

独活寄生汤应用于骨伤科疾病治疗的研究进展

王礼宁^{1,2} 郑苏阳^{1,2} 马勇^{1,2,3} 董维^{1,2} 郭杨^{1,2△}

[关键词] 独活寄生汤;骨伤科;研究进展

[中图分类号] R274.39 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2017)07-0080-03

独活寄生汤出自《备急千金要方》,本方由独活、细辛、防风、秦艽、桂心、桑寄生、杜仲、牛膝、当归、川芎、地黄、白芍、人参、茯苓、甘草构成。原文记载:“……肾气虚弱,卧冷湿之地当风而得腰背冷痛,或为偏枯冷痹缓弱疼痛,或腰痛牵脚重痹”。可见该方具有祛风除湿、补益肝肾、止痛除痹的功效,主要用于治疗腰膝冷痛、屈伸不利、风寒湿痹。随着近年来对该方研究的深入,现已广泛用于骨伤科多种疾病的治疗,如骨性关节炎、类风湿性关节炎、腰椎间盘突出症、骨质疏松症、强直性脊柱炎、颈椎病等。笔者查阅了近年来相关文献,对本方在骨伤科中的临床应用综述如下。

1 骨性关节炎

骨性关节炎(OA)又称退行性骨关节炎,OA是一种退行性、无菌性炎症。以关节软骨退变、软骨基质降解为主要特征,中医学认为本病的病机在于人到中年,肝血亏虚,肾精不足,复感风寒湿邪,阻滞经脉,以致经脉失养,当属本虚标实证。治疗上当补益肝肾,祛风除湿,通络止痛。

目前,已经初步从临床和基础研究两方面验证了独活寄生汤对骨性关节炎的作用,但是对于其作用机制的阐释仍然需要进一步的研究。现代研究表明基质金属蛋白酶(MMPs)、炎症因子 hs-CRP, TNF- α 及 IL-1 等是骨性关节炎进程中的重要介质^[1]。万琦兵等^[2]将 72 例骨性关节炎患者随机分为对照组和治疗组,对照组口服硫酸氨基葡萄糖钾胶囊,治疗组在对照组的基础上加服独活寄生汤,6 周后结果提示治疗组疗效优于对照组,且治疗组患者膝关节液中 MMP-3 和 hs-CRP 含量明显低于对照组。此外,李靖扬等^[3]发现独活寄生汤联合塞来昔布能有效抑制膝关节骨性关节炎患者膝关节液中 TNF- α , IL-1 β 及 MMP-3 的释

放,从而达到减轻患者炎症反应,改善临床症状的目的。周小莉等^[4]运用独活寄生汤联合氨基葡萄糖治疗肝肾亏虚型膝骨性关节炎患者 120 例,结果表明联合用药组在改善关节肿胀积分、中医证候评分、WOM-AC 评分等方面较单独使用氨基葡萄糖组有明显优势。基于良好的临床疗效,舒劲松^[5]将 30 只新西兰大耳兔随机分成正常组、模型组和治疗组,模型组和治疗组行单侧前交叉韧带切断术复制骨关节炎模型,治疗组予以独活寄生汤灌胃,其余两组予生理盐水灌胃,治疗 6 周后测定各组兔血清和膝关节液中 TNF- α 和 MMPs 水平发现治疗组血清和关节液中 TNF- α 和 MMP-3 含量均明显低于模型组。王武炼等^[6]发现独活寄生汤含药血清可以抑制退变软骨细胞模型中细胞色素 C 的释放,减少 Caspase-9、Caspase-3 的前体裂解,从而能有效抑制软骨细胞凋亡。詹宏钢等^[7]发现独活寄生汤通过介导 Wnt / β -catenin 信号通路,抑制其下游靶基因 BMP-2 转录,保护关节软骨,发挥缓解疼痛的效果。

2 骨质疏松

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是以骨量减低和骨组织微细结构破坏为特征,骨的脆性增高,骨折危险性增加的系统性、全身性骨骼疾病。中医认为“足少阴气绝,则骨枯”,可见肾虚是骨质疏松的根本,然而“肝肾同源”,肾藏精,主骨,肝藏血,主筋。二者在病理上相互影响,肝肾不足则筋骨失养,正气不足则易致外邪侵犯机体,寒湿留滞关节。治疗上宜补益肝肾,兼以祛风散寒,选方可用独活寄生汤加减。

