

蒙药润骨灵治疗膝关节骨性关节炎的临床研究进展

乌兰巴特尔¹, 巴虎山^{2*}

¹内蒙古民族大学, 研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区国际蒙医医院, 骨伤科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

蒙药润骨灵是内蒙古自治区国际蒙医医院巴虎山教授经过多年临床工作总结并应用的验方, 它是在蒙药升阳-10味和苏木-6味汤的基础上研制出的方剂, 方剂组成是豆蔻、苏木、槟榔、高良姜、草果、木香、黄精、手掌参、天门冬、肉豆蔻、丁香、沉香等12味草药, 有补肾、增加清浊代谢、滋补骨, 降赫依的作用, 临床上主要用于骨性关节炎、骨质疏松症、骨伤、体虚等的治疗。在临床上使用已经10年有余, 纯草药成分副作用小和价格低廉。近年来, 对该领域药物的研发方向在朝向疗效好、毒副作用小、多靶点治疗的生物技术药物、单克隆抗体的方向发展, 促使传统医药及复方制剂的研发及二次开发有了长足发展。但是蒙医药尚缺, 因此开发新型的、毒副作用小的治疗骨性关节炎的新型蒙药显得急迫。润骨灵已经越来越受到临床及科研工作者关注。本文在前期总结关于蒙药润骨灵的研究, 并提出现阶段存在的问题, 为进一步探讨蒙药润骨灵的研发及在骨科当中更广泛的运用提供参考。

关键词

蒙药润骨灵, 膝关节骨性关节炎

Clinical Research Progress of Mongolian Medicine Runguling in the Treatment of Knee Osteoarthritis

Wulanbateer¹, Bahushan^{2*}

¹Postgraduate College, Inner Mongolia Minzu University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Orthopedics and Traumatology, International Mongolian Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 乌兰巴特尔, 巴虎山. 蒙药润骨灵治疗膝关节骨性关节炎的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1111-1116. DOI: 10.12677/acm.2025.1541035

Abstract

Mongolian medicine Runguling is a proven prescription summarized and applied by Professor Bahushan of the International Mongolian Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region after many years of clinical work. It is a prescription developed on the basis of Mongolian medicine Shengyang-10 Flavors and Su Mu-6 Flavors Decoction. The prescription is composed of 12 herbs such as cardamom, sappanwood, betel nut, galangal, tsaoko amomum fruit, costus root, polygonatum, ginseng, asparagus, nutmeg, clove, and agilawood. It has the effects of tonifying the kidney, increasing the metabolism of turbidity and clarity, nourishing the bones, and reducing "Heyi". It is mainly used clinically for the treatment of osteoarthritis, osteoporosis, bone injuries, and weakness. It has been used clinically for more than 10 years. The pure herbal ingredients have few side effects and are low in price. In recent years, the research and development direction of drugs in this field is developing towards biotechnological drugs and monoclonal antibodies with good curative effect, low toxic and side effects, and multi-target treatment, promoting the research and development and secondary development of traditional medicine and compound preparations. However, Mongolian medicine is still lacking. Therefore, it is urgent to develop a new type of Mongolian medicine with low toxic and side effects for the treatment of osteoarthritis. Runguling has received more and more attention from clinical and scientific researchers. This article summarizes the previous research on Mongolian medicine Runguling and puts forward the existing problems at the present stage, providing a reference for further exploring the research and development of Mongolian medicine Runguling and its wider application in orthopedics.

Keywords

Mongolian Medicine Runguling, Knee Osteoarthritis

Copyright © 2025 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. 膝关节骨性关节炎

膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种以关节软骨变性和丢失及关节边缘和软骨下骨骨质再生后为特征的,以疼痛、肿胀、活动受限和致残性为临床症状的退行性骨科病[1]。KOA 在老年人群中最为常见,男女均可发病。随着年龄增长发病率也开始升高。KOA 在中年以后多发。国内外的初步调查显示, KOA 的总患病率约为 15%, 40 岁人群的患病率为 10%~17%, 60 岁以上则达 50%。而在 75 岁以上人群中, 80%患有 KOA。骨性关节炎的发病无地域及种族差异。年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素可能与本病的发生有关; KOA 女性发病率高于男性,尤其是绝经后妇女更多见。KOA 也是导致残疾的主要原因之一,该病的最终致残率为 53%。由于 KOA 在老年人群中发病率更高,未来此疾病的影响或将成指数增长[2]。大多数 KOA 患者患有长期疼痛,随着医疗费用的增加,治疗这种疾病的巨大经济负担也不容忽视。因此,经济和简单的预防和治疗这种疾病已成为整形外科的重要研究课题[3]。目前,多数学者研究认为针对此类疾病诊疗指南推荐的药物主要包括口服止痛药、非甾体抗炎药和注射皮质类固醇等。然而,这些治疗只能暂时缓解症状,并具有较多副作用,如刺激胃肠道和增加心血管疾病的风险

