

土茯苓及其有效成分治疗风湿骨病的研究进展

胡鸿林¹, 高丽娟^{1,2}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院风湿病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年12月4日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月8日

摘要

风湿骨病主要是由于正气虚弱, 风寒湿等邪气乘虚侵袭, 痹阻经络, 引起关节肿胀疼痛、屈伸不利、功能障碍的疾病, 后期可出现关节致残和(或)内脏功能衰竭。已有较多文献报道土茯苓特别是落新妇苷在治疗风湿骨病方面具有独特的抗炎抗氧化、调节免疫等作用, 本文就其在风湿骨病中作用机制的研究进展作一综述, 为进一步开发利用和研发新药提供科学依据。

关键词

土茯苓, 土茯苓总黄酮, 落新妇苷, 风湿骨病

Research Progress on the Treatment of Rheumatic Bone Disease with Tufuling and Its Effective Ingredients

Honglin Hu¹, Lijuan Gao^{1,2}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Rheumatology Department of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 4th, 2023; accepted: Dec. 28th, 2023; published: Jan. 8th, 2024

Abstract

Rheumatic bone disease is mainly caused by the weakness of the positive qi, invasion of evil qi such as wind, cold, and dampness, obstruction of the meridians, causing joint swelling, pain, poor flexion and extension, and dysfunction. In the later stage, joint disability and/or visceral dysfunction may occur. There have been many literature reports on the unique anti-inflammatory, anti-

oxidant and immune regulatory effects of Tufuling, especially Astilbin, in the treatment of rheumatic bone disease. This article reviews the research progress of its mechanism of action in rheumatic bone disease, providing scientific basis for further development, utilization, and research and development of new drugs.

Keywords

Tufuling, Smilax Glabra Flavonoids, Astilbin, Rheumatic Bone Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

风湿骨病主要是由于正气虚弱, 风寒湿等邪气乘虚侵袭, 痹阻经络, 引起关节肿胀疼痛、屈伸不利、活动障碍的疾病, 后期可出现关节致残和(或)内脏功能衰竭。初发病缓症轻, 仅有疲倦乏力、低热和手足麻木刺痛等前驱症状, 常为人所忽视; 随后发生关节疼痛、僵硬、肿大、周围皮肤温热、潮红, 自动和被动运动受限, 疼痛呈游走性, 初起为单关节或寡关节, 逐渐发展为多关节炎, 从四肢远端的小关节开始再累及其它关节, 最终关节僵硬或畸形而致残, 影响日常生活。目前临床医学虽有较多治疗方法, 但仅能抑制疾病进展, 无法取得临床痊愈, 仍有一部分患者出现致残等不良情况[1]。

风湿骨病常在青壮年时期发病, 约 80% 患者在 20~45 岁间发病, 病因病机大多由于饮食不节, 嗜食肥甘厚味, 损伤脾胃, 或情志不调, 肝郁乘犯脾土, 脾胃运化失常, 水湿内停, 蕴久化热, 湿热胶结, 化毒成瘀, 痹阻筋肉关节而生。或为正虚感受六淫或内生五淫六郁[2], 总体属本虚标实, 实责之湿热瘀毒, 而土茯苓性味甘、淡、平, 归肝、胃经, 具有清热除湿解毒、通利关节之效, 恰合病机。

《本草纲目·卷十八》曰: “健脾胃, 强筋骨, 去风湿, 利关节, 止泄泻。治拘挛骨痛, 恶疮痈肿。解汞粉、银朱毒。” 对其临床应用阐释已较为全面, 土茯苓提取物中含量最高为黄酮类成分, 其中落新妇苷在降尿酸、抗炎、抗氧化、调节免疫等方面起到不可忽视的作用, 以下将总结最近土茯苓及其有效成分落新妇苷在治疗风湿骨病方面的研究进展。

