

• 综述 •

独活寄生汤治疗骨科疾病的临床应用研究进展*

唐智强 综述, 韩雪花[△] 审校, 李 敏, 张兴蜀, 周 溱

(成都中医药大学, 四川 成都 611137)

[摘要] 独活寄生汤通过抑制衰老相关蛋白染色质组装和调节复合体因子 I α (ASF1 α)、衰老蛋白组蛋白调节因子的表达、降低细胞色素 C 和一氧化氮水平及调节某些炎症因子来影响骨和软组织的合成和凋亡。独活寄生汤在不同骨创伤和重建中的应用实例证实其在腰腿痛、关节炎、肩周炎等骨科常见疾病的应用中有较好疗效。该文在对独活寄生汤药理分析的基础上, 对其在治疗骨科疾病的临床应用方面进行综述。

[关键词] 独活寄生汤; 骨科疾病; 临床应用; 药物效应动力学; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.22.025 **中图分类号:** R9; R274.9

文章编号: 1009-5519(2023)22-3903-04 **文献标识码:** A

Research progress on clinical application of Duhuo Jisheng

Decoction in the treatment of orthopedic diseases*

TANG Zhiqiang, HAN Xuehua[△], LI Min, ZHANG Xingshu, ZHOU Zhen

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China)

[Abstract] Duhuo Jisheng Decoction affects the synthesis and apoptosis of bone and cartilage by inhibiting the expression of ASF1 α and HIRA, reducing the levels of cytochrome C and nitric oxide, and regulating some inflammatory factors. The application examples of Duhuo Jisheng Decoction in different bone trauma and reconstruction have confirmed that it has a good effect in the application of common orthopedic diseases such as lumbocrural pain, arthritis, and scapulohumeral peri-arthritis. Based on the pharmacological analysis of Duhuo Jisheng Decoction, this paper reviews the clinical application of Duhuo Jisheng Decoction in the treatment of orthopedic diseases.

[Key words] Duhuo Jisheng Decoction; Orthopedic diseases; Clinical application; Pharmacodynamics; Review

独活寄生汤出自唐代名医孙思邈所著的《备急千金要方》, 中医以其止痹痛, 尤以治顽痹为主, “痹痛”在西医认为是风湿、类风湿性关节炎(RA)、骨性关节炎(OA)等。现代药理学研究表明, 独活寄生汤具有抗炎、镇痛、扩张血管、改善循环、调节免疫等多种功效, 在临床上被广泛用于治疗 OA^[1]。近年来, 独活寄生汤在各种骨科疾病的临床治疗中均取得了较好成效, 如腰椎间盘突出症、膝骨关节炎(KOA)、肩周炎、原发性骨质疏松症、颈椎病、强直性脊柱炎、骨转移性骨肿瘤等。本文在对独活寄生汤药理分析的基础上, 总结梳理其在骨科疾病中的临床应用概况。

1 独活寄生汤的药理分析

1.1 消炎镇痛 刘晓等^[2]对 558 种中成药的用药特征进行分析发现, 常用的中成药具有辛香、甘温的特点。辛是一种能使人发散、活血化瘀的药物, 可以缓

解疼痛。甘是众补益药的特色, 其能中和疼痛, 调和药性, 缓解疼痛。而独活寄生汤中药属辛味者有独活、秦艽、防风; 属甘味者有桑寄生、党参、当归、杜仲、牛膝、甘草。现代药理学研究表明, 桑寄生有止痛、利尿的作用; 细辛是一种挥发油, 其主要成分是甲基丁香酸, 对中枢有显著的抑制作用, 可达到止痛、抗惊厥等效果。秦艽含有丰富的生物碱, 具有抗炎、镇痛、增强免疫力等作用。外方中的甘味剂也能提高人体的免疫力, 提高耐药性。同时, 杜仲还具有调节机体免疫功能的双重作用。王爱武等^[3]的研究结果显示, 独活寄生汤抗炎镇痛效果较好。其主要功能是调节炎症因子等, 抑制炎症反应, 起到镇痛的作用。

