

## 实验研究

# 防己黄芪汤治疗风湿寒性 关节痛的实验研究

上海市中医药研究院 (200002) 施杞 王绪辉 闵熙敬 沈培芝 朱显华 徐韩平

风湿寒性关节痛是由风寒湿邪侵袭虚体所致的,以肌肉关节疼痛为主证的多发病。本文应用《金匱》防己黄芪汤,与经典非甾体类抗炎药消炎痛作实验疗效比较,以探求有效安全的中药治疗风湿寒性关节痛制剂。

## 材料与方方法

### 造模对象、方法与分组:

选用昆明小白鼠,雄性,体重22g,用模拟自然风寒湿环境造模,造模强度分别为:风力6级;湿度7℃,相对湿度100%,持续刺激一小时后分笼饲养,24小时后重复一次。然后随机分为空白对照组、消炎痛组和防己黄芪汤组,每组6只。

### 药物制备和给药剂量与方法:

防己黄芪汤干浸膏:取防己、黄芪、白术、甘草四味中药,按1:1.2:0.4:0.4比例制备成干浸膏,每克提取物含生药45g、用4%阿拉伯树胶配制成9.9mg/ml的混悬液,每实验鼠0.2ml/天,一次灌胃。

消炎痛:用4%阿拉伯树胶配成1.125mg/ml的混悬液,每实验鼠0.2ml/天,一次灌胃。

空白对照组:每观察鼠每天一次灌胃4%阿拉伯树胶0.2ml。

### 观察点、观察项目和方法:

各观察鼠于造模后第7天,取实验鼠双后肢,作形态观察。

光镜:作HE和AB-PAB染色,选用C<sub>s</sub>型测微尺进行单位面积半定量统计,观察关节周围肌肉、脂肪垫、滑膜、关节软骨的结构。

电镜:取膝关节周围的肌肉、外周神经、

小静脉、关节软骨和滑膜,常规双重固定,环氧树脂812包埋,超薄切片500Å,双重染色后,在JEOL JEM-1200 EX透射电镜下观察。

## 观察结果

### 组织一般结构:

1. 肌组织:防己黄芪汤组能减少肌组织和肌腱附着部炎性细胞数量,消炎痛组与对照组间差异不明显。表1显示了三者统计结果。

表1 防己黄芪汤、消炎痛对实验性小鼠风湿寒性关节痛肌组织炎性细胞数量的影响

| 组别     | 肌腹内炎细胞数/<br>mm <sup>2</sup> (×10 <sup>11</sup> ) | 肌腱附着部炎性细胞<br>数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>12</sup> ) |
|--------|--|---|
| 空白对照组  | 5.67±1.02  | 0.81±0.14   |
| 消炎痛组   | 4.87±0.085 <sup>△</sup>                          | 0.68±0.06 <sup>△</sup>                              |
| 防己黄芪汤组 | 3.11±0.52 <sup>*</sup>                           | 0.48±0.03 <sup>*</sup>                              |

<sup>△</sup>: 与防己黄芪组比较有非常显著性差异(P<0.001)

<sup>\*</sup>: 与对照组比较有非常显著性差异(P<0.01)

2. 脂肪垫:防己黄芪汤组能非常显著地改善脂肪垫内微血管数、微血管面积和炎性细胞数量。表2揭示了各组的统计学差异,表明消炎痛对微血管作用方式异于防己黄芪汤。

3. 滑膜:防己黄芪汤与消炎痛组对滑膜炎症都有非常显著性改善作用,但防己黄芪汤的作用更强于消炎痛。表3列举了三组滑膜厚度与炎性细胞数的差异。

4. 关节软骨:防己黄芪汤和消炎痛都可刺激软骨细胞增生促使软骨厚度增加,同时可显著抑制同源细胞团形成,而防己黄芪汤还能明

表 2 防己黄芪汤、消炎痛对实验小鼠风湿寒性关节炎脂肪垫内微血管及炎细胞数量的影响

| 组 别    | 微血管数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>6</sup> ) | 微血管面积mm <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> (×10 <sup>11</sup> ) | 炎性细胞数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>11</sup> ) |
|--------|--|--|--|
| 空白对照组  | 6.76±0.31                                | 2.16±2.28  | 8.92±0.94                                  |
| 消炎痛组   | 3.38±0.18** <sup>Δ</sup>                 | 2.16±0.17 <sup>Δ</sup>                                     | 17.16±0.34*                                |
| 防己黄芪汤组 | 5.76±0.18**                              | 1.71±0.11**  | 4.31±0.24 <sup>Δ</sup>                     |

