

简述蒙药润僵汤介导NF- κ B通路治疗骨关节炎的研究

金光¹, 巴虎山^{2*}

¹内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽

²内蒙古国际蒙医医院骨伤科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年7月7日; 录用日期: 2025年7月31日; 发布日期: 2025年8月8日

摘要

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨破坏、滑膜炎症和骨赘形成为特征的慢性退行性关节疾病。OA的发病机制尚未完全阐明,但已知与多种生物学因素密切相关,其中炎症信号通路的激活起到关键作用。以往研究表明,NF- κ B信号通路是早期OA炎性信号通路的研究热点。该信号通路不仅调控软骨细胞的退变、凋亡及降解,还能调节关节微环境中的炎症反应。目前,OA尚无有效的治疗方法。现有药物如非甾体抗炎药(NSAIDs)和镇痛药虽能缓解OA症状,但无法阻止疾病进展。蒙医药在控制病情发展方面具有潜在价值。本综述将概述过去五年蒙药润僵汤在OA中的作用机制,探讨其对NF- κ B信号通路传导的影响及三者间的相互作用,为蒙药润僵汤的临床应用提供新的见解。

关键词

骨关节炎, 润僵汤, NF- κ B通路, 炎症

A Study on the Treatment of Osteoarthritis with Mongolian Medicine Runjing Decoction Mediated by NF- κ B Pathway

Guang Jin¹, Hushan Ba^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

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

Received: Jul. 7th, 2025; accepted: Jul. 31st, 2025; published: Aug. 8th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 金光, 巴虎山. 简述蒙药润僵汤介导 NF- κ B 通路治疗骨关节炎的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 561-569. DOI: 10.12677/acm.2025.1582267

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease characterized by destruction of articular cartilage, synovitis, and osteophyte formation. The pathogenesis of OA has not been fully elucidated, but it is known to be closely related to multiple biological factors, among which the activation of inflammatory signaling pathways plays a key role. Previous studies have shown that the NF- κ B signaling pathway is a hot research topic in the early inflammatory signaling pathway of osteoarthritis. This signaling pathway not only regulates the degeneration, apoptosis, and degradation of chondrocytes, but also regulates inflammatory responses in the joint microenvironment. At present, there is no effective treatment for OA. Existing drugs such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesics can alleviate symptoms of osteoarthritis, but cannot prevent disease progression. Mongolian medicine has potential value in controlling the progression of diseases. This review will provide an overview of the mechanism of action of Mongolian medicine Runjing decoction in OA over the past five years, explore its impact on NF- κ B signaling pathway and the interactions between the three, and provide new insights for the clinical application of Mongolian medicine Runjing decoction.

Keywords

Osteoarthritis, Runjing Decoction, NF- κ B Pathway, Inflammation

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. 前言

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是以关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限及关节畸形等为主要表现的一种慢性骨关节病。是一种慢性退行性和致残性疾病[1]。对患者身心造成极大困扰,给患者家庭和社会带来沉重负担。现代医学治疗 OA 常采用药物治疗,严重者采取关节镜手术或膝关节置换术等手术治疗,但这些疗法疗效单一、费用高、副作用明显、不能有效阻止 OA 的发展等问题,从而不利于 OA 的长期治疗[2] [3]。因此寻找,安全,有效,性价比高的治疗方法至关重要。蒙医对于膝关节骨性关节炎认识较早,其中以熏洗、热敷、贴敷等形式的蒙药外用法在临床中被广泛应用。其中蒙药润僵汤作为院内常用治疗膝骨性关节炎的熏洗药,配方有苦参、当归、栀子、川楝子、诃子等都是传统植物药,具有显著的抗炎、镇痛及免疫调节的作用。通过前期临床研究[4] [5]也表明,润僵汤可通过改善气血循环,消除协日乌素来缓解临床症状,如关节疼痛、晨僵、肿胀、屈伸障碍等方面的改善来体现疗效,因其避免了口服给药及手术治疗可能发生的手术过后的创伤、翻修及药物在胃肠道的降解,药物吸收对胃肠道的影响,具有安全无创、毒副作用小,简便廉验等优点。从而得到了广大患者的普遍认可。而核因子- κ B (NF- κ B)是一种二聚体转录因子,协调多种生理和病理过程,NF- κ B 通路参与了 OA 的病理生理过程,并且过度刺激和抑制该通路都有助于 OA 病情的调[6]。综上,本篇综述总结了目前蒙药润僵汤在 OA 发展中对 NF- κ B 信号通路传导的影响及三者间相互作用,以及其发病机制和可能的治疗后果,以期临床治疗 OA 提供理论依据。

