

· 专家述评 ·

# 中医药治疗膝骨性关节炎的研究现状

刘献祥

(福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350108)

**摘 要** 膝骨性关节炎是骨伤科临床治疗的难题之一, 往往久治难愈, 且易复发, 目前尚无能有效阻止该病进展的治疗药物与方法。中医药治疗膝骨性关节炎, 已形成以药物治疗为主, 手法、针灸、功能锻炼等多种方法相结合的综合治疗体系, 具有方法多样、疗效可靠、价格低廉、不良反应少的独特优势。本文从临床研究和实验研究两个方面对中医药治疗膝骨性关节炎的现状进行了评述, 并提出中医药治疗膝骨性关节炎的发展方向。

**关键词** 骨关节炎, 膝 痹证 中医疗法 中药疗法 述评



(刘献祥教授)

骨性关节炎的病理变化以关节软骨退变为核心、骨赘形成为特征, 膝关节是骨性关节炎的好发部位之一。目前膝骨性关节炎的确切病因病机尚不清楚, 治疗方法虽多, 但主要以对症治疗为主, 均非特效疗法, 所以,

寻找一种有效、廉价、方便、无创的膝骨性关节炎治疗方法, 成为医学界的共识<sup>[1]</sup>。中医学认为膝骨性关节炎的主要病机为本虚标实、本痿标痹; 因肝藏血、主筋, 肾藏精、主骨, 肝肾亏虚, 精血不足, 则筋骨失养, 腠理空虚, 易感风寒湿之邪而为痹<sup>[2-3]</sup>。中医药治疗膝骨性关节炎已形成以药物治疗为主, 手法、针灸、功能锻炼等多种方法相结合的综合治疗体系, 具有方法多样、疗效可靠、价格低廉、不良反应少的独特优势。

## 1 中医药治疗膝骨性关节炎的临床研究

国内外关于膝骨性关节炎治疗方法的研究有很多, 但因关节软骨再生能力有限, 膝骨性关节炎常常久治难愈, 且易复发, 目前尚无能有效阻止该病进展的治疗药物与方法, 膝骨性关节炎仍是骨伤科临床治疗的难题之一。现代医学治疗膝骨性关节炎常采用药物和手术; 药物疗法常用的是非甾体类抗炎药物, 但长期服用此类药物, 会出现胃溃疡、胃出血、肝肾损

害等严重的不良反应, 且停药后膝骨性关节炎的症状易复发; 人工关节置换手术对于膝骨性关节炎只是其他疗法的补救措施, 人工关节终究是假体, 不可能真正模拟并替代复杂的人体关节结构。中医药治疗膝骨性关节炎具有独特的优势, 但同时也存在临床诊疗的规范化及疗效标准的统一化等众多“瓶颈”问题。

**1.1 中医证候研究** 《张氏医通》曰: “膝为筋之府, ……膝痛无有不因肝肾虚者, 虚则风寒湿袭之。”《证治准绳》曰: “(膝痛) 有风, 有寒, 有闪挫, 有瘀血, 有痰积, 皆实也, 肾虚其本也。”这些认识对膝骨性关节炎的中医证候研究有着重要的影响。《中医病证诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>将膝骨性关节炎归于“骨痹”的范畴, 证候分为肾虚髓亏、阳虚寒凝、瘀血阻滞 3 型, 该分型为临床所广泛应用。总结关于膝骨性关节炎的文献<sup>[5-6]</sup>, 可归纳出膝骨性关节炎的中医证候有肝肾亏虚、肝肾阴虚、风寒湿阻、气滞血瘀、脾肾亏虚、瘀滞筋骨、血虚寒凝、寒湿瘀滞、肾虚血瘀、肾虚寒凝、肾虚寒湿、湿热痹阻、痰湿阻络、痰瘀互结、热毒蕴结、肝虚筋急、阴虚内热、阳虚寒凝、阳虚寒湿、营卫不和等基本证型, 复合证型则更为常见。虽然中医的证候分型只是流于一般的释病、立法、用药说理, 泛泛涉及脏腑、经络、气血等的功能变化, 并未全面反映膝骨性关节炎的病理本质, 缺乏全面性和权威性; 但中医的证候分型还是在一定程度上总结概括了疾病的病因, 反映了疾病的病理本质, 辨证的准确和全面与否影响着疾病的治疗效果。因此, 对膝骨性关节炎的中医基本证型进行分析总结和规范统一势在必行。

