

# 加味补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎临床疗效观察

苑成发<sup>1</sup> 韩松<sup>2△</sup> 俞鹏飞<sup>2</sup> 陈国锋<sup>1</sup> 王少甫<sup>1</sup> 王琦<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的:**研究加味补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎的临床疗效。**方法:**选取肾虚血瘀型膝骨关节炎患者 120 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组(各 60 例)。治疗组口服加味补肾活血汤,对照组口服硫酸氨基葡萄糖治疗。比较两组不同治疗时期血清肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)及骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Proteins, BMPs)指标变化;比较两组治疗前后组内及组间中医证候评分、总有效率、Lysholm 膝关节功能评分、WOMAC 评分变化差异。**结果:**两组 BMP-2 比较,两组患者时间因素和分组因素存在交互效应( $P < 0.001$ ),两组患者总体 BMP-2 值比较存在分组效应( $P < 0.001$ ),治疗后 4 周和治疗后 8 周的血清 BMP-2 值,治疗组均高于对照组( $P < 0.001$ )。两组患者治疗前后不同时间节点 BMP-2 值比较存在时间效应( $P < 0.001$ )。两组不同时间节点 BMP-2 值均呈上升趋势,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组 TNF- $\alpha$  比较,两组患者时间因素和分组因素存在交互效应( $P < 0.001$ ),两组患者总体 TNF- $\alpha$  值比较存在分组效应( $P < 0.001$ ),治疗后 4 周和治疗后 8 周的血清 TNF- $\alpha$  值治疗组均高于对照组( $P < 0.001$ );两组患者治疗前后不同时间节点 TNF- $\alpha$  值比较存在时间效应( $P < 0.001$ )。两组不同时间节点 TNF- $\alpha$  值均呈下降趋势,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组 Lysholm 评分比较,两组患者时间因素和分组因素存在交互效应( $P = 0.004$ );治疗后 4 周和治疗后 8 周治疗组的评分明显高于对照组( $P < 0.001$ );两组患者总体评分比较差异有统计学意义(治疗组高于对照组),即存在分组效应( $P < 0.001$ );两组患者治疗前后不同时间节点评分比较存在时间效应( $P < 0.001$ )。两组不同时间节点 Lysholm 值均呈上升趋势,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组 WOMAC 评分比较,两组患者时间因素和分组因素无交互效应( $P = 0.091$ );治疗后 4 周和治疗后 8 周治疗组的评分明显低于对照组( $P < 0.001$ );两组患者总体评分比较差异有统计学意义(治疗组低于对照组),即存在分组效应( $P < 0.001$ );两组患者治疗前后不同时间节点评分比较存在时间效应( $P < 0.001$ )。两组不同时间节点评分均呈下降趋势,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组中医证候评分及总有效率评分比较,两组内中医证候评分,治疗 8 周后均显著低于治疗前( $P < 0.001$ );治疗组治疗 8 周后中医证候总评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );治疗组治疗 8 周后总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。**结论:**加味补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎,可减少软骨基质降解,抑制炎症反应,增加软骨细胞修复,促进骨生成,对缓解膝关节肿胀疼痛有较好的疗效,并能改善膝关节功能,疗效确切。

**[关键词]** 膝骨关节炎;肿瘤坏死因子;骨形态发生蛋白;肾虚血瘀;加味补肾活血汤

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)09-0036-07

## Clinical Observation of Modified Bushen Huoxue Decoction in Treating Knee Osteoarthritis of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type

YUAN Chengfa<sup>1</sup> HAN Song<sup>2△</sup> YU Pengfei<sup>2</sup>  
CHEN Guofeng<sup>1</sup> WANG Shaofu<sup>1</sup> WANG Qi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Suqian Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suqian 223800, Jiangsu China;

<sup>2</sup> Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China;

基金项目:宿迁市科技计划项目(S202011)

<sup>1</sup> 南京中医药大学附属宿迁市中医医院(江苏 宿迁, 223800)

<sup>2</sup> 南京中医药大学附属苏州市中医医院

<sup>3</sup> 南京中医药大学

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: hansong8024@126.com

<sup>3</sup>Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210046,China.

