

本文引用: 龚志贤, 卢敏, 邝高艳, 唐志明, 吴昊, 苏智杰, 谭旭仪. 黄栀理伤贴膏对兔膝关节炎软骨组织 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(3): 447-453.

黄栀理伤贴膏对兔膝关节炎软骨组织 NF- κ B 信号通路的影响

龚志贤¹, 卢敏^{1*}, 邝高艳¹, 唐志明², 吴昊², 苏智杰², 谭旭仪³

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学第一中医临床学院, 湖南长沙 410007;

3. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南长沙 410006

[摘要] **目的** 探讨黄栀理伤贴膏对兔膝关节炎(KOA)软骨组织核因子 κ B(NF- κ B)信号通路的影响。**方法** 将 24 只新西兰兔随机分为空白组(6 只)和造模组(18 只)。造模组采用膝关节腔内注射木瓜蛋白酶与 L-半胱氨酸混合液的方式建立 KOA 模型,空白组注射等量生理盐水。4 周后验证模型,将造模成功的兔随机分为模型组(胶布敷贴)、骨通贴膏组(骨通贴膏敷贴)和黄栀理伤贴膏组(黄栀理伤贴膏敷贴),每组 5 只。干预均为 1 次/d,每次 8 h,持续 4 周。观察各组兔膝关节一般情况并进行 Lequesne MG 评分评估骨关节炎严重程度,比较膝关节影像学表现、膝关节软骨大体观察,采用 Pelletier 评分评估软骨组织损伤情况,ELISA 检测血清白细胞介素(IL)-1 β 含量,Western blot 检测软骨组织 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平。**结果** 通过对比各组膝关节 X 线,模型组发生不同程度的退行性改变,骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组较模型组减轻。软骨大体观察结果显示,模型组膝关节结构改变、骨赘形成、软骨损伤,骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组较模型组改善。与空白组比较,模型组 Lequesne MG 评分、Pelletier 评分、血清 IL-1 β 含量及 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达均升高($P<0.001$);与模型组比较,骨通贴膏组及黄栀理伤贴膏组 Lequesne MG 评分、Pelletier 评分、血清 IL-1 β 含量及 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达均降低($P<0.001$);与骨通贴膏组比较,黄栀理伤贴膏组血清 IL-1 β 含量及 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达均降低($P<0.001$)。**结论** 黄栀理伤贴膏可能通过抑制 NF- κ B 信号通路、降低 IL-1 β 炎症因子表达,从而缓解 KOA 软骨损伤。

[关键词] 膝关节炎;黄栀理伤贴膏;NF- κ B 信号通路;软骨组织;白细胞介素-1 β ;核因子 κ B

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.03.003

Effects of Huangzhi Lishang Plaster on NF- κ B signaling pathway in cartilage tissue of rabbit knee osteoarthritis

GONG Zhixian¹, LU Min^{1*}, KUANG Gaoyan¹, TANG Zhiming², WU Hao², SU Zhijie², TAN Xuyi³

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. The First Clinical School of Chinese Medicine of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Huangzhi Lishang Plaster on nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in cartilage tissue of rabbits with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 24 New Zealand rabbits were randomly divided into a blank control group ($n=6$) and a model establishment group ($n=18$). The KOA model was established by intra-articular injection of a mixture of papain and L-cysteine in the model group, while the blank group received an equal volume of normal saline. The

[收稿日期] 2025-10-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274543);湖南省中医药管理局项目(C2023014);长沙市自然科学基金项目(kq2208209)。

[通信作者] * 卢敏,男,硕士,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:lumin6563@163.com。

