

基于《金匱要略》血痹理论探讨线粒体自噬与氧化应激 调节在膝骨关节炎治疗中的作用

赵千乐¹ 袁普卫^{1△} 刘德玉² 康武林² 杨波² 董佩¹ 赵泽龙¹ 李学同¹ 尚辉¹

[摘要] 膝骨关节炎是全球高发的慢性退行性关节疾病,其临床发病机制尚未完全阐明。近年研究表明,软骨细胞线粒体自噬失调与氧化应激失衡形成的恶性循环,是膝骨关节炎进展的核心病理环节。中医药在膝骨关节炎治疗中具有独特优势,《金匱要略》血痹理论以“本虚标实”为核心病理模型,其中“本虚”可对应线粒体功能衰退、抗氧化能力下降的病理基础,“标实”则与线粒体自噬及氧化应激失衡的病理状态相契合。基于血痹理论,结合现代医学研究成果,通过文献梳理与理论推演,推测中医药可能通过调节线粒体自噬与氧化应激平衡、打破二者恶性循环发挥干预作用,以期对膝骨关节炎的中医药治疗思路拓展及机制研究提供参考。

[关键词] 膝骨关节炎;金匱要略;血痹理论;线粒体自噬;氧化应激;中医药治疗

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2026)08-0072-07

DOI: 10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 260810

Exploring the Role and Mechanism of Mitophagy and Oxidative Stress Regulation in the Treatment of Knee Osteoarthritis Based on the Blood Impediment Theory in *Synopsis of the Golden Chamber*

ZHAO Qianle¹ YUAN Puwei^{1△} LIU Deyu² KANG Wulin² YANG Bo²
DONG Pei¹ ZHAO Zelong¹ LI Xuotong¹ SHANG Hui¹

¹ Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi China;

² Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi China.

Abstract Knee osteoarthritis (KOA) is a globally prevalent chronic degenerative joint disease, whose clinical pathogenesis has not been fully elucidated. Recent studies have shown that the vicious cycle formed by the dysregulation of chondrocyte mitophagy and the imbalance of oxidative stress constitutes the core pathological link in the progression of KOA. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of KOA. The blood stasis theory from *Synopsis of the Golden Chamber* takes “deficiency at the root and excess in branch” as its core pathological model, wherein “deficiency in root” can correspond to the pathological basis of mitochondrial dysfunction and decreased antioxidant capacity, while “excess in branch” reflects the pathological state of mitophagy dysregulation and oxidative stress imbalance. Based on the blood impediment theory and combined with modern medical research findings, this paper—through a literature review and theoretical analysis—proposes that TCM may exert therapeutic effects by regulating the balance between mitophagy and oxidative stress and disrupting their vicious cycle, thereby providing a theoretical foundation for expanding TCM treatment strategies and mechanistic research on KOA.

Keywords: knee osteoarthritis; *Synopsis of the Golden Chamber*; blood impediment theory; mitophagy; oxidative stress; traditional Chinese medicine treatment

基金项目:国家中医药管理局2018年全国名老中医药专家传承
工作室建设项目(国中医药人教函〔2018〕134号)
长安医学关中李氏骨伤学术流派传承工作室建设项目
(陕中医药发〔2018〕40号)

陕西省教育厅科研项目(陕教函〔2025〕96号)

¹ 陕西中医药大学(陕西 咸阳, 712046)

² 陕西中医药大学附属医院

△通信作者 E-mail: spine_surgeon@163.com

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是全球高发的慢性退行性关节疾病,临床主要表现为慢性疼痛与功能障碍。据统计,全球超3亿人受骨关节炎(OA)影响,其中膝骨关节炎占比最高,严重危害公共

健康并带来沉重社会经济负担^[1]。现代医学对膝关节关节炎治疗主要针对症状缓解、功能改善与进展延缓,但尚无根治方法可逆转或阻止软骨退变。近年来大量研究表明,软骨细胞线粒体功能障碍与氧化应激失衡相互交织,是驱动膝关节关节炎病理进程的核心环节^[2]。中医药在膝关节关节炎治疗中具有“防治结合、整体调节”的独特优势,而《金匱要略》血痹理论同时也可作为中医药干预提供临床指导。《金匱要略》血痹理论以“本虚标实”为核心病理模型,其中“本虚”可对应线粒体功能衰退、抗氧化能力下降的病理基础,“标实”则与线粒体自噬及氧化应激失衡的病理状态相契合。本文基于线粒体功能障碍在膝关节关节炎发病机制中的核心地位,结合现有文献研究,通过理论推演与逻辑梳理,探讨血痹理论指导下中医药可能通过干预线粒体自噬、调控抗氧化通路、抑制炎症小体激活等关键环节发挥作用的潜在机制;这一理论思路或可为克服单靶点药物的局限性提供新视角,进而为膝关节关节炎的中医药治疗与机制研究拓展方向。