2. OA 的发病机制

OA 不是一种单一的疾病,而是一种与导致 OA 进展的各种危险因素相关的复杂疾病。慢性机械应

力, 如关节损伤、超负荷或过度使用, 会导致骨关节软骨、滑膜和骨骼的改变, 如软骨变性、滑膜炎、软骨下骨硬化和骨赘形成[7] [8]。关节软骨是关节中高度特化的结缔组织, 由软骨细胞和它们产生的细胞外基质(ECM)组成。天然软骨基质主要由 II 型胶原和聚集聚糖组成, 为软骨提供减震能力[9] [10]。由于关节软骨不仅缺乏血管或神经, 而且内在修复能力有限, 因此, 软骨细胞的存活对于关节软骨的结构保护、功能调节和细胞外基质(ECM)的周转至关重要, 软骨细胞凋亡被认为是 OA 的主要特征, 软骨会发生各种变化, 包括细胞凋亡、氧化应激和自噬。然而, 在对 OA 刺激的反应中, 软骨细胞失去了维持软骨完整性和存活的能力。此外, 它们还与分泌基质降解酶的分解代谢细胞相反, 例如基质金属蛋白酶(MMP)和具有血小板反应蛋白基序的整合素和金属蛋白酶(ADAMTS) [11], 包括必需的分解代谢 MMP13 和 ADAMTS5 [12] [13]。因此, 分解代谢降解作用抑制了 OA 软骨细胞的合成代谢保护功能, 最终导致软骨变性[14]。软骨细胞分解代谢可由可溶性促炎细胞因子刺激, 包括白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-6, 这些细胞因子来源于发炎的 OA 滑膜和通过旁分泌或自分泌机制受损的软骨[15]-[17] (见表 1)。由这些炎性细胞因子和过度机械应力或 ECM 降解产物激活的 NF- κ B 不仅诱导分解代谢基因转录, 而且还通过正反馈回路刺激炎症介质, 如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 [18]-[20]。这些炎症介质可进一步激活 NF- κ B 通路, 从而放大炎症反应信号。

也有研究表明, 滑膜炎也是导致 OA 进展的关键因素之一[21] [22]。滑膜是一种软结缔组织膜, 由成纤维细胞样滑膜(FLS)层组成, 排列在关节囊和关节腔之间的空间中。滑膜不仅提供结构支撑, 还分泌滑液, 滑液具有润滑功能, 可减少运动过程中关节软骨的摩擦, 并为周围软骨提供必要的营养。在受损关节中, 软骨/半月板的降解产物和软骨细胞分泌的炎症因子会刺激 OA 的滑膜炎[16]。FLS 通过产生介导白细胞募集的炎性细胞因子在滑膜炎中发挥重要作用。许多类型的浸润性免疫细胞, 包括巨噬细胞、T 细胞、肥大细胞和 B 细胞, 及其细胞因子, 包括 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6, 在 OA 滑膜中的水平高于正常滑膜[17], 尽管 OA 滑膜中的免疫细胞总数低于类风湿性关节炎(RA)滑膜中的免疫细胞总数[21]。由于 NF- κ B 在各种细胞类型中作为一般和必需的炎症介质[23], 它在 OA 滑膜炎中也起着关键作用[24] [25]。为了应对关节损伤, 由炎性细胞因子和基质降解产物刺激的滑膜细胞增强了 NF- κ B 依赖性信号通路, 为此杨鑫等[26]在相关研究中得出结论, 杨梅素通过抑制骨性关节炎炎症反应, 从而抑制 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路的激活, 明显缓解关节软骨的退变, 促进软骨细胞增殖, 抑制软骨细胞的凋亡。莫志生等[27]也在研究中得出补肾活血祛湿中药能显著抑制 KOA 炎症反应, 其机制可能与抑制 miR-26a mRNA、NF- κ B mRNA、TRL4 mRNA 表达水平以及抑制 miR-26a/NF- κ B/TRL4 通路的激活有关。这些都进一步提供了加速软骨破坏的炎症介质(见表 1)。

Table 1. Relationship between inflammatory factors, NF- κ B pathway and knee osteoarthritis
表 1. 炎症因子、NF- κ B 通路与膝骨关节炎的关系

炎症因子	相关研究院	与 NF- κ B 通路关系	对骨性关节炎的影响	具体数据
IL-1 β	《杨梅素通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对骨性关节炎发展的影响》	杨梅素可抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 PI3K、AKT、NF- κ B P65、IKK α β 、IKB α 蛋白的磷酸化程度, 上调 IKB α 蛋白表达, 即 IL-1 β 可激活 NF- κ B 通路相关蛋白磷酸化	IL-1 β 诱导损伤的最适质量浓度为 10 ng/mL 时, 细胞抑制率为 48.36%。杨梅素可抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡, 促进增殖, 降低炎症反应	质量浓度为 10 ng/mL 的 IL-1 β 作用下细胞抑制率为 48.36% (P < 0.01); 10 μ mol/L 杨梅素可提高损伤后软骨细胞活性(P < 0.01), 降低 TNF- α 、IL-6 浓度, 增加 IL-10 浓度(P < 0.05)