modeling was verified 4 weeks later. Successfully modeled rabbits were randomly divided into a model group (treated with adhesive plaster application), a Gutong Plaster group (treated with Gutong Plaster), and a Huangzhi Lishang Plaster group (treated with Huangzhi Lishang Plaster), with five rabbits in each group. The interventions were applied once daily for 8 hours each time, lasting for four consecutive weeks. The general condition of the knee joint was observed, and the Lequesne MG score was used to evaluate the severity of osteoarthritis. The imaging findings of the knee joint and gross observation of knee cartilage were compared. The Pelletier score was used to evaluate the cartilage tissue damage. Serum interleukin-1 β (IL-1 β) level was measured by ELISA, and the protein expression levels of NF- κ B and NF- κ B p50 in cartilage tissue were checked by Western blot. **Results** Comparison of knee joint X-rays among groups showed that varying degrees of degenerative changes were present in the model group, which were alleviated in the Gutong Plaster group and Huangzhi Lishang Plaster group compared with the model group. Gross observation of cartilage indicated structural changes, osteophyte formation, and cartilage damage in the model group, with improvements observed in both treatment groups. Compared with the blank control group, the model group had significantly higher Lequesne MG score, Pelletier score, serum IL-1 β level, and protein expression levels of NF- κ B and NF- κ B p50 ($P < 0.001$). Compared with the model group, the above indexes were all significantly decreased in the Gutong Plaster group and Huangzhi Lishang Plaster groups ($P < 0.001$). Compared with the Gutong Plaster group, the Huangzhi Lishang Plaster group exhibited further reductions in serum IL-1 β level and protein expressions of NF- κ B and NF- κ B p50 ($P < 0.001$). **Conclusion** Huangzhi Lishang Plaster may alleviate cartilage damage in KOA by inhibiting the NF- κ B signaling pathway and reducing the expression of inflammatory factor IL-1 β .

[**Keywords**] knee osteoarthritis; Huangzhi Lishang Plaster; NF- κ B signaling pathway; cartilage tissue; interleukin-1 β ; nuclear factor- κ B

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以关节软骨退变为核心病理特征的慢性退行性关节疾病^[1],其发病机制复杂,涉及年龄增长、肥胖、创伤、激素水平异常等多种危险因素的协同作用^[2],病理进程主要表现为关节软骨进行性破坏、软骨下骨硬化及骨赘形成、滑膜纤维化增生以及关节囊、韧带松弛等一系列退行性改变^[3],临床特征包括渐进性关节疼痛、晨僵、活动受限及晚期可能出现的关节畸形^[4]。作为人体最大的关节,膝关节结构复杂,关节软骨的主要作用是缓解冲击、保护关节,当其发生损伤后,会对膝关节功能产生影响^[5]。随着我国人口老龄化趋势日益显著,受 KOA 困扰的人群数量持续增多^[6]。目前,临床治疗 KOA 多以保守治疗、手术治疗为主,包括口服止痛抗炎药物、膝关节注射治疗性药物、膝关节镜手术、膝关节置换术等^[7-8]。然而,这些治疗存在长期疗效欠佳、患者经济负担重以及不良反应较多等弊端。相较而言,中医药特色疗法在治疗 KOA 过程中展现出显著优势,疗效确切,能有效缓解患者病痛,具有不良反应少、安全性高、经济成本低的特点,因而在临床实践中深受患者认可,应用广泛^[9]。

目前,KOA 病机尚不明确,其发病本质一般认为是机械应力与生物分子调控失衡的协同效应^[10]。

有研究显示,白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 能通过独立的途径诱导炎症级联反应的启动,同时促使软骨基质发生降解;还能与其他炎症介质协同作用,进一步增强促炎效应^[11]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)作为一种多效性转录调节因子,在 KOA 的软骨炎症反应及基质降解进程中扮演关键角色^[12]。NF- κ B 信号通路的异常激活,在 KOA 的病理过程中具有极为关键的调控作用^[13]。

黄栀理伤贴膏是在全国名老中医药专家卢敏教授指导下,以消炎散为基础改剂型研制的外用贴膏,已经运用于临床数十年。临床研究证明,黄栀理伤贴膏对 KOA 具有明显的持续抗炎消肿止痛作用,且对皮肤、软组织无致敏性及毒副作用,安全性高,疗效较好^[14]。然而黄栀理伤贴膏对 KOA 的具体分子机制尚不明确,本研究旨在探讨黄栀理伤贴膏对 KOA 软骨组织 NF- κ B 信号通路的影响。

1 材料

1.1 动物

24 只普通级健康雄性新西兰兔,体质量 1.8~2.5 kg,采购于湖南太平生物科技有限公司,实验单位使用许可证编号:SYXK(湘)2022-0003,动物生产许可证号:SCXK(湘)2023-0011。本研究经湖南中医药大学实验动物伦理委员会审批(伦理编号:

