

· 专家述评 ·

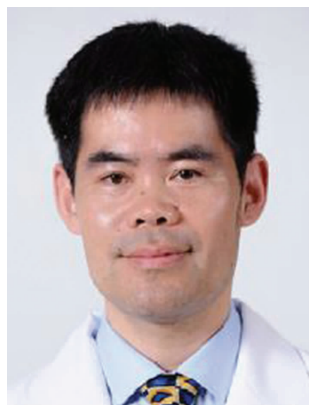
膝骨关节炎中医药临床研究的问题与启示

曹月龙

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

摘要 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是临床常见病,也是中医骨伤科治疗的优势病种之一,但目前膝骨关节炎的中医药临床及科研工作中却存在诸多问题。本文就 KOA 的中医证候与证素、风寒湿外邪等环境因素对 KOA 的影响以及 KOA 中医药临床研究中的方法学问题进行了探讨,提出了态靶结合、宏微观并重、大小数据对接的应对策略。

关键词 骨关节炎;膝;痹证;证候;证素;风邪;寒邪;湿邪;临床试验;述评



曹月龙,研究员,博士研究生导师,《中医正骨》杂志审稿专家。上海石氏伤科第五代传人,师从石印玉教授。先后主持国家自然科学基金项目 3 项,以通讯作者或第一作者身份在 SCI 收录期刊发表论文 18 篇,2009 年获得上海卫生系统青年人才最高荣誉奖——银蛇奖三等奖。作为

研究团队成员之一,创制治疗骨关节炎中药新药“芍药舒筋片”“怀珍养肝胶囊”,获得新药发明专利授权 2 项。

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是临床常见病,也是中医骨伤科治疗的优势病种之一^[1-2],但目前膝骨关节炎的中医药临床及科研工作中却存在诸多问题。本文就 KOA 的中医证候与证素、风寒湿外邪等环境因素对 KOA 的影响以及 KOA 中医药临床研究中的方法学问题进行了探讨,以期以后的研究者提供一些参考。

1 KOA 的中医证候与证素

与很多疾病一样, KOA 的中医证候分型尚未统一。近年的研究中常依据辨证结果将 KOA 分为气滞血瘀证、寒湿痹阻证、肝肾亏虚证及气血虚弱证^[2];或分为肾虚髓亏证、瘀血阻滞证及阳虚寒凝证^[3];或分为肝肾不足、筋脉瘀滞证,脾肾两虚、湿注骨节证及肝肾亏虚、痰瘀交阻证^[4]等。我们曾通过文献研究发现,国内不同地区 OA 患者的中医证候具有一定的地

域性,如西部地区风寒湿痹证候较多,南部地区多为湿热相关的证候。总体而言,国内 OA 患者以“寒湿”“湿热”“亏虚”等证候居多^[5]。在临床实践中,除证候不统一外,应用某一证候标准辨证时,还容易出现某一患者同时符合多个证候(如肝肾亏虚证与气血虚弱证不易区分)或无法确定对应的证候(某些单纯疼痛的 KOA 患者常有平和证候表现)等情况。

基于以往研究中证候存在的问题,同时为了更好地指导临床辨证,我们进行了 KOA 证素研究的探索。证素是构成证候名称的要素,是根据中医理论提炼出的不能再分解的基本诊断单元。证候具有动态、演变、灵活、复杂的特征,而证素则具有有限、固定、静止的特征^[6]。与证候相比,证素属于一级归纳,简洁明了,不易混淆,对 KOA 的中医临床研究具有一定参考意义^[7]。

横断面研究发现 KOA 的证素表现包括偏寒(15.4%)、偏热(2.9%)、偏虚(25.0%)和偏寒偏虚(41.3%),同时有部分人群寒、热、虚的表现都不明显,即平和证素人群(15.4%)(表 1)^[8]。对 KOA 患者的全膝关节磁共振评分进行分析,结果发现,以偏寒证素为主要表现的 KOA 患者的全膝关节磁共振评分的软骨部分积分权重较大,以偏热证素为主要表现的 KOA 患者的滑膜积分权重较大,以偏虚证素为主要表现的 KOA 患者的软骨下骨部分积分权重较大。这些不同证素对应的关节结构靶位,也是当前 OA 结构性保护药物研发的靶标方向^[9]。我们进一步将证素、靶位、临床常用的中医治则及西药进行整合,初步提出基于证素类型的 KOA 治疗策略(表 2)。OA 是一种生物力学因素和生物学因素共同作用导致的疾病。中医骨伤科有筋骨并重、从筋治骨的理念,即对

软组织功能(包括经络、经筋等)的调整可以起到微调生物力学功能和肢体力线的作用,从而达到治疗骨性疾病的目。对于平和证素的患者,需要注重调整下肢生物力线。在这些方面,很多学者已进行了相关的