1 《金匱要略》血痹理论内涵

血痹一词首见于《灵枢·九针》中的“邪入于阴,则为血痹”,张仲景于《金匱要略》首立“血痹”为独立病名,其理论内涵深刻阐述了以“本虚标实”为核心特征的病理模型。其“本”在于“阴阳俱微”,即营卫气血俱虚,正气不足,此为其发病的内在基础,尤见于“尊荣人”之“骨弱肌肤盛”体质,本质是筋骨柔弱、精气亏虚,其“标”在于风寒外邪侵袭凝滞,导致“血行凝滞于肌肤经络”^[3]。这种外邪并非强盛,但因内在正气亏虚,轻微的风寒即可乘虚而入,阻滞血脉运行。其核心病机是营卫虚弱,无力温煦、推动血脉,加之风寒凝滞,致使血行不畅,肌肤、经络失于濡养。临床表现以“身体不仁”及“如风痹状”为特征,脉象则呈现“寸口关上微,尺中小紧”,形象反映了上焦营卫虚损、下焦微受风寒凝滞的病理状态^[4]。血痹理论的核心价值在于揭示了在正气内虚基础上,轻微外邪导致血行不畅、体表失养的独特病理机制。

2 膝关节关节炎的中医病理机制与血痹理论的契合性

2.1 血痹“阴阳俱微”是发病之本

《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》明确指出:“血痹阴阳俱微……,如风痹状。”阴阳俱微核心意指营卫气血俱虚之整体虚弱状态,其具体病机内涵体现在:其一,肝肾亏虚为本之根。肾主骨生髓,肝主筋藏血。若肾精亏耗,则骨失充;肝血不足,则筋脉失濡失荣。此脏腑亏虚为营卫气血生化与运行乏源之基础,亦是筋骨关节失于濡养的关键。其二,脾胃虚弱乃虚之源。脾胃为后天之本,气血生化之源。脾气虚弱则运化无力,气血营卫生化匮乏;营卫亏虚则卫外不

固,易感外邪;气血生成不足则无以温养筋骨关节,失于濡润温煦。其三,阳气亏虚为动之滞。阳气具有温煦推动之功,阳气虚衰则温煦失司,推动无力。内在表现为筋骨失于温养,外在则卫阳失固,难以抵御寒邪。阳气亏虚,更致血行迟滞不畅,此乃“不荣则痛”与“不通则痛”交织之机。膝关节关节炎发病的本质正深刻契合“阴阳俱微”之“本虚”病机。膝关节关节炎常见于中老年人,其肝肾亏虚、脾胃虚弱之体质基础显著^[5]。临床所见关节酸软无力、隐痛绵绵、遇劳加重,或伴神疲乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软等症^[6],皆提示脏腑亏虚、气血不足、阳气亏乏之本质。此状态下,气血营卫俱虚,筋骨关节失于充分的濡养与温煦,终致关节软骨退变、骨质增生,关节功能渐进退化。

2.2 血痹“风寒凝滞”是发病之标

《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》论述血痹因“夫尊荣人骨弱肌肤盛……,遂得之”。风寒湿等外邪(尤以风寒为甚)侵袭营卫亏虚之体,其中寒邪凝滞收引,致卫阳被遏,营阴郁滞,经络拘急挛缩;湿邪黏滞重浊,易致气血运行涩滞不畅。如《灵枢·百病始生》所云:“寒邪客于经脉之中,则血液而不通。”气血痹阻于经络,则筋骨关节失却气血之温煦与濡养。寒凝血泣,气血凝滞不通,则发疼痛;寒性凝滞故痛处固定、遇寒加剧;湿性重浊黏滞则关节沉重酸楚、活动不利。此为因虚致实,风寒凝滞,气血痹阻之“标实”病机,同样也契合膝关节关节炎的临床表现,膝关节关节炎患者常感膝关节冷痛,得温稍减,遇寒加重;或见晨起关节僵硬,活动后方能缓解;或活动时及劳累后感关节不利、活动受限。此类标实证候,正是营卫亏虚之体外感风寒等阴邪,凝滞气血、痹阻经络,进而导致膝关节关节炎患者膝关节局部“寒凝血瘀、经络痹阻”的具体体现。

3 线粒体自噬与氧化应激在膝关节关节炎中的作用机制

3.1 线粒体自噬是维持软骨细胞稳定的关键

近年来研究表明,软骨细胞线粒体功能障碍及其线粒体自噬过程的失衡是膝关节关节炎发病的核心机制之一^[7],直接影响软骨细胞的存活和功能^[8]。生理状态下,细胞自噬(含线粒体自噬)是软骨细胞应对氧化应激的保护机制。然而,膝关节关节炎中自噬水平呈现动态变化,早期细胞自噬适应性增强,如ULK1、LC3等蛋白表达上调,清除受损线粒体以维持细胞存活;晚期细胞自噬关键蛋白(如LC3-II、Beclin-1)表达显著降低,导致受损线粒体堆积,诱发Caspase依赖的细胞凋亡^[9]。有研究发现衰老或炎症因子持续刺激会抑制AMPK/mTOR通路,进一步削弱自噬能力,形成恶性循环^[10]。PINK1/Parkin通路是膝关节关节炎中最核心的线粒体自噬执行途径,当线粒体膜电位下降或活性