**Abstract Objective:** To study the clinical efficacy of modified Bushen Huoxue decoction on the treatment of osteoarthritis of kidney deficiency and blood stasis type. **Methods:** 120 cases of knee osteoarthritis of kidney deficiency and blood stasis type were randomly divided into treatment group (60 cases) and control group (60 cases). The treatment group was treated with modified Bushen Huoxue decoction and the control group was treated with glucosamine sulfate. The changes of serum tumor necrosis factor (TNF) and bone morphogenetic proteins (BMPs) were compared between the two groups at different treatment points, and the differences of TCM scores, total effective rate, Lysholm knee function scores and WOMAC scores before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** Compared with BMP-2, there was an interaction effect between time factors and grouping factors in the two groups ( $P<0.001$ ), and a grouping effect in the comparison of overall BMP-2 values between the two groups ( $P<0.001$ ). The serum BMP-2 values at 4 weeks and 8 weeks after treatment in the treatment group were higher than that in the control group ( $P<0.001$ ). There was a time effect in the comparison of BMP-2 values at different time points before and after treatment between the two groups ( $P<0.001$ ). BMP-2 increased at different time points in the two groups, and the difference had statistical significance ( $P<0.001$ ). The comparison of TNF- $\alpha$  between the two groups showed that there was an interaction effect between time factors and grouping factors in the two groups ( $P<0.001$ ). There was a grouping effect in the comparison of overall TNF- $\alpha$  values between the two groups ( $P<0.001$ ), and the serum TNF- $\alpha$  values at 4 weeks after treatment and 8 weeks after treatment in the treatment group were higher than that in the control group ( $P<0.001$ ). There was a time effect in the comparison of TNF- $\alpha$  values at different time points before and after treatment between the two groups ( $P<0.001$ ). TNF- $\alpha$  showed a downward trend at different time points in the two groups, and the difference had statistical significance ( $P<0.001$ ). The comparison of Lysholm scores between the two groups showed that there was an interaction effect between time factors and grouping factors in the two groups ( $P=0.004$ ). The scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group at 4 weeks and 8 weeks after treatment ( $P<0.001$ ). There was a statistical difference in the overall scores between the two groups (the treatment group was higher than the control group), that is, there was a grouping effect ( $P<0.001$ ). There was a time effect in the comparison of scores at different time points before and after treatment between the two groups ( $P<0.001$ ). Lysholm scores increased at different time points in the two groups, and the difference had statistical significance ( $P<0.001$ ). The comparison of WOMAC scores between the two groups showed that there was no interaction effect between time factors and grouping factors in the two groups ( $P=0.091$ ). The scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group at 4 weeks and 8 weeks after treatment ( $P<0.001$ ). There was statistical difference in the overall scores between the two groups (the treatment group was lower than the control group), that is, there was grouping effect ( $P<0.001$ ). There was time effect in the comparison of scores at different time points before and after treatment between the two groups ( $P<0.001$ ). The scores at different time points showed a decreasing trend in both groups, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). The comparison of TCM symptom scores and total effective rate scores between the two groups showed that the TCM symptom scores within the two groups after 8 weeks of treatment were significantly lower than those before treatment ( $P<0.001$ ). The total TCM symptom scores in the treatment group after 8 weeks of treatment were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). The total effective rate in the treatment group after 8 weeks of treatment was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** Bushen Huoxue decoction can reduce the degradation of cartilage matrix, inhibit inflammatory reaction, increase chondrocyte repair and promote osteogenesis on the treatment of knee joint swelling and pain of kidney deficiency and blood stasis type. It has a better efficacy on relieving knee joint swelling and pain, and can improve knee joint function. The efficacy is satisfied.

