

· 学术探讨 ·

关于治疗膝骨关节炎古代经典名方现代化研究的思考

郑春松¹, 赵金阁², 杨燕妮³, 谢璇¹, 付长龙¹

(1. 福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350122;

2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室, 福建 福州 350122;

3. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122)

摘要 中医药治疗膝骨关节炎具有悠久的历史, 古代经典名方是其重要的组成部分。然而, 目前针对治疗膝骨关节炎的古代经典名方研究仍存在诸多不足, 如基础研究薄弱、药效物质基础及机制不明确等。为此, 本文从治疗膝骨关节炎的古代经典名方的研究现状、发展机遇及现代化研究策略方面, 对治疗膝骨关节炎的古代经典名方现代化研究方法进行了探讨, 以期在古代经典名方在骨伤科领域的传承、创新与发展提供支持。

关键词 方剂; 骨关节炎; 膝; 中医药现代化

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是全球中老年人常见的骨科疾病, 也是导致残疾的主要原因之一^[1]。根据中国健康与养老追踪调查数据库的统计, 我国症状性 KOA 的患病率高达 8.1%^[2]。随着我国社会老龄化的加剧, KOA 的患病率呈上升趋势, 这给患者和社会带来了沉重的经济负担^[3-4]。治疗 KOA 的药物研发市场潜力巨大。中医药治疗 KOA 的疗效确切, 但目前被国家批准的治疗 KOA 的中药制剂较少, 远不能满足临床用药的需求。因此, 加强治疗 KOA 中药的现代化研究势在必行。在贯彻落实《中华人民共和国中医药法》的背景下, 国家中医药管理局提出要推动来源于古代经典名方的中药复方制剂的稳步发展^[5]。因此, 我们对古代经典名方治疗 KOA 的现代化研究方法进行了探讨, 以期今后的研发工作奠定基础并提供参考。

1 治疗 KOA 的古代经典名方概述

中医古籍中并无 KOA 的确切称谓。《素问·长刺节论》和《济生方》所载“骨痹”, 《张氏医通》和《增补内经拾遗方论》所载“痛痹”及“寒痹”, 《辨证录》和《普济方》所载“冷痹”, 《疡科会粹》和《外科真诠》所载“鹤膝风”及“膝眼风”, 这些病名在疾病描述上与 KOA 有相似之处。中医骨伤科临床多将 KOA 称为“膝痹”, 其发病基础为随着年龄增长而导致的肝肾亏虚、筋骨衰惫, 其发病诱因因为劳损、外伤及感受外

邪^[6-7]。在 KOA 的治疗方面, 历代医家始终遵循补益肝肾、活血化瘀、祛湿除痹等治疗原则, 留下了一大批应用至今的经典名方。例如, 巴戟天汤(《太平圣惠方》)、桃红四物汤(《医垒元戎》)、补肾壮筋汤(《伤科补要》)、乌头汤(《金匱要略》)、蠲痹汤(《医宗金鉴》)和独活寄生汤(《备急千金要方》)等^[6-7], 在 KOA 治疗中发挥着补肾活血、祛湿镇痛等重要作用。

2 治疗 KOA 的古代经典名方的研究现状及发展机遇

2.1 治疗 KOA 的古代经典名方的研究现状 在中国知网上, 以“经典名方”和“骨关节炎”为检索词, 检索到学位论文 1 篇; 以“经方”和“骨关节炎”为检索词, 检索到期刊论文 4 篇。在 PubMed 上, 以“classical traditional Chinese medicine formula”和“osteoarthritis”为检索词, 检索到期刊论文 4 篇。此外, 我们以《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)》^[7]中强推荐的方剂(独活寄生汤、蠲痹汤、桃红四物汤和八珍汤)名称和“骨关节炎”为检索词进一步检索, 在中国知网上分别检索到文献 182 篇、31 篇、7 篇和 0 篇, 在 PubMed 上分别检索到文献 15 篇、0 篇、1 篇和 0 篇。上述研究主要集中在以下 3 个方面: ①对古代经典名方治疗 KOA 的理论探讨, 如基于《金匱要略》探讨经方分期治疗 KOA 等^[8-9]; ②对古代经典名方治疗 KOA 的临床研究, 如独活寄生汤治疗 KOA 的疗效分析等^[10-11]; ③对古代经典名方治疗 KOA 的机制研究, 如独活寄生汤治疗 KOA 的作用机制研究等^[12-13]。然而, 针对古代经典名方在药效物质基础、

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2019J01354)