ZYFY20221017-04)。每只单笼饲养于湖南中医药大学动物实验室,适应性喂养1周后开始实验。

1.2 药物及主要试剂、仪器

黄杞理伤贴膏(湖南中医药大学第一附属医院,批号:2024062503,规格:7 cm×10 cm);骨通贴膏(桂林华润天和药业有限公司,批号:20240401,国药准字:Z10980134,规格:11 cm×14 cm)。

木瓜蛋白酶、L-半胱氨酸(北京索莱宝公司,批号:G8430-25g、C0012-25g);BCA蛋白定量试剂盒、HRP-山羊抗兔IgG(H+L)二抗(长沙艾碧维生物科技有限公司,批号:AWB0104c、AWS0002);IL-1 β 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-E06900Rb);NF- κ B、NF- κ B p50、GAPDH(美国Proteintech公司,批号:10745-1-AP、14220-1-AP、10494-1-AP)。

台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:H1650R);全自动酶标洗板机、多功能酶标分析仪(深圳市汇松科技发展有限公司,型号:PW-812、MB-530);电热恒温培养箱(北京市永光明医疗仪器有限公司,型号:DHP-500);电泳槽(北京六一生物科技有限公司,型号:DYCZ-24DN);化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司,型号:ChemiScope6100)。

2 方法

2.1 分组

将24只新西兰兔按随机数字表法其中抽取6只为空白组;剩余18只用于制作KOA模型,其中3只用于造模验证,剩余15只造模成功的兔随机分为模型组、骨通贴膏组、黄杞理伤贴膏组,每组5只。

2.2 造模试剂配制

使用电子天平精确称取2 g木瓜蛋白酶,加入50 mL生理盐水中,充分搅拌均匀,配制成4%木瓜蛋白酶溶液;另用电子天平准确称取0.182 g的L-半胱氨酸,加入50 mL生理盐水,经充分溶解后得到浓度为0.03 mol/L的L-半胱氨酸溶液。将上述木瓜蛋白酶溶液与L-半胱氨酸溶液,按照2:1的体积比例进行混合,充分摇匀。每次用药均需于当天制备新鲜药液,造模所用药液及其配制过程严格遵循无菌操作原则。

2.3 兔 KOA 模型建立

参照文献[15]进行KOA造模。于实验开始第1、4、7天,将18只新西兰兔的右后膝关节备皮,75%乙醇消毒。用0.2%戊巴比妥钠按照30 mg/kg的剂量进行耳缘静脉麻醉后,将膝关节屈曲至45°,选取髌骨下极髌腱外缘作为进针点,沿向髌间窝的方向缓慢进针,当针尖抵达股骨髁后,将针体轻柔地回撤2 mm。注入0.2 mL 4%木瓜蛋白酶溶液与0.03 mol/L的L-半胱氨酸混合溶液。空白组右后膝关节腔内注入等量的0.9%氯化钠注射液。按压止血后,为促进药物充分浸润关节腔,被动活动膝关节。为加强造模效果,驱赶实验兔运动,每天30 min,其余时间在笼内自由活动。造模4周后,KOA模型兔右后膝关节较健侧轻度肿胀,活动不利。造模4周后,随机从空白组中选取1只兔,从造模兔的18只中选取3只兔。麻醉后,过量采血处死兔,于膝关节周围切开皮肤、肌肉,充分暴露关节腔,并用咬骨钳切断股骨、胫骨。取右后膝关节软骨,PBS缓冲液冲洗后,对软骨组织进行大体观察。造模后,新西兰兔膝关节可见软骨面呈灰白色,光泽度下降,有异常关节积液,边缘软骨缺损明显,可见骨赘形成,滑膜肿胀、充血,提示造模成功^[16]。

2.4 干预及取材

(1)空白组不予干预处理。(2)模型组右后膝关节用医用敷料胶布敷贴。(3)骨通贴膏组于造模4周后,以右后髌骨为中心,半径为3 cm备皮,给予骨通贴膏贴敷。依据成人(50 kg)每次贴敷膏药的需求量标准,运用Meeh-Rubner公式:体表面积(m^2)= $k \times w^{2/3} \times 10^{-4}$ (式中w为体质量,单位为g),经计算得出实验兔使用膏药面积为2 cm×4 cm^[17]。为防止兔撕咬膏药,为其配戴伊丽莎白圈。膏药每天贴敷1次,每次时长为8 h(每天8:00至16:00)。敷贴期间,密切观察膏药固定情况,如有脱落继续予以膏药外敷,若兔右膝关节贴敷处出现皮疹,即判定为药物过敏,此时应停药,并将该兔剔除。(4)黄杞理伤贴膏组于造模4周后,以右后髌骨为中心、半径为3 cm区域备皮,给予黄杞理伤贴膏贴敷,操作方法同骨通贴膏组。敷贴疗程均为4周。