2. 痛风性关节炎

痛风性关节炎是由于嘌呤代谢障碍, 尿酸生成、排泄失常, 导致尿酸盐沉积在关节囊、滑囊、软骨、骨质和其他组织中而引起病损及炎性反应。土茯苓在痛风性关节炎发生发展全过程均有治疗作用。土茯苓可显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸、肌酐和尿素氮水平, 改善肾功能, 其机制可能是通过抑制 XOD 活性酶活性, 抑制尿酸生成, 同时下调肾脏尿酸转运体 URAT1、GLUT9 的 mRNA 和蛋白表达, 抑制尿酸重吸收, 促进尿酸排泄两方面来实现降尿酸的作用, 另一方面抑制 IL-1 β 、TNF- α 表达, 减少这类细胞因子生成, 减轻其进一步产生的肾损伤炎性级联反应, 起到肾保护作用[3]。彭佳琦等[4]细胞实验结果显示, 土茯苓中的槲皮素具有较强的抑制尿酸合成作用, 并呈浓度依赖性, 其关键作用是通过与黄嘌呤氧化酶结构中通往钼蝶呤疏水通道的 GLN870 和 ASP871 氨基酸形成氢键, 同时与 CYS648 形成疏水作用, GLN870、ASP871 与 CYS648 是影响 XO 尿酸合成的关键氨基酸靶点。复方土茯苓颗粒可通过降低 IL-1 β 、IL-8 水平, 减少淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润, 减轻急性痛风性关节炎兔关节肿胀, 改善滑膜炎[5]。黄意婷[6]通过数据挖掘发现, 土茯苓总黄酮类活性成分治疗痛风性肾病的重要通路主要为 IL-17 信号通

路、TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路、NOD 样受体信号通路、糖尿病并发症中的年龄-RAGE 信号通路。徐梦琪[7]通过纯化分离得出土茯苓五种化合物,并在 XOD 体外抑制实验表明,4-(吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)苯酚对 XOD 的活性抑制作用最强,且具有可逆性。邹惠亮等[8]应用酶动力学研究发现,土茯苓与别嘌醇均对黄嘌呤氧化酶有竞争性可逆抑制作用,可在一定程度上替代别嘌醇在临床上的使用,规避别嘌醇罕见且严重的中毒性表皮坏死松解症等皮肤超敏反应的副作用。

3. 类风湿关节炎

类风湿关节炎是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主,以手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎为特征的系统性疾病,常伴有关节外器官受累,关节畸形及功能丧失。陈小鹏[9]通过实验研究表明,土茯苓落新妇苷能在一定程度抑制关节滑膜组织中 NF- κ B 及下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达,改善小鼠踝关节肿胀症状,且在减轻炎性细胞浸润及骨破坏方面效果优于双氯芬酸钠组。李慧[10]经 KEGG 分析得出,土茯苓主要通过血小板活化、破骨细胞分化、cAMP 信号通路等 6 条通路发挥抗类风湿关节炎作用。李光耀[11]在清热活血方(金银花 30 g、土茯苓 30 g、丹参 30 g、苍术 15 g、赤芍 15 g、莪术 9 g、萆薢 15 g、蜈蚣 2 条)动物实验中发现,土茯苓落新妇苷可降低 CIA 大鼠血清中炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 含量,临床上应用该方治疗能延缓远期 5 年内患者骨破坏进展。

4. 骨关节炎

骨关节炎是一种非炎症性的退行性关节病,表现为关节疼痛、僵硬、功能障碍。李中华等[12]动物实验表明,落新妇苷可降低血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 PGE2 水平以及组织中 NO、MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS-4 含量,同时抑制小鼠软骨组织中 iNOS 和 COX-2 蛋白表达,减少钙化软骨并增加透明软骨厚度,说明落新妇苷可能通过抗炎和软骨基质降解来改善 OA 小鼠症状。孙娜[13]相关研究表明,健骨方(川牛膝 15 g、虎杖 15 g、骨碎补 30 g、土茯苓 20 g、土元 10 g、王不留行 12 g、独活 20 g)较之其他阳性组能明显抑制关节软骨、滑膜中 MMP-1、MMP-3、IL-1 β 阳性表达,上调 TIMP-1 阳性表达,降低软骨细胞的凋亡指数,改善软骨病变,并通过临床研究验证其能降低软骨及滑膜的退变程度。王强等[14]利用网络药理学研究土茯苓-薏苡仁药对对骨性关节炎有治疗作用,发现有脂质和动脉粥样硬化通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等主要通路。

