

# 膝痹病经筋-证候分型与软骨相关因子的关系分析

胡华<sup>1△</sup> 李秀成<sup>1</sup> 周刚<sup>1</sup> 张慧芹<sup>1</sup> 周显臣<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨膝痹病关节软骨中 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP1, MMP3, MMP13 及 TIMP1, TIMP2 阳性表达与中医经筋分型及证候分型的相互关系。方法:膝痹病手术患者 135 例,按经筋分型标准分为足阳明经筋组、足太阳经筋组、足少阳经筋组、足三阴经筋组,按证候分型分成风湿热痹组、风寒湿痹组、瘀血痹阻组、肝肾亏虚组,免疫组织化学法测定术中取关节软骨 200 倍镜下 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP1, MMP3, MMP13 及 TIMP1, TIMP2 阳性表达。结果:各证型组各指标阳性表达差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论:膝痹病关节软骨中 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP1, MMP3, MMP13 及 TIMP1, TIMP2 阳性表达可以为经筋分型和证候分型提供参考依据。

**[关键词]** 膝骨关节炎;关节软骨;经筋分型;中医证型;金属基质蛋白酶;金属基质蛋白酶抑制剂

**[中图分类号]** R681.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)02-0036-04

## Study on the Correlation between Related Factor Expression of Cartilage and Knee Bi-Disease's Articular Cartilage according to Syndrome and Meridian Musculatures Classification

HU Hua<sup>1△</sup> LI Xiucheng<sup>1</sup> ZHOU Gang<sup>1</sup> ZHANG Huiqin<sup>1</sup> ZHOU Xianchen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yichang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yichang 443300, Hubei China.

**Abstract Objective:** To explore the correlation among TCM syndrome classification, meridian musculatures classification and positive expression of inflammatory factor and MMPs/TIMPs in articular cartilage of patients with knee osteoarthritis. **Methods:** 135 patients with osteoarthritis of the knee who underwent surgery were divided into Yang-Ming meridian musculatures group, Tai-Yang meridian musculatures group, Shao-Yang meridian musculatures group and San-Yin meridian musculatures group according to the standard of meridian musculatures classification, which also were divided into rheumatic heat arthralgia syndrome group, wind cold damp arthralgia syndrome group, liver-kidney deficiency syndrome group and blood stasis and arthralgia syndrome group according to standard of TCM syndrome types. The positive expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP1, MMP3, MMP13, TIMP1 and TIMP2 in articular cartilage were detected by immune-histochemical staining under  $\times 200$  microscope. **Results:** The difference of positive expression of each index in each syndrome type groups had statistically significant differences. **Conclusion:** The positive expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP1, MMP3, MMP13, TIMP1 and TIMP2 in the articular cartilage of patients with knee osteoarthritis can be used as the reference basis for the macroscopic syndrome differentiation of TCM and meridian musculatures classification.

**Keywords:** knee osteoarthritis; articular cartilage; TCM meridian musculatures; TCM syndrome type; matrix metalloproteinase; tissue inhibitor of metalloproteinases

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)在祖国医学中称为“膝痹病”,在长期的中医药临床实践中,逐步

形成以“藏象学”为基础的“证候分型论治”和以“经筋学”为理论基础的“经筋分型论治”两个相对独立的辨证论治体系,指导着中医临床治疗<sup>[1-2]</sup>。现代医学研究证实, KOA 病程中白介素 1 $\beta$  (Interleukin, IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[3]</sup>、基质金属蛋白酶系 (Matrix Metalloproteinases, MMPs) 和金属蛋白酶组织抑制剂 (Tissue Inhibitors

基金项目:2019 年湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB560)

2019 年宜昌市卫生科研课题(A19-301-45)

<sup>1</sup> 湖北宜昌市中医医院(湖北 宜昌, 443300)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: orthochinahu@163.com

[illegible]

表 3 脏腑辨证分型各组各指标阳性细胞表达(±s)

