

· 综述 ·

## 右归丸组方单体对骨关节炎影响机制研究进展

杜一峰<sup>1</sup>, 刘元禄<sup>2</sup>, 郑浩<sup>1</sup>, 侯殿东<sup>3\*</sup>, 关雪峰<sup>1\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032;

3. 湖州师范学院医学院, 浙江湖州 313000)

**[摘要]** 右归丸作为补肾阳之剂, 契合骨关节炎的中医病机。辽宁中医药大学附属医院国医堂刘元禄教授在临床使用中药保守治疗骨性关节炎疼痛时, 发现由右归丸加减疗效显著, 右归丸的骨关节炎机制在国内尚有团队研究, 但复方的深入研究需要其中各成分单体的作用机制作为支撑。右归丸方中包含熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、当归、杜仲、鹿角胶、枸杞子10味中药, 随着中药单体研究逐渐被重视, 相关领域的研究在不断增加, 故将其归纳总结对此方治疗骨性关节炎的机制研究有着重要意义。该文以此方组成中药的君臣佐使为纲领, 利用中国知网(CNKI)、《中华人民共和国药典》2020年版第1部及ChemicalBook平台了解各中药的有效成分, 并利用PubMed检索, 归类综述与骨关节炎机制相交集的有效单体最新研究进展, 主要包括抗炎、抑制疼痛、抗软骨细胞凋亡、抗氧化应激、抑制细胞外基质降解五种药理作用, 涉及若干信号通路, 将君臣佐使理论与分子机制相互渗透, 分别评述, 最后结合中医理论进行探讨, 为今后关于此方向研究的学者提供理论参考。

**[关键词]** 右归丸; 有效成分; 骨关节炎; 信号通路

**[中图分类号]** R2-0; R22; R285.5; R284; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0212-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221303

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220615.1840.006.html>

**[网络出版日期]** 2022-06-16 14:16

### Mechanism of Youguiwan Monomer in Osteoarthritis: A Review

DU Yifeng<sup>1</sup>, LIU Yuanlu<sup>2</sup>, ZHENG Hao<sup>1</sup>, HOU Diandong<sup>3\*</sup>, GUAN Xuefeng<sup>1\*</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China;

3. School of Medicine, Huzhou University, Huzhou 313000, China)

**[Abstract]** As a prescription for tonifying kidney yang, Youguiwan accords with the pathogenesis of osteoarthritis. Professor LIU Yuan-lu from the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine found that modified Youguiwan had a significant effect on the clinical conservative treatment of osteoarthritis pain with Chinese medicine. There are teams studying the mechanism of Youguiwan in the treatment of osteoarthritis in China, but the profound study of the compound needs the mechanism of each component as support. Youguiwan contains 10 kinds of Chinese medicine, including Rehmanniae Radix Praeparata, Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Cinnamomi Cortex, Dioscoreae Rhizoma, Corni Fructus, Cuscutae Semen, Angelicae Sinensis Radix, Eucommiae Cortex, Cervi Cornus Colla, and Lycii Fructus. With

**[收稿日期]** 2022-03-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81774023); 国家“重大新药创制”科技重大专项(210/2100220001); 校内匹配国家科技重大专项(210/2100220170); 辽宁省中医药科学院平台建设项目(2019JH6/10100002); 沈阳市科协智库课题(210/2100220066)

**[第一作者]** 杜一峰, 在读硕士, 从事中医药防治骨关节病研究, E-mail: 2297743218@qq.com

**[通信作者]** \* 关雪峰, 教授, 主任医师、博士生导师, 从事中医药防治骨关节病研究, E-mail: DYF22977@163.com;

\* 侯殿东, 博士, 教授, 从事天然产物的免疫调节作用研究, E-mail: houdiandong@163.com

more and more attention to the study of Chinese medicine monomer, the amount of related research in this field is increasing. Therefore, it is of great significance to summarize the mechanism of Youguiwan in the treatment of osteoarthritis. Based on the sovereign, minister, assistant, and guide of Chinese medicine in Youguiwan, this paper used China National Knowledge Infrastructure (CNKI), *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2020 edition Vol. 1), and ChemicalBook platform to understand the active components of each kind of Chinese medicine, and used PubMed to search. The latest research progress of effective monomers that had an intersection with the mechanism of osteoarthritis was summarized, and there were five pharmacological effects including anti-inflammation, pain inhibition, chondrocyte apoptosis, oxidative stress, and extracellular matrix degradation, involving several signaling pathways. The theory of sovereign, minister, assistant, and guide and the molecular mechanism were integrated and discussed, respectively, and finally, they were combined with traditional Chinese medicine theory, providing theoretical references for further study in this direction.

**[Keywords]** Youguiwan; active components; osteoarthritis; signaling pathways

骨性关节炎(OA)是一种由软骨基质代谢失衡等多种原因引起的慢性骨关节疾病,在临床上表现通常为关节渐变疼痛、周围装置硬僵、维度性肿胀、活动局限化、关节畸形等<sup>[1]</sup>。OA在中医属于“骨痹”范畴,因人体阳气不足,风、寒、湿三气杂至而发病,阴邪阻滞经络,不通则痛,日久经脉失养,不荣则痛。早前由《景岳全书》记载右归丸,功能温益肾阳,用于命门火衰、腰膝酸痛,而肾阳为一身阳气之本,阳气足则阴邪受推动、温煦之力而散祛,因此常用于骨痹的保守治疗。辽宁中医药大学附属医院国医堂刘元禄教授在临床上使用中药保守治疗OA时,组方内常用到右归丸组成,发现可明显缓解患者疼痛症状,其作用机制在国内已有团队研究<sup>[2-3]</sup>,但目前,中药复方的药理研究仍是世界难题,因复方药物组成较多,每味中药的有效成分也尚未研究完全,其相互作用关系更为复杂,所以大量的中药单体研究成为复方药理研究的前提与基础。本文以右归丸的君臣佐使作为纲领,利用中国知网(CNKI)、《中华人民共和国药典》2020年版第1部和ChemicalBook了解各中药的有效成分,并利用PubMed检索,对逐个药物的单体对OA相关作用机制的研究进展进行综述,并将各文献的年份、干预药物、研究对象、涉及的机制与通路整合制作成表格,以便更直观地横向与纵向对比,具体包括熟地黄、制附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、当归、杜仲、鹿角胶、枸杞子10味中药近年研究的相关有效成分,并结合中医理论分析总结,为今后关于此方向的学者提供理论参考。

