



苦参碱相关制剂对类风湿关节炎影响的研究进展

葛航¹, 陈民²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是自身免疫性疾病, 严重威胁患者的生命与健康, 为提高患病人群的生活质量, 减轻病痛, 下面将通过对苦参成分制剂(苦参碱)对于该病的治疗作用文献进行分析、归纳与总结, 并对 RA 的现状、进展进行综述。

关键词: 苦参; 苦参碱; 苦参碱衍生物; 类风湿性关节炎; 尪痹

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2023)06-0019-03

Research Progress of the Effects of Matrine Related Preparations on Rheumatoid Arthritis

GE Hang¹, CHEN Min²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease, which seriously threatens the life and health of patients. In order to improve the quality of life of the sick population and reduce the pain, this paper will analyze, summarize and summarize the literature on the therapeutic effect of Sophora flavescens and its extract preparations (matrine, Oxymatrine, Sophora flavescens injection, etc.), The current situation and progress of RA were reviewed.

Keywords: Sophora flavescens; matrine; matrine derivatives; rheumatoid arthritis; arthralgia

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA), 是一种以全身性自身免疫疾病为主的, 表现以关节及关节周围组织慢性炎症为特征的慢性疾病, 发病多成对称性^[1], 并伴随关节滑膜炎持久反复性发作, 造成滑膜过度增殖和炎性细胞浸润, 同时可引起关节内软骨和骨的破坏, 甚至导致畸形及残疾, 是世界上人类丧失劳动力和致残的主要疾病之一^[2]。在临床上不仅仅是常见病, 更是疑难病, 由于 RA 尚无特效药, 临床上仍以非甾体类消炎止痛药、糖皮质激素、生物制剂、抗风湿药和针灸进行支持治疗, 这会造成疗效不明显、治愈率低、药物不良反应较多且重、长期使用还会产生耐药性^[3-4]、治疗费用居高不下、同时生物制剂需要胃肠道外给药, 增加感染及患癌风险^[5], 严重影响患者生活质量并给家庭带来沉重的负担; 加之 RA 病程反复缠绵、迁延不愈这就造成了患者身体与心理上的双重压力^[6]。因此 RA 可以看做我国最具广泛危害性的慢性疾病。找到更加有效、价廉的治疗方法迫在眉睫。

近年来由于单味中药制剂、中药成份提取物的研制增多, 越来越多中药疗法在治疗 RA 时显露出独特的疗效^[7]。苦参提取物苦参碱、氧化苦参碱、苦参碱衍生物、制剂复方苦参注射液等等都通过前辈们的实验研究或临床试验, 表明对 RA 的治

疗和预防均有良好疗效^[8]。

1 目前对 RA 的认识

1.1 临床现状

现代医学对 RA 的病因病机尚不明确, 普遍认为 RA 是一种以 T 细胞自身反应性积累和促炎性细胞因子过度产生为特征的全身性自身免疫性疾病, 临床表现为多关节滑膜炎及关节组织损害、功能丧失, 患者生存质量降低。免疫功能的紊乱伴随 RA 整个病变过程, 主要表现为 Th1/Th2 等失衡^[9], 目前的理论及研究表明其发病可能与免疫调节、感染、遗传、精神、神经、环境因素有关^[10]。据不完全统计, RA 的全球发病率为 0.5%~1%, 而我国大陆地区发病率为 0.42%, 男女患病比率约为 1:4。我国类风湿关节炎患者在病程 1~5 年、5~10 年、10~15 年及 ≥15 年的致残率分别为 18.6%、43.5%、48.1%、61.3%^[11]。由此可见, 我国 RA 的状况令人担忧, 作为医学工作者, 我们有义务和责任找出更加有效、副作用小、价格低廉的治疗方案。

