

综 述

活血化癥法治疗类风湿性关节炎作用机理研究概述

沙海静¹ 李振彬²

主题词 关节炎/类风湿/中医药疗法 活血祛瘀

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA), 是一种以关节病变为主的慢性、自身免疫性疾病, 属于中医“痹证”范畴。现将近年来活血化癥法治疗 RA 的作用机理研究概述如下。

1 中医病因病机的探讨

关于 RA 的发病, 中医认为是在素体虚弱、正气不足、腠理不密、卫外不固的基础上, 感受风、寒、湿、热之邪, 阻遏经络、肌肉、关节之间, 使气血运行不畅所致。具体而言, 导致痹证的各种病因, 无论风、寒、湿、热之邪或正气虚弱等, 均可导致血瘀的产生。何玲等通过研究血瘀与 RA 发病的关系认为, 血瘀可出现于 RA 各期, 初期外感风寒湿急性期, 外邪痹阻经脉, 气血运行不畅, 疾病发展, 正邪交争以气滞血瘀为主要特征; 病程拖延日久而出现久病人络^[1]。因此, “血瘀”与 RA 的关系密切, “血瘀”在 RA 发病过程中既可以成为主要的发病因素, 又可作为主要的病理机制而贯穿于整个疾病过程。

2 血瘀证在 RA 中所占比例

汪明忠在对痹证(RA)786 例的分析中发现, 瘀血型 258 例, 占 32.8%^[2]。吴启富等对 160 例 RA 患者的临床体征、血液流变学、微循环等方面分析, 发现有 78.1% 存在血瘀证^[3]。近年来研究表明, RA 患者在早中晚各期均伴有明显的血液流变学异常——血液呈高凝状态和明显的微循环障碍。梁先念等对 79 例 RA 患者血流变测定分析, 结果除红细胞压积降低外全部指标增高, 与参考值比较差异均有显著性, 表现为高黏滞综合征^[4]。与“血瘀”这一病理贯穿于 RA 过程的认识是汇通的。

3 活血化癥药治疗 RA 作用机理

3.1 改善血液流变学和微循环: 活血化癥药具有改善血流动力学, 改善微循环, 改善血液黏滞性, 防止血小板聚集, 抗凝血和促纤溶的药理作用^[5]。活血化癥药通过改善微循环, 增加局部氧运, 消除水肿, 促进局部病变的吸收。

3.2 抑制纤凝、促纤溶: 血液及关节局部纤凝异常是 RA 的一个重要病理特征, 滑膜中大量纤维蛋白及纤维蛋白原的沉积是滑膜炎慢性化及纤维化强直的重要原因。抑制纤凝、促纤溶能阻止滑膜炎的进展。活血化癥药如丹参有促纤溶的作用^[6]。

3.3 抗炎、镇痛: 有实验表明, 川芎嗪(50~200mg·kg⁻¹灌胃给药), 可显著抑制小鼠角叉菜胶性足肿胀、巴豆油性耳肿胀、二甲苯致小鼠皮肤毛细血管通透性增高、小鼠棉球肉芽肿增生、大鼠巴豆油性肉芽囊肿的组织增生、抑制小鼠羧甲基纤维素囊中白细胞的游走反应^[7]。汤文璐等做了丹皮总甙抗炎作用

的研究, 发现丹皮总甙(25~100mg·kg⁻¹)对 AA 大鼠原发性关节肿胀有明显的抑制作用; 在致炎后第 12 天开始治疗, 发现丹皮总甙对 AA 大鼠继发性炎症反应有明显治疗作用^[8]。王永发等观察了灯盏细辛口服液对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用, 结果显示灯盏细辛口服液对大鼠佐剂性关节炎原发病变、继发病变均有较好的抑制作用^[9]。陈康等做了灯盏花治疗类风湿性关节炎临床疗效观察, 治疗组 36 例给予灯盏花注射液 20ml 静脉滴注, 每日 1 次, 对照组 32 例给予阿司匹林肠溶片 0.9g, 每日 3 次, 10 天为 1 个疗程, 结果治疗组与对照组疗效比较差异无显著性($P>0.05$), 治疗组自身前后对比差异有显著性($P<0.01$)^[10]。吴燕等也做了灯盏细辛注射液与扶他林片对照治疗活动期 RA 的临床观察, 结果两组差异无显著性^[11]。