等[4]。所以, 研究 KOA 的有效治疗方法一直是骨伤科领域的热点。

近年来, 在多个研究中发现 KOA 与肠道菌群有密切关系。随着对肠道菌群的不断深入探索, 研究发现肠道微生物群的丰富度、均匀度变化与越来越多的疾病密不可分, 肠道微生物群作为人体中不可或缺的微生态系统, 已有临床研究证实肠道微生物群可通过肠-脑轴调节免疫系统、内分泌系统等参与到骨代谢, 近期更是有国外研究报道, 肠道微生物群的变化与骨性关节炎之间存在潜在联系, 肠道菌群可能通过“肠道微生物-关节”轴对人体关节进行调节。多数学者认为其与促炎性细胞因子增多、炎症相关信号通路激活、细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)降解等有关[5]-[7]。肠道菌群以及其代谢物, 例如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)与 KOA 患者炎症或症状严重程度显著相关。当肠道菌群失调打破肠道屏障平衡时, 肠上皮细胞之间的紧密连接被打乱, 肠腔内细菌及 LPS 经由细胞旁转运进入人体循环。在这过程中, 细菌肽聚糖(peptide glycans, PGN)及 LPS 作为配体与模式识别受体结合, 诱发促炎反应[8]。其中, PGN 分别与 Toll 样受体 2 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor, NLR)结合, 起到诱导基质金属蛋白酶表达、激活炎症小体、促进促炎因子增加的作用[9] [10]。另外, LPS 可激活先天免疫系统中的巨噬细胞转为 M1 型巨噬细胞以及与 Toll 样受体 4 形成复合物, 进而诱导它们合成促炎因子, 如 IL-1 β , TNF、基质金属蛋白酶和自由基, 从而导致关节组织及全身出现明显的继发性炎症[11] [12]。TLR4 是介导 LPS 的主要受体, 是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。近年来研究发现, TLR4 除在具有防御功能的细胞表达, 在软骨细胞等非防御细胞中也有表达, 是代谢通路和炎症通路之间串联的关键调节因子。最近研究表明, 软骨细胞 TLR4 的异常表达可能参与 KOA 的病理学发生[13]。研究证实, KOA 病人软骨组织破损部位 TLR4 蛋白表达明显增多; 离体实验发现 TLR4 被激活可显著诱导 IL-1 β 和 MMPs 基因表达上调, 减少蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白合成[14]。LPS 对软骨细胞的作用依赖于 TLR4 信号途径, 离体实验发现 LPS 引起人体关节置换术取出的软骨组织降解, 而 LPS 并未导致 TLR4 软骨组织促分解代谢反应发生[15]。LPS 可以通过 My88 依赖的信号通路激活 TLR4, 最终使 NF- κ B 转入细胞核中诱导炎症因子的表达。膜上 TLR4 与外源性 LPS 结合后 TLR4 变构发生二聚化。My88 作为桥梁其羧基端结合在胞内 TLR4 结构域, 其氨基端死亡作用域募集白介素 1 受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK), 使 IRAK 自身磷酸化激活而获得游离。IRAK1, IRAK2 结合于肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (TNF-receptor association factor-6, TRAF-6), 该信号传播到下游 TRAF-6 激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 NF- κ B 抑制物激酶(Inhibitor of NF- κ B kinases, IKKs)复合物, 磷酸化 I κ B 被泛素化修饰构象改变而发生解离, NF- κ B 被激活移位细胞核内与相应 DNA 序列结合诱导炎症因子的表达, 如白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。研究发现软骨细胞经 LPS 刺激后引起 MAPKs 磷酸化及 NF- κ B 的活化, 软骨基质组成成分蛋白聚糖和 II 型胶原降解产物增多[16]。而抑制离体的软骨细胞 MAPK 通路可减缓细胞凋亡水平以及降低炎症因子分泌[17] [18]。有研究发现抑制兔子 OA 动物模型软骨细胞 NF- κ B 信号通路及下游炎症因子分泌减缓了 OA 病理学进程[19]。也有研究指出 I κ B 激酶的抑制即降低 NF- κ B 可以作为 KOA 的潜在治疗靶点[20]。药物可通过抑制软骨细胞 TLR4/My88 依赖性和非依赖性途径减少 IL-1 β 表达从而降低 MMP-13, IL-6 的合成。MMPs 可引起软骨细胞外基质分解, 炎症因子可促进 MMP-13 分泌, 使软骨组织分解作用加强。总之, LPS-TLR4/NF- κ B 信号通路在炎症、相关代谢性疾病中发挥重要作用。同时 LPS-TLR4/NF- κ B 信号通路可引起软骨细胞发生炎症反应及分解代谢反应, 该信号通路部分传导过程参与 KOA 的病理学进程也被证实。