取材前,进行兔腹部脱毛处理,局部皮肤消毒,用0.2%戊巴比妥钠以30 mg/kg腹腔注射麻醉。麻醉成功后,取仰卧位,逐层打开腹腔,游离腹腔脏器,暴露腹主动脉,采血针斜刺入腹主动脉远心端,连接普通血清管,每只采血量为5~10 mL。将血清

标本在室温下静置 1 h 后放入低温高速离心机中配平,调整参数为 4 ℃,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径:8 cm),取上层血清样本,放置在-80 ℃冰箱保存备用。过量采血法处死兔后消毒,取兔右后膝关节软骨组织,PBS缓冲液冲洗后,放置于冻存管中,于-80 ℃冰箱冻存备用。

2.5 观察指标及方法

2.5.1 一般情况观察及 Lequesne MG 评分 观察实验兔的精神状态、饮食、二便、摄水量、步态、活动度及膝关节周围皮色、皮温等情况。干预后,采用改良版 Lequesne MG 评分量表对实验兔右后膝进行评分,分为疼痛刺激反应(0~3 分)、关节活动度(0~3 分)、步态(0~3 分)、关节肿胀情况(0~2 分),总分为 11 分,分数越高表示损伤越严重^[18]。

2.5.2 膝关节影像学表现 干预 4 周后,采用 X 线对兔右后膝进行摄片,通过观察 X 线,评估兔膝关节的损伤情况。

2.5.3 膝关节软骨大体情况观察及 Pelletier 评分 对关节软骨进行全面的大体情况观察,并同步拍摄照片留存。运用 Pelletier 评分对软骨损伤状况展开详细评估。0 分:关节面光整,色泽如常;1 分:关节面粗糙,有小的裂隙且色泽灰暗;2 分:关节面糜烂,软骨缺损深达软骨表中层;3 分:关节面溃疡形成,缺损达软骨深层;4 分:软骨剥脱,软骨下骨暴露。软骨损伤程度与分数呈正相关^[19]。

2.5.4 血清 IL-1 β 含量 取保存在-80 ℃冰箱中的血清,在室温解冻后,按 ELISA 试剂盒说明书步骤操作,测定血清中 IL-1 β 的含量。

2.5.5 软骨组织 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平 采用 Western blot 法检测兔软骨组织 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平。将 0.025 g 样本加入 300 μ L RIPA 裂解液中,裂解完成后离心获取蛋白上清液。取蛋白上清液加入 50 μ L 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液,煮沸变性后,取 10 μ L 变性蛋白样本放入电泳槽电泳,完成电泳后转膜,浸入脱脂奶粉溶液封闭 90 min。1 $\times$ PBST 按照说明书推荐比例稀释一抗 NF- κ B(1:3 000)、NF- κ B p50(1:8 000)、GAPDH(1:5 000),4 ℃孵育过夜。使用 1 $\times$ PBST 对膜进行 3 次清洗。1 $\times$ PBST 稀释 HRP 标记的二抗(1:5 000),孵育 90 min 后清洗。最后将膜与 ECL 化学发光液孵育 1 min,使用凝胶成像系统进行成像。以 GAPDH 为内参,计算蛋白相对表达量并分析。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计

量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,若数据满足正态性及方差齐性,选用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验;若数据不满足正态性和方差齐性,则采用秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组兔一般情况及 Lequesne MG 评分比较

造模后,与空白组比较,模型组、骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组日常活动量减少,精神状态欠佳,食量减少,对外界刺激反应欠灵敏,右后膝关节较健侧明显肿胀。干预 4 周后,骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组上述症状均有所改善。与空白组比较,模型组、骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组 Lequesne MG 评分升高($P<0.001$)。与模型组比较,骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组 Lequesne MG 评分降低($P<0.001$)。详见表 1。

表 1 各组兔 Lequesne MG 评分比较($\bar{x}\pm s$, $n=5$, 分)

