

中药外用治疗膝骨性关节炎机制的研究进展

范华雨¹ 张向东^{2△}

【关键词】 膝骨性关节炎; 关节软骨; 凋亡; 软骨外基质; 炎症因子

【中图分类号】 R684.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1005-0205(2018)10-0083-03

膝骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是以关节软骨退变伴软骨下骨质增生,骨赘形成,继发引起滑膜、关节囊和软组织的损伤及炎症反应^[1]。随着人口老龄化社会的到来,KOA 发病率逐步升高,其疼痛、膝关节活动受限等症状对患者生活质量的影响很大^[2]。其治疗方案较多,药物方面多以非甾体类抗炎药、改善病情类药物、中成药、内服汤药为代表,虽然上述药物对于 KOA 的治疗取得了一定的疗效,但其胃肠道反应、价格昂贵等短板亦日渐突出。临床工作者及科研人员逐步把 KOA 药物治疗的侧重点转移到副作用小、操作简单、具有价格优势的中药外用上来并对其作用机制进行了研究^[3]。笔者通过近期文献的查阅对中药外用机制进行汇总,以期促进中药外用机制的研究及其临床应用。

1 延缓软骨细胞异常凋亡

延缓膝关节软骨细胞的异常凋亡是中药外用治疗 KAO 的重要切入点。现代医学研究认为以关节软骨为代表的关节内组织结构的退变已经成为 KOA 进展的中心环节^[4,5],并认为软骨的退变与软骨细胞的过度凋亡有关^[6]。凋亡(Appotosis, APO)又称为程序性死亡,是指在基因的控制下细胞遵循自身的程序自行结束生命的一种过程,是保持人体生长发育成熟和生理活动的必需过程,但一些病理状态如营养物质的缺乏、缺血、缺氧等会导致细胞凋亡机制的异常^[7],亦有研究表明软骨细胞凋亡与半胱氨酸蛋白酶 Caspase 家族关系密切,以 Caspase-3 为代表的蛋白酶又是凋亡的中心执行者,对细胞凋亡作用的影响已被人们所认知^[8],故目前有研究者着眼于中药外用治疗

KOA 的机制研究。邢士新等^[9]采用由淫羊藿、威灵仙、伸筋草等做成的中药封包反复熨烫患膝,在与玻璃酸钠注射液关节腔内注射治疗的对比研究中,发现两者对软骨细胞凋亡有着相同的作用,从而证实了中药外用能够延缓软骨细胞的异常凋亡,同时中药外用操作简单便捷又避免多次关节内注射对关节软骨所形成的医源性损伤^[10]。赖震等^[11]使用海桐皮汤熏洗经 Hulth 法造模的兔膝关节,通过对 PI 是否具有抗染性以区分坏死细胞、凋亡细胞等并借助流式细胞仪(FCM)进行检测,结果发现中药熏洗组细胞凋亡率 18.57%明显低于蒸馏水熏洗组的 28.26%,说明中药海桐皮汤熏洗能够影响软骨细胞的异常凋亡从而起到治疗作用。李姗等^[12]采用由血竭、三七、红花、川乌、草乌、续断、杜仲等组成的复方三七消痛软膏,外用于经膝关节前叉韧带切除(ACLT)术制成的 KOA 模型,借助光学显微镜观察软骨形态及免疫组化检测 Caspase-3 的表达,通过空白组与观察组的对照证实了 Caspase-3 与 KOA 的相关性,亦明确了中药外用可以降低 Caspase-3 的表达而延缓细胞异常凋亡过程,从而达到中药外用治疗 KOA 的目的。

2 调节细胞外基质的降解

关节软骨的变性是 KOA 特征性的病理改变,而细胞外基质合成与降解失衡是关节软骨退变的中心环节,故细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的研究成为近年治疗 KOA 方案的研究热点^[13,14],亦成为研究中药外用治疗 KOA 作用机制的重要突破点。MMPs 系列金属蛋白酶是细胞软骨外基质降解的关键因素^[15],以 MMP-13 为例其能够破坏 H 型胶原之间的肽链从而裂解膝关节软骨^[16],并且能够借助 KOA 关节内的酸性环境来进一步发挥对关节软骨的裂解作用,还可以激活其他蛋白酶降解系统成分产生级联放大效应,进一步加速了软骨破坏^[17],故如何调节软骨外基质分解与合成之间的平衡成为中药外用治疗 KOA 的切入点^[18]。徐英杰等^[19]采用由元胡、川

基金项目:2017 年度河南省中医药管理局国家中医临床研究基地科研专项(2017JDZX012)

¹ 河南中医药大学(河南 郑州,450000)

² 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)

△通信作者 E-mail:307948637@qq.com

芎、当归、淫羊藿等制成的中药超微粉对兔 KOA 模型进行干预,完成既定的干预方案后发现对 MMP-1 及 MMP-3 的表达具有一定的影响,并证实了其影响 MMP-1 表达的机制与抑制软骨中的基质金属蛋白酶和兴奋基质金属蛋白酶的抑制剂有关,从而说明中药外用通过对软骨外基质降解的调节从而达到治疗 KOA 的目的。戚晴雪^[20]使用由桃仁、红花、桂枝、芍药、草乌、细辛、川椒、牛膝等组成的通络止痛萃取液,通过超声促透的形式作用于 KOA 动物模型,发现其 MMP-3 表达降低并在电镜下观察到关节软骨退变的程度明显低于对照组,从而证实中药外用具有调节软骨外基质降解与合成的作用。

