

# 乌头汤治疗膝关节骨性关节炎作用机制研究进展

王振凯<sup>1</sup> 孙滋璞<sup>1</sup> 陶盼<sup>1</sup> 颜学赞<sup>1</sup> 董佩<sup>1</sup> 李智斌<sup>2</sup>

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西咸阳 712000)

**摘要** 膝关节骨性关节炎(KOA)是中老年人常见的骨关节退行性疾病,严重影响患者的生活质量。乌头汤出自《金匱要略》,具有温经散寒、除湿,兼通达经络、止痛除痛的功效,是治疗KOA的常用方,尤其对寒湿痹阻型KOA疗效显著。现代药理研究表明,乌头汤通过调节炎症介质释放、降低一氧化氮含量、改善血液流变学指标等方式达到镇痛、延缓关节退变、改善微循环障碍等目的,以缓解KOA临床症状。下一步可从药物活性成分、药理作用等方面挖掘乌头汤治疗KOA的具体作用机制,同时进行药理毒理学研究,确保临床用药安全。

**关键词** 乌头汤;膝关节骨性关节炎;镇痛;血液流变学;综述

**基金项目** 陕西中医药大学附属医院科研课题(2020XZ003)

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)为一种好发于中老年人的慢性退行性骨关节疾病,其病理特征为关节软骨破坏、关节边缘骨赘形成、滑膜细胞增生、滑膜炎和关节间隙变窄<sup>[1]</sup>,临床主要表现为慢性关节肿痛、僵硬及活动受限,甚至关节畸形。膝关节作为人体重要的负重关节及活动关节,极易产生炎症损伤,流行病学研究表明,膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)约占OA患者数量的80%,且随着人口老龄化的加深,KOA发病率呈逐年上升,

对社会造成极大的经济负担<sup>[2]</sup>。目前KOA治疗除外科手术进行膝关节置换外,还有口服非甾体抗炎药、软骨营养类药物和关节腔内激素注射等方式<sup>[3]</sup>,这些非手术治疗措施虽能短期缓解患者症状,减轻患者疼痛,但长期使用会产生诸多不良反应。因此,寻找更为安全有效的治疗方案有着重要意义。临床研究及实践证明,中医药在治疗关节炎方面有着独特优势,不仅能有效缓解患者疼痛,还能减轻西医治疗的不良反应<sup>[4-6]</sup>。

- [28] 郑玉荣,董正蓉.毫火针点刺联合中药外涂治疗糠秕孢子菌性毛囊炎临床观察[J].中国中医药现代远程教育, 2022, 20(15): 98.
- [29] 樊锋,梅宁菊,黄咏梅.毫火针联合中药外洗治疗扁平疣疗效观察[C]//国际数字医学会, DIGITAL CHINESE MEDICINE.湖南中医药大学学报2016/专集:国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流论文集.2016: 777.
- [30] 盛荣.毫火针局部点刺治疗扁平疣的临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A3): 224.
- [31] 岳红梅,黄海珍,黄子亮.温针法结合毫火针治疗腰椎间盘突出症的疗效及对血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的影响[J].中华中医药学刊, 2022, 40(10): 241.
- [32] 张秀萍,马志平.毫火针改良法联合火罐治疗血虚风燥型银屑病对患者皮损情况、炎症因子及生活质量的影响[J].临床医学研究与实践, 2021, 6(7): 124.
- [33] 李凌霄,马朝阳,高英,等.毫火针结合低频电针治疗带状疱疹急性期神经痛的疗效及其对血清IL-10、CXCL10

含量影响的研究[J].辽宁中医杂志, 2018, 45(10): 2093.

- [34] 刘玉蕊,张婧怡,黄蜀.黄蜀主任医师治疗面部激素依赖性皮炎临床思路与经验[J].国医论坛, 2016, 31(2): 16.
- [35] 周祎.毫火针治疗风热容肤型面部激素依赖性皮炎的临床观察[D].广州:广州中医药大学, 2018.
- [36] 吕士琦,王彬,赵汝佳.毫火针和针刺治疗寻常型银屑病疗效观察[J].上海针灸杂志, 2019, 38(12): 1370.
- [37] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2018完整版)[J].中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667.

