# 桂枝芍藥知母湯抗關節炎作用的藥理研究

Pharmacological studies on theanti-arthritic effect of *Gui-Zhi-Shao-Yao-Zhi-Mu*-Decoction

徐為[1] 周紅海[2] 劉習強[3] 徐敏[1*] *XU Wei, ZHOU Honghai, LIU Xiqiang, XU Min*

（1香港浸會大學，2廣西中醫藥大學，3紐西蘭針灸學會，*通訊作者）

**[摘要]** 桂枝芍藥知母湯是《金匱要略》中治療曆節病的著名方劑。臨床報導應用該方治療多種關節炎療效顯著。近期的研究資料表明，該方具有調節免疫和抗炎止痛等藥效和藥理作用；為抗關節炎經方及其中藥的研究和應用提供了新的證據。

**[關鍵詞]** 桂枝芍藥知母湯；關節炎；藥理研究；免疫調節

Pharmacological Studies on Anti-arthritic Effects of GSZ-Decoction

【Abstract】GSZ-Decoction is a famous herbal formula in ancient China, and it is commonly used for the treatment of different arthritis. In this paper, we reviewed recent pharmacological researches on GSZ-Decoction. Current data suggests that GSZ-Decoction has significant effects in the immune regulation and anti-inflammation, which provides new evidence for the application of traditional herbal formulae in clinics.

【Keyword】GSZ-Decoction；arthritis；pharmacological study；immune regulation

## 1 前言

桂枝芍藥知母湯是《金匱要略》中主治曆節病的著名方劑。該方由桂枝四兩、白芍三兩、甘草二兩、麻黃二兩、生薑五兩、白術五兩、知母四兩、防風四兩、附子二枚共九味中藥組成。具有祛風除濕、溫陽行痹、散寒止痛、滋陰清熱等功效。臨床報導應用該方治療類風濕性關節炎、風濕性關節炎、退行性骨關節炎、痛風性關節炎等多種關節炎症療效顯著[1,2]。現代研究證實該方具有調節免疫和抗炎止痛等藥效和藥理作用。本文綜述了有關的實驗研究進展。

## 2 實驗研究

### 2.1 對一般性關節炎模型的作用和機理

許家驅等進行了醋酸致小鼠扭體反應、小鼠腹腔毛細血管通透性、大鼠肉芽腫組織增生、大鼠佐劑性關節炎、大鼠炎性組織中前列腺素$PGE_2$含量和胸腔滲出液中白細胞計數等項實驗，觀測了該方製劑灌胃給藥( 10-20g/kg/天 )的抗炎的藥效作用和機理；並與消炎痛的作用相比較。結果表明該方能顯著抑制醋酸所致小鼠扭體反應（與灌服生理鹽水組比較，P<0.05-0.001)和腹腔毛細血管通透性（P<0.05-0.01），抑制大鼠肉芽腫組織增生（P<0.05-0.01）、減輕原發性及繼發性關節炎（P<0.05-0.01），同時還可明顯降低大鼠炎性組織中$PGE_2$的含量和胸腔滲出液中白細胞數（P<0.05-0.01）；與消炎痛的作用相似[3]。

香港浸會中醫學會 版權所有 Copyright HKBUCMD All Rights Reserved

陳蘭英等採用角叉菜膠誘導的大鼠足趾腫脹模型，觀察了桂枝芍藥知母湯對足趾腫脹的時序性影響及不同時點炎症介質的影響。將大鼠分別灌服生理鹽水（模型組），不同劑量桂枝芍藥知母湯製劑（5-20 g/kg）或吲哚美辛（9 mg/kg），0.5小時後在大鼠左後肢足趾皮下注射角叉菜膠致炎，並於0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10小時各記錄足趾腫脹度和腫脹抑制率；同時分析桂枝芍藥知母湯在不同時間點對血清中炎症介質的影響。結果表明，與模型組比較桂枝芍藥知母湯能明顯降低足趾腫脹度和提高腫脹抑制率（$P<0.05$）；其有效時間範圍是1-3小時；能明顯降低1小時血清中COX-2，$PGE_2$，TNF-a及NO等炎症介質（$P<0.05$），和3小時血清中IL-1β、MPO、TNF-a、$PGE_2$等炎症介質（$P<0.05$-0.01）[4]。