1.2 中医学对类风湿性关节炎的认识

历代中医典籍里没有类风湿性关节炎这一病名, 但 RA 可以归属于痹症中的“尪痹”范畴。“痹”即《内经》“痹论”所论述的风寒湿三气合而为痹^[12]。痹者, 闭也。痹证指感受风寒湿等邪气导致气血闭阻引起肢体疼痛酸楚、麻木沉重, 关节屈伸不利等症状的一类病证。《内经》所论“痹”之涵义主要有: 一为病名, 泛指风寒湿邪所致气血经脉闭阻不通的肢体痹; 二为闭塞不通之病机。《医学入门》云:“痹者, 气闭塞不通流也, 或痛痒, 或麻痹, 或手足缓弱”。“尪痹”就是指具有肿大疼痛、变形僵硬、筋缩肉卷、不能屈伸、骨质受损症状的痹病。

基金项目: 中央财政科技计划项目(2017YFC1701205)

作者简介: 葛航(1991-), 男, 辽宁沈阳人, 硕士在读, 研究方向: 中医药防治老年病。

通讯作者: 陈民(1965-), 女, 辽宁沈阳人, 主任医师、教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中医药防治老年病。E-mail: chenmin-65@163.com。



古代医家对此缺乏系统的论述和统一的名称,有的叫“骨痹”“肾痹”,有的称之为“历节”“顽痹”,有的则称“鹤膝风”“骨槌风”等等。“尪”即足跛不能行,胫曲不能伸,骨质受损,身体羸弱。

焦树德教授在学习、继承前人各种论著的基础上,参考近代文献,结合多年临床体会,对各种痹病的因、证、脉、治等,进行了归纳整理,统称之为“尪痹”,用以区别于行痹、痛痹、着痹等。于1981年12月武汉举办的“中华全国中医学会内科学会成立暨首届学术交流会”上,提出建议把具有“骨质受损、关节变形”的痹病冠以“尪痹”的病名,此举受到国内学术界的广泛支持和认同。1983年中华全国中医学会内科学会痹病学组,采用了这一新的病名,并制订了尪痹的诊断与疗效评定标准,促进了中医药治疗尪痹(类风湿性关节炎)的科研及临床工作水平^[13]。

1.3 病因病机的分析

尪痹的病因病机较为复杂,除外感之邪侵袭又掺杂多种内在病理产物,临床上较难治愈。《素问·痹论篇》提到:“五脏皆有合,病久不去者,内舍于其合也。故骨痹不已,复感于邪,内舍于肾。筋痹不已,复感于邪,内舍于肝……”,《灵枢·阴阳二十五人》云:“血气皆少则无须,感于寒湿,则善痹骨痛”,“血气皆少则无毛……善痿厥足痹。”指出血气不足,不耐邪袭是痹证发生的内在因素。《类证治裁·痹证》所云:“诸痹,良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内侵。正气为邪气所阻,不能宣行,因而留滞,气血凝涩,久而成痹”。

娄多峰^[14]教授认为尪痹病因病机的基础为虚、邪、瘀,并认为只使用祛风湿类药物治疗效果甚微,常常以活血祛瘀为主,佐以祛风湿药物,疗效突出。刘健^[15]通过大量的临床总结得出,尪痹以脾胃虚弱为本,风寒湿热为标,痰瘀互结为病理基础。宋绍亮^[16]教授则认为,尪痹是由外感或内伤所致之伏邪深伏体内,一旦正气亏虚或起居饮食不节致脏腑功能失常,体内伏邪便有机可乘,一触即发。伏邪之毒为尪痹的重要病理因素。

各医家关于痹症的病因病机观点可概括为:痹症的形成是内因与外因相互作用的结果,正虚是其发病的根本因素,而正虚又分为肝肾不足、气血虚弱、营卫不固^[17],加以感受风寒湿三气,合而为病,而湿性最为重着、黏滞,夹杂寒邪、贼风,深入筋骨、肝肾,迁延不愈,造成筋骨拘挛变形。寒性凝滞、经脉不通,不通则痛,易致痰凝血瘀,日久瘀而化热,故风、寒、湿、热、痰、瘀为尪痹的病机关键^[17]。即:正气亏虚、邪气(风、寒、湿邪)侵袭、痰浊瘀血、瘀而化热^[18]。