**第一作者:**时悦(1990—),女,博士研究生在读,主治中医师,皮肤性病学专业。

**通讯作者:**彭拥军,医学博士,主任中医师,博士研究生导师。pengyongjun2004@126.com

修回日期:2023-02-08

编辑:吴宁 张硕秋

KOA可归属于中医学“痹症”范畴,多见于老年人,病位在骨与关节,以正气不足为内因,外感风、寒、湿、热为外因,病机在于痰浊瘀血、瘀滞筋络致关节疼痛,屈伸不利,甚则肿胀<sup>[7]</sup>。乌头汤始载于《金匮要略》<sup>[8]</sup>:“病历节,不可屈伸,疼痛,乌头汤主之。”乌头汤作为治疗KOA的常用方,具有温经散寒除湿,兼通达经络、止痛除痹的功效,尤对筋骨失养、外感风寒湿邪引起的寒湿痹阻型KOA疗效显著<sup>[9]</sup>,临床中还常用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎等风湿免疫性疾病。本文先对乌头汤组成功效进行解析,并综述近年来乌头汤治疗KOA药理作用机制,以期为临床应用和药物研究提供思路方法。

### 1 乌头汤药物组成及功效

乌头汤由制川乌、黄芪、芍药、炙甘草、麻黄组成,方中重用制川乌为君药,起到温经散寒、除湿止痛之作用;麻黄宣散透表,祛寒湿为臣药;芍药宣痹行血,柔肝止痛为佐药;黄芪益气固卫,助麻黄、制川乌温经止痛,亦制麻黄过散之性;炙甘草缓急止痛,并解制川乌之毒。诸药合用,使寒湿去而阳气宣通,关节疼痛除而屈伸自如。现代药理学研究表明,乌头汤中制川乌、麻黄均有镇痛抗炎的作用<sup>[10-11]</sup>;芍药不仅能镇痛抗炎,其有效成分白芍总苷可通过调节滑膜成纤维细胞(synovial fibroblast, FLS)的增殖、凋亡周期,抑制FLS的异常生长,从而改善KOA症状<sup>[12]</sup>;黄芪具有抗衰老、提高机体免疫能力、抗氧化应激状态及预防骨质疏松症等作用<sup>[13]</sup>;炙甘草可以镇痛抗炎,同时还能提高人体免疫力<sup>[14]</sup>。

### 2 乌头汤治疗KOA药理作用机制研究

**2.1 镇痛作用** 疼痛是KOA患者主要的临床症状之一,25%的KOA患者有严重的关节疼痛症状<sup>[15]</sup>。外周和中枢神经系统在KOA疼痛的发生发展中起到重要作用<sup>[16]</sup>。外周和中枢神经敏化,使得KOA关节内的痛觉感受器反应性增强,在受到各种有害刺激(物理/机械或化学)时,痛觉感受器将这些有害刺激转化为疼痛<sup>[17]</sup>。炎症反应是KOA患者发生疼痛的重要因素,其中白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等各种炎性因子共同作用于KOA患者炎症反应的发生发展<sup>[18-19]</sup>。

王丹华等<sup>[20]</sup>动物研究表明,乌头汤对KOA模型大鼠的冷板痛和机械痛具有较好的镇痛作用,其机制与降低了大鼠体内前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>),5-羟色胺(5-HT)水平和减少了瞬时感受器电位香草酸受体1(TRPV1)和瞬时感受器电位作用受体蛋白M8(TRPM8)表达有关。万峰格等<sup>[21]</sup>通过运用乌头汤外用熏洗75例KOA患

者膝关节12周后,通过比较疼痛视觉模拟评分(VAS)、关节体表温度及机械性痛阈,发现其镇痛效果明显优于运用四妙散外用熏洗的患者,可能的机制是乌头汤外用熏洗降低了KOA患者患处的痛觉敏化,提高了机械性痛阈。鞠晓伟等<sup>[22]</sup>临床研究表明,乌头汤联合塞来昔布能显著降低风寒湿痹型KOA患者疼痛VAS评分和KOA严重程度指数(index of severity for osteoarthritis, ISOA)评分,其机制与降低血清炎性因子IL-6、TNF- $\alpha$ 水平有关,其临床症状和血清学改善程度均明显优于单用塞来昔布治疗的患者。