通讯作者: 付长龙 E-mail: 993001232@qq.com

配伍合理性、质量控制体系及生产工艺等方面的研究相对较少,这影响了对治疗 KOA 的古代经典名方在科学价值、技术价值、临床价值和经济价值方面的深入挖掘。因此,有必要开展针对治疗 KOA 的古代经典名方的系统性现代化研究,以期为古代经典名方的开发提供参考,并助力中医药在骨关节炎领域的传承与创新。

2.2 治疗 KOA 的古代经典名方的发展机遇 国家对古代经典名方的重视程度日益提高,并出台了多项重要政策^[14]。2008 年,国家食品药品监督管理局发布的《中药注册管理补充规定》中第七条指出:所谓来源于古代经典名方的中药复方制剂,是指目前仍广泛应用于临床、疗效确切、具有显著特色与优势的清代及清代以前医籍记载的方剂。2015 年,国务院发布的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》指出:要简化来源于古代经典名方的复方制剂的审批。2017 年,国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录制定的遴选范围和遴选原则》进一步明确了古代经典名方的遴选范围,即 1911 年以前出版的古代医籍。根据 2017 年实施的《中华人民共和国中医药法》的规定,生产符合国家规定的来源于古代经典名方的中药复方制剂,在申请药品批准文号时,可以仅提供非临床安全性研究资料。2018 年,国家中医药管理局牵头制定并发布了《古代经典名方目录(第一批)》。2022 年,国务院发布的《“十四五”中医药发展规划》明确指出:要加强开展基于古代经典名方、名老中医经验方,以及有效成分或组分等的中药新药研发工作。2023 年,国家药品监督管理局发布的《中药注册管理专门规定》明确指出:将支持研制基于古代经典名方、名老中医经验方,以及医疗机构配制的中药制剂等具有丰富中医临床实践经验的中药新药。上述政策涉及古代经典名方的遴选范围、复方制剂的审批及新药研发等方面,为治疗 KOA 的古代经典名方的现代化研究提供了有力的政策支持。

3 治疗 KOA 的古代经典名方的现代化研究策略

我们建议组建一个由骨科医生、中药学专家、中医学研究者及分子生物学专家等多学科研究人员组成的卓越团队。该团队应以中医理论为指导,以中医古代医籍和临床疗效为基础,结合现代科学技术,开展针对治疗 KOA 的古代经典名方的研究。研究内容

应包括:药物关键信息确定、药效物质基础及作用机制探讨、药物质量控制、组方合理性及作用特点探讨、临床评价标准优化及二次开发等方面。通过这些研究,可以建立一个系统的、现代化的治疗 KOA 的古代经典名方研究体系,具体如下。

3.1 筛选和确定治疗 KOA 的古代经典名方及其组成药物的关键信息 国家为古代经典名方的转化开通了绿色通道,以促进治疗 KOA 的古代经典名方的开发,而其首要任务是开展治疗 KOA 的古代经典名方的筛选^[15-17]。我们建议从《黄帝内经》《伤科大成》等经典中医古籍和骨伤科古医籍中,全面搜集和整理与 KOA 有关的古代方剂的相关信息(包括方剂名称、药物组成、功效、主治等),以建立 KOA 古方数据库。此外,根据国家对古代经典名方开发的规定,通过文献研究和走访骨伤科名老中医,筛选出临床疗效确切、具有一定研究价值的方剂作为古代经典名方,并对这些方剂的关键药物进行文献考证(包括基原考证、道地性考证、采收加工考证、炮制考证等),明确其药味名称、基原及用药部位、炮制规格、折算剂量、用法用量、功能主治等内容,以确定治疗 KOA 的古代经典名方组成药物的关键信息,从而保证其质量和治疗效果。

3.2 探究治疗 KOA 的古代经典名方的药效物质基础及作用机制 明确古代经典名方的药效物质基础及作用机制,一直是中药研究现代化的关键问题^[18]。我们建议以《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》为依据^[19],以病证结合动物模型为关键,采用系统生物学技术探寻 KOA 不同证候所特有的差异性 RNA、蛋白质、代谢物,从而明确相关的分子标志物、药效物质基础及其在多维度上的变化^[20]。此外,通过整合代谢组学、蛋白质组学、网络药理学和人工智能等先进技术,深入研究古代经典名方及其组分对 KOA 不同证候生物标志物的影响,制定一套体现中医药特色的治疗 KOA 的古代经典名方药效评估方法,并探讨其药效物质基础及作用机制,从而指导临床实践。

3.3 提高治疗 KOA 的古代经典名方的药物质量标准 中药的质量是其安全性和有效性的客观体现,而对其的控制和评价则是制约中药现代化发展的关键问题之一^[21]。中药制剂在制备过程中,涵盖了从中药的种植、药材在产地的加工与储存,到炮制、提取纯化及制剂成型等多个环节^[22-23]。我们建议以 KOA

