

· 综述 ·

独活寄生汤治疗膝骨关节炎机制研究及临床应用

吕顺 周军杰 谢晓涛 高文武 陈贤奇 刘铖祚

【摘要】 独活寄生汤是中医学中治疗风寒湿痹,肝肾两虚,气血不足证的经典方剂之一,随着现代药理研究的不断深入该方已广泛应用于膝骨关节炎治疗。为进一步探讨独活寄生汤治疗膝骨关节炎机制,对近五年来其治疗膝骨关节炎基础文献检索分析,发现其可能通过调控炎性细胞因子、促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡等方面起到积极作用,从而延缓关节软骨退变,减轻疼痛,改善关节功能等。

【关键词】 膝骨关节炎; 独活寄生汤; 综述

【中图分类号】 R684.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.09.034

The clinical use and its mechanisms research on angelicae pubescentis and loranthi decoction in KOA treatment LV Shun, ZHOU Jun-jie, XIE Xiao-tao et al. Department of Orthopaedics, Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Corresponding author: ZHOU Jun-jie, E-mail: boysroger@126.com

【Abstract】 Angelicae pubescentis and loranthi decoction is one of the most classical prescription in TCM (Traditional Chinese Medicine TCM). It can expel wind-damp, relieve pain, benefit to liver and kidney, and tonify Qi-blood effectively. As the development of pharmacology of TCM, this decoction is widely used in the treatment of KOA. In order to further investigate the mechanisms of angelicae pubescentis and loranthi decoction in KOA, we summarized the basic researches on the decoction in treating KOA in recent five years. We found that it may play an important role in regulating inflammatory, stimulating cartilage proliferation, and inhibiting cartilage apoptosis, thus it can delay articular cartilage degeneration, relieve pain, and improve joint function and so on.

【Key words】 Knee Osteoarthritis; Angelicae pubescentis and loranthi decoction; Review

独活寄生汤首载于唐代医药学家孙思邈所著《备急千金要方》,原文记载:“夫腰背痛者,皆由肾气虚弱,卧冷湿地当风得之,不时速治,喜流入脚膝为偏枯冷痹缓弱疼重,或腰痛挛脚重痹,宜急服此方。”原方由独活、桑寄生、牛膝、细辛、秦艽、茯

苓、肉桂心、防风、川芎、当归、干地黄、杜仲、人参、芍药、甘草 15 味中药组成,是治疗肝肾两亏,气血不足之风寒湿痹证的常用方。膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)属中医学“骨痹”“痹病”“鹤膝风”等范畴。多数医家认为本病为肝肾亏虚为本,复感受风寒湿邪致痹为标^[1-2]。随着中医理论的不断发展和对其药理研究的不断深入该方已被广泛地应用于骨科疾病的治疗,其中在治疗膝骨关节炎 KOA 方面取得了良好的临床疗效。现查阅近五年相关文献,就独活寄生汤治疗膝骨关节炎的机制研究及临床应用综述如下。

1 独活寄生汤治疗膝骨关节炎相关机制研究

1.1 独活寄生汤调控相关炎性细胞因子

近年来研究发现炎性细胞因子是参与膝骨关

基金项目: 国家中医药管理局中医药重点学科建设项目(2013QK20); 上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(2015YCX14)

作者单位: 200062 上海中医药大学附属普陀医院骨科[吕顺(硕士研究生)、周军杰、谢晓涛(硕士研究生)、高文武、陈贤奇、刘铖祚]

作者简介: 吕顺(1989-), 2013 级在读硕士研究生。研究方向: 中西医结合修复重建骨关节软骨。E-mail: lvshun1989@126.com

通信作者: 周军杰(1975-), 博士, 副主任医师, 硕士生导师。研究方向: 中西医结合修复重建骨关节软骨。E-mail: boysroger@126.com