氧(ROS)过度累积时,PINK1 会在线粒体外膜稳定表达,并在 Ser228、Thr257 位点发生自磷酸化;进而招募胞质中的 Parkin,使其在 Ser65 位点磷酸化激活。活化的 Parkin 可对线粒体外膜蛋白(如 MFN1/2、VDAC 等)进行 K63/K27 泛素化修饰,随后 p62、OPTN 等自噬受体识别该泛素链,最终引导 LC3 阳性自噬体吞噬并清除受损线粒体^[11]。在膝骨关节炎发病早期,该通路呈代偿性增强,Parkin 快速转位可显著降低活性氧并维持腺苷三磷酸(ATP)水平;但晚期持续高浓度活性氧会导致 Parkin 发生 S-亚硝基化(S-nitrosylation)或氧化修饰而失活,泛素链招募受阻,线粒体自噬流中断,形成“活性氧 $\uparrow$ →PINK1/Parkin 功能障碍→受损线粒体堆积→活性氧进一步爆发”的典型正反馈恶性循环^[12]。近期研究进一步证实,膝骨关节炎晚期患者软骨组织中 PINK1/Parkin 的表达虽呈代偿性升高,但其活性却显著受抑^[13]。这一功能异常会伴随 NLRP3 炎症小体过度激活和 mtDNA 释放,而 PINK1/Parkin 通路的异常激活反而会导致线粒体过度清除,最终加速软骨细胞凋亡^[11]。另有电针干预兔膝骨关节炎模型实验表明,适度激活 PINK1-Parkin 可提升三磷酸腺苷产量、减少活性氧,缓解软骨退化^[14]。Li 等^[15]发现低强度脉冲聚焦超声(FLIPUS)通过上调磷酸酶 PGAM5,促使 FUNDC1 丝氨酸去磷酸化,从而激活线粒体自噬,恢复 IL-1 β 损伤的软骨细胞功能。

3.2 线粒体氧化应激是导致软骨细胞损失的重要因素

线粒体作为软骨细胞的能量工厂,其功能障碍导致的氧化应激是膝骨关节炎进展的关键驱动因素。研究表明炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α)、机械应力和代谢异常(如高胆固醇)会诱导线粒体膜电位下降,导致活性氧过度累积^[16]。炎症因子通过激活 NADPH 氧化酶等途径诱导活性氧爆发^[17]。有研究指出 IL-1 β 刺激下,软骨细胞线粒体复合体 III 功能紊乱,质子梯度异常,活性氧产生增加 3~5 倍^[13]。活性氧激活基质金属蛋白酶(MMP-3、MMP-13)和 ADAMTS,加速胶原和蛋白聚糖分解,进一步加剧软骨损伤。更需注意的是,过量活性氧不仅是线粒体功能障碍的结果,更是导致 PINK1/Parkin 通路失活的直接诱因。一方面,高浓度活性氧可直接氧化 Parkin 活性位点的半胱氨酸残基,导致其 E₃ 连接酶活性丧失;另一方面,活性氧诱导的 mtDNA 氧化损伤(8-OHdG $\uparrow$)会通过 TLR9/NF- κ B 通路进一步抑制 PINK1 转录^[18]。两者共同作用,最终形成双向恶性循环。高糖和高脂环境(如糖尿病或肥胖)亦通过促进晚期糖基化终末产物(AGEs)形成,加剧线粒体氧化损伤^[19]。张长青团队

发现高胆固醇饮食小鼠模型可触发软骨细胞线粒体氧化应激,促进凋亡和软骨下骨丢失^[20],而线粒体靶向抗氧化剂能显著降低膝骨关节炎发生率^[21]。膝骨关节炎患者软骨细胞的线粒体呼吸功能显著降低,且受损线粒体的堆积程度与关节疼痛程度呈正相关^[22]。线粒体膜电位崩溃后,细胞色素 C 释放激活 Caspase 级联反应^[23]。另有研究发现,mtDNA 变异(如 m.16519C)通过增加 mtDNA 拷贝数但降低线粒体生物合成,导致活性氧水平升高和线粒体自噬流受损,加速膝骨关节炎进展^[24]。

4 《金匱要略》血痹理论与线粒体自噬与氧化应激的关联性探讨

“本虚”对应线粒体功能衰退、抗氧化能力下降,“标实”对应线粒体自噬-氧化应激失衡的关联,主要基于病机类比与基础研究(如 PINK1/Parkin 通路异常与痹阻相似),属理论推演。目前直接临床证候与分子指标的关联研究仍较少,这也是本领域未来需加强的方向。近年多项随机对照试验(RCT)及 Meta 分析显示^[25-27],基于血痹理论的代表方(如黄芪桂枝五物汤、独活寄生汤)在膝骨关节炎治疗中可显著改善症状、降低炎症因子,并通过调控线粒体相关通路(如上调 PINK1 表达、抑制铁死亡)发挥作用,为该理论提供间接临床支持。

