

柚皮苷介导成骨细胞促进骨形成的机制研究进展

金环¹ 何紫移¹ 沈霖² 马陈² 帅波^{1,2△}

[摘要] 骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种全身代谢性疾病,主要由骨吸收与骨形成之间的不平衡所引起。近年来,中药骨碎补组方的补肾强骨方抗骨质疏松症的临床疗效确切,其主要活性成分柚皮苷可调控成骨细胞分化,促进骨形成,进而在骨重建中发挥重要作用。中药活性成分及衍生物是目前开发抗骨质疏松症原创药物的创新途径之一,本文总结柚皮苷介导成骨细胞促进骨形成机制方面的研究进展,以期为临床开发抗骨质疏松症原研药物提供理论基础。总结了目前的最新研究,发现柚皮苷主要通过 MAPK 通路、SDF-1/CXCR4 通路、PI3K/AKT 通路、Wnt/ β -catenin 通路以及雌激素受体通路调控成骨细胞、促进骨形成,重点针对以上 5 条信号通路进行综述。

[关键词] 柚皮苷;骨质疏松症;成骨细胞;信号通路;分子机制

[中图分类号] R68 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)08-0092-05

DOI: 10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 240819

Research Progress on the Mechanism of Naringin Mediating Osteoblast to Promote Bone Formation

JIN Huan¹ HE Ziyi¹ SHEN Lin² MA Chen² SHUAI Bo^{1,2△}

¹ Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China;

² Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China.

Abstract Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic disease caused by an imbalance between bone resorption and bone formation. In recent years, the Bushen, gluten-bone prescription of Fortune's Drynaria Rhizome Decoction has definite clinical efficacy against OP. Naringin, its main active ingredient, can effectively regulate the differentiation of osteoblasts and promote bone formation, thus playing an important role in bone reconstruction. The active ingredients and derivatives of traditional Chinese medicine are one of the innovative ways to develop original anti-OP drugs. In this paper, the mechanism of naringin mediating osteoblasts to promote bone formation was discussed and summarized in order to provide theoretical basis for clinical development of anti-OP drugs. This paper summarizes the latest studies and finds that naringin mainly regulates osteoblasts to promote bone formation through MAPK pathway, SDF-1/CXCR4 pathway, PI3K/AKT pathway, Wnt/ β -catenin pathway and ER pathway. This paper will focus on the above 5 signaling pathways.

Keywords: naringin; osteoporosis; osteoblasts; signaling pathway; molecular mechanism

破骨细胞和成骨细胞功能的不平衡导致骨质疏松症(Osteoporosis, OP)的发生发展,其主要病理特点为

骨密度下降、骨微结构破坏、骨脆性增加并易发生骨折^[1]。骨质疏松症的理想治疗方法包括抑制破骨细胞介导的骨吸收、促进成骨细胞介导的骨形成。目前临床治疗骨质疏松症的方案主要集中在抑制骨吸收上,促骨形成的药物品种较少且价格昂贵,竞争性地开发具有自主知识产权的促骨形成的原研药物已成为我国科研人员的热点与当务之急^[2]。由中药骨碎补组方的补肾强骨方对骨质疏松症患者的证候改善有确切作用。柚皮苷是中药骨碎补的有效活性成分之一,具有促进骨生长、抗炎、促微血管新生等多种药理作用,已

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82174182, 81974546, 82004201)

中央高校基本科研业务费专项资金资助项目
(2019kfyRCPY093)

¹ 武汉体育学院(武汉, 430079)

² 华中科技大学同济医学院附属协和医院

[△]通信作者 E-mail: bobo3137@126. com

广泛应用于骨科疾病的治疗。开发柚皮苷及其衍生物是开创原研抗骨质疏松症药物的创新途径之一,前期有较多研究已证实柚皮苷对成骨细胞有调控作用^[3]。本文就柚皮苷促进成骨细胞相关机制进行总结,归纳出柚皮苷可通过 MAPK、SDF-1/CXCR4、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin 和雌激素受体(ER)信号通路调控成骨细胞治疗骨质疏松症,为临床开发抗骨质疏松症原研药物提供理论基础。