续表

TNF- α	《杨梅素通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对骨性关节炎发展的影响》	杨梅素可下调 TNF- α 浓度, 同时抑制 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路相关蛋白磷酸化, 说明 TNF- α 与 NF- κ B 通路激活相关	杨梅素可降低 TNF- α 浓度, 抑制骨性关节炎炎症反应, 缓解关节软骨退变	杨梅素使细胞上清液和大鼠关节液中 TNF- α 浓度减少($P < 0.05$), IL-10 浓度增加($P < 0.05$)
IL-6	《基于核因子- κ B 信号通路分析补肾活血祛湿中药治疗膝关节骨性关节炎的作用机制》	膝关节骨关节炎患者 P65、I κ B α 表达水平与 IL-6 呈正相关, 表明 IL-6 可激活 NF- κ B 通路相关蛋白表达	研究组关节滑液中 IL-6 水平低于对照组, 且 IL-6 水平与 MMP-13 水平及 VAS 评分呈正相关, 说明 IL-6 参与骨关节炎滑膜炎和疼痛过程	研究组关节滑液中 IL-6 水平为 0.63 ± 0.14 , 对照组为 0.22 ± 0.10 ($t = 18.459, P < 0.01$); P65、I κ B α 表达水平与 IL-6 的相关系数分别为 $r = 0.623$ 、 $r = 0.645$ ($P < 0.01$)

3. 蒙医对 OA 的认识

蒙医药学是蒙古族人民在长期的游牧生活中逐渐摸索出来的具有鲜明的民族特色和独特理论体系的民族传统医学。蒙医对于膝关节骨性关节炎认识较早, 在《蒙医金匱》《四部甘露》等多部经典古籍中均可见关于膝关节骨性关节的记载。蒙医传统理论认为, 骨关节炎属于蒙医关节黄水(协日乌素)病范畴, 由各种病引起人体三根七素失调, 赫依紊乱, 协日乌素偏盛, 并与血相搏, 流注关节, 导致局部气血运行受阻所致。黄水(协日乌素)是人体组成之一, 经饮食入胃。经过“赫依、协日、巴达干消化”其精华化为血, 糟粕归于胆腑, 形成胆汁, 胆汁精华形成黄水[28]。关节黄水即以关节肿痛为特征的关节黄水病, 黄水多存于皮肤和关节, 以关节黄水病多见。其主因风寒潮湿、剧烈运动、损伤、浊热邪久留、出汗着凉引起, 黄水偏盛, 瘀积于骨关节, 使关节气运受阻, 巴达干功能受损而导致“协日乌素”增多, 与“巴达干”“琪索”相协, 汇聚于关节及其周围, 使其周围气血循环受阻而引起的局部红肿、热痛、功能障碍等为主要症状[29]。表现为骨骼酸痛, 踝、膝、肩, 肘关节等大关节肿热, 游走性疼痛, 关节腔内积液, 活动受限, 初期有热病症状, 病程蔓延进展为寒性黄水病, 关节变粗或变形。以蒙医理论为指导的蒙医药疗法具有独特的理论视角, 治疗该病针对性强, 疗效显著, 且远期效果好, 可以从根本上控制病情的发展, 为治本之道。我们的润僵汤是针对 OA 的蒙医外治熏洗药物, 在临床上有着显著疗效。而且 OA 为蒙医骨伤科优势病种, 蒙医药联合疗法具有显著疗效, 其中最常见的是蒙药外治熏洗疗法。蒙药外治法是借助药力和热力综合作用于病变部位的蒙药熏洗疗法, 蒙药熏洗是通过将药物加热后浸泡病症部位, 高温熏洗药效浸透皮肤, 直达病区, 可明显改善局部营养, 有效消除关节滑膜炎炎症, 促进血液循环, 降低骨内压等, 改善术后局部疼痛症状, 更有助于早期开展康复锻炼, 从而达到恢复膝关节功能的目的[30]。

4. NF- κ B 通路介绍

NF- κ B 于 1986 年被发现, 是一种转录因子, 在细胞凋亡、病毒复制、肿瘤发生、炎症和各种自身免疫性疾病有关。NF- κ B 信号通路是 KOA 病程中导致软骨分解代谢主要途径之一, 在与 KOA 进展中起着关键作用典型的 NF- κ B 途径由促炎症信号(促炎细胞因子)、toll 样受体(TLR)和淋巴细胞受体等的参与激活有关[31]。由于 NF- κ B 参与许多生物学过程, 因此在许多疾病中经常观察到 NF- κ B 通路的失调, 例如关节炎、癌症和自身免疫性疾病[32]。在哺乳动物中, NF- κ B 由 Rel 家族 5 个成员的同源和异源二聚体组成, 包括 NF- κ B1 (p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel。NF- κ B 信号系统由多达 15 种不同的细胞类型和刺激特异性二聚体组合组成[33] [34]。从结构上看, 反式激活结构域仅限于 RelA、RelB 和 c-Rel, 因此 p50 和 p52 之间的同二聚体和异二聚体无法发挥转录激活剂的作用[35]。在 NF- κ B 二

