

中医药防治类风湿关节炎滑膜细胞增生的思路

马武开* 唐芳 安阳 黄颖 王莹 钟琴 姚血明 刘正奇

贵阳中医学院第二附属医院风湿免疫科,贵州省贵阳市飞山街 83 号,550003)

基金项目:贵州省社会发展攻关计划课题(2010GZ66925);贵州省省长基金民族医药专项

* 通讯作者:walker55@163.com,13608553702

[摘要] 类风湿关节炎(RA)的基本病理改变是由于关节滑膜炎性细胞浸润,新生血管大量生成,继而形成血管翳,破坏骨质,最终导致关节结构破坏,功能丧失。抑制滑膜细胞炎症、促进滑膜细胞凋亡和血管新生、阻断滑膜细胞信号传导是 RA 治疗的重要环节。中医药通过多途径协同作用于多个部位和靶点,集中体现了中医理论的精华。以 RA 关节滑膜为切入点,利用现代医学技术对中医药治疗 RA 的作用机制进行研究,有利于更充分发挥中药治疗 RA 的优势。

[关键词] 类风湿关节炎;关节滑膜;中医药防治

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性、多关节为主要表现的慢性、全身性免疫疾病,其确切的病因尚不清楚。RA 的病理改变主要是由于关节滑膜炎性细胞浸润,滑膜充血水肿肥厚增生,滑膜新生血管大量形成,继而形成血管翳,破坏骨质,最终导致关节结构破坏,功能丧失^[1]。从中医学角度来看,RA 是以关节和关节周围疼痛为主要表现的病证,属中医学“痹证”范畴。随着现代分子生物学、医学遗传学和免疫学的不断发展,运用现代医学的研究成果阐释 RA 的发病机制,对于认识 RA 患者关节滑膜损害和防治骨质破坏,探讨中医药治疗 RA 提供了新的思路和途径。

1 抑制急性期 RA 滑膜炎症

RA 的发病常因风、寒、湿、热邪气侵袭,闭阻关节经络,气血流通不畅所致。其活动期的病理基础为“热郁”经络、关节,阻碍气机,气滞血凝,“郁、瘀、热”互结为患,关节肿胀疼痛难愈。故在 RA 的急性活动期,瘀热互结是病理机制中的一个重要环节,患者关节疼痛、肿胀、灼热,甚则红肿,全身则以发热、心胸烦闷、小便黄浊等为主,舌象多见舌质红、苔黄或黄腻。此乃瘀热搏结为患,所谓“热附血而愈觉缠绵,血得热而愈形胶固”。从现代医学的角度来看,滑膜炎是 RA 患者早期的基本病理改变,是 RA 的始动环节。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,RA 患者关节滑膜中含有大量的致炎性细胞因子是刺激血管增生的主要原因,也是导致关节内粘连以及后期关节畸变的关键因素,抑制滑膜炎症的活动能够减轻临床症状和体征、改善

关节功能。

此外,由于瘀热久留,郁而化毒,久必郁热与瘀毒互结,病情顽缠。《诸病源候论》记载了热毒致痹的机制:“热毒气从脏腑出,攻于手足,手足热赤肿痛也”,首先提出了“热毒”的概念。孙思邈在《备急千金要方》说:“热毒流于四肢,历节肿痛”,创立了以犀角汤为代表方剂的清热解毒治疗大法。《外台秘要》认为,“白虎病多为风寒暑湿之毒因虚所致,经脉结滞,血气不行,蓄于骨节之间,或在四肢”。《杂病源流犀烛》指出:“或由风毒攻注皮肤骨髓之间,痛无定处,午静夜剧,筋脉拘挛,屈伸不得,则必解结疏坚……。”RA 患者在病情活动期,由于瘀热化毒,阻滞关节、气机不畅,毒与血结,则毒蕴血瘀,关节疼痛剧烈,是其病机关键。

针对瘀热、郁毒是活动期 RA 发病的关键因素,临床应根据郁、瘀、热、毒的偏盛,治疗采用清热解毒、化瘀解毒、通络止痛为主。常用药如柴胡、升麻、肿节风、重楼、鬼箭羽、六月雪、大血藤、千里光、漏芦、姜黄、虎杖、穿山龙、金银花、当归、玄参、桃仁、红花、赤芍、全蝎、乌梢蛇等。

2 促进 RA 滑膜细胞凋亡

《杂病源流犀烛·诸痹源流》云:“痹者,闭也,三气杂至,壅闭经络,气血不行,不能随时祛散,故久而为痹”。说明气血运行不畅是痹证的主要病理环节。“瘀血”不但包括现代研究的血液循环障碍所致的缺血、瘀血、出血、血栓和炎性水肿等病理改变,还包括炎症所致的组织渗出、变性、坏死、萎缩或增生及代谢障碍等所引起的组织病理反应。导致 RA 的各种病因,无论风、寒、湿、热之邪或正气虚弱,均可导致