1 柚皮苷介导 MAPK 信号通路、促进骨形成的机制

柚皮苷可通过激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase,MAPK)信号通路促进成骨细胞的分化及增殖。MAPK 通路主要将细胞表面的信号级联放大至细胞核,促进丝氨酸和酪氨酸磷酸化,从而调控细胞生长、发育、分裂和凋亡等^[4]。研究最为广泛的 3 种 MAPK 亚单位为细胞外信号调节激酶 1/2 (Extracellular-Signal-Regulated Kinases1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-Terminal Kinases, JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),分别与骨细胞增殖与定向分化、细胞自噬、骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells,BMSCs)成骨分化密切相关^[5]。研究表明:激活蛋白 1 (Activator Protein-1, AP-1) 位于骨形态发生蛋白 2 (Bone Morphogenetic Protein-2, BMP-2) 的启动子上,柚皮苷可通过增强 c-Jun 氨基末端激酶与激活蛋白 1 元件的结合,从而调控骨形态发生蛋白 2 转录;转染 c-Jun 氨基末端激酶反义寡核苷酸的显性阴性突变体后,发现柚皮苷对骨形态发生蛋白 2 的上调作用显著减弱^[6]。骨形态发生蛋白 2 是骨形成过程中的中轴,中、高浓度柚皮苷与骨形态发生蛋白 2 具有协同促进作用,可显著促进成骨细胞增殖,并明显上调碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)、Runt 相关转录因子 2 (Runt-Related Transcription Factor 2, Runx2)、骨钙蛋白(Osteocalcin, OCN)、1 型胶原(Type 1 Collagen, Col1)等成骨标志蛋白的表达^[7],柚皮苷可通过激活 p38 MAPK 信号通路^[8]、RAS/RAF 依赖的 ERK1/2 改善成骨细胞分化能力^[9-10],增强碱性磷酸酶活性,促进骨钙蛋白分泌、钙沉积,增加矿化骨结节数量和面积。将不同浓度的柚皮苷作用于大鼠成骨细胞,发现柚皮苷可通过下调 miR-206 靶向激活 Cx43,进一步激活 MAPK 信号通路中的 Cx43/ERK1 通路,促进大鼠成骨细胞分化能力,增强骨骼应力作用^[11]。由此可见,柚皮苷可通过活化 MAPK 信号通路中的主要分支通路 c-Jun 氨基末端激酶通路、p38 MAPK 通路、ERK 通路,调节成骨细胞活性,促进骨形成。

2 柚皮苷介导 SDF-1/CXCR4 信号通路、促进成骨细胞分化及增殖的机制

柚皮苷可通过激活基质细胞衍生因子 1(Stromal Cell Derived Factors-1,SDF-1)/趋化因子受体(C-X-C Chemokine Receptor 4,CXCR4)信号通路促进成骨细胞分化及增殖。SDF-1 及 CXCR4 是 CXC 类趋化因子亚家族成员^[12],近年来随着对 SDF-1/CXCR4 研究的深入,发现其在骨微环境的基因调控、骨再生及骨修复方面发挥着重要作用^[13]。有研究者曾将 4~6 周龄雄鼠骨髓间充质干细胞随机分为空白对照组、柚皮苷组、柚皮苷+CXCR4 抑制剂 AMD3100 组、经典成骨诱导组,分别给予对应干预措施,发现柚皮苷组骨髓间充质干细胞矿化结节明显多于对照组及经典成骨诱导组,而柚皮苷+AMD3100 组矿化结节显著减少^[14]。另一研究者使用不同浓度柚皮苷处理人牙周韧带干细胞后,测得 SDF-1 mRNA 表达量显著升高,同时成骨相关蛋白(如碱性磷酸酶、Runx2、骨钙蛋白)和血管生成相关蛋白的表达量也同步上调,加入 AMD3100 阻断 SDF-1/CXCR4 信号通路后,发现血管生成相关蛋白表达显著下调。该研究者发现柚皮苷+AMD3100 组的成骨能力微上调,这与前期研究相悖,由于 AMD3100 是 CXCR4 抑制剂的同时也是 CXCR7 的激活剂,可合理推测此处还存在另一条通路(SDF-1/CXCR7),柚皮苷也可通过该通路促进成骨分化;也有可能柚皮苷主要通过 SDF-1/CXCR4 通路促进成骨相关微血管生成,进而促进成骨分化^[15]。