## 1 君药

制附子、肉桂、鹿角胶可温肾阳,共为君药,强温煦之力以祛阴邪,肾阳乃一身阳气之根,肾阳充

沛,则风、寒、湿邪不得侵入。

**1.1 制附子** 制附子为附子炮制品,包括盐附子、黑顺片、白附片,辛、甘,大热,有毒,归心、肾、脾经,可回阳救逆,补火助阳,散寒止痛。含乌头碱( $C_{34}H_{47}NO_{11}$ )、苯甲酰乌头原碱( $C_{32}H_{45}NO_{10}$ )等成分。

**1.1.1 乌头碱** 乌头碱是附子中主流占比的活性成分,却也是关键毒性物质,属于二元酯类,容易被水解,具有镇痛作用。乌头碱对采用热板法、醋酸扭体法、福尔马林法和咖啡因(CFA)法4种不同的小鼠疼痛模型均有显著的镇痛作用<sup>[4]</sup>。

**1.1.2 苯甲酰乌头碱** 经过炮制工艺之后的附子,其药理中的毒性大幅减低,以单酯型苯甲酰乌头碱转化方向为主。有研究表明苯甲酰乌头碱具有镇痛作用,抑制软骨细胞肥大和细胞外基质降解的分子作用<sup>[5]</sup>。

**1.2 肉桂** 肉桂为樟科植物肉桂的干燥树皮,辛、甘,大热,归肾、脾、心、肝经,可补火助阳,引火归元,温通经脉,散寒止痛。主要成分为肉桂醛( $C_9H_8O$ )。

肉桂醛是一种 $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和醛,在自然界中均以反式结构存在。CHEN等<sup>[6-7]</sup>通过实验得出结论,肉桂醛能够显著抵制由脂多糖(LPS)诱导的骨关节炎软骨细胞中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)和含血小板结合蛋白基序的解聚素金属蛋白酶-5(ADAMTS-5)的表达,并可显著抑制LPS引起的核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化,此外,该团队还证明肉桂醛的抗炎作用是通过阻断Toll样受体4/髓样分化因子88(TLR4/MyD88)信号通路的激活实现。WU等<sup>[8]</sup>研究表明反式肉桂醛通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路发挥抗

炎作用,削弱软骨细胞被IL-1 $\beta$ 刺激后生成的环氧合酶-2(COX-2)、MMP-13、一氧化氮合酶(iNOS)和ADAMTS-5基因的表达。XIA等<sup>[9]</sup>研究发现通过体内与体外实验证明了肉桂醛的抗炎、保护软骨作用与p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)有关。

**1.3 鹿角胶** 鹿角胶为鹿角所制固体胶,甘、咸,温,归肝、肾经,可补肝肾、益精血。富含胶原蛋白。

鹿角胶中80%成分为胶原蛋白,胶原蛋白属于人体功能性结构蛋白,参与构成多种组织如骨组织和软骨组织。ORHAN等<sup>[10]</sup>研究发现,未变性II型胶原(Col-2)可降低OA大鼠血清炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、软骨寡聚基质蛋白(COMP)、C反应蛋白(CRP)含量,并降低软骨细胞中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、COX-2、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、NF- $\kappa$ B、MMP-3、破骨细胞分化因子(RANKL)、丙二醛(MDA)的表达,上调I型胶原蛋白(Col-1)、骨保护素(OPG)水平。LEE等<sup>[11]</sup>研究表明低分子量胶原肽可降低OA兔滑膜液中炎症因子的浓度,增加软骨中II型胶原蛋白含量,下调MMP-13表达,此外可提高OA患者分离软骨细胞中II型胶原基因A1(Col-2A1)和蛋白聚糖(ACAN)的mRNA表达。HAO等<sup>[12]</sup>研究发现II型胶原肽是通过NF- $\kappa$ B、Wnt家族蛋白/ $\beta$ 连环蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)和MAPK等信号通路对膝骨性关节炎大鼠造成影响。

中医所述肾阳不足,可理解为自身免疫系统辨识度降低而攻击自身组织,风、寒、湿邪在OA的发病中可理解为机体因自身免疫系统激活引起局部的无菌性炎症,进而诱发疼痛、软骨及细胞外基质的降解。

## 2 臣药

臣药包括熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子,可补脾养肝滋肾阴,肝脾旺则气血足;阴阳相互化生,补肾阴乃阴中求阳,肾阴足则肾阳亦充,与君药互补,同助肾阳化生。

**2.1 熟地黄** 熟地黄为生地黄炮制品,甘,微温,归肝、肾经,可滋阴补血,填精益髓。含梓醇(C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>)、地黄苷(C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>20</sub>)、毛蕊花糖苷(C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>15</sub>)等活性成分。

**2.1.1 梓醇** 梓醇是一种环烯醚萜苷类化合物,它提取自地黄,具有抗癌、抗炎症、降低血糖糖、抗氧化、保护神经和抗凋亡的作用。有学者研究表明,梓醇可通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路,弱化由IL-1 $\beta$ 引

起的大鼠软骨细胞的降解代谢和炎症表现<sup>[13]</sup>。何强等<sup>[14]</sup>的实验基于膝关节炎大鼠模型,使用地黄梓醇干预后,发现可减低膝关节滑膜组织中钙结合蛋白S100A12、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)蛋白的表达,且与梓醇剂量呈正相关。

**2.1.2 毛蕊花糖苷** 毛蕊花糖苷属于苷类化合物中的氧苷,又称麦角甾苷,稳定于酸性条件下,具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌、抗神经性疼痛和细胞保护等多种生物活性。有科研团队通过实验证实,毛蕊花糖苷可减少因IL-1 $\beta$ 导致的关节软骨细胞的蛋白多糖丢失,其机制与降低一系列软骨降解酶如MMP-1、MMP-3的活化有关,此外,毛蕊花糖苷可抑制丝裂原活化蛋白激酶和NF- $\kappa$ B的磷酸化<sup>[15]</sup>。在QIAO等<sup>[16]</sup>团队的研究中发现毛蕊花糖苷可降低剪切的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)和凋亡调节因子B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)水平,提高Bcl-2的水平,并可通过抑制酪氨酸激酶/信号传导及转录激活蛋白(JAK/STAT)信号通路实现IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )的下调。

**2.2 山药** 山药为薯蓣科植物薯蓣的干燥根茎,甘,平,归肺、脾、肾经,可补脾胃,生津益肺、补肾涩精。含薯蓣皂苷元(C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>)、薯蓣皂苷(C<sub>45</sub>H<sub>72</sub>O<sub>16</sub>)等成分。