探索^[10-11]。但对 KOA 局部证素的探索并不排斥整体的证候判断,而是与证候互为补充,为临床提供有益的参考。

表 1 膝骨关节炎患者主要证素表现

证素类型	临床表现	样本量(例)	构成比(%)
偏寒	遇寒痛增、关节冷肿	16	15.4
偏热	膝热痛、局部红肿热痛	3	2.9
偏虚	神疲乏力、腰膝酸软	26	25.0
偏寒偏虚	遇寒痛增,兼神疲乏力、腰膝酸软	43	41.3
平和	以上症状均无	16	15.4

表 2 基于证素类型的膝骨关节炎治疗策略

证素类型	主要临床表现	潜在靶位	治疗策略	
			中医治则	西药
偏寒	遇寒痛增、关节冷肿	软骨	散寒通络	氨基葡萄糖,维生素 D,富血小板血浆,生长因子(骨形态发生蛋白-7,成纤维细胞生长因子 18 等)
偏热	膝热痛、局部红肿热痛	滑膜	化湿清热	非甾体类消炎药,一氧化氮合酶抑制剂
偏虚	神疲乏力、腰膝酸软	软骨下骨	益肾壮骨	双磷酸盐,降钙素,雷尼酸锶
平和	以上症状均无			以物理疗法、手法、针刺等方法调整下肢功能和力线

2 风寒湿外邪等环境因素对 KOA 的影响

中医学将 KOA 归到痹证范畴,临床上 KOA 在秋冬季发病也更多^[12],但目前尚无高级别循证医学证据表明 KOA 的发病与天气有关^[12]。著名 OA 学者 Tim McAlindon 通过临床研究证实,OA 疼痛会受到气压和环境温度的影响^[13]。相关的动物实验显示,风寒湿外部因素刺激可以引起局部炎症介质水平明显增高,并可诱发软骨终板退变^[14-15]。临床试验中,给予散寒湿中药治疗后,KOA 患者的中医症状也可以在短时间内得到改善,疗效优于安慰剂治疗^[16-17]。

临床研究中采用风寒湿量表及西安大略和麦克马斯特大学 OA 指数量表分别评估 KOA 患者感受外邪情况及 KOA 症状,并检测患者血液中炎症因子的水平,纠正相关协变量后得到的结果是:①患者的风寒湿积分与血液中的白细胞介素 6 水平呈高度正相关;②患者的风寒湿积分也与症状呈正相关;③在白细胞介素 6 影响 KOA 症状的模型中,当加入风寒湿积分因素时,其影响水平会受到显著影响,提示风寒湿外邪因素在一定程度上介导了炎症因素的病理作用(图 1)。但以上研究结论还需要更多的前瞻性研究去证实。

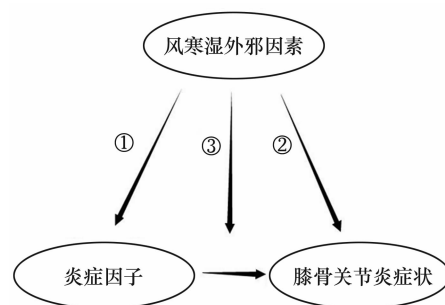


图 1 风寒湿外邪影响膝骨关节炎作用的示意图

3 KOA 中医药临床研究中的方法学问题

探讨 KOA 发生、发展的危险因素和因果关系,队列研究是一种非常重要的研究方法。国外针对 OA 的队列研究非常活跃,其中 Framingham 骨关节炎研究开展最早,以后相继出现不同国家有关 OA 的代表性研究,包括大样本、多中心的前瞻性队列研究——OA 创始研究等。相对于这些研究,国内鲜有 OA 队列研究的报道,且很少涉及中医学的相关因素。

在队列研究中,中医学相关因素的特点与作用可能被忽略,主要表现在:①当前 KOA 队列研究多从 Kellgren - Lawrance 影像学分级 II 级开始;这种设计对研究 KOA 的进展因素有很多优越之处,也可以在很大程度上减少样本量^[18],但可能会将某些在起始阶段就影响 KOA 发生的中医学因素(如风寒湿外邪

等因素)排除在队列之外[图 2(1)]。②中医学因素与西医学因素可能存在交互影响和作用[图 2(2)]。如中医体质因素可能与体质指数有关,风寒湿因素又可能影响炎症介质水平等。这种情况下,如果纠正西医学相关协变量不当,就可能使中医学因素的影响水准受到影响,增加Ⅱ类错误的可能性。