3 柚皮苷介导 PI3K/AKT/mTOR 信号通路、促进成骨细胞分化及增殖的机制

柚皮苷可通过激活磷脂酰肌醇 3(Phosphatidylinositol-3 Kinase,PI3K)/蛋白激酶 B (Protein Kinase B,AKT)/雷帕霉素机械靶蛋白(Mechanistic Target of Rapamycin,mTOR)信号通路促进成骨细胞分化及增殖,PI3K/AKT/mTOR 信号通路是调节细胞代谢的经典自噬相关信号通路。PI3K 与细胞信号转导密切相关,AKT 在细胞存活和凋亡中发挥着重要作用,mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是细胞生长和增殖的重要调节因子^[16]。生物体受到刺激会激活 PI3K,磷酸化的 PI3K 进一步激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进细胞增长^[17]。研究表明:使用不同浓度的柚皮苷处理人原代成骨细胞,发现柚皮苷可通过诱导 AKT 磷酸化进而诱导成骨分化标志物骨钙蛋白和骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)表达的上调,而 AKT 突变体细胞可拮抗柚皮苷的促成骨作用。该研究者还证实了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活可正向调控成骨细胞骨形态发生蛋白 2 表达^[6],而骨形态发生蛋白 2 表达的升高也可正向刺激 PI3K/

AKT 信号通路相关基因表达^[18]。有研究者将柚皮素镶嵌丝素/羟基磷灰石复合材料作用于家兔骨缺损部位,发现柚皮苷也可直接上调 PI3K 和 AKT 基因及蛋白的表达^[19]。与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制组相比,柚皮苷干预组大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白表达、自噬体及自噬相关因子表达显著上调,成骨细胞增殖分化能力明显增强,柚皮苷干预组大鼠骨密度和骨形态学参数得以改善,软骨组织中自噬相关因子的表达显著提高^[20]。由此可见柚皮苷可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进成骨细胞自噬,调节成骨细胞活性,促进骨形成。

4 柚皮苷介导 Wnt/ β -catenin 信号通路、促进成骨细胞分化及增殖的机制

柚皮苷可通过 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路促进成骨细胞分化及增殖。Wnts 是一类分泌型糖蛋白,高度参与细胞增殖、分化及凋亡, β -catenin 是钙黏蛋白复合体的亚基,在 Wnt 信号通路中发挥着细胞内信号转导的作用。Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可以阻止 β -catenin 的降解,增加骨髓间充质干细胞对骨形态发生蛋白 2 的应答^[21]。研究表明信号蛋白 3A (Sema3A)作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活剂,其表达量可被柚皮苷显著上调,预防了大鼠失神经支配所致的废用性骨质疏松症^[22]。有研究者将人脂肪源性间充质干细胞(Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells,hADMSCs)随机分为过氧化氢(H_2O_2)诱导组、柚皮苷组、 H_2O_2 +柚皮苷组,发现 H_2O_2 可诱导人脂肪源性间充质干细胞氧化应激并进一步下调 β -catenin 和细胞周期蛋白(cyclin D1)mRNA 及蛋白质的表达,导致成骨抑制;而柚皮苷可以时间依赖性方式恢复 β -catenin 和细胞周期蛋白表达量,进而促进人脂肪源性间充质干细胞成骨分化;加入 Wnt 信号通路抑制剂 DKK1 后, β -catenin 和细胞周期蛋白表达量明显下调,柚皮苷的成骨作用显著减弱。而另一种抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)也能拮抗 H_2O_2 产生的成骨抑制^[23],有理由推断柚皮苷也可能作为一种抗氧化剂,通过 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥作用,从而促进成骨细胞分化、增殖。

5 柚皮苷介导雌激素受体信号通路、促进成骨细胞分化及增殖的机制

柚皮苷可通过激活雌激素受体通路,促进成骨细胞分化及增殖。雌激素可直接作用于成骨细胞,促进成骨细胞增殖分化,改善骨密度。雌激素受体是体内重要的类固醇激素受体,与雌激素结合后被激活^[24],对成骨细胞发挥生物学效应。有研究者将双侧卵巢切除小鼠随机分为空白对照组、雌二醇组及柚皮苷组,并分别给予相关干预,发现柚皮苷可作为植物性雌激