1.4 中医辨证分型

尪痹除有痹症的共同症状:关节疼痛、肿胀、沉重及游走窜痛等,还具有其独特的症状:病程绵长,疼痛多变,昼轻夜重,痛自骨内发出。古人称此为“其痛彻骨,如虎之啮”。关节变形,骨质受损,晨起僵直,挛曲不能屈伸,甚至肢体功能受限,生活不能自理,因病邪在里,故脉象多沉^[13]。

2018年中华中医药学会风湿病分会发布了《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》,将类风湿关节炎分为8种主要中医临床证型,分别为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、气血亏虚证、肝肾不足证及气阴两虚证这8种证型^[19],并具有地域和病程的不同分布特点。

近年来,许多学者发掘弘扬了蒙医药治疗RA的相关疗法。蒙医药作为祖国医学中最具特色的分支之一,在漫漫历史长河中,一直保驾我国北方人民的健康,为中华民族生生不息

做出卓越贡献。关于RA的分型,蒙医经典著作《四部医典》《四部甘露》《绝密宗旨》等记载,陶列病分为4种类型,分别为:赫依、协日、巴达干、齐素^[20]。

在蒙医药中最具代表的治疗RA的方剂为忠伦汤,董秋梅团队近些年做了蒙药忠伦阿汤治疗CIA大鼠的系列试验。蒙药忠伦阿汤(苦参、栀子、诃子、川楝子、紫花地丁)多用于治疗热性风湿病,清热凉血、舒筋止痛功效佳。方中苦参起着不可小觑的作用^[20]。

2 苦参提取物苦参碱对RA的治疗作用

2.1 苦参碱对RA的治疗作用

苦参碱(Matrine, Mat)是从苦豆子、山豆根、苦参中提取出来的生物碱,属于喹啉类的生物碱^[21]。目前苦参碱的药理和临床研究发现,其具有抑菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、免疫调节以及强心、降压、抗心率失常、解热镇痛等多种作用^[22]。苦参碱可通过抑制NF- κ B信号通路抑制MMP-3及IL-1 β 的表达水平,调节Th1和Th2细胞因子失应答,减弱T细胞中的NF- κ B信号传导,抑制RASfs的侵袭^[22-23]。同时,苦参碱还能抑制人成纤维样滑膜细胞的增殖,人成纤维样滑膜细胞经不同浓度的苦参碱处理后,细胞生长均受到不同程度的抑制,随着药物浓度的增加和作用时间延长,抑制作用也随之增强^[24]。

虽然苦参碱对RA有着优异的治疗作用,但其报道较少。临床上苦参碱已经常常被用于癌症、病毒性肝炎、心脏病等治疗,并且从这些疾病的治疗中发现苦参碱的不良不良反应较少^[25-26],且价格低廉,易于长期使用,减轻患者家庭负担,具有较好的医学前景。

2.2 苦参碱制剂与免疫抑制剂联合使用

近年来,越来越多的人使用中药制剂联合常规的免疫抑制剂来控制RA的病程,这种联合疗法在缓解自身免疫症状方面疗效突出,同时可以提高免疫力,降低毒副作用,有效的延缓软骨及骨质的侵蚀。

吴文英^[27],将120例RA患者分成了观察组与对照组,观察组给予来氟米特片、甲氨蝶呤片口服,同时用复方苦参注射液静点。对照组给予来氟米特片、甲氨蝶呤片口服。结果:观察组缓解率明显高于对照组($P < 0.01$),IG水平观察组降低明显,BASDAI及BASMI评分观察组优于对照组。同时治疗期间观察组的白细胞与血小板的减少、胃肠道不良反应的发生率较对照组低。马培勤^[28],将100例RA患者,分成观察组和对照组,观察组同样给予来氟米特片、甲氨蝶呤片口服,同时用复方苦参注射液静点。对照组给予来氟米特片口服。结果:观察组总缓解率明显高于对照组的缓解率。刘欢^[29],将64例RA患者随机分为观察组和对照组,观察组采用非甾体类抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素类药物进行治疗,再加用苦参注射液;对照组则去掉苦参注射液。结果:苦参治疗后IL-6、IL-8及hs-CRP血清水平平均明显低于未应用苦参注射液的患者。