1.2 影响氧化应激指标 生物与医药研究已有许多资料表明, 氧化应激反应在许多疾病的发生、发展及人体老化过程中起着重要作用。一氧化氮是由软骨

* 基金项目: 成都中医药大学大学生创新创业训练计划(S202210633008)。

[△] 通信作者, E-mail: 1803605538@qq.com。

和骨膜上的一氧化氮合酶所产生,会抑制胶原蛋白的形成,从而导致软骨细胞的凋亡和疼痛。邝高艳等^[4]通过试验研究发现,与单纯用药相比,口服独活寄生汤对疼痛的视觉仿真得分和关节液一氧化氮含量均有显著降低。独活寄生汤在不通过对炎症因子调控的同时,以对氧化指标的调控在骨科疾病治疗过程中起到良好的止痛及保护作用。

1.3 抑制软骨细胞的凋亡 从生理学的观点来看,骨科疾病如关节痛,是指软骨细胞在某些特定的环境下,发生了细胞的合成与凋亡失调,从而破坏了软骨的合成与分解,引起关节软骨的退化^[5]。吴广文等^[6]通过研究发现被动给予大鼠适量独活寄生汤后,明显降低了其退变软骨细胞中的细胞色素 C 水平,从而抑制 OA 的炎症反应,起到治疗 OA 作用。孙鹏等^[7]还发现在使用独活寄生汤治疗 KOA 中,血清中一定含量的独活寄生汤,其止痛效果较布洛芬缓释片更好,而且有药物的血清可显著地降低 KOA 软骨细胞的增殖。以补益肝肾为主的独活寄生汤含药血清明显降低了软骨细胞中的衰老相关蛋白染色质组装和调节复合体因子 la (ASF1a)、衰老蛋白组蛋白调节因子 (HIRA) 的表达,表明独活寄生汤能延缓细胞凋亡,使其恢复到正常水平。

1.4 降低骨及软骨代谢标志物 有研究表明,软骨低聚基质蛋白 (COMP) 是关节软骨降解的一个重要标志,其可以作为一种重要的监测指标来指导骨性关节炎的预防和治疗^[8]。张莹等^[9]在研究独活寄生汤用于治疗老年人 KOA 时,利用影像学核磁共振成像 (MRI) 与血液中 COMP 含量的综合分析,发现患者服用独活寄生汤,在影像、血液标志物水平及临床症状方面都有明显的改善。

2 独活寄生汤在骨科疾病中的临床应用

2.1 腰腿痛 腰腿痛是常见的腰、臀软组织损伤,在中老年人中发病率较高,病因复杂,腰腿痛主要是腰椎间盘突出症、腰肌劳损、急性腰扭伤后遗症等。慢性腰腿痛的患者病情较长,疗程较长,如果长期服用非甾体类消炎药物,可能会出现一些不良反应,甚至出现胃肠穿孔等并发症。但如果单纯地进行腰腿痛手术,不仅要保证术中的操作和术后恢复,而且还会出现出血、感染等常见的术后并发症。目前,临床医生对腰腿痛的治疗多采用中医疗法,效果更好。独活寄生汤具有祛湿、镇痛作用,是临床上用于治疗腰腿关节痛的有效中医疗法。

孙绍勇^[10]将 82 例患者随机平均分成 2 组,对照组利用常规口服西药腰腿痛丸治疗进行治疗,试验组选择独活寄生汤加减治疗,结果显示,治疗后试验组疼痛视觉模拟评分法 (VAS) 评分均数降低 5.58 分,

对照组 VAS 评分均数下降 1.54 分,独活寄生汤的疗效显著优于腰腿痛丸。宋山峰^[11]的研究显示,采用独活寄生汤结合中医手法按摩改善非特异性下腰痛患者临床疼痛症状的临床疗效显著优于给予塞来昔布胶囊(每次 0.1~0.2 g,每天 2 次)配合中医手法按摩的治疗方法。范嘉裕等^[12]将 90 例腰椎间盘突出症患者随机平均分为试验组和对照组,各 45 例。其中试验组患者采用中医独活寄生汤口服治疗,对照组患者行牵引疗法。结果发现,试验组总有效率为 97.8%,优于对照组的 84.4%,治疗前后 ODI 分级比较,差异有统计学意义 ($P=0.0262$),且试验组未出现不良反应,对照组中出现 2 例不良反应。可知独活寄生汤可有效改善患者病情,疗效稳定,且优于常规牵引疗法。