在蒙医学上骨性关节炎属关节黄水病。蒙医学对骨性关节炎认识较早。《四部医典》[21]中对关节黄水病所记载为: “血之糟粕归于胆腑, 成为胆汁, 此过程受外来因素, 如: 饮酒过度或摄入过度的脂肪所影

响, 会出现血的精华和糟粕分解过程出现异常, 导致三根七素的新陈代谢不能正常分解和转化。因而, 人体会表现出病态, 出现皮肤发痒出现关节疼痛肿胀并出现关节僵直甚至活动受限、全身疼痛、身体发热等发病症状”。第十七世纪的蒙医学对关节黄水病的见解:《蓝琉璃》[22]对《四部医典》所记载的关于黄水病的病因:“被相对平衡存在于体内的三根机能分解而出的食物精髓在消化之希拉与调火之赫依的作用下进入分解为精华与糟粕, 此精华被输送到肝脏通过变色之希拉的作用转化为血, 而血的精华营养肌肉、脂肪、血的糟粕入胆囊进行进一步代谢, 又化为精华与糟粕, 此精华为黄水。此过程中被外来因素所影响比如摄入过量热性食物和偏酸性食物, 饮酒过多等, 因而出现污血”, 对此记载更进一步详细的分析并归纳。并最先提出了:“黄水多见于骨骼和皮肤之间”的观点。蒙医学中骨关节属人体七素之一, 黄水属与七素所产物。人体七素的形成过程、滋补与更新所需要的原料是由食物供给的。食物含有的各种营养成分, 必须经过消化系统的消化和吸收, 才能被人体利用。蒙医学认为 KOA 与消化系统密切相关, 治疗原则以调理消化系统, 燥异常黄水等。

2. 前期及目前研究

内蒙古自治区国际蒙医医院巴虎山科研团队于 2022 年用白鼠作为基础研究对象研究蒙药润骨灵 12 种草药的药味、药性、药效、化合物成分、药理学作用等, 总结发现蒙药润骨灵药的药味辛, 苦, 药性属温扁正, 通过祛心和肾赫依、祛肾和关节巴达干赫依、祛肾和脾胃寒、祛黄水等作用来平衡三根七素, 具有滋补、调七素、增食欲、消食、健脾胃、补肾、壮体、解热、祛血热、治刺痛、增加三根七素代谢等作用。主要可用于治疗肾虚、体乏、赫依病、巴达干赫依病、黄水病、食欲不振、消化不良等。解读润骨灵与骨质疏松症的关系主要是方剂组成与蒙医理论符合, 通过祛赫依、巴达干赫依、祛黄水、平衡三根七素、增加三根七素代谢、补肾、消食、健脾胃来增加七素中骨的代谢量, 达到治疗骨性关节炎的目的。