**2.2 延缓关节软骨退变** 关节软骨发生细胞结构改变导致关节功能异常是KOA发生发展的重要病理特征之一。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路包括胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun-N末端激酶(JNK)以及p38 MAPK等信号通路,参与机体炎症反应、细胞分化和凋亡等过程<sup>[23-24]</sup>。IL-1 $\beta$ 通过刺激FLS增殖,增强滑膜细胞与浸润性炎性细胞反应性,从而促进炎症反应,同时诱导TNF- $\alpha$ 、IL-8合成,进而损伤关节软骨,是造成关节软骨破坏的主要物质之一<sup>[25]</sup>。TNF- $\alpha$ 通过诱导其他炎性细胞因子如IL-6的产生,抑制具有软骨特性的蛋白聚糖及II型胶原的合成,引起关节和软骨破坏<sup>[26]</sup>。

付长龙<sup>[27]</sup>动物研究表明,乌头汤通过抑制炎症信号通路的激活,降低p38 MAPK、JNK等炎性介质的表达,从而起到保护软骨的作用,还能改善关节软骨的形态结构以延缓KOA病程。陈俊等<sup>[28]</sup>研究发现,乌头汤通过降低KOA模型大鼠Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路活性,减少炎症相关因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达,从而抑制炎症反应,以缓解关节软骨的损伤,延缓关节软骨的退化和KOA病程。另有研究证实,乌头汤不仅能够降低KOA模型大鼠IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和基质金属蛋白酶(MMP)-3含量,还可作用于MMP和金属蛋白酶抑制物(TIMPS)的动态平衡,降低MMP对软骨的II型胶原和蛋白聚糖的破坏,减少关节内胶原网的损伤,并减少细胞外基质成分游离出软骨,从而起到保护软骨细胞和组织,延缓关节退化的作用<sup>[29]</sup>。口维敏等<sup>[30]</sup>临床研究发现,乌头汤内服、药渣外敷能明显改善KOA患者膝关节软骨活动度,其疗效显著优于口服双氯芬酸钠治疗的患者,其机制与降低患者体内TNF- $\alpha$ 水平有关。

一氧化氮(NO)含量异常升高亦会造成关节软骨损伤,其通过多种通路促进II型胶原降解,破坏软骨基质,并能促使软骨细胞凋亡,加快软骨损

伤,还能介导炎性细胞因子促进PGE<sub>2</sub>的生成,引起疼痛和肿胀的发生等<sup>[31]</sup>。因此,降低NO含量是延缓KOA患者关节软骨损害,降低炎症反应的重要途径之一。陈长兴等<sup>[32]</sup>使用乌头汤干预KOA模型大鼠软骨细胞24 h后,其上清液中NO含量明显降低,表明乌头汤可抑制KOA软骨细胞氧化应激反应,其作用机制与调控核因子NF- $\kappa$ B相关因子/肌动蛋白结合蛋白(Nrf2/Keap1)途径相关。黎友允等<sup>[33]</sup>运用乌头汤治疗80例KOA患者14 d后,患者体内NO水平较治疗前明显降低,且NO水平与体内氧化还原反应强度呈正相关,表明乌头汤通过降低NO水平,从而达到延缓KOA进程、减少KOA复发和改善KOA症状的目的。

YAN B Z等<sup>[34]</sup>网络药理学研究发现,乌头汤对血管内皮生长因子A(VEGFA)、TNF有着较强的亲和力,而VEGF在KOA发病过程中有着重要作用,其通过影响血管生成及血管通透性,使新生血管延伸至无血管的关节软骨中,引起软骨基质钙化,导致膝关节活动度降低,并且刺激局部神经,产生疼痛。HE L H等<sup>[35]</sup>研究亦证实,乌头汤可通过作用于AKT、ERK1/2、JNK、p38信号通路,从而起到抑制VEGF生成的作用。

2.3 改善微循环障碍 研究发现,KOA患者血液流变学指标大多高于正常人,主要表现为血液黏滞性和凝固性升高、流动性降低,故血液流变学状态与KOA疾病程度密切相关<sup>[36]</sup>。其机制主要是由于血液黏稠度增加及微循环障碍会引起不同程度的VEGF功能损伤,造成局部细胞组织、关节滑膜水肿,进而导致骨小梁坏死和骨质增生,降低患者关节活动度,加重疼痛<sup>[37-38]</sup>。