4.1 血痹“本虚”与线粒体功能、抗氧化能力的内在联系

营卫俱虚所致的气血不足状态,从微观机制看本质是软骨细胞线粒体生物合成障碍和三磷酸腺苷生成不足。这一能量代谢异常会直接导致线粒体自噬的启动效率下降,进而影响细胞乃至组织器官的能量供应与损伤修复能力。“卫气”具有的功能类比为细胞抵御氧化损伤的“防御屏障”,研究表明气血亏虚常伴随内源性抗氧化酶系统的活性或合成减少^[28],这如同“卫气虚”导致防御力薄弱,使得软骨细胞清除活性氧的能力下降,对氧化应激的易感性显著增加。

4.2 血痹“标实”与线粒体自噬-氧化应激失衡的内在联系

现代研究揭示,血流不畅导致组织缺氧是诱发细胞内活性氧大量产生的重要原因^[29];同时,微循环障碍阻碍了代谢废物(包括过量活性氧及其造成的氧化损伤产物)的有效清除和排泄,形成中医所述“瘀滞”状态。中医所述“瘀滞”的微环境(如慢性炎症、缺氧、高氧化应激)是损害线粒体自噬功能的关键环节^[30],具体而言,这种微环境会导致受损线粒体无法被线粒体自噬系统有效识别、包裹和降解,这一过程如同“脉络瘀阻”导致“浊邪”难以被运输和清除,最终造成有害物质蓄积。

4.3 血痹理论中“虚”“瘀”“毒”病机与线粒体自噬及氧化应激的关联性

“浊毒”作为中医对内生理产物的概括性描述，与现代医学中损伤相关分子模式(DAMPs)有一定相似性。损伤相关分子模式是细胞损伤(如线粒体功能障碍)后释放的内源性危险信号,可作为“内生毒邪”激活先天免疫力,导致炎症放大。在膝骨关节炎中,软骨细胞线粒体损伤导致线粒体膜通透性增加、膜电位崩溃,促使氧化型 mtDNA(ox-mtDNA)释放至胞质。释放的 mtDNA 作为损伤相关分子模式,直接结合 NLRP3 蛋白,促进其寡聚化、招募凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 Caspase-1,形成 NLRP3 炎症小体复合物,最终激活 Caspase-1,剪切 pro-IL-1 β /pro-IL-18 成熟释放,并诱导消皮素 D(GSDMD)介导的细胞焦亡,进一步放大炎症级联,导致持续性软骨基质降解和关节破坏。

中医药“化浊解毒”法常选用薏苡仁、土茯苓等药,目前直接的临床成分-靶点证据仍有限,但基础研究显示其活性成分可抑制 NLRP3 通路。例如,薏苡仁主要成分 Coixol 可抑制 NF- κ B、MAPK 通路及 NLRP3 炎症小体激活,减少 IL-1 β 、IL-18 释放^[31];薏苡仁油在关节炎模型中抑制 NLRP3/Caspase-1^[32];土茯苓水提取物在肝损伤模型中抑制 NLRP3 激活^[33]。这些研究提示“化浊解毒”可能通过抗氧化、调控上游信号间接抑制 NLRP3,为该理论提供初步实验支持。血痹病机的微观机制及核心病理结局见表 1。

表 1 血痹病机的微观机制及核心病理结局

血痹病机	微观机制	核心病理结局
本虚(营卫俱虚)	ATP $\downarrow$ + 抗氧化酶活性 $\downarrow$ → 线粒体生物合成障碍	恶性循环启动
标实(寒凝血瘀)	活性氧 $\uparrow$ + 受损线粒体堆积 → PINK1/Parkin 招募障碍	
毒损(浊毒内生)	mtDNA 释放 → NLRP3 炎症小体激活	持续性软骨破坏

5 基于血痹理论调节线粒体自噬与氧化应激平衡治疗早期膝骨关节炎思路

对于在膝骨关节炎发病机制中的恶性循环,中医辨证治疗思路应以防复发、防进展、防迁延、防传变的思路来治疗,从而在改善膝骨关节炎症状的同时延缓其发展进程。

5.1 益气养血,以防复发

筋骨失于气血濡养,则软骨细胞线粒体“化气”功能衰减,受损线粒体无法及时清除,正如“清阳不升则浊阴不降”,故治疗之关键在于补益气血,恢复其濡养之充盛,以防线粒体自噬功能进一步失调,避免疾病复