现阶段团队收集 2024 年 1 月至 2024 年 12 月期间在内蒙古国际蒙医医院蒙骨伤科以膝关节骨性关节炎诊断的 BMI 指数在正常范围的患者 72 例, 随机分治疗组和对照组, 每组 36 例。对照组: 藤黄健骨丸, 用法如下: 餐后用温开水服用藤黄健骨丸 18 粒, 晚: 餐后用温开水服用藤黄健骨丸 18 粒, 治疗组: 蒙药润骨灵, 用法如下, 早: 餐后用温开水服用润骨灵 15 粒, 晚: 餐后用温开水服用润骨灵 15 粒。1. 肠道菌群分析, 患者大便取样冻存管内 -80°C 保存, 用于肠道菌群结构分析。粪便样品进行 DNA 提取及质量检测, 经过基因序列 V3-V4 可变区 PCR 扩增, DNA 文库制备, 测序芯片生成 DNA 簇, DNA 线性化及末端封闭等步骤后, 在 Illumina MiSeq 平台上进行高通量测序, 根据数据进行肠道菌群结构分析。2. LPS-TLR4/NF- κ B 信号通路活化检测, 收集患者的膝关节液: 取静脉血收集离心管离心(3500 rpm, 10 min, 4 $^{\circ}\text{C}$), -80°C 保存, 用于 LPS 浓度检测。用 Endozone2 (荷兰)内毒素检测试剂盒采用显色法使血清和关节液 LPS 水平以颜色呈现。然后通过酶标仪(Microplate Absorbance Reader, TECANAustria GmbH)检测反应后光密度(optical density, OD, 通过 OD 值使用标准曲线计算出各样本 LPS 浓度。本次研究使用 SPSS25.0 版统计软件进行数据分析。差($X \pm S$)表示。所有数据均采用正态分布检验其正态性, 对于符合正态分布的多组间数据资料, 采用单因素方差分析进行组间比较, 方差齐则采用 LSD 检验, 方差不齐则采用 Games-Howell 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

此研究验证蒙药润骨灵通过改变肠道菌群分布, 进而通过调控代谢通路 LPS-TLR4/NF- κ B 信号通路治疗骨性关节炎的分子机制, 寻找治疗膝关节骨性关节炎更有效, 更安全无害的治疗方法, 为蒙药润骨灵治疗膝关节骨性关节炎临床研究提供依据。为进一步推广和研究蒙药润骨灵治疗膝关节骨性关节炎提供临床基础。

3. 展望与未来

近年来, 蒙医药已成为国内防治关节疾病研究的热点, 蒙医遵循辨证论治, 蒙药组方合群妙用, 用

药多靶点、多途径、多层次,对复杂的膝关节疾病病理生理改变具有一定的针对性,疗效突出,但达到产业化生产的成药尚不多,因此开发此类新药意义重大。蒙药润骨灵是在经典名方升阳-10味和苏木-6味汤的基础上研制出的新药。本团队已依据新药研究相关技术要求,完成了蒙医润骨灵基础研究主要试验工作,整理形成了技术资料。综合各项研究结果可知,蒙药润骨汤配方合理、工艺先进、标准完善、疗效好、毒性低、长期应用无不良反应,是一种具有良好开发前景的治疗关节炎的新药。因此往后依据新药申报相关技术要求,完成蒙药润骨灵申报临床前主要试验工作(组方研究、制备工艺研究、质量标准研究、稳定性研究、主要药效学研究、急性毒性试验等),整理形成技术资料。通过全谱分析,从整体上明确蒙药润骨灵的化学组成及功效物质基础,提高该产品的科技含量,使其更具国际市场竞争能力。采用现代新工艺、新剂型对蒙药润骨汤进行研究,使其质量稳定,使用携带更为方便,能更好地满足患者临床需要。