**Keywords:** knee osteoarthritis; tumor necrosis factor; bone morphogenetic proteins; kidney deficiency and blood stasis; modified Bushen Huoxue decoction

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)表现为关节疼痛、肿胀、僵硬等,病理机制为关节软骨退变、滑膜病变等<sup>[1]</sup>。研究证实 TNF- $\alpha$  可引发软骨细胞破坏<sup>[2]</sup>, BMP-2 能促进关节软骨修复<sup>[3]</sup>。补肾活血汤源自《伤科大成》,研究发现此方治疗肾虚血瘀型膝骨关

节炎疗效显著<sup>[4]</sup>。本科在前期临床研究发现补肾活血汤加用活血祛瘀药物治疗膝骨关节炎疗效显著<sup>[5-6]</sup>。笔者将原方化裁为加味补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎,观察其临床疗效并比较患者血清 BMP-2 及 TNF- $\alpha$  变化,现报告如下。

## 1 研究对象和方法

### 1.1 研究对象

120 例膝骨关节炎患者被纳入本研究,来源于宿迁市中医医院骨科住院及门诊,2020 年 5 月至 2021 年 2 月期间住院患者。采用随机数字表法分为加味补肾活血汤组(治疗组)和对照组各 60 例。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 参照《骨关节炎诊断及治疗指南》<sup>[7]</sup>制定诊断标准** 1)选择膝骨关节炎中期患者,疼痛肿胀较重,可伴有屈曲或内外翻畸形,伸直弯曲活动受限,髌股关节研磨试验阳性,X 线示关节间隙变窄,软骨下硬化,关节边缘骨赘形成。2)发病年龄大于 45 岁。3)有关节晨僵持续不超过 30 min,或者无关节晨僵症状,活动后关节疼痛加重。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 在仔细研读《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>基础上,制定证候标准,参照《中医临床诊疗术语·证候部分》<sup>[9]</sup>标准诊断为肾虚血瘀证。

主证:1)膝关节局部肿胀,可伴有肌肉萎缩,关节畸形。2)膝关节活动受限,活动或有摩擦感,伴活动性疼痛。3)关节刺痛或隐痛,痛处固定。

次证:1)腰膝酸软无力,驼背弯腰;2)神疲倦怠,耳鸣或耳聋,遗尿或尿频;3)舌暗红,有淤点或瘀斑;4)舌苔少苔或者光剥无苔;5)脉象虚细无力。

### 1.3 纳入标准

1)符合以上膝骨关节炎诊断标准;2)中医辨证为肾虚血瘀证;3)年龄为 55~85 岁;4)近期未接受中药治疗且中药不过敏;5)心肺功能无障碍,无明显胸闷、气短症状;6)知情同意参与本研究,并签字确认。

### 1.4 排除标准

1)不能按规定接受治疗,无法判断疗效者;2)合并有创伤性膝关节损伤、膝关节结核或肿瘤、化脓性关节炎;3)有先天膝关节发育畸形或者血管神经损伤;4)合并有严重内科疾病、血液病;5)妊娠期及哺乳期妇女。患者只要满足排除标准中的任意一条,就必须被排除在研究范围之外。

### 1.5 方法

**1.5.1 治疗方法** 治疗组口服中药加味补肾活血汤剂,1 剂/d,早晚 2 次服用。中药方剂处方:熟地黄 10 g,杜仲 10 g,枸杞子 10 g,菟丝子 10 g,补骨脂 10 g,当归 15 g,川芎 12 g,山茱萸 6 g,丹参 6 g,独活 6 g,红花 9 g,肉苁蓉 9 g。对照组患者口服硫酸氨基葡萄糖 0.618 g(浙江海正药业有限公司,规格为 0.314 g,相当于硫酸氨基葡萄糖 0.250 g,批号为国药准字 H20041316),3 次/d,进餐时服用,1 个月为一个疗程,连续口服 2 个疗程。

**1.5.2 生化指标的检测具体方法** 两组均在治疗 2 周、4 周、8 周时空腹抽取肘静脉血 10 mL,取血清在冰箱内待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清细胞因子生化指标,操作按试剂盒说明书进行。