**1.2 辨证分型论治** 辨证分型论治,针对膝骨性关节炎不同疾病阶段的病理实质即证候特点用药,因季节、地域的差异及对膝骨性关节炎病因病理认识的不同,临床辨证用药呈现多样化;辨证分型论治一般采用汤剂,能兼顾患者的个体差异,且特异性的处方用药具有高度的灵活性,体现了中医学辨证论治的特色<sup>[7]</sup>。临床处方用药以针对风寒湿阻、气滞血瘀、肝肾亏虚、痰瘀互结、痰湿阻络等单一证型及复合证型者较多见。

**1.3 辨病分期论治** 辨病分期论治,是根据膝骨性关节炎呈阶段性发展的病理特点,将其病理过程分为初、中、后 3 期,针对各期的证候特点立法、处方、用药;早期证候以瘀血阻络为主,治以祛风散寒、活血化瘀、通络止痛;中期证候以肝肾亏虚为主,治以补益肝肾、祛风通络、除湿止痛;后期证候以气阴两虚为主,治以补益肝肾、益气通络<sup>[8]</sup>。

**1.4 辨病专方主治和主方随证加减用药** 辨病专方主治和主方随证加减用药,是针对膝骨性关节炎疾病不同阶段的共同的病理实质及典型症候群,确立起主要治疗作用的专方或主方,或在针对主证的基础上,根据次证加减用药。专方或主方的治法和用药并不是针对单一的证型,而是兼顾临床常见的膝骨性关节炎证候类型,将治疗用药的普遍性与个体的特殊性有机地结合在一起。专方主治法和主方随证加减法常常针对肝肾亏虚、气虚血瘀、气滞血瘀及这些证型的复合证型进行立法、处方、用药<sup>[9]</sup>。主方随证加减法是辨病施治与对证治疗的结合,既能针对膝骨性关节炎的共同病理实质施治,又可兼顾患者的个体差异。

## 2 中医药治疗膝骨性关节炎的基础研究

关节软骨的退变是复杂的、多因素的,软骨细胞的功能丧失和结构破坏在膝骨性关节炎的病变过程中发挥重要作用;有效调节软骨细胞的功能、保护软骨细胞的结构是防治软骨退变的重要方法之一。

**2.1 上调性激素水平** 性激素受体存在于滑膜细胞、软骨细胞和骨细胞,而膝骨性关节炎的病理变化主要就发生在这些细胞。内源性性激素缺乏,可能是膝骨性关节炎的高危因素之一。女性患者的血清雌二醇水平与膝骨性关节炎的发生密切相关,雌激素水平下降,对关节的保护作用减弱,则引起软骨退变。具有补肾作用的中药如淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉等,可提高下丘脑-垂体-靶腺轴的功能,调节性激素水