葛峥等<sup>[39]</sup>研究表明,乌头汤能显著降低KOA模型大鼠体内血浆黏度、红细胞聚集指数和全血黏度,从而改善血液黏稠状态和微循环障碍,减少VEGF功能损伤,进而延缓KOA进程。邵侠飞<sup>[40]</sup>运用乌头汤加味治疗120例KOA患者30 d后,患者体内血小板计数、红细胞沉降率均显著降低,表明乌头汤能有效改善KOA患者膝关节局部微循环,其通过降低血液黏稠度,提高血流量从而减少对VEGF功能的损伤,以达到减轻疼痛、增加关节活动度的目的。

### 3 结语

本文通过梳理乌头汤治疗KOA作用机制的动物实验与临床研究等相关文献,总结出乌头汤通过调节炎性介质释放、降低NO含量等方式,发挥镇痛及延缓关节软骨退变的作用,同时通过改善微循环障碍延缓关节软骨损伤,以达到治疗KOA的目的。研

究发现,乌头汤配合针灸、中药外敷、西药等能达到更好的治疗效果。乌头汤中含有药性峻猛有毒之品,应注意其使用剂量、炮制及煎药方法,对于不同程度KOA患者予以合适的用量。目前对于乌头汤治疗KOA作用机制的基础研究较少,乌头汤有效成分延缓关节软骨退变的具体机制仍然不清,且相关临床研究缺少多中心、大样本的随机对照试验,大多停留在乌头汤改善KOA患者临床症状层面,研究深度不够。未来可从药物活性成分、药理相互作用等方面入手,挖掘乌头汤治疗KOA的具体作用机制,同时对乌头汤中各味药物的使用剂量、炮制及煎药方法进行动物药理毒理学研究,以确保临床用药安全,为临床应用提供更为科学的依据。

### 参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705.
- [2] 帖小佳,郑如庚,赵梦,等.中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的Meta分析[J].中国组织工程研究,2018,22(4):650.
- [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291.
- [4] 孙壮,李军锋,曹家军,等.身痛逐瘀汤联合透化系统治疗瘀血阻型膝骨性关节炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2020,29(7):718.
- [5] 张建林,任睿双.加味益肾强骨汤联合三步推拿点穴手法治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(1):34.
- [6] ZHOU X, XIANG K M, YUAN X Y, et al. Chinese herbal medicine Wutou Decoction for knee osteoarthritis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(43): e22767. doi: 10.1097/MD.00000000000022767.
- [7] 刘映岐,肖依诚,陶程露,等.中医对膝骨性关节炎的认识综述[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(61):251,253.
- [8] 张仲景.金匱要略[M].胡菲,高忠樑,张玉萍,校注.福州:福建科学技术出版社,2011:21.
- [9] 付长龙,梅阳阳,叶锦霞,等.乌头汤治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎:与双氯芬酸钠的比较[J].风湿病与关节炎,2017,6(4):12.
- [10] 陈良妮,程雪梅,陈勇,等.川乌药理作用、毒性、质量控制方法研究进展[J].中成药,2021,43(3):722.
- [11] 卓小玉,陈晶,田明,等.麻黄的化学成分与药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(2):80.