素,显著增加去势小鼠股骨远端和腰椎的骨小梁密度,提高胫骨骨干的生物力学强度;给予雌激素抑制剂后,雌二醇组和柚皮苷组小鼠成骨相关蛋白表达量均下调,表明柚皮苷可通过雌激素受体通路促进成骨分化^[25]。另一位研究者将柚皮苷、雌二醇分别作用于人成骨细胞系,同样发现柚皮苷可通过雌激素受体途径促进成骨分化,该研究者同时进行的动物实验还发现,暴露于柚皮苷溶液的小鼠骨缺损部位细胞核雌激素受体数量明显增加,雌激素受体活性也明显增强,表明柚皮苷可促进雌激素受体易位和反激活活性,并能上调成骨细胞或骨缺损部位的雌激素受体基因表达^[26]。由于雌激素受体还可刺激生长因子的合成和分泌,研究者将柚皮苷作用于 L929 细胞和 MC3T3-E1 细胞后,检测发现雌激素受体表达上调的同时,成纤维细胞分泌肝细胞生长因子表达也上调,由成骨细胞分泌的骨形态发生蛋白 2 表达量同步上调;基于这些研究,该团队成功研制了氧化柚皮苷,并将其用于猪脱细胞跟腱,进一步验证了柚皮苷可通过雌激素受体信号通路促进成骨细胞分化,而生长因子或许是其协同因素之一^[27]。

6 小结

中药骨碎补是治疗骨质疏松症的有效药物,柚皮苷是其活性成分之一,具有促进成骨细胞分化、改善骨微结构的药理作用^[28]。应用中药活性成分异构开发有效原研药物已成为当今的热点及创新途径之一。本文将中药活性成分柚皮苷对成骨细胞作用的研究进展进行了系统综述,这些研究为临床治疗骨质疏松症的新药研发提供了理论依据,同时也奠定了未来深入探索的学术基石。柚皮苷促成骨细胞增殖分化的信号通路虽然错综复杂却又彼此交联,在这些关键网络信号通路的起始阶段,雌激素受体可能作为一个重要的整合靶蛋白而存在。近年来大量实验证实雌激素受体能够与细胞质内的 PI3K/AKT、MAPK 等信号传导通路相互作用,发挥重要的生物学效应,如雌激素受体与雌激素结合后,通过蛋白间相互作用与 c-Jun 氨基末端激酶蛋白结合形成复合物,并作用于激活蛋白 1 结合位点^[29]; β -catenin 通过增强骨髓间充质干细胞对骨形态发生蛋白 2 的应答来诱导其向成骨细胞分化,雌激素受体被敲除后,这种现象也随之被阻断^[30]。目前在国内临床上,雌激素治疗骨质疏松症的方案因其潜在的不良反应引起医患的担忧,柚皮苷作为一种植物性雌激素,有望作为重要替代疗法为临床治疗骨质疏松症提供新的选择。

然而目前相关研究仍存在不足,需要进一步探讨和完善,如大量研究表明 SDF-1/CXCR4 信号通路与成骨细胞增殖分化密切相关,而针对柚皮苷、SDF-1/

CXCR4 信号通路及成骨细胞的原始研究十分有限; CXC 家族是否还存在其他亚单位与柚皮苷促进成骨细胞增殖分化密切相关尚不得而知。另外将柚皮苷活性成分异构或与其他中医药活性成分配伍是否可增加其疗效不得而知,其更深入的研究有望使其获得更大的临床应用价值。本文系统综述了柚皮苷调控成骨细胞的各种具体的信号通路机制及其协同作用,可为下一步更深入的研究提供参考。

参考文献

- [1] ENSRUD K E,CRANDALL C J. Osteoporosis[J]. Ann Intern Med,2024,177(1):1-16.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(6):573-611.
- [3] SHARIFI S,MOGHADDAM F A,ABEDI A,et al. Phytochemicals impact on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. Biofactors,2020,46(6):874-893.
- [4] ZHENG S, WANG Y B, YANG Y L, et al. LncRNA MALAT1 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in osteoporosis rats through MAPK signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (11):4609-4617.
- [5] ZHAO P,XIAO L,PENG J,et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(12):3962-3970.
- [6] WU J B,FONG Y C, TSAI H Y, et al. Naringin-induced bone morphogenetic protein-2 expression via PI3K, Akt, c-Fos/c-Jun and AP-1 pathway in osteoblasts[J]. Eur J Pharmacol,2008,588(2/3):333-341.
- [7] 徐高丽,柳毅,吴立立,等. 柚皮苷协同骨形态发生蛋白-2 促进小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 增殖和分化的研究[J]. 华西口腔医学杂志,2017,35(3):275-280.
- [8] MING L G,GE B F,WANG M G,et al. Comparison between 8-prenylnaringenin and naringenin concerning their activities on promotion of rat bone marrow stromal cells' osteogenic differentiation in vitro[J]. Cell Prolif,2012,45 (6):508-515.
- [9] YIN L,CHENG W,QIN Z,et al. Effects of naringin on proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells in vitro and in vivo[J]. Stem Cells Int,2015:758706.
- [10] 周森,孙奇峰,蒋雷,等. 失重下柚皮苷作用于 T 细胞干预的成骨细胞增殖分化研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(8):1099-1103.
- [11] 吴晶晶,林海雄,孙伟鹏,等. 柚皮苷调控成骨细胞成骨分化的机制[J]. 中国组织工程研究,2023,27(11):1722-1727.
- [12] LIU X,DUAN B,CHENG Z,et al. SDF-1/CXCR4 axis