平,从而保护关节软骨,改善膝关节功能<sup>[10]</sup>。

**2.2 降低一氧化氮水平,提高超氧化物歧化酶活性,清除氧自由基** 正常情况下,软骨基质的合成与分解维持动态平衡,且这一过程受多种生物活性分子的调控,其中一氧化氮(NO)等活性分子在软骨退变中发挥着重要的作用。NO 为一种生理和病理介质,是一种自由基气体分子,正常情况下起着宿主防疫作用,但过量的 NO 可导致慢性炎症。在膝骨性关节炎动物模型中,NO 合成酶抑制物能减轻滑膜炎症及软骨破坏。补肾柔肝活血中药如淫羊藿、巴戟天、白芍、怀牛膝、川芎、当归等,能抑制血清、滑膜及关节软骨中一氧化氮合成酶的表达,降低 NO 水平,抑制炎症反应,延缓膝骨性关节炎的组织学改变进程<sup>[11]</sup>。自由基可抑制软骨细胞 DNA、胶原及基质蛋白多糖的合成,并能促进胶原及基质蛋白多糖的降解,同时可引起软骨细胞膜性结构的损伤。在膝骨性关节炎的病理过程中存在着氧自由基的损害,超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)是一种有效的抗氧化剂, SOD 活力高低能体现机体清除氧自由基的能力<sup>[12]</sup>。肾虚可导致 SOD 的活性明显下降,机体清除氧自由基的能力下降。补肾柔肝活血中药对软骨细胞起保护作用的可能途径有:显著提高 SOD 活性,清除氧自由基;抑制一氧化氮合成酶活性,减少 NO 生成,阻止氧自由基、NO 对软骨细胞结构与功能的损伤。

**2.3 改善微循环,降低骨内压** 骨内静脉瘀滞导致的骨内高压是膝骨性关节炎的重要病理变化,骨内静脉瘀滞是引起骨内高压的主要因素。膝骨性关节炎出现瘀血证候与患者血液流变学指标发生改变、骨内压增高、氧自由基增多等因素密切相关。活血中药如川芎、当归等能改善骨内血流动力学状态,避免或减缓膝骨性关节炎骨内高压的发生、发展,从而达到保护关节软骨的目的<sup>[13-14]</sup>。

**2.4 抑制滑膜炎症** 膝骨性关节炎患者的滑膜中都存在一定的炎症反应,而前列腺素 E<sub>2</sub> (Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 与关节滑膜的血管增生及骨、软骨的破坏密切相关。PGE<sub>2</sub> 在前列腺素样物质中促进骨吸收的作用最强,可激活破骨细胞,破坏骨与软骨,且可刺激血管新生,在关节炎的病理机制中起重要作用。祛风除湿中药如秦艽、防风、独活、羌活等能降低膝骨性关节炎大鼠关节滑膜中 PGE<sub>2</sub> 的含量,从而起到保护软骨的作用<sup>[3]</sup>。

**2.5 调节异常的细胞因子水平** 细胞因子在膝骨性关节炎的发病机制中起重要作用,目前针对膝骨性关节炎研究较多的细胞因子有白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、胰岛素样生长因子 1 (Insulin-like growth factors-1, IGF-1)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、碱性成纤维细胞生长因子 (b-Fibroblast growth factor, bFGF) 等,这些因子通过旁分泌、自分泌等方式,共同作用于软骨细胞生长、成熟、分裂、老化的各个阶段。在生理情况下,维持软骨的功能依赖于细胞因子驱动的软骨合成与分解过程间的动态平衡;其中 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  促进关节软骨分解;IGF-1、TGF- $\beta$ 、bFGF 可促进关节软骨合成<sup>[15]</sup>。补肾柔肝中药如淫羊藿、巴戟天、白芍等能上调关节软骨中 bFGF mRNA 的表达,有效降低膝关节滑液中 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的含量,减少关节内细胞因子的产生,阻止炎症因子对软骨基质的侵害<sup>[16]</sup>。

**2.6 抑制基质降解酶** 软骨细胞合成的蛋白酶是调节正常关节软骨代谢的关键因素,是膝骨性关节炎出现病理改变的基础因素,其中基质金属蛋白酶 (Metalloproteinases, MMPs) 起决定性作用,在膝骨性关节炎患者的关节软骨中 MMPs 含量和活性增高,使得软骨基质的降解增加。补肾柔肝活血中药能抑制 IL-1、MMP-1、MMP-3 的产生,具有抗炎、保护和修复关节软骨的作用<sup>[17]</sup>。