组别	例数 /例	IL-1β	TNF-α	MMP1	MMP3	MMP13	TIMP1	TIMP2
风湿热痹	36	54.17±20.34	82.22±11.49	52.92±18.53	64.31±18.48	75.28±19.05	20.28±8.45	38.33±19.64
风寒湿痹	30	47.17±13.75	68.33±16.62	45.67±16.54	49.50±18.86	60.67±23.18	36.00±9.86	46.83±17.24
瘀血痹阻	30	36.50±6.84	59.33±8.28	35.33±13.06	40.00±11.14	49.00±12.42	44.00±8.55	63.67±16.50
肝肾亏虚	39	29.74±16.24	54.10±12.92	26.67±11.32	31.03±16.51	38.72±22.73	55.64±19.57	72.82±13.76
F		23.22	40.99	21.35	26.82	22.61	48.72	31.16
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

实验各经筋组 IL-1β、TNF-α、MMP1、MMP3、MMP13、TIMP1 及 TIMP2 阳性表达见图 1-图 7。

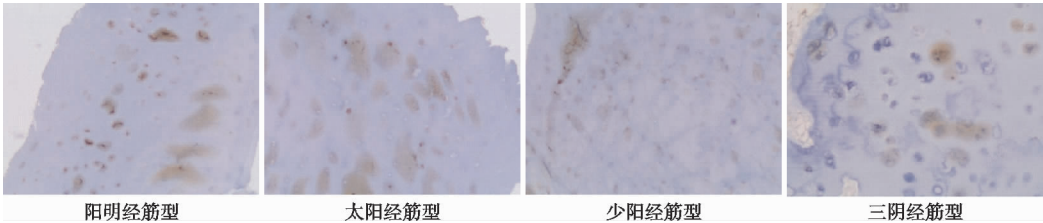


图 1 经筋分型 IL-1β 阳性表达(×200)

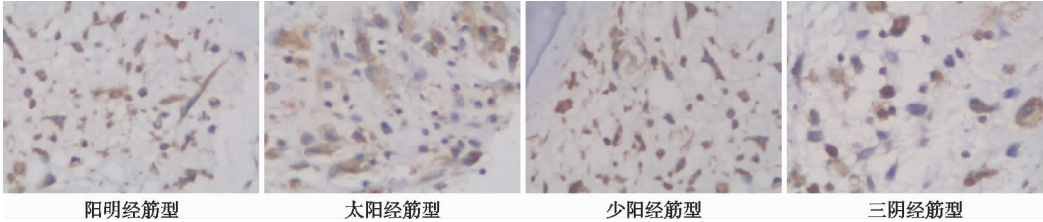


图 2 经筋分型 TNF-α 阳性表达(×200)

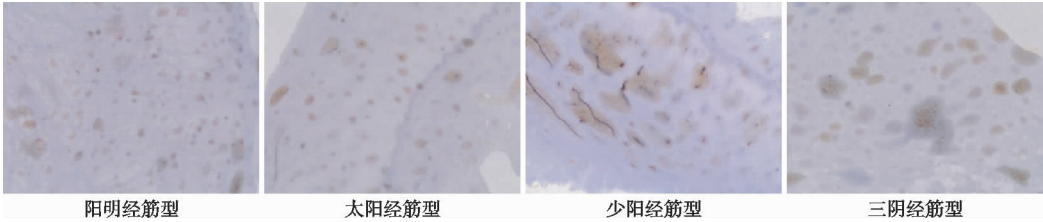


图 3 经筋分型 MMP1 阳性表达(×200)

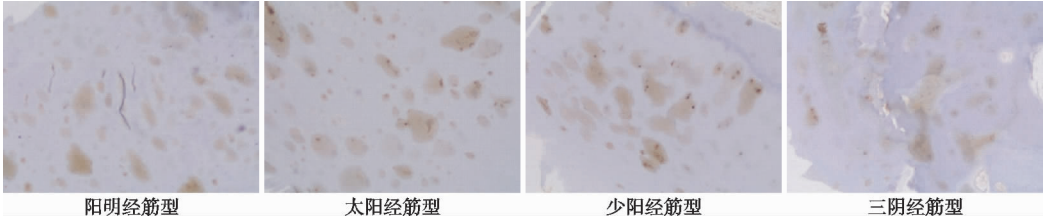


图 4 经筋分型 MMP3 阳性表达(×200)