\* 与对照组比较有显著差异(P<0.05)      <sup>Δ</sup> 与防己黄芪汤组比较有非常显著差异(P<0.01)  
 \*\*与对照组比较有非常显著差异(P<0.01)

显减少软骨细胞死亡数。表4显示了三者间差异程度的不同。

组织超微结构:

1. 肌组织:

对照组肌丝紊乱,肌浆网扩张明显,肌束间毛细血管内皮细胞收缩,核壁浓染,血管边周有凋落小体。

消炎痛组肌丝松散,肌浆网轻度扩张,肌

表 3 防己黄芪汤、消炎痛对实验性小鼠风湿寒性关节炎滑膜厚度和炎细胞数量的影响

| 组 别    | 厚度(μ)                    | 炎性细胞数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>12</sup> ) |
|--------|--------------------------|--|
| 空白对照组  | 25.53±0.84               | 8.65±1.20                                  |
| 消炎痛组   | 12.75±0.35* <sup>Δ</sup> | 6.13±0.98* <sup>Δ</sup>                    |
| 防己黄芪汤组 | 10.21±0.28*              | 3.78±0.77                                  |

\* 与对照组比较有显著差异(P<0.01)  
<sup>Δ</sup> 与防己黄芪汤比较有非常显著差异(P<0.01)

表 4 防己黄芪汤、消炎痛对实验小鼠风湿寒性关节炎关节软骨的影响

| 组 别    | 软骨厚度(μ)      | 软骨细胞数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>11</sup> ) | 软骨细胞死亡数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>11</sup> ) | 同源细胞数/mm <sup>2</sup> (×10 <sup>11</sup> ) |
|--------|--------------|--|--|--|
| 空白对照组  | 122.48±4.20  | 8.11±0.90                                  | 2.70±0.71                                    | 1.08±0.12                                  |
| 消炎痛组   | 142.86±1.81* | 10.82±0.78*                                | 3.78±0.32* <sup>Δ</sup>                      | 0.55±0.09* <sup>Δ</sup>                    |
| 防己黄芪方组 | 142.95±1.04* | 10.27±0.51。                                | 1.02±0.31*                                   | 0.27±0.07*                                 |

\* 与对照组比较有非常显著差异(P<0.01)      <sup>Δ</sup> 与防己黄芪汤组比较有非常显著差异 (P<0.01)

核出现圈状核仁、核膜模糊。

防己黄芪汤组肌丝轻度松散,肌节稍有飘移,肌束间毛细血管内皮光滑。

2. 神经:

对照组:许旺氏细胞内质网扩张,大量溶酶体聚集,郎飞氏节鞘膜断裂,髓鞘局部膨胀,板层分离,无鞘神经内有小空泡。

消炎痛组:许旺氏细胞内质网扩张改善不明显,髓鞘板层轻度分离并有少量凋落小体。

防己黄芪汤组:明显改善许旺氏细胞内质网的扩张,溶酶体数量明显减少,郎飞氏节鞘膜连续,但有轻度鞘膜膨胀。

3. 软骨:

对照组:软骨明显核仁分离,核内出现髓磷脂样包涵物,线粒体出现空泡,有大量糖元

聚集。

消炎痛组:软骨细胞核壁明显浓染,核有固缩现象,有大量糖元聚集,细胞器成份明显减少,间质中出现基质小泡。

防己黄芪组:软骨细胞核孔开放明显,线粒体、高尔基体发育良好,有少量糖元,粗面内质网增多扩张,间质内结构成份分布正常。

讨 论

综合整个观察结果,防己黄芪汤具有非常显著的抗炎、改善组织微循环和促进关节软骨细胞修复的作用,而消炎痛虽有抗炎作用,但药效不如前者,而且在超微结构上显示出细胞的毒性反应。

从抗炎的作用部位和作用强度角度分析,

(下转第8页)

表三 第14次手法中髓核内压变化情况

|          |   |       |        |        |        |        |        |       |       |     |
|----------|---|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-----|
| 时间(SEC)  | 0 | 0.5   | 1      | 1.5    | 2      | 2.5    | 3      | 3.5   | 4     | 4.5 |
| 髓核内压(Pa) | 0 | 666.6 | 1999.8 | 2933.0 | 3733.0 | 2799.7 | 1333.2 | 666.6 | 400.0 | 0   |

