

引用:许晓彤,邱礼国,叶子丰,卢敏,张申尧,文志,王林华,董文波,邝高艳.加味独活寄生合剂治疗肝肾亏虚、寒湿痹阻型膝骨关节炎的临床观察[J].中医药导报,2025,31(12):127-132,154.

加味独活寄生合剂治疗肝肾亏虚、寒湿痹阻型膝骨关节炎的临床观察^{*}

许晓彤¹,邱礼国¹,叶子丰¹,卢敏¹,张申尧²,文志¹,王林华¹,董文波³,邝高艳¹

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;

2.湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙 410005;

3.株洲市渌口区中医医院,湖南株洲 412100)

[摘要] 目的:观察加味独活寄生合剂治疗肝肾亏虚、寒湿痹阻型膝骨关节炎(KOA)的临床疗效。方法:将126例肝肾亏虚、寒湿痹阻型膝骨关节炎患者按照随机数字表法分为对照组(63例)、治疗组(63例)。对照组予硫酸氨基葡萄糖胶囊口服,治疗组在对照组治疗的基础上口服加味独活寄生合剂。评价治疗前、治疗4周和治疗8周后患者的疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分,检测治疗前和治疗8周后血清及关节液中炎症趋化因子水平,记录不良事件及不良反应的发生情况,比较两组临床疗效。结果:总有效率治疗组为92.06%(58/63),对照组为71.43%(45/63),治疗组高于对照组($P<0.01$)。两组患者治疗4周、8周后WOMAC疼痛、僵硬和关节功能评分及总评分、VAS评分均降低($P<0.05$);且治疗组均低于对照组($P<0.01$)。两组患者治疗后血液及关节液中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子配体2(CCL2)、趋化因子配体5(CCL5)水平均降低($P<0.01$),且治疗组均低于对照组($P<0.01$)。两组均未出现严重不良事件及不良反应。结论:加味独活寄生合剂可通过靶向抑制CCL2、CCL5等趋化因子,缓解KOA疼痛及炎症反应。

[关键词] 膝骨关节炎;加味独活寄生合剂;寒湿痹阻;肝肾亏虚;趋化因子配体2;趋化因子配体5

[中图分类号] R274.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)12-0127-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.020

Clinical Observation on Jiawei Duhuo Jisheng Mixture (加味独活寄生合剂) in the Treatment of Knee Osteoarthritis with Liver-Kidney Deficiency and Cold-Dampness Blockage Syndrome

XU Xiaotong¹, QIU Liguo¹, YE Zifeng¹, LU Min¹, ZHANG Shenyao², WEN Zhi¹, WANG Linhua¹, DONG Wenbo³, KUANG Gaoyan¹

(1.The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410007, China;

2.The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410005, China;

3.Zhuzhou Lukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou Hunan 412100, China)

[Abstract] Objective: To observe the clinical efficacy of Jiawei Duhuo Jisheng Mixture (加味独活寄生合剂, JDJM) in treating knee osteoarthritis (KOA) with liver-kidney deficiency and cold-dampness blockage syndrome. Methods: 126 KOA patients with this syndrome were randomly divided into a control group (63 cases) and a treatment group (63 cases). The control group received oral glucosamine sulfate capsules, while the treatment group received JDJM in addition to the control group's treatment. Visual Analog Scale (VAS) pain scores and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scores were evaluated before treatment, at 4 weeks, and 8 weeks. Serum and synovial fluid levels of inflammatory chemokines were measured before and after 8 weeks of treatment. Adverse events were recorded. The clinical efficacy was compared between the

*基金项目:湖南省自然科学基金项目(2023JJ30471,2024JJ6353);湖南省科技创新计划项目(2024RC3203);湖南省中医药管理局中医药类科研基金项目(B2024046,B2024062,E2023013);长沙市自然科学基金项目(kq2403099);湖南中医药大学校级重点科研基金项目(2023XYLH001)