Table 1 Comparison of Lequesne MG scores of rabbits among groups ($\bar{x}\pm s$, $n=5$, points)

组别	Lequesne MG 评分
空白组	0.00 $\pm$ 0.00
模型组	8.20 $\pm$ 0.84***
骨通贴膏组	3.60 $\pm$ 0.89****
黄栀理伤贴膏组	2.80 $\pm$ 0.84****

注:与空白组比较,*** $P<0.001$;与模型组比较,**** $P<0.001$ 。

3.2 各组兔膝关节影像学检测结果

空白组膝关节面较清晰,关节间隙良好,未见明显骨赘、软骨下囊肿。模型组膝关节面模糊,关节间隙变窄,可见骨赘形成、骨质增生。骨通贴膏组膝关节面稍模糊,关节间隙较模型组改善,可见少量骨质增生。与模型组及骨通贴膏组相比,黄栀理伤贴膏组关节面、关节间隙、骨质增生情况均有所改善。详见图 1。

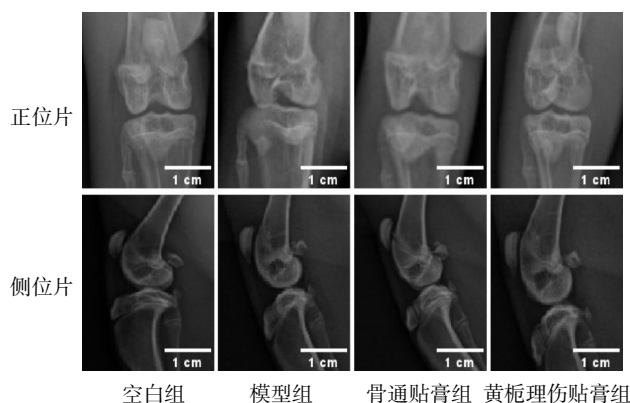


图 1 各组兔膝关节 X 线照片

Fig.1 X-ray images of rabbit knee joints in each group

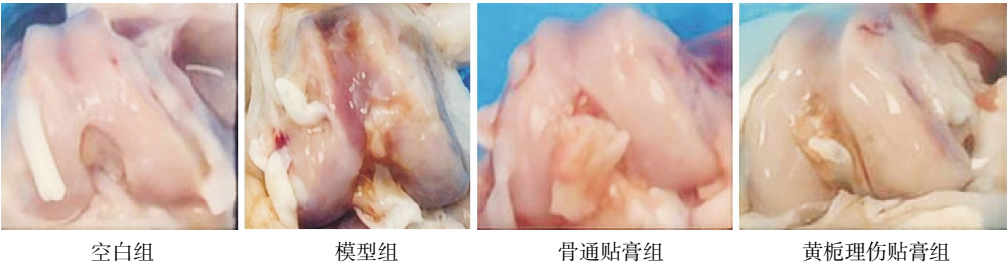


图 2 各组兔膝关节软骨组织大体观察结果

Fig.2 Gross observation of articular cartilage tissue of rabbit knee joints in each group

3.3 各组兔膝关节大体软骨观察及 Pelletier 评分比较

空白组膝关节结构完善,软骨面呈浅粉红色,表面光滑亮泽,无明显软骨缺损及骨赘形成。模型组膝关节呈暗红色,可见大量骨赘形成,软骨糜烂破坏,达软骨深层,软骨呈灰白色,光泽度下降。骨通贴膏组膝关节结构尚可,周围少量骨赘,软骨少许破坏,呈淡灰白色,光泽稍差。黄栀理伤贴膏组膝关节结构可,软骨面稍粗糙,呈淡白色,光泽稍差。详见图 2。

与空白组比较,模型组、骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组 Pelletier 评分增高($P<0.01$, $P<0.001$)。与模型组比较,骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组 Pelletier 评分降低($P<0.001$)。详见表 2。

表 2 各组兔 Pelletier 评分比较($\bar{x}\pm s$, $n=5$, 分)

Table 2 Comparison of Pelletier Scores of rabbits among groups ($\bar{x}\pm s$, $n=5$, points)

组别	Pelletier 评分
空白组	0.20±0.45
模型组	3.40±0.55***
骨通贴膏组	1.80±0.45*** ^{###}
黄栀理伤贴膏组	1.20±0.45*** ^{###}