**1.5.3 疗效评定方法** 1)生化指标:比较两组治疗前、治疗后 2 周、治疗后 4 周、治疗后 8 周时血清肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$ 、BMP-2 数值。2)临床指标:比较两组治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后 Lysholm 膝关节功能评分<sup>[10]</sup>和 WOMAC 评分<sup>[11]</sup>总分。3)比较两组组内治疗前后中医证候总评分、治疗 8 周后两组组间中医证候总评分以及治疗后组间优良率。中医证候评分制定如下:按照症状轻重将关节疼痛、肿胀、关节活动不利按照症状轻重分为 4 级,分别计 6,4,2,0 分;按有无将腰膝酸软无力、神疲倦怠、遗尿或尿频、舌苔脉像分计 0,2 分。治疗前和治疗 8 周后统计总评分,并据此分为:临床痊愈,临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效,临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $<95\%$ ;有效,临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ ;无效,临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。疗效评价计算公式为 $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}]\times 100\%$ ,总有效率=临床痊愈率+有效率+显效率。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计软件对所得数据进行统计处理,两组患者性别比例采用卡方检验;两组患者评价年龄、平均病程及平均体重指数等基线资料采用独立样本 *t* 检验;两组患者的 TNF、BMPs、Lysholm、WOMAC 评分比较采用重复测量方差分析检验, $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

纳入研究的患者共 120 例,男 58 例,女 62 例;年龄为 55~90 岁,中位数为 69.5 岁;病程为 1~25 年,中位数为 8.0 年。两组患者的男女比率、平均年龄、病程及体重指数等基础资料差异均无统计学意义( $P<0.05$ ),具有可比性,见表 1。

### 2.2 两组患者血清 BMP-2 比较

两组患者时间因素和分组因素存在交互效应;两组患者治疗前、治疗 2 周后的血清 BMP-2 差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 4 周和治疗后 8 周的血清 BMP-2 治疗组均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者总体 BMP-2 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即存在分组效应;两组患者治疗前后不同时间节点 BMP-2 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即存在时间效应。两组患者不同时间节点 BMP-2 均呈下降趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者基线资料的比较

组别	性别		年龄/岁	病程/年	体重指数/(kg·m <sup>-2</sup> )
	男/例	女/例	( $\bar{x}\pm s$ )	( $\bar{x}\pm s$ )	( $\bar{x}\pm s$ )
治疗组	32	28	69.57±9.269	9.20±5.301	21.67±2.75
对照组	26	34	69.77±10.931	8.20±5.720	22.34±1.91
统计检验值	$\chi^2=0.601$		$t=0.076$	$t=0.702$	$t=1.550$
P	0.438		0.435	0.584	0.124

表 2 两组患者血清 BMP-2 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数/例	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	合计	F	P
治疗组	60	193.40±22.56	209.09±27.08	377.56±20.17	389.93±38.00	292.49±95.79	966.426	<0.001
对照组	60	195.00±17.90	200.97±21.34	316.67±20.28	318.25±33.39	257.72±64.47	595.621	<0.001
合计	120	194.20±20.29	205.03±24.61	347.11±36.61	354.09±50.64	275.11±83.40	1 557.190 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
统计检验值		$t=0.432$	$t=1.825$	$t=16.489$	$t=10.976$	$F=228.809^{2)}$	$F=65.560^{3)}$	
P		0.667	0.071	<0.001	<0.001	<0.001 <sup>2)</sup>	<0.001 <sup>3)</sup>	

注:1)时间主效应的 P 值和 F 值;2)主效应的 P 值和 F 值;3)交互效应的 P 值和 F 值。

2.3 两组患者 TNF-α 比较

两组患者时间因素和分组因素存在交互效应,两组患者治疗前及治疗 2 周后的血清 TNF-α 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 4 周和治疗后 8 周的血清 TNF-α 治疗组均明显低于对照组,差异有统计学意义

( $P<0.05$ );两组患者总体 TNF-α 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即存在分组效应;两组患者治疗前后不同时间节点 TNF-α 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即存在时间效应。两组患者不同时间节点 TNF-α 均呈下降趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者血清 TNF-α 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数/例	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	合计	F	P
治疗组	60	328.54±17.09	300.64±13.44	285.01±13.69	187.44±9.92	275.41±54.97	1 182.715	<0.001
对照组	60	332.58±23.18	303.67±19.15	294.53±14.90	302.42±25.95	308.30±25.57	41.808	<0.001
合计	120	330.56±20.38	302.15±16.54	289.77±15.03	244.93±60.96	291.85±45.88	516.298 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
统计检验值		$t=1.087$	$t=1.001$	$t=3.644$	$t=32.058$	$F=329.908^{2)}$	$F=305.241^{3)}$	
P		0.279	0.319	<0.001	<0.001	<0.001 <sup>2)</sup>	<0.001 <sup>3)</sup>	