鉴于独活寄生汤在治疗骨质疏松症导致的腰椎压缩性骨折方面有着良好的疗效,它对骨代谢相关细胞的作用也引起了人们的关注。张坚东^[8]依据中医理论基础选取两组 57 例骨质疏松症患者,予以独活寄生汤和西药乐力胶囊进行治疗疗效对比分析,结果提示治疗组的总有效率和显效率均明显高于对照组。陈焕旭等^[9]为了观察独活寄生汤治疗骨质疏松症所致腰椎压缩性骨折的临床效果,将 88 例随机分为观察组和对照组,观察组 45 例用独活寄生汤治疗,对照组 43 例用骨瓜注射液治疗,用视觉模拟评分法行疼痛评分,观察组疗效显著优于对照组。万春飞等^[10]在 SD 大鼠成骨细

基金项目:江苏省临床医学科技专项(新型临床诊疗技术攻关)(BL2012072)

¹ 南京中医药大学骨伤研究所(南京,210023)

² 南京中医药大学骨伤修复与重建新技术实验室

³ 南京中医药大学附属医院骨伤科

△通信作者 E-mail: drguoyang@126.com

胞的体外培养中,分别用空白血清对照组,独活寄生汤含药血清低、中、高浓度组作用于成骨细胞,采用碱性磷酸酶(ALP)检测成骨细胞活性,RT-PCR 法检测独活寄生汤含药血清对成骨细胞 OPG/RANKL mRNA 表达的影响,结果发现独活寄生汤能够抑制 RANKL 分泌,促进成骨细胞分泌 OPG,使之与 RANKL 结合增多,进而降低破骨细胞活性。

3 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎是以关节组织慢性炎症性病变为特征的自身免疫性疾病,属于中医“痹证”范畴。中医认为本病的病机为患者素体本虚,气血不足,肝肾亏虚,风寒湿邪痹阻经络。治疗上当以补肝肾,强筋骨为主,辅以祛风湿药物。

现代研究已初步证明独活寄生汤具有一定的免疫调节作用^[11],可用于类风湿关节炎这一类自身免疫性疾病的治疗。李广兵等^[12]据此采用随机对照方法将 80 例类风湿性关节炎患者分为独活寄生汤治疗组和西药对照组(柳氮磺胺吡啶+甲氨蝶呤),治疗 3 个月后发现独活寄生汤组总有效率为 72.5%,对照组总有效率为 52.5%。刘治强^[13]以独活寄生汤为观察组,雷公藤多苷片作为西药对照组治疗 90 例类风湿性关节炎患者,结果观察组患者的临床总有效率为 93.3%,对照组总有效率为 77.8%,疗效显著优于对照组。田韵^[14]发现独活寄生汤配合针灸治疗可有效缓解类风湿性关节炎的相关症状,并降低相关风湿因子的指标。杨晓娇等^[15]用Ⅱ型胶原蛋白诱导建立 SD 大鼠类风湿性关节炎模型,随机将 60 只大鼠分为空白组、模型组、独活寄生汤颗粒剂组和来氟米特组,分别予以相应药剂灌胃 6 周,采用原位杂交法检测大鼠血清中 OPG 和 RANKL 水平,结果发现独活寄生汤能够上调模型大鼠血清中 OPG 表达,提高 OPG/RANKL 比例,竞争性抑制 RANK 与 RANKL 结合,从而延缓骨侵蚀。

4 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎是一种慢性自身免疫性疾病,其具体发病原因不明,临床病变主要侵犯骶髂关节、脊柱和髋关节,临床表现为腰背疼,两髋活动受限及脊柱强直。中医学认为本病属于“痹证”范畴,病位在肝和肾,患者先天禀赋不足,后天失养,导致肝肾不足,筋骨失养,复感风寒湿邪,以致筋骨筋脉痹阻。

强直性脊柱炎也是一种自身免疫性疾病,独活寄生汤对其同样具有一定的疗效。左新松等^[16]观察了独活寄生汤联合甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎的临床疗效,将 87 例强直性脊柱炎患者,随机分成对照组和治疗组。对照组予甲氨蝶呤片联合柳氮磺胺吡啶片治疗,治疗组在口服西药的基础上加服独活寄生汤。治疗 3 个月后,治疗组总有效率达 85.71%,能明显的改善 AS 患者中医证候积分,BASDAI,BASFI,脊柱痛,指地距等生活功能状态。严立平等^[17]运用独活寄生汤加味联合柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎患者 32 例,结果总有效率 93.75%。李雷等^[18]运用独活

