

· 学术探讨 ·

独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的机制

李西海, 张翼, 叶蕪芝, 刘献祥

(福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350108)

摘 要 风寒湿痹型是膝骨关节炎的常见证型之一, 属于中医学“痹证”“痿证”范畴, 发病的内因为肝肾亏虚、气血亏虚和脾虚失运, 外因为风寒湿邪侵袭、痰瘀痹阻经络和外伤劳损, 中医病理特点为本虚标实、本痿标痹。独活寄生汤以祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血为主要功效, 治疗风寒湿痹型膝骨关节炎可内外兼顾、标本兼治, 临床效果良好。现代药理研究表明, 独活寄生汤具有抗炎镇痛、扩张血管、改善微循环、调节机体免疫功能等功效, 可从补虚通络、祛因通痹、调治继发病理改变 3 个方面针对风寒湿痹型膝骨关节炎的中医病理特点起到治疗作用。其药效机制可能是通过影响神经-内分泌-免疫系统和神经-内分泌-骨代谢系统及抑制软骨细胞凋亡的信号转导通路, 参与调控软骨及软骨下骨的功能, 延缓软骨退变。多学科、多层次、多角度地探讨独活寄生汤的药效物质基础及体内代谢过程, 可为阐释独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的依据提供新的研究思路。

关键词 骨关节炎, 膝 痹证 独活寄生汤

风寒湿痹型是膝骨关节炎的常见证型之一, 属于中医学“痹证”“痿证”范畴, 主要的中医病理特点为本虚标实、本痿标痹, 主要病因病机为肝肾亏虚、邪瘀痹阻, 治疗以扶正祛邪为治则。唐代孙思邈《备急千金要方》中所载的独活寄生汤, 可针对风寒湿痹型膝骨关节炎的病理特点, 扶正祛邪, 标本兼顾, 临床长期用于治疗膝骨关节炎, 效果良好^[1-2]。笔者基于风寒湿痹型膝骨关节炎的中医病理特点、病因病机及中药的现代药理研究结果, 探讨独活寄生汤的组方依据及药效机制, 旨在为临床应用独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎提供理论依据。

1 风寒湿痹型膝骨关节炎的中医病理特点

痹, 闭也, 指经络阻滞, 营卫凝涩, 脏腑气血运行不畅, 由此而导致的病证, 称为痹证。《内经》曰: “病在阳曰风, 病在阴曰痹。故痹也, 风寒湿杂至, 犯其经络之阴, 合而为痹。痹者闭也, 三气杂至, 雍闭经络, 血气不行, 故名为痹。”痹之形成, 多因正虚于内, 阳虚于外, 营卫虚于经络, 风借寒之肃杀之力, 寒借风之疏泄之能, 湿得风寒之助, 参揉其中, 侵袭机体, 初犯经络, 继入筋骨, 波及血脉, 流注关节, 则经气不畅, 络血不行, 阳气不达, 邪气肆虐而生痹。痹证初期多为风寒湿之邪乘虚侵入, 气血为病, 外邪闭阻, 以邪实为

主; 若渐进发展, 或反复发作, 则痰瘀互结, 脉络瘀阻, 以正虚邪实为主; 病邪入里, 气血虚弱, 肝肾亏虚, 筋骨失养, 遂为正虚邪恋之证, 以正虚为主^[3]。若先天不足, 素体亏虚, 阴精暗耗, 则不仅发病即以正虚为主, 且缠绵日久, 不易治愈。

痹证可分为虚实两类。肝肾亏虚, 气血虚弱, 筋骨失于润养温煦, 不荣则痛, 属虚证; 风寒湿邪侵袭与结聚, 经络气血瘀阻不通, 不通则痛, 属实证; 二者体现了风寒湿痹型膝骨关节炎本虚标实的病理特点。软骨、滑膜、韧带、关节囊属中医“筋”的范畴, 软骨下骨属中医“骨”的范畴。软骨退变、软骨下骨囊变属于痿证, 以肝肾亏虚为病理特点; 滑膜炎症、骨赘形成属于痹证, 以邪瘀痹阻为病理特点; 二者体现了风寒湿痹型膝骨关节炎本痿标痹的特点^[4]。故风寒湿痹型膝骨关节炎病在筋骨, 病位在肝肾, 与肝肾亏虚、气滞血瘀、痰瘀互结、风寒湿邪侵袭等因素相关, 属本虚标实、本痿标痹之证。