聚体中, p65/p50 异源二聚体是原型。该复合物存在于大多数细胞类型中, 并充当有效的转录因子。

NF- κ B 的活化有两种途径: 经典途径, 涉及 κ B α 抑制剂(I κ B α)的降解; 旁路途径, 涉及 NF- κ B 诱导激酶(NIK)。小鼠生长板由静止区、增殖区、前肥大区和肥大区组成。在经典途径中起核心作用的 p65 (RelA) 在整个软骨层中表达, 从静止区到肥大区, 抑制经典的 NF- κ B 信号传导途径可阻断生长激素(GH)或胰岛素样生长因子(IGF-1)信号传导, 抑制细胞增殖, 并抑制骨形态发生蛋白 2 (BMP 2)表达, 从而促进细胞凋亡。由于自身抗体和炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子- α (TNF α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-17)的产生受到经典途径的调节, 在骨关节炎(OA)模型中, 发现 NF- κ B 激活的强度调节 OA 的促进或抑制。另一方面, RelB 参与替代途径, 并在胚胎发育期间在关节周围区表达。在生理条件下, 替代途径参与增殖区软骨细胞的生成, 在病理条件下, 参与 OA 的发展。因此, NF- κ B 是控制软骨正常发育和病理性破坏的重要分子。此外, NF- κ B 通路可以通过单独或与 BMP、Wnt 和其他信号通路的联合作用, 抑制 OA 软骨细胞合成代谢, 并触发多种基质降解蛋白酶的表达, 导致关节软骨侵蚀, 关节炎微环境紊乱[36] [37]。研究发现, NF- κ B 信号通过诱导 NO、COX2、NOS 和 PGE2 促进关节损伤, 从而促进分解代谢因子的产生、软骨炎症、软骨细胞凋亡和 NF- κ B 分子的组成性表达[38], 还可以借助 iNOS 增强子高甲基化抑制软骨细胞周期进展进而下调 NF- κ B 通路达到减少 OA 促炎症反应的临床效果[39]。此外, NF- κ B 信号可以作用 OA 相关凋亡相关蛋白(Bcl-2、Bax、Cyto-c 和 caspase-3)的表达参与 OA 软骨细胞凋亡[40]。

5. NF- κ B 通路与 OA

核因子- κ B (NF- κ B)是一种二聚体转录因子, 协调多种生理和病理过程, 是 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路(p38MAPK)的下游通路。对于诱导各种炎性因子和介质至关重要, 广泛存在于真核生物中, MAPK 家族成员 p38 磷酸化后可激活 NF- κ B。当外界因素引起 p38MAPK 的活化后, NF- κ B 可被 p38MAPK 磷酸化后的特异底物激活, 易位后进入细胞核, 并与 DNA 上的 KB 位点结合, 调节炎性因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (L-1 β)等的生成, 加剧炎症反应, 这类细胞因子又可反激活 NF- κ B, 再次通过促炎途径产生大量炎症因子, 造成炎症级联反应。经典的 NF- κ B 信号通路由多种免疫介质诱导, 如促炎细胞因子、TNF- α 、IL-1 β 等, NF- κ B 由 p65 和 p50 亚基组成, NF- κ B 以二聚体的形式存在, 在非刺激状态下, 核转录因子 κ B 的核定位序列与抑制性 I κ B 蛋白结合, NF- κ B 与 I κ B 结合形成复合体, 定位于细胞质[41] [42]。I κ B 激酶 IKK 可被上述免疫介质(IL-1 β 、TNF- α 、TLRs 等)所激活, 导致 I κ B 酸化和变性, 然后从 I κ B 释放的核因子- κ B 复合体可以移位到细胞核内发挥作用。在衰老过程中观察到了 NF- κ B 信号的增加, 并发现老年人肌肉中的 NF- κ B 蛋白浓度是年轻人的数倍, NF- κ B 转录因子在 OA 的发病机制中发挥核心作用, 参与炎症反应、细胞凋亡、细胞死亡、氧化应激和细胞自噬等[43]。陆建森等[44]在 10 周龄雄性胶原酶诱导的骨关节炎 C57BL/6 小鼠模型中发现下调 p38/MAPK 和 p65/NF- κ B 信号通路防止软骨退化。针对巨噬细胞重编程或阻断早期骨关节炎中巨噬细胞与软骨细胞的相互作用可能是一种有效的预防策略。周宇[45]在加味曲直汤治疗膝关节骨性关节炎的作用机制研究中得出结论加味曲直汤可能通过减少 OA 大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-17 的水平, 下调 IL-17/NF- κ B 通路中相关分子表达, 抑制 NF- κ B 的活化实现缓解 OA 大鼠软骨损伤的效果。伍闲等[46]以针刀干预膝骨关节炎兔模型下调 NF- κ B 信号通路, 减轻 IL-6、TNF- α 炎性因子保护关节软骨证明针刀调控膝骨关节炎免疫应答可靠。这些研究表明了抑制 NF- κ B 信号通路在维持细胞外基质平衡和延缓膝关节退变方面发挥了作用。综上所述在 OA 中, NF- κ B 信号通路被显著激活, 所以抑制 NF- κ B 信号通路可能在治疗 OA 方面存在积极意义。