modulates bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis,migration and cytokine secretion[J]. Protein Cell, 2011,2(10):845-854.

- [13] KAWAKAMI Y,II M,MATSUMOTO T,et al. SDF-1/CXCR4 axis in Tie2-lineage cells including endothelial progenitor cells contributes to bone fracture healing[J]. J Bone Miner Res,2015,30(1):95-105.
- [14] WANG Y P,BAI S L,CHENG Q,et al. Naringenin promotes SDF-1/CXCR4 signaling pathway in BMSCs osteogenic differentiation[J]. Folia Histochem Cytobiol,2021,59(1):66-73.
- [15] ZHANG L,HE H,ZHANG M,et al. Assessing the effect and related mechanism of naringenin on the proliferation, osteogenic differentiation and endothelial differentiation of human periodontal ligament stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2021,534:337-342.
- [16] TANG Y H,LI Y F,XIN D W,et al. Icarin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Bioengineered, 2021, 12(1):2984-2999.
- [17] XU J,YI Y,LI L,et al. Osteopontin induces vascular endothelial growth factor expression in articular cartilage through PI3K/AKT and ERK1/2 signaling[J]. Mol Med Rep,2015,12(3):4708-4712.
- [18] WANG L B,DAI F,YANG Y S,et al. Zeolitic imidazolate framework-8 with encapsulated naringin synergistically improves antibacterial and osteogenic properties of Ti implants for osseointegration[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2022,8(9):3797-3809.
- [19] ZHAO Z H,MA X L,ZHAO B,et al. Naringin-inlaid silk fibroin/hydroxyapatite scaffold enhances human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-based bone regeneration[J]. Cell Prolif,2021,54(7):e13043.
- [20] GE X T,ZHOU G. Protective effects of naringin on glucocorticoid-induced osteoporosis through regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Am J Transl Res,2021,13(6):6330-6341.
- [21] VALLÉE A, LECARPENTIER Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/ β -catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis[J]. Front Immunol,2018,9:745.
- [22] MA X L,LV J W,SUN X L,et al. Naringin ameliorates bone loss induced by sciatic neurectomy and increases Semaphorin 3A expression in denervated bone[J]. Sci Rep,2016,6:24562.
- [23] WANG L,ZHANG Y G,WANG X M,et al. Naringin protects human adipose-derived mesenchymal stem cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteogenic differentiation[J]. Chem Biol Interact,2015,242:255-261.
- [24] EASTELL R,O'NEILL T W,HOFBAUER L C,et al.

Postmenopausal osteoporosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3):1376.

- [25] PANG W Y, WANG X L, MOK S K, et al. Naringin improves bone properties in ovariectomized mice and exerts oestrogen-like activities in rat osteoblast-like (UMR-106) cells[J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(8):1693-1703.
- [26] WU G J, CHEN K Y, YANG J D, et al. Naringin improves osteoblast mineralization and bone healing and strength through regulating estrogen receptor alpha-dependent alkaline phosphatase gene expression[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(44):13020-13033.
- [27] CHENG C, PENG X, XI L J, et al. Feasibility study of oxidized naringin as a novel crosslinking agent for crosslinking decellularized porcine Achilles tendon and its potential application for anterior cruciate ligament repair[J]. J Biomed Mater

Res; A, 2023, 111(2):170-184.

- [28] YU K E, ALDER K D, MORRIS M T, et al. Re-appraising the potential of naringin for natural, novel orthopedic biotherapies[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2020(12):1759720X20966135.
- [29] BABU R L, NAVEEN KUMAR M, PATIL R H, et al. Effect of estrogen and tamoxifen on the expression pattern of AP-1 factors in MCF-7 cells; role of c-Jun, c-Fos, and Fra-1 in cell cycle regulation[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 380(1/2):143-151.
- [30] GABRIEL M, SHAIMIN S, JOSEPH P, et al. β -catenin and BMP-2 synergize to promote osteoblast differentiation and new bone formation[J]. J Cellular Biochemistry, 2005, 94(2):403-418.