综上所述,独活寄生汤能够缓解腰腿疼痛,在腰肌劳损、腰椎间盘突出等腰腿疼症状的治疗中有显著效果。

2.2 关节炎

2.2.1 KOA KOA 是一种以膝关节软骨退行性病变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病,该病与体内的炎症因子的水平升高有一定联系,KOA 症状往往进展缓慢,随着时间推移逐渐出现膝关节疼痛、肿胀、僵硬、畸形等,导致患者不能灵活活动,严重者完全无法行动^[13]。

詹宏钢等^[14]给予 42 例 KOA 患者口服独活寄生汤 12 周,采用实时荧光定量 PCR 技术检测治疗前后 Wnt/ β -catenin-BMP 信号通路中相关指标变化情况,同时采集疼痛 VAS 分数,研究发现,治疗后 KOA 患者的 VAS 分数和 Wnt/ β -catenin-BMP 信号通路中相关指标相较治疗前下降,差异有统计学意义,认为独活寄生汤通过抑制其下游靶基因 BMP-2 转录,从而保护关节软骨,发挥缓解疼痛治疗效用。顾玉潜^[15]以 100 例 KOA 患者为例,将其分成 2 组进行治疗,其中试验组口服独活寄生汤,对照组采用常规非甾体抗炎药吲哚美辛肠溶片(消炎痛),结果发现试验组的治疗总有效率为 93.3%,而对照组为 85.0%,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。独活寄生汤治疗的 KOA 疗效效率高,且优于吲哚美辛肠溶片。张洁文等^[16]以 86 例风湿寒痹型 KOA 患者为试验对象,随机分为治疗组与对照组,治疗组给予口服独活寄生汤,对照组给予口服硫酸氨基葡萄糖。经规范治疗 4 周后结果显示,患者的血清炎症因子检测水平与治疗前相比均有下降。从而认为独活寄生汤可以通过降低患者的血清中某些炎症因子表达水平来治疗风湿寒痹型 KOA 患者,且其疗效优于硫酸氨基葡萄糖。

2.2.2 RA RA 在中医上归属“痹症”范畴,是一种以慢性多发性关节炎为主要表现的全身性自身免疫

性疾病,其典型的病理特征为炎症滑膜增生,粒细胞、淋巴细胞和单核巨噬细胞等炎性细胞浸润,血管翳形成及关节软骨和骨组织的破坏^[17]。在现有的治疗方式中,独活寄生汤具有较好的疗效。

吴学文^[18]以 60 例 RA 为研究对象,试验组 30 例应用独活寄生汤治疗,对照组 30 例服用非甾体消炎镇痛药物,结果显示,2 组治疗前后晨僵时间、关节功能分级等指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明独活寄生汤治疗 RA 疗效显著优于非甾体抗炎药物。牛世勇^[19]选取 RA 患者 72 例随机分为治疗组及对照组各 36 例,治疗组采用针灸联合加味独活寄生汤外敷治疗,对照组单用针灸治疗,规范治疗 4 周后,治疗组总有效率(88.9%)高于对照组(72.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$),表明独活寄生汤可辅助针灸治疗 RA,且效果满意。