- [12] 张育贵,张淑娟,边甜甜,等.芍药苷药理作用研究新进展[J].中草药,2019,50(15):3735.
- [13] 胡妮娜,张晓娟.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(1):76.
- [14] 张燕丽,孟凡佳,田园,等.炙甘草的化学成分与药理作用研究进展[J].化学工程师,2019,33(8):60.
- [15] HUANG Y Z, DENG Q F, YANG L Q, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency treatment for chronic pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Pain Res Manag, 2020, 2020: 2537075. doi: 10.1155/2020/2537075.
- [16] 石秋梅,崔瑾.膝骨性关节炎疼痛机制的研究进展[J].中外医学研究,2022,20(6):177.
- [17] O' NEILL T W, FELSON D T. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(5):611.
- [18] 袁颖超,廖秋菊.炎症细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展[J].药学实践杂志,2018,36(1):9.
- [19] 黄庆恩,黎金焕,文立春,等.膝骨关节炎炎症细胞因子的研究进展[J].风湿病与关节炎,2016,5(11):74.
- [20] 王丹华,刘春芳,谭淑芳,等.乌头汤对大鼠的镇痛作用及初步机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(10):109.
- [21] 万峰格,邹吉锋,李桂云.乌头汤外用熏洗对寒证膝骨关节炎局部痛阈及皮温的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(7):759.
- [22] 鞠晓伟,罗宗键,吴晓光,等.乌头汤联合塞来昔布治疗风寒湿痹证膝骨性关节炎的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2022,17(2):346.
- [23] QIN Z Y, HUA S, CHEN H F, et al. Parathyroid hormone promotes the osteogenesis of lipopolysaccharide-induced human bone marrow mesenchymal stem cells through the JNK MAPK pathway[J]. Biosci Rep, 2021, 41(8): BSR20210420. doi: 10.1042/BSR20210420.
- [24] OBERGASTEIGER J, FRAPPORTI G, PRAMSTALLER P P, et al. A new hypothesis for Parkinson's disease pathogenesis: GTPase-p38 MAPK signaling and autophagy as convergence points of etiology and genomics[J]. Mol Neurodegeneration, 2018, 13(1):40.
- [25] 郭磊,赵玉岩,朱世博,等.白介素-6在关节软骨退变中的表达及意义[J].中华老年医学杂志,2008,27(1):36.
- [26] LARSSON S, ENGLUND M, STRUGLICS A, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy[J]. Osteoarthritis Cartil, 2015, 23(11):1906.
- [27] 付长龙.乌头汤延缓膝骨关节炎大鼠软骨退变的作用与机制研究[D].福州:福建中医药大学,2019.
- [28] 陈俊,林洁,赵忠胜,等.乌头汤对膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响[J].中国组织工程研究,2019,23(27):4381.
- [29] 陈俊,叶锦霞,林洁,等.乌头汤对膝骨关节炎大鼠细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MMP-3的影响[J].福建中医药,2017,48(5):27.
- [30] 口维敏,口锁堂.应用乌头汤加减内服外敷治疗退行性膝关节炎临床探讨[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(9):1136.
- [31] 蔡惠,孙磊.一氧化氮在软骨病变中的作用[J].中国矫形外科杂志,2012,20(21):1969.
- [32] 陈长兴,仲卫红,金灵璐,等.乌头汤抑制膝骨关节炎软骨细胞氧化应激反应的作用研究[J].风湿病与关节炎,2022,11(11):1.
- [33] 黎友允,刘晨峰,姚先秀,等.乌头汤治疗膝骨性关节炎的效果分析[J].中国当代医药,2013,20(21):129.
- [34] YAN B Z, LUO D, LI J C, et al. Molecular mechanism of Wutou Decoction in the treatment of osteoarthritis: a bioinformatics and molecular docking study[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7):7720.
- [35] HE L H, LIU C F, SUN C C, et al. Wu-Tou Decoction inhibits angiogenesis in experimental arthritis by targeting VEGFR2 signaling pathway[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(5):442.
- [36] 常永超,武顺兴,常彦卿.血液流变学指标对骨性关节炎的疗效评价[J].中国血液流变学杂志,2002,12(3):246.
- [37] 胡艳昭,崔丽红,刘长利,等.关节镜下关节清理术联合红花化瘀汤熏蒸对膝骨关节炎患者的近远期疗效及血液流变学的影响[J].中国内镜杂志,2020,26(3):7.
- [38] 刘奕兵,王超.塞来昔布对老年膝骨性关节炎患者炎症因子、骨代谢和血液流变学指标的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(19):4713.
- [39] 葛峥,王沛坚,彭秀峰,等.乌头汤及其配伍对佐剂性关节炎大鼠血液流变性的影响[J].中药药理与临床,2007,23(2):7.
- [40] 邵侠飞.乌头汤加味治疗风湿痹症的临床疗效[J].名医,2020(12):343.

第一作者:王振凯(1999—),男,硕士研究生在读,研究方向为骨关节疾病的基础与临床研究。

通讯作者:李智斌,本科学历,主任医师,硕士研究生导师。510505270@qq.com

收稿日期:2022-11-02

编辑:蔡强