注:1)时间主效应的 P 值和 F 值;2)分组主效应的 P 值和 F 值;3)交互效应的 P 值和 F 值。

2.4 两组患者治疗前后 Lysholm 评分对比

两组患者时间因素和分组因素存在交互效应;两组患者治疗前的 Lysholm 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 4 周和治疗后 8 周治疗组的评分明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组

患者总体评分差异有统计学意义(治疗组高于对照组, $P<0.05$ ),即存在分组效应;两组患者治疗前后不同时间节点评分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即存在时间效应。两组患者不同时间节点 Lysholm 评分均呈上升趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者血清 Lysholm 评分( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数/例	治疗前/分	治疗后 4 周/分	治疗后 8 周/分	合计/分	F	P
治疗组	60	58.11±12.30	73.57±13.12	85.56±13.93	72.41±17.25	65.384	<0.001
对照组	60	56.74±11.40	65.33±9.64	73.56±13.49	65.21±13.45	31.762	<0.001
合计	120	57.42±11.83	69.45±12.19	79.56±14.93	68.81±15.86	95.868 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
检验统计值		$t=0.632$	$t=3.921$	$t=4.794$	$F=30.379^{2)}$	$F=5.674^{3)}$	
P		0.528	<0.001	<0.001	<0.001 <sup>2)</sup>	0.004 <sup>3)</sup>	

注:1)时间主效应的 P 值和 F 值;2)分组主效应的 P 值和 F 值;3)交互效应的 P 值和 F 值。

2.5 两组患者治疗前后 WOMAC 评分对比

两组患者时间因素和分组因素不存在交互效应;两组患者治疗前 WOMAC 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 4 周和治疗后 8 周治疗组的评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组

患者总体评分差异有统计学意义(治疗组低于对照组, $P<0.05$ ),即存在分组效应;两组患者治疗前后不同时间节点评分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即存在时间效应。两组患者不同时间节点评分均呈下降趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组患者 WOMAC 评分(̄±s)

组别	例数/例	治疗前/分	治疗后 4 周/分	治疗后 8 周/分	合计/分	F	P
治疗组	60	59.18±15.70	43.24±11.20	33.73±13.48	45.39±17.13	57.443	<0.001
对照组	60	59.38±12.25	48.68±12.20	40.99±14.80	49.68±15.10	32.048	<0.001
合计	120	59.28±14.02	45.96±11.98	37.36±14.56	47.54±16.27	88.064 <sup>1)</sup>	<0.001 <sup>1)</sup>
统计检验值		t=0.077	t=2.542	t=2.808	F=8.166 <sup>2)</sup>	F=2.427 <sup>3)</sup>	
P		0.939	0.012	0.006	0.005 <sup>2)</sup>	0.091 <sup>3)</sup>	

注:1)时间主效应的 P 值和 F 值;2)分组主效应的 P 值和 F 值;3)交互效应的 P 值和 F 值。

2.6 两组中医证候评分及总体疗效评分对比

两组中医证候总评分治疗 8 周后比治疗前均显著降低;治疗组膝痛、肿胀、活动受限及舌脉等中医证候

总评分在治疗 8 周后均显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 6。治疗组治疗后优良率显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 7。

表 6 两组患者中医证候总评分(̄±s)

组别	例数/例	治疗前/分	治疗 8 周后/分	t	P
对照组	60	21.47±4.48	17.63±2.80	5.591	<0.001
治疗组	60	20.63±4.39	15.07±2.92	8.550	<0.001
t		1.029	4.914		
P		0.306	<0.001		

表 7 两组患者治疗优良率(例)

组别	样本量	临床痊愈	显效	有效	无效	总优良率/%
对照组	60	1	8	20	31	48.3
治疗组	60	3	24	28	5	91.6
χ <sup>2</sup>						29.111
P						<0.001