注:与空白组比较, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$;与模型组比较, ^{###} $P<0.001$ 。

3.4 各组兔血清 IL-1 β 含量比较

与空白组比较,模型组、骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组血清 IL-1 β 含量升高($P<0.001$)。与模型组比较,骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组血清 IL-1 β 含量降低($P<0.001$)。与骨通贴膏组比较,黄栀理伤贴膏组血清 IL-1 β 含量降低($P<0.001$)。详见表 3。

3.5 各组兔软骨组织 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平比较

与空白组比较,模型组、骨通贴膏组、黄栀理伤贴膏组 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平升高($P<0.01$, $P<0.001$)。与模型组比较,骨通贴膏组、黄栀理

表 3 各组兔血清 IL-1 β 含量比较($\bar{x}\pm s$, $n=5$, pg/mL)

Table 3 Comparison of serum IL-1 β levels of rabbits among groups ($\bar{x}\pm s$, $n=5$, pg/mL)

组别	IL-1 β
空白组	8.73±1.77
模型组	35.18±5.13***
骨通贴膏组	25.93±3.32*** ^{###}
黄栀理伤贴膏组	15.01±2.73*** ^{###} ^{△△}

注:与空白组比较, *** $P<0.001$;与模型组比较, ^{###} $P<0.001$;与骨通贴膏组比较, ^{△△} $P<0.001$ 。

伤贴膏组 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平降低($P<0.001$)。与骨通贴膏组比较,黄栀理伤贴膏组 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平降低($P<0.001$)。详见图 3、表 4。

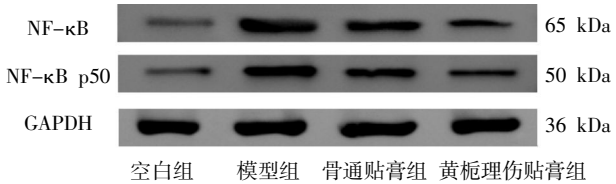


图 3 各组兔软骨组织蛋白条带图

Fig.3 Protein bands of cartilage tissue of rabbits in each group

表 4 各组兔软骨组织 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 4 Comparison of NF- κ B and NF- κ B p50 protein expression levels in cartilage tissue of rabbits among groups ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	NF- κ B	NF- κ B p50
空白组	0.11±0.01	0.09±0.03
模型组	0.96±0.07***	0.60±0.03***
骨通贴膏组	0.68±0.01*** ^{###}	0.43±0.04*** ^{###}
黄栀理伤贴膏组	0.39±0.04*** ^{###} ^{△△}	0.22±0.06*** ^{###} ^{△△}

注:与空白组比较, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$;与模型组比较, ^{###} $P<0.001$;与骨通贴膏组比较, ^{△△} $P<0.001$ 。

4 讨论

KOA 归属于中医学“痹证”“骨痹”范畴。病因主要包括先天禀赋不足(本质即为肾气亏虚)、长期劳累致使机体虚损、外感邪气侵袭或外伤迁延不愈、年老多病引发脏腑功能失调与气血运行紊乱等^[20]。这些因素共同构成 KOA 发病的重要根源。《素问·宣明五气篇》载:“肝主筋,肾主骨。”由于先天或后天因素引起肝肾不足,筋骨失养则见骨节弛张、酸软无力、活动不利等症状^[21]。若正气亏虚,风寒湿邪侵袭,痹阻筋脉,引起关节气血运行不畅,不通则痛,出现关节疼痛、活动受限等症状。KOA 的具体发病机制尚未完全阐明,且致病因素较为复杂^[22]。全国名老中医药专家卢敏教授经过多年临床经验总结,“虚、瘀、毒”病机贯穿于 KOA 发生发展全过程^[23]。黄桤理伤贴膏是湖南中医药大学第一附属医院院内中药外敷制剂,由大黄、栀子、金银花、蒲公英、当归、赤芍、姜黄、薄荷、羌活、白芷、香附组成,其中,重用大黄以增强贴膏凉血化瘀的功效,栀子、金银花、蒲公英清热凉血、消肿止痛,当归、赤芍、姜黄活血行气、散瘀止痛,薄荷疏风、行气,羌活、白芷祛风、止痛,香附理气、止痛,凉血与散血相辅、寒凉与辛温相制,共奏活血凉血、散瘀通络功效^[24-25]。现代药理学研究显示,其作用机制可能与中药有效成分(如大黄中的大黄苷元、栀子的水提液及醇提物、白芷挥发油、香附中的 α -香附酮等)促进血液循环、抗炎止痛的作用有关^[26-29]。