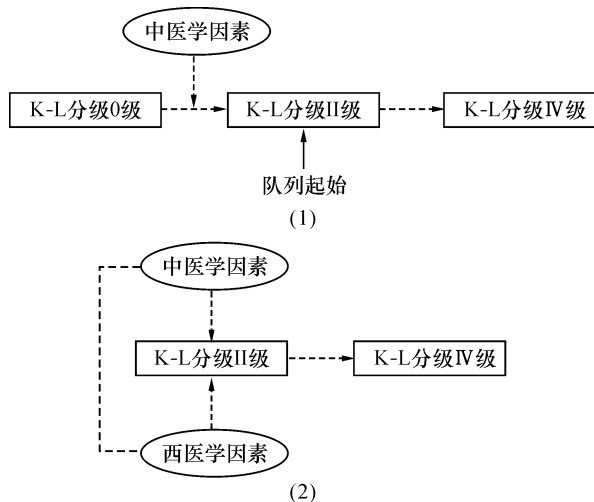


图 2 膝骨关节炎临床研究中的方法学问题

K-L 分级:Kellgren-Lawrence 影像学分级

此外,当前中医药治疗 KOA 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)也存在一定的不足。总体看来,我国 KOA 临床定群研究水平和数量都较西方有很大差距,而且开展了过多低质量的 RCT 研究。主要问题在于:①不规范的设计和实施。未能按照临床试验的标准流程进行规范注册、实施与写作,有些研究冠以 RCT 之名却未按照 RCT 的规范实施。②缺乏长期观察。针对 KOA 结构性改变的靶点干预研究,需要 1 年以上的观察周期,但当前的中医药相关研究多为 1~2 个月的症状性观察。③主要结局指标模糊、主要结局指标与样本量计算不对应。在当前的中医药干预 KOA 的研究中,很多研究同时开展多项结局指标观察,然而样本量计算却没有与主要结局指标对应,而是以次要结局指标来推导研究结论,导致 RCT 的科学性受到影响,也导致出现了很多超高效率的研究结果。④方法学问题。中医学对 OA 认识的重要因素,如痹证因素等,难以通过随机设计消除偏倚,病证结合等体现中医药临床特色与实际的设计也需要进一步探索。

4 小 结

通过以上问题的分析和探讨,我们提出态靶结合、宏微观并重、大小数据对接的 3 种应对策略。在

临床中可将反映全身状态的证候与局部靶位的证素结合参考,即“态”“靶”结合;作为全关节疾病的 OA,在考虑内分泌、代谢、炎症、生物力学等微观因素的同时,也不能忽视风寒湿外邪等外界环境等宏观因素,即“宏”“微”观并重;面对现有临床研究方法学问题时,在大数据时代,采用更多大数据的结果互参,将在一定程度上弥补现有临床研究的局限,即“大”“小”数据对接。

5 参考文献

- [1] 刘德玉. 膝关节炎的中西医结合防治新模式[J]. 中医正骨, 2016, 28(9): 1-4.
- [2] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会, 中国中医药研究促进会骨科专业委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 30.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 351-353.
- [5] 胡鸿扬, 徐勤光, 张磊, 等. 中国不同地区骨关节炎患者中医证型研究概况[J]. 河北中医, 2017, 39(8): 1263-1266.
- [6] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 37.
- [7] 周江涛, 赵依娜, 刘献祥, 等. 膝骨性关节炎中医证素与 WOMAC 特征及影像学相关性探讨[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(11): 2937-2940.
- [8] 胡鸿扬. 外部风寒湿及证型关键因素影响膝骨关节炎病情的相关性研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [9] HUANG ZP, DING CH, LI TW, et al. Current status and future prospects for disease modification in osteoarthritis[J]. Rheumatology, 2018, 57(4): 108-123.
- [10] 江岷, 胡秀武, 唐润科, 等. 手法为主治疗膝关节骨性关节炎下肢力线变化[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(1): 129-132.
- [11] 王跃辉. 基于下肢力线的膝骨关节炎“筋-骨”平衡体系研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [12] JAMISON RN, ANDERSON KO, SLATER MA. Weather changes and pain: perceived influence of local climate on pain complaint in chronic pain patients[J]. Pain, 1995, 61(2): 309.
- [13] MCALINDON T, FORMICA M, SCHMID CH, et al. Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain[J]. The American Journal of Medicine, 2007, 120: 429-434.

(上接第3页)

- [14] WANG YJ,SHI Q,SUN P,et al. Insulin-like growth factor-1 treatment prevents anti-Fas antibody-induced apoptosis in endplate chondrocytes[J]. Spine (Phila Pa 1976),2006,31(7):736-741.
- [15] WANG YJ,SHI Q,LU WW,et al. Cervical intervertebral disc degeneration induced by unbalanced dynamic and static forces:A novel in vivo rat model [J]. Spine (Phila Pa 1976),2006,31(14):1532-1538.
- [16] WANG X,CAO Y,PANG J,et al. Traditional chinese herbal patch for short-term management of knee osteoarthritis:a randomized,double-blind,placebo-controlled trial [J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med,2012[2018-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292236>.
- [17] WANG X,WEI S,LIU T,et al. Effectiveness,medication patterns,and adverse events of traditional chinese herbal patches for osteoarthritis:a systematic review [J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med,2014[2018-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914464>.
- [18] DING CH,ZHANG YQ,HUNTER D. Use of imaging techniques to predict progression in osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol,2013,25(1):127-135.

(收稿日期:2018-06-11 本文编辑:李晓乐)