3 抑制炎症因子,减缓关节软骨的损伤

通过抑制炎症因子的表达从而治疗膝骨性关节炎是各种治疗方案的重要作用机制之一。现代医学对于炎症因子与 KOA 发生发展的相关性已有较多的研究并认识到炎症因子对 KOA 的影响,以 IL-1、IL-1 β 及 TNF- α 为代表的炎症因子是促使关节软骨破坏和软骨基质降解的关键因子,并在炎症介导过程中起关键作用^[21,22],此类因子多属于破骨细胞刺激因子,以 IL-1 β 为例其可以通过一系列级联反应引起关节的破坏和炎症反应^[23],从而影响软骨细胞正常结构和功能,促进软骨细胞凋亡、降解软骨细胞外基质等^[24]。故以 IL-1、TNF- α 为代表的炎症因子能够在一定程度上对软骨产生损伤,从而加速 KOA 的发生发展,中药外用也基于此进行研究。汪宝军等^[25]采用院内制剂洗痹颗粒外用后,发现其能够调节膝关节滑液中 IL-1、TNF- α 的含量并减轻由该类炎症因子所介导的膝关节软骨的损伤,明显缓解了患者的临床症状,从而证实了中药外用通过作用于炎症因子达到治疗 KOA 的目的。卢敏等^[26]采用由大黄、栀子、金银花等组成的伤速康贴剂外用干预 KOA 动物模型后明显降低了 IL-1 等炎症因子的含量并在一定程度上减缓关节软骨的退变,进一步从炎症因子层面证实了中药外用对 KOA 的治疗作用。娄菲菲等^[27]运用由透骨草、川芎、威灵仙等制成的骨痛散封包外敷治疗 KOA,在临床对照中证实其明显降低关节液中炎症因子的含量,改善了患者的临床症状及患者的生活质量。

4 降低骨内压,改善血液循环

改善血液循环与降低骨内压亦是中药外用治疗 KOA 的重要机制之一。长期的过度劳动加之体重增加等因素,使得膝关节负重增加,膝关节肌肉肌腱、筋膜、肌腱起止点等发生炎性水肿,随着时间的推移进一步导致胫骨上下骨端内血液循环减慢甚至瘀滞,大量的临床观察发现 KOA 的患者中几乎均伴有骨内高压以及骨内静脉瘀积等病理现象存在,这种病理状态导

致动脉灌注不足、静脉回流受阻及供氧不足、酸性物质堆积,故而改变了关节内 pH 值环境,通过此途径对关节软骨产生损伤^[28,29]。目前对骨内压这一病理状态研究较少,对其所引起的连锁反应研究相对较多,诸如骨内高压-血流-氧自由基-KOA 等研究相对较多^[30]。陈大伟等^[31]采用川芎、羌活、独活等运用中药熏洗治疗 KOA,借助热效应和中药的活血化瘀等作用,明显改善了微循环使得静脉瘀滞状态得以改善,从而达到降低骨内压、减轻软骨损伤的目的。

综上,中药外用的机制研究取得了较大的进展,动物实验及临床试验等相对较多,为其增加了可信度较高的循证医学证据。中药外用如中药熏蒸、热敷、外敷、超声导入等治疗方式,在临床中使用越来越多并且取得了较好的临床疗效,同时其操作便捷,避免了药物口服的胃肠道反应和肝脏的首过效应,其中药外用新形式也逐步增多,如中药超微粉、透皮剂辅助、萃取液提取等大大提高了中药外用的临床疗效,最大程度地发挥了中药外用的优势。但其目前仍存在着一定的问题:1)虽然中药外用在分子层面取得了一定的研究进展,但因中药应用一般是以复方形式使用,且每一种药均有其独特的作用,故而影响着机制研究的进展,同时笔者目前仅能证实该类方剂对于 MMPs 及 TNF- α 等产生影响,但具体作用机制、靶点等尚无较多的研究,缺乏相应的循证医学证据;2)目前尚未能规范中药外用的治疗方案,以中药熏洗为例,设置温度大多在 40~50℃ 之间,缺乏具体温度对疗效影响程度的研究,同时也并没有对具体温度进行横向的对比,亦缺乏温度对于其作用机制是否产生影响的相关研究;3)在众多的方剂中不同的药物个体其剂量亦不相同,应在遵从中医辨证治疗和整体观的前提下对方剂进行整理,以便于临床治疗的规范化应用。

中药外用必将在膝骨性关节炎的治疗中发挥其独特的优势,与此同时也必须进一步对其机制进行研究,并通过动物实验及临床试验等方法为其提供高质量的循证医学证据,从而促进其发挥应有的作用。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-418.
- [2] 赵昌盛, 钟群杰, 林剑浩. 中国膝关节骨关节炎流行病学调查现状[J]. 广东医学, 2016, 37(13): 2050-2052.
- [3] 阳旭升, 靳嘉昌, 靳荷. 中药外用治疗膝关节骨性关节炎的研究进展[J]. 中医正骨, 2010, 22(2): 35-36.
- [4] 王予彬, 王惠芳. 康复——膝关节骨性关节炎全程治疗的答案[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(1): 4-7.
- [5] 鲁鹏, 鲁晓波. 富血小板血浆应用于关节软骨修复治疗膝关节骨性关节炎的研究进展[J]. 西南军医, 2017, 19(1): 59-62.