寄生汤治疗肝肾亏虚型强直性脊柱炎患者 41 例,治疗 4 个月后,显效 22 例,有效 10 例,无效 9 例,总有效率 78.05%。

5 腰椎间盘突出症

腰椎间盘突出症是指腰椎间盘退行性改变,纤维环破裂、髓核突出刺激或压迫神经根,局部炎症因子刺激神经而引起的以腰腿痛、麻木、无力等为主要症状的临床综合征。祖国医学认为是该病是由于肾精亏损,寒湿内浸阻滞经脉,湿浊瘀结而致。腰为肾之府,肝肾亏虚是腰痛发病的基础。因此治疗上应祛风除湿止痹痛、补益肝肾气血,从而达到扶正祛邪的目的,选方适用于独活寄生汤。

独活寄生汤单独或联用其他疗法治疗腰椎间盘突出症可取得较好的疗效,可能与前列腺素 E2 对这一疾病病理过程中一系列炎症、免疫反应起到重要的介导作用有关^[19]。杨彬等^[20]运用造模器造模法建立新西兰兔腰椎间盘突出症模型,造模成功后,治疗组予以独活寄生汤,对照组予以扶他林灌胃,假手术组和空白组作为对照,实验中模型组髓核局部及外周血浆内的前列腺素 E2 较独活寄生汤组、扶他林组含量明显增高,说明独活寄生汤能通过降低前列腺素 E2 的含量以达到治疗效果。刘小永等^[21]观察了独活寄生汤加减治疗腰椎间盘突出症的临床效果,将 120 例患者随机分为对照组和观察组,对照组采用针刺加牵引治疗,观察组在对照组基础上给予独活寄生汤加减治疗,发现观察组总有效率为 93.34%,显著优于对照组。马彦旭等^[22]关于独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症的系统评价发现单独使用独活寄生汤或联合其他治疗方法都可以取得良好的疗效,可有效减轻疼痛,提高下肢抬高高度以及改善其他临床症状。

6 颈椎病

颈椎病是指因为颈椎间盘退行性变、颈部损伤以及颈椎增生肥厚等引起颈椎间盘突出、骨质增生,刺激或压迫脊髓、神经、血管而产生一系列症状的临床综合征。主要表现为颈肩痛、上肢麻木、严重者甚至出现瘫痪。中医认为本病患者多年高,肝肾不足,筋骨懈惰,由慢性劳损或者急性损伤导致。

独活寄生汤在临床上也常用于颈椎病的治疗,尤其是神经根型的颈椎病。王霄汉^[23]将 100 例神经根型颈椎病患者,随机分两组,实验组选用独活寄生汤进行治疗,对照组使用颈椎牵引疗法,3 个月后独活寄生汤组患者的症状改善率为 82.22%,使用颈椎牵引疗法的患者症状改善率为 75.93%。陆柳求等^[24]观察了独活寄生汤配合牵引推拿治疗神经根型颈椎病的临床疗效,将 75 例随机分为两组。治疗组 38 例用独活寄生汤配合牵引、推拿治疗,对照组 37 例用西药口服治疗。治疗组总有效率 97.37%,显著高于对照组。

综上所述,独活寄生汤具有降低炎症因子水平、改善成骨细胞活性以及调节骨保护蛋白表达等作用,可应用于临床上多种骨伤科疾病的治疗,这也验证了现

代药理学对其抗炎、镇痛、扩血管、改善微循环、调节免疫等作用的定位^[25,26],从另一角度验证了中医药异病同治之法。以独活寄生汤加减为主,辅以其他物理疗法,还可以治疗骨折延迟愈合^[27]、肿瘤骨转移^[28]、腰椎管狭窄^[29]、跟痛症^[30]等疾病,并取得令人满意的疗效。本方对肝肾亏虚,气血不足的患者均疗效显著,因此无需局限于西医病种,而应立足于辨证论治。临床上对于适用此方之证,可根据患者不同的症状适当加减药物药量,以期达到更好的疗效。

中医学辨证地看待病和证的关系,同一种病可以表现出不同的证,不同的病在其发展过程中又可以出现同一种证,在临床治疗时,经过辨证论治原则指导,采取同病异治,或异病同治。现代分子生物学研究表明某些细胞因子参与了一系列疾病的发生发展过程,例如 IL-1 是骨关节炎进程中的重要介质之一,然而 IL-1 又不是骨关节炎所特有的细胞因子。以 IL-1 为代表的一系列分子相互作用产生的生理病理学效应与中医学“证”的概念有异曲同工之妙。目前的研究大都局限于验证独活寄生汤的治疗作用,而缺少对其作用机理的阐释,下一步可将包括独活寄生汤在内的方药的研究以及中医的“证”同现代分子生物学的组学联系起来,进一步阐明中药方剂的作用原理,更好地指导临床用药。