**2.7 通过调控信号转导通路,促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡** 细胞凋亡是在一定的生理和病理情况下,基因调控下的细胞自动死亡程序,是机体的自我保护机制之一;但凋亡过度或出现识别、吞噬障碍等情况,则会引起炎症而致组织损伤<sup>[18]</sup>。软骨细胞过度凋亡是膝骨性关节炎发病的主要因素,细胞凋亡在膝骨性关节炎的病理进程中起着重要的作用<sup>[19]</sup>。细胞信号转导是当前生物学研究的前沿、热点课题,是指外界环境刺激因子和细胞间通讯信号分子等作用于细胞表面(或细胞内)受体后,跨膜转换形成细胞内第二信使,并经过其后的信号途径分级传递,引起细胞生理反应和诱导基因表达的过程。随着现代医学的发展,人们逐渐认识到 Wnt 信号转导通路、线粒体凋亡信号转导通路、丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路等在膝骨性关节炎软骨细胞的增殖、分

化、凋亡过程中起到了重要的调控作用<sup>[20-21]</sup>。补肾柔肝、祛风活血中药通过信号转导通路,抑制促凋亡基因并促进抗凋亡基因的表达,因而抑制关节软骨细胞过度凋亡和促进关节软骨细胞增殖<sup>[22-24]</sup>。

**2.8 减缓软骨细胞的退变** 软骨退变是膝骨性关节炎的主要病理特征,软骨细胞的功能丧失和结构破坏是软骨退变的核心因素。采取有效方法调节软骨细胞的功能、保护软骨细胞的结构,是治疗膝骨性关节炎的有效手段<sup>[25-26]</sup>。补肾活血中药可促进软骨细胞的代谢,促进软骨细胞的增殖,促进软骨细胞蛋白质的合成。

目前,中医药治疗膝骨性关节炎的药效物质基础研究有很大进展,这些研究从组织形态学、生物化学及分子生物学等方面来阐述药物的治疗机制,是中医药临床与现代病因学研究的充分结合,从不同角度、不同层次揭示了中医药治疗膝骨性关节炎的客观内在规律;但这些研究的目的主要是验证方药的治疗机制,而对发病机制的阐释和对药效靶点的研究,深度及广度均不足。因此,在中医药治疗膝骨性关节炎的作用机制研究上,应结合现代科技成果,如基因组学、蛋白组学及代谢组学等的研究成果,从多学科、多层次、多角度进行研究,从而为揭示中医药治疗膝骨性关节炎的药效物质基础提供新的思路。

### 3 中医药治疗膝骨性关节炎的发展方向

在中医药理论指导下,综合运用生物学、数学、化学、物理学和信息科学等学科提供的新理论、新技术、新方法,围绕膝骨性关节炎的预防、诊断、治疗、保健等关键问题,开展现代科学研究,揭示其科学内涵,注重理论创新,以期为中医药防治膝骨性关节炎的作用机制及优化临床诊疗方案提供科学的理论依据。

**3.1 膝骨性关节炎预防新模式的建立** 预防膝骨性关节炎的新模式应该具备以下特征:①有充分的循证医学证据支持,确定有效;②最大限度满足易患人群的顺应性,使其能够长期坚持;③有高质量、标准化的指导规范,易于推广;④符合卫生经济学“成本-效果”原则。

**3.2 膝骨性关节炎证候标准的建立** 文献研究是膝骨性关节炎证候研究的基础,临床调研是构建膝骨性关节炎证候标准的重要环节,专家问卷调查能提高膝骨性关节炎证候标准的指导性,对症状/体征进行量化是建立膝骨性关节炎证候标准的关键。计算智能

方法的介入,为膝骨性关节炎证候诊断研究提供了技术平台。基于计算智能理论、技术与方法,构建证候诊断信息处理系统,及与之相关的方法选择、模型建立、算法设计与分析、样本预处理、数据挖掘等关键技术的研究和应用,将是证候标准研究的关键问题;对计算智能所得结果的论证及如何解决结果与临床实践结合的问题,将是证候研究的根本问题。