2 风寒湿痹型膝骨关节炎的中医病因病机

风寒湿痹型膝骨关节炎的病因病机分为内、外两个方面, 内因以正虚为主, 是发病的主要因素, 外邪侵袭则是发病的外因。

2.1 风寒湿痹型膝骨关节炎发病的内因

2.1.1 肝肾亏虚 《素问·上古天真论》曰: “女子……四七, 筋骨坚, 发长极, 身体盛壮; 五七, 阳明脉衰, 面始焦, 发始堕; 六七, 三阳脉衰于上, 面皆焦, 发

始白;七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。丈夫……四八,筋骨隆盛,肌肉满壮;五八,肾气衰,发堕齿槁;六八,阳气衰竭于上,面焦,发鬓颁白;七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极;八八,则齿发去。”以女七男八为基数,阐述不同年龄段的生理病理变化特点,明确指出人体生、长、壮、老、已的自然规律,表明肾气充,肝血旺,方能筋强骨坚。华佗《中藏经》曰“骨痹者,乃嗜欲不节,伤于肾也”;《素问·肾气通天论》曰“肾气乃伤,高骨乃坏”;说明骨痹与肾密切相关。《内经》曰“肝主筋、肾主骨……膝者筋之府,屈伸不能,行则倮附,筋将惫矣”;提示筋骨之病与肝肾关系密切。中年以后,肾中精气日渐亏虚,骨髓生化乏源,则骨失滋养;又肝肾同居下焦,乙癸同源,肾气虚则肝气亦虚,肝虚则无以荣筋束骨利关节^[5]。《张氏医通》曰“膝为筋之府,膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之”,提示肝主筋,为“罢极之本”,而膝者筋之府,肝气虚则膝痛,且以夜间为重;又肾为寒水之经,寒湿之邪与之同气相感,深袭入骨,痹阻经络,气血不行,关节闭塞,筋骨失养,渐至筋挛,关节变形,不得屈伸。肝肾精亏,肾阳虚弱,不能充养温煦筋骨,则筋挛骨弱而留邪不去,痰浊瘀血逐渐形成,致痹证迁延不愈、反复发作^[6]。

2.1.2 气血亏虚 《素问·痹论》曰:“荣者,水谷之精气也,和调于五藏,洒陈于六府,乃能入于脉也,故循脉上下,贯五藏络六府也。卫者,水谷之悍气也,其气慄疾滑利,不能入于脉也,故循皮肤之中,分肉之间,熏于肓膜,散于胸腹,逆其气则病,从其气则愈,不与风寒湿气合,故不为痹。”表明营卫失调、气血亏虚,则筋骨失养,易生痹证。营卫失调,腠理不密,风寒湿之邪乘虚而入,易致气血凝涩,筋脉痹阻^[3]。痹证日久,内舍脏腑,伤及真阴,阴伤易致血脉凝涩,筋脉日益痹阻,邪气日益痼结。

2.1.3 脾虚失运 脾居中焦,主统血、升清、运化及四肢肌肉,为后天之本,气血生化之源,“五脏六腑皆禀气于胃”。脾虚失运,不仅影响肾精肝血之充养,致筋骨血脉失养,还可引起水湿不化、湿浊内聚及痰饮内生,流于四肢关节,形成痹证;脾虚亦可致筋挛肉痿,直接影响关节活动,导致膝骨关节炎的发生^[7]。

2.2 风寒湿痹型膝骨关节炎发病的外因

2.2.1 风寒湿邪侵袭 《素问·痹论》曰:“风寒湿

三气杂至,合而为痹”。湿胜则肿,湿性重浊黏腻,其发为痹,沉着麻木,痹而不仁,与风寒相结,游走周身,涩滞经脉,疼痛难忍。《素问·痹论》曰“所谓痹者,各以其时,重感于风寒湿之气也”,时指五脏气旺的季节,肾气旺于冬季,寒为冬季主气,冬季感受三邪,肾先应之,故寒气伤肾入骨,则骨重不可举,关节酸痛,久而变形,活动不利^[6]。

2.2.2 痰瘀痹阻经络 根据“久病必瘀”“久病入络”“通则不痛,痛则不通”的理论,肾虚日久可致瘀血,瘀血又加重肾虚,两者相互联系、相互影响。瘀血是血液运行障碍,血行不畅而产生的病理产物。《类证治裁·痹证》曰“痹久必有瘀血”,清代王清任《医林改错》曰“瘀血致痹”,故瘀血既是风寒湿痹型膝骨关节炎的致病因素,又是病理产物。痰浊是由水液输布障碍,水湿停滞,湿聚而成,也既是风寒湿痹型膝骨关节炎的致病因素,又是病理产物。水湿停聚,聚湿成痰,脾喜燥而恶湿,脾为湿困,则气血生化无源,肾精肝血无以充养,加重肝肾亏虚,痰湿痹阻经脉,气血运行失畅,则加重瘀血^[7]。