### 2.2 對類風濕性關節炎模型的作用和機理

腫瘤壞死因子α（TNF-α）、白細胞介素1β（IL-1β）等炎症相關因子異常增高，與類風濕性關節炎的發病密切相關。趙慧等以II型膠原誘導的免疫性關節炎（CIA）大鼠作為類風濕性關節炎模型。造模後灌服桂枝芍藥知母湯（以成人每日常用量的10-20倍劑量）治療，連續給藥3周，觀察探討該方對類風濕性關節炎的治療作用及其機理，並與雷公藤多甙比較。結果表明，灌服桂枝芍藥知母湯可使大鼠踝關節腫脹程度和關節炎指數明顯下降，與模型組大鼠比較差異顯著（$P<0.01$）；同時該方可降低模型組大鼠血清中異常增高的TNF-α和IL-1β濃度（$P<0.01$）；其降低TNF-α濃度優於雷公藤多甙組（$P<0.05$-0.01）；從而減輕和控制類風濕性關節炎的病理改變[5]。

類風濕性關節炎是一種自身免疫性疾病，遺傳因素在該病的發病學上發揮重要作用。現已證實HLA-DR4基因與該病病變的發生發展密切相關。張琦等採用膠原誘導HLA-DR4轉基因小鼠造成CIA小鼠模型。造模後給予灌服桂枝芍藥知母湯（以成人每日常用量的5倍劑量）治療，觀察了該方分別對轉基因陽性或陰性小鼠關節炎模型T淋巴細胞增殖的影響；並與氨甲喋呤（Amethopterin, MTX）治療組對比。結果表明，該方能明顯抑制類風濕性關節炎小鼠模型的T淋巴細胞增殖（$P<0.05$-0.01）；桂枝芍藥知母湯治療組與MTX治療組間無統計學差異；提示桂枝芍藥知母湯可通過抑制T淋巴細胞，改善類風濕性關節炎病情和症狀[6]。

徐建虎等也採用轉基因小鼠造成CIA小鼠模型，予灌服桂枝芍藥知母湯（13g/kg/天，即成人每日常用量5倍）連續治療6周；分別觀察了對轉基因陽性或陰性小鼠的關節炎症變化、T淋巴細胞、炎症相關因子等的影響；並與MTX治療組對比。結果表明，轉基因陽性小鼠四肢末梢關節炎症發生時間提前，炎症程度嚴重，與轉基因陰性小鼠相比造模成功率較高；與模型組比較，該方治療能明顯抑制轉基因小鼠T淋巴細胞增殖（$P<0.05$-0.01），明顯降低C-反應蛋白和IL-2（$P<0.05$）；提示HLA-DR4基因增強了類風濕性關節炎的易感性，加重了炎症的程度；桂枝芍藥知母湯可能對類風濕關節炎相關基因的表達有調控作用，該方具有調節免疫、抗炎鎮痛等作用，與MTX的作用相似；是治療類風濕性關節炎的有效方劑[7]。

根據中醫的病因學說，環境因素對類風濕性關節炎的發病也起關鍵作用。周剛研究了外界環境與桂枝芍藥知母湯等不同方藥，對CIA大鼠證候及T細胞亞型漂移的影響。CIA大鼠造模後用「人工氣候」試驗箱進行外界環境的「風寒濕」或「風濕熱」幹預，再選用治療熱痺證的代表方劑宣痺湯以及治療寒熱錯雜痺證的代表方劑桂枝芍藥知母湯進行交叉幹預。結果表明，CIA大鼠灌胃給予宣痺湯及桂枝芍藥知母湯（10 mL/kg/天，即成人每日常用量10倍）3週後，兩組大鼠血清Ig G、INF-γ、IL-4、TNF-a、Th1、Th1/Th2均顯著降低，T-bet、INF-γmRNA表達顯著下