**3.3 方药治疗膝骨性关节炎的机制研究** 研究治疗膝骨性关节炎的方药,可采用传统模式和现代模式相结合的方法。从传统有效复方中寻找最佳药物配伍,从成分清楚的组分中按中医药理论优化配伍组合,建立新的多成(组)分配伍模式和优化组合研究方法,将有可能使膝骨性关节炎方药从饮片层次上升到组分层次,并可能获得成分和作用靶点明确、作用环节及机制清楚的新组方,使膝骨性关节炎的方药研究获得突破性进展。

**3.4 针灸治疗膝骨性关节炎的机制研究** 对针灸治疗膝骨性关节炎的效应物质的基础研究,是利用在临床取得良好效果的针灸方法,运用包括系统生物学、生物化学、生物信息学、结构生物学、计算化学、化学生物学、计算机科学等多学科的理论和技术,阐明针灸效应活性物质及其相互关系,为针灸治疗膝骨性关节炎的效应提供更明确的科学依据。

**3.5 膝骨性关节炎临床诊疗方案研究** 膝骨性关节炎中医诊疗方案的规范化研究,是以西医病名为纲,以中医证型为目,辨病与辨证结合,文献调研与临床流行病学调查相结合,回顾性研究与前瞻性研究相结合,在大量文献和临床调研的基础上,制定膝骨性关节炎的中医诊疗方案。方案要坚持中医药的主体地位,要系统地涵盖从病、证诊断到病因病机、治疗、护理、疗效评价等各方面的内容;还要依据病情,以获取最佳疗效为目的,将多种治疗方案有机地组合在一起;还要进行大样本的临床验证,就诊疗方案的总体框架及各项具体内容提出修改或补充意见,制订出规范、可重复、疗效好的膝骨性关节炎中医诊疗方案。

## 4 参考文献

[1] 张富强,吴明霞,刘献祥,等. 福州市中老年人骨性关节炎的性别和年龄分布[J]. 福建中医学院学报,2009,19(1):43-45.

[2] 李西海,陈文列,刘献祥. 补肾柔肝法防治骨性关节炎作用机制探讨[J]. 福建中医药大学学报,2011,21(2):66-69.

[3] 朱江伟,朱伟南,李锐键. 补肾活血法防治关节软骨退变的研究进展[J]. 广东医学,2010,31(3):389-391.

[4] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社,1994:30-31.

[5] 李民,李西海,梁文娜,等. 膝骨性关节炎中医病理辨证规律的临床研究[J]. 福建中医药,2009,40(2):22-23.

[6] 吴明霞,张富强,刘献祥,等. 福州市膝关节炎骨性关节炎的中医证候分布探讨[J]. 福建中医学院学报,2008,18(3):37-39.

[7] Li XH,Liang WN,Liu XX. Clinical observation on curative effect of dissolving phlegm-stasis on 50 cases of knee osteoarthritis[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010,30(2):108-112.

[8] 孙泽方. 膝关节关节炎病因分析以及中医辨证治疗[J]. 中医临床研究,2010,2(17):114-115.

[9] 刘向前,姚共和. 膝关节骨性关节炎中医病证名称及中药治疗现状述评[J]. 中医正骨,2004,16(4):53-54.

[10] 杨裕华,李震. 补肾中药对肾虚动物模型神经内分泌免疫系统影响的实验研究进展[J]. 天津中医药,2007,24(3):262-264.

[11] 姚啸生,李洪久,宋雅梅,等. 加味补肾壮筋汤对膝关节关节炎氧自由基代谢的影响[J]. 中医正骨,2005,17(9):5-6.

[12] 郑春松,林珠灿,许惠凤,等. 透骨消痛胶囊治疗骨性关节炎的多向药理学研究[J]. 福建中医药大学学报,2011,21(1):43-47.

[13] 凌弘. 补肾活血法治疗骨性关节炎的研究进展[J]. 中医正骨,2007,19(8):86-87.