3.4 抗自由基损伤: 在 RA 的病理过程中可产生大量的自由基, 形成脂质过氧化物, 使关节滑膜及软骨中的透明质酸及黏多糖解聚, 导致软骨和结缔组织严重受损。黄清春等通过建立Ⅱ型胶原诱导性大鼠关节炎模型, 证实丹参具有调节免疫、激活 SOD 活性、降低血黏度的作用; 病理结果表明, 注射丹参的治疗组, 大鼠关节滑膜的炎症改变明显减轻, 淋巴细胞浸润和纤维组织渗出明显减少, 表明丹参对Ⅱ型胶原诱导性大鼠关节炎有一定的保护和治疗作用^[12]。NO 是不稳定的气体自由基, 近年来发现 RA 患者血清及关节液中 NO 水平明显高于正常人, 并证明关节软骨细胞及滑膜细胞在 IL-1、脂多糖诱导下可产生大量 NO, NO 可加快软骨细胞凋亡, 减少软骨基质合成, 还可诱导其他炎症介质的生成^[13]。有实验证明, 通过建立角叉菜胶诱导的大鼠气囊滑膜炎模型, 三七总皂甙能抑制灌洗液中炎性细胞因子 NO 及 TNF 水平的升高^[14]。

3.5 抑制炎性细胞因子的分泌

抑制 IL-1 和 TNF- α 的分泌: 许多研究证实, RA 患者外周血单核细胞和关节滑膜的巨噬细胞能分泌 IL-1 和 TNF- α , 使外周血和关节滑膜液 IL-1 和 TNF- α 增高, 在活动性 RA 中参与以下主要病理过程: (1) 激活血管内皮细胞, 增强内皮细胞黏附分子的表达, 在关节炎时血液中的白细胞正是通过与黏附分子相互作用被汇集到关节腔的; (2) 刺激结缔组织细胞和多形核细胞产生前列腺素等小分子炎症介质; (3) 通过刺激滑膜细胞和软骨细胞, 使破骨细胞减少糖蛋白合成, 增加糖蛋白降解, 并产生胶原酶和其他中性蛋白酶, 释放骨钙等, 从而导致骨和软骨的破坏^[15]。有实验证明, 葛根提取物可抑制脂多糖刺激的小鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF 及 IL-1^[16]。黄清春等观察了复方丹参注射液对Ⅱ型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜细胞分泌 IL-1 β 的影响, 结果显示, 复方丹参注射液大、小剂量组与地塞米松组均能显著下调 IL-1 β 的含量, 表明复方丹参注射液治疗 RA 可能与地塞米松具有相同机制, 即减少 IL-1 β 等炎症递质产生, 从而减轻关节炎症, 减缓骨和软骨的破坏达到治疗效果^[17]。

1 河北省邯郸市中心医院, 邯郸市邯山区中华南大街 15 号 (056001)

2 中国人民解放军白求恩国际和平医院

收稿日期: 2004-11-26

抑制 IL-6 的分泌:IL-6 可诱导抗体分泌,增加 IgG 类 RF 与 IgG 类抗Ⅱ型胶原蛋白抗体的生成。关节滑膜液中 IL-6 的浓度与 RA 的疾病活动性有关,且与 IL-1、IL-8 及白细胞的活化相一致,滑膜液中的 IL-6 可反映局部前炎症变化,特别是破坏性病变。黄清春通过培养原代滑膜细胞,采用 RT-PCR 半定量法,观察复方丹参注射液对Ⅱ型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜细胞 IL-6mRNA 表达的影响,结果复方丹参注射液通过有效抑制 RA 滑膜细胞 IL-6mRNA 的异常表达,降低 IL-6 的产生,从而阻止滑膜各种炎症,减缓骨和软骨的破坏^[18]。