2.2.3 外伤劳损 《素问·宣明五气论》曰“久视伤血,久卧伤气,久坐伤肉,久立伤骨,久行伤筋,是谓五劳所伤”,表明长期劳损可伤筋骨。《素问·阴阳应象大论》“气伤痛,形伤肿”,表明损伤气血可作痛、作肿。由于膝关节的扭、闪、挫伤致关节周围组织损伤,脉络受损,血溢脉外,阻塞经络,气血凝涩,经络受阻,筋骨失养,久则肝肾亏虚,脉络失和,渐成痹证^[8]。

3 独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的理论依据

3.1 独活寄生汤的组方依据 独活寄生汤方药由独活 9 g,桑寄生、牛膝、杜仲、芍药、秦艽、防风、肉桂、细辛、川芎、当归、干地黄、人参、茯苓、甘草各 6 g 组成。独活长于祛下焦风寒湿邪,蠲痹止痛,为君药。秦艽、防风祛风胜湿;肉桂温里祛寒,通利血脉;细辛祛寒止痛,均为臣药。桑寄生、牛膝、杜仲、芍药补肾柔肝,强壮筋骨;川芎、当归、干地黄养血活血;人参、茯苓、甘草补气健脾,扶助正气;以上各药均为佐药。甘草调和诸药,为使药。诸药合用,以祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血为主要功效,扶正祛邪,标本兼顾^[9-10]。风寒湿痹型膝骨关节炎属本虚标实、本痿标痹,以肝肾亏虚为本,风寒湿邪、痰瘀互结为标,痰湿、瘀血是病变过程中的病理产物,亦为致病因素,临床表现可见

痿痹并存、先痿后痹或先痹后痿。基于风寒湿痹型膝骨关节炎的中医病理特点,该证的治则为扶正祛邪、标本兼顾,扶正以补肾柔肝、强筋壮骨为主,祛邪以祛风除湿散寒、舒筋行气活血为主;而独活寄生汤具有扶正祛邪、标本兼顾的特点,体现中医“以通为用”的治疗原则,故为临床治疗痹证的常用经典名方之一。

3.2 独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的现代药理研究 独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎,采用补肾柔肝药(桑寄生、牛膝、杜仲、芍药)以补虚通络,祛风除湿散寒药(独活、秦艽、防风、肉桂、细辛)以祛因通痹,活血益气健脾药(川芎、当归、干地黄、人参、茯苓、甘草)以调治继发病理改变,三者有机结合,形成切中病机的治疗方药。现代药理研究表明,独活寄生汤具有抗炎镇痛、扩张血管、改善微循环、调节机体免疫功能等功效^[11-12]。

3.2.1 补虚通络 肾藏精,主骨;肝藏血,主筋。肝血、肾精相互滋生、相互转化,形成“肝肾同源”“乙癸同源”的理论,提示同居下焦的肝肾两脏具有生理、病理上的相互滋生、相互影响的密切关系。《内经》中“肾生髓,髓生肝”的“生”具有“调控”的含义,同时体现“生克制化”即生中有克、克中有生的调控机制。“肾生髓”正是通过调节髓“生克制化”的非平衡转化机制,以维持肝主筋的“稳态”^[13]。独活寄生汤以桑寄生、牛膝、杜仲、芍药补肾柔肝,强筋壮骨,以补虚通络针对风寒湿痹型膝骨关节炎的肝肾亏虚病因。补肾柔肝药能多层次地调节下丘脑-垂体-性腺轴功能及神经-内分泌-免疫网络系统,上调性激素水平,调节异常的细胞因子水平,抑制滑膜炎症,延缓软骨细胞的功能退变,调节软骨基质的降解,参与调控软骨退变;调节钙磷代谢,抑制破骨细胞的骨吸收,促进成骨细胞的骨形成,调控骨吸收-骨形成偶联失衡,改善软骨下骨的骨重塑异常,从而参与调控软骨细胞、软骨基质、软骨下骨三者降解和合成的偶联失衡^[14]。

3.2.2 祛因通痹 细胞因子是一组具有广泛生理功能的多肽类物质,在炎症、免疫、代谢性疾病中发挥重要的调节作用。正常情况下,体内的各种细胞因子之间存在相互诱生、相互协同、相互制约的作用,从而维持体内免疫应答有规律地进行,保持机体的内稳态;当受到组织损伤、电荷改变、渗透压改变、应力改变等刺激后,软骨细胞则发生功能改变,导致细胞因子的

