

膝骨关节炎不同证候患者多配体蛋白聚糖-4 浓度及全身炎症反应指数特点研究

刘勤哲¹ 刘向春¹ 亓建¹ 陈婧² 吴红飞¹ 王乾顺¹ 刘雨煊¹ 马小芳¹ 叶超^{1△}

[摘要] 目的:研究膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis,KOA)肝肾亏虚证和痰瘀互结证患者关节液多配体蛋白聚糖-4(Syndecan-4)和外周血全身炎症反应指数(SII)特点及其与证候间的相关性。方法:应用横断面研究方法,留取并测定 58 例膝骨关节炎肝肾亏虚证和痰瘀互结证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 和外周血全身炎症反应指数,通过中医证候量表评定患者证候,分析关节液多配体蛋白聚糖-4 和外周血全身炎症反应指数特点及其与证候间的相关性。结果:膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者一般情况和 Kellgren-Lawrence 分级差异无统计学意义($P>0.05$)。膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 的浓度高于痰瘀互结证患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。膝骨关节炎痰瘀互结证患者外周血全身炎症反应指数高于肝肾亏虚证患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 的浓度与中医证候评分正相关,差异有统计学意义($r=0.471$, $P<0.05$)。结论:膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 和外周血全身炎症反应指数水平存在差异,提示不同证候患者具有炎症水平不同的特点,并且膝骨关节炎肝肾亏虚证患者多配体蛋白聚糖-4 浓度与证候严重程度正相关,其作用机制可能与 TGF- β /Samd 信号通路受到多配体蛋白聚糖-4 蛋白的抑制作用有关;上述特点与膝骨关节炎的中医病因病机具有一致性,丰富了证候物质学的内涵。

[关键词] 膝骨关节炎;证候;多配体蛋白聚糖-4;全身炎症反应指数;血清;关节液

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)11-0018-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.231104

Study of the Horizontal Characteristics of Syndecan-4 and Systemic Immune-Inflammation Index of Patients with Different Syndromes of Knee Osteoarthritis

LIU Qinzhe¹ LIU Xiangchun¹ QI Jian¹ CHEN Jing² WU Hongfei¹
WANG Qianshun¹ LIU Yuxuan¹ MA Xiaofang¹ YE Chao^{1△}

¹Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

²Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China.

Abstract Objective: To investigate the horizontal characteristics of syndecan-4 and systemic immune-inflammation index (SII) and its correlation with the degree of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome in knee osteoarthritis (KOA) patients with phlegm-stasis syndrome and liver-kidney deficiency syndrome. **Methods:** The cross-sectional research methods was performed. The concentrations of syndecan-4 in articular fluid and SII in blood of 58 patients with different syndromes of knee osteoarthritis were measured and quantified by TCM syndrome scale. The characteristics of syndecan-4 and SII of patients with different syndrome types and their correlation with TCM syndrome score were analyzed. **Results:** There was no statistically significant difference of general situation and Kellgren-Lawrence classification in the 58 patients ($P>$

0.05). The concentration level of syndecan-4 in knee osteoarthritis patients with liver-kidney deficiency syndrome was higher than patients with phlegm-stasis deficiency syndrome ($P<0.05$), and the concentration level of SII in knee osteoarthritis patients with phlegm-stasis syndrome was higher ($P<0.05$). The concentration level of syndecan-4 in

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104710)

¹ 北京中医药大学东直门医院(北京,100700)

² 北京中医药大学第三附属医院

[△]通信作者 E-mail:yechao@bucm.edu.cn

articular fluid of KOA patients with liver and kidney deficiency syndrome was positively correlated with the TCM syndrome score, and the results were statistically significant ($r=0.471, P<0.05$). **Conclusion:** The concentration level of syndecan-4 and SII between patients with phlegm-stasis interaction syndrome and liver-kidney deficiency syndrome of knee osteoarthritis are different, which can reflect the severity of TCM syndromes to a certain extent, consistent with the analysis of the etiology and pathogenesis of TCM. The mechanism of the above results may be related to the TGF- β /Smad signaling pathway is inhibited by syndecan-4 protein. The above characteristics are consistent with the etiology and pathogenesis of KOA in TCM, which adds richness to the connotation of syndrome materialism.