复方苦参注射液是以苦参为主要成分的复方制剂,其有效成分包括氧化苦参碱、苦参碱,有镇静、镇痛、抗肿瘤、抗炎的作用,并且具有双向免疫调节作用,减少炎症因子^[30]。复方苦参注射液可以通过研究药物作用机制,在未来进一步有理有据的证明其对RA的治疗作用。

由此可以看出,苦参碱制剂不仅可以调节机体炎症因子,提高免疫力、有良好的RA治疗效果,联合西药使用可以提高症状的缓解率,保护骨髓造血干细胞,还起到治疗的协同作用即减轻药物毒副作用。本药在RA患者中应用价值较高,值得推广。



2.3 苦参碱的实验研究

在关节囊和关节腔之间有一个薄层组织为滑膜层,关节滑膜组织通过提供组织支撑以及产生关节液,润滑、营养关节内组织结构,对维持正常关节的结构和功能有重要作用^[31],其中主要由巨噬细胞样滑膜细胞和成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLSs, 也有人称B型细胞)组成,FLSs分泌润滑液以及细胞外基质,对于维持滑膜的正常功能有重要作用,RA病人关节滑膜层中的RA-FLSs是RA发病过程中的关键。

邹玉明^[5],获取病人的滑膜组织,并分离培养出RA-FLSs。用不同浓度的苦参碱衍生物MASM刺激RA-FLSs。结果:MASM能抑制RA-FLSs的增殖,且在相同刺激时间,随着浓度梯度的增加,抑制作用更加明显;在相同浓度的作用下,随着作用时间越长,抑制强度也更大,呈现出剂量和时间的依赖性。赖永旭^[22]从病人关节中获取滑膜组织,制备培养并进行细胞侵袭实验,结果:苦参碱对RASFs的增殖有抑制作用,并呈剂量依赖性,并可以抑制RASFs的侵袭,降低RASFs中的MMP-3的mRNA水平。为了研究苦参碱衍生物M19及其不同浓度对RA的关节治疗作用。解方园等^[32]将60只大鼠分为:空白组、模型组、吡哆美辛组、M19低、中、高剂量组(2.5、5、10mg/kg),低中高组用M19溶液灌胃。结果:模型组大鼠与空白组相比足趾肿胀程度明显增加,与模型组相比吡哆美辛组大鼠足趾肿胀程度显著降低,M19各组同样可以缓解大鼠足趾肿胀,并随着剂量的增加,治疗效果明显增强。

由此可见,苦参碱的多种衍生物也具有较好的治疗RA的作用,减少骨关节被损害,抑制RASFs的破坏作用,减少骨赘形成,缓解骨质侵蚀状况,减轻关节肿胀,并根据浓度的不同呈现出不同的治疗效果,可以从中选取出治疗RA最适宜的浓度剂量。

3 小结

综上所述,无论从宏观上对临床病人的观察,还是从微观上对分子生物学的研究,都有能证明苦参碱及相关制剂对RA具有良好的治疗效果。这为RA的治疗提供了新的思路和方案。但基于目前苦参碱及相关制剂对RA的治疗效果的研究,大多以证明其有效或联合其他药物后使用效果更优为主,不同剂量梯度对RA治疗效果影响的临床研究较少;苦参碱的各种制剂及衍生物有很多种,具体哪一种疗效最佳,毒副作用最低,价格最低廉,还需要开展大量的样本实验及分子机制研究进一步探索,从而寻求更加规范合理的用药剂量及方式,造福类风湿关节炎患者,提高生活质量。