**2.2.1 薯蓣皂苷元** 薯蓣皂苷元属螺甾烷醇糖苷元,分解来源是薯蓣皂苷,常见于大量的薯蓣科属植物中,是甾体激素类药物重要原材料之一,有抗炎、抗免疫过激、抗癌等作用。LIU等<sup>[17-18]</sup>科研团队的实验表明,沉默信息调节因子1(SIRT1)信号通路和骨关节炎软骨细胞凋亡的进程密切相关,其中薯蓣皂苷元可能通过激活SIRT1信号通路抑制软骨细胞凋亡,增加软骨细胞线粒体氧化应激能力,降低乙酰化叉头状转录因子1(Ac-FOXO1)、Bax、琥珀酸脱氢酶(SDH)、COX、超氧化物歧化酶(SOD)的表达,另一组实验证明该作用与激活JAK2/STAT3信号通路密切相关。

**2.2.2 薯蓣皂苷** LU等<sup>[19]</sup>建立大鼠OA模型,以薯蓣皂苷干预,得出其通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路和上调过氧化物酶增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )表达来延缓骨关节炎的进展的结论,薯蓣皂苷可通过抑制内质网应激、氧化应激、细胞凋亡和炎症等途径对软骨和细胞外基质(ECM)产生保护作用。WANG等<sup>[20]</sup>经过研究得知,薯蓣皂苷可降低人OA软骨细胞PGE<sub>2</sub>和一氧化氮(NO)产生,抑制其关键调控基因COX-2和iNOS的表达、减少MMP-1和MMP-3

分泌,抑制IL-1 $\beta$ 诱导的NF- $\kappa$ B p65和NF- $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )的磷酸化,上调激活肝X受体 $\alpha$ (LXR $\alpha$ )的表达,并通过其抑制剂证明薯蓣皂苷的抗炎作用与LXR $\alpha$ 有关。

**2.3 山茱萸** 山茱萸为山茱萸科植物山茱萸的干燥成熟果肉,酸、涩,微温,归肝、肾经。可补肝肾,收涩固脱。含番木鳖苷(C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>)、莫罗忍冬苷(C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>)、獐牙菜苷(C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>)等成分。

**2.3.1 番木鳖苷** 番木鳖苷本质是一种环烯醚萜苷类化合物,又被叫做马钱苷,提取自山茱萸,具有抗炎、治疗休克等作用。HU等<sup>[21]</sup>研究表明番木鳖苷增加软骨组织中Col-2的表达,降低了MMP-3、MMP-13、Col-10、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(Cryopyrin)和Caspase-1的表达,抑制软骨下骨中血小板内皮细胞黏附分子31(CD31)和内黏菌素和软骨细胞中p65蛋白的核移位,并降低磷酸化(p)-I $\kappa$ B的数量,得出番木鳖苷削弱软骨细胞焦亡、减缓关节炎软骨的基质降解代谢,其机制与NF- $\kappa$ B通路相关的结论。YANG等<sup>[22]</sup>研究得出,番木鳖苷通过调节PI3K/Akt信号通路,削弱IL-1 $\beta$ 诱导的大鼠软骨细胞凋亡和细胞外基质分解。

**2.3.2 莫罗忍冬苷** 莫罗忍冬苷是一种环烯醚萜苷类化合物,也是山茱萸的质控指标之一。PARK等<sup>[23]</sup>实验证明莫罗忍冬苷减低被IL-1 $\beta$ 干预过的软骨细胞中PGE<sub>2</sub>、COX-2、MMP-3和MMP-13和胶原酶的分泌。XIAO等<sup>[24]</sup>研究表明莫罗忍冬苷抑制软骨细胞自噬水平与磷脂酰肌醇3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/mTOR)通路有关。YU等<sup>[25]</sup>研究发现莫罗忍冬苷通过增加II型胶原的表达和抑制软骨细胞焦缩,显著促进软骨基质的合成,降低软骨细胞Caspase-1和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)的表达,抑制NF- $\kappa$ B信号通路。

**2.3.3 獐牙菜苷** 獐牙菜苷是山茱萸活性成分之一。ZHANG等<sup>[26]</sup>发现獐牙菜苷可通过抑制NF- $\kappa$ B和mTORC1信号通路达到抗炎作用,可降低IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞中NO、PGE<sub>2</sub>、iNOS、COX-2的表达及MMP-1、MMP-3、MMP-13和ADAMTS-5 mRNA的表达。

**2.4 枸杞子** 枸杞子为茄科植物宁夏枸杞的干燥成熟果实,甘,平,归肝、肾经,可补肝肾,填精明目。含枸杞多糖、甜菜碱(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>)等成分。

**2.4.1 枸杞多糖** 枸杞多糖是分离自枸杞的一种多糖,能降血脂、抗氧化、修复细胞,有水溶性。有科研团队<sup>[27]</sup>研究发现,枸杞多糖抵制IL-1 $\beta$ 诱发的

软骨细胞ATDC5炎症损伤,利用microRNA-124介导,降低COX-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达,抑制NF- $\kappa$ B和JNK通路。CAI等<sup>[28]</sup>的实验也证明了枸杞多糖通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路起到抗炎作用,使iNOS mRNA和蛋白表达下调、生长转化因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )表达上调。

**2.4.2 甜菜碱** 甜菜碱是一种季胺类化合物三甲基甘氨酸,由枸杞皮质分离得来,具有抗炎,降血压、抗纤维化、抗血管生成的特性。有研究表明,甜菜碱可通过作用于软骨下骨破骨细胞和减少小血管新生来减轻骨关节炎,能够降低OA软骨细胞中Col-X和MMP-13的含量,降低小梁模式因子(Tb.pf),抑制活性氧(ROS)和产生和MAPK信号通路<sup>[29]</sup>。

中医所述阴阳相当于机体免疫过程中的双向调节,免疫并非单向的克制关系,而是动态博弈,正如阴阳的互根互用,此消彼长。臣药对肝、脾及肾阴的补益使机体所化生的精微活性养分更丰富,除君药所具备的,还增添了抗凋亡、抗氧化、抗纤维化、抗血管新生的作用。

### 3 佐药

右归丸中佐以菟丝子、当归、杜仲,《黄帝内经·灵枢·五色》:“肝合筋,肾合骨。”筋骨乃为关节的组成部分,菟丝子及杜仲可补肝肾、强腰膝,故在骨关节炎的治疗中,此部分药物实为引经。

**3.1 菟丝子** 菟丝子为旋花科植物南方菟丝子或菟丝子的干燥成熟种子,辛、甘,平,归肝、脾、肾经,可补肝肾,固精缩尿,安胎、明目、止泻。含山柰酚(C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>)、异鼠李素(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>)、槲皮素(C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>)等成分。