Keywords: knee osteoarthritis; syndrome; syndecan-4; systemic immune-inflammation index; serum; articular fluid

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是临床常见的退行性疾病,由炎症所导致的软骨损伤是膝骨关节炎发生发展的关键病理机制^[1]。近几年研究发现, TGF- β /Smad 信号通路与软骨损伤和再生密切相关^[2]。前期发现膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液 Smad2 (TGF- β /Smad 信号通路的关键呈递因子)浓度水平低于痰瘀互结证患者^[3],且痰瘀互结证和肝肾亏虚证是膝骨关节炎的临床主要证候^[4],因此根据 TGF- β /Smad 信号通路进行上述证候特点的研究具有较好的可行性。

多配体蛋白聚糖-4(Syndecan-4)能通过与 TGF- β 结合,发挥抑制 TGF- β /Smad 信号通路的作用^[5],全身炎症反应指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)能反映机体炎症水平^[6]。本课题旨在研究膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者多配体蛋白聚糖-4 和全身炎症反应指数的水平特点及其与证候评分之间的相关性,为深入理解膝骨关节炎的证候特点提供参考。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

本研究纳入对象为 2020 年 10 月至 2023 年 2 月于本院就诊且符合纳入标准的患者。本研究向纳入患者解释说明了研究目的,纳入患者均签署知情同意书,并且本研究已获得北京中医药大学东直门医院伦理委员会的批准(伦理批号为 DZMEC-KY-2018-68)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)》^[7]中关于膝骨关节炎的诊断标准。

1.2.2 中医证候辨识标准 痰瘀互结证与肝肾亏虚证的证候辨别参考 2010 年国家中医药管理局制定的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中的诊断标准。证候的量化方法参考《中药新药临床研究指导原则》中的症状量表。

1)肝肾亏虚证:关节疼痛、肿胀、时轻时重、屈伸不利,或伴关节弹响,腰膝酸软,腰腿不利,屈伸运动时疼痛加剧;或伴关节变形,筋肉萎缩,形寒肢冷;或五心烦热、午后潮热。舌淡,或有瘀点、瘀斑,苔白或白腻,脉沉细或沉细涩。

2)痰瘀互结证:曾有外伤史,或痹痛日久,关节刺痛、掣痛,或疼痛较剧,入夜尤甚。痛有定处;或伴肢体麻木,不可屈伸,反复发作,骨关节僵硬变形,关节及周围可见瘀色。舌质紫暗或有瘀点、瘀斑,苔白腻或黄腻,脉细涩。

1.3 纳入标准

1)年龄为 40~85 岁;2)符合膝骨关节炎的诊断标准;3)自愿参加研究,依从性好。

1.4 排除标准

1)患有其他疾病影响关节者,例如患有类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等;2)患有严重心脏病、脑病、肾病等其他严重疾病者;3)妊娠、哺乳期妇女。

1.5 方法

1.5.1 临床资料的收集与评定 通过四诊收集患者症状信息,进行中医证候判断,并通过量表评分量化证候严重程度。

1.5.2 多配体蛋白聚糖-4 的检测 局部无菌消毒后于膝关节外上方抽取关节液约 1.5 mL,在 3 000 r/min、4℃条件下离心关节液 10 min,分装离心后关节液,于-80℃条件下保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定关节液中多配体蛋白聚糖-4 的浓度,试剂盒品牌为 AMEKO。

1.5.3 全身炎症反应指数的检测 入组患者空腹 8 h 以上,静脉采血后将样品行血常规检测,根据血细胞计数,计算得出全身炎症反应指数(血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数)。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入膝骨关节炎患者 58 例(痰瘀互结患者 30 例,肝肾亏虚患者 28 例)。将患者体重、身高、年龄、膝关节炎病程、血压等资料进行两组间对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者 K-L 分级比较

通过对两组患者 Kellgren-Lawrence(K-L)分级的比较,发现两组患者在 K-L 分级方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 一般资料比较(̄x±s)