通信作者:邝高艳,男,副主任医师,研究方向为中医药防治骨与关节疾病

two groups. Results: With total effective rates of 92.06% (58/63) and 71.43% (45/63) in the treatment and control groups, respectively, the treatment group demonstrated a statistically superior outcome ($P<0.01$). WOMAC pain, stiffness, physical function sub-scores, total WOMAC score, and VAS scores decreased significantly at both 4 and 8 weeks after treatment in both groups ($P<0.05$). At 4 and 8 weeks post-treatment, VAS scores, all WOMAC sub-scores, and the total WOMAC score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). Post-treatment levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), chemokine ligand 2 (CCL2), and chemokine ligand 5 (CCL5) in both serum and synovial fluid were significantly reduced in both groups ($P<0.01$). Furthermore, the post-treatment levels of IL-6, TNF- α , CCL2, and CCL5 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). No severe adverse events or adverse reactions were observed in either group. Conclusion: JDJM can alleviate pain and inflammation in KOA by targeting the suppression of chemokines such as CCL2 and CCL5.

[Keywords] knee osteoarthritis; Jiawei Duhuo Jisheng Mixture; cold-dampness blockage syndrome; liver-kidney deficiency syndrome; CCL2; CCL5

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年人群常见的退行性关节致残性疾病,其特征是关节炎症和软骨侵蚀。KOA引起的疼痛可导致生活质量下降、社会关系干扰、认知功能下降、日常生活活动受限、生产力降低、焦虑和抑郁增加等^[1]。随着关节活动增多,其病变程度日渐严重,影响患者日常生活,最终致残。研究显示,随着我国人口老龄化化进程的逐步加快,KOA发病率也呈上升趋势^[1]。目前KOA常见的治疗方案多以镇痛药、非甾体抗炎药、理疗、针灸等为主,但均不能充分控制疼痛、延缓KOA的进展^[1]。关节置换为患者的最终选择,但是关节置换意味着更大的手术风险和经济负担^[2]。

加味独活寄生合剂(Jiawei Duhuo Jisheng Mixture, JDJM)是全国名老中医药专家卢敏教授基于独活寄生汤加味而来,已在临床应用多年,疗效显著。研究证实其治疗KOA的作用机制与其抗炎作用关系密切^[3-5]。KOA的形成与全关节范围的病变有关,慢性炎症在KOA进展中占据重要地位。滑膜炎作为关节慢性炎症的重要组成,可被促炎因子激活^[6],趋化因子也是其重要组成^[7]。本研究旨在进一步明确加味独活寄生合剂治疗KOA的临床疗效,同时了解其对患者血清和关节液中炎性趋化因子的影响,从炎性趋化因子的角度探讨其抗炎机制。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[8]和《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》^[9]中膝骨关节炎诊断标准拟定。(1)年龄 ≥ 50 岁;(2)近1个月内反复出现膝关节疼痛;(3)晨僵 ≤ 30 min;(4)活动时有骨摩擦音(感);(5)X线片(站立位或负重位)显示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成。符合(1),结合(2)(3)(4)(5)中任意2项即可诊断。Kellgren-Lawrence影像分级:0级,没有改变(正常);1级,怀疑为骨赘,关节间隙无异常;2级:可见显著骨质增生,并伴随关节腔明显狭窄;3级,中等程度的骨赘,关节间隙明显变窄和显著硬化性改变;4级,重度程度骨赘,关节间隙明显变窄,硬化性改变严重,畸形明显。

1.1.2 中医辨证标准 辨证为肝肾亏虚、寒湿痹阻证^[9]。

(1)主症:关节日常隐隐作痛;受寒则疼痛重着剧烈,得温则减,关节屈伸不利。(2)次症:日常腰膝无力,酸软不适,遇劳更甚;遇寒腰身重痛。(3)舌象与脉象:舌质淡,苔白腻;脉沉细濡缓。

1.2 纳入标准 (1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;(2)Kellgren-Lawrence分级为1级、2级;(3)年龄50~65岁;(4)过去1个月内没有服用治疗药物及进行相关治疗;(5)类风湿、风湿、免疫系统和感染等相关检查指标无异常;(6)无内科并发症,如高血压、冠心病等;(7)大便寄生虫检查未发现异常,既往无大便性状异常及消化道疾病病史;(8)无长期使用抗菌药物史,或在收集样本之前已停止使用抗菌或抑菌药物超过1年;(9)患者同意签署知情同意书,并能够积极配合后续的治疗和随访。