5. 寻常型银屑病

寻常型银屑病是一种常见的以炎性红色丘疹、白色鳞屑、发亮薄膜和点状出血为特征性皮损的慢性易于复发的炎症性皮肤病,主要分为寻常型、关节病型、脓疱型及红皮病型,其中寻常型占 99% 以上。王英惠[15]体外实验表明,落新妇苷能够抑制 HaCaT 角质形成细胞增殖并诱导其分化,且呈剂量依赖性;并利用 SKH-1 鼠湿热型银屑病模型证实外用土茯苓提取物通过抑制树突状细胞-Th17 炎症轴改善咪喹莫特诱导的 SKH-1 小鼠银屑病样皮损。另外王秀菊等[16]实验说明土茯苓总黄酮可减少 IFN- γ 、IL-23 和 TNF- α 含量,下调 IL-17、Notch、Jagged1 和 Hes-1 蛋白相对表达水平,上调 AQP3 和 Cer mRNA 相对表达水平,改善银屑病小鼠症状,抑制炎症反应,其可能是通过抑制 IL-17/Notch 信号轴发挥调控作用。李腾飞等[17]对土茯苓-槐花药对治疗银屑病的作用机制研究中显示,起到较为关键作用的为 PI3K-Akt、AGE-RAGE、MAPK、IL-17、TNF 等信号通路。

6. 骨质疏松

骨质疏松是指多种原因导致的骨密度和骨质量下降,骨微结构破坏,造成脆性增加,从而容易发生骨折的全身性骨病。高诗尧等[18]细胞实验验证了土茯苓促进成骨细胞分化的作用,可能通过促进

MC3T3-E1 成骨细胞碱性磷酸酶的表达, 起到防治骨质疏松的作用, 网络药理学相关靶点提示此作用可能与 HIF-1 信号通路、AMPK 信号通路、Wnt 信号通路有关。

7. 讨论

在土茯苓临床用量上, 张海宇等[19]总结分析经典名方和现代医家运用土茯苓的临床配伍及用量, 探讨得出其临床用量为 9~240 g, 常用量在 15~60 g; 依据疾病类型和病情轻重程度, 治疗风湿免疫系统疾病, 常用 30~60 g; 若病情急重或慢性疾病急性加重期, 可重用至 120~240 g, 但大剂量应用时需注意配伍, 中病即止。如禩国维国医大师用于过敏性紫癜最大量用至 50 g [20]; 朴春丽教授治疗 2 型糖尿病合并高尿酸血症时, 用量可至 90 g [21]; 仝小林院士治疗痛风、慢性肾盂肾炎急性加重时用量 50 g~240 g [22]。

在真实世界治疗慢性肾衰(非透析期)中或可作为核心药物应用[23], 忌讳损伤肾功能可配伍石韦, 有研究表明[24]土茯苓-石韦药对可能通过槲皮素下调 P53 信号通路, 抑制 TP53 基因激活炎症、凋亡、氧化应激等反应, 防止系统网络失衡, 延缓纤维化的发生与发展, 改善小鼠的肾功能、病理损伤及纤维化作用。目前土茯苓在治疗痛风性关节炎方面研究较为充分, 在骨质疏松、类风湿关节炎、骨关节炎及银屑病性关节炎等方面仍处于初期探索性阶段, 需要更多动物实验及临床研究证明它的作用机制, 为进一步研发新药或扩展应用范围提供临床依据。