**3.1.1 山柰酚** 山柰酚属于一种黄酮类化合物,拥有多种药理性质。HUANG等<sup>[30]</sup>实验证明山柰酚可明显抑制IL-1 $\beta$ 诱导的炎症介质如诱导型NOS和COX-2的表达,降低一系列基质金属蛋白酶表达,以抵制Col-2的分解过程,并证明山柰酚抵抗炎症反应本质是通过抑制p38信号通路和丝裂原活化蛋白激酶相关的细胞外信号调节激酶。JIANG等<sup>[31]</sup>研究发现山柰酚能增强大鼠骨关节炎模型中PI3K/Akt/mTOR信号通路的活性,可能通过下调miR-146a从而抑制核心蛋白聚糖Decorin(DCN)的表达而发挥抗OA的作用。另有科研团队发现山柰酚通过调节软骨细胞中XIST-miR-130a-STAT3轴抑制OA软骨细胞炎症和细胞外基质降解代谢<sup>[32]</sup>。

**3.1.2 异鼠李素** 异鼠李素具有抗氧化、消除炎症反应、抗动脉粥样硬化、保肝、抗癌等作用。TSAI等<sup>[33]</sup>利用异鼠李素干预OA大鼠模型实验发现, iNOS、NO、COX-2、PGE<sub>2</sub>的表达降低,减少COMP、II型胶原羧基端交联肽(CTX-II)和骨桥蛋白(OPN)的产生。ZHOU等<sup>[34]</sup>研究证明异鼠李素可抑制介导破骨细胞生成的活性氧(ROS)的生成, 还抑制RANKL诱导的MAPK、NF- $\kappa$ B和Akt信号通路的激活, 并通过调节凋亡相关蛋白抑制ROS诱导的软骨细胞凋亡。

**3.1.3 槲皮素** 槲皮素属于黄酮类化合物中的黄酮醇类, 广泛见于水果蔬菜成分, 其中大部分以苷类形式存在, 具有抗肿瘤、抗炎、祛痰、扩冠、降血脂和抗病毒等功效。已有科研队伍经实验发现, 槲皮素通过抑制白细胞介素细胞素1受体相关激酶(IRAK1)/NLRP3信号通路, 抑制IL-1 $\beta$ 诱导的大鼠软骨细胞炎症及降解, 其中可降低IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平<sup>[35-36]</sup>。WANG等<sup>[37]</sup>证实槲皮素通过抑制p38 MAPK信号通路减弱IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞凋亡作用。

**3.2 杜仲** 杜仲为杜仲科植物杜仲的干燥树皮, 甘, 温, 归肝、肾经, 可补肝肾、强筋骨、安胎。含桃叶珊瑚苷(C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>)、绿原酸(C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>)、杜仲多糖等成分。

**3.2.1 桃叶珊瑚苷** 桃叶珊瑚苷属于环烯醚萜苷类, 性质不稳定, 是从杜仲中分离得到的一种天然化合物, 有“天然抗生素”之称, 此外还有抗骨质疏松等能力。YOUNG等<sup>[38]</sup>利用过氧化氢和机械刺激建立骨关节炎软骨细胞模型, 证明了桃叶珊瑚苷的抗炎、抗凋亡和抗氧化的保护机制, 可清除ROS, 降低Caspase-3活性, 维持ACAN和Col-2A1基因的表达, 降低IL-6和MMP-13基因的表达, 并保持硫酸盐粘多糖(sGAG)的含量。WANG等<sup>[39]</sup>的实验同样证明了桃叶珊瑚苷的抗氧化和抗凋亡作用。HUANG等<sup>[40]</sup>研究发现, 桃叶珊瑚苷不会影响正常软骨细胞乳酸脱氢酶的释放, 却能恢复其肥大转化, 可降低TNF- $\alpha$ 、COX-2的表达。

**3.2.2 绿原酸** 绿原酸别名咖啡鞣酸, 是一种缩酚酸, 有抗炎、增加胃肠蠕动等生物活性。ZADA等<sup>[41]</sup>研究发现绿原酸通过激活自噬对人软骨细胞C28/I2细胞氧化应激诱导的细胞死亡具有保护作用, 降低cleaved Caspase-3和剪切的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved PARP)的表达, 并增加抗凋亡标记物Bcl-xL和抗氧化反应蛋白核因子E<sub>2</sub>相关因

子2(Nrf2)和NF- $\kappa$ B的表达。

**3.2.3 杜仲多糖** 杜仲多糖能减缓纤维化、增强免疫力、抗氧化、调节血糖、降压、抗癌等多种功能。SUN等<sup>[42]</sup>利用手术法建成兔膝骨性关节炎模型, 予杜仲多糖干预后发现IL-6、IL-18和IL-1 $\beta$ 的表达下降, 成骨和软骨相关基因骨形态发生蛋白-6(BMP-6)、精氨酸酶-1(Arg-1)和TGF- $\beta$ 的表达上调, 50、100 mg·L<sup>-1</sup>质量浓度干预对滑膜组织中巨噬细胞的增殖有促进作用, 一方面减少M1极化巨噬细胞, 另一方面积累M2极化巨噬细胞, 从而减慢膝骨性关节炎进程。

中医所述补肝肾、强腰膝, 多指作用于下肢关节, 而非单纯对肝肾两脏的补益, “强”字表面含义为对筋骨肌肉补养, 实际在OA治疗中, 相当于对自身关节处的免疫积极化, 即提高正向调节, 具备抗炎、抗凋亡、抗氧化、抑制ECM降解的作用。

#### 4 使药

当归作为使药可补肝肾之精血, 肾与肝为母子关系, 又有“乙癸同源”之说, 在五体合骨筋, 而血为气之母, 负责化生与运载功能性物质, 故当归养血和血可调和诸药, 更好地发挥复方整体的作用。

当归为伞形科植物当归的干燥根, 甘、辛, 温, 归肝、心、脾经, 可补血活血、调经止痛、润肠通便。含阿魏酸(C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>)、当归多糖、藁本内酯(C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>)等成分。

**4.1 阿魏酸** 阿魏酸是一种提取自当归中的酚酸, 存在顺式和反式异构结构, 具备多种药理特性。已有研究人员发现<sup>[43]</sup>, 阿魏酸通过抑制IL-6、PGE<sub>2</sub>、亚硝酸盐、Col-1蛋白、Runt相关转录因子-2(Runx-2)、MMP-1、MMP-3和MMP-13的产生, 激活SIRT1/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )信号通路, 阻止炎症因子引导的人OA软骨细胞变性, 上调蛋白多糖、Col-2蛋白的表达, 抑制氧化应激。

