

# 中医药治疗骨性关节炎的作用机理研究进展

★ 林越 指导:纪伟 (南京中医药大学 2002 级中医七年制 南京 210029)

**摘要:**综合文献,从对软骨细胞,基质胶原调节因子水平、氧自由基代谢、NO 和 iNoS、MMPs 等方面的影响,概述了中医药治疗骨性关节炎作用机制的研究进展。

**关键词:**骨关节炎;中医药疗法;作用机理

**中图分类号:**R 684.3 **文献标识码:**A

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种关节软骨进行性消失,骨质过度增生,临床上以慢性关节疼痛、僵硬、活动受限、活动时可有摩擦响声为特征的常见风湿病。据统计,我国 65 岁以上者中约 80% 均有骨性关节炎表现<sup>[1]</sup>。本病在中医属骨痹范畴,近几年来关于中医药对 OA 的研究很多,笔者谨就其中的作用机制作一综述。

## 1 促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡

关节软骨的退变是 OA 的最直接原因。软骨细胞是成熟软骨中唯一的细胞,它在软骨形成、代谢以及修复中起着极其重要的作用。在 OA 时不仅存在明显软骨细胞形态、基质成分异常,还表现为软骨细胞合成代谢功能的减弱或丧失<sup>[2]</sup>。因此促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡是防治 OA 的关键。王和鸣等<sup>[3]</sup>采用建立大鼠关节软骨细胞培养体系,分析龟鹿二仙胶汤方对软骨细胞增殖的影响,结果发现龟鹿二仙胶汤能显著促进软骨细胞的增殖。舒谦等<sup>[4]</sup>通过对六味地黄汤的实验研究发现实验组的 OD 值显著高于空白血清组;流式细胞仪细胞周期检测显示六味地黄汤含药血清能够刺激软骨细胞由 G0/G1 期进入 S 期和 G2/M 期,与空白血清组对比有显著性差异。从而得出六味地黄汤能有效促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡的结论。潘浩等<sup>[5]</sup>发现以补益肝肾为治疗手段的补肾壮筋汤可以减少软骨细胞的过度凋亡;促进实验性骨关节炎软骨细胞增殖,对损伤的软骨有一定的修复功能。

## 2 对 II 型胶原表达水平的影响

II 型胶原是关节软骨主要的结构成分,是维持关节软骨正常理化性质、力学性质的主要基质。在 OA 时软骨基质 II 型胶原表达水平降低并可表达 I 型、III 型胶原<sup>[6]</sup>。陈飞雁等<sup>[7]</sup>在观察威灵仙注射液对骨关节炎模型动物关节软骨胶原表型的作用中发

现,威灵仙组能够在翻译水平维持基质胶原(II 型胶原)的正常表达,延缓异常胶原表达的出现,提示造模后应用威灵仙早期干预在翻译水平能有效缓解基质胶原降解破坏的程度,延缓 OA 的发生发展。

## 3 调节细胞因子水平

软骨基质的正常结构和功能依赖于合成代谢和分解代谢的平衡,此平衡是通过细胞因子来调控的。根据细胞因子对代谢的调节作用特征,将其分为分解性细胞因子和合成性细胞因子,二者之间的平衡维持着软骨基质合成代谢和分解代谢的平衡,二者之间的失衡是骨性关节炎软骨基质的降解和破坏的基本原因<sup>[8]</sup>。现已知在上述各个环节中均有细胞因子的参与,主要起促进分解代谢与 OA 病变进展的有前列腺素(主要是 PGE<sub>2</sub>)、IL-1、IL-6、TNF(肿瘤坏死因子)等,促进合成代谢及抑制 OA 进展的有 IGF(胰岛素样生长因子)、TGF(转化生长因子)、bFGF(碱性成纤维生长因子)。

### 3.1 炎症因子

近年来发现,在已知的细胞因子中 IL-1、IL-6、TNF $\alpha$  是参与骨性关节炎发病进程的重要介质,是炎症反应的重要调节剂,对滑膜炎症的发展和软骨基质的破坏具有重要作用<sup>[9]</sup>。

王秀华等<sup>[10]</sup>用丹参行关节腔内注射治疗进行观察,结果显示,造模组 IL-1 及 TNF 的水平明显高于丹参组,有显著差异;空白组未能测出 IL-1 及 TNF。表明 IL-1 及 TNF 在骨性关节炎发病过程中可能起重要作用,丹参能有效降低骨性关节炎中 IL-1 及 TNF 的水平。吴弢等<sup>[11]</sup>在观察益气化痰利水方(由生黄芪、汉防己、川牛膝、仙灵脾等组成)对实验性骨关节炎兔局部组织前列腺素代谢的影响时发现:益气化痰利水方对局部组织 PGE<sub>2</sub> 有明显抑制作用。从而得出在 OA 的治疗中,益气化痰利水方