临床用药的安全性和有效性为导向,从“物理、化学、生物、微生物”等多个维度进行综合考虑,全面评估“种植、药材、饮片、基准样品、制剂”等环节中影响质量的重要因素,并利用云计算、大数据、物联网等技术建立中药溯源系统^[24],实现全过程的质量监控,为古代经典名方的生产过程控制和制剂质量标准的建立提供依据,从而推动古代经典名方的高质量发展。

3.4 探究治疗 KOA 的古代经典名方的组方合理性及作用特点 通过对治疗 KOA 的古代经典名方的组方合理性及作用特点进行深入研究,有助于阐明其配伍原理^[25]。我们建议根据古代经典名方的“君臣佐使”理论,以及药物功能组群和药效物质组群之间的相须、协同关系,采用以“病-证-方-药”为序贯思路的研究方法。这种方法融合了中医理论、药效表达、药味归属、物质基础和比较优势等方面的研究,可以从 KOA 的病因病机、病理过程及药物干预途径等方面,对古代经典名方治疗 KOA 的配伍合理性和作用特点进行深入研究,从而为其进入《古代经典名方目录》提供学术支持。

3.5 制定治疗 KOA 的古代经典名方的临床评价标准 古代经典名方类中成药上市后临床定位的研究是药品上市后再评价的重要环节,精准的临床定位有利于最大限度地发挥其临床疗效和实现其临床价值^[26]。我们建议以 KOA 的临床症状为依据,运用表型组学技术,结合临床特征和病理机制,初步建立 KOA 不同证候的标准。同时,结合疼痛相关评价量表、膝关节功能量表、生活质量评价量表等 KOA 疗效评价工具^[27-28],构建一个能经过信度和效度验证、符合中医药特色的 KOA 评价量表,有助于对治疗 KOA 的古代经典名方进行临床定位优化研究。此外,完善古代经典名方的适应证说明,进一步明确其特色和优势(特别是治疗有效的人群),可以为古代经典名方的开发和成果转化提供切入点。

3.6 对治疗 KOA 的古代经典名方进行二次开发 古代经典名方的疗效确切,这是历代医者的临床经验总结,因此对这些名方进行二次开发具有明显的优势^[29-30]。我们建议以治疗 KOA 的古代经典名方的配伍理论与原则为指导,在基本明确其药效物质基础及作用机制的基础上,利用人工智能发掘古代经典名方的配伍理论、成分化学结构、临床功效及生物效应等多类数据间的关联关系,以认知升维方式探寻复杂

中药物质体系中蕴含的深层知识^[31],从而针对临床适应病证,筛选出有效的组分配伍新处方。此外,还可采用模糊靶标识别法、综合权重法,以及试验设计-非线性建模-多目标优化法等研究方法^[32-33],以全面分析各种药物成分的最佳配比,从而发挥最大的药效。这将有助于提高古代经典名方的疗效,并优化其制剂工艺,进而促进中药产业的发展。

4 小 结

治疗 KOA 的古代经典名方是中医骨伤科领域传承与创新的有效载体之一,其研究已经成为中医药领域的热点。开展治疗 KOA 的古代经典名方现代化研究,有助于阐释中医针对 KOA 的治法原理、中药配伍原则、中药药效物质基础及作用机制。在此基础上,建立科学的质量控制方法、临床定位评价体系,以及进行二次开发,能深入挖掘这些名方的理论价值,实现其科学价值,并彰显其临床价值。同时,为国家中医药管理局制定治疗 KOA 的古代经典名方目录提供依据,进而推动中药新药研发和产业发展。

参考文献

- [1] CUI A, LI H, WANG D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies [J/OL]. *EclinicalMedicine*, 2020, 29 - 30:100587 [2023 - 09 - 19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34505846/>.
- [2] TANG X, WANG S, ZHAN S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):648 - 653.
- [3] 童培建, 钟滢. 重视膝关节炎的中西医结合规范诊疗——《膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读 [J]. *中医正骨*, 2021, 33(10):6 - 8.
- [4] 冯晓晴, 蔡道章, 余星磊, 等. 基于 GBD 大数据中国膝关节炎疾病负担现状与趋势分析 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49(10):1753 - 1760.
- [5] 郑丹平, 佟琳, 张磊, 等. 古代经典名方制剂上市后综合评价指标体系初探 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18):175 - 182.
- [6] 刘向前. 中西医结合治疗膝关节骨关节炎 [M]. 北京:人民军医出版社, 2011:38 - 214.
- [7] 中华中医药学会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版) [J]. *中医正骨*, 2023, 35(6):1 - 10.
- [8] 沈遨飞, 谢文俊, 杨锋, 等. 基于《金匱要略》探讨经方分期诊疗膝关节炎 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2022,