(收稿日期:2023-11-16)

(上接第 91 页)

发作,临床以红、肿、热、痛为症,患者疼痛剧烈,痛不可忍,痛不可触,舌红,苔黄,脉数。匡建军教授指出,伏邪郁久,从阳化热,火热内生,热郁血分,使血受热而“沸腾”。火毒循血脉传变,由里到外,损及全身脉络,此时发病迅速,疼痛难忍,当急清血中伏火,消骨节肿痛,方选五味消毒饮合仙方活命饮加减。方由金银花、蒲公英、野菊花、紫花地丁、天葵子、天花粉、贝母、防风、白芷、赤芍、当归尾、乳香、没药、陈皮、水蛭、甘草组成。仙方活命饮乃疮疡之圣药,外科之首方,有疡门开手攻毒之第一方之称,与五味消毒饮合用,以增清火解毒之效。方中金银花甘寒,善消痈疽疔毒,清络中火热,故重用为君;野菊花降火解毒,疏风清热;蒲公英其性清凉,《本草正义》中言“治一切疔疮、痈疡、红肿热毒诸证”,紫花地丁清热解毒、凉血消肿,共为痈疮疔毒之要药;天葵子散诸疮肿,具有清热解毒、消肿散结之效;天花粉清热生津,消肿排脓;贝母化痰散结;防风、白芷通滞散结,使热毒外透;赤芍偏清热凉血、活血化瘀;当归归身主守,补固有功,秉上行之性,恐引火而上,而归尾主通,擅行血逐瘀,因此以当归尾为佳;乳香、没药并用,行气活血、消肿止痛;陈皮佐以消痰理气。原方去皂角刺、穿山甲,因皂角刺善治上焦,引药上行,穿山甲为禁用药材,因此去除;加用水蛭破血逐瘀、通经消症;甘草清热解毒,调和诸药。同时,针对急性发病期的疼痛剧烈、痛不可触的特点,匡建军教授常建议患者将内服中药药渣再次熬煮出汤,待放凉后外洗、外敷患处,使药直达病所,且方法简便,避免了其他治法引起的额外刺激疼痛,患者乐于接受,进一步增加了治疗的疗效。

3 小结

痛风性关节炎病情发生发展与伏邪化火密不可分,

由虚致实、由实化火,中医的虚实与阴阳相互转化,是邪正斗争在证候上的反映,是疾病发生发展的动态规律变化。匡建军教授运用中医中药,根据伏邪性质不同,病症结合,分期论治,强调谨守病机、随证而治,阻止了痛风性关节炎进一步发展,其独特的思路理念及较好的临床疗效,值得进一步临床应用和推广。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1):1-13.
- [2] 章晓云,曾浩,李华南,等. 痛风性关节炎的发病机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11):256-267.
- [3] 宋双,赵恒立. 伏邪理论与痛风性关节炎的关系探讨[J]. 中国中医急症, 2020, 29(10):1811-1814.
- [4] 吴巍,韩笑,包扬,等. 基于“伏邪”理论探讨桥本氏甲状腺炎的防治体会[J]. 吉林中医药, 2023, 43(11):1262-1266.
- [5] 吴又可. 温疫论补注[M]. 北京:人民卫生出版社, 1955.
- [6] 李国祥,胡镜清. 冠心病痰瘀互结化热阶段方药初探[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(10):3678-3683.
- [7] 孙君阳,肖静静,李蒋凤,等. 伏邪的源流、发展及临床应用[J]. 环球中医药, 2023, 16(2):336-342.
- [8] 丁凯熙,张世鹏,钟枢才,等. 钟枢才教授论治瘙痒性皮肤病经验[J]. 四川中医, 2022, 40(2):1-4.
- [9] 王振洲,张思超. 《时病论》从伏气论治冬季咳嗽的理论与临床探析[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(10):1055-1061.
- [10] 游雪娟,冯珂,程勋树,等. 中医学“风从火化”理论研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6):2515-2517.
- [11] 李湛,贾春华. 从火的生成性谈“六气皆能化火”及其演变[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(5):617-621.
- [12] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:中国中医药出版社, 1998.

(收稿日期:2024-02-10)