3 讨论

3.1 加味补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎的中医病因病机及辨证论治

中医学认为骨痹之形成本为正气亏虚,或者寒湿外邪侵犯机体,或者劳伤筋骨。初期损伤经络,后深入筋骨,气机运行不畅,血脉瘀阻,伤及关节,经气络血不畅,邪气入侵,经络痹阻,不通则痛。现代中医理论中膝痹病主要有肝肾亏虚、风寒湿痹、气滞血瘀等证型<sup>[12]</sup>。近年来,诸多医家提出膝痹病往往兼有肝肾亏虚及气滞血瘀等多重证型,遂提出肾虚血瘀这一特殊证型,并针对此证型辨证用药取得良好疗效<sup>[4]</sup>。本院骨伤科病患中肾虚血瘀证患者占大多数,与当地患者年老体衰及过多体力活动劳伤筋骨有关,肾虚血瘀致痹致瘀,脉络不通,血瘀气滞,因痹致废,痿、瘀、废、痹错杂,其病因病机病理独特。《内经》云:“肝气衰,筋不能动”,“肾藏衰,形体皆极”。从根本上言明肝肾亏虚,精血不足是骨痹发生之本。清代王清任在《医林改错》中明确提出“痹有瘀血”,认为痹证为瘀血所致,可见痹证日久,致血脉经络瘀阻,出现关节疼痛、肿胀、活动功能受限、肌肉渐进萎缩等症状。概括来说,肾虚血瘀型膝骨性关节炎病因病机是肝肾亏虚为本,血络瘀阻疼痛为标。

补肾活血汤源自《伤科大成》以六味地黄丸为基础,于补虚药中加用祛瘀药,祛瘀生新,促进精的形成。

本科在原方基础上衍生出加味补肾活血汤,原方侧重于滋阴补肾填精,方药组成大部分为补肾强筋滋腻之属,仅以红花及当归活血通络之力甚微,针对肾虚血瘀这一证型,血瘀不祛,脉络不通,则气血无以化生,则阴血精津无以化生,方中加用丹参及川芎,取其祛瘀生新之功,促进骨之精血再生修复,川芎为辛温之品,善治劳损,善治血病,被誉为“血中气药”,功善行气止痛,祛关节气滞血瘀。且川芎与本方君药当归组成药对,川芎-当归药对相互协同,养血补血整体作用优于其单味药<sup>[13]</sup>。丹参味苦,微寒,功善破血瘀,历代医家有丹参养血观点,补益阴血,益阴养正,阴液足,则积聚去,故说明丹参既能养阴血,又可祛血瘀,与肾虚血瘀病机紧密相合。本方以地黄、当归为君,两药中熟地多糖及当归多糖被证实对软骨修复具有重要作用<sup>[14]</sup>。地黄,甘、微温,微苦。入手足少阴,厥阴经血分。《本草从新》中有相关言论,地黄可滋肾水,填骨益髓,利其血脉,补益肾之真阴,肝肾阴亏之患,虚损之类百病,皆可用地黄,故其为壮水之主药。地黄气味浓厚,为粘腻滋润之剂,滋养阴血,益填骨髓。即所谓,阴不足者,补之以味也。当归,性甘苦辛温,质香而润,故能理气调血以止痛,并能畅通心肝脾三经。归尾破血而下行更宜使用。《汤液本草》提出“梢破血”,故归尾效佳,可破血下流。以当归配伍熟地,取四物之义,助血脉行活血之力。辅以红花、川芎,共奏活血化瘀之力。杜仲、枸

杞子、菟丝子、补骨脂、山茱萸、独活、肉苁蓉祛风湿、补肝肾、强筋骨、补血养阴、填精益髓，全方共行补肾益髓、坚骨壮筋、活血行血、化瘀止痛之功，用药相辅相成，直达病机。经本实验证实，使用加味补肾活血汤 8 周后治疗组中医症状评分明显低于对照组，总有效率明显高于对照组，相应的通过 Lysholm 评分和 WOMAC 评分显示治疗组最终评分均优于对照组。

