

· 综 述 ·

# 补肾活血中药治疗膝骨关节炎的作用机制

郝胜坤, 纪斌, 石继祥, 庞金辉, 章筛林, 卫彦强, 王文燕, 庄伟康

(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

**摘 要** 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中医骨伤科治疗的优势病种。中医学认为肝肾不足、正气亏虚是 KOA 发生的根本原因, 肾虚血瘀是 KOA 的主要病机之一。中药治疗是中医治疗 KOA 的主要方法, 补肾活血中药用于 KOA 的治疗, 取得了良好的临床疗效。综合近年来的研究成果, 补肾活血中药治疗 KOA 的作用机制可归纳为抑制炎症因子生成、抑制软骨基质降解、抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖等几个方面。本文从这几个方面对补肾活血中药治疗 KOA 的作用机制进行了综述。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 中草药; 补肾; 活血; 综述

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见病, 属中医“痹证”范畴, 也是中医骨伤科治疗的优势病种<sup>[1]</sup>。肾虚血瘀是 KOA 的主要病机之一, 老年人肾精亏损, 筋骨失养, 阳气亏虚不能温通经脉, 寒气内生, 加之外感寒湿, 致筋脉阻滞, 而引起关节筋挛拘急, 屈伸不利, 故治疗以补肾佐以活血化瘀通络为主。研究<sup>[2-3]</sup>表明补肾活血中药可促进关节周围淋巴回流, 减轻关节肿胀, 抑制关节软骨退变。笔者综合近年来相关文献, 对补肾活血中药治疗 KOA 的作用机制综述如下。

## 1 抑制炎症因子生成

炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL)水平升高可增强纤溶酶活性, 使软骨细胞及细胞外基质受到破坏, 膝关节滑液中炎症因子的含量与膝关节软骨的破坏程度呈正相关<sup>[4]</sup>。季卫锋等<sup>[5]</sup>研究发现补肾活血方(药物组成: 熟地、炒山药、山茱萸、枸杞子、甘草、杜仲、肉桂、制附子、桃仁、红花)可改善 KOA 大鼠局部血液循环, 降低关节液中 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子的含量从而抑制炎症反应。梁延琛等<sup>[6]</sup>对自拟补肾活血方(药物组成: 熟地黄、附子、丹参、巴戟天、仙茅等)研究发现, 该方可降低 KOA 大鼠模型关节滑液中 IL-1 $\beta$  含量, 抑制基质金属蛋白酶-9mRNA(matrix metalloproteinase-9mRNA, MMP-9mRNA)的表达。潘贤峰等<sup>[7]</sup>研究发现 IL-6 和 MMP-13 与 KOA 密切相关,

且补肾活血方(药物组成: 熟地、炒山药、山茱萸、枸杞子、甘草、杜仲、肉桂、制附子、桃仁等)可减少 KOA 家兔模型关节滑液中 IL-6 及 MMP-13 的含量。任海亮等<sup>[8]</sup>研究发现 KOA 患者膝关节滑液中 NO 含量明显高于正常人。而高浓度 NO 可抑制软骨细胞增殖, 诱导软骨细胞凋亡, 抑制软骨细胞合成软骨基质, 导致软骨组织破坏<sup>[9]</sup>。杨平林等<sup>[10]</sup>研究发现补肾活血方(药物组成: 熟地、生黄芪、白芍、苍术、黄柏、肉从蓉、薏苡仁、当归、秦艽、牛膝、甘草、三七等)能降低血清、关节软骨及滑膜内 NO 的含量。郝小金等<sup>[11]</sup>研究发现补肾活血中药(药物组成: 鹿角、熟地、牛膝、泽兰、补骨脂、骨碎补等)不仅能降低 KOA 大耳兔模型血清中 NO、IL-1 等炎症因子的含量, 还可提高超氧化物歧化酶的含量。孙东东等<sup>[12]</sup>提取补肾活血方(药物组成: 独活、桑寄生、牛膝、淫羊藿、当归、川芎、白芍、虎杖、制天南星等)水提液中 5 种黄酮类成分(槲皮素、儿茶素、淫羊藿次苷 II、金丝桃苷、淫羊藿苷), 对体外脂多糖刺激的小鼠巨噬细胞 RAW264.74 进行干预, 发现补肾活血方中的黄酮化合物对 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 NO 的释放有抑制作用, 对于缓解 KOA 炎症症状、控制炎症进程具有重要意义。

## 2 抑制软骨基质降解

骨关节炎的发生与血清 II 型胶原的含量密切相关<sup>[13]</sup>。赵传喜等<sup>[14]</sup>研究发现补肾活血中药(药物组成: 杜仲、补骨脂、骨碎补、血竭、熟地等)可通过提高血清雌激素含量来降低 II 型胶原羧基端肽含量, 进而改善去卵巢 KOA 大鼠的软骨代谢, 抑制软骨退变。骨形成及重建与经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路有密切关系。袁琴等<sup>[15]</sup>研究发现补肾活血方(药物组成: 熟地