综合以上临床试验与研究可知,独活寄生汤在治疗 OA 中能够有效调节炎性因子等,有助于软骨组织的生长与恢复,起到良好的治疗效果。

2.3 肩周炎 肩周炎是滑膜炎和关节囊纤维化共同作用的结果,继而出现肩关节周围粘连、僵硬,导致患者出现肩关节周围疼痛、活动受限等症状。汪信德等^[20]将 100 例肩周炎患者作为基本研究对象,将其平均分成对照组和试验组,分别采取口服一线用布洛芬缓释胶囊和口服中药独活寄生汤治疗,比较 2 组患者临床疗效。试验组患者的治疗总有效率(94%)高于对照组(80%),差异有统计学意义($P < 0.05$),表明中药独活寄生汤治疗肩周炎的临床疗效优于布洛芬缓释胶囊,值得推广。于志谋等^[21]选取 60 例肩周炎患者作为研究对象,随机分为治疗组和对照组。治疗组采用针刺手三阳经腧穴联合口服独活寄生汤,针刺每周 3 次,口服中药每天 1 剂。对照组采用局部激素封闭治疗,每周 1 次。观察 2 组患者治疗前后 Constant-Murley 肩关节功能评分与肩关节活动度。结果显示,治疗组肩关节活动度改善情况优于对照组,说明针刺腧穴联合独活寄生汤治疗肩周炎能明显改善关节活动度。

2.4 骨质疏松症(PMOP) PMOP 是由于骨量下降和骨组织微结构破坏,导致骨脆性增加和易于骨折的骨代谢疾病。PMOP 是临床常见疾病,同时可能会伴发骨关节炎。王良鑫等^[22]以 60 例原发性 PMOP 骨痛患者为研究对象,治疗组 30 例患者采用独活寄生汤加减和西药复方氨基酸螯合胶囊治疗,并与单用西药治疗的 30 例对照组患者进行对比,治疗组总有效率为 96%,对照组为 83%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明独活寄生汤对于 PMOP 骨痛具有明显疗效。蔡昕钰等^[23]通过系统评价方法对独活寄

生汤治疗 PMOP 的疗效和安全性进行了分析,结果显示,与西药治疗相比,独活寄生汤在增加临床疗效、骨密度、雌二醇水平等方面有一定优势并具有较高安全性,但在改善血清磷水平方面证据不足。

2.5 骨折愈合 骨折延迟愈合和骨折不愈合主要有全身营养不良手术破坏血液供应、骨折复位或固定不牢靠等一系列原因。有研究发现,独活寄生汤可促进骨折愈合。路杰能等^[24]将 72 例骨折延迟愈合患者作为研究对象,随机分为对照组与试验组各 36 例,对照组患者应用常规接骨七厘片治疗,试验组患者应用独活寄生汤治疗,以 X 线片作为诊断依据。治疗半年后,对照组治疗总有效率为 72.22%,低于试验组的 100.00%,差异有统计学意义($P = 0.02$)。独活寄生汤可促进骨折愈合,效果显著优于接骨七厘片治疗。陈佳生等^[25]将 80 例行髓上入路髓内钉技术治疗的胫骨干骨折患者均分为试验组和对照组。对照组采用玻璃酸钠治疗联合早期康复训练,试验组采用独活寄生汤治疗联合早期康复训练,比较 2 组膝关节功能、运动功能 Fugl-Meyer 评定量表(FMA)内下肢运动功能评分及 VAS 评分。治疗后,试验组 FMA 内下肢运动功能评分高于对照组,VAS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明独活寄生汤可有效减轻胫骨干骨折患者的症状,加速恢复下肢运动功能。

3 小 结

独活寄生汤是《备急千金要方》中的经典药方,临床治疗骨科疾病效果较好。其通过对 ASFla、HIRA 的表达、体内细胞色素 C 和一氧化氮水平及某些炎症因子来影响骨、软骨和骨膜的合成和凋亡。并且已有确切临床病例证实,独活寄生汤在治疗腰椎间盘突出症、关节炎、肩周炎、PMOP 等骨科常见病中都具有显著疗效,并且降低了常规非甾体抗炎药引起的出血和感染风险,可作为医生治疗骨科疾病的临床用药。然而,目前关于独活寄生汤在骨科疾病的研究中具体作用机制尚未完全阐明,其在药效学、药物代谢动力学及药物相互作用方面的研究尚不完全清楚。因此,在独活寄生汤的药物相互作用、作用机制及激活通路方面还需进一步探究。为更好地服务临床,为临床治疗提供更可靠的药物实验数据,大规模、前瞻性的临床试验研究与多学科联合,宏观、微观相兼顾的基础研究将是今后研究的重点。

参考文献

- [1] 吴广文,褚剑锋,许惠凤,等. 独活寄生汤的药理作用及其在治疗骨性关节炎中的应用[J]. 中医正骨,2022,24(1):37-39.

