

· 最新医学综述 ·

藤类药物治疗类风湿关节炎的研究进展

林苑¹, 陈进春²

(1. 福建中医药大学, 福建 福州 350000; 2. 福建中医药大学附属厦门市中医院, 福建 厦门 361000)

摘要: 藤类药物具有善达通络、善治风疾的特点, 是治疗类风湿关节炎的常用药物。综述临床常用于治疗 RA 的藤类中药药理学研究进展、藤类药物制剂临床试验研究进展以及总结名家用藤治痹经验, 为临床 RA 的治疗提供用药思路。

关键词: 藤类中药; 类风湿关节炎; 痹症

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.032.006

本文引用格式: 林苑, 陈进春. 藤类药物治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(032): 23-26.

Progress in Treating Rheumatoid Arthritis with Rattan Drugs

LIN Yuan¹, CHEN Jin-chun²

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian 350000; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen Fujian 361000)

ABSTRACT: Rattan drugs is commonly used in rheumatoid arthritis, because of the characteristics of rattan drugs could dispel wind and dredge collaterals. This paper reviews the pharmacological research progress of rattan drugs commonly used in the treatment of RA, the clinical trial research progress of rattan drug preparations, and summarizes the experience of famous rattan in the treatment of arthralgia, so as to provide medication ideas for the treatment of RA.

KEY WORDS: rattan drugs; rheumatoid arthritis; arthralgia syndrome

0 引言

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种以进行性、破坏性的关节病变为特点的慢性自身免疫疾病, 会引起关节疼痛肿胀、僵滞麻痹, 乃至关节变形。中药在治疗痹症方面已被证明是有效的, 《本草便读》云: “凡藤蔓之属, 皆可通经入络。此物善治风疾, 故一切历节麻痹皆治之。” 藤类中药针对痹证有较好的疗效, 对于治疗类风湿关节炎此类筋脉拘急、气血痹阻不通之顽痹同样收效甚佳, 在临床中被广泛使用。本文通过对近年来国内外有关藤类中药治疗 RA 的研究成果进行综述和分析, 以期拓展临床治痹用药的思路, 提高疗效。

1 藤类中药治疗 RA 的药理学研究进展

1.1 鸡血藤

鸡血藤其药用最早记载于《本草备要》, 其味苦、甘, 性温, 具有活血止痛, 舒筋活络之功效。鸡血藤中含有的。根据网络药理学研究, 我国学者发现鸡血藤具有黄酮类、三萜类、苷类、酚类、甾醇类、萜醌类等多种活性成分, 拥有抗炎镇痛、抗氧化、调节

脂质代谢等功能, 能多靶点、多途径治疗关节炎^[1,2]。

黄酮是鸡血藤中的一种主要成份, 其具有抗氧化自由基、调节炎症因子的产生、调节信号通路、抗氧化自由基、调节免疫调节等功能对 RA 产生治疗作用^[3,4]。刘仰斌^[5]等发现经过鸡血藤总黄酮治疗后, 大鼠血清介导免疫损伤物质浓度降低, 清除自由基和抑制自由基反应的 GSH-Px 系统活性升高, 说明鸡血藤总黄酮可通过提高抗氧化酶活性, 促进自由基的清除, 抑制氧化应激, 从而对治疗关节炎反应。类风湿关节炎的主要病理改变是关节滑膜病变, 病理改变的过程中有多种类型的细胞参与, 滑膜成纤维细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 就是其中之一, RA-FLS 过度增殖活化及凋亡不足会导致关节慢性滑膜炎的进展。因此, 抑制血管异常增生成为 RA 治疗的新趋势。丰城鸡血藤中提取的黄酮类化合物正是通过抑制 RA-FLS 细胞增殖这个途径以改善滑膜炎, 最后达到治疗 RA 的效果^[6]。

1.2 雷公藤

雷公藤始载于《神农本草经》, 其味苦、辛, 性

寒,有大毒,具有祛风湿、通经络、消肿止痛之功效。雷公藤的有效成分主要包括二萜类、生物碱类、三萜类及苷类等,具有抗炎镇痛、抑制血管翳生成等作用,在自身免疫性疾病治疗方面疗效显著。

雷公藤红素是一种从雷公藤中提取的三萜类物质,其可以通过多种方式对 RA 起到治疗作用。雷公藤红素可以降低 NF- κ B 受体激动剂诱导破骨细胞基因和转录因子的表达以及 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化以减少关节中破骨细胞的数量并抑制其功能,可以降低 RA-FLS 的增殖和侵袭能力并诱导凋亡以抑制血管翳生成,可降低脾酪氨酸激酶(SYK)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPKK/MEK)-细胞外信号调节激酶(ERK)-NF- κ B 的信号级联反应而有效抑制由不同炎症刺激物诱导的 NETs 的形成^[7]。雷公藤甲素主要是通过调节炎症性细胞因子、淋巴细胞、酶类、对核内转录因子在体内的表达,以及抑制关节腔内的异常血管生成、诱导 RA-FLS 凋亡等途径来治疗 RA^[8]。研究发现雷公藤甲素同样可以通过降低滑膜组织微血管丰富度的机制抗炎及抑制血管新生并减轻关节软骨及骨的侵蚀破坏^[9]。