能抑制前列腺素等炎症介质的结论。孟祥奇等<sup>[12]</sup>通过制造兔早期膝关节实验性 OA 模型,观察到化痰祛湿剂组(由制南星、制川乌、薏苡仁、丹参、地龙等组成)血清中 IL-1、IL-6 及关节液中 IL-1、TNF $\alpha$  的含量模型组明显较低,其兔的关节软骨破坏较轻。

### 3.2 保护因子

3.2.1 胰岛素样生长因子(IGF) 胰岛素样生长因子是软骨生长发育的重要调节因子,它在软骨基质中含量很丰富。当软骨遭受破坏时,基质蛋白溶解,蛋白酶激活,从而使 IGF-1 得以活化,促进细胞增殖、胶原及蛋白多糖的合成,以维持内环境的稳定<sup>[13]</sup>。浮煜等<sup>[14]</sup>运用仙仲注射液(威灵仙和杜仲的提取物)评价其对兔早期膝 OA IGF-1 的影响。结果:仙仲 I、II 组关节液、血清中 IGF-1 均升高( $P < 0.05$ )。

3.2.2 转化生长因子- $\beta$ (TGF) TGF- $\beta$  是一大类多功能细胞因子,广泛参与软骨细胞的增殖分化过程,它能促进软骨细胞有丝分裂,拮抗 IL-1 和 TNF- $\alpha$  作用,刺激软骨细胞合成胶原,对胶原的合成具有双重调节作用<sup>[8]</sup>。宁显明等<sup>[15]</sup>就是通过对补肾中药组、芬必得组、模型组,进而发现中药组 TGF- $\beta$ 1 表达明显强于其他组,并推断出通过上调 TGF- $\beta$ 1 表达,补肾中药具有一定修复和延缓膝骨关节炎关节软骨退变的作用。

3.2.3 碱性成纤维生长因子(bFGF) 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是关节软骨细胞最明显的有丝分裂刺激原和形态原之一,Fujisato 等<sup>[16]</sup>研究证实 bFGF 是软骨细胞的有效促有丝分裂因子。唐勇等<sup>[17]</sup>采用补肾益气活血方(黄芪,牛膝,狗脊,补骨脂,红花,芍药)进行对体外培养兔软骨细胞增殖和 bFGF-mRNA 表达的实验观察,结果发现:补肾益气活血方高、中、低剂量组细胞增殖均优于对照组( $P < 0.05$ ),软骨细胞的 bFGF-mRNA 表达均显著高于对照组( $P < 0.01$ )。表明补肾益气活血方是能够通过上调 bFGF-mRNA 的表达,促进软骨细胞的增殖和细胞外基质的分泌,从而起到防治膝骨关节炎的作用。

### 4 改善异常的氧自由基代谢

OA 的发生与氧自由基的代谢异常有关。氧自由基损伤是关节衰老和变性的重要因素,过量的氧自由基抑制软骨细胞增殖,引起软骨细胞死亡<sup>[18]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD)是体内氧自由基的清除剂,它能减少脂质过氧化物(LPO)和脂质过氧化代谢产物丙二醛(MDA)的产生。因此提高 SOD 的活性,清除过多的氧自由基,即能达到保护软骨的目的。

刘春芳等<sup>[19]</sup>通过对小鼠膝骨关节炎的实验研究中发现,骨痹散(由鹿角胶、狗鞭、牛膝、三七、木香等组成)能明显降低血清中 MDA 含量,升高 SOD,提示骨痹散能延缓和抑制骨关节炎小鼠软骨退行性改变和滑膜炎。孟祥奇等<sup>[20]</sup>在膝痹康(由制南星、制川乌、薏苡仁、丹参、地龙等组成)对兔膝骨性关节炎血清 SOD 含量的影响的实验研究中发现,膝痹康治疗组 SOD 活性较模型组显著增高,表明膝痹康可缓解软骨细胞的退变和软骨基质的降解。袁文旗等<sup>[21]</sup>采用黄芪注射液对兔进行关节腔内注射,与模型对照组相比,黄芪治疗组滑膜 SOD 活性升高( $P < 0.05$ )和 MDA 含量减少( $P < 0.05$ ),这一结果表明黄芪注射液可能是通过提高 SOD 的活性,清除机体多余自由基,从而起到保护软骨的作用。