血瘀的产生。初期外邪痹阻经脉,气血运行不畅,随着疾病发展,正邪交争则气滞血瘀,病程迁延日久或治不得法而出现久病入络,瘀血随之加重。

现代医学研究认为,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一个重要原因。RA 的靶器官是关节滑膜,其病理特点为累及周身关节的增生性和侵蚀性滑膜炎,呈进行性病变,终生反复,最终导致关节侵蚀畸形、功能丧失。RA 的病理特征主要表现为滑膜细胞(主要是成纤维细胞)的增殖与炎性细胞的浸润,导致滑膜增厚、骨与软骨组织的受损,最后导致关节的破坏。目前对滑膜增生的确切原因还不清楚,但这些细胞的积累可能与细胞凋亡抵抗或缺陷有关。在 RA 急性期,由于滑膜细胞浸润性增生,滑膜下层微血管扩张,内皮细胞肿胀、细胞间隙的增大,间质水肿和中性粒细胞浸润。当疾病进入慢性期,滑膜增厚,形成绒毛样突起,突向关节腔或侵入到软骨和软骨下的骨质,是造成关节破坏、畸形、功能障碍的病理基础。

临床研究也证明,活血化瘀药能够抑制 RA 患者滑膜细胞的增生和血管翳的形成,改善软骨细胞的功能,促进新骨生成及修补。如刘青松等^[2]通过体外滑膜细胞培养方式研究了丹参对 RA 患者成纤维样滑膜细胞凋亡的影响,结果显示,丹参能有效诱导 RA 成纤维样滑膜细胞凋亡。邢国胜等^[3]研究了姜黄素对 RA 患者滑膜细胞增殖与凋亡的影响,结果显示,姜黄素对体外培养的 RA 患者滑膜细胞的增殖具抑制作用,并可诱导其早期凋亡。

3 抑制 RA 滑膜血管新生

血管新生和血管翳形成是 RA 患者关节病变过程的病理产物,由新生的微血管增生肥大的滑膜细胞、炎性细胞及机化的纤维细胞组成,是 RA 患者关节病变、骨质破坏的主要病理基础。滑膜血管的生成及血管翳的形成与多种炎性细胞因子、生长因子和黏附因子密切相关,并贯穿于 RA 发生、发展的整个病理过程,这可能是导致 RA 病程缠绵难愈、治疗困难的主要原因。研究表明,当炎性细胞因子如白细胞介素 1(IL-1)达到一定的水平,就能诱导关节滑膜细胞黏附在关节软骨表面,从而启动血管翳的形成过程^[4]。血管新生是形成和维持 RA 血管翳重要因素之一,在 RA 发病过程中,滑膜血管增生出现得很早,甚至在炎症特异的临床表现和组织学征象

出现以前就有了,抑制血管生成的药物可有效缓解 RA 的病情^[5]。因此,滑膜血管增生不但是血管翳形成的重要病理特征,还是 RA 病理环节中的主要因素。

血管新生在 RA 患者关节侵蚀和破坏过程中发挥着重要作用,降低血管翳的生长,阻断其血液供应是治疗 RA 一种新的方法。通过干预血管生成的不同环节,抑制血管生长因子、促血管生成因子的连接、阻断下游信号的转导及基质降解等都可能成为治疗 RA 的潜在靶标。近年来,以滑膜血管或血管翳为靶标的 RA 防治已取得了一定进展,国外学者根据 RA 患者血管翳的多种靶点建立体外血管翳模型,进行体外筛选 RA 治疗药物提供了平台,验证了以血管翳为治疗 RA 靶点的可行性^[6-7]。因此,如果能够充分认识和了解滑膜血管生成的促进和抑制因素,探讨中医病理机制,明确滑膜血管或血管翳在 RA 发病中的作用,可能在滑膜血管新生或血管翳为靶点的治疗中获得突破。

中医学认为,RA 产生的内在因素是素体虚弱、正气不足,风、寒、湿、热等外邪侵袭,痹阻肌肉、关节、经络,形成痹证,郁毒瘀血既是病理产物,又是致病因素,贯穿于该病的始终。现代研究表明,许多中药如丹参、川芎能抑制血管内皮细胞、平滑肌细胞的生长,从而抑制血管增生和新生血管形成。中医应用藤类药、虫类药等入络搜风透邪的临床理论治疗 RA 患者取得满意疗效,如司秋菊等^[8]研究显示,蜈蚣水提取物能够调节一氧化氮/内皮素的平衡,抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达。雷公藤提取物雷公藤甲素能有效抑制单核细胞聚合体(PMA)诱导的 VEGF 合成、分泌和基因表达,抑制血管内皮细胞的迁移^[9]。

4 阻断 RA 滑膜细胞信号,提高靶向治疗

关节滑膜是 RA 发病的靶器官,成纤维样滑膜细胞是滑膜组织的重要组成部分,其分泌高水平促炎性细胞因子、化学趋化因子、基质蛋白降解酶等,持续刺激滑膜细胞,作用于滑膜细胞信号传导途径的不同部位,引起细胞内蛋白激酶的持续激活,导致滑膜细胞信号传导异常及滑膜细胞的增殖与凋亡失衡。不同的刺激因素诱发的基因表达模式不尽相同,其主要取决于启动的信号转导通路,胞内的信号转导通路是胞外刺激与核内基因活化的偶联环节,对于滑膜细胞过度增殖起到重要作用。如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导途径是细胞外信号