6. 蒙药润僵汤与 OA

蒙药润僵汤(别名, 塔里必古鲁其汤)由梔子、苦参各 50 g, 诃子、川楝子各 30 g, 当药 20 g 共 180 g

为一剂。蒙药润僵汤为历代蒙医常用的舒经止痛、活血散瘀、清热解表之验方, 主要用于陈旧热、热性黄水病、关节僵直、痛风、游痛症等病症。方中苦参为君药, 具有发汗、解痉、解表作用, 三子(诃子、梔子、川楝子)为臣药, 具有清血热、燥黄水、解毒、消肿软化作用; 当药为辅药, 具有扩张毛细血管、提高皮肤渗透性、清热疗伤作用[47]。OA 的发病机制尚不明确, 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(NF- κ B、P38MAPK、JAK)等细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)降解等有关[48]-[51]。我们前期通过网络药理学技术分析发现蒙药润僵汤组成配方川楝子、苦参、梔子里槲皮素(quercetin, QU)含量较高。槲皮素属于黄酮类的化合物, 其储存范围广泛, 大量存在于蔬菜、水果以及中草药中, 具有抗氧化、抗应激、抗炎等作用, 可以有效地减少与氧化应激相关的骨性关节炎、类风湿性关节炎等疾病的发病几率。KANZAKI 等[52]报道口服槲皮素($45 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)并联合使用氨基葡萄糖及软骨素对 OA 明显缓解疼痛症状。现有研究表明槲皮素可在实验中显著降低巨噬细胞炎性介质形成, 显著降低 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等细胞因子的表达, 具有潜在药用价值。龚利民等[53]蒙药结合盐热敷疗法治疗膝骨性关节炎的疗效评价的研究中 60 名膝骨性关节炎患者参与研究, 随机分成两组, 对照组常规使用蒙药治疗, 观察组选择蒙药结合盐热敷疗法治疗, 比较两组结果。结果: 观察组治疗后膝关节功能优良率为 76.67%, 对照组 63.04%; 治疗后按照 VAS 疼痛评分表给予评分, 观察组膝关节疼痛评分为(2.45 ± 0.21)分, 对照组为(4.67 ± 0.23)分, 疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。结论: 蒙药结合热敷疗法治疗膝关节骨性关节炎具有明显的疗效。白福贵[4]等在蒙药塔里必古鲁其汤联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察的研究中膝关节骨性关节炎患者 42, 随机分为两组, 每组 21 例。对照组采用膝关节腔内注射玻璃酸钠治疗, 观察组在对照组治疗基础上联合蒙药塔里必古鲁其汤治疗。结果: 观察组总有效率 85.72%。对照组总有效率 66.67%。两组治疗结果差异有显著意义($P < 0.05$)。从而得出结论蒙药塔里必古鲁其汤联合玻璃酸钠治疗, 膝关节骨性关节炎能有效改善患者的临床症状, 提高治疗效果, 可在临床推广应用。而 Jimi [54]等人发现转录因子核因子- κ B (NF- κ B)调节参与免疫和炎症反应、细胞增殖、肿瘤发生、细胞存活和发育的多种基因的表达。核因子- κ B (NF- κ B)转录因子长期以来被认为是一种致病因子, 因此已成为 OA 的治疗靶点。几项研究报道, NF- κ B 转录家族参与生理条件下的软骨内骨化和肢体生长[55] [56]。Ok-Joo Sul 等[57]研究表明槲皮素抑制核因子 κ B (NF- κ B)的核转位, 并降低炎症细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 和 IL-6 的水平, 从而降低 ROS 诱导的氧化应激和炎症。也有研究表明槲皮素通过抑制软骨细胞的炎症和凋亡, 促进巨噬细胞极化为 M2 表型来增强 OA 的致病性。该研究还报告说, 槲皮素通过激活 SIRT1/MAPK 信号通路抑制内质网应激相关的软骨退化, 并降低促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 的水平从而有效抑制 OA 的发展。张军等人[58]槲皮素治疗 OA 大鼠血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平降低。槲皮素可抑制 OA 大鼠 TLR-4 和 NF- κ B 的表达, 且呈剂量依赖性。从而得出结论槲皮素对 OA 大鼠具有治疗作用。所以蒙药润僵汤治疗 OA 可能与降低促炎因子调节 NF- κ B 信号通路活化有关。