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673782); 上海市普陀区卫生系统“315”工程人才培养计划项目(14Q-RC-11)

通讯作者: 石继祥 E-mail: shijixiang4577@sina.com

黄、生地黄、黄芪、当归、怀牛膝、鸡血藤、骨碎补、补骨脂、水蛭、炙甘草等)可调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,降低滑膜细胞 MMP-7 的含量,这些作用也可能是其调控关节软骨细胞外基质的降解、抑制软骨细胞凋亡、延缓关节退变的机制之一。唐萌芽等<sup>[16]</sup>的研究表明补肾活血中药(药物组成:熟地、怀牛膝、鸡血藤、山药、山茱萸、枸杞、炙甘草、杜仲、肉桂、制附子、桃仁、红花、当归、赤芍、党参、茯苓、白术、木香等)可通过调节经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关分子,缓解 KOA 患者的病情。而周丕琪等<sup>[17]</sup>的研究也表明补肾活血方(药物组成:盐炒杜仲、盐炒补骨脂、炒胡桃仁等)还可上调兔 KOA 模型关节软骨中修复保护性细胞因子骨形成蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 的含量,同时抑制 BMP-2 拮抗因子 gremlin 过度表达,对骨关节炎软骨修复有良好的调节作用。高世超<sup>[18]</sup>采用补肾活血药牛膝健步颗粒(药物组成:怀牛膝、淫羊藿、熟地、附子、威灵仙、木瓜、当归、赤芍、三七等)含药血清干预体外培养的人骨关节炎软骨细胞,证实补肾活血中药能抑制软骨基质分解代谢,减缓软骨进一步退变的作用。

### 3 抑制软骨细胞凋亡

补肾活血中药可抑制软骨细胞凋亡,改善关节软骨形态<sup>[19]</sup>。梁祖建、林一峰团队<sup>[20-21]</sup>用切除雌性 SD 大鼠双侧卵巢并切断右侧膝交叉韧带法复制 KOA 动物模型,经补肾活血方(药物组成:补骨脂、怀牛膝、龟板、桑寄生、鸡血藤、阿胶、丹参、当归、黄芪、白芍、熟地黄、仙鹤草、地龙等)干预后,发现补肾活血方可通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制软骨细胞凋亡,降低衰老信号分子 HIRA、ASF1a 含量,延缓软骨细胞衰老的进程,延缓关节退变。

### 4 促进软骨细胞增殖

张金山等<sup>[22]</sup>研究发现 KOA 患者血清中转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 水平常低于正常患者。张丽君等<sup>[23]</sup>实验发现碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)可以促进成骨细胞内骨钙素合成,加快骨的矿化,同时能够直接刺激培养中的成软骨细胞的增殖和分化,使软骨细胞合成和释放硫酸软骨素糖蛋白和 II 型胶原蛋白。而补肾活血中药(药物组成:怀牛膝、骨碎补、续断、黄芪、制乳香、白芍、木瓜、青风藤等)可显著上调 bFGF 表达<sup>[24]</sup>。胰岛素样生长因子(insulin-like

growth factors, IGFs) 是一类多功能细胞增殖调控因子,具有促进细胞增殖、分化等功能,对人体的生长发育具有重要作用。吕刚等<sup>[25]</sup>研究发现补肾活血中药(药物组成:桑寄生、独活、杜仲、补骨脂、牛膝、威灵仙、鸡血藤、附子、干姜、骨碎补、制川乌等)可提高 IGF-I 水平,促进软骨细胞增殖、分化。牟方政<sup>[26]</sup>研究发现补肾活血中药(药物组成:鹿茸、淫羊藿、丹参、人参、黄芪等)能增加 KOA 兔软骨中 IGF-I 含量,促进软骨细胞增殖和基质蛋白多糖合成。吴景雄<sup>[27]</sup>体外培养 SD 大鼠骨髓间充质干细胞,加入含补肾活血中药(药物组成:独活、淫羊藿、防风、川芎、牛膝、桑寄生、秦艽、杜仲、当归、茯苓、党参、白芍、细辛、肉桂、干地黄等)血清培养后,发现补肾活血中药能诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化。

### 5 小结

KOA 是在力学因素和生物学因素的共同作用下,软骨组织分解代谢和合成代谢失衡,导致软骨基质降解、软骨细胞凋亡、关节软骨组织破坏的一种退行性骨关节病<sup>[28]</sup>。中医学认为肝肾不足、正气亏虚是 KOA 发生的根本原因,补肾活血中药用于 KOA 的治疗不但能缓解症状,还可延缓病情。然而,中医学的研究理念以整体性、多样性、非线性和实践性为特征,研究结果信度较低,治疗方法和结果均难以重复<sup>[29]</sup>。因此,融合现代研究理念,用现代研究方法探讨补肾活血中药治疗 KOA 的作用机制,将更有利于此类中药治疗 KOA 在临床的进一步推广应用。

### 6 参考文献

- [1] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7):4-5.
- [2] 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.
- [3] 石继祥,纪斌,周强,等. 口服补肾活血通络方治疗膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(7):51-52.
- [4] 陈俊杰,庄汝杰,范续,等. 膝骨关节炎软骨下炎症面积与关节液中白细胞介素-1 含量的相关性研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(4):9-11.
- [5] 季卫锋,施伟峰,陈林,等. 补肾活血法防治大鼠膝骨性关节炎的实验研究[J]. 中国骨伤, 2012, 25(3):246-250.