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKPCMP All Rights Reserved

調；Th2顯著上升，IL-4 mRNA表達顯著上調，另T-bet/GATA-3也有改變，綜合宏觀體徵和微觀指標，在改善經「風濕熱」幹預後的臨床症狀和微觀指標方面，桂枝芍藥知母湯優於宣痺湯。

余闐等觀察了桂枝芍藥知母湯對CIA大鼠模型滑膜細胞增殖、凋亡的影響及對細胞凋亡調控基因的影響。CIA大鼠造模10天後隨機將其分為治療組、正常組和對照組。治療組大鼠灌服桂枝芍藥知母湯製劑( 11 g/kg/天 ), 正常組灌服生理鹽水 , 對照組每6天灌服MTX混懸液( 5 mg/kg )。至36天取膝關節滑膜組織，應用光鏡及透射電鏡觀察滑膜細胞凋亡的形態學變化，以鹼性磷酸酶標記法進行原位細胞凋亡檢測，以細胞化學SP法檢測細胞凋亡相關調控基因；另分離滑膜細胞加入含中藥血清體外培養48小時，用掃描電鏡、流式細胞儀、DNA凝膠電泳、細胞化學SP法檢測凋亡及相關調控基因。結果在體內及體外實驗中 , 桂枝芍藥知母湯製劑或含藥血清均明顯增加滑膜細胞凋亡( 與正常組比較 , P<0.05 ), 同時可能上調Fas的表達( 與正常組比較 , P>0.05 )[9]。

胡雨峰研究了桂枝芍藥知母湯對CIA大鼠模型Toll樣受體信號轉導通路的作用和機制，從細胞、蛋白及基因三個層面揭示該方治療類風濕性關節炎的作用機理。實驗觀測了模型鼠的關節評分、關節體積、關節腫脹程度及關節病理組織學變化; 另對各組大鼠滑膜組織中IL-1、IL-6、IL-17及TNF-α、核轉錄因數NF-kB、接頭蛋白MyD88、Toll樣受體2、4、9以及TLR逆調控因數SIGIRR等相關指標進行了檢測。結果表明該方（18g/kg/天）對類風濕性關節炎大鼠的關節腫脹有抑制作用，能減輕關節滑膜的增生及關節軟骨的損傷，抑制滑膜組織中TLR2、TLR4、TLR9、MyD88、NF-kB、IL-1、IL-6、IL-17、TNF-a等的表達，SIGIRR的表達明顯高於模型組（P<0.05）。提示該方可能對TLR信號通路的轉導有調節作用，因而明顯減輕炎症反應，緩解病情[10]。

類風濕性關節炎患者的關節軟骨及骨組織破壞，與破骨細胞的數量和活性增加密切相關[11]。成骨細胞可表達核因子-KB受體活化因子配體（Receptor activator of NF-KB ligand, RANKL）；該因子與破骨細胞的RANK受體結合，可促進破骨細胞及其前體細胞的分化、成熟和活化，阻止破骨細胞凋亡；因而加速了破骨細胞介導的骨質破壞，是關節炎性骨質破壞過程中的決定因素之一[12]。同時成骨細胞也表達骨保護素（Osteoprotegerin, OPG），能夠競爭性與RANKL結合，阻斷RANKL與RANK結合，抑制破骨細胞的活化、分化以及成熟，並誘導其凋亡，進而抑制破骨細胞介導的的骨質吸收和破壞[13]。有報導證實類風濕關節炎患者外周血清及滑液中RANKL水準升高，OPG水準降低，RANKL/OPG比升高，在類風濕關節炎的發病和骨損傷中起關鍵作用[14]。