**4.2 当归多糖** 当归多糖提取自当归, 具有提高免疫力、抗氧化、抗癌且可减轻化疗患者不良反作用。XU等<sup>[44]</sup>在实验中发现当归多糖通过激活软骨细胞细胞外信号调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)依赖性自噬, 显著减少硝普钠(SNP)诱导的细胞凋亡。ZHUANG等<sup>[45-46]</sup>使用过氧化氢先后诱导人和大鼠的软骨细胞氧化应激损伤, 经当归多糖干预后, 降低了OA软骨细胞中ROS、NO、MDA的产生及iNOS、SOD、过氧化氢酶(CAT)、PPAR $\gamma$ 的活性, 上调Bcl-2和Bcl-xL的表达, 揭示当归多糖通过抑制

Caspase信号通路,保护软骨细胞免受过氧化氢诱导的氧化应激和继发的细胞损伤。

**4.3 藁本内酯** 当归挥发油的主要成分之一是藁本内酯,它的别称是东当归甙内酯,具有抑菌、解痉平喘、抗炎和抑制凋亡等作用。LI等<sup>[47]</sup>进行体内和体外实验,证实了藁本内酯减轻软骨细胞炎症反应和ECM的分解代谢,机制与利用PI3K/Akt信号通路阻止NF-κB的激活有关,还可削减ADAMTS-5、MMP-3、COX-2、PGE<sub>2</sub>、iNOS、TNF-α、IL-6的表达,并显著弱化聚集蛋白和II型胶原蛋白的降解。ZHOU等<sup>[48]</sup>的体外实验结果显示,藁本内酯明显降

低cleaved Caspase-3、Bax的表达,并以剂量依赖的方式增加了Bcl-2的表达水平,且活化转录因子2、JNK和p38 MAPK的磷酸化程度明显降低。体内研究表明,藁本内酯通过抑制软骨软骨细胞凋亡和抑制激活转录因子2、JNK和p38 MAPK的磷酸化水平来减弱骨关节炎软骨破坏。

中医所述精血,在现代医学中指血液及其中存在的活性成分,养血活血可以指对血液中的活性成分激活与引导的作用,当归中的活性成分具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、抑制细胞外基质降解作用。单体治疗OA相关机制总结见表1。

表1 单体治疗OA相关机制

Table 1 Mechanisms related to OA in monotherapy

作者及年份	干预药物	研究对象	机制					信号通路
			抗炎	镇痛	抗凋亡	抗氧化	抗降解	
DENG等 <sup>[4]</sup> 2021年	乌头碱	C57BL/6小鼠	-	√	-	-	-	-
ZHANG等 <sup>[5]</sup> 2020年	苯甲酰乌头碱	SD大鼠	-	√	-	-	√	-
CHEN等 <sup>[6]</sup> 2020年	肉桂醛	人软骨细胞	√	-	-	-	√	NF-κB
CHEN等 <sup>[7]</sup> 2021年	肉桂醛	人滑膜细胞	√	-	-	-	-	TLR4/MyD88
WU等 <sup>[8]</sup> 2020年	肉桂醛	人软骨细胞	√	-	-	-	-	PI3K/Akt
XIA等 <sup>[9]</sup> 2019年	肉桂醛	SW1353细胞、人软骨细胞、Wistar大鼠	√	-	-	-	√	NF-κB/JNK
ORHAN等 <sup>[10]</sup> 2021年	胶原蛋白	Wistar大鼠	√	-	-	-	√	NF-κB
LEE等 <sup>[11]</sup> 2021年	胶原蛋白	新西兰大白兔	√	-	-	-	√	-
HAO等 <sup>[12]</sup> 2022年	胶原蛋白	SD大鼠	√	-	-	-	√	MAPK、NF-κB、Wnt/β-catenin
ZENG等 <sup>[13]</sup> 2019年	梓醇	大鼠软骨细胞	√	-	-	-	-	NF-κB
何强等 <sup>[14]</sup> 2020年	梓醇	Wistar大鼠	√	-	-	-	-	-
LIM等 <sup>[15]</sup> 2021年	毛蕊花糖苷	大鼠软骨细胞	√	-	-	-	√	NF-κB
QIAO等 <sup>[16]</sup> 2019年	毛蕊花糖苷	SD大鼠	√	√	√	-	-	-
LIU等 <sup>[17]</sup> 2017年	薯蓣皂苷元	C57BL/6小鼠	√	-	√	√	-	NF-κB/SIRT1
LIU等 <sup>[18]</sup> 2016年	薯蓣皂苷元	C57BL/6小鼠	√	-	√	√	-	JAK2/STAT3
LU等 <sup>[19]</sup> 2018年	薯蓣皂苷	SD大鼠	√	-	√	√	√	Wnt/β-catenin、PPARγ
WANG等 <sup>[20]</sup> 2020年	薯蓣皂苷	人软骨细胞	√	-	-	-	√	NF-κB
HU等 <sup>[21]</sup> 2020年	番木鳖苷	C57BL/6小鼠	-	-	√	-	√	NF-κB
YANG等 <sup>[22]</sup> 2019年	番木鳖苷	大鼠软骨细胞	-	-	√	-	√	PI3K/Akt
PARK等 <sup>[23]</sup> 2021年	莫罗忍冬苷	C57BL/6小鼠、小鼠软骨细胞	√	-	-	-	√	-
XIAO等 <sup>[24]</sup> 2020年	莫罗忍冬苷	人软骨细胞	-	-	√	-	-	PI3K/Akt/mTOR
YU等 <sup>[25]</sup> 2021年	莫罗忍冬苷	C57BL/6小鼠	-	-	√	-	√	NF-κB
ZHANG等 <sup>[26]</sup> 2019年	獐牙菜苷	大鼠软骨细胞	√	-	-	-	√	NF-κB/mTORC1
NI等 <sup>[27]</sup> 2019年	枸杞多糖	ATDC5细胞	√	-	-	-	-	NF-κB/JNK
CAI等 <sup>[28]</sup> 2018年	枸杞多糖	人软骨细胞	√	-	-	-	-	NF-κB
WANG等 <sup>[29]</sup> 2021年	甜菜碱	C57BL/6小鼠	-	-	-	√	√	-