### 5 抑制 NO 和 iNOS

NO 是由诱导型 NO 合成酶(iNOS)合成。在 OA 发病早期,受损裸露的软骨细胞在周围细胞因子的作用下,诱导 iNOS 蛋白表达,导致 NO 大量释放。而 NO 又进一步促进炎症细胞因子释放,从而抑制软骨细胞分泌细胞外基质和合成 II 型胶原,最终导致软骨质量不断下降和进行性退化<sup>[22]</sup>。董朝岚等<sup>[23]</sup>的实验研究发现痛痹颗粒(由独活、桑寄生、当归、川芎等组成)含药血清能显著降低软骨细胞培养上清液中 NO 的含量,从而得出结论:痛痹颗粒含药血清促进软骨细胞增殖、抑制 NO 的分泌可能是其防治骨性关节炎的机理之一。祁传才等<sup>[24]</sup>通过观察给药 8 周后,附桂骨痛胶囊治疗组与模型组中关节液 NO 含量、软骨及滑膜组织 iNOS 的含量的变化,结果发现模型组关节液 NO 含量、软骨和滑膜中 iNOS 含量显著升高,而应用附桂骨痛胶囊后可降低关节液 NO 含量及关节软骨 iNOS 含量。由此提示了附桂骨痛胶囊通过抑制 iNOS 的表达,降低 NO 含量,可减少软骨细胞凋亡,达到延缓关节软骨退变的作用。

### 6 对基质金属蛋白酶(MMPs)的影响

MMPs 是降解软骨基质(主要是胶原蛋白)的重要酶之一。MMPs 的活性可被特异性金属蛋白酶抑制因子(TIMPS)所抑制,在关节软骨的破坏中,MMP-3 和 TIMP-1 尤为重要,这是因为 MMP-3 除了可降解 IX 型胶原,还可激活 MMP-1,加速胶原的病理性降解。王新东等<sup>[25]</sup>采用体外培养的乳兔软骨细胞为干预对象,并加入 IL-1 建立变性软骨细胞损伤模型,制备痛痹方(由独活寄生汤化裁而成)含药血清作为干预措施,继而发现不同浓度的痛痹方含药血清均能拮抗 IL-1 抑制软骨细胞增殖,降低

MMP-3/TIMP-1,与空白血清对照均有显著性差异( $P < 0.01$ )。张磊等<sup>[26]</sup>在研究痹康灵颗粒(由女贞子、生地、黄芪、当归等14味中药组成)作用机制的实验研究中发现空白对照组IL-1 $\beta$ 、MMP-3水平显著高于痹康灵组( $0.01 < P < 0.05$ ),而MMP-1水平则非常显著高于痹康灵组( $P < 0.01$ )。从而表明痹康灵能抑制IL-1 $\beta$ 、MMP-1、MMP-3的产生,具有抗炎、保护和修复关节软骨的作用。赵文海等<sup>[27]</sup>在家兔膝关节骨性关节炎模型的基础上观察鹿茸多肽对骨性关节炎软骨细胞的影响。结果发现:MMP1、MMP3在OA软骨细胞中其含量出现高表达,但在经鹿茸多肽作用后的骨性关节炎软骨细胞核酸中未见MMP1、3表达。说明鹿茸多肽可抑制OA软骨细胞中金属蛋白酶的过度表达,可能对治疗OA有较好的作用。

## 7 小结

中医学认为,骨性关节炎的基本病机是“本虚标实”,即以肝肾亏虚为本,血瘀痰凝痹阻经络为标。从以上查阅的资料我们可以看出经实验或临床证明了的对骨性关节炎有效的中药方剂,其用药大多以补肾活血利水药为主的。中医学的理论用“肾主骨”的思想在这里得到很好的体现,说明中医的理论是可以现代医学的手段来证明的。

近年来骨性关节炎的中医药实验研究已经取得了很大的进展,中药可通过促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、维持基质胶原的正常表达、抑制炎症因子释放、改善异常的氧自由基代谢、抑制NO和iNOS合成、下调软骨细胞MMPs水平等多个环节来恢复关节软骨的代谢平衡,这些结论为指导中医药临床治疗本病提供了大量的理论依据。但目前研究手段大多还是以动物实验为主等,今后应尽可能地加大临床研究工作。另外,从细胞分子水平来研究本病渐成为当今研究的主流,而这方面的中医药研究仍很少,作者认为在OA的研究中应加强中药有效防治关节软骨退变的前瞻性研究,为本病的临床防治开辟更为广阔的领域。

### 参考文献

[1] 张学康,程兆明,寇剑铭,等.人工全膝关节置换术治疗严重膝骨性关节炎[J].临床医学,2007,(2):26-28.  
 [2] 熊慧夷,苏友新.中医药治疗骨性关节炎疗效机理研究进展[J].福建中医药,2006,37(4):64.  
 [3] 王和鸣,余丹丹,汤亭亭,等.龟鹿二仙胶汤及其拆方对关节软骨细胞增殖的作用[J].中国中医骨伤科杂志,2007,15(7):45-47.  
 [4] 舒谦,卿茂盛,曹亚飞,等.六味地黄汤含药血清对软骨细胞增殖、凋亡影响的体外实验研究[J].中国中医药科技,2006,13(4):217.