虞佳樂等研究了桂枝芍藥知母湯對CIA大鼠踝關節骨組織細胞表達RANKL/OPG mRNA的影響，以證明桂枝芍藥知母湯可通過抑制破骨細胞的分化與活化，緩解或阻止骨關節的損傷，抑制類風濕關節炎對骨質的破壞作用。將CIA大鼠模型造模14天後灌服該方製劑( 1.854 g/kg/天 )，連續給藥28天後，用原位雜交技術檢測踝關節局部的OPG/RANKL mRNA表達，並與來氟米特（Leflunomide, 0.42 mg/kg/天）作對照。結果表明，桂枝芍藥知母湯能抑制CIA大鼠踝關節組織中RANKL mRNA的表達（P<0.01），提高OPG mRNA表達（P<0.01），降低RANKL/OPG的比值，從而抑制了破骨細胞的分化與活化；其作用與來氟米特相似，有利於緩解或阻止關節骨組織的損傷和破壞[15]。

### 2.3 對痛風性關節炎模型的作用和機理

肖碧躍和李雅等分析了桂枝芍藥知母湯對大鼠急性痛風性關節炎血清IL-1、IL-4、IL-6和TNF-

香港中醫藥學會 版權所有 Copyright HKIOM All rights reserved

α含量的影響，以探討該方治療急性痛風性關節炎的作用機理。將雄性Wister大鼠隨機分為桂枝芍藥知母湯組（A）、秋水仙堿對照組（B）、模型對照組（C）、空白對照組（D）等4組，在A、B、C 組大鼠右側踝關節腔內注入尿酸鈉溶液，制做大鼠痛風模型；D組以同樣方法注射0.2 mL生理鹽水；A、B組分別在造模前灌胃桂枝芍藥知母湯（20 g/kg/天）或秋水仙堿（20 mL/kg/天），連續5天；C、D組分別灌胃等劑量生理鹽水。於造模後72小時斷尾采血，抽取關節液，觀測各組血清IL-1、IL-4、IL-6和TNF-α含量及關節液中白細胞的變化。結果表明，模型對照組血清IL-1、IL-6和TNF-α較空白對照組明顯升高（$P<0.01$）；桂枝芍藥知母湯組大鼠血清中IL-1、IL-6和TNF-α含量明顯低於模型對照組和秋水仙堿組（$P<0.05$-$0.01$），而IL-4的含量明顯高於模型對照組和秋水仙堿組（$P<0.05$-$0.01$）；同時關節液中白細胞滲出明顯低於模型對照組（$P<0.05$）[16,17]。

## 3 討論

《金匱要略·中風曆節病》篇曰「諸肢節疼痛，身體魁羸，腳腫如脫，頭眩短氣，溫溫欲吐，桂枝芍藥知母湯主之」。後世有醫家認為該方應以麻黃、桂枝、防風為君藥；也有醫家認為該方當以附子為君藥。曆節病者關節痹阻不通，不通則痛，其病機可為風寒濕熱相兼混雜，方中用麻黃、桂枝、防風、附子驅風散寒，通絡止痛，無疑為方中要藥。諸藥配合，麻黃、桂枝、防風散風寒濕於表，芍藥、知母和陰行痹於裏，附子、白術助陽除濕，生薑、甘草和胃振中，同時麻黃、桂枝得白術能兼除表裏之濕，合附子可溫經止痛，生薑既助發表散寒，又能溫中除濕，全方散中有斂，走中寓守，表裏兼顧，辛散而不傷陰，柔緩而不礙陽。故曆節病患者縱使風寒濕熱，內外合邪，新病久病，虛實錯雜，均可用之獲效[2]。