1.3 青风藤

青风藤最早记载于宋代的《本草图经》,其性味苦、辛、平,归肝、脾经,具有祛风除湿、通经活络、利尿的功效,临床上可用于治疗风湿痹痛、关节肿痛、麻痹瘙痒等。青风藤对于化学性、细菌性等类型的炎症均能发挥抗炎作用,其中左旋千金藤啶碱、青藤碱、拉兹与宁碱和 β -谷甾醇这 4 个活性成分在治疗风湿免疫疾病过程中发挥关键作用,其中青藤碱为其主要抗炎抗风湿物质^[10]。

青藤碱可以下调小鼠 Bcl-6mRNA、Bcl-6 蛋白的表达、降低 Tfh 细胞比例,抑制 IL-21 水平,滑膜增殖及淋巴细胞浸润程度,最终改善小鼠的关节炎症状^[11]。王金凤^[12]等研究发现青藤碱抑制 TNF- α 产生,降低滑膜血管内皮因子的表达,对大鼠滑膜血管新生有较好的抑制作用。钱鑫^[13]等研究发现经青藤碱治疗后患者炎症细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 以及 RF、抗 CCP 均低于对照组,表明青藤碱能调节免疫且能缓解患者体内的炎症情况。

1.4 其他藤类

李想^[14]等基于网络药理学理论对鸡矢藤治疗 RA 有效成分、靶点及相互作用进行研究,分析鸡矢藤通过抑制肿瘤坏死因子的生成并抑制其引起的

FLS 的持续增生状态以治疗 RA 关节肿胀。宽筋藤的多种成分均具有抗类风湿关节炎相关的作用,其机制是通过维持体内 PGs 和 LTs 等因子的稳态;干预 PI3K-Akt 信号通路,介导 RA 主要细胞凋亡基因的表达;调控 LCK、ZAP70、ITK 等蛋白,抑制 TCR 诱导的胞内信号传递,减少细胞因子产生,降低病理性 T 细胞免疫异常来治疗 RA^[15]。忍冬藤治疗 RA 相关靶点的化学成分有木樨草素和咖啡酸,通过调节免疫应答、影响炎症反应及调控细胞生长,在缓解 RA 症状及控制 RA 进展方面发挥重要作用^[16]。

2 藤类药物制剂在 RA 中的应用

藤类中药治疗痹历史悠久且已通过现代药理学理论对其疗效进行充分的研究与认证。迄今为止,诸多研究者在中医药理论及现代药理学理论指导下,以藤类中草药为原材料,按照规定生产工艺和质量标准制成藤类药物制剂,在临床中同样运用广泛并且疗效甚佳。

雷公藤作为在抗风湿作用最显著且临床应用最普遍的藤类中药,其代表制剂复方雷公藤(新风胶囊)和单味雷公藤(雷公藤多苷片)在治疗 RA 的有效性已被认可。新风胶囊是一种主要由黄芪、薏苡仁、雷公藤、蜈蚣组成的复方中药制剂,组方中各味中药都具有抗炎镇痛的作用,并且经过配伍还能降低雷公藤的毒副作用,可显著缓解患者免疫力低下的不良反应^[17]。新风胶囊可抑制 FAK/CAPN/PI3K 通路的异常激活^[18]、调控 lncRNA MAPKAPK5-AS1 促进 RA-FLS 凋亡^[19],调节炎症性细胞因子平衡趋化因子^[20]以起到治疗 RA 的目的。文建庭^[21]等对新风胶囊治疗 RA 对照组为来氟米特的 10 篇 RCTs 进行 Meta 分析,新风胶囊能显著降低炎症反应、改善 RA 关节不适,并且在以上两个方面优于对照组。肺间质纤维化及心血管疾病是类风湿关节炎两个重要的关节外并发症,严重影响 RA 患者的寿命。在动物研究中发现,新风胶囊对大鼠的肺及心脏均存在保护作用^[22]。雷公藤多苷片是从雷公藤中分离出的雷公藤多苷为活性成分的药物,具有抗炎、抑制细胞、体液免疫等功效。雷公藤多苷片可通过调节 PGE2 的分泌,从而降低关节滑液和 PGE2 的含量;通过抑制 VEGF 和 MMP-9 的释放,从而阻止血管新生,从而抑制血管翳生成^[23]。朱光昭^[24]等对使用雷公藤多苷片治疗