1.3 排除标准 (1)患有严重心脑血管疾病;(2)患有类风湿关节炎、痛风性关节炎和创伤性滑膜炎等滑膜病变和有膝关节创伤史。

1.4 研究对象 选取2024年1—12月就诊于湖南中医药大学第一附属医院骨伤科门诊的KOA患者,根据随机数字表分为对照组和治疗组,每组63例。本研究经湖南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(HN-LL-SZR-2024-053)。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 口服硫酸氨基葡萄糖胶囊(浙江海正药业股份有限公司,批号:240102,0.314 g/粒),2粒/次,3次/d。连续治疗8周。

1.5.2 治疗组 在对照组治疗的基础上予加味独活寄生合剂口服。加味独活寄生合剂由湖南中医药大学第一附属医院中药制剂科根据药物制剂标准流程统一生产,批号20240103,62.5 mL/次,2次/d。连续治疗8周。

治疗期间,两组患者均注意患膝保暖,坚持患肢股四头肌功能锻炼,尽量不要下蹲、坐矮凳,减少爬楼、爬山等运动。

1.6 观察指标

1.6.1 安全性指标 分别于治疗前、治疗8周后进行肝肾功能、血常规及心电图检测。

1.6.2 疗效性指标 分别于治疗前、治疗4周和治疗8周后进

行下列评分:疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)评分^[10]、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(McMaster university osteoarthritis index,WOMAC)评分^[11](WOMAC疼痛指数、僵硬感指数和关节活动困难度)。此项评估中,数值的高低直接反映了膝关节的功能状态。分数越高意味着关节的活动能力下降越明显,提示可能存在更严重的膝关节问题。

1.6.3 实验室指标 分别于治疗前和治疗8周后采集患者血液及膝关节液,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2,CCL2)、趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5,CCL5)、白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)水平。ELISA试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司,批号分别为Q04035916、Q05035917、Q02035914、Q03035915。检测过程严格按照说明书进行双盲操作。

1.7 疗效标准 治疗8周后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]评定疗效。治愈:关节活动正常,疼痛、肿胀等症状消失;显效:关节活动基本不受限,疼痛、肿胀等症状明显缓解;有效:关节活动轻度受限,疼痛、肿胀等症状有所缓解;无效:疼痛、肿胀等症状及关节活动均无改善。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件分析数据。计量资料符合正态分布且方差齐,计量资料采用“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,重复测量计量资料采用重复测量资料方差分析,组间同一时点比较采用独立样本t检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料 两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。(见表1)

表1 两组患者基线资料比较

| 组别 | n | 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 病程($\bar{x}\pm s$,月) | BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 性别/例 | | 患膝/例 | | KL分级/例 | |
|-------|----|------------------------|------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----|--------|-----|
| | | | | | 男 | 女 | 左 | 右 | I级 | II级 |
| 治疗组 | 63 | 59.60±1.40 | 11.80±3.00 | 25.20±4.10 | 33 | 30 | 27 | 36 | 31 | 32 |
| 对照组 | 63 | 59.10±2.60 | 11.60±3.10 | 25.70±3.20 | 29 | 34 | 32 | 31 | 29 | 34 |
| 检验统计量 | | t=1.340 | t=0.368 | t=0.305 | $\chi^2=0.508$ | $\chi^2=0.800$ | $\chi^2=0.126$ | | | |
| P | | 0.182 | 0.713 | 0.760 | 0.476 | 0.371 | 0.722 | | | |

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。(见表2)

表2 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

| 组别 | n | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗组 | 63 | 13(20.63) | 34(53.97) | 11(17.46) | 5(7.94) | 58(92.06) |
| 对照组 | 63 | 11(17.46) | 24(38.10) | 10(15.87) | 18(28.57) | 45(71.43) |
| χ^2 | | | | | 9.008 | |
| P | | | | | 0.003 | |