- 30(6):72-74.
- [9] 王珏,汲泓. 运用经方治疗骨关节炎的体会与实践[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(11):2060-2063.
- [10] ZHAO J, LIANG G, PAN J, et al. Efficacy of Duhuo Jisheng decoction for treating cold-dampness obstruction syndrome-type knee osteoarthritis: a pooled analysis[J/OL]. Biomed Res Int, 2022, 2022:2350404 [2023-09-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35774274/>.
- [11] CHAN K H, CHING J Y L, CHAN K L, et al. Therapeutic effect of Duhuo Jisheng decoction add-on Tui-na manipulation on osteoarthritis of knee: a randomized controlled trial[J]. Chin Med, 2023, 18(1):82.
- [12] ZHENG S, ZHOU B, YANG L, et al. System pharmacology analysis to decipher the effect and mechanism of active ingredients combination from Duhuo Jisheng decoction on osteoarthritis in rats[J/OL]. J Ethnopharmacol, 2023, 315:116679 [2023-09-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37257711/>.
- [13] SHI Y Y, LI Y Q, XIE X, et al. Homotherapy for heteropathy active components and mechanisms of Qiang-Huo-Sheng-Shi decoction for treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J/OL]. Comput Biol Chem, 2020, 89:107397 [2023-09-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035753/>.
- [14] 彭成. 经典名方的科学内涵、基本特性和历史沿革[J]. 中药与临床, 2021, 12(5):1-6.
- [15] 詹志来, 李兵, 张卫, 等. 经典名方药物关键信息考证原则与细则探讨[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8):1155-1161.
- [16] 杨薇, 徐玉刚, 南极星, 等. 朝医药古方特色考析与经典名方筛选策略[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(2):39-43.
- [17] 迟显苏, 赵海军, 王媛, 等. 基于文献考证及物质基准评价探讨中医经典名方现代化开发[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2):643-647.
- [18] 蒋宁, 张永祥, 杜冠华. 新思路·新方法——中药药理学研究与中药新药研发[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(9):893-909.
- [19] 李盛华, 周明旺. 规范膝骨关节炎的分期分型, 倡导膝骨关节炎的中医治疗——《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(7):1-3.
- [20] 简功辉, 伍搏宇, 齐新宇, 等. 膝骨关节炎中医药系统生物学研究述评[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(9):3339-3345.
- [21] 张星, 张臻, 林夏, 等. 经典名方制剂开发的主要环节关键技术问题探析[J]. 中草药, 2021, 52(21):6724-6731.
- [22] 张铁军, 康海军. 元胡止痛滴丸二次开发研究[M]. 北京:科学出版社, 2017:27-57.
- [23] 程海波, 张磊, 付勇, 等. 2023 年度中医药重大科学问题、工程技术难题和产业技术问题[J]. 中医杂志, 2023, 64(14):1405-1421.
- [24] 杨莎莎, 林夏, 黄友, 等. 经典名方关键质量属性及影响因素分析[J]. 中草药, 2023, 54(4):1274-1284.
- [25] 杨立诚, 封亮, 贾晓斌. 协同融合信息技术的智能制药设备在中药产业升级中应用现状与展望[J]. 世界中医药, 2020, 15(15):2199-2204.
- [26] 金锐, 王宇光, 张冰. 试论完善传统中医药组方合理性评价技术在中药新药审评中的重要性[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(9):1117-1122.
- [27] 谷珊珊, 许云, 高蕊, 等. 经典名方类中成药上市后精确临床定位的探索与实践:以复方阿胶浆为例[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(15):1462-1467.
- [28] 赵嫣然, 李艳慧, 马巧琳, 等. 针刺治疗膝骨关节炎临床疗效评价量表的应用进展[J]. 针刺研究, 2022, 47(8):734-737.
- [29] 孙烨, 李朋娟, 刘昉, 等. 乳腺癌中医临床表型量表的信度与效度研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(5):456-463.
- [30] 何雨桐, 周启微, 李璠, 等. 云南省中医药民族民间经验方、经典名方的开发思路[J]. 世界中医药, 2021, 16(7):1138-1141.
- [31] 杨洪军, 黄璐琦. 经典名方的研发——中医药传承发展的突破口之一[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7):775-779.
- [32] 程翼宇, 王毅, 刘雳, 等. 组分中药理论创新与实践范例:冠心宁片创制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17):4545-4550.
- [33] 陈聪聪, 秦雪梅, 杜冠华, 等. 中药有效组分“配伍艺术”的研究基础——组分配比研究策略[J]. 药学学报, 2019, 54(5):808-817.

(收稿日期:2023-09-20 本文编辑:郭毅曼)