### 3.2 加味补肾活血汤调节骨代谢的作用机理

关节软骨的退变损伤是膝骨关节炎的基本病理机制。包括全关节软骨纤维化、裂痕、脱失。研究显示<sup>[15]</sup>骨关节炎发病病理特点是软骨组织的不断损失，其中重要包括软骨细胞的非正常凋亡及软骨修复骨生成加强或破坏加强导致的失衡。研究<sup>[16]</sup>表明 TNF- $\alpha$ 、BMP 介入膝骨关节炎发病进程，对软骨基质的破坏与修复具有重要的调节作用。多位研究者<sup>[17-18]</sup>认为肿瘤坏死因子(TNF)可以通过多途径调节白介素的生长，从而调节下游金属肽酶(包括 MMP)破坏关节软骨的胶原蛋白及多糖等成分，作为常见促炎性细胞因子，还参与局部炎性反应，具有杀伤靶细胞、促细胞凋亡及内皮细胞活化作用，参与骨关节炎等退行性疾病病理进程，由此可见 TNF- $\alpha$  在膝骨关节炎的发生进程中作用明显。骨形态发生蛋白是具有诱导骨外组织发生软骨内成骨能力的一种多功能蛋白。骨的生长与关节滑膜组织的建立均需要 BMPs，其活性程度决定了重建的活跃性，已发现多种 BMP 亚型与软骨的形成有关，其中 BMP-2 被证明是软骨细胞的主要配体，能与骨细胞膜受体结合，激活调控相关基因的表达，促进骨髓间充质干细胞的分化成熟是骨骼发育所需的重要生长因子，在软骨修复中发挥重要作用<sup>[19-20]</sup>。研究发现在肝肾亏虚及气滞血瘀患者中 TNF- $\alpha$  存在聚集性升高，BMP-2 则相反<sup>[21-22]</sup>，说明此两种细胞因子水平与肝肾亏虚及气滞血瘀等证候有显著相关性。所以笔者认为 BMP-2 及 TNF- $\alpha$  与肾虚血瘀型膝骨关节炎的发生发展也具有相关性，能在短期内客观、量化反映软骨代谢状态，可以作为治疗此类型膝骨关节炎的客观观察指标。

目前中药治疗骨关节炎机制大多围绕以下方面展开：抑制炎症作用、抑制一氧化氮、下调性激素水平、抑制基质金属蛋白酶、改变关节软骨生物力学性能、对基因表达的影响及对细胞因子的作用、对氧化自由基代谢的影响等<sup>[23]</sup>，本研究选取 BMP-2 作为软骨形成指标，TNF- $\alpha$  作为软骨破坏指标评价骨代谢状态。根据此项研究结果，在使用加味补肾活血汤治疗此型膝骨关节炎患者 4 周以后，治疗组的 BMP-2 血清值明显高于对照组，由此可以认为加味补肾活血汤能影响骨性关节炎骨组织的基因表达蛋白表达水平，从而

促进细胞因子 BMP-2 的分泌，促进成骨细胞向骨细胞形态转变，激活成骨细胞的活性，促进软骨重建，防治膝骨关节炎。TNF- $\alpha$  表达方面，在治疗 4 周以后，治疗组的血清值明显低于对照组，加味补肾活血汤可能通过下丘脑—垂体—性腺轴或肾上腺轴调节雌激素水平，促进雌激素受体 mRNA 的蛋白表达，显著降低骨组织中 TNF- $\alpha$ ，抑制炎症作用，降低金属基质对骨基质的破坏，从而减少破骨细胞的骨吸收。随着时间的推移，两组患者的 BMP-2 血清值均呈明显上升趋势，而 TNF- $\alpha$  血清值明显呈下降趋势，说明不管是使用补肾活血汤还是硫酸氨基葡萄糖，均可以促进软骨成骨减少破骨细胞的骨吸收，从而改善症状。但是根据分组情况的分析，治疗组的治疗效应更加明显，由此可以认为加味补肾活血汤更能促进 BMP-2 的表达反应，减少 TNF- $\alpha$  的分泌，其治疗效果更好。