3.6 抑制 B 淋巴细胞分泌抗体:许多抗原如自身 IgG 分子 Fc 片段、自身软骨Ⅱ型胶原等和 RA 发病有关,B 淋巴细胞接触上述抗原后,在 T 淋巴细胞产生的 IL-2、巨噬细胞或 A 型滑膜细胞产生的 IL-6 作用下,分化成熟为浆细胞,分别产生类风湿因子(RF)、抗Ⅱ型胶原抗体等,因此,作为体液免疫的 B 淋巴细胞参与了 RA 发病。黄清春等以复方丹参静滴治疗类风湿性关节炎 47 例,与西药常规治疗 29 例对比,发现丹参注射液具有较强的免疫抑制作用,能使增高的 IgG、IgA、IgM、C₃ 和 γ 球蛋白下降,促使 RF 阴转,纠正贫血,尤其在促使血沉下降方面作用显著。总的疗效和实验室检测与对照组差异无显著性,但对关节炎表现的疼痛、肿胀和功能障碍的缓解方面,治疗组明显优于对照组,说明丹参治疗 RA 有一定的优越性^[19]。

3.7 抑制血管平滑肌细胞、内皮细胞增生:RA 滑膜炎的一个显著特点是大量血管增生伴血管翳形成,血管增生的重要基础是血管内皮细胞的增生及衍化。某些活血化瘀药物如川芎嗪、丹参、灯盏花^[20~22]可抑制血管平滑肌细胞、内皮细胞增生,从而抑制血管增生和新生血管形成,活血化瘀药这种抑制血管增生的作用可以抑制滑膜的增生和血管翳的形成,对阻止 RA 滑膜炎的进展和骨侵蚀可能起重要作用。

3.8 抑制滑膜成纤维细胞增殖:RA 中滑膜组织的改变最为显著,滑膜成纤维细胞是最活跃的组成细胞,它可通过自分泌或旁分泌方式产生大量的炎性细胞因子及免疫反应介质,从而影响滑膜组织细胞与周围结缔组织的正常形态和功能,及参与关节退化的病理生理过程。姜会庆等研究了丹参素对成纤维细胞凋亡和前胶原基因表达的影响,认为丹参素抑制成纤维细胞核转录因子 NF- κ B 的活性并诱导其发生凋亡,抑制成纤维细胞核转录因子 NF-1 的活性而调控胶原的合成与分泌^[23]。

3.9 诱导滑膜细胞凋亡:RA 主要是机体对自身滑膜发生免疫反应的疾病,以慢性进行性关节损害为特点,这种特点与滑膜衬里层细胞增生和炎性细胞浸润有关。Firestein 认为,引起 RA 关节滑膜组织过度增生导致关节畸形的原因可能是由于滑膜细胞凋亡障碍导致滑膜组织内细胞的增殖与死亡之间的平衡失调引起^[24]。黄清春采用碱性磷酸酶标记法,检测原代大鼠滑膜细胞凋亡水平,以研究复方丹参注射液对Ⅱ型胶原蛋白诱导性大鼠关节模型滑膜细胞凋亡的影响,结果显示,复方丹参注射液能明显诱导滑膜细胞的凋亡,并能改善受累关节功能^[25]。

4 小结

目前活血化瘀药治疗 RA 的机理研究尚处于初始阶段,阐明其治疗 RA 的机制尚需进一步研究。RA 是以滑膜炎为基础病理特征的全身性疾病,活血化瘀药治疗 RA 机理的研究应从调整机体整体功能、关节局部如滑膜细胞功能及阻止骨侵蚀上进行。必须开展远期疗效观察,客观评估活血化瘀中药对 RA

的疗效;应采用统一的诊断和疗效评价标准,严格统一设计,使治疗结果具有可比性;在研究中选用活血化瘀药中的有效成分对 RA 进行实验与临床研究将会更明确地说明其治疗 RA 的机理并有利于提高疗效。