表达失衡,引发各种炎症反应^[15]。独活寄生汤以独活、秦艽、防风、肉桂、细辛祛风除湿散寒,以祛因通痹针对风寒湿痹型膝骨关节炎外邪痹阻的病因病机。而祛风除湿散寒药能抗炎镇痛,通过调控细胞因子之间的相互作用,参与调控影响软骨细胞功能变化的信号转导通路,从而调节软骨基质降解与合成的平衡^[16]。

3.2.3 调治继发病理改变 瘀血、痰浊既是病理产物,又是致病因素。独活寄生汤以川芎、当归、干地黄、人参、茯苓、甘草活血补血,益气健脾,可调治风寒湿痹型膝骨关节炎的继发病理改变。活血益气药可以降低骨内压,改善骨内血流动力学状态,改善骨内微循环,并可能通过提高 SOD 活性,抑制 NO 生成,阻止自由基、NO 对软骨细胞的破坏^[17-18]。NO 生成减少,不仅可阻断诱导软骨细胞凋亡的途径,减少软骨细胞凋亡,还可抑制 NO 介导的细胞因子对软骨的损害,从而促进软骨修复^[19]。

总之,独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎,可内外兼顾、标本兼治,其药效机制可能是通过影响神经-内分泌-免疫系统和神经-内分泌-骨代谢系统及抑制软骨细胞凋亡的信号转导通路,参与调控软骨及软骨下骨的功能,延缓软骨退变。独活寄生汤的效应物质基础及体内代谢过程,仍是目前对该方进行现代药理研究亟待解决的核心问题。采用传统模式和现代模式相结合的方法,利用计算机模拟技术从独活寄生汤中寻找最佳药物配伍组合,从成分清楚的组分中按中医药理论优化药物配伍,建立新的多成分(组)分配伍模式和优化组合;或以风寒湿痹型膝骨关节炎的动物模型和细胞模型为研究对象,结合基因组学、蛋白组学、代谢组学等现代分子生物学技术,多学科、多层次、多角度地探讨独活寄生汤的药效物质基础及体内代谢过程,可为阐释独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的依据提供新的研究思路。

4 参考文献

- [1] 岑祖怡,周剑鹏.独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎 50 例疗效观察[J].新中医,2010,42(8):50-51.
- [2] 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.
- [3] 杜以宽,马民,唐勇.中医对骨性关节炎病因病机的认识[J].浙江中医药大学学报,2009,33(2):155-156.
- [4] 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.

- [5] 王耀光. “肝肾同源”论初探[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 5-7.
- [6] 李西海, 刘献祥. 补肾壮筋汤干预肝肾亏虚型膝骨性关节炎软骨退变的机制探讨[J]. 福建中医药, 2011, 42(5): 58-61.
- [7] Li XH, Liang WN, Liu XX. Clinical observation on curative effect of dissolving phlegm-stasis on 50 cases of knee osteoarthritis [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 30(2): 108-112.
- [8] 李民, 李西海, 梁文娜, 等. 膝骨性关节炎中医病理辨证规律的临床研究[J]. 福建中医药, 2009, 40(2): 22-23.
- [9] 周肃陵, 刘肖瑜, 王正. 独活寄生汤在骨伤科的临床应用[J]. 中医正骨, 2006, 18(12): 67-69.
- [10] 余建华, 张衡. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 215-217.
- [11] 陈成然. 独活寄生汤现代药理研究及临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(21): 2926-2928.
- [12] 林於, 刘新, 喻录容, 等. 制剂工艺对独活寄生汤抗炎镇痛作用的影响[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 2-3.
- [13] 李瀚旻, 高翔. “肾生骨髓, 髓生肝”的科学内涵[J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 6-8.
- [14] 杨裕华, 李震. 补肾中药对肾虚动物模型神经内分泌免疫系统影响的实验研究进展[J]. 天津中医药, 2007, 24(3): 262-264.
- [15] 刘献祥, 李西海, 周江涛, 等. 透骨消痛颗粒防治膝骨性关节炎的机理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 50-54.
- [16] 郑春松, 徐筱杰, 刘献祥, 等. 精制透骨消痛颗粒防治骨性关节炎的计算机药理学[J]. 物理化学学报, 2010, 26(3): 775-783.
- [17] 贺宪, 陈孝银, 尚平, 等. 益气补肾活血法防治家兔膝骨性关节炎的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(1): 140-143.
- [18] 邵敏. 补肾活血中药对体外培养软骨细胞 SOD、NOS 的影响[J]. 福建中医药, 2006, 37(4): 48-49.
- [19] 李西海, 刘献祥. 川芎嗪干预骨性关节炎作用机制的探讨[J]. 福建中医药, 2009, 40(4): 61-62.

(2011-12-13 收稿 2011-12-28 修回)