续表 1

作者及年份	干预药物	研究对象	机制					信号通路
			抗炎	镇痛	抗凋亡	抗氧化	抗降解	
HUANG等 <sup>[30]</sup> 2018年	山柰酚	大鼠软骨细胞	√	-	-	-	√	MAPK
JIANG等 <sup>[31]</sup> 2019年	山柰酚	ATDC5细胞、SD大鼠	√	-	√	-	-	PI3K/Akt/mTOR
XIAO等 <sup>[32]</sup> 2021年	山柰酚	人C28/I2细胞	√	-	√	-	√	XIST/miR-130a/STAT3
TSAI等 <sup>[33]</sup> 2019年	异鼠李素	SD大鼠	√	-	-	√	√	-
ZHOU等 <sup>[34]</sup> 2019年	异鼠李素	C57BL/6小鼠原代骨髓巨噬细胞、软骨细胞	√	-	√	√	√	MAPK/NF-κB/Akt
LI等 <sup>[35]</sup> 2021年	槲皮素	SD大鼠、大鼠软骨细胞	√	-	√	-	-	IRAK1/NLRP3
WANG等 <sup>[36]</sup> 2021年	槲皮素	人C28/I2细胞	√	-	√	√	√	NLRP3
WANG等 <sup>[37]</sup> 2021年	槲皮素	大鼠软骨细胞	√	-	-	-	√	p38 MAPK
YOUNG等 <sup>[38]</sup> 2017年	桃叶珊瑚苷	猪软骨细胞	√	-	√	√	√	-
WANG等 <sup>[39]</sup> 2019年	桃叶珊瑚苷	C57BL/6小鼠、大鼠软骨细胞	-	-	√	√	-	-
HUANG等 <sup>[40]</sup> 2019年	桃叶珊瑚苷	人软骨细胞	√	-	-	√	√	-
ZADA等 <sup>[41]</sup> 2021年	绿原酸	人C28/I2细胞	-	-	√	√	-	NRF2/NF-κB
SUN等 <sup>[42]</sup> 2021年	杜仲多糖	新西兰大白兔	√	-	-	-	√	-
DU等 <sup>[43]</sup> 2021年	阿魏酸	人软骨细胞	√	-	-	√	√	SIRT1/AMPK/PGC-1α
XU等 <sup>[44]</sup> 2021年	当归多糖	人软骨细胞	-	-	√	√	-	ERK1/2
ZHUANG等 <sup>[45]</sup> 2020年	当归多糖	大鼠软骨细胞	-	-	√	√	-	Caspase
ZHUANG等 <sup>[46]</sup> 2018年	当归多糖	人软骨细胞	-	-	-	√	-	PPARγ
LI等 <sup>[47]</sup> 2018年	藜本内酯	人软骨细胞、C57BL/6小鼠	√	-	-	-	√	PI3K/Akt/NF-κB
ZHOU等 <sup>[48]</sup> 2019年	藜本内酯	大鼠软骨细胞、SD大鼠	-	-	√	-	-	JNK/p38 MAPK

注:√.涉及相关机制;-未涉及相关机制

## 5 小结

右归丸中所有中药都有关于其单体对骨关节炎相关作用机制研究的记载,主要包括抗炎、抑制疼痛、抗软骨细胞凋亡、抗氧化应激、抑制细胞外基质降解五种药理作用,此外甜菜碱还具有抗纤维化、减少小血管新生作用,以上药理作用即近年来右归丸组方药物单体治疗OA研究中常涉及的机制,而其对OA的病理改变的匹配,也决定了对其他药物治疗OA研究的适用性,根据以上机制针对性研发影响相关通路的药物,可能会得到相似的疗效,为今后关于此方向研究的学者提供理论参考。经上述归纳发现,右归丸君药中,均具有抑制细胞外基质降解作用,而主要起镇痛作用的是制附子,这也揭示了右归丸的主要镇痛成分,此外,肉桂和鹿角胶还有抗炎的作用。臣药中,熟地黄也有镇痛作用,也是本方中除制附子外唯一具有镇痛作用的药物,而且在同时具备君药功能以外,熟地黄的抗凋亡以及山药的抗氧化作用也不可忽视,这也符合

臣药辅助补充君药的定位。而佐药和使药,均具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、抑制细胞外基质降解的作用,根据其中药药性,菟丝子和杜仲更像是引经药,加强右归丸对关节的作用,当归养血和血,起到调和诸药的作用,使复方药效更柔和。值得注意的是,右归丸中镇痛作用的药物只有附子及熟地黄两味,但并不代表这两味药在治疗OA疼痛时起主要作用,因为局部无菌性炎症、软骨及基质的破坏,也会刺激周围神经发生递质传导产生疼痛,而且也证明了右归丸并非单纯的镇痛药,而是上述机制共同发挥作用,这也体现了中医的整体观念和OA靶向研究的多样性。按照中医君臣佐使理论,制附子、鹿角胶、肉桂补益肾中阳气,熟地黄、枸杞子、山药和山茱萸养肝补脾、滋补肾阴,杜仲、菟丝子可强腰膝、补肝肾,肝肾之精血由当归调补,这些组成药物基于理论似乎与其他系统存在关联性,药理似乎远不止针对骨关节炎病理改变那么简单,其他系统的联动通路有待进一步探索和关联,各成分相互的促

进及对抗作用还有待进一步挖掘。本文的不足之处在于仅对近几年的相关文献进行综述,各单体涉及的机制肯定不够全面,而且各药物有效成分重叠部分未阐述。目前,虽然单体的研究似乎与中医的“整体观念”背道而驰,但中医理论的发展与创新,正需要这方面研究的不断精细化、网格化和系统化,大量空白区域有待探索,中药复方的药理研究道阻且长。