7. 小结与展望

蒙药润僵汤能够抑制骨关节炎(OA)患者关节软骨细胞的凋亡, 促进软骨修复与再生, 并减少炎症因子的产生。其作用机制可能与 NF- κ B 和 p38MAPK3 信号通路有关。目前, 以 NF- κ B 信号通路为切入点, 已探讨了蒙药润僵汤对 OA 的作用机理, 揭示了该药物通过降低炎症因子从而抑制 NF- κ B 信号通路介导的炎症反应和细胞凋亡, 并参与软骨细胞外基质的调控。然而, 仍存在以下不足: (1) 蒙药熏洗疗法的单次实施时长和疗程主要依赖于医师的临床经验, 缺乏相关指南或标准; (2) 大部分文献缺少辨证分型, 未能充分发挥蒙医辨证施治的优势; (3) 各类文献鲜有提及蒙药熏洗治疗的副作用, 缺乏安全性检验。综上所述, 我们不仅需要发展和规范有效的临床治疗方法, 同时还应加大科研力度, 阐明蒙药润僵汤外治法

在治疗 OA 中的分子作用机制, 并制定科学、可靠的疗效评定标准, 为蒙医外治法治疗 OA 的临床运用提供更多循证依据。

基金项目

内蒙古自然科学基金 2023, 项目编号: 2023ZD29。

参考文献

- [1] Martel-Pelletier, J., Barr, A.J., Cicuttini, F.M., Conaghan, P.G., Cooper, C., Goldring, M.B., *et al.* (2016) Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
- [2] 哈斯, 卡索. 骨性关节炎治疗现状[J]. 内蒙古医学院学报, 2010, 32(S4): 41-44.
- [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [4] 白福贵, 巴虎山, 全胜, 等. 蒙药塔里必古鲁其汤(润僵汤)联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 2018(3): 31-32.
- [5] 巴虎山, 那日苏. 蒙药塔里必古鲁其汤(润僵汤)熏蒸疗法对踝关节骨折功能恢复的影响[J]. 中国中医急症杂志, 2017, 26(6): 1036-1038.
- [6] Feng, T. and Wu, Q. (2022) A Review of Non-Coding RNA Related to NF- κ B Signaling Pathway in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *International Immunopharmacology*, **106**, Article 108607. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108607>
- [7] Goldring, M.B. and Goldring, S.R. (2007) Osteoarthritis. *Journal of Cellular Physiology*, **213**, 626-634. <https://doi.org/10.1002/jcp.21258>
- [8] Bian, Q., Wang, Y.J., Liu, S.F. and Li, Y.P. (2012) Osteoarthritis Genetic Factors Animal Models Mechanisms and Therapies. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 74-100. <https://doi.org/10.2741/e361>
- [9] Poole, A.R., Kobayashi, M., Yasuda, T., Laverty, S., Mwale, F., Kojima, T., *et al.* (2002) Type II Collagen Degradation and Its Regulation in Articular Cartilage in Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **61**, ii78-ii81. https://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii78
- [10] Huang, K. and Wu, L.D. (2008) Aggrecanase and Aggrecan Degradation in Osteoarthritis: A Review. *Journal of International Medical Research*, **36**, 1149-1160. <https://doi.org/10.1177/147323000803600601>
- [11] Zhao, X.N., Li, H.Y. and Wang, L.L. (2019) WITHDRAWN: MicroRNA-107 Regulates Autophagy and Apoptosis of Osteoarthritis Chondrocytes by Targeting TRAF3. *International Immunopharmacology*, **71**, 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.005>
- [12] Little, C.B., Barai, A., Burkhardt, D., Smith, S.M., Fosang, A.J., Werb, Z., *et al.* (2009) Matrix Metalloproteinase 13-Deficient Mice Are Resistant to Osteoarthritic Cartilage Erosion but Not Chondrocyte Hypertrophy or Osteophyte Development. *Arthritis & Rheumatism*, **60**, 3723-3733. <https://doi.org/10.1002/art.25002>
- [13] Glasson, S.S., Askew, R., Sheppard, B., Carito, B., Blanchet, T., Ma, H.L., *et al.* (2005) Deletion of Active ADAMTS5 Prevents Cartilage Degradation in a Murine Model of Osteoarthritis. *Nature*, **434**, 644-648. <https://doi.org/10.1038/nature03369>
- [14] Mueller, M.B. and Tuan, R.S. (2011) Anabolic/Catabolic Balance in Pathogenesis of Osteoarthritis: Identifying Molecular Targets. *PM&R*, **3**, S3-S11. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.05.009>
- [15] Mathiessen, A. and Conaghan, P.G. (2017) Synovitis in Osteoarthritis: Current Understanding with Therapeutic Implications. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>
- [16] de Lange-Brokaar, B.J.E., Ioan-Facsinay, A., van Osch, G.J.V.M., Zuurmond, A.-M., Schoones, J., Toes, R.E.M., *et al.* (2012) Synovial Inflammation, Immune Cells and Their Cytokines in Osteoarthritis: A Review. *Osteoarthritis and Cartilage*, **20**, 1484-1499. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.08.027>
- [17] 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>
- [18] Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J.P. and Fahmi, H. (2010) Role of Proinflammatory Cytokines in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **7**, 33-42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- [19] Pulai, J.I., Chen, H., Im, H.J., Kumar, S., Hanning, C., Hegde, P.S., *et al.* (2005) NF- κ B Mediates the Stimulation of Cytokine and Chemokine Expression by Human Articular Chondrocytes in Response to Fibronectin Fragments. *The*