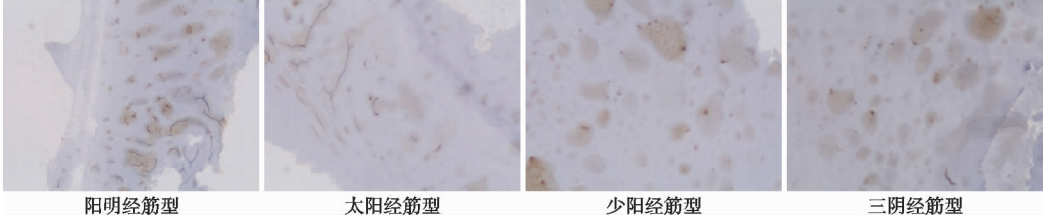


图 5 经筋分型 MMP13 阳性表达(×200)

3 讨论

3.1 测定指标对膝痹病发病分子机制的指导意义

在 KOA 的早期,炎症因子白细胞介素(以 IL-1β 为代表)等激活 TNF-α 等,刺激 MMPs 导致软骨基质

的降解,引起关节软骨细胞损伤<sup>[8-9]</sup>。在 KOA 的早期和中期,MMP1、MMP3、MMP13 引起不同部位软骨基质降解<sup>[10-12]</sup>,同时也出现软骨修复。在 KOA 的中期和晚期,TIMP1、TIMP2 表达增强,深层出现软骨化

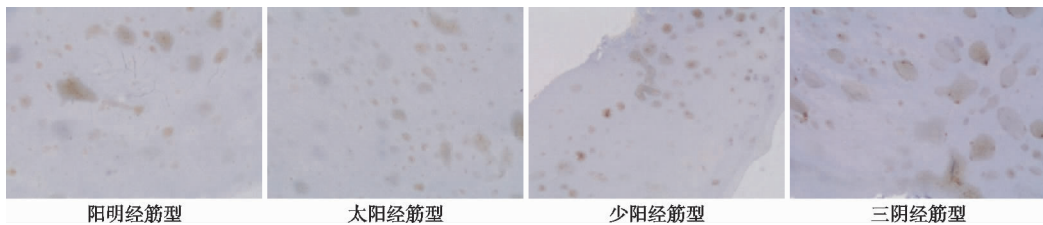


图 6 经筋分型 TIMP1 阳性表达(×200)

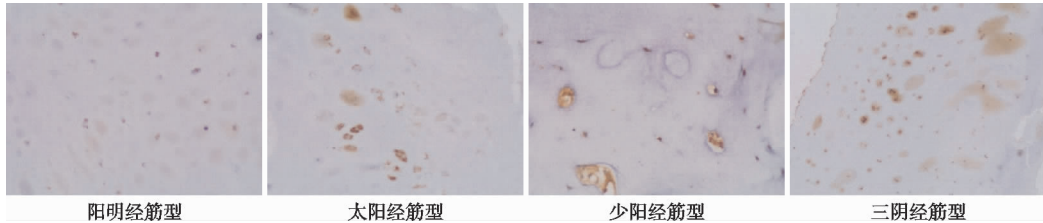


图 7 经筋分型 TIMP2 阳性表达(×200)

骨<sup>[13-14]</sup>。本研究选择 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP1、MMP3、MMP13、TIMP1 及 TIMP2 作为观察指标,覆盖了 KOA 早中晚三期,能反映膝痹病软骨基质降解的基本情况。