中医证型	体重/kg	身高/cm	年龄/岁	体温/℃
痰瘀互结证	71.37±11.06	163.13±9.12	66.50±12.24	36.31±0.17
肝肾亏虚证	72.18±14.17	161.68±7.57	63.32±8.3	36.26±0.14
Z	−0.109	−0.649	−1.955	−0.353
P	0.913	0.516	0.051	0.724

中医证型	心率/(次·min ^{−1})	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	膝关节炎病程/月
痰瘀互结证	85.17±11.42	136.87±21.73	80.60±10.94	71.20±101.34
肝肾亏虚证	81.86±12.39	139.00±18.5	78.64±10.12	46.62±67.97
Z	−1.030	−0.125	−0.896	−1.357
P	0.303	0.901	0.370	0.175

注:1 mmHg≈0.133 kPa。

表 2 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患侧膝关节 K-L 分级比较(例)

中医证型	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	χ ²	P
痰瘀互结证	30	0	3	8	12	7	1.65	0.648
肝肾亏虚证	28	0	1	10	9	8		

2.3 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度和外周血全身炎症反应指数比较

表 3 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者多配体蛋白聚糖-4 浓度和全身炎症反应指数比较(̄x±s)

指标	痰瘀互结证(30 例)	肝肾亏虚证(28 例)	Z	P
多配体蛋白聚糖-4 浓度/(ng·L ^{−1})	434.31±18.00	445.98±17.83	2.381	0.017
全身炎症反应指数	728.87±339.44	521.24±197.02	−2.334	0.020

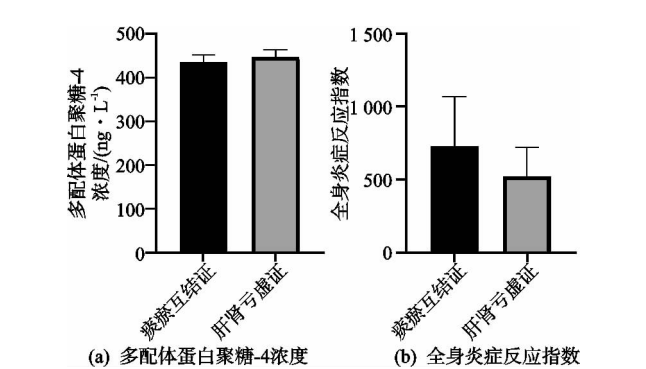


图 1 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度和外周血全身炎症反应指数比较

2.4 膝骨关节炎痰瘀互结证患者的证候评分与关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度、外周血全身炎症反应指数的相关性分析

依据中医证候评分量表,对纳入患者的证候程度进行评分,结果表明膝骨关节炎疾病状态下,痰瘀互结证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度与中医证候评分($r=−0.224, P=0.235$)、外周血全身炎症反应指数与中医证候评分无相关性($r=−0.278, P=0.136$),见表 4 及图 2。

通过对上述两类证型膝骨关节炎患者多配体蛋白聚糖-4 浓度和全身炎症反应指数比较,肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度为(445.98±17.83) ng/L,显著高于痰瘀互结证患者的浓度(434.31±18.00)ng/L, $Z=2.381, P<0.05$ 。痰瘀互结证患者全身炎症反应指数为 728.87±339.44,显著高于肝肾亏虚证患者的 521.24±197.02, $Z=−2.334, P<0.05$,见表 3 及图 1。

表 4 膝骨关节炎痰瘀互结证患者的证候评分与关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度及外周血全身炎症反应指数的相关性分析

指标	r	P
多配体蛋白聚糖-4 浓度	−0.224	0.235
全身炎症反应指数	−0.278	0.136

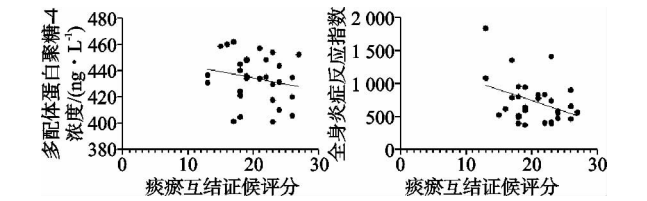


图 2 膝骨关节炎痰瘀互结证患者的证候评分与关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度和外周血全身炎症反应指数的相关性分析