[14] 李西海,刘献祥. 川芎嗪干预骨性关节炎作用机制的探讨[J]. 福建中医药,2009,40(4):61-62.

[15] 刘献祥,李西海,周江涛,等. 透骨消痛颗粒防治膝骨性关节炎的机理研究[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(1):50-54.

[16] Zheng CS,Ye HZ,Xu XJ,et al. Computational pharmacology study of Tougu Xiaotong Granule in preventing and treating knee osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2009, 15(5): 371-376.

[17] Zheng CS,Xu XJ,Liu XX,et al. Computational pharmacology of Jingzhi Tougu Xiaotong Granule in preventing and treating osteoarthritis[J]. Acta Physico-Chimica Sinica, 2010,26(3):775-783.

[18] 潘浩,胡庆丰,李雄锋,等. 补肾壮筋汤对兔早期实验性膝骨关节炎软骨细胞凋亡及增殖细胞核抗原表达的影响[J]. 中医骨伤,2005,18(5):278-279.

[19] 李西海,刘献祥. 补肾壮筋汤干预肝肾亏虚型膝骨性关

节炎软骨退变的机制探讨[J]. 福建中医药, 2011, 42 (5): 58-61.

[20] 刘献祥, 郑春松, 叶蕪芝, 等. 透骨消痛胶囊防治骨性关节炎的化学空间分析[J]. 福建中医学院学报, 2010, 20 (2): 16-18.

[21] Li XH, Wu MX, Ye HZ, et al. Experimental study on the suppression of sodium nitroprussiate - induced chondrocyte apoptosis by Tougu Xiaotong Capsule - containing serum [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(6): 436-443.

[22] 邵敏, 牛维, 黄杰文. 补肾活血中药促进体外培养软骨细胞增殖和蛋白质合成的作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 50-52.

[23] 叶蕪芝, 李西海, 梁文娜, 等. 透骨消痛颗粒含药血清对兔软骨细胞增殖影响的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 624-628.

[24] 吴追乐, 李西海, 吴广文, 等. 透骨消痛胶囊含药血清对软骨细胞线粒体凋亡通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 343-346.

[25] 李西海, 梁文娜. 软骨下骨骨重塑与骨关节炎的关系 [J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(1): 35-37.

[26] 刘献祥, 周江涛, 李西海, 等. 透骨消痛颗粒对骨性关节炎组织形态学的影响[J]. 中医正骨, 2005, 17(10): 3-5.

(2011-12-06 收稿 2011-12-12 修回)

· 简 讯 ·

《中医正骨》广告业务范围

- 医疗、科研、教学单位及药械生产营销企业介绍
- 用于骨伤科医疗、科研、教学的器械设备介绍
- 用于骨伤科医疗、科研、教学的中西药物及中间体介绍
- 各种形式的骨伤科讯息, 如书刊征订、招生启事、会议通知等

《中医正骨》2012—2013 年度广告收费标准

刊登位置	印刷规格	版面	每期收费 标准(元)	半年收费 标准(元)	全年收费 标准(元)
封二	大 16 开彩色 铜版纸印刷	全版	9 000	54 000	75 600
封三	大 16 开彩色 铜版纸印刷	全版	8 000	48 000	67 200
封底	大 16 开彩色 铜版纸印刷	全版	10 000	60 000	84 000
前插页	大 16 开彩色 铜版纸印刷	全版	7 000	42 000	58 800
后插页	大 16 开彩色 铜版纸印刷	全版	6 000	36 000	50 400
内文图文	大 16 开黑白 铜版纸印刷	全版	3 000	18 000	25 200
	大 16 开黑白 铜版纸印刷	1/2 版	1 800	10 800	15 120
内文文字	大 16 开黑白 铜版纸印刷	全版	3 000	18 000	25 200
	大 16 开黑白 铜版纸印刷	1/2 版	1 800	10 800	15 120