目前有關該方的抗關節炎研究主要集中於探討治療類風濕性關節炎的藥效及其機理。採用II型膠原免疫動物而誘導的慢性多發性關節炎即CIA模型，其發病過程與人類類風濕性關節炎相似，病理變化也以成纖維細胞過度增生、單核細胞浸潤、新生血管形成等為特徵[18]；是國際公認的較可靠的類風濕性關節炎動物模型，常用於該病的病理和藥理研究。新近的研究成果從整體水準、細胞和分子水準上，特別是在基因調控、細胞凋亡、Th1/Th2漂移、OPG/RANKL調節，信號轉導通路等重要指標上，為臨床應用桂枝芍藥知母湯治療該病提供了實驗依據。

痛風性關節炎是由於嘌呤代謝紊亂，導致尿酸鈉結晶沉着而引起關節及其周圍組織的炎症反應和損傷。臨床報導運用桂枝芍藥知母治療痛風性關節炎療效滿意。採用動物踝關節注射尿酸的造模方法簡單易行，以此痛風性關節炎模型可靈敏地評估藥物干預的效應[19]。該模型血清IL-1、IL-6和TNF-α等細胞因子明顯升高；桂枝芍藥知母湯治療可明顯降低IL-1、IL-6和TNF-α，同時升高IL-4；提示該方可調節Th1/Th2向Th2漂移而有利於炎症的控制。然而，目前這方面的研究資料尚少；是否服用桂枝芍藥知母湯可直接改善機體嘌呤代謝紊亂也未見報道。進行該方的單方或加味或合方應用的比較研究，將有助於優化治療痛風性關節炎的中藥療法。

## 4 結語

綜合近期的研究進展，可以證實桂枝芍藥知母湯具有調節免疫和抗炎止痛等藥效作用；為抗關節炎經方及其中藥的研究和應用提供了新的證據。除類風濕性關節炎和痛風性關節炎外，桂

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKPCMP All Rights Reserved

枝芍藥知母湯還可治療其它種類的關節炎症和損傷，其藥效作用及其機理仍有待研究闡明。而且該方在臨床上不僅用於多種關節炎症的治療，有報導該方治療頸椎病、肩周炎、腰椎管狹窄症、腰椎間盤突出症、坐骨神經痛、糖尿病外周神經損害等其它多種疾病療效亦佳。提示該方的藥效作用廣泛而複雜，應採用包括組學分析等先進技術[20]，進一步開展多層次多靶點的系統研究，以深入揭示該方的作用機理。（本文獲香港大學教育資助委員會配對項目40-48-095和香港浸會大學研究項目FRG2/13-14/066資助）

---

參考文獻：

[1] Xu Min, Tian Xiao Ying, Qi Chen, LukLok Fu, Yu Sheung Fung, Li Kui Hong, Liu Liang. Traditional herbal formulae in the treatment of rheumatoid arthritis: a quantitative analysis of clinical data[J]. Inflammopharmacology, 2008;16:255-256.

[2] Qi Chen, Tian Xiao Ying, Deng Ping Xiang, Zhang Feng Xue, Li Kui Hong, Ng Chi Man, Choi Ching Mei, Kong Hui Lai, Lo Wing Chi, Xu Min. Herbal formula GSZ decoction in the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. Inflammopharmacology, 2008;16:256.

[3] 許家驅, 羅霄山, 張誠光. 桂枝芍藥知母湯抗風濕的藥效學研究[J]. 中藥材, 2003;26(9):662-664.

[4] 陳蘭英, 劉輝, 王昌芹, 段萌, 羅穎穎, 劉榮華. 桂枝芍藥知母湯對不同時間點大鼠急性足趾腫脹及炎症介質的影響[J]. 江西中醫學院學報, 2013;25(5):66-68.

[5] 趙慧, 顧立剛, 陳小軍, 孟明. 桂枝芍藥知母湯對II型膠原誘導性關節炎大鼠血清腫瘤壞死因數-α、白細胞介素1β活性的影響[J]. 中國中醫藥資訊雜誌, 2005;12(11):27-29.