节炎进程的重要介质,如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及一氧化氮(nitric oxide, NO)等^[3]。实验研究表明独活寄生汤可调控骨关节炎中炎症细胞因子水平,从而抑制炎症反应减轻软骨的破坏。陈梦菲等^[4]将独活寄生汤加减方血清、莫比可血清及生理盐水血清分别干预 P₂ 代退变人滑膜细胞 24 小时,RT-PCR 检测 TNF- α 、IL-6 的 mRNA 的表达。结果实验组、对照组均可下调 TNF- α 、IL-6 mRNA 的表达量,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。李爱萍等^[5]通过对兔骨关节炎模型予以独活寄生汤灌胃 30 天后,测得血清及关节液中 NO 的含量较模型组降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平升高($P < 0.05$)。舒劲松^[6]通过独活寄生汤干预兔骨关节炎模型 6 周后,测定各组兔膝血清和关节液中 TNF- α 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3 水平,结果治疗组中 TNF- α 和 MMP-3 含量低于模型组($P < 0.05$)。戴锦娜等^[7]通过独活寄生汤干预弗氏完全佐剂诱发关节炎模型大鼠,检测大鼠足跖肿胀度及肿胀组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的含量,发现其可明显抑制足跖肿胀及炎症组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的含量。车萍等^[8]采用同样的方式观察大鼠免疫器官脏器系数和血清中 5-羟色氨酸及 5-羟吲哚乙酸含量,发现其可增加大鼠胸腺质量,与模型组比较,中药组大鼠血清 5-羟色氨酸和 5-羟吲哚乙酸的含量明显降低($P < 0.05$)。汪煌等^[9]及马卫国等^[10]通过独活寄生汤干预 CIA 模型大鼠后运用免疫组化法检测大鼠滑膜 IL-1 β 、IL-8 表达,结果与模型组比较,中药组大鼠滑膜 IL-1 β 、IL-8 表达水平明显降低($P < 0.01$)。以上实验结论证明独活寄生汤可通过抑制如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3、NO 等炎症细胞因子产生,减轻滑膜炎,延缓关节软骨退变,这可能是独活寄生汤治疗膝骨关节炎有效的

1.2 独活寄生汤促进软骨细胞增殖作用

膝骨关节炎认为是由多因素作用导致软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨三者降解和合成紊乱所引起的慢性疾病,其中尤以关节软骨退变为主要病理改变^[11]。在膝骨关节炎发病进程中,IL-1 与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达,对 MMPS 和其他蛋白水解酶的合成起重要的调节作用,是导致 KOA 及软骨降解的重要因素。实验研究表明独活寄生汤可改善软骨退变、

促进软骨细胞增殖。乙军等^[12]运用独活挥发油(VOOA)干预 ACLT 建立的 KOA 模型兔 8 周后,检测血清及关节液内 IL-1、TGF- β 的含量,发现 ACLT +VOOA 组中 IL-1 含量较 OA 组及假手术组降低($P < 0.05$),而 TGF- β 表达含量升高($P < 0.05$)。李会婷等^[13]将独活寄生汤拆方为祛风湿止痹痛、益肝肾、补气血三组并制备水提物,浓度分别为 0、100、200、400、800 $\mu\text{g/mL}$ 作用于体外软骨细胞 48 小时后,用 MTT 法检测软骨细胞活性,得出祛风湿止痹痛方、益肝肾方水提物 200 $\mu\text{g/mL}$ 干预后,补气血方水提物 400 $\mu\text{g/mL}$ 干预后,软骨细胞活性高于对照组($P < 0.05$)。陈加守等^[14]采用 MTT 及 RT-PCR 等手段检测独活寄生汤水提物对软骨细胞活性的影响及软骨细胞 Cyclin D1、CDK4、CDK6 及 P21 mRNA 的表达时,干预 24 小时后,Cyclin D1、CDK4、CDK6 mRNA 表达量各剂量组明显增加($P < 0.05$),200 mg/L 表达量最大($P < 0.01$);P21 mRNA 表达量降低,且 200 mg/L 抑制作用最明显($P < 0.01$)。以上实验研究表明独活寄生汤可通过抑制 IL-1 的表达,进而下调胶原酶和酪蛋白酶的表达,抑制软骨细胞产生 MMPS,从而延缓软骨基质的降解,同时还可通过影响软骨细胞 G₁ 期调控因子 mRNA 的表达,达到促进软骨细胞增殖的效果。

1.3 独活寄生汤抑制软骨细胞凋亡研究

膝骨关节炎以往的研究大多局限于软骨基质降解和合成,对于软骨细胞增殖或凋亡在 KOA 关节软骨降解过程中所起的作用较少关注。近期国内外的研究发现,膝骨关节炎与软骨细胞凋亡密切相关^[15-16]。软骨细胞凋亡的信号传导通路十分复杂,目前国内外较为公认的主要包括 NO 途径、Fas 途径、胞内磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)等信号通路^[17]。林飞太等^[18]通过观察独活寄生汤含药血清对兔退变软骨细胞“caveolin-p38MAPK”信号通路的调控作用,发现退变软骨细胞中存在“caveolin-p38MAPK”信号通路的激活,并可抑制 caveolin-1、p-p38 蛋白表达及 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3、MMP-13、caveolin-1 mRNA 的表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。吴广文等^[19]将不同采血时间点获取独活寄生汤含药血清和空白血清作用于 P₃ 软骨细胞,确定含药血清最佳干预条件后,再处理退变软骨细胞,采用 Annexin V-FITC/PI 染色流式、JC-1 染色流式、分光光度法等手段检测,发现血清干预后退变软骨细胞的凋亡率及线粒体膜电位均逐渐减

低 ($P < 0.05$) ; 随着干预时间的延长, caspase-9、caspase-3 活性均逐渐降低 ($P < 0.01$)。以上表明独活寄生汤可能通过抑制“caveolin-p38MAPK”信号通路的激活及其下游效应分子 caspase-9、caspase-3 表达,从而有效抑制软骨细胞凋亡。软骨细胞凋亡是由多条信号通路、细胞因子和基因共同作用的复杂过程。通过对其机制的研究并将凋亡控制在合理范围内,这可作为膝骨关节炎的治疗的潜在靶点。虽然这种治疗手段在膝骨关节炎临床治疗中并未得到应用,但已有相关实验证明通过调控软骨细胞凋亡可延缓膝骨关节炎的发展。

2 独活寄生汤治疗膝骨关节炎临床研究

2.1 单方应用

本方以独活祛下焦与筋骨间的风寒湿邪,桑寄生补肝肾、强筋骨共为君药。以防风、秦艽助独活止痛,杜仲、牛膝助桑寄生补肝肾共为臣药。以肉桂心、细辛散寒通络,当归、川芎、干地黄、芍药养血活血,人参、茯苓、甘草益气养血共为佐使,寓有“治风先治血,血行风自灭”之意,应用于膝骨关节炎的治疗具有良好的效果。詹宏钢等^[20]将 42 例膝骨关节炎患者予以独活寄生汤治疗 12 周后,通过 PCR 等手段检测发现 Wnt-5 α 、 β -catenin、BMP-2 mRNA 表达呈下降趋势 ($P < 0.05$)。杨军等^[21]、王银丁^[22]及高骏^[23]通过独活寄生汤干预膝骨关节炎患者,与口服西药对照,发现两组关节液中 MMP-3、9 和 13 水平均减低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$),两组血清中 TNF- α 、IL-6 水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),膝关节 WOMAC 评分均较治疗前降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。表明独活寄生汤可以通过介导 Wnt/ β -catenin 信号通路;降低关节液及血清中 TNF- α 、IL-6 及 MMP-3、9 和 13 等细胞炎性因子;提高膝关节透明质酸水平^[24]等途径保护关节软骨、延缓关节软骨退变,从而改善膝骨关节炎临床症状。

2.2 联合应用

2.2.1 独活寄生汤联合西药内服及针刺治疗膝骨关节炎 方涛^[25]运用独活寄生汤加减联合塞来昔布治疗膝骨关节炎与单纯予以塞来昔布比较,治疗组有效率 87.93%,对照组有效率 72.41%,两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。余惠爱^[26]及张磊等^[27]将膝骨关节炎患者分为中药组、西药组及综合组 3 组,经治疗后 3 组 VAS 评分、WOMAC 评分、红细胞沉降率、C 反应蛋白均较治疗前有明显改善

($P < 0.05$),且联合组中各项指标及不良反应明显优于其他两组。张丽秀等^[28]将 90 例膝骨关节炎患者分为两组,治疗组予以口服独活寄生汤联合针刺阳陵泉、膝眼、血海、丰隆、昆仑等穴,对照组予以无敌丹胶囊,经治疗后治疗组有效率 92%,对照有效率 85%。大量的临床试验证实独活寄生汤联合西药内服及针刺治疗膝骨关节炎较单独运用可明显改善中医证候积分^[29-30],改善血液循环^[31],减轻肌肉痉挛,具有更好的安全性,临床值得推广应用。

2.2.2 独活寄生汤联合关节腔注射及其他疗法治疗膝骨关节炎 刘宗文等^[32]将膝骨关节炎患者分为治疗组和对照组,对照组予以膝关节腔内注射玻璃酸钠,治疗组在此基础上基础运用独活寄生汤内服,结果两组近期疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但 1 年后远期疗效治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。陈树清等^[33]采用独活寄生汤内服联合膝关节腔注射对膝骨关节炎患者治疗后,通过 FPS-R 评分、KSS 评分、SF-36 评分对患者疼痛程度、膝关节功能、生活质量进行评价,均较治疗前改善明显,且血清及滑液中脂联素含量升高 ($P < 0.05$),临床证实关节腔内注射玻璃酸钠近期效果明显,远期效果不确定,患者往往需要长期反复注射,且不能从根本上解决疾病,联合口服独活寄生汤加减可通过提高患者血清和滑液中脂联素含量增强其远期疗效^[34-35],不但在缓解临床症状上有显著效果,还可通过独活寄生汤补益肝肾、益气活血等功效达到致病求本的目的。在大量的临床实践中,独活寄生汤联合其他疗法在治疗膝骨关节炎方面同样取得一定进展,如联合运动疗法^[36]、天灸^[37]、离子导入^[38]等手段都取得较好的临床疗效。

3 讨论

独活寄生汤作为治疗膝骨关节炎的经典方剂被广泛的应用于临床,并且具有良好的临床疗效。实验证实独活寄生汤在调节细胞炎性因子、促软骨细胞增殖、调控细胞凋亡方面都有显著成效,各家从不同侧面、不同的观测指标为阐明独活寄生汤治疗膝骨关节炎作用机制提供了客观依据。膝关节炎作为一种常见的老年性慢性疾病,早期若不能得到有效地治疗,晚期具有较高的致残率,膝骨关节炎晚期有效的治疗手段仍然是关节置换,但关节置换存在人工假体寿命有限等问题,因此如何早期有效干预膝骨关节炎,是当前骨科领域研究的热点。

先人以整体观念及辨证论治为指导思想创立独活寄生汤,以补益肝肾为治本,以祛风湿、止痹痛治标,标本合治,疗效显著。本方可以作为早期干预膝骨关节炎有效治疗方剂,值得临床进一步推广应用。

参 考 文 献

- [1] 向珍蟠,茅建春,徐先国,等. 膝骨关节炎中医证型分布的流行病学研究[J]. 上海中医药杂志,2012,46(15):5-8.
- [2] 李西海,陈文列,刘献祥. 补肾柔肝法防治骨性关节炎作用机制探讨[J]. 福建中医药大学学报,2011,21(2):66-69.
- [3] 肖志峰,阚卫兵,赵婧,等. 补肾活血法对骨关节炎相关因子调控作用研究进展[J]. 环球中医药,2014,7(11):883-886.
- [4] 陈梦菲,姜宏,俞振翰. 独活寄生汤加黄芪对退变人骨滑膜细胞 TNF- α 、IL-6 mRNA 的影响[J]. 河南中医,2014,(34):22.
- [5] 李爱萍,何昌谋. 独活寄生汤对兔膝骨关节炎炎液中 NO、SOD 水平的影响[J]. 陕西中医,2010,31(10):1430-1431.
- [6] 舒劲松. 独活寄生汤对骨性关节炎兔肿瘤坏死因子- α 和基质金属蛋白酶-3 的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2012,14(2):3-4.
- [7] 戴锦娜,李宏明,陈崇民. 独活寄生汤对大鼠佐剂性关节炎防治作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(12):133-134.
- [8] 车萍,季旭明,梁栗,等. 独活寄生汤对佐剂性关节炎大鼠的抗炎镇痛作用及血清中 5-HTP、5-HIAA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(19):170-173.
- [9] 汪煌,史晓林. 独活寄生汤对 CIA 大鼠滑膜 IL-1 β 、IL-8 表达的影响[J]. 中国中医药科技,2014,21(6):622-634.
- [10] 马卫国,刘慧,孟凤仙,等. 加味独活寄生汤对胶原诱导性关节炎大鼠关节滑膜及血清中炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):197-200.
- [11] 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.
- [12] 乙军,周业庭,潘武,等. 独活挥发油灌胃对兔膝骨关节炎的保护作用及其机制[J]. 临床骨科杂志,2013,16(4):451-454.
- [13] 李会婷,李西海,陈加守. 独活寄生汤拆方水提物对软骨细胞活性的影响[J]. 福建中医药大学学报,2013,23(3):26-27.
- [14] 陈加守,李西海,李会婷等. 独活寄生汤水提物对软骨细胞 G1 期调控因子 mRNA 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(22):3949-3952.
- [15] 马钢,任明姬. 骨性关节炎软骨细胞凋亡的研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2012,21(2):196-200.
- [16] 陈夏,陶怀,何迎春,等. 骨性关节炎软骨细胞凋亡及其中医药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(6):75-77.
- [17] 袁芳,何晓瑾,邱亦江,等. 骨关节炎的软骨细胞凋亡机制[J]. 实用医学杂志,2015,31(4):666-668.
- [18] 林飞太,林煜,张怡元,等. 独活寄生汤含药血清对兔退变软骨细胞“caveolin-p38MAPK”信号通路调控作用的影响[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(4):5-9.
- [19] 吴广文,王武炼,潘彩彬,等. 独活寄生汤含药血清对大鼠退变软骨细胞线粒体凋亡通路的影响[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(10):5-9.
- [20] 詹宏钢,林剑. 独活寄生汤对膝骨关节炎患者 Wnt/ β -catenin-BMP 信号通路调控作用的临床研究[J]. 中国中医药科技,2013,5(10):451-452.
- [21] 杨军,罗利飞. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液基质金属蛋白酶-3、9 和 13 水平的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生,2014,52(6):120-122.
- [22] 王银丁. 独活寄生汤内服外敷治疗膝骨性关节炎 34 例疗效观察[J]. 中医药导报,2012,18(1):43-44.
- [23] 高骏. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 水平的影响[J]. 新中医,2015,47(2):106-107.
- [24] 马泽仁,周明,黄志荣,等. 中药补肾法治疗膝骨性关节炎患者的临床疗效观察[J]. 当代医学,2012,18(32):140-142.
- [25] 方涛. 独活寄生汤加减联合塞来昔布治疗轻中度膝骨关节炎的疗效观察[J]. 云南中医学院学报,2014,37(4):65-67.
- [26] 余惠爱. 独活寄生汤配合硫酸氨基葡萄糖治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的临床观察[J]. 广东医学院学报,2013,3(5):560-562.
- [27] 张磊,孙德昱. 双醋瑞因联合独活寄生汤治疗中老年膝骨性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):299-301.
- [28] 张丽秀,钟慧,周兆德,等. 独活寄生汤加针刺治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(6):29-30.
- [29] 张美玲,陈谦艳. 独活寄生汤联合艾灸治疗膝骨关节炎 30 例[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(5):13-15.
- [30] 梁才熊. 独活寄生汤配合针刺治疗膝骨性关节炎 30 例临床观察[J]. 世界中医药,2013,8(10):1230-1232.
- [31] 苏泉,鲁光钱. 针刺配合关节腔注射和中药内服治疗膝骨关节炎 53 例[J]. 中医正骨,2014,26(5):35-38.
- [32] 刘宗文,黄黎. 独活寄生汤加减联合膝关节穿刺腔内注射玻璃酸钠治疗老年性膝骨关节炎 60 例[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(8):12-14.
- [33] 陈树清,韦炳华,周厚明,等. 独活寄生汤配合玻璃酸钠对膝骨关节炎患者血清及关节滑液脂联素变化的影响[J]. 中国中医药科技,2011,18(5):375-376.
- [34] 黄伟毅,魏秋实,曾健英,等. 独活寄生汤配合玻璃酸钠对膝骨关节炎患者生活质量的影响[J]. 广东医学,2014,35(15):2447-2450.
- [35] 张建林. 中药熏洗联合关节内注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎 30 例疗效观察[J]. 西部中医药,2012,25(9):80-81.
- [36] 汪利合. 独活寄生汤加减结合运动疗法治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨,2011,23(9):3-5.
- [37] 刘志文,赵淑平,陈茵,等. 天灸联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎 96 例[J]. 广东医学,2010,31(13):1754-1755.
- [38] 高菲菲,张晓强,段小波,等. 牵引配合独活寄生汤离子导入法治疗膝骨性关节炎 81 例[J]. 中医药导报,2014,20(3):111-112.

(收稿日期: 2015-05-30)

(本文编辑: 禹佳)