- Journal of Immunology*, **174**, 5781-5788. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.9.5781>
- [20] Berenbaum, F. (2013) Osteoarthritis as an Inflammatory Disease (Osteoarthritis Is Not Osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, **21**, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
 - [21] Krenn, V., Morawietz, L., Burmester, G.R., Kinne, R.W., Mueller-Ladner, U., Muller, B., *et al.* (2006) Synovitis Score: Discrimination between Chronic Low-Grade and High-Grade Synovitis. *Histopathology*, **49**, 358-364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x>
 - [22] Myers, S.L., Brandt, K.D., Ehlich, J.W., Braunstein, E.M., Shelbourne, K.D., Heck, D.A. and Kalasinski, L.A. (1990) Synovial Inflammation in Patients with Early Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of Rheumatology*, **17**, 1662-1669.
 - [23] Tak, P.P. and Firestein, G.S. (2001) NF- κ B: A Key Role in Inflammatory Diseases. *Journal of Clinical Investigation*, **107**, 7-11. <https://doi.org/10.1172/jci11830>
 - [24] Niederberger, E. and Geisslinger, G. (2008) The IKK-NF- κ B Pathway: A Source for Novel Molecular Drug Targets in Pain Therapy? *The FASEB Journal*, **22**, 3432-3442. <https://doi.org/10.1096/fj.08-109355>
 - [25] Goldring, M.B. and Otero, M. (2011) Inflammation in Osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, **23**, 471-478. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e328349c2b1>
 - [26] 杨鑫, 李源力, 蒋萍, 等. 杨梅素通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对骨性关节炎发展的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2020, 41(1): 48-57.
 - [27] 莫志生, 徐培青, 李恒宇, 等. 基于核因子- κ B 信号通路分析补肾活血祛湿中药治疗膝关节骨性关节炎的作用机制[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(11): 87-93+99.
 - [28] 中国医学百科全书编辑委员会. 中国医学百科全书(蒙医学) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 49+98.
 - [29] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1997: 615-621.
 - [30] 那日苏, 姜永辰, 李广佳, 等. 蒙药治疗膝关节关节炎疗效的 Meta 分析及 GRADE 证据质量评价[J]. 中国民族医药杂志, 2022, 28(12): 67-71.
 - [31] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF- κ B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 1-23. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
 - [32] Courtois, G. and Gilmore, T.D. (2006) Mutations in the NF- κ B Signaling Pathway: Implications for Human Disease. *Oncogene*, **25**, 6831-6843. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209939>
 - [33] Kumar, A., Takada, Y., Boriek, A. and Aggarwal, B. (2004) Nuclear Factor- κ B: Its Role in Health and Disease. *Journal of Molecular Medicine*, **82**, 434-448. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0555-y>
 - [34] Oeckinghaus, A. and Ghosh, S. (2009) The NF- κ B Family of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **1**, a000034. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000034>
 - [35] Hoffmann, A. and Baltimore, D. (2006) Circuitry of Nuclear Factor κ B Signaling. *Immunological Reviews*, **210**, 171-186. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2006.00375.x>
 - [36] Xia, S., Yan, K. and Wang, Y. (2016) Increased miR-381a-3p Contributes to Osteoarthritis by Targeting I κ B α . *Annals of Clinical Laboratory Science*, **46**, 247-253.
 - [37] Marcu, K.B., Otero, M., Olivotto, E., *et al.* (2010) NF- κ B Signaling: Multiple Angles to Target OA. *Current Drug Targets*, **11**, 599-613.
 - [38] de Andrés, M.C., Takahashi, A. and Oreffo, R.O.C. (2016) Demethylation of an NF- κ B Enhancer Element Orchestrates Inos Induction in Osteoarthritis and Is Associated with Altered Chondrocyte Cell Cycle. *Osteoarthritis and Cartilage*, **24**, 1951-1960. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.002>
 - [39] Pan, T., Shi, X., Chen, H., Chen, R., Wu, D., Lin, Z., *et al.* (2018) Geniposide Suppresses Interleukin-1 β -Induced Inflammation and Apoptosis in Rat Chondrocytes via the PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Pathway. *Inflammation*, **41**, 390-399. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0694-2>
 - [40] Palombella, V.J., Conner, E.M., Fuseler, J.W., Destree, A., Davis, J.M., Laroux, F.S., *et al.* (1998) Role of the Proteasome and NF- κ B in Streptococcal Cell Wall-Induced Polyarthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 15671-15676. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15671>
 - [41] Tak, P.P., Gerlag, D.M., Aupperle, K.R., Van De Geest, D.A., Overbeek, M., Bennett, B.L., *et al.* (2001) Inhibitor of Nuclear Factor- κ B Kinase? Is a Key Regulator of Synovial Inflammation. *Arthritis & Rheumatism*, **44**, 1897-1907. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200108\)44:8<1897::aid-art328>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8<1897::aid-art328>3.0.co;2-4)
 - [42] Ruocco, M.G., Maeda, S., Park, J.M., Lawrence, T., Hsu, L., Cao, Y., *et al.* (2005) I κ B Kinase (IKK) β , but Not IKK α , Is a Critical Mediator of Osteoclast Survival and Is Required for Inflammation-Induced Bone Loss. *The Journal of Experimental Medicine*, **201**, 1677-1687. <https://doi.org/10.1084/jem.20042081>