参考文献

- 何玲,胡荫奇.类风湿关节炎与血瘀证关系探讨.中国中医基础医学杂志,2000,6(7):40~43.
- 汪明忠.类风湿性关节炎 786 例病因病机分析.新中医,1989,21(9):10.
- 吴启富,贺向无,刘毅等.类风湿性关节炎血瘀证的分析研究.中国中西医结合风湿病杂志,1996,5(1):19.
- 梁先念,姚莉琴.79 例类风湿性关节炎(RA)患者血流变测定分析.中国血液流变学杂志,2003,13(1):78~79.
- 杨式友.活血化瘀药药理与应用.时珍国药研究,1997,8(5):424.
- 刘国勋,吴铁,陈志东等.丹参对小鼠体内血栓形成及血浆纤溶酶原激活物及其抑制物水平的影响.中华血液学杂志,1996,17(9):487.
- 范治云,刘玉兰.合成川芎嗪的抗炎作用.沈阳药科大学学报,2000,17(4):289~291.
- 汤文璐,李俊,徐叔云.丹皮酚抗炎作用的研究.安徽医科大学学报,1999,34(1):11~13.
- 王永发,赵淑雯,陈林芳.灯盏细辛口服液治疗痹症的主要药效学.云南中医中药杂志,2000,21(5):36~38.
- 陈康,陈静,李媛.静滴灯盏花治疗类风湿性关节炎临床疗效观察.邯郸医学高等专科学校学报,2000,13(1):24.
- 吴燕,杨艳.灯盏细辛注射液治疗活动期类风湿关节炎疗效观察.广东医学,2003,24(12):1367.
- 黄清春,沈鹰,杨太成.复方丹参注射液治疗类风湿性关节炎的实验研究.新中医,1999,31(2):34~35.
- Hayashi T, Abe E, Yamate T, et al. Nitric oxide production by superficial and deep particulate chondrocytes. Arthritis Rheum, 1997, 40(2):261~669.
- 李晓辉,李淑慧.三七总皂甙对 TNF、NO 含量的影响及其机制研究.中草药,1999,30(7):514~516.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest, 2000, 118(2):503~508.
- 杜德计,聂梅,杨薇等.葛根提取物体外对 TNF、IL-1 及 IL-2 产生的影响.中草药,1997,28(3):160~162.
- 黄清春,张声鹏,黄伟毅等.复方丹参注射液对Ⅱ型胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠滑膜细胞分泌 IL-1 β 的影响.安徽中医学院学报,2002,21(2):50~52.
- 黄清春,徐秋英,接力刚等.复方丹参注射液对Ⅱ型胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠滑膜细胞白介素-6mRNA 表达的影响.中国临床康复,2002,6(11):1585~1586.
- 黄清春,沈雁,孙维峰,等.复方丹参治疗类风湿关节炎临床研究.中医研究,1996,9(5):20~22.
- 周小明,陆再英,赵华月,等.川芎嗪预防动脉去内皮后内膜增生的实验研究.中华老年医学杂志,1994,16(4):244~246.
- 周小明,陆再英,汪道文.丹参防治实验性动脉再狭窄及其机制的初步研究.中国中西医结合杂志,1996,16(8):480~482.
- 王昌明,莫碧文,曾锦荣.灯盏花素对原代培养的牛肺动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用.中国药理学通报,2002,18(4):416~418.
- 姜会庆,哈团柱,韦多,等.丹参素对成纤维细胞生物学作用机制的研究.中华烧伤杂志,2001,17(1):36~38.
- Firestein GS, Yeo M, Zvaifler NJ. Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. J Clin Invest, 1995, 96(3):1631~1638.
- 黄清春,黄伟毅,沈鹰,等.复方丹参注射液对 CIA 大鼠滑膜细胞凋亡及关节功能的影响.现代康复,2001,5(10):58.