- [2] 刘晓,杨卫彬.《中医方剂大辞典》中腰痛方剂的用药特点分析[J].世界中医药,2016,11(10):2167-2171.
- [3] 王爱武,王楠楠,孙红胜,等.独活寄生汤配方颗粒与传统饮片汤剂治疗类风湿关节炎的疗效比较[J].中国医院药学杂志,2013,33(4):300-303.
- [4] 邝高艳,严可,柴爽,等.加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎临床疗效及对关节液中 IL-1,IL-6,TNF- α 及 NO 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):174-178.
- [5] 吴广文.独活寄生汤对骨性关节炎软骨细胞增殖与凋亡影响的实验研究[D].福州:福建中医药大学,2014.
- [6] 吴广文,邱建清,刘淑如,等.独活寄生汤含药血清对大鼠退变软骨细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J].亚太传统医药,2019,15(11):28-32.
- [7] 孙鹏,李建,樊炜骏,等.独活寄生汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠关节软骨细胞凋亡及 GRP78,CHOP,HIRA 及 ASFla 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(13):158-163.
- [8] VERMA P,DALAL K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: A novel diagnostic and prognostic biomarker[J]. J Orthop Res, 2013, 31(7): 999-1006.
- [9] 张莹,周小莉,吴斌,等.独活寄生合剂对老年膝骨关节炎核磁共振成像积分和血清软骨代谢标志物的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(10):154-157.
- [10] 孙绍勇.腰腿疼痛患者应用独活寄生汤加减治疗的临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(21):24.
- [11] 宋山峰.独活寄生汤结合手法按摩治疗非特异性下腰痛临床研究[J].陕西中医,2018,39(11):1565-1568.
- [12] 范嘉裕,叶伟锋.腰椎间盘突出应用中医独活寄生汤治疗的效果评定[J].中国医药科学,2016,6(23):71-73.
- [13] 周彦璋,宋国宏.中西医治疗膝关节骨性关节炎临床研究进展[J].新疆中医药,2022,40(3):119-122.
- [14] 詹宏钢,林剑.独活寄生汤对膝骨关节炎患者 Wnt/ β -catenin-BMP 信号通路调控作用的临床研究[J].中国中医药科技,2013,20(5):451-452.
- [15] 顾玉潜.独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎 60 例疗效观察[J].长春中医药大学学报,2008,24(2):202-203.
- [16] 张洁文,梁祖建,黄增彬,等.独活寄生汤对风湿寒痹型膝骨性关节炎疗效及对炎症因子的影响[J].陕西中医,2017,38(9):1226-1228.
- [17] 范伏元,贺选玲.类风湿性关节炎的中医药研究进展[J].湖南中医药大学学报,2006,26(5):60-61.
- [18] 吴学文.独活寄生汤治疗类风湿性关节炎 30 例临床观察[J].长春中医药大学学报,2008(3):305-306.
- [19] 牛世勇.针灸联合加味独活寄生汤治疗风湿性关节炎 36 例[J].陕西中医,2014,35(9):1241-1242.
- [20] 汪信德,董林,王志勇,等.中药独活寄生汤在肩周炎治疗中的应用分析[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(13):72.
- [21] 于志谋,张华东,李响.针刺联合独活寄生汤治疗肩周炎临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(8):99-101.
- [22] 王良鑫,赵新红.中西医结合治疗原发性骨质疏松症骨痛 60 例[J].湖南中医杂志,2004,20(2):24-47.
- [23] 蔡昕钰,刘希萍,徐涛涛.独活寄生汤治疗绝经后骨质疏松症疗效及安全性的 Meta 分析[J].新中医,2022,54(3):25-34.
- [24] 路杰能,吴博,叶鑫璇.骨折延迟愈合治疗中应用独活寄生汤的症状转归情况研究[J].中医临床研究,2019,11(33):117-118.
- [25] 陈佳生,黄剑虹,刘臻博.独活寄生汤联合早期康复训练在髌上入路髓内钉治疗胫骨干骨折患者术后康复中的应用效果[J].医疗装备,2020,33(19):68-70.

(收稿日期:2023-04-04 修回日期:2023-11-01)