参考文献

- [1] 孙民安. 中药外敷治愈风湿骨病的临床应用[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(3): 41-42.
- [2] 宜娟娟, 曹玉举. 《伤寒杂病论》对风湿骨病诊疗理论探讨[J]. 中医研究, 2023, 36(1): 13-18.
- [3] 丁瑞, 洪权, 耿晓东, 等. 土茯苓治疗小鼠高尿酸血症的机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(2): 97-100.
- [4] 彭佳琦, 于志豪, 王浩臻, 等. 土茯苓通过槲皮素抑制黄嘌呤氧化酶降尿酸[J]. 智慧健康, 2023, 9(11): 125-131, 136.
- [5] 李静, 黄辉, 武鹏, 等. 复方土茯苓颗粒对急性痛风性关节炎兔的抗炎作用[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(3): 708-713.
- [6] 黄意婷. 基于数据挖掘的土茯苓总黄酮类活性成分在痛风性肾病中的作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [7] 徐梦琪. 土茯苓降尿酸、镇痛和抗炎活性成分研究[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2021.
- [8] 邹惠亮, 陈敏, 吴巧攀, 等. 土茯苓中抑制黄嘌呤氧化酶活性成分提取工艺优化及其酶动力学研究[J]. 中成药, 2023, 45(1): 12-16.
- [9] 陈小鹏. 土茯苓落新妇苷基于 NF- κ B 信号通路抑制大鼠类风湿性关节炎的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [10] 李慧, 张林. 土茯苓治疗类风湿性关节炎的网络药理学研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2854-2857.
- [11] 李光耀. 清热活血方治疗类风湿性关节炎 5 年放射学观察及其拆方对 TNF- α 、IL-6 影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [12] 李中华, 钟进军, 杨青, 等. 落新妇苷通过抗炎和软骨基质降解对膝骨性关节炎小鼠的治疗作用研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(11): 2115-2120.
- [13] 孙娜. 健骨方对兔膝关节软骨的影响及治疗膝骨性关节炎的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [14] 王强, 于霞, 张立清, 等. “土茯苓-薏苡仁”药对治疗骨性关节炎的网络药理学分析[J]. 中国当代医药, 2023, 30(5): 14-18.
- [15] 王英惠, 吕莎莎, 等. 土茯苓提取物调控 IL-22/Hippo-YAP 信号通路在银屑病角质形成细胞增殖中的作用及机制研究[EB/OL]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=vs6GoGUiQCOMuY9AS2PrJ2gkPIB2Pyd_3XkQ8cRVjHnNFnbR23A3Q4bGp-ilk1fC9peoVveg-MjYPrPVMNBEBVuN95VyPS9azvVJNIFN5r26pxwxyyBTIzsIGwZiiaYm&uniplatform=N

[ZKPT&flag=copy](#), 2021-02-06.

- [16] 王秀菊, 周丽娟, 王康民, 等. 基于 IL-17/Notch 轴土茯苓总黄酮对银屑病小鼠皮肤瘙痒缓解及炎症反应抑制的作用机制研究[J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 794-800.
- [17] 李腾飞, 周妍妍, 杨素清, 等. 土茯苓-槐花药对治疗银屑病作用机制的网络药理学研究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(7): 1134-1139, 1184.
- [18] 高诗尧, 宁超, 章镇宇, 等. 基于网络药理学和体外细胞实验研究土茯苓抗骨质疏松的机制[J]. 巴楚医学, 2022, 5(3): 69-74.
- [19] 张海宇, 邸莎, 田卫卫. 土茯苓的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 386-389.
- [20] 裴悦, 熊述清, 董金典, 等. 国医大师禚国维治疗银屑病用药规律研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(1): 197-203.
- [21] 李博瑞. 解毒通络调肝降浊方治疗 2 型糖尿病合并高尿酸血症患者的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- [22] 仝小林, 吴义春, 赵林华, 等. 剂量心悟[J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 21-22.
- [23] 黎敏刚. 真实世界中诊治慢性肾脏病用药配伍规律研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [24] 李志强. 土茯苓-石韦药对对肾脏衰老的作用和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.