- [6] Lee SW, Song YS, Shin SH, et al. Cilostazol protects rat chondrocytes against nitric oxide-induced apoptosis in vitro and prevents cartilage destruction in a rat model of osteoarthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 58(3): 790-800.
- [7] 彭黎明. 细胞凋亡的基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [8] 邢恩福, 李刚, 吕刚. 重组人白细胞介素-1 受体拮抗剂对兔实验性关节炎软骨中 Caspase-3、Bcl-2 表达影响的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(2): 112-116.
- [9] 邢士新, 任锡禄, 张斌, 等. 中药封包外治法对雌兔膝关节软骨细胞的 DNA 氧化损伤及凋亡的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(7): 948-951.
- [10] 林松青, 姚志城, 彭力平, 等. 通痹散外敷治疗膝关节骨性关节炎(寒湿痹阻证)的临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(5): 464-466.
- [11] 赖震, 石仕元, 费骏, 等. 海桐皮汤熏蒸对兔实验性膝关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(1): 161-163.
- [12] 李娜, 罗庆禄, 邱艺斌, 等. 复方三七消痛软膏治疗兔膝骨性关节炎的疗效及其对软骨细胞 caspase-3 表达的影响[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(4): 394-397.
- [13] 席小芳, 李学智, 刘菲, 等. 短刺加电针对膝骨性关节炎模型兔软骨细胞外基质的修复作用研究[J]. *中国针灸*, 2016, 36(12): 1288-1294.
- [14] 陈文超, 周然, 王永辉, 等. 骨灵膏及其拆方制剂对骨关节炎软骨细胞凋亡及胞外基质降解的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(1): 143-148.
- [15] 何成奇. 膝关节骨性关节炎的物理治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(8): 830-833.
- [16] 李保驰, 王维山, 董金波, 等. MMP-3、MMP-13 在骨性关节炎患者滑膜中的表达及意义[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(6): 593-596.
- [17] 张金山, 程园园, 刘健. 膝骨性关节炎患者血清 MMP-3、TIMP-1 水平变化及相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(9): 1066-1069.
- [18] 李镇顺, 黄皓, 赵先英. 基质金属蛋白酶与骨性关节炎的机制探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(5): 633-634.
- [19] 徐英杰, 尹羽薇, 董清平. 中药超微粉贴敷干预对兔骨性关节炎关节软骨中 MMP-1、TIMP-1 表达影响的实验研究[J]. *中医药信息*, 2011, 28(4): 134-136.
- [20] 戚晴雪. 低频超声促透通络止痛中药对不同程度膝骨性关节炎软骨基质的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [21] Yang CC, Lin CY, Wang HS, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in medial plica and pannus-like tissue contribute to knee osteoarthritis progression[J]. *Plos One*, 2013, 8(11): e79662.
- [22] 杨剑标. 独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎临床疗效及对膝关节炎症因子的影响[J]. *河北中医*, 2016, 38(8): 1202-1205.
- [23] 张延辉, 高春阳, 李少华. 骨性关节炎患者退变软骨及滑膜组织中细胞因子的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(37): 6671-6675.
- [24] 张冲, 季亚成, 张英泽, 等. 传统中医药补肾固筋方对膝骨性关节炎中 IL-1、TNF- α 表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6): 568-571.
- [25] 汪宝军, 王竹风. 除痹洗剂对膝关节骨性关节炎关节液自由基水平及 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. *北京中医药*, 2011, 30(10): 737-739.
- [26] 卢敏, 谭旭仪, 谢心军, 等. 伤速康贴膏对兔膝骨性关节炎模型关节液中 IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2011, 31(7): 18-21.
- [27] 娄菲菲, 袁曙光, 贾海波, 等. 骨痛散对膝骨性关节炎患者 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 表达的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(11): 1912-1915.
- [28] 陈斌, 袁普卫, 李小群, 等. 中药热敷配合补肾益气中药治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(1): 91-93.
- [29] 曾俊华, 张方建, 白书臣, 等. 骨痛膏局部外敷对膝关节炎家兔的骨内压及血液流变学的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2011, 19(6): 9-11.
- [30] 睦蕴慧. 补肾益气活血法对人骨关节炎软骨细胞增殖及 MAPKs 信号通路干预作用的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [31] 陈大伟, 张方建, 白书臣, 等. 中医外治三联法治疗膝骨性关节炎 60 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2012, 53(5): 399-402.

(收稿日期: 2018-06-06)