[6] 張琦，吳轟，江泳，劉薇，曾升平，馮全生，徐建虎，趙征宇. 桂枝芍藥知母湯對轉基因小鼠膠原誘導性關節炎T淋巴細胞增殖的影響[J]. 成都中醫藥大學學報, 2006;29(3):24-26.

[7] 徐建虎. 桂枝芍藥知母湯調控類風濕性關節炎轉基因鼠易感基因的研究[D]. 成都中醫藥大學碩士學位論文. 2006:1-40.

[8] 周剛. 外界環境與不同方藥對CIA大鼠證候及T細胞亞型漂移影響的比較研究[D]. 北京中醫藥大學博士學位論文. 2007:1-143.

[9] 餘闐, 卿茂盛, 肖偉. 桂枝芍藥知母湯對類風濕性關節炎滑膜細胞凋亡的基因調控的實驗研究[J]. 當代醫學, 2010;16(2):18-20.

[10] 胡雨峰. 桂枝芍藥知母湯對CIA模型大鼠Toll樣受體信號轉導通路的作用和機制研究[D]. 南京中醫藥大學博士學位論文. 2012:1-86.

[11] Abu-Amer Y, Abbas S, Hirayama T. TNF receptor type I Regulates RANK ligand expression by stromal cells and modulates osteoclasto-genesis[J]. J Cell Biochem，2004;93(5):980-989.

[12] Smeet TJ, Barg EC, Kraan MC, et a1.Analysis of the cell infiltrate and expression of pro-inflammatory cytokines and matrix metalormteinases in arthrosopic synovial biopsies：comparison with synovial samples from patients with end stage，destructive rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis，2003;62(7):635-638.

[13] Xu Min, Deng Tie Tao, Mo FeiZhi, Deng Bin, Lam Wing Ho, Deng Ping Xiang, Zhang Xiao Hui Liu Song Hao. Low-intensity pulsed laser irradiations affect RANKL and OPG mRNA expressions in rat calvarialcells[J]. Photomedicine and Laser Surgery, 2009;27:309-315.

[14] 樊秋貴, 郭鈞, 楊民. OPG/RANKL/RANK等因子在類風濕關節炎患者血清及滑膜液中的變化及意義[J]. 中華風濕病學雜誌，2007;11(1):38-40.

[15] 盧佳樂, 張傑桂. 桂枝芍藥知母湯對II型膠原蛋白誘導關節炎大鼠RANKL/OPG水準的影響[J]. 遼寧中醫藥大學學報, 2013;15(6):24-25.

香港註冊中醫學會 版權所有 All Rights Reserved
(copyright HKCMP)

[16] 肖碧躍，趙國榮，曾序求，艾碧琛，李雅，郜文輝. 桂枝芍藥知母湯對大鼠急性痛風性關節炎細胞因數IL-1、IL-4的影響[J]. 中醫藥導報, 2011;17(12):16-18.

[17] 李雅，肖碧躍，趙國榮，張炳填，艾碧琛，郜文輝，易亞喬，劉娟. 桂枝芍藥知母湯對急性痛風性關節炎大鼠IL-6、TNF-α表達的影響[J]. 新中醫, 2013;45(11):131-132.

[18] Erlandsson H，Liljestrom M, Klareskog L. Characteristics of synovial fluid effusion in CIA in the DA rat[J]. Cli ExpImmunol, 1997;107 (3):480-484

[19] Coderre TJ, Wall PD. Ankle joint urate arthritis in rats provides a useful tool for the evaluation of analgesic and anti-arthritic agents[J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1988;29:461-466.

[20] Xu Wei, Xu Min, Da Ji Xu, Xia Quen, Chow Yeuk Lung, Ding Nan, LanJi Yan. Genomics, proteomics and metabolomics in the assessment of herbal nephrotoxicity[J]. Hong Kong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014;9(3):75-77.

（編委：徐敏審校 2014.12.15）

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved