

· 学术探讨 ·

基于态靶理论探讨早期膝骨关节炎的辨治思路

周凌峰, 郑晓, 孙阳, 李岩峰, 张盛禹, 徐轶飞, 陆丽源

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘要 早期膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的主要病理变化发生于关节软骨,而在此阶段关节软骨仍具有一定的再生能力。因此,早期干预对于延缓 KOA 的病情进展具有重要意义。态靶理论结合了“分类—分期—分证”的“病证结合”模式和“宏观调态与微观打靶相结合”的“态靶结合”模式,弥补了中医“刻强轴弱、个强群弱、态强靶弱”的局限性,增强了中医对病靶、症靶、标靶治疗的准确性。本文将早期 KOA 宏观的“态”(阳虚)与微观的“靶”(软骨缺损)相联系,提出了在早期 KOA 的辨治中,应关注患者的“阳虚”之态、重视“软骨缺损”这一微观靶标和瞄准“软骨缺损”之病靶、症靶、标靶,为中医精准化治疗早期 KOA 提供新的思路。

关键词 骨关节炎;膝;态靶理论;阳虚;软骨缺损

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种与年龄相关的慢性进行性关节疾病,主要特征是关节软骨磨损和退化^[1]。流行病学研究显示,我国症状性 KOA 的患病率为 8.1%,而该病的最终致残率为 53%^[2]。早期 KOA 的主要病理变化发生于关节软骨^[3],此时在 MRI 图像上可观察到微小缺损,虽其深度仅为关节软骨厚度的 1/10,但对膝关节退行性病变具有重大意义^[4]。KOA 初期软骨保留了部分再生功能,晚期软骨再生功能将全部丧失^[5]。

态靶理论^[6-7]是由全小林院士率先提出的,其核心为“态靶辨证”。该理论结合了“分类—分期—分证”的“病证结合”模式和“宏观调态与微观打靶相结合”的“态靶结合”模式,弥补了中医“刻强轴弱、个强群弱、态强靶弱”的局限性,增强了中医对病靶、症靶、标靶治疗的准确性。已有文献^[8-9]报道,以态靶理论指导股骨头坏死、急性痛风性关节炎等疾病的治疗,取得了满意的疗效。我们尝试将早期 KOA 宏观的“态”(阳虚)与微观的“靶”(软骨缺损)相联系,以探讨早期 KOA 的辨治思路。

1 关注“阳虚”之态

态靶理论强调以“病”为纬、以“态”为经,不仅利用现代先进的诊疗技术窥病之全貌,而且还利用中医的诊治思维审视疾病的发展过程,厘清疾病各个阶段的核心病机,抓住其“态”。KOA 属中医“骨痹”“痹证”“筋痿”“筋痹”“骨萎”等范畴,1997 年国家中医

药管理局颁布的《中医临床诊疗术语》将 KOA 统称为“膝痹”^[10]。目前,学界对于膝痹的中医辨证标准尚存在较大争议。张健哲等^[11]通过对近 20 年 KOA 权威文献中中医辨证所得证名进行横向对比后发现,在“证名数目”与“中医辨证构成”方面差异性较大,其差异性主要在于“瘀、风、寒、湿、痰”五证素以及“肝、肾、脾”三脏腑。陈黎明等^[12]研究认为,KOA 患者以气血凝滞证、肝肾亏虚证、寒湿痹阻证三证为主要证候。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”风寒湿三邪是致痹的外因。《张氏医通》载有“风寒湿气,乘虚袭于经络,气血凝滞所致”“膝为筋之府,膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之”。可见,“阳虚”是 KOA 发病的重要因素。邓昶等^[13]对中医体质与 KOA 相关因素进行荟萃分析后发现,“阳虚质”与 KOA 的关系最为密切,并认为中医调体治疗对 KOA 患者的影响应是今后的研究目标。陈日新教授以《内经》理论为指导,强调了固护阳气的重要性,并认为虽然 KOA 的病机涉及寒、湿、瘀、虚等多个方面,但“阳气不足”这一病机贯穿 KOA 病程的始终^[14]。KOA 早期主要与寒、湿、瘀密切相关。《素问·生气通天论》曰:“阳气者,精者养神,柔者养筋。”故临床医生多采用“温通祛邪,温阳柔筋”之法治疗该病。范荣等^[15]采用温阳祛邪之温针灸联合具有健脾补气、滋肾潜阳功效的益气活血消癥方治疗脾虚气滞血瘀型早期 KOA,能够明显缓解患者临床症状,改善患者膝关节功能,纠正软代谢异常,促进血管内皮损伤的修复。何文洁等^[16]采用具有补益正气、

基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(20234Y0140)

通讯作者:郑晓 E-mail:15021795998@163.com

温阳散寒作用的热补针法治疗早期 KOA, 可明显缓解膝关节疼痛, 改善膝关节功能。综上, 在 KOA 的早期阶段, 应当“以病为纬”, 关注早期 KOA 患者的“阳虚”之态, 并尽早将温通温阳之法应用于治疗中。

2 重视“软骨缺损”之靶

KOA 作为一种常见的关节退行性疾病, 以细胞外基质合成不足和关节软骨破坏为特征^[17]。从生物力学的角度来看, 软骨的退变程度是评估 KOA 严重程度的重要指标。在膝关节退变过程中, 软骨的物质结构和人体力线均会发生改变^[18]。在《膝关节炎中西医结合诊疗指南(2023 版)》^[19]中, KOA 的诊断主要依赖于症状和体征、实验室检查及影像学检查。该指南提到, KOA 的 X 线分级可参照 Kellgren-Lawrence 影像分级标准。这一分级标准对中、晚期 KOA 的诊断具有重要的价值。然而, 由于早期 KOA 患者的 X 线检查往往显示不出异常改变, 因此该分级标准并不适用于早期 KOA 的诊断。临床上评估早期 KOA 周围组织的病变情况, 如软骨损伤、软骨下骨骨髓水肿等, 常采用 MRI 检查。MRI T2 加权像能清晰显示关节软骨缺损的部位及其周围结构的异常变化, 因此在观察软骨微结构方面具有一定的优势。张健等^[3]提出, KOA 早期可在 MRI 上观察到微小的缺损, 该缺损对整个关节软骨缓冲力会产生巨大影响。既往研究认为, 受伤的关节软骨由于缺乏血管和祖细胞而无法自我修复, 但越来越多的证据表明, 关节腔中确实存在大量的软骨祖细胞, 如间充质干细胞等, 这些干细胞在早期 KOA 的关节修复过程中能够迁移到软骨表层。Lin 等^[20]提出, 在 KOA 早期阶段, 及时的干预措施有助于防止关节进一步被破坏, 从而提高治疗效果。因此, 重视早期 KOA“软骨缺损”之靶, 尽早采用各种中医治疗手段对其进行干预, 有助于延缓软骨的衰退, 对防止 KOA 病程的进一步进展起着至关重要的作用。

3 瞄准“软骨缺损”之病靶、症靶、标靶

随着现代医学对疾病认识的不断深入和诊断的不断进步, 精准医学已成为中西医共同追求的目标。中医也应以追求临床有效性和精准性为目标, 提高临床治疗效果。针对早期 KOA“软骨缺损”之靶, 需瞄准其“病靶”, 即其发生的本质; “症靶”, 即产生的典型症状; “标靶”, 即出现的理化指标变化, 从而提高中医药治疗之靶向性及精准性。

3.1 靶向软骨缺损的本质

目前, MRI 是临床用于诊断早期 KOA 的首选影像学检查方法。早期 KOA 的关节软骨病变主要特征为细胞外基质的降解、胶原纤维的破坏、蛋白多糖的丢失以及游离水含量的增加。这些变化在定量 MRI T2 mapping 序列中可以直观地显示出来, 从而呈现出特定的 MRI 信号^[21]。有研究^[22]表明, 间充质干细胞或脂肪干细胞对早期软骨损伤具有修复作用。华丹芸等^[23]研究认为, 早期采用针灸对 KOA 进行干预, 能够缓解膝关节疼痛, 改善膝关节功能, 减少软骨缺损面积。因此, 充分利用早期 KOA 软骨具有自我修复和再生的特性, 通过 MRI 等影像学技术探索中医药靶向治疗软骨缺损的本质, 有望提高中医药治疗早期 KOA 的有效性。

3.2 靶向软骨缺损的典型症状

疼痛和功能障碍是 KOA 的典型症状。KOA 疼痛的关键病理机制是外周伤害性刺激和中枢神经系统对疼痛信号的传导和调控。在软骨修复过程中, 释放的基质降解酶和炎症介质可能会刺激膝关节周围组织和神经, 引发炎症反应。这种反应可能导致膝关节周围的有髓鞘纤维和无髓鞘 C 纤维在受到一定刺激时, 将疼痛信号传导至脊髓中枢的疼痛调控区域, 使各级疼痛神经元处于高敏感状态。研究^[24]表明, 推拿可以加速血液循环, 抑制炎症介质和细胞因子的表达, 减少外周伤害性刺激, 减轻疼痛症状; 同时还能增加膝关节周围组织的肌力, 促进关节功能的恢复。董博等^[25]采用中医辨证结合体外冲击波疗法治疗早期 KOA, 可以抑制白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的表达, 缓解膝关节疼痛和改善膝关节功能。傅聪等^[26]采用弹拨松解牵引三步法治疗早期 KOA, 可以抑制基质金属蛋白酶 3、转化生长因子 β 1 等因子的表达, 减轻炎症反应, 从而缓解关节疼痛症状和促进软骨的修复。中医药疗法能够抑制各类炎症因子的表达, 从而缓解早期 KOA 患者的疼痛症状, 但其具体作用机制尚不明确。

3.3 靶向软骨缺损的理化指标

理化指标能够反映出生物体内部的化学和物理状态, 对于评估患者健康状况、诊断疾病、监测疾病进展和评估治疗效果具有重要意义。在早期 KOA 软骨缺损的研究中, 软骨分解的基质产物被认为是最佳的生物标志物, 包括软骨分解到血液的 II 型胶原 C 端肽

和软骨寡聚基质蛋白^[27]。冯程钦等^[28]进行了一项关于软骨寡聚基质蛋白和Ⅱ型胶原羟基端交联肽作为 KOA 生物标志物的 Meta 分析,结果表明这 2 种生物标志物的表达水平与 KOA 的严重程度密切相关,且随着疾病的进展而升高。但目前尚无研究表明哪一种生物标志物与 KOA 的关联程度更高。因此,联合检测这 2 种生物标志物,可以提高疾病诊断的准确性。长链非编码 RNA、微小 RNA 和环状 RNA 等非编码 RNA 通过影响软骨细胞中调节炎症、细胞死亡和基质降解的基因表达,进而影响 KOA 的发生^[29]。Felekis 等^[29]认为,循环微小 RNA 在生物流体(血浆和血清)中稳定,并且基于 PCR 技术能较容易被检测出来,这符合理想生物标志物的特征。刘娉娉等^[30]研究发现,血清白介素-18 与软骨体积之间存在显著关联,这对于诊断早期 KOA 具有重要的临床意义。目前越来越多的学者致力于研究 KOA 的理化指标,旨在为 KOA 的诊断和预后评估提供科学的依据。临床上,我们也应当考虑将中医治疗与 KOA 的理化指标相结合,以便为中医提供更具靶向性的治疗策略。

4 小 结

精准医疗是中医未来发展的方向,也是中医有效性的基础。态靶理论是对中医诊疗体系的一次全面革新,既保留了传统中医的“调态”理论,又充分融合了现代医学对疾病的系统认知和精准治疗策略。在早期 KOA 的辨治中,应注重病证结合,关注“阳虚”之态,尽早将温通温阳之法用于治疗中;同时,重视“软骨缺损”之靶,从微观上精准靶向其“病靶、症靶、标靶”。随着 KOA 的基础研究、临床研究以及“态靶理论”研究的不断深入,相信中医治疗 KOA 的疗效定会得到进一步的提升。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科分会关节外科学组,吴阶平医学基金会骨科专家委员会. 膝关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版),2019,13(1):124-130.
- [2] 中华中医药学会骨伤科分会膝痹病(膝关节炎)临床诊疗指南制定工作组. 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝关节炎)[J]. 康复学报,2019,29(3):1-7.
- [3] 张键,林坚平,周钢,等. MRI 半定量评估早期膝骨关节炎软骨退变[J]. 中国组织工程研究,2022,26(3):425-429.
- [4] 尹孟庭,郭妍,秦路雪,等. 针刀干预对早期膝骨关节炎

兔软骨下骨的影像学及形态学影响[J]. 世界中西医结合杂志,2022,17(5):890-895.

- [5] LUYTEN F P, DENTI M, FILARDO G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2012, 20(3):401-406.
- [6] 仝小林. 态靶医学——中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(1):16-18.
- [7] 潘锋. “态靶辨治”开启中西医结合创新之路[J]. 中国医药导报,2023,20(5):1-3.
- [8] 庄至坤,魏秋实,张颖,等. 基于“态靶结合”理论探讨围塌陷期股骨头坏死精准保髓[J]. 中华中医药学刊,2022,40(11):42-45.
- [9] 刘明达,王旭凯,陈建业,等. 态靶辨证理论在治疗急性期痛风性关节炎中的应用[J]. 吉林中医药,2023,43(6):640-643.
- [10] 《中西医结合治疗膝骨关节炎(膝痹)专家共识》项目组. 中西医结合治疗膝骨关节炎(膝痹)专家共识[J]. 世界中医药,2023,18(17):2407-2412.
- [11] 张健哲,杨永菊,张宇,等. 膝骨关节炎中医辨证存在的问题与对策[J]. 中华中医药学刊,2023,41(12):137-141.
- [12] 陈黎明,郭盛君,许根荣,等. 28763 例膝骨关节炎患者证候中医特征分析[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):1061-1064.
- [13] 邓昶,胡胜利,谢维,等. 中医体质与膝骨关节炎相关性研究系统评价与 Meta 分析[J]. 陕西中医,2022,43(8):1135-1139.
- [14] 焦琳,陈彦奇,迟振海,等. 陈日新教授治疗膝痹“痛在关节,病在经筋”学术观点与临床应用[J]. 中国针灸,2020,40(4):419-422.
- [15] 范荣,刘玉金,李畅,等. 益气活血消癥方结合温针灸治疗脾虚气滞血瘀型早期膝骨关节炎 40 例[J]. 环球中医药,2022,15(7):1256-1259.
- [16] 何文洁,郑欣,王娜娜,等. 郑氏热补针法治疗早期原发性膝骨关节炎 36 例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(3):74-78.
- [17] FELEKKIS K, PIERI M, PAPANEOPHYTOU C. Exploring the feasibility of circulating mirnas as diagnostic and prognostic biomarkers in osteoarthritis: challenges and opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17):13144.
- [18] 林伟健,李俊言,陈瑱贤,等. 正常和早期膝骨关节炎的软骨生物力学研究[J]. 力学学报,2021,53(11):3147-3156.
- [19] 中华中医药学会. 膝骨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.

- 中医, 2023, 44(11): 1613-1616.
- [5] 韩杰, 柴源, 韦贵康, 等. 国医大师韦贵康阴阳五行手法学术理论浅述[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1434-1437.
- [6] 安连生, 黄有荣. 韦氏骨伤阴阳五行手法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 2-15.
- [7] 陈小刚, 周红海. 国医大师韦贵康骨伤手法临证经验录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 59-60.
- [8] 陆延, 周红海, 秦明芳, 等. 国医大师韦贵康阴阳五行手法特点与临床应用举隅[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5267-5270.
- [9] 田照, 曾平, 徐志为, 等. 韦贵康用韦氏奇穴治疗产后骶髂关节疼痛经验[J]. 中医杂志, 2022, 63(22): 2114-2117.
- [10] 韦贵康, 韦坚, 刘建航, 等. “韦氏奇穴”的分布与应用[J]. 中医正骨, 2013, 25(4): 73-74.
- [11] 章恒, 刘建航. 韦氏骨伤奇穴与奇书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 7.
- [12] 韦贵康. 国医大师韦贵康验方——痛安汤[J]. 广西中医药, 2022, 45(2): 79-80.
- [13] 韦贵康, 周红海, 林玉屏, 等. 三路烫疗散外用治疗软组织损伤临床研究[J]. 广西中医学院学报, 2002, 5(3): 15-17.
- [14] 陈树东, 林方政, 田瑞敏, 等. 基于“肌肉濡渍”探讨肌少症的中医发病机制及防治措施[J]. 中医正骨, 2023, 35(9): 71-75.
- [15] 薛进旭, 毛慧芳, 李东顶, 等. 《黄帝内经》“和于术数”观探微[J]. 西部中医药, 2023, 36(11): 72-74.
- [16] 杨萌, 张向东, 楚天云, 等. 穴位贴敷联合腰腹肌功能锻炼治疗腰椎间盘突出症寒湿痹阻证[J]. 中医正骨, 2023, 35(4): 70-71.
- [17] 曹亚飞, 高坤, 余伟吉, 等. 韦贵康国医大师手法治疗腰椎间盘突出症的整体观与康复方案[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(11): 2102-2104.
- (收稿日期: 2023-09-08 本文编辑: 杨雅)

(上接第 62 页)

- [71] 张欣, 尚画雨, 王瑞元. Omi/HtrA2 介导的细胞自噬在运动性骨骼肌损伤中的作用[J]. 西安体育学院学报, 2022, 39(1): 104-111.
- [72] 张欣, 李俊平, 王瑞元. 针刺对运动性骨骼肌损伤大鼠细胞自噬及 Omi/HtrA2 通路的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2022, 41(8): 625-632.
- (收稿日期: 2023-10-27 本文编辑: 时红磊)

(上接第 65 页)

- [20] LIN T, ZHAO Y, CHEN J, et al. Carboxymethyl chitosan-assisted MnOx nanoparticles: synthesis, characterization, detection and cartilage repair in early osteoarthritis[J]. Carbohydr Polym, 2022, 294: 119821.
- [21] 古丽尼孜尔·吾斯曼, 黄志兰, 伊力亚·阿洪江, 等. 骨关节炎软骨早期 MRI 信号异常与软骨形态学缺损的相关性[J]. 中国骨与关节杂志, 2021, 10(11): 811-815.
- [22] REN B, CHANG Y, LIU R, et al. Clinical phase I/II trial of SVF therapy for cartilage regeneration: a cellular therapy with novel 3D MRI imaging for evaluating chondral defect of knee osteoarthritis[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1106279.
- [23] 华丹芸, 周吉, 陈斌, 等. 基于核磁共振成像评估针灸治疗膝骨关节炎 30 例临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(3): 95-98.
- [24] 周小元, 周运峰, 许辉. 推拿治疗膝骨关节炎疼痛机制研究进展[J]. 中医学报, 2023, 38(9): 1895-1901.
- [25] 董博, 雷涛. 体外穴位冲击波治疗早期膝骨关节炎的疗效研究[J]. 现代中医药, 2022, 42(1): 108-110.
- [26] 傅聪, 郭运岭, 佟成成, 等. 弹拨牵引松解三部平衡法联合塞来昔布对膝骨关节炎患者膝关节功能及基质金属蛋白酶 3、转化生长因子 $\beta 1$ 、内皮素-1 的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(9): 1530-1534.
- [27] XIE R, YAO H, MAO A S, et al. Biomimetic cartilage-lubricating polymers regenerate cartilage in rats with early osteoarthritis[J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(10): 1189-1201.
- [28] 冯程钦, 曾平, 刘金富, 等. 软骨寡聚基质蛋白和 II 型胶原羟基端交联肽作为膝骨关节炎生物标志物的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(5): 1013-1021.
- [29] FELEKKIS K, PIERI M, PAPANEPHYTOU C. Exploring the feasibility of circulating mirnas as diagnostic and prognostic biomarkers in osteoarthritis: challenges and opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13144.
- [30] 刘娉娉, 周珺贤, 徐健华, 等. 血清 IL-18 与膝骨关节炎关节结构改变相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(11): 1819-1823.
- (收稿日期: 2023-10-29 本文编辑: 时红磊)