的 223 例 RA 患者进行 Meta 分析, 研究结果同样证实了雷公藤多苷片对于延缓 RA 骨破坏的疗效。

正清风痛宁是由中药青风藤中提取的青藤碱精制而成的现代中药制剂。王宝新^[25]等通过纳入 6 个 RCTs 的 476 例研究对象对正清风痛宁治疗 RA 的有效性和安全性进行荟萃分析, 结果提示正清风痛宁对改善血沉方面效果确切并且还能降低其余西药的不良反应。向高^[26]等同样对正清风痛宁进行疗效和安全性的 Meta 分析, 研究结果提示相对于常规治疗正清风痛宁联合用药能显著提高总有效率、缓解临床症状(晨僵、关节压痛、DAS28、ACR20、ACR50)、降低炎症因子水平(ESR、RF、CRP), 且不良反应比对照组低。

3 医家藤类药物治疗经验

藤类植物因其根茎缠绕、蔓延, 形如脉络, 具有舒展、蔓延的特性, 善行经络, 能通瘀滞, 自古以来就被用于痹症的治疗。沈计荣治痹提倡“以通为用”, 指出藤类药物对痹证尤宜, 并举祝谌予的四藤一仙汤(鸡血藤、海风藤、络石藤、钩藤、威灵仙各 30g) 为典例, 方中藤药可以疏通经、养血活血、解痉止痛^[27]。于志强认为藤类药物善通经活络、活血止痛, 引药直达病所, 对于临床上顽固性、难治性关节炎的治疗, 可以藤类、虫类中药配伍使用^[28]。如治疗痰瘀内阻之痹可用以当归、鸡血藤配以水蛭、土鳖虫以活血化瘀通络; 治疗风寒湿之痹可用以海风藤、丁公藤配以僵蚕、蝉蜕以祛风散寒通络。黄传兵在临床上将忍冬藤与豨莶草合用治疗 RA, 一者为清, 一者为通, 二药合之, 共奏清热解毒通痹止痛之功效, 在临床中适用于关节红肿疼痛之热痹^[29]。刘德山在用藤治痹方面提出, 运用时应辨证选药, 藤药有“引经报使”之效能使药力抵达络病之所, 配虫类药物更加以剔邪搜络之力, 再伍以和胃健脾之品以治久痹气血亏虚^[30]。吾师陈进春在临床治痹的过程中, 如遇热与痰浊瘀血相结多选用忍冬藤, 遇寒与痰浊瘀血相结多用鸡血藤。RA 患者常伴有焦虑等不良心理情绪影响患者睡眠质量, 吾师在临床中常用夜交藤, 其既能养心安神亦可祛风通络, 与组方中其余药物合用加强舒筋止痛之功。

4 总结

藤蔓其性舒展, 可调畅通利关节而达四肢, 药性温和应用历史悠久, 在治痹症方面已累积了丰富

的经验案例。现代药理学研究同样证明, 藤类中药中的数种有效成分均能通过多靶点、多途径来延缓 RA 病情进展、改善 RA 临床症状。因藤类中药在临床中使用剂量较大、使用时间较长, 不可避免存在毒副作用, 在使用时也应注意肝肾功能的监测。国内外诸多学者针对藤类药物的特点进行研究, 通过现代技术提取藤类药物的有效成分进行并对其毒性进行剔除, 并经过临床 RCTs 证明藤类药物制剂能改善 RA 病情, 已研制出多种藤类药物制剂。迄今为止, 藤类药物治疗 RA 的效果已得到充分的验证, 但随着研究层次的深入及研究水平的提高, 今后对藤类药物治疗 RA 的机制也将有新的进展。目的就是能充分发挥中医药特色, 充分提升藤类药物治疗 RA 的疗效。