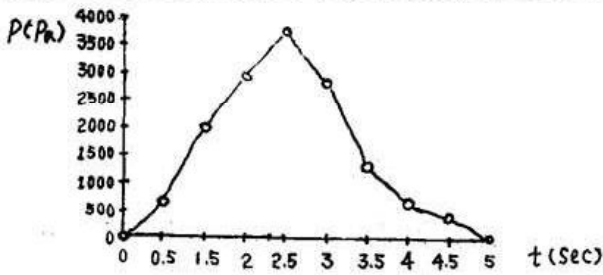


图1 手法过程中髓核内压变化曲线

### 讨 论

脊柱由椎体和能弯曲的椎间盘和韧带组成，韧带的牵张力对椎间盘起作用，使椎间盘保持一定的压力。本文的实验证明，静止的间盘具有一定的压力（尽管此压力较大气压低）。髓核具有运动性和不可压缩性。脊柱前屈时，减少了脊柱前侧的间隙，髓核向后移动，纤维环后侧的纤维承受压力增加。脊柱旋转运动时，减少了脊柱旋转侧的间隙，髓核向脊柱旋转侧的对侧移动，纤维环的斜行方向的纤维按运动的相反方向受到牵张。由于脊柱运动时纤维环外周层的凸侧承受最大的张力，在其凹侧

（上接第4页）

肌组织、脂肪垫、滑膜组织内炎细胞数量的变化，说明防己黄芪汤作用面广，对关节内外组织炎症，具有普遍的消炎作用。而消炎痛主要体现在关节的滑膜组织，尽管如此，在滑膜组织的抗炎作用上，其药效还是弱于防己黄芪汤。

分析改善组织微循环的作用，脂肪垫内微血管的变化结果表明，防己黄芪汤主要是通过限制组织内微血管开放数量，而主要的作用环节是改善处于扩张状态下的微血管面积，达到改善循环作用；而消炎痛主要作用在于限制微血管开放的数量，而对微血管面积的改变作用不显，其结果是限制了组织内的循环血量，因此在作用机制上，防己黄芪汤优于消炎痛。

软骨组织学观察，消炎痛和防己黄芪汤都能改善关节软骨的厚度和单位面积内软骨细胞的数量，但软骨细胞的死亡数，消炎痛显著多于对照组，而防己黄芪汤显著小于对照组，这说明消炎痛在发挥药效的同时，显示了

承受最大的压力，势必会使髓核的内压增高。我们的实验证明了这一点，并表明髓核内压的增加与旋转角度成正比。

腰椎旋转复位法，实际上是在脊柱前屈和旋转的运动过程中，患椎再行与脊柱旋转方向相同方向的部分旋转（即偏歪棘突的复位过程），这样就使已向侧及脊柱旋转侧对侧移位的髓核，再进一步的向脊柱旋转侧对侧移位（尽管这种移动的程度不会很大），由于脊柱的运动会引起椎管内的神经产生相应运动，这就极有可能使突出的髓核与原先受压的神经根的位置发生改变。由于实验条件的限制，本实验尚不能证实这一极有可能发生的位置移动，本实验结果表明，旋转复位手法过程，并不能使髓核内压降低，相反会使髓核内压增高，而且在手法成功时髓核内压最高，这就使我们不得不接受这样一个事实：手法过程不能使髓核内压呈负压改变，也因此不能使突出的髓核还纳。

其细胞毒性反应。这种细胞毒性作用的环节，由超微结构所显示的核仁变化和核固缩现象，提示其累及细胞核，而防己黄芪汤则启动了核一质的合成系统，核孔、粗面内质网、高尔基体、线粒体功能的增强，显示了其细胞整体的修复作用。

关节周围组织的变化，表明防己黄芪汤能有效地促进受累组织的修复，而消炎痛作用，明显弱于防己黄芪汤。

防己黄芪汤为《金匱》治风水方，主要由防己、黄芪、甘草、白术、生姜、大枣等组成，具有益气健脾、利水消肿之功能。治疗对象以气虚湿重为主，能助卫气行水湿之邪。在骨伤科临床中，无论急慢性损伤，均有风寒湿杂至合并产生症状的现象，因此诊治痺证，驱散风寒湿邪，是促进损伤肢体早日康复的重要内容，以上实验表明，防己黄芪汤对风寒湿邪所侵犯的肌、脂肪垫、滑膜、关节软骨等组织的病理状态均有明显修复改善作用。