方对佐剂性关节炎大鼠白细胞介素 1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及血清免疫球蛋白的影响 [J]. 河北中医, 2010, 32(10):1553-1555.
  - [32] B Fermor, S E Christensen, I Youn, et al. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage [J]. European Cells and Materials, 2007, 13:56-65.
  - [33] T. Gupta, B. Zielinska, J. McHenry, et al. IL-1 and iNOS gene expression and NO synthesis in the superior region of meniscal explants are dependent on the magnitude of compressive strains [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2008, 16(10):1213-1219.
  - [34] Chih-Hung Chang, Hsu-Wei Fang, Yi-Ching Ho, et al. Chondrocyte acting as phagocyte to internalize polyethylene wear particles and leads to the elevations of osteoarthritis associated NO and PGE2 [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 369(3):884-888.
  - [35] 高戈, 吴轟, 田静, 等. 补肾活血祛痹方治疗膝骨关节炎临床疗效及其对血液流变学、抗炎、抗氧化的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3):390-396.
  - [36] LIU Wei, WU Yuan-hao, LIU Xiao-ya, et al. Metabolic Regulatory and Anti-oxidative Effects of Modified Bushen Huoxue Decoction on Experimental Rabbit Model of Osteoarthritis [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(6):459-463.
  - [37] 杨平林, 刘德玉, 贺西京, 等. 补肾活血中药对膝骨性关节炎家兔血清、滑膜及关节软骨一氧化氮水平的影响 [J]. 中国骨伤, 2003, 16(11):667-669.
  - [38] 牛维, 邵敏, 黎高明, 等. 补肾活血方对膝骨性关节炎模型家兔一氧化氮水平的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2005, 24(3):27-28.
  - [39] 阚卫兵, 姜玉祥. 自拟补肾活血方治疗膝骨关节炎疗效观察 [J]. 广西中医药, 2006, 29(5):18-19.
  - [40] 阚卫兵, 袁琴, 宋朋飞, 等. 补肾活血方对家兔膝骨关节炎模型滑膜组织 MMPs 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12):2949-2950.
  - [41] 胡文娟, 张秉韬, 吴锐. 炎症损伤、血小板活化与血瘀证的关系 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(4):81-83.
  - [42] 马晓娟, 殷惠军, 陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7):669-672.

(收稿日期:2014-04-01)

(本文编辑:董历华)