2.5 膝骨关节炎肝肾亏虚证患者的证候评分与关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度及外周血全身炎症反应指数的相关性分析

依据中医证候评分量表,对纳入患者的证候程度进行评分,结果表明在膝骨关节炎状态下,肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度与中医证候评分正相关($r=0.471, P=0.011$),外周血全身炎症反应

指数与中医证候评分无相关性($r = -0.181, P = 0.356$),见表 5 及图 3。

表 5 膝骨关节炎肝肾亏虚证患者的证候评分与关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度和外周血全身炎症反应指数的相关性

指标	r	P
多配体蛋白聚糖-4 浓度	0.471	0.011
全身炎症反应指数	-0.181	0.356

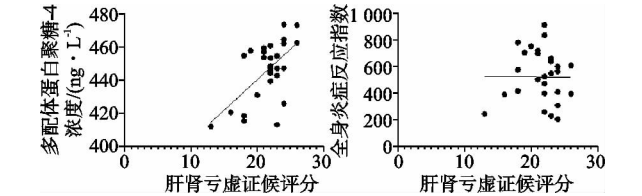


图 3 膝骨关节炎肝肾亏虚证患者的证候评分与关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度和外周血全身炎症反应指数的相关性

3 讨论

膝骨关节炎的症状以膝关节慢性疼痛、肿胀、活动受限多见。伴随我国人口老龄化程度的加剧,肥胖人群的增加,膝骨关节炎的发病率呈逐年上升的趋势^[8]。流行病学研究显示,有症状的膝骨关节炎患者在我国中老年人群中约占 8.1%,且女性患者较男性患者占比更高^[9]。膝骨关节炎的发病不仅带给患者较大经济负担,严重时可致患者残疾,降低了患者生活质量及预期寿命^[10]。因此,膝骨关节炎的有效治疗备受关注。

中医学认为膝骨关节炎属“膝痹”病的范畴,应用中医药治疗膝骨关节炎历史悠久,具有疗效满意、操作简便、靶点丰富、副作用小等特点,广泛应用于临床^[11],得到了越来越多的关注。如李继超等^[12]发现采用身痛逐瘀汤治疗膝骨关节炎瘀瘀互结证患者时,能显著改善患者疼痛、关节僵硬等症状,其机制可能与调节机体炎症因子水平相关;赵瑾等^[13]采用补肝肾强膝方治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证患者,能够改善患者症状,降低患者西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分及视觉模拟量表评分,其作用机制可能与调节 TGF-β/Samd 信号通路的表达有关。值得注意的是,应用中医药治疗膝骨关节炎取得满意疗效需要准确把握不同证候的特点,因此,探索膝骨关节炎不同证候的特点、剖析其可能的病因病机具有重要的意义^[14]。临床观察发现,瘀瘀互结证和肝肾亏虚证是膝骨关节炎的主要证候^[4],且上述证候类型之间无明确相兼病机,故本课题组长期致力于深入探索上述证候的不同特点^[15]。

软骨细胞和细胞外基质是膝关节软骨的主要结构,当关节液中的炎症因子浓度升高时,会刺激软骨细胞的凋亡和细胞外基质的降解,是膝关节软骨损伤的

主要原因之一^[16]。本课题组前期研究发现,膝骨关节炎不同证候患者关节液中 MMP-9(促炎因子)和 TIMP-1(抑炎因子)浓度有显著差异^[17],可以反映不同证候的特点。膝关节腔内持续存在的无菌性炎症是导致膝关节软骨进行性退变、引起患者长期疼痛的重要原因^[18],因此从炎症反应的角度出发,对膝骨关节炎不同证候的特点进行深入研究具有较好的前景。