NF- κ B 是真核细胞内的多效性转录调节因子,在 KOA 软骨炎症及基质降解中起关键作用,通过调控酶类、细胞因子等生物活性分子表达发挥作用^[30-31]。炎症因子、急性应激等因素影响下,NF- κ B 信号通路激活,调控免疫球蛋白、促炎性细胞因子、趋化因子等多种蛋白表达,进一步特异性诱导 IL-1 β 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症介质产生,这些介质通过正反馈进一步激活 NF- κ B 通路,形成恶性循环,导致软骨进行性破坏、细胞衰老及炎症微环境形成^[32]。IL-1 β 是 KOA 的关键炎症介质,既独立诱导炎症级联反应和软骨基质降解,又与其他介质协同增强促炎效应,作为 IL-1 家族核心成员,其主要由活化单核-巨噬细胞分泌^[33],在 KOA 患者关节滑液、滑膜、软骨及软骨下骨中显著上调^[34]。

研究证实,IL-1 β 能显著升高 MMP-1、MMP-3、MMP-13 表达,促进蛋白聚糖和 II 型胶原降解,抑制细胞外基质合成;还可上调血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-4、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-5、一氧化氮和前列腺素 E2 水平,加剧关节炎症;其通过自分泌机制促进自身持续分泌,同时诱导 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子释放^[35]。综上,NF- κ B 信号通路异常激活与 IL-1 β 的复杂分子机制,共同构成 KOA 病理进程的核心驱动因素。本研究通过新西兰兔 KOA 模型,系统评估了黄桤理伤贴膏与骨通贴膏的疗效及作用机制。结果显示,黄桤理伤贴膏在症状改善、炎症抑制及软骨保护方面均优于骨通贴膏,能降低 Lequesne MG 评分、Pelletier 评分、血清 IL-1 β 含量及 NF- κ B、NF- κ B p50 蛋白表达水平,且膝关节影像学与大体软骨观察显示黄桤理伤贴膏组关节间隙狭窄、骨赘形成及软骨糜烂程度更轻。

综上所述,黄桤理伤贴膏作为外用制剂,具有使用方便、不良反应少等优势,有望成为 KOA 患者的替代治疗方案。同时,本研究为黄桤理伤贴膏的标准化制备、质量控制及临床推广提供了实验证据,黄桤理伤贴膏通过降低兔 KOA 血清 IL-1 β ,进一步抑制 NF- κ B 信号通路表达,从而发挥消炎、镇痛功效以保护关节,在 KOA 预防与治疗中具有潜在应用价值,也为开发靶向 NF- κ B 通路的新型 KOA 治疗药物提供了候选药物。

参考文献

- [1] GIORGINO R, ALBANO D, FUSCO S, et al. Knee osteoarthritis: Epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: What else is new? An update[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(7): 6405.
- [2] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [3] 李西海, 刘献祥. 基于筋骨理论探讨膝关节炎筋骨失衡的治疗策略[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3344-3346.
- [4] 谭旭仪, 邝高艳, 卢敏. 膝关节炎的“虚、瘀、毒”病机特点探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 201-206.
- [5] 李岩, 赵伟光. 膝关节炎疼痛机制及相关影响因素的研究进展[J]. 中医正骨, 2022, 34(9): 52-56, 66.
- [6] 廖婕, 吴琼瑶, 吴功华, 等. 1990—2023 年中国膝关节炎疾病负担现状及趋势分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2025, 39(11): 1381-1387.
- [7] ALLAEYS C, ARNOUT N, VAN ONSEM S, et al. Conservative treatment of knee osteoarthritis[J]. Acta Orthopaedica Belgica, 2020, 86(3): 412-421.