#### [参考文献]

- [1] 许奇,钱佳佳,许炜民,等. 温经通络汤对膝关节炎模型小鼠 VEGF/VEGFR2/ERK1/2 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 28-34.
- [2] 安方玉,颜春鲁,刘永琦,等. 基于 iTRAQ 技术筛选膝关节炎模型鼠差异表达蛋白及右归丸延缓膝关节退变的分子机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(1): 49-59.
- [3] 颜春鲁,安方玉,刘永琦,等. 右归丸经 IL-6/STAT3 信号通路对膝关节炎模型大鼠软骨组织退变的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 17-23.
- [4] DENG J, HAN J, CHEN J, et al. Comparison of analgesic activities of aconitine in different mice pain models[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249276.
- [5] ZHANG L, LI T, WANG R, et al. Evaluation of long-time decoction-detoxicated hei-shun-pian (processed aconitum carmichaeli debeaux lateral root with peel) for its acute toxicity and therapeutic effect on mono-iodoacetate induced osteoarthritis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1053.
- [6] CHEN P, RUAN A, ZHOU J, et al. Cinnamic aldehyde inhibits lipopolysaccharide-induced chondrocyte inflammation and reduces cartilage degeneration by blocking the nuclear factor-kappa B signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 949.
- [7] CHEN P, ZHOU J, RUAN A, et al. Cinnamic Aldehyde, the main monomer component of Cinnamon, exhibits anti-inflammatory property in OA synovial fibroblasts via TLR4/MyD88 pathway [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(3): 913-924.
- [8] WU J R, ZHONG W J, CHEN Z D, et al. The protective impact of Trans-Cinnamaldehyde (TCA) against the IL-1b induced inflammation *in vitro* osteoarthritis model by regulating PI3K/Akt pathways [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2020, 58(4): 264-271.
- [9] XIA T, GAO R, ZHOU G, et al. Trans-cinnamaldehyde inhibits IL-1 $\beta$  -stimulated inflammation in chondrocytes by suppressing NF- $\kappa$ B and p38-JNK pathways and exerts chondrocyte protective effects in a rat model of osteoarthritis [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4039472.
- [10] ORHAN C, JUTURU V, SAHIN E, et al. Undenatured type II collagen ameliorates inflammatory responses and articular cartilage damage in the rat model of osteoarthritis [J]. Front Vet Sci, 2021, 8: 617789.
- [11] LEE M H, KIM H M, CHUNG H C, et al. Low-molecular-weight collagen peptide ameliorates osteoarthritis progression through promoting extracellular matrix synthesis by chondrocytes in a rabbit anterior cruciate ligament transection model [J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(10): 1401-1408.
- [12] HAO L, MA C, LI Z, et al. Effects of type II collagen hydrolysates on osteoarthritis through the NF- $\kappa$ B, Wnt/ $\beta$ -catenin and MAPK pathways [J]. Food Funct, 2022, 13(3): 1192-1205.
- [13] ZENG Y F, WANG R, BIAN Y, et al. Catalpol attenuates IL-1 $\beta$  induced matrix catabolism, apoptosis and inflammation in rat chondrocytes and inhibits cartilage degeneration [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6649-6659.
- [14] 何强,尹宏,代凤雷,等. 地黄梓醇对木瓜蛋白酶诱导的大鼠膝关节炎模型滑膜组织中 S100A12、IL-1 $\beta$ 、Galectin-3 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(21): 2597-2602.
- [15] LIM H, KIM D K, KIM T H, et al. Acteoside counteracts interleukin-1 $\beta$ -induced catabolic processes through the modulation of mitogen-activated protein kinases and the NF- $\kappa$ B cellular signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8684725.
- [16] QIAO Z, TANG J, WU W, et al. Acteoside inhibits inflammatory response via JAK/STAT signaling pathway in osteoarthritic rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 264.
- [17] LIU J, HE X, ZHEN P, et al. Sirtuin type 1 signaling pathway mediates the effect of diosgenin on chondrocyte metabolisms in osteoarthritis [J]. J Central South Univ (Med Sci), 2017, 42(2): 121-127.
- [18] LIU J, HE X, ZHEN P, et al. Protective effect of diosgenin on chondrocytes mediated by JAK2/STAT3 signaling pathway in mice with osteoarthritis [J]. J Central South Univ (Med Sci), 2016, 45(5): 453-460.
- [19] LU J, ZHANG T, SUN H, et al. Protective effects of dioscin against cartilage destruction in a monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritis rat model [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 1029-1038.
- [20] WANG H, ZHU H, YANG X. Dioscin exhibits anti-inflammatory effects in IL-1 $\beta$  -stimulated human osteoarthritis chondrocytes by activating LXR $\alpha$  [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(4):

- 340-345.
- [21] HU J, ZHOU J, WU J, et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF- $\kappa$ B activity and pyroptosis in chondrocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247: 112261.
- [22] YANG Y, GU Y, ZHAO H, et al. Loganin attenuates osteoarthritis in rats by inhibiting IL-1 $\beta$ -induced catabolism and apoptosis in chondrocytes via regulation of phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/Akt[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4159-4168.
- [23] PARK E, LEE C G, HAN S J, et al. Antiosteoarthritic effect of morroniside in chondrocyte inflammation and destabilization of medial meniscus-induced mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2987.
- [24] XIAO Z, WANG J, CHEN S, et al. Autophagy promotion enhances the protective effect of Morroniside on human OA chondrocyte [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(5): 989-996.
- [25] YU H, YAO S, ZHOU C, et al. Morroniside attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritic development by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113447.
- [26] ZHANG R, WANG C M, JIANG H J, et al. Protective effects of sweroside on IL-1 $\beta$ -induced inflammation in rat articular chondrocytes through suppression of NF- $\kappa$ B and mTORC1 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2019, 42(2): 496-505.
- [27] NI H, WANG G, XU Y, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide alleviates IL-1 $\beta$ -evoked chondrogenic ATDC5 cell inflammatory injury through mediation of microRNA-124 [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4046-4052.
- [28] CAI S, SUN J, WEI X. *Lycium barbarum* polysaccharide inhibits NF- $\kappa$ B pathway to reduce the level of inflammatory cytokines in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2018, 34(11): 989-993.
- [29] WANG Y J, CUI J, GU Z R, et al. Betaine attenuates osteoarthritis by inhibiting osteoclastogenesis and angiogenesis in subchondral bone [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 723988.
- [30] HUANG X, PAN Q, MAO Z, et al. Kaempferol inhibits interleukin-1 $\beta$  stimulated matrix metalloproteinases by suppressing the MAPK-associated ERK and p38 signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2697-2704.
- [31] JIANG R, HAO P, YU G, et al. Kaempferol protects chondrogenic ATDC5 cells against inflammatory injury triggered by lipopolysaccharide through down-regulating miR-146a [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 373-381.
- [32] XIAO Y, LIU L, ZHENG Y, et al. Kaempferol attenuates the effects of XIST/miR-130a/STAT3 on inflammation and extracellular matrix degradation in osteoarthritis [J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(17): 1451-1464.
- [33] TSAI S W, LIN C C, LIN S C, et al. Isorhamnetin ameliorates inflammatory responses and articular cartilage damage in the rats of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(4): 504-512.
- [34] ZHOU F, MEI J, YUAN K, et al. Isorhamnetin attenuates osteoarthritis by inhibiting osteoclastogenesis and protecting chondrocytes through modulating reactive oxygen species homeostasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4395-4407.
- [35] LI W, WANG Y, TANG Y, et al. Quercetin alleviates osteoarthritis progression in rats by suppressing inflammation and apoptosis via inhibition of IRAK1/NLRP3 signaling [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3393-3403.
- [36] WANG Q, YING L, WEI B, et al. Effects of quercetin on apoptosis and extracellular matrix degradation of chondrocytes induced by oxidative stress-mediated pyroptosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(2): e22951.
- [37] WANG X P, XIE W P, BI Y F, et al. Quercetin suppresses apoptosis of chondrocytes induced by IL-1 $\beta$  via inactivation of p38 MAPK signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 468.
- [38] YOUNG I C, CHUANG S T, HSU C H, et al. Protective effects of aucubin on osteoarthritic chondrocyte model induced by hydrogen peroxide and mechanical stimulus [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 91.
- [39] WANG B W, JIANG Y, YAO Z L, et al. Aucubin protects chondrocytes against IL-1 $\beta$ -induced apoptosis *in vitro* and inhibits osteoarthritis in mice model [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3529-3538.
- [40] HUANG T L, YANG S H, CHEN Y R, et al. The therapeutic effect of aucubin-supplemented hyaluronic acid on interleukin-1 $\beta$ -stimulated human articular chondrocytes [J]. *Phytomedicine*, 2019, 53: 1-8.
- [41] ZADA S, PHAM T M, HWANG J S, et al. Chlorogenic acid protects human chondrocyte C28/I2 cells from oxidative stress-induced cell death through activation