发。临床上患者常以膝关节酸痛不适为主证,可伴有少寐多梦、自汗盗汗、头晕目眩、心悸气短、面色少华等表现;舌淡,苔薄白;脉细弱^[6]。肾为先天之本、主骨生髓,脾为后天之本乃气血生化之源,气血的充盛依赖脾肾健运。临床治疗予黄芪、党参、白术健脾益气,以助气血生化;当归、熟地黄、白芍养血滋阴,以补脉络空虚,恰合“气能生血、血能载气”之理。《医宗必读》谓“气血者,人之所以赖以生存者也”,气血充实则软骨细胞线粒体自噬功能得复,受损线粒体得以清除,能量代谢归于正常。黄芪桂枝五物汤作为血痹代表方,其方中黄芪、芍药、大枣具有益气养血的功效,临床可缓解早中期膝骨关节炎所致的关节疼痛与僵硬^[34]。熊浪平对 120 例膝骨关节炎患者进行治疗,随机对照试验结果显示,常规治疗联合黄芪桂枝五物汤内服及熏洗,可显著提高膝关节炎患者临床干预成功率,有效抑制关节液炎症因子(MMP-1、IL-1、TNF- α)表达,提升膝关节功能优良率,临床疗效确切^[35]。赵婷通过改良 Hulth 法诱导骨关节炎大鼠模型(模拟气血亏虚状态),发现模型组关节软骨病理损伤显著加重,软骨基质破坏因子水平升高;经益气养血方干预后,大鼠软骨病理损伤明显改善,直接印证了“补益气血可复筋骨濡养、防其复发”的中医理论^[36]。同时采用体外实验进一步证实,益气养血方血清可浓度依赖性促进退变软骨细胞增殖、抑制凋亡,核心是通过修复气血亏虚状态来维持软骨细胞功能稳定,与中医“益气养血以杜病源”的复发防治理念高度契合^[36]。

5.2 散寒止痛,以防进展

《临证指南医案》云“初病在经,久病入络”。寒凝日久必深入膝部络脉,加重凝滞,临床表现主要为膝关节疼痛重着,屈伸不利,得温痛减,遇寒加重,次证可见腰背部沉着冷痛;舌质淡,苔白腻;脉濡缓^[37]。因此,在益气养血的同时,积极采用散寒通络止痛之法,具有阻断病理进程发展的重要意义。临证组方当以温通散寒止痛为第一要义,尤选附子、干姜、肉桂等大辛大热之品,温阳散寒力强,能破关节经络中之寒凝,迅速缓解冷痛症状,正如“寒凝非温不散”。配伍威灵仙、独活、秦艽等药,功在祛风除湿、通络止痛,尤善解除寒湿痹阻所致之筋脉拘挛、屈伸不利。此组方思路核心在于借助药力之温煦通达,驱逐寒邪,宣通痹阻,恢复气血流通,正所谓“治寒先治气,气通寒自流”。若寒邪凝滞特甚、疼痛剧烈,可伍入细辛、吴茱萸,倍增辛散温通、散寒止痛之力。通过消散寒凝,能有效减轻活性氧的异常生成,缓解氧化应激压力,保护软骨细胞免受脂质过氧化等损伤,从而可能逆转或阻止因线粒体自噬功能障碍、炎症级联反应所导致的进行性关节结构破坏,从源头上遏制疾病向软骨变薄、骨赘形成的深层次

进展。尽管附子与干姜具有显著的温阳散寒功效,但现代毒理学研究提醒,附子中的生物碱具有器官蓄积毒性,长期服用可导致时间依赖性的肝肾损伤^[38]。在微观层面,过量乌头碱会抑制线粒体呼吸链琥珀酸脱氢酶(SDH)活性,并通过 BNIP3 通路诱发线粒体自噬异常^[39],从而干扰能量代谢。因此,临床应用时必须严格遵循“中病即止”原则,通过规范炮制及“姜附配伍”的增效减毒原理,利用干姜对 Sirt1/PGC-1 α 通路的调节作用来拮抗潜在毒性^[40],在发挥干预膝关节炎机制优势的同时,规避潜在的线粒体毒性风险,实现疗效与安全性的动态平衡。周君等^[41]通过电针刺激老年膝骨关节炎模型大鼠,可显著下调 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬,抑制软骨细胞铁死亡。王俊龙等^[42]通过实验发现温针灸可抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子及 MMP-13 的表达,从而缓解关节炎症反应,减少关节软骨破坏。独活醇提物可通过上调 miR-137 抑制 BNIP3L 介导的线粒体自噬,改善膝骨关节炎大鼠软骨退变^[43]。靳荃^[44]通过寒湿证小鼠研究发现,甘草附子汤合黄芪桂枝五物汤可减轻寒凝血瘀型膝骨关节炎症状。一项纳入 98 例寒湿痹阻型膝骨关节炎患者的随机对照试验显示,蠲痹汤加味治疗组可有效降低血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13 等炎症因子水平,疗效优于双醋瑞因胶囊西药组^[45]。中医药通过多种途径显著改善由寒邪触发并维持的氧化应激和炎症微环境状态,减轻软骨细胞损伤,从而发挥“散寒止痛”和“防变阻进”的双重效果,是“阳气至则寒凝消,气机畅达而痛止损减”的现代生理病理学的最佳诠释。