- [6] 梁延琛,李念虎,丁英杰,等.补肾活血方对骨关节炎大鼠关节滑液 IL-1 $\beta$  水平及滑膜 MMP-9mRNA 表达的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(6): 36-37.
- [7] 潘贤峰,杨鑫斌,段培青,等.补肾活血方对家兔骨关节炎滑液中 IL-6 和 MMP-13 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(10): 909-912.
- [8] 任海亮,马剑雄,马信龙. 膝骨关节炎时关节滑液中炎症相关物质的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(15): 2336-2340.
- [9] VUOLTEENAH K, MOILANEN T, JALONEN U, et al. TG- $\beta$ 1 inhibits IL-1 $\alpha$ -induced iNOS expression and NO production in immortalized chondrocytes[J]. Inflamm Res, 2005, 54(10): 420-427.
- [10] 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.
- [11] 郝小金,冯文进,郝华,等.补肾活血“对药”对兔膝骨关节炎 NO, SOD, IL-1 和 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 北京中医药, 2010, 29(5): 380-381.
- [12] 孙东东,程海波,沈卫星,等.补肾活血方中 5 种黄酮类成分的体外抗炎活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 137-141.
- [13] 黎高明. 补肾活血方治疗绝经后膝骨关节炎的实验及临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [14] 赵传喜,吴淮,曹金梅,等.补肾活血中药干预对去卵巢膝骨关节炎大鼠 E2 及 CTX-II 的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(3): 43-45.
- [15] 袁琴,阚卫兵,宋朋飞,等.补肾活血方对大鼠膝骨关节炎滑膜细胞  $\beta$ -catenin/MMP-7 的影响[J]. 中国骨伤, 2012, 25(9): 761-765.
- [16] 唐萌芽,倪慧英,张学民,等.补肾活血中药对膝骨关节炎患者经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调控作用的临床研究[J]. 中医正骨, 2014, 26(8): 12-14.
- [17] 周丕琪,沈霖,杨艳萍,等.补肾活血方对兔膝骨关节炎病变软骨 BMP-2/gremlin 表达的影响[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2011, 06(6): 710-713.
- [18] 高世超. 补肾活血法对人骨关节炎软骨细胞 IL-1 $\beta$ /MAPK 信号通路的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [19] 马志刚. 补肾活血方防治膝关节软骨退变的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [20] 梁祖建. 补肾活血方调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路保护关节软骨的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2327-2330.
- [21] 林一峰,梁祖建,李彩华. 补肾活血方对膝骨关节炎大鼠关节软骨 HIRA, ASF1a 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(6): 627-629.
- [22] 张金山,程圆圆,刘健. 膝骨关节炎患者血清 IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  变化及相关性研究[J]. 江西中医学院学报, 2011, 36(6): 29-32.
- [23] 张丽君,郭勇. bFGF 在骨组织工程学中的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2002, 25(5): 223-226.
- [24] REDLICH A. 补肾活血方对家兔骨关节炎软骨组织学及 bFGF 表达的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2003.
- [25] 吕刚,杨宏,刘波. 祛痹汤治疗膝骨关节炎的临床观察及其对血清中相关炎性因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1150-1152.
- [26] 牟方政. 复元胶囊对兔膝骨关节炎自由基代谢及软骨 IGF-1/IGFBP-3 的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [27] 吴景雄. 补肾活血通痹法治疗膝骨关节炎的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [28] 喻秋萍,唐萌芽,陈金洪. 口服补肾活血方联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 23-27.
- [29] 陈卫衡. 探索建立系统的膝骨关节炎中医临床科研范式 and 理论体系[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 1-3.

(2017-01-08 收稿 2017-02-21 修回)

## · 通 知 ·

### 关于启用《科技期刊学术不端文献检测系统 (AMLC)》的通知

为了保证学术论文的真实性和原创性,杜绝学术论文抄袭、剽窃、伪造、篡改、不当署名、一稿多投等现象的发生,本着对本刊论文作者和读者负责的态度,《中医正骨》编辑部于 2010 年 4 月开始启用《科技期刊学术不端文献检测系统 (AMLC)》。该系统以《中国学术文献网络出版总库》为全文比对数据库,本刊编辑使用该系统对所有来稿的文字复制情况进行检测,检测结果包括与已发表论文比对的文字复制比率,所涉及论文的题目、作者、发表期刊和发表时间。按规定文字复制比超过 20% 的来稿即视为存在学术不端行为的可能,经人工比对后才能进入下一个审稿程序,特此提醒广大作者,注意所投稿件的原创性与真实性。特此通知。