参考文献

- [1] Bertuglia A, Pagliara E, Grego E, et al. Pro-inflammatory cytokines and structural biomarkers are effective to categorize osteoarthritis phenotype and progression in Standardbred racehorses over five years of racing career [J]. BMC Vet Res, 2016, 12(1): 246.
- [2] 万琦兵, 杨惠琴. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节液 hs-CRP 和 MMP-3 含量的影响 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(5): 531-532.
- [3] 李靖扬, 加亨, 乔为民. 独活寄生汤联合塞来昔布对膝关节骨性关节炎患者膝关节液 IL-1 β 、TNF- α 及 MMP-3 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015(25): 2780-2782.
- [4] 周小莉, 邵勤, 张莹, 等. 基于关节超声评价独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎临床疗效 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1): 18-21.
- [5] 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.
- [6] 王武炼, 林煜, 张怡元, 等. 独活寄生汤含药血清对退变软骨细胞细胞色素 C 及 pro-Caspase-9、3 的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2015(33): 5269~5273.
- [7] 詹宏钢, 林剑. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者 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): 451-452.
- [8] 张坚东. 独活寄生汤治疗骨质疏松症 57 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016(21): 53-54.
- [9] 陈焕旭, 叶颖, 龙丽. 独活寄生汤治疗骨质疏松致腰椎压缩性骨折疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2015(5): 387-388.
- [10] 万春飞, 詹秀琴, 孙玉明. 独活寄生汤含药血清对成骨细

胞 OPG/RANKL mRNA 表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4): 806-809.

- [11] 张若楠, 王三虎, 任东青. 独活寄生汤对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(10): 28-31.
- [12] 李广兵, 田鑫. 独活寄生汤治疗类风湿性关节炎 80 例 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(1): 56.
- [13] 刘治强. 独活寄生汤辨证加减治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(14): 120-121.
- [14] 田韵. 独活寄生汤配合针灸治疗类风湿性关节炎 49 例 [J]. 河南中医, 2014(12): 2442-2443.
- [15] 杨晓娇, 张杰. 独活寄生汤免煎颗粒剂对类风湿性关节炎模型鼠破骨细胞影响随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(3): 81-83.
- [16] 左新松, 孙大芳, 牛志尊. 独活寄生汤联合西药治疗强直性脊柱炎的临床研究 [J]. 光明中医, 2016(10): 1455-1458.
- [17] 严立平, 周正球, 周定华. 独活寄生汤加味联合柳氮磺胺吡啶治疗强直性脊柱炎 32 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2012, (10): 38-39.
- [18] 李雷, 高明利. 独活寄生汤加味治疗强直性脊柱炎 41 例临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(10): 22-23.
- [19] 薛瑞, 苗一非, 杨吉春, 等. 前列腺素 E2 对免疫细胞及炎症相关疾病的调控作用 [J]. 生理科学进展, 2011, 42(3): 165-168.
- [20] 杨彬, 李洲进, 邓志, 等. 独活寄生汤对腰椎间盘突出症兔前列腺素 E2 的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(50): 9407-9413.
- [21] 刘小永, 申龙龙. 独活寄生汤加减治疗腰椎间盘突出症的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016(2): 70-71.
- [22] Ma YX, Cui J, Huang M, et al. Effects of Duhuoji Sheng Tang and combined therapies on prolapse of lumbar intervertebral disc: a systematic review of randomized control trails [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(2): 145-155.
- [23] 王霄汉. 独活寄生汤治疗神经根型颈椎病的临床研究 [J]. 实用中医内科志, 2012, 26(7): 54-55.
- [24] 陆柳求, 林中, 何文军. 独活寄生汤配合牵引推拿治疗神经根型颈椎病 38 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2016(02): 119-120.
- [25] 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.
- [26] 吴广文, 褚剑锋, 许惠凤, 等. 独活寄生汤的药理作用及其在治疗骨性关节炎中的应用 [J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 37-39.
- [27] 李洵, 杨春雷. 独活寄生汤加减治疗骨折延迟愈合 36 例 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(5): 865-866.
- [28] 王志光, 李新, 王三虎, 等. 独活寄生汤对肺癌溶骨性骨转移放疗患者骨相关事件的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(5): 70-71.
- [29] 王仲根. 独活寄生汤结合 Coflex 内固定治疗腰椎管狭窄的疗效观察 [J]. 浙江创伤外科, 2016(5): 840-841.
- [30] 祝震亚, 童蕾. 独活寄生汤颗粒剂辨证加减治疗跟痛症 89 例 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016(1): 80-81.

(收稿日期: 2017-03-05)