### 3.2 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP-1、MMP-3、MMP-13、TIMP-1 及 TIMP-2 与膝痹病经筋分型的关系

本研究中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP1、MMP3、MMP13 按照阳明经筋型、太阳经筋型、少阳经筋型、三阴经筋型顺序递减,TIMP1 及 TIMP2 按照以上经筋分型顺序递增。膝痹病早期,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达增强,阳明经筋型居多。仲卫红等<sup>[15-16]</sup>发现经筋推拿配合温针以及易筋经训练治疗可能更好地抑制 KOA 早期炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达,改善 KOA 早期症状。膝痹病中期,MMP1、MMP3、MMP13 表达增强,临床以太阳经筋型及少阳经筋型居多。陈波等<sup>[17]</sup>认为推拿的压力刺激对筋膜组织细胞 MMP3 等合成释放有抑制性调节作用,可能是推拿按摩治疗膝痹病中期“舒筋散结”生物力学机制之一。膝痹病中晚期 TIMP1 及 TIMP2 表达增强,病变趋于修复,临床三阴经筋型居多。黄怡然等<sup>[18]</sup>发现治疗晚期 KOA,针刀组与模型组相比,TIMP1 的基因和蛋白表达水平升高。

### 3.3 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP1、MMP3、MMP13、TIMP1 及 TIMP2 与膝痹病证候分型的关系

本研究中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP1、MMP3、MMP13 按照风湿热痹证、风寒湿痹证、瘀血痹阻证、肝肾亏虚证顺序递减,TIMP1 及 TIMP2 按照以上证候分型顺序递增。杨焯晗等<sup>[19]</sup>研究痛风性关节炎中医证型发现,细胞因子 IL-1 $\beta$  方面,湿热蕴结证>湿热夹瘀证>痰瘀阻滞证>肝肾亏虚证;TNF- $\alpha$  方面,湿热蕴结证>湿热夹瘀证>肝肾亏虚证>痰瘀阻滞证,总体趋势与本研究相同。赵晓林等<sup>[20]</sup>研究发现 KOA 术后中医证型的变化与 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  密切相关。侯亚平<sup>[21]</sup>研究发现 KOA 患者中阳虚寒凝型 MMP13、IL-1 $\beta$ 、

TNF- $\alpha$  水平明显高于肾虚髓亏型及瘀血阻滞型,TIMP1 水平明显低于肾虚髓亏型及瘀血阻滞型。以上研究均与本研究结果相吻合。

### 3.4 膝痹病经筋分型和脏腑辨证分型结合对临床的指导意义

将经筋分型和证候分型结合起来可以更好地指导中医临床用药、施针、针刀、推拿按摩甚至手术治疗。杨勇等<sup>[22]</sup>发现胫骨内侧高位截骨术后滑液中炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  以及软骨降解因子 MMP3、MMP9 含量显著低于术前,从而延缓软骨损伤。通过本研究发现,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP1、MMP3、MMP13、TIMP1 及 TIMP2 从现代分子水平将膝痹病经筋分型和证候分型联系起来,为膝痹病中医分型提供了试验数据,也可以为疾病分期提供参考。

为了探索经筋分型和脏腑辨证分型之间的关系,对每个患者的经筋分型和证候分型做了简化,研究结果和临床实际有一定的差距。对于经筋分型和证候分型关系在理论上进行探索,本研究只是做了一下尝试,样本量明显不足,其内容有待于进一步丰富。

### 参考文献

- [1] 黄彬洋,刘晓瑞,张姗姗,等. 基于肝脾肾三脏的“脏-经-筋-穴”整体观合论膝骨关节炎[J]. 中医临床研究,2018,10(19):47-49.
- [2] 陈海,冯康虎,陈志伟,等. 基于中医肝肾二脏的膝骨关节炎研究述评[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(1):142-144.
- [3] 汪国翔,章晓云. 骨关节炎病变过程中炎症细胞因子及相关信号通路的作用机制[J]. 中国组织工程研究,2021,25(14):2266-2273.
- [4] 范重山,孙明帅,韩文朝. 促炎因子及基质金属蛋白酶在骨关节炎发病机制及相关治疗中的地位和作用[J]. 中国组织工程研究,2021,25(32):5162-5170.