- of autophagy[J]. Life Sci, 2021, 285: 119968.
- [42] SUN Y, HUANG K, MO L, et al. *Eucommia ulmoides* polysaccharides attenuate rabbit osteoarthritis by regulating the function of macrophages [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 730557.
- [43] DU K, FANG X, LI Z. Ferulic acid suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced degeneration of chondrocytes isolated from patients with osteoarthritis through the SIRT1/AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(3): 710-720.
- [44] XU C, NI S, ZHUANG C, et al. Polysaccharide from *Angelica sinensis* attenuates SNP-induced apoptosis in osteoarthritis chondrocytes by inducing autophagy via the ERK1/2 pathway [J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 47.
- [45] ZHUANG C, NI S, YANG Z C, et al. Oxidative stress induces chondrocyte apoptosis through Caspase-dependent and caspase-independent mitochondrial pathways and the antioxidant mechanism of angelica sinensis polysaccharide [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3240820.
- [46] ZHUANG C, WANG Y, ZHANG Y, et al. Oxidative stress in osteoarthritis and antioxidant effect of polysaccharide from angelica sinensis [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 115: 281-286.
- [47] LI X, WU D, HU Z, et al. The protective effect of ligustilide in osteoarthritis: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(6): 2583-2595.
- [48] ZHOU Y, MING J, LI Y, et al. Ligustilide attenuates nitric oxide-induced apoptosis in rat chondrocytes and cartilage degradation via inhibiting JNK and p38 MAPK pathways [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3357-3368.
- [责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

## 紫草油纱条联合生肌止痛方用于小儿肛周脓肿术后的临床疗效 ——评《现代儿科疾病诊疗学》

小儿肛周脓肿是儿童较为常见的疾病,肛门直肠及周围软组织发生的由大肠埃希菌感染引起的化脓性炎症,多见于出生三个月后的婴儿。小儿发生肛周脓肿大多数是因为隐窝或腺体异常,在不规则增厚的齿状线内自行排出导致感染,若采取的治疗方式不正确,会引起疾病的不良转归,甚至引起肛痿、败血症,严重时威胁患儿的生命。中医认为,新生儿患肛周脓肿的根本是因为胚胎过程中胎儿体内留有未排尽的胎毒,出生后新生儿免疫系统还没有完全建立、邪气导致该病的发生。患儿多表现为腹泻、肛门周围局部皮肤发红、无明显波动感或硬结。西医对该病采用药物和手术治疗,来缓解排便时的疼痛。中医外治法采用熏洗坐浴、外涂膏药,适用于身体不宜手术的患儿,这只能起到缓解疾病的症状。想要根治小儿肛周脓肿应采用手术根治法,手术能彻底清理脓腔,但术后创面大,需要注意术后护理,采用紫草油纱条联合生肌止痛方对术后的患儿可以促进康复。

《现代儿科疾病诊疗学》刘峰主编,由吉林科学技术出版社2019年出版。该书主要针对儿童常见内外科疾病进行系统讲解,包括儿科心血管疾病、呼吸系统疾病、胃肠外科疾病等多个系统,从临床表现、如何诊断到治疗方式均进行了详细介绍。该书有关小儿肛周脓肿的相关知识点,分析紫草油纱条联合生肌止痛方用于小儿肛周脓肿术后的临床疗效。针对术后患儿,给予生肌止痛方坐浴,方药由金银花、蒲公英、当归、赤芍、白芷、五倍子、地榆、乳香、没药、苦参、黄柏和生甘草组成,取汁液加入热水,在水温有蒸气时熏洗手术部位,水温降低后可行坐浴泡洗,坐浴完毕后在手术切口放入紫草油纱条,用纱布盖好手术部位。坐浴每日2次,治疗3周,可促进手术创面的愈合。生肌止痛方具有清热、活血、消肿、止痛、生肌的作用,紫草油亦可通过抑制细菌再生、消炎镇痛,激活组织细胞,促进创面愈合,缩短愈合时间。有研究表明,紫草油纱条在肛周脓肿患者术后换药时不会引起过于强烈的疼痛感,其药效也能显著降低患者术后创面的疼痛不适。将生肌止痛方与紫草油纱条联合起来用于肛周脓肿术后的患儿,可以有效抑制炎症、减轻水肿、加速创面腐物的脱落,促进新生组织的形成。儿童属于特殊群体,依从性不高,治疗方式的选择必须根据儿童的特性,选择舒适度高、安全性佳的药方。中成药在安全性上不言而喻,所选用的中草药成分均不会对患儿机体造成损伤,坐浴的方式舒适度佳,不会引起患儿不适,且温水坐浴能软化创面腐物,促进其脱落;研究表明,紫草油纱条引流换药后患者VAS评分显著降低,提示紫草油纱条能有效减轻患者疼痛,且换药操作简便,患儿及家属配合度高。在最终疗效及愈合时效性方面,紫草油纱条联合生肌止痛方显示出有很好的治疗效果,患儿在治疗3周后,炎症及创面水肿情况消退明显、疼痛减轻,创面大面积倾向于愈合状态,对肛周脓肿术后康复有明确的疗效。小儿肛周脓肿术后则需要康复护理,继续观察患儿全身状况,预防感染,术后24 h内可适当使用抗生素,术后2~3 d患儿情况趋于稳定便可停用抗生素。患儿术后要保持肛周清洁,排便后用温水清洗并轻柔的擦干创面周围的水滴。小儿好动,要避免伤口因活动幅度过大引起撕裂。出院后要严格遵医嘱用药,饮食上多服用含蛋白质的食品。生肌止痛方和紫草油纱条均为中药方,无明显不良反应,不易出现耐药性,值得在临床上推广。

《现代儿科疾病诊疗学》该书介绍儿科学基础知识的同时,注重儿科疾病的规范化诊断与治疗,同时兼顾儿科疾病的护理与保健等内容。非常适合肛肠科以及相关医务人员提供科学、实用和护理人员的临床儿科专业知识。

[基金项目] 河北省中医药管理局(2019015)

(作者贾佳<sup>1</sup>,薛思思<sup>2</sup>,位艳贵<sup>2\*</sup>, 1.石家庄华药医院,石家庄 050000; 2.河北中医学院,石家庄 050000)