参考文献

- [1] 胥少汀, 葛宝丰, 卢世璧. 实用骨科学[J]. 河南科学技术出版社, 2019(1): 1676.
- [2] 李宁华. 中老年人群骨关节炎的流行病学特征[J]. 中国临床康复, 2005, 9(38): 133-135.
- [3] 涂雪松, 刘晓安, 胡利霞. 温针灸治疗膝关节骨性关节炎的临床随机对照研究[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(6): 38-40.
- [4] McAlindon, T.E., Bannuru, R.R., Sullivan, M.C., Arden, N.K., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S.M., *et al.* (2014) OARSI Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **22**, 363-388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
- [5] Xiang, X., Zhou, Y., Sun, H., Tan, S., Lu, Z., Huang, L., *et al.* (2019) Ivabradine Abrogates TNF- α -Induced Degradation of Articular Cartilage Matrix. *International Immunopharmacology*, **66**, 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.035>
- [6] Favero, M., Belluzzi, E., Trisolino, G., Goldring, M.B., Goldring, S.R., Cigolotti, A., *et al.* (2018) Inflammatory Molecules Produced by Meniscus and Synovium in Early and End-Stage Osteoarthritis: A Coculture Study. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 11176-11187. <https://doi.org/10.1002/jcp.27766>
- [7] Basu, A., Schell, J. and Scofield, R.H. (2018) Dietary Fruits and Arthritis. *Food & Function*, **9**, 70-77. <https://doi.org/10.1039/c7fo01435j>
- [8] Guido, G., Ausenda, G., Iascone, V. and Chisari, E. (2021) Gut Permeability and Osteoarthritis, Towards a Mechanistic Understanding of the Pathogenesis: A Systematic Review. *Annals of Medicine*, **53**, 2380-2390. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2014557>
- [9] Won, Y., Yang, J., Park, S. and Chun, J. (2021) Lipopolysaccharide Binding Protein and CD14, Cofactors of Toll-Like Receptors, Are Essential for Low-Grade Inflammation-Induced Exacerbation of Cartilage Damage in Mouse Models of Posttraumatic Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 1451-1460. <https://doi.org/10.1002/art.41679>
- [10] Lu, J., Zhang, H., Pan, J., Hu, Z., Liu, L., Liu, Y., *et al.* (2021) Fargesin Ameliorates Osteoarthritis via Macrophage Reprogramming by Downregulating MAPK and NF- κ B Pathways. *Arthritis Research & Therapy*, **23**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02512-z>
- [11] Zhang, H., Cai, D. and Bai, X. (2020) Macrophages Regulate the Progression of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **28**, 555-561. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.01.007>
- [12] Chang, C., Hsu, Y., Chen, Y., Lin, F., Sadhasivam, S., Loo, S., *et al.* (2013) Anti-inflammatory Effects of Hydrophilic and Lipophilic Statins with Hyaluronic Acid against LPS-Induced Inflammation in Porcine Articular Chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 557-565. <https://doi.org/10.1002/jor.22536>
- [13] 钱臣, 卞晓星. Toll 样受体 4 表达与膝关节炎软骨细胞凋亡的关系[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(2): 128-132.
- [14] Metcalfe, D., Harte, A.L., Aletrari, M.O., Al Dagbri, N.M., Al Disi, D., Tripathi, G., *et al.* (2012) Does Endotoxaemia Contribute to Osteoarthritis in Obese Patients? *Clinical Science*, **123**, 627-634. <https://doi.org/10.1042/cs20120073>
- [15] Kim, H.A., Cho, M., Choi, H.Y., Yoon, C.S., Jhun, J.Y., Oh, H.J., *et al.* (2006) The Catabolic Pathway Mediated by Toll-Like Receptors in Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*, **54**, 2152-2163. <https://doi.org/10.1002/art.21951>
- [16] Sun, H., Hu, K. and Yin, Z. (2017) RETRACTED: Inhibition of the P38-Mapk Signaling Pathway Suppresses the Apoptosis and Expression of Proinflammatory Cytokines in Human Osteoarthritis Chondrocytes. *Cytokine*, **90**, 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.11.002>

-
- [17] Ruangsuriya, J., Budprom, P., Viriyakhasem, N., Kongdang, P., Chokchaitaweek, C., Sirikaew, N., *et al.* (2016) Suppression of Cartilage Degradation by Zingerone Involving the P38 and JNK MAPK Signaling Pathway. *Planta Medica*, **83**, 268-276. <https://doi.org/10.1055/s-0042-113387>
 - [18] Pan, T., Chen, R., Wu, D., Cai, N., Shi, X., Li, B., *et al.* (2017) α -Mangostin Suppresses Interleukin-1 β -Induced Apoptosis in Rat Chondrocytes by Inhibiting the NF- κ B Signaling Pathway and Delays the Progression of Osteoarthritis in a Rat Model. *International Immunopharmacology*, **52**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.08.021>
 - [19] Grothe, K., Flechsenhar, K., Paehler, T., Ritzeler, O., Benning, J., Saas, J., *et al.* (2017) I κ B Kinase Inhibition as a Potential Treatment of Osteoarthritis—Results of a Clinical Proof-of-Concept Study. *Osteoarthritis and Cartilage*, **25**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.08.010>
 - [20] Gu, H., Jiao, Y., Yu, X., Li, X., Wang, W., Ding, L., *et al.* (2017) Resveratrol Inhibits the IL-1 β -Induced Expression of MMP-13 and IL-6 in Human Articular Chondrocytes via TLR4/MyD88-Dependent and -Independent Signaling Cascades. *International Journal of Molecular Medicine*, **39**, 734-740. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2885>
 - [21] 桑杰嘉措. 蓝琉璃[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2015: 145-147.
 - [22] 特木乐. 兰塔布[M]. 呼和浩特: 民族出版社, 1987: 393-397.