- [8] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝关节炎疼痛机制及治疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1): 50-58.
- [9] 张师尧, 关雪峰. 中医外治法治疗膝骨性关节炎最新进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 907-911.
- [10] 金红婷. 膝骨关节炎的病理机制[J]. 中医正骨, 2025, 37(9): 1-6, 35.
- [11] BUDHIPARAMA N C, LUMBAN-GAOL I, SUDOYO H, et al. Interleukin-1 genetic polymorphisms in knee osteoarthritis: What do we know? A meta-analysis and systematic review[J]. Journal of Orthopaedic Surgery, 2022, 30(1): 23094990221076652.
- [12] 徐梦启, 张智辉, 杨德宝, 等. 基于核转录因子- κ B 信号通路探讨中医药治疗痛风性关节炎的研究进展[J]. 中医药导报, 2025, 31(9): 146-151.
- [13] KUANG S D, LIU Z W, LIU L M, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharides protect against knee osteoarthritis by inhibiting the TLR2/NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 274(Pt 1): 133137.
- [14] 魏腾飞, 张波, 王帅博, 等. 伤速康贴膏联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗气滞血瘀证膝骨关节炎[J]. 上海医药, 2020, 41(5): 43-46.
- [15] 耿秋东, 张应生, 卢文亚, 等. 化湿定痛汤对木瓜蛋白酶诱导的膝骨关节炎大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-10 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4654-4657.
- [16] LIU J W, WU Y L, WEI W, et al. Effect of warm acupuncture combined with bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on cartilage tissue in rabbit knee osteoarthritis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 5523726.
- [17] 赵伟, 孙国志. 不同种实验动物间用药量换算[J]. 畜牧兽医科技信息, 2010(5): 52-53.
- [18] 叶锦霞, 林亦欣, 雷晓庆, 等. 透骨消痛胶囊调控泛凋亡延缓膝骨关节炎软骨细胞退变的机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-15[2025-11-28]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20251903>.
- [19] 马金昕, 程韶, 李锦锦, 等. 加味补肾壮筋汤对兔膝关节炎 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中医学报, 2024, 39(11): 2432-2439.
- [20] 李宁, 王拥军, 施杞. 施杞从肝肾论治膝骨性关节炎[J]. 中医杂志, 2013, 54(3): 197-200.
- [21] 刘顺超, 石昆, 陈绍华. 基于“肝主筋, 肾主骨”理论辨证取穴温针灸联合膝痹方治疗膝骨关节炎的临床研究及模型化评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 883-890.
- [22] 何帮靖, 周明旺, 李盛华, 等. 李盛华教授从“虚、痰、瘀、毒”论治膝骨关节炎的思路探析[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2784-2786.
- [23] 段航, 卢敏, 王林华, 等. 卢敏教授治疗膝骨关节炎的用 药经验总结[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(10): 80-82.
- [24] 吴韶, 谢心军, 张雄, 等. 黄栀理伤贴膏外敷联合前臂吊带外固定治疗肱骨外上髁炎疗效观察[J]. 山西中医, 2024, 40(8): 43-44.
- [25] 吴昊, 龚志贤, 卢敏, 等. 黄栀理伤贴膏对兔膝关节炎滑膜组织 TLR4/MyD88 信号通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(7): 1195-1202.
- [26] 秦聪聪, 李玉清. 白芷挥发油化学成分和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(11): 90-97.
- [27] 仝君英. 大黄及其有效成分的药理学研究概况[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(16): 104-105.
- [28] 潘少斌, 孔娜, 李静, 等. 香附化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2019, 21(10): 1429-1434.
- [29] 邹毅, 周敏. 栀子化学成分及药理作用的研究进展[J]. 江西化工, 2019, 35(5): 47-48.
- [30] 刘江燕, 段洪超, 张晓峰, 等. 基于 NF- κ B 通路探讨丹参酮 II A 治疗膝骨关节炎的机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(12): 1635-1641, 1654.
- [31] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝骨关节炎炎症因子及信号通路的研究进展[J]. 中国骨伤, 2020, 33(4): 388-392.
- [32] 尤从新, 骆文生, 陈威, 等. NF- κ B 信号通道在膝骨关节炎的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(15): 1397-1400.
- [33] 贺娟娟, 颜春鲁, 安方玉, 等. 炎症因子与炎症因子相关信号通路在膝骨关节炎中的调控机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12): 1308-1311.
- [34] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6): 454-459.
- [35] WOJDASIEWICZ P, PONIATOWSKI Ł A, SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators of Inflammation, 2014, 2014: 561459.

(本文编辑 周旦)