参考文献

- [1] 黄淑霞, 殷海波. 基于网络药理学探讨鸡血藤对骨关节炎的作用机制 [J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2654-2660.
- [2] 赵晶晶, 郑福增, 马俊福, 等. 基于网络药理学探讨雷公藤-鸡血藤药对治疗类风湿关节炎的机制 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(07): 11-15+23.
- [3] 关枫, 张添溢, 刘天博, 等. 中药组分抗类风湿作用机制研究新进展 [J]. 中医药信息, 2022, 39(02): 78-82+88.
- [4] 燕晓婷, 陈华国, 周欣. 黄酮类化合物抗类风湿关节炎作用及机制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(06): 1101-1108.
- [5] 刘仰斌, 张志花. 鸡血藤总黄酮对大鼠佐剂性关节炎作用的实验研究 [J]. 医学研究与教育, 2014, 31(05): 1-4.
- [6] 赵艳红. 丰城鸡血藤抗 RA 药效物质基础及活性研究 [D]. 江西中医药大学, 2019.
- [7] 刘梦亚, 赵向峰. 雷公藤红素治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(01): 72-75.
- [8] 李清宋, 邓晓霞, 林色奇, 等. 雷公藤甲素治疗类风湿关节炎作用机制研究进展 [J]. 江西中医药, 2015, 46(06): 73-76.
- [9] 张前德, 时彦标, 谈文峰, 等. 雷公藤甲素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞系 MH7A 中 VEGF、MMP-9 水平变化的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, (07): 902-905.
- [10] 罗艳群, 沈小兰, 蔡三金, 等. 青风藤化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(03): 898-911.
- [11] 许超, 张芳. 青藤碱对胶原诱导性关节炎小鼠滤泡辅助性 T 细胞的影响 [J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1704-1708+1735.
- [12] 石宇红, 彭琼, 任亚飞, 等. 青藤碱对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜血管新生的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(17): 1-6.
- [13] 钱鑫, 赵智明, 张蓓蓓, 等. 青藤碱对类风湿关节

- 炎患者炎性细胞因子及免疫系统的影响[J]. 中药材,2018,41(05):1226-1228.
- [14] 李想,何和与,林丹,等.基于网络药理学预测鸡屎藤治疗类风湿关节炎作用机制[J].海南医学,2019,30(24):3133-3139.
- [15] 蒙涛.基于网络药理学的宽筋藤抗类风湿关节炎作用机制研究[D].中南民族大学,2020.
- [16] 郭思琦,姜春燕,张百霞.基于网络药理学的忍冬藤抗类风湿关节炎作用机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(05):1716-1724.
- [17] 鲍丙溪,刘健,万磊,等.新风胶囊通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT/mTOR 抑制骨关节炎 CD4⁺T 与软骨细胞共培养的免疫炎症[J].南方医科大学学报,2021,41(04):483-494.
- [18] Wan L, Liu J, Huang CB, et al. Mechanism of Xinfeng Capsules improving rheumatoid arthritis based on CD19⁺B cells regulating FAK/CAPN/PI3K pathway[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2021, 46(14):3705-3711.
- [19] Wen JT, Liu J, Wang X, et al. Xinfeng Capsules promotes apoptosis of synovial fibroblasts and attenuates inflammation in rheumatoid arthritis by regulating lncRNA MAPKAPK5-AS1[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2021, 46(24):6542-6548.
- [20] Wen JT, Liu J, Wang X, et al. Effect of Xinfeng Capsules-containing serum on TNF- α -induced apoptosis and inflammation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2021, 46(2):436-443.
- [21] 文建庭,刘健,孙艳秋,等.新风胶囊治疗类风湿关节炎 Meta 分析[J].安徽中医药大学学报,2020,39(05):83-88.
- [22] Cao YX, Huang D, Liu J, et al. A Novel Chinese Medicine, Xinfeng Capsule, Modulates Proinflammatory Cytokines via Regulating the Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)/Nuclear Kappa B (NF- κ B) Signaling Pathway in an Adjuvant Arthritis Rat Model[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:6767-6774.
- [23] 陆婷,饶艳婷,张瑾,等.雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的疗效及作用机制[J].中药材,2021,(09):2221-2225.
- [24] Zhu GZ, Han XC, Wang HZ, et al. Effect of Tripterygium Glycosides Tablets in treating rheumatoid arthritis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2019, 44(15):3358-3364.
- [25] 王宝新,李鑫,谷捷,等.正清风痛宁治疗类风湿关节炎有效性及安全性的系统评价[J].湖南中医药大学学报,2015,35(03):67-71.
- [26] 向高,何克剑,尹龙,等.正清风痛宁治疗类风湿关节炎疗效及安全性系统评价和 GRADE 证据级别评价[J].中国免疫学杂志,2022,38(03):379-386.
- [27] 夏天卫,张超,姚晨,等.沈计荣运用藤类药辨治痹证经验撷英[J].中医药导报,2019,25(15):126-129.
- [28] 姬壮壮,祁向争,于志强.于志强临床运用藤类药物经验[J].内蒙古中医药,2020,39(12):68-69.
- [29] 丁本璐,黄传兵,陈蕾蕾,等.黄传兵应用藤类药物辨治类风湿关节炎经验拮萃[J].中医药临床杂志,2021,33(05):862-865.
- [30] 宁鲁宁,张芳,刘晓红,等.刘德山教授运用藤类药物" 通络 " 治疗痹症经验 [C]// 第十四届国际络病学大会,2018.