TGF-β/Samd 信号通路的激活能降低关节内的炎症反应、促进软骨的再生,延缓膝骨关节炎的发生发展。Smad2 蛋白是 TGF-β/Samd 信号通路的关键呈递因子,其将磷酸化的受体转导至细胞核内,调节靶基因的表达^[19]。本课题组前期研究结果显示,Smad2 蛋白在膝骨关节炎肝肾亏虚证患者中的浓度显著低于膝骨关节炎瘀瘀互结证患者,且在一定程度上能反映其证候的严重程度^[3]。多配体蛋白聚糖-4 是位于软骨细胞表面的跨膜蛋白,其能通过与 TGF-β 结合,发挥抑制 TGF-β/Samd 信号通路的激活、促进炎症反应的作用^[20]。全身炎症反应指数是几种血细胞的比值,其能反映机体炎症水平^[6]。

本研究用横断面调查研究方法,从炎症反应出发,以 TGF-β/Samd 信号通路为依托,应用 ELISA 检测膝骨关节炎瘀瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度,应用血细胞计数计算血清全身炎症反应指数,通过中医证候量表的评分量化证候程度,研究上述不同证候患者多配体蛋白聚糖-4 浓度及全身炎症反应指数的特点,及其与证候评分之间的相关性,对膝骨关节炎瘀瘀互结证和肝肾亏虚证患者的证候特点进行深入分析。

本研究纳入的患者一般资料差异无统计学意义,说明纳入的膝骨关节炎肝肾亏虚证和瘀瘀互结证患者一般情况具有可比性;Kellgren-Lawrence 分级比较差异无统计学意义,表明两组患者的膝骨关节炎疾病程度基本一致,患者多配体蛋白聚糖-4 浓度和全身炎症反应指数的差异不是由于疾病严重程度产生的,可以反映膝骨关节炎不同中医证候的特点。

肝主筋藏血,肾主骨藏精,乙癸同源,肝肾耗损亏虚可致筋骨失养,气血津液亏耗,因此膝骨关节炎肝肾亏虚证患者可见患膝酸软疼痛,隐隐缠绵,筋骨不利,活动受限甚至挛缩畸形。本研究发现膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度相比瘀瘀互结证患者更高。研究表明多配体蛋白聚糖-4 能在胞外与 TGF-β 结合,降低 Smad2 和 Smad3 的激活,从而抑制 TGF-β/Samd 信号的传导^[21],TGF-β 能与白细胞介素-1、肿瘤坏死因子-α 等促炎性细胞因子强力结合,抑制这些炎症因子对软骨的损伤,并且还能刺激软骨细胞再生蛋白多糖和 II 型胶原等软骨原料,有利于

催化软骨的再生与修复^[22], TGF- β /Samd 信号通路受抑制则会降低其抑制炎症因子、修复软骨的功能。《逆调论》提到“肾不生则髓不能满”,《素问》曰“七八肝气衰,筋不能动”,上述论述表明肝肾亏虚证的证候特点与体内精微物质失衡、筋骨失去濡养、保护作用下降有关,与本研究肝肾亏虚证患者多配体蛋白聚糖-4 浓度降低的特点有相似之处。因此,关节液中多配体蛋白聚糖-4 的浓度升高提示肝肾亏虚证患者保护性通路受到抑制,损伤修复功能减弱,该结果与肝肾亏虚证患者筋骨失养、骨枯髓减、精气夺则虚的证候基础相吻合。

因机体气机失调,血液和津液运行不畅,或过热煎灼,或过寒凝结,从而生痰生瘀。痰瘀停滞关节、经络,经络失疏,不通则痛,因此膝关节炎痰瘀互结证患者可见关节刺痛、屈伸不利。本研究发现相较于膝关节炎肝肾亏虚证患者,痰瘀互结证患者血清中全身炎症反应指数明显较高,全身炎症反应指数反映了血清中血细胞的平衡状态,全身炎症反应指数升高提示机体炎症反应程度加重^[23]。在正常生理情况下,软骨细胞通过分泌各种酶来维持软骨基质降解和合成的稳定;在膝关节炎状态下,由于炎症反应会诱导软骨细胞产生细胞基质降解酶,使得软骨基质的降解多于合成,导致软骨分解损伤^[24],从而导致膝关节炎症状加重。《医方集解》中提到“痹在于骨,则重在于脉,则血凝而不留;在于筋则屈不伸;在于肉则不仍”,《医宗必读》曰“痰则塞而不通,气则上而不下,妨碍道路”,表明痰瘀互结证的证候特点与实邪留滞血脉筋肉、阻遏气机有关,这种对“痰和瘀”的论述与本研究痰瘀互结证患者全身炎症反应指数升高的特点有相似之处。从上述结果可知在炎症反应程度上,痰瘀互结证患者较肝肾亏虚证患者更重,该结果与痰瘀互结证患者痰饮瘀血等有形之邪停滞关节、邪气盛则实的证候基础相吻合。