- [43] Noort, A.R., van Zoest, K.P., Weijers, E.M., Koolwijk, P., Maracle, C.X., Novack, D.V., *et al.* (2014) NF- κ B-Inducing Kinase Is a Key Regulator of Inflammation-Induced and Tumour-Associated Angiogenesis. *The Journal of Pathology*, **234**, 375-385. <https://doi.org/10.1002/path.4403>
- [44] Lu, J.S., Zhang, H.B., Pan, J.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>
- [45] 周宇. 加味曲直汤治疗膝关节骨性关节炎的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [46] 伍闲, 宋小鸽, 卢曼, 等. 基于 lncRNA/miRNA/NF- κ B 通路探讨针刀对膝骨关节炎兔的软骨保护作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(6): 603-611.
- [47] 于满柱, 巴虎山. 蒙药润僵汤熏洗治疗四肢骨折外固定后关节僵直[J]. 中国民族医药杂志, 2002, 8(4): 11.
- [48] 白福贵, 巴虎山, 全胜, 等. 蒙药塔里必古鲁其汤(润僵汤)联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 2018, 24(3): 12-14.
- [49] 色音宝音, 那日苏, 巴虎山. 蒙药润僵汤结合冲击波治疗足底筋膜炎 30 例[J]. 中国民族医药杂志, 2017, 23(7): 31-32.
- [50] 任红革, 崔逢德. 细胞因子在骨性关节炎中的表达与应用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(52): 9828-9835.
- [51] 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>
- [52] Feng, K., Chen, Z., Pengcheng, L., Zhang, S. and Wang, X. (2019) Quercetin Attenuates Oxidative Stress-Induced Apoptosis via SIRT1/AMPK-Mediated Inhibition of ER Stress in Rat Chondrocytes and Prevents the Progression of Osteoarthritis in a Rat Model. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 18192-18205. <https://doi.org/10.1002/jcp.28452>
- [53] 龚利民, 巴虎山. 蒙药结合盐热敷疗法治疗膝骨性关节炎的疗效评价[J]. 中国民族医药杂志, 2019, 25(1): 11-12.
- [54] Jimi, E. and Ghosh, S. (2005) Role of Nuclear Factor- κ B in the Immune System and Bone. *Immunological Reviews*, **208**, 80-87. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00329.x>
- [55] Favero, M., Belluzzi, E., Trisolino, G., Goldring, M.B., Goldring, S.R., Cigolotti, A., *et al.* (2019) 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>
- [56] de Luca, F. (2016) Role of Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) in Growth Plate Chondrogenesis. *Pediatric Endocrinology Reviews*, **13**, 720-730.
- [57] Sul, O.-J. and Ra, S.W. (2021) Quercetin Prevents LPS-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Modulating NOX2/ROS/NF- κ B in Lung Epithelial Cells. *Molecules*, **26**, Article 6949.
- [58] Zhang, J., Yin, J., Zhao, D., Wang, C., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2020) Therapeutic Effect and Mechanism of Action of Quercetin in a Rat Model of Osteoarthritis. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/0300060519873461>