[5] 潘浩,胡庆丰,李雄峰,等.补肾壮筋汤对兔早期实验性骨关节炎软骨细胞凋亡及PCNA表达的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2004,12(4):16-20.  
 [6] Gerber GS. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia[J]. Curr-UrolRep,2002,3(4):285-291.  
 [7] 陈飞雁,王旭,黄加张,等.威灵仙注射液对骨关节炎模型动物软骨组织形态和胶原表达的影响[J].中国矫形外科杂志,2006,14(5):360-362.  
 [8] 樊孝俊,陈道振,睦承志.雌激素和细胞因子与骨性关节炎的关系[J].中国医药导报,2007,4(35):10-11.  
 [9] 宋震坤,陈文照.环氧酶-2与关节炎[M].中国骨伤,2003,16(5):315.  
 [10] 王秀华,刘元禄,苏姿兵,等.丹参关节内注射对兔膝骨关节炎细胞因子IL-1及TNF的影响[J].中医正骨,2003,15(10):1-2.  
 [11] 吴毅,高翔,王拥军,等.益气化痰利水方对骨关节炎兔前列腺素代谢的影响[J].老年医学与保健,2004,10(1):24-26.  
 [12] 孟祥奇,惠初华,姜宏,等.化痰祛湿剂对兔膝骨性关节炎细胞因子IL-1、IL-6、TNF $\alpha$ 的影响[J].中国骨伤,2007,20(8):575-576.  
 [13] 刘晋才.胞因子与骨和软骨修复[J].中华骨科杂志 1998;18(4):243.  
 [14] 浮煜,贺西京,王宇强.伸注射液对兔早期膝骨性关节炎形态学及胰岛素样生长因子-1的影响[J].中国中西医结合杂志,2007,27(3):237-240.  
 [15] 宁显明,樊粤光,徐传毅,等.补肾中药对膝骨关节炎软骨TGF- $\beta_1$ 表达的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2004,12(1):36-38.  
 [16] Fujisato-T, Sajiki-T, Liu-Q. Effect of basic fibroblast growth factor on cartilage regeneration in chondrocyte-seeded collagen sponge scaffold[J]. Biomaterials,1996,17(2):155.  
 [17] 唐勇,姜杰,孟辉,等.补肾益气活血方含药血清对兔软骨细胞增殖和bFGF-mRNA表达的影响[J].时珍国医国药,2006,17(5):686-687.  
 [18] Grigolo B, Roseti L, Fiorini M, et al. Enhanced lipid peroxidation in synoviocytes from patients with osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2003,30(2):345-347.  
 [19] 刘春芳,林娜,陈卫衡,等.骨痹散防治小鼠膝骨关节炎的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(1):55-58.  
 [20] 孟祥奇,惠初华,姜宏,等.化痰祛湿剂对兔膝骨性关节炎血清中SOD、NO的影响[J].中医药学报,2007,35(2):21-23.  
 [21] 袁文旗,王洪,赵玉鑫,等.黄芪关节腔内注射后兔骨关节炎模型软骨退行性变及滑膜组织中超氧化物歧化酶活性的变化[J].中国临床康复,2006,10(39):92-94.  
 [22] 金大地,孙炜,王吉兴.一氧化氮酶抑制剂对骨性关节炎的潜在治疗意义[J].中华骨科杂志 2002;22(6):367.  
 [23] 董朝岚,朱莹莹.痛痹颗粒对兔软骨细胞增殖及其分泌NO影响的实验研究[J].江西中医学院学报,2006,18(1):38-39.  
 [24] 祁传才,于宝云,王伟卓.附桂骨痛胶囊对膝骨性关节炎NO及iNOS影响的实验研究[J].陕西中医学院学报,2007,30(4):65-67.  
 [25] 王新东,张前德,纪伟.痛痹方血清对体外培养兔关节软骨细胞增殖和MMP-3与TIMP-1的影响[J].上海中医药杂志,2006,40(6):64-65.  
 [26] 张磊,胡阿威,张功礼,等.痹康灵对骨关节炎治疗作用的实验研究[J].中医正骨,2004,16(7):4-6.  
 [27] 赵文海,赵长伟,闻辉,等.鹿茸多肽对兔骨性关节炎软骨细胞金属蛋白酶mRNA表达的影响[J].中国社区医师(综合版),2007,9(24):18.

(收稿日期:2008-09-12)