综合患者典型中医症状表现、舌象、脉象等情况,可以对患者的中医证候进行量化评分^[25],本研究通过中医证候量表对膝关节炎患者进行证候辨别、评分,其结果能够客观地反映出患者的证候严重程度。研究并分析中医证候量化评分与微观指标的关系,体现了将宏观辨证与微观分析相结合的特点,有助于深入挖掘中医证候特点。

本研究发现膝关节炎肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度与患者中医证候评分正相关。随着患者膝关节酸软疼痛并伴头晕、耳鸣等肝肾亏虚证典型症状的加重,关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度也随之升高。多配体蛋白聚糖-4 蛋白能阻碍 TGF- β 将信号传导至胞内,结合前期研究成果(在膝关节炎肝

肾亏虚证患者中, TGF- β /Samd 信号通路中的关键因子 Samd2 关节液浓度与中医证候评分负相关),进一步证实了多配体蛋白聚糖-4 可能是通过抑制 TGF- β 信号通路传导,所致炎症反应增强,进而阻碍 TGF- β 对关节软骨的再生和修复作用,导致膝关节炎肝肾亏虚证患者证候程度的加重。上述结果表明关节液中多配体蛋白聚糖-4 的浓度高低可以在一定程度上反映膝关节炎肝肾亏虚证的严重程度。从微观角度上看,肝肾亏虚患者精血化生不足、筋骨濡养匮乏所致的抑炎、软骨再生功能减弱,可能与 TGF- β 信号通路的激活水平有关。

在治疗膝关节炎不同证候患者时,除了需要对证选药处方之外,同时还可以考虑不同证候的内在特点,适当加入相应药物。例如在治疗痰瘀互结证患者时,在选用燥湿化痰、活血化瘀的中药的同时,也可以加入黄芩、白术等既有燥湿化痰作用,又被证实具有抑制炎症反应作用的药物^[26];在治疗肝肾亏虚证患者时,可以优先选用牛膝、骨碎补等既有补益肝肾作用,又被证实能够上调 TGF- β /Samd 信号通路的药物^[27]。这种“宏观辨证”与“微观辨证”相结合、“病”“证”相融的治疗思路,对临床处方选药具有一定的参考作用。

通过本研究可知,膝关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度特点有所不同,并且膝关节炎肝肾亏虚证患者关节液多配体蛋白聚糖-4 浓度特点能反映证候的特点,其作用机制可能与 TGF- β /Samd 信号通路受到多配体蛋白聚糖-4 蛋白抑制有关;膝关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者全身炎症反应指数特点不同,提示膝关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者机体炎症水平具有差异性,这与痰瘀互结证患者实邪停滞关节、肝肾亏虚证患者筋骨失养的病机相一致。上述结果加深了对膝关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证的证候特点的认识,为中医药治疗膝关节炎提供了依据和治疗思路。

结合本研究的初步结果,对膝关节炎不同证候患者的证候特点的研究仍需做以下工作:1)继续深入研究相关炎症因子(尤其是与 TGF- β /Samd 通路相关细胞因子)的浓度特点;2)结合影像学检查结果和关节镜检查结果,探索软骨损伤与炎症因子之间的关系;3)考虑膝关节炎患者出现其他兼证时对证候特点的影响。

参考文献

- [1] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, et al. Osteoarthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16072.
- [2] FINNISON K W, CHI Y, BOU-GHARIOS G, et al. TGF- β signaling in cartilage homeostasis and osteoarthritis[J].