5.3 化湿祛瘀,以防迁延

《素问·痹论》曰“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,又言“湿气胜者为着痹”。湿邪黏腻重浊,易阻遏气机,气机不畅则血行迟滞,久而成瘀;瘀血内阻,又复碍湿邪运化。软骨细胞在“湿瘀互结”的双重压力下,功能渐趋耗竭,基质降解加速,终致病情迁延难愈,缠绵不休^[46]。因此,治疗中需着力“祛瘀化湿”,以斩断病势蔓延之路,改善“湿瘀互结”所致的恶性循环。临床辨证若见关节肿胀重着、疼痛固定、肌肤瘀斑、舌苔黄腻或白腻,属湿瘀痹阻,当在扶正基础上,予苍术、黄柏清热燥湿,薏苡仁、茯苓健脾渗湿以绝生湿之源;配丹参、赤芍活血化瘀,牛膝逐瘀通经兼能引药下行,使湿去瘀散则气机通利,气血周流。若湿瘀日久,兼见关节僵硬、活动不利,可加威灵仙祛风除湿、通络止痛,其性走窜,能“宣通十二经络”,或加僵蚕、地龙等虫类药,取其灵动之性,搜剔经络湿瘀之邪。独活寄生汤可有效减轻脂质过氧化介导的氧化应激损伤,恢复线粒体稳态,最终延缓软骨基质降解与关节退变进程^[47]。王丽娟

等^[48]通过网络药理学联合动物实验研究发现,金藤清痹颗粒在祛瘀通络的同时,通过调控线粒体自噬通路,上调 PINK1 蛋白表达,减轻软骨病理损伤。另有一项以化湿祛瘀理论为指导治疗 82 例患者的随机对照试验显示,采用化湿祛瘀汤在缓解膝骨关节炎疼痛、改善关节功能及降低复发率方面优势显著,优于塞来昔布西药组,同时用药安全无不良反应^[49]。此即“祛瘀化湿则气机调畅,湿瘀去则络脉通”,氧化应激与线粒体自噬平衡得以恢复,从而防止病情迁延的具体体现。

5.4 筋骨并重,以防传变

筋柔赖气血濡养,骨健需肾精充盛。若筋失柔韧则骨失约束,骨失稳定则筋易劳损,二者互为因果,日久必致“筋不束骨,骨不张筋”,形成“筋伤致骨损,骨损加重筋伤”的传变链条。临床辨证主证为膝关节隐隐作痛,次证腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚;舌质红,少苔;脉沉细无力^[6]。故在调和气血、补益肝肾以扶正的同时,当重“筋骨并重”之法,以阻断传变路径。《格致余论》言“筋者,束骨而利机关也”,《素问·痿论》谓“肾主身之骨髓”,膝骨关节炎迁延反复,若不及时干预,极易由“筋伤”传变为“骨痿”,故在扶正固本基础上,予杜仲、桑寄生补肝肾以强筋骨,当归、鸡血藤养血活血以濡筋脉,恰合“肝主筋,肾主骨,气血充则筋骨健”之则,若筋急挛痛(提示“筋伤”为主),可加用伸筋草、木瓜舒筋活络;若骨痿疏松,可予骨碎补、补骨脂益肾壮骨,正如“治筋者,调其气血以柔之;治骨者,益其精髓以坚之”。龚幼波等^[50]纳入 136 例肝肾亏虚型膝骨关节炎患者,随机对照试验显示痹祺胶囊在临床上可正向调节机体红细胞免疫功能,改善膝关节功能。Lu 等^[51]研究证实骨质增生止痛汤可通过激活 PINK1/Parkin 通路增强线粒体自噬,该作用不仅能恢复软骨基质合成、显著降低 OARSI 评分,还能间接改善氧化应激状态。通过减少活性氧生成与保护线粒体功能,有效阻断疾病由“筋”传“骨”、由轻转重的进程,最终实现“以防传变”的治疗目标。

6 结语

膝骨关节炎的病理机制复杂,软骨细胞线粒体自噬-氧化应激失衡是其核心环节,而《金匱要略》血痹理论“本虚标实”的病理模型与膝骨关节炎中医病机高度契合,“阴阳俱微”可对应线粒体功能衰退与抗氧化能力下降,“风寒凝滞”则与线粒体自噬和氧化应激失衡相关联,这为中医药干预膝骨关节炎搭建了理论与微观机制的桥梁。基于此理论构建的防治思路,推测可能通过多途径调节线粒体自噬与氧化应激平衡,打破二者恶性循环,充分体现中医药“整体调节、多靶点协同”的独特优势。本研究通过文献梳理与理论推演,为中医药治疗膝骨关节炎的微观机制阐释提供了理论