### 参考文献

- [1] LOESER R F, GOLDRING S R, SCANZELLO C R, et al. Osteoarthritis; a disease of the joint as an organ[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1697-1707.
- [2] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝骨关节炎炎性因子及信号通路的研究进展[J]. 中国骨伤, 2020, 33(4): 388-392.
- [3] 赵久梅, 王哲, 李学英. 调控软骨形成的信号通路及相关因子在骨髓间充质干细胞骨向分化中的作用[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(10): 62-72.
- [4] 木定海, 杜祖耀, 林祥宋. 补肾活血汤联合中药蜡疗治疗绝经后肾虚血瘀型膝骨关节炎[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(1): 35-44.
- [5] 杜运阿, 纪建政, 陈国锋, 等. 中药内服外敷治疗退行性膝骨关节炎 30 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2014, 46(9): 45-46.
- [6] 陈国锋, 杜运阿, 张成刚, 等. 腓骨截骨术和膝关节镜下清理术联合补肾祛痛方治疗内翻型膝骨关节炎疗效观察[J]. 河北中医, 2020, 42(2): 235-239.
- [7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 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: 355-360.
- [9] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 261-265.
- [10] ESHUIS R, LENTJES G W, TEGNER Y, et al. Dutch translation and cross-cultural adaptation of the lysholm score and tegner activity scale for patients with anterior cruciate ligament injuries[J]. The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy, 2016, 46(11): 976-983.
- [11] STEIDLE-KLOC E, SATTTLER T, RNHDORFER A, et al. Longitudinal change in functional performance measures prior and concurrent to clinically important worsening or improvement in WOMAC knee function-data from the OAI[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2021, 29(S2):

S15-S15.

- [12] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3653-3658.
- [13] 周鸿, 黄含含, 张静泽, 等. 川芎-当归药对研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(1): 184-188.
- [14] 张明焕, 毛文, 刘雷, 等. 熟地黄多糖对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎性因子的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(7): 1491-1494.
- [15] SONG X, WANG Z, ZHANG P, et al. A comparison of the efficacy and safety of traditional Chinese medicine external treatment for the knee osteoarthritis: a protocol for systematic review and network meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(1): 24115.
- [16] 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.
- [17] 杨荣, 李跃红, 张浩, 等. 血清 MMP-9, TNF- $\alpha$  水平与膝骨关节炎严重程度及骨密度的相关性研究[J]. 现代实用医学, 2019, 31(8): 1048-1050.
- [18] 刘小莉, 邹明, 张静, 等. 中老年骨关节炎患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、钙网织蛋白表达与疾病严重程度的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 2995-2998.
- [19] LIU S H, LIU Y, JIANG L B, et al. Recombinant human BMP-2 accelerates the migration of bone marrow mesenchymal stem cells via the CDC42/PAK1/LIMK1 pathway in vitro and in vivo[J]. *Biomaterials Science*, 2018, 7(1): 362-372.
- [20] 李姣, 汤贤春, 程小玲, 等. BMP-2 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对间充质干细胞分化为成骨细胞的作用[J]. 江苏医药, 2017, 43(23): 1665-1670.
- [21] 胡华, 李秀成, 周刚, 等. 膝痹病经筋-证候分型与软骨相关因子的关系分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(2): 36-44.
- [22] 鲍启忠, 朱康, 马明. 膝骨关节炎中医证型与血清 Wnt-3 $\alpha$ 、BMP-2 及炎性因子的相关性[J]. 吉林中药, 2018, 38(7): 804-807.
- [23] 杨波, 周明旺, 吉星, 等. 中药有效成分调节线粒体保护骨关节炎软骨的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(7): 2117-2133.

(收稿日期: 2022-04-04)

(上接第 35 页)

- [16] 杨芳洁, 吴大伟, 何坚. 基于 NLRP3 炎性小体探讨芍药甘草汤对神经根型颈椎病大鼠的抗炎镇痛机制[J]. 福建中医药, 2021, 52(5): 53-54.
- [17] JIANG L, LIU H, LI H, et al. Ultrasound-guided needle-knife for de Quervain's disease: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(14): e24877.
- [18] XIE K, PAN X, HUANG F, et al. Needle knife therapy plus sodium hyaluronate injection for knee osteoarthritis: a protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(46): e23242.
- [19] 张义, 张莉, 郭长青, 等. 针刀干预对大鼠触发点肌组织 P 物质和缓激肽的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 97-100.
- [20] 黄京华, 何保深, 黄伟阳, 等. 小针刀激痛点治疗颈肩筋膜疼痛综合征的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(6): 90-92.
- [21] 冯涛, 张丽萍. 针刀松解法对腰椎间盘突出症根性神经痛模型大鼠镇痛与抗炎效果分析[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(8): 1213-1218.

(收稿日期: 2022-03-04)