- Front Biosci (Schol Ed),2012,4:251-268.
- [3] 叶超,陈婧,刘向春,等. 膝骨关节炎不同证候患者关节液 Smad2 浓度特点及其与证候程度间的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(10):5989-5992.
- [4] 叶超,陈婧,刘向春,等. 膝骨关节炎不同证候患者核因子- κ B、影像学特点及其与证候程度间的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(10):5200-5202.
- [5] ECHTERMEYER F, BERTRAND J, DREIER R, et al. Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis[J]. Nat Med,2009,15(9):1072-1076.
- [6] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2014,20(23):6212-6222.
- [7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,湘雅医院国家老年疾病临床医学研究中心,等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [8] 黄洪容. 我国社区中老年人膝骨关节炎的发病趋势分析[J]. 当代医学,2012,18(12):59-60.
- [9] 刘康妍,郑聪,胡海澜. 骨关节炎流行病学研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版),2017,11(3):320-323.
- [10] 王斌,邢丹,董圣杰,等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(2):134-142.
- [11] 曹庭欣. 膝骨关节炎的治疗方法和适宜人群[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(5):78-80.
- [12] 李继超,赵娟,张延杰,等. 身痛逐瘀汤对痰瘀互结型膝骨关节炎患者血清 IL-1 β 的调节作用[J]. 中医药学报,2018,46(2):90-93.
- [13] 赵瑾,张晓丽,王能,等. 针刺联合补肝益肾强膝方对膝骨性关节炎患者(肝肾亏虚型)TGF- β 1、COX-2、TNF- α 及骨代谢指标的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(1):59-63.
- [14] 陈庆真,许少健,黄永明,等. 膝关节骨性关节炎中医证候的研究现状[J]. 中国中医骨伤科杂志,2007,15(12):69-70.
- [15] 吴红飞,刘向春,刘叶,等. 膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液诱导型一氧化氮合成酶和胰岛素样生长因子-1 浓度特点研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2022,30(12):15-19.
- [16] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci,2021,22(5):2619.
- [17] 周鑫淼,叶超,李祥,等. 膝骨关节炎不同证候关节液 MMP-9、TIMP-1 含量相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(6):108-111.
- [18] 张荣,张向东,赵明宇. 膝骨关节炎发病机制及治疗进展[J]. 风湿病与关节炎,2019,8(5):68-72.
- [19] BLANEY D E, VAN DER KRAAN P M, VAN DEN BERG W B. TGF- β and osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2007,15(6):597-604.
- [20] TANINO Y, WANG X, NIKAIIDO T, et al. Syndecan-4 inhibits the development of pulmonary fibrosis by attenuating TGF- β signaling[J]. Int J Mol Sci,2019,20(20):4989.
- [21] HUNZIKER E B. Growth-factor-induced healing of partial-thickness defects in adult articular cartilage[J]. Osteoarthritis Cartilage,2001,9(1):22-32.
- [22] 张勇,秦娜,于斌. TGF- β /Smads 信号转导通路的研究进展[J]. 广西医科大学学报,2009,26(1):155-157.
- [23] 冯红红,高飞. 新型炎症因子与原发性骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(1):152-156.
- [24] 任海亮,马剑雄,马信龙. 膝骨关节炎时关节滑液中炎症相关物质的表达[J]. 中国组织工程研究,2015,19(15):2336-2340.
- [25] 叶超,陈婧,刘向春,等. 不同证候膝骨关节炎患者证候程度评分与关节液炎症指标的典型相关分析[J]. 中国中医骨伤科杂志,2021,29(3):17-20.
- [26] 胡竟一,邱春燕,雷玲,等. 细辛的镇痛和抗炎作用[J]. 中药药理与临床,2011,27(2):67-69.
- [27] 沈霖,杜靖远,曾晖,等. 补肾方对成骨细胞生长因子 TGF- β 1 mRNA 表达的影响[J]. 中医正骨,2001,13(5):3-5.

(收稿日期:2023-04-08)