参考文献

[1] MCLNNE IB, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. New Eng J Med, 2011(365):2205-2219.
[2] 路再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 848-855.
[3] 黄清惠. 雷公藤治疗类风湿关节炎的现状思考[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(20):115-117.
[4] 黄嘉, 黄慈波. 类风湿关节炎的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1):1-5.
[5] 邹玉明. 苦参碱衍生物MASM对类风湿关节炎的治疗作用及其机制研究[D]. 上海: 海军军医大学, 2018.
[6] 丁明辉. 类风湿关节炎患者生存质量调查及慢性病管理效果分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
[7] 张林华. 基于数据挖掘的中医治疗风湿病临床用药规律与作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[8] 张昭, 范为民, 黄育芳, 等. 基于数据挖掘的李济仁教授治疗活动期类风湿关节炎用药规律的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8):221-225.
[9] 王秋艳. 氧化苦参碱抗类风湿性关节炎的作用及机制[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
[10] 聂红科, 吕志安, 汪宗清, 等. 类风湿关节炎中医外治法的研究现状[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(1):66-70.
[11] SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388(10055):2023-2038.
[12] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017:538-545.
[13] 焦树德, 王伟刚. 疔痹病名及其政治规律的研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(5):681-685.
[14] 秦涛. 姜多峰教授“虚邪瘀”理论与针刺结合治疗风湿病发热经验[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(1):46-49.
[15] 张颖, 刘健. 刘健教授治疗类风湿关节炎临床经验[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(11):42-44, 50.
[16] 王钰, 姜萍, 张艳艳. 宋绍亮辨治疔痹经验[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(1):75-78, 86.
[17] 严家欣, 龙仕杰. 类风湿关节炎中医病因病机研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(6):64-66.
[18] 陈彦竹. 名老中医治疗痹证临床特色及用药规律的研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
[19] 佚名. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南·中华医学会风湿病学分会[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12):201.
[20] 郭婕, 董秋梅, 刘君. 蒙医药治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(2):152-154.
[21] SHENGHUI ZHANG, YAN ZHANG, YAN ZHUANG, et al. Matrine induces apoptosis in human acute myeloid leukemia cells via the mitochondrial pathway and akt inactivation [J]. PLoS One, 2017, 7(10):46853.
[22] 赖永旭. 苦参碱对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞生物学活性的影响[J]. 四川医学, 2015, 36(1):21-24.
[23] NIU Y, DONG Q, LI R. Matrine regulates Th1/Th2cyto-kine responses in rheumatoid arthritis by attenuating the NF-kappaB signaling [J]. Cel Biol Int, 2017, 41(6):611-621.
[24] 蒋红, 雷佳红, 何城, 等. 苦参碱对成人成纤维样滑膜细胞生长的影响[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(18):2510-2512.
[25] 张明发, 王吉星, 沈雅琴. 苦参碱抗乳腺癌和卵巢癌的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10):2111-2118.
[26] BOTTINI N, FIRESTEIN G S. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(1):24-33.
[27] 吴文英. 复方苦参注射液联合治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 世界最新医学信息摘要, 2018, 18(70):147-149.
[28] 马培勤. 复方苦参注射液在类风湿关节炎治疗中的疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2017, 47(11):50-52.
[29] 刘欢. 苦参注射液对类风湿性关节炎患者炎症应激状态的影响研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(27):187.
[30] 伍斌, 曾耀英, 蔡小嫦, 等. 氧化苦参碱对淋巴细胞增殖和调节性T细胞(Tr)数量的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007(7):1368-1372.
[31] BARTOK B, FIRESTEIN G S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis [J]. Immunol Rev, 2010, 233(1):233-255.
[32] 解方园, 王甜甜, 许维恒, 等. 苦参碱衍生物抗关节炎作用研究[J]. 药实践杂志, 2019, 37(3):241-245.