引起细胞核内反应的通道之一,可参与细胞的形成、运动、凋亡、分化及生长增殖等多种生理过程。目前在真核细胞中已确定有 4 条 MAPK 信号转导通路:即细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun N-terminal kinase(JNK)、P38 和 ERK5 通路。近年研究表明,ERK、JNK 和 P38 这三种激酶能活化三条信号转导路径,它们存在于关节滑膜组织,并参与胞外刺激的信号转导,因而研究滑膜细胞的 MAPK 级联途径有助于细胞信号转导水平研究 RA 的病理机制,从而为治疗 RA 提供新的作用靶点。MAPK 信号通路的活化是 RA 慢性滑膜炎的典型特征,通过这一途径诱导滑膜细胞胞质蛋白磷酸化,使核因子- κ B(NF- κ B)和激活蛋白-1(AP-1)磷酸化,从而促进细胞增殖和活化。NF- κ B 和 AP-1 参与调控多种炎症介质的表达,在介导 RA 滑膜细胞信号转导中发挥重要作用。

中医药理论体系的优势在于注重机体整体平衡调节,如何针对疾病本身的发病机制,充分利用现代科学尤其是生命科学的重要理论、思路和研究手段,发现新的药物靶点及干预环节,可能是 RA 治疗的新突破口。中药有效“活性物质群”在特定剂量(如有效剂量)范围内,可能对一种或多种细胞信号基因的合成、释放和转导等环节起增强或抑制作用。通过对某种或多种信号接受系统受体的作用,激活不同细胞信号转导途径,产生生物效应。因此,利用现代分子生物学技术、基因技术及细胞遗传学技术等手段,结合传统中医理论,以 RA 的中医发病机制为基础,探讨滑膜细胞增生和骨质破坏的病理机制,以细胞信号通路为靶点研究对 RA 真正有效的中药复方制剂,有望在控制 RA 炎症,防骨质破坏,改善患者生活质量等方面获得进展。

5 结语

综上所述,从 RA 的产生及演变过程探索中医病因病机,在中医理论指导下寻找天然中药复方制剂是新的研究方向,将为临床多靶点治疗提供新的手段。以 RA 滑膜细胞信号通路为靶点研究中药复方对 RA 的治疗机制,可能为 RA 的治疗发掘新的药物。现代研究显示,中医药治疗 RA 的机制非常复杂,中药复方多成分通过多途径协同作用于多个部位和靶点,集中体现了中医理论的精华,是治疗

RA 的新的研究方向。中医药治疗 RA 的研究要有所突破,首先要从 RA 患者中医发病机制的研究中获得突破,在既往的研究中,更多的是针对 RA 的中医病因病机进行探讨,较少从中医角度去探讨 RA 患者关节滑膜炎形成和关节破坏的机制。近些年来,许多学者以 RA 关节滑膜为切入点,利用先进的科学技术方法对中医药治疗 RA 的作用机制做了大量的研究,并且得到了充分的肯定。中医药对 RA 关节滑膜相关性细胞因子影响的研究将会得到更加充分的拓展,这有利于更充分发挥中药治疗 RA 的优势。

参考文献

- [1]王飞,陈百成.类风湿性关节炎滑膜病变研究及其治疗的进展[J].中国骨肿瘤骨病,2003,2(3):186-190.
- [2]刘青松,凡瞿明,蒋红,等.丹参诱导类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞凋亡[J].西安交通大学学报(医学版),2010,31(6):763-765.
- [3]邢国胜,赵文君,张凯,等.姜黄素对类风湿关节炎患者滑膜细胞增殖与凋亡的影响[J].中国医院药学杂志,2009,29(11):872-875.
- [4]Shikawa H, Ohno O, Saura R, et al. Cytokine enhancement of monocyte/synovial cell attachment to the surface of cartilage: a possible trigger of pannus formation in arthritis[J]. Rheumatol Int, 1991, 11(1): 31-36.
- [5]任海霞,肖诚,李梢,等.类风湿性关节炎中的血管生成相关因子研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2007,13(4):3152-3154.
- [6]Nozaki T, Takahashi K, Ishii O, et al. Development of an ex vivo cellular model of rheumatoid arthritis: critical role of CD14-positive monocyte/macrophages in the development of pannus tissue[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(9):2875-2885.
- [7]Ibold Y, Frauenschuh S, Kaps C, et al. Development of a high-throughput screening assay based on the 3-dimensional pannus model for rheumatoid arthritis[J]. J Biomol Screen, 2007,12(7):956-965.
- [8]丁怡,赵庆亮,李勇刚,等.雷公藤甲素对血管内皮细胞迁移活性的作用[J].四川大学学报(医学版),2005,36(3):347-350.
- [9]司秋菊,王鑫国,王亚利.蜈蚣对动脉粥样硬化家兔血管内皮细胞生长因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(1):2-5.

(收稿日期:2011-07-28;修回日期:2011-09-02)

[编辑:黄 健]

欢迎投稿 欢迎订阅

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net