参考,也为开发更有效的疾病修饰性骨关节炎药物(DMOADs)提供了潜在方向,或可为临床改善膝骨关节炎患者症状、延缓疾病进展提供新的理论视角与实践思路。

参考文献

- [1] 中华医学会物理医学与康复学分会,四川大学华西医院.中国膝骨关节炎康复治疗指南(2023 版)[J].中国循证医学杂志,2024,24(1):1-14.
- [2] CHENG N T, MENG H, MA L F, et al. Role of autophagy in the progression of osteoarthritis: the autophagy inhibitor, 3-methyladenine, aggravates the severity of experimental osteoarthritis[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 39(5):1224-1232.
- [3] 裘宗华, 杨泽, 夏永良, 等. 从营卫理论探讨血痹证治与病传规律[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(11):1275-1279.
- [4] 王亚东, 杜义斌. 戴丽三自拟姜桂苓半汤治疗血痹证经验总结[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(16):75-76.
- [5] 李西海, 刘献祥. 骨关节炎的核心病机——本痿标痹[J]. 中医杂志, 2014, 55(14):1248-1249.
- [6] 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.
- [7] SHIN H J, PARK H, SHIN N, et al. Pink1-mediated chondrocytic mitophagy contributes to cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(11):1849.
- [8] CAO H, ZHOU X C, XU B W, et al. Advances in the study of mitophagy in osteoarthritis[J]. Journal of Zhejiang University: Science B, 2024, 25(3):197-211.
- [9] ZHANG S L, ZHANG K S, WANG J F, et al. Corresponding changes of autophagy-related genes and proteins in different stages of knee osteoarthritis: an animal model study[J]. Orthopaedic Surgery, 2022, 14(3):595-604.
- [10] TAMATTA R, PAI V, JAISWAL C, et al. Neuroinflammation and the immune landscape: the role of autophagy and senescence in aging brain[J]. Biogerontology, 2025, 26(2):52.
- [11] GUO P C, ALHASKAWI A, ADEL ABDO MOQBEL S, et al. Recent development of mitochondrial metabolism and dysfunction in osteoarthritis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16:1538662.
- [12] LI L, LI J, LI J J, et al. Chondrocyte autophagy mechanism and therapeutic prospects in osteoarthritis[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2024, 12:1472613.
- [13] DENG Y G, HOU M Z, WU Y B, et al. SIRT3-PINK1-PKM2 axis prevents osteoarthritis via mitochondrial renewal and metabolic switch[J]. Bone Research, 2025, 13:36.
- [14] XING L F, CHEN X L, GUO C Q, et al. Electroacupuncture exerts chondroprotective effect in knee osteoarthritis of rabbits through the mitophagy pathway[J]. Journal of Pain Research, 2023, 16:2871-2882.
- [15] YE H X, LI D Q, WEI X, et al. Focused low-intensity pulsed ultrasound alleviates osteoarthritis via restoring impaired FUNDC1-mediated mitophagy[J]. iScience, 2023, 26(10):107772.
- [16] ANSARI M Y, BALL H C, HAQQI T M. Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis: from risk factors to therapeutic targets[J]. Frontiers in Aging, 2024, 5:1344892.
- [17] LIAO C R, WANG S N, ZHU S Y, et al. Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL-1 β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression[J]. Redox Biology, 2020, 28:101306.
- [18] WEI Y Y, QIAN H, ZHANG X Y, et al. Progress in multi-omics studies of osteoarthritis[J]. Biomarker Research, 2025, 13(1):26.
- [19] KIM D, CHOI K N, PARK J I, et al. Role of advanced glycation end products and mitohormesis in cancer development and progression[J]. Antioxidants, 2025, 14(10):1165.
- [20] MA Y Y, PANG Y D, LIU C L, et al. Mitochondria relay cholesterol signal exacerbates osteoarthritis in mice[J]. Nature Communications, 2025, 16:10123.
- [21] TAN S Y, SUN Y J, LI S X, et al. The impact of mitochondrial dysfunction on osteoarthritis cartilage: current insights and emerging mitochondria-targeted therapies[J]. Bone Research, 2025, 13:77.
- [22] PALADA V, SIDDIQAH AHMED A, HUGO A, et al. Expression of mitochondrial TSPO and FAM173B is associated with inflammation and symptoms in patients with painful knee osteoarthritis[J]. Rheumatology, 2021, 60(4):1724-1733.
- [23] HE G, ZHANG Y, LI X, et al. ROS-mediated apoptosis in IL-1 β -induced mouse chondrocytes: implications for osteoarthritis[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2025, 43(3):456-465.
- [24] DURÁN-SOTUELA A, FERNÁNDEZ-MORENO M, SUÁREZ-ULLOA V, et al. A meta-analysis and a functional study support the influence of mtDNA variant m. 16519C on the risk of rapid progression of knee osteoarthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023, 82(7):974-984.
- [25] 张城铭. 黄芪桂枝五物汤加减治疗膝骨性关节炎(气滞血瘀型)疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [26] ZHAO J L, LIANG G H, PAN J K, et al. Efficacy of Duhuo Jisheng decoction for treating cold-dampness obstruction syndrome-type knee osteoarthritis: a pooled analysis[J]. BioMed Research International, 2022:2350404.
- [27] 谷金玉, 李凯明, 林承宇, 等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎

- 的 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 355-360.
- [28] 吴琨, 李博, 闫秀娟, 等. 七福饮合通窍活血汤对气血亏虚型血管性痴呆老年患者的治疗效果及其对神经功能、脑血流量的影响[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(12): 1685-1688.
- [29] 张杼惠. 基于 ROS/TXNIP/NLRP3 通路介导的心肌细胞焦亡探讨柴胡三参胶囊对心肌缺血再灌注损伤的作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [30] 刘小峰, 刘亚兰, 储旭东, 等. 线粒体相关功能障碍在骨代谢研究中的作用机制进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(8): 1212-1217.
- [31] HU Y S, ZHOU Q L, LIU T L, et al. Coixol suppresses NF- κ B, MAPK pathways and NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells[J]. Molecules, 2020, 25(4): 894.
- [32] XU Q Q, KONG H X, REN S, et al. Coix seed oil alleviates synovial angiogenesis through suppressing HIF-1 α /VEGF-A signaling pathways via SIRT1 in collagen-induced arthritis rats[J]. Chinese Medicine, 2023, 18(1): 119.
- [33] HAN C Y, KANG Y X, FAN G T, et al. Protective effects of smilax glabra roxb on carbon tetrachloride induced rat acute liver injury by inhibiting the activation of the NLRP3 inflammasome[J]. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021, 83(2): 269-277.
- [34] 唐小丽, 潘海燕, 汪英. 温针灸联合黄芪桂枝五物汤治疗膝关节炎临床疗效及对关节软骨的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(6): 703-708.
- [35] 熊浪平. 黄芪桂枝五物汤治疗膝关节炎的临床疗效分析[J]. 医药前沿, 2021, 11(17): 166-168.
- [36] 赵婷. 基于 LncRNA-UFC1/miR-34a/MMP-13 轴探讨益气养血方干预骨关节炎软骨退变的机制[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- [37] 马勇. 膝关节炎的辨证分型和中草药治疗——《膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(9): 1-2.
- [38] JI X Y, YANG M B, OR K H, et al. Tissue accumulations of toxic aconitum alkaloids after short-term and long-term oral administrations of clinically used radix aconiti lateralis preparations in rats[J]. Toxins, 2019, 11(6): 353.
- [39] PENG F, ZHANG N, WANG C T, et al. Aconitine induces cardiomyocyte damage by mitigating BNIP3-dependent mitophagy and the TNF α -NLRP3 signalling axis[J]. Cell Proliferation, 2020, 53: e12701.
- [40] LU X H, ZHANG L, LI P Y, et al. The protective effects of compatibility of Aconiti Lateralis Radix Praeparata and Zingiberis Rhizoma on rats with heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis via Sirt1/PGC-1 α pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 92: 651-660.
- [41] 周君, 黄夏荣, 钟培瑞, 等. 电针通过下调 PINK/Parkin 依赖的线粒体自噬抑制软骨细胞铁死亡改善老年膝骨关节炎大鼠软骨退变[C]// 2024 中国针灸学会年会论文集. 北京: 中国针灸学会, 2024.
- [42] 王俊龙, 刘爱峰, 张超, 等. 温针灸对膝关节炎模型大鼠促炎因子及基质金属蛋白酶的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2025, 33(4): 7-10.
- [43] 张果, 贾洋洋, 陈洒洒, 等. 独活醇提物对膝关节炎大鼠软骨的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2025, 33(12): 22-29.
- [44] 靳荃. 甘草附子汤合黄芪桂枝五物汤对骨关节炎治疗作用研究[D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [45] 黄龙. 蠲痹汤加味治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [46] LU J S, YANG M, HAN Z G, et al. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine for inflammatory bone diseases: elucidating molecular mechanisms and insights[J]. World Journal of Orthopedics, 2025, 16(9): 108629.
- [47] WU B Y, YANG Z, DUAN J H, et al. Duhuo Jisheng decoction alleviates osteoarthritis progression by mitigating ferroptosis in chondrocytes via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/glutathione peroxidase 4 axis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 353: 120441.
- [48] 王丽娟, 孟美辰, 王志远, 等. 基于网络药理学探讨金藤清痹颗粒对大鼠膝关节炎的影响及与促进线粒体自噬改善铁死亡的相关性[J]. 中草药, 2025, 56(4): 1244-1253.
- [49] 周海东. 化湿祛瘀法治疗膝骨性关节炎(湿瘀痹阻型)的临床疗效观察[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [50] 龚幼波, 张琥, 杜敏, 等. 痹祺胶囊治疗肝肾亏虚型膝关节炎疗效及对患者红细胞免疫功能变化的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(8): 15-19.
- [51] LU B C, CHEN Y F, CAI J J, et al. FoxO1/PINK1/Parkin-dependent mitophagy mediates the chondroprotective effect of Guzhi Zengsheng Zhitong decoction in osteoarthritis[J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157322.

(收稿日期: 2025-11-27)