2.3 两组患者治疗前后VAS评分比较 两组患者治疗前VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;所有患者不同时间节点VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在时间效应,两组均如此。两组患者治疗4周、8周后VAS评分均呈降低趋势($P<0.05$)。两组患者VAS评分总体

比较,差异有统计学意义($P<0.05$),即存在分组效应。治疗组患者治疗4周、8周后VAS评分低于对照组($P<0.01$)。时间因素与分组因素存在交互效应($P<0.01$),即两组患者VAS评分降低幅度不一致。(见图1、表3)

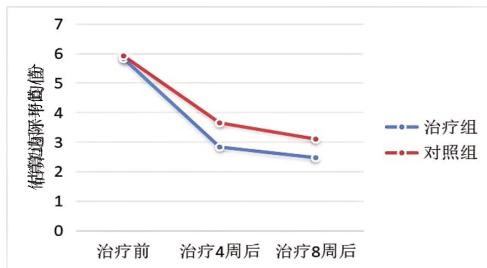


图1 VAS评分交互效应轮廓图

表3 两组患者治疗前后VAS评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗4周后 | 治疗8周后 | F | P |
|-----|----|-----------|------------------------|------------------------|-----------|-------|
| 治疗组 | 63 | 5.82±0.60 | 2.82±0.60 ^a | 2.46±0.52 ^a | 2 532.705 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 5.91±0.70 | 3.64±0.54 ^a | 3.09±0.51 ^a | 409.500 | 0.000 |
| t | | -0.780 | -2.679 | -12.880 | | |
| P | | 0.437 | 0.008 | 0.000 | | |

注: $F_{\text{时间主效应}}=1289.432$, $P_{\text{时间主效应}}=0.000$; $F_{\text{分组主效应}}=5.782$, $P_{\text{分组主效应}}=0.019$; $F_{\text{交互效应}}=10.247$, $P_{\text{交互效应}}=0.001$; 与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后WOMAC总评分比较 两组患者治疗前WOMAC总评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者不同时间节点WOMAC总评分比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在时间效应,两组均如此。两组患者治疗4周、8周后WOMAC总评分均呈降低趋势($P<0.05$)。两组患者WOMAC总评分总体比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在分组效应。治疗组患者治疗4周、8周后WOMAC总评分低于对照组($P<0.01$)。时间因素与分组因素存在交互效应($P<0.01$),即两组患者WOMAC总评分降低幅度不一致。(见图2、表4)

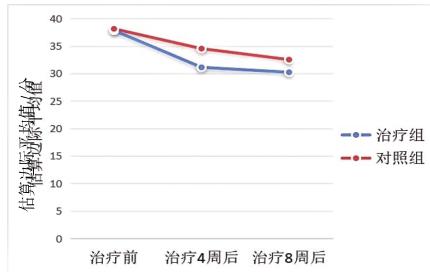


图2 WOMAC总评分交互效应轮廓图

表4 两组患者治疗前后WOMAC总评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗4周后 | 治疗8周后 | F | P |
|-----|----|------------|-------------------------|-------------------------|---------|-------|
| 治疗组 | 63 | 38.14±2.63 | 31.10±2.12 ^a | 30.37±1.03 ^a | 156.890 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 38.20±0.98 | 34.50±0.86 ^a | 32.70±0.76 ^a | 89.320 | 0.000 |
| t | | -0.830 | -12.070 | -11.360 | | |
| P | | 0.411 | 0.000 | 0.000 | | |

注: $F_{\text{时间主效应}}=120.320$, $P_{\text{时间主效应}}=0.000$; $F_{\text{分组主效应}}=85.670$, $P_{\text{分组主效应}}=0.000$; $F_{\text{交互效应}}=42.150$, $P_{\text{交互效应}}=0.000$; 与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后WOMAC疼痛评分比较 两组患者治

疗前WOMAC疼痛评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者不同时间节点WOMAC疼痛评分比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在时间效应,两组均如此。两组患者治疗4周、8周后WOMAC疼痛评分均呈降低趋势($P<0.05$)。两组患者WOMAC疼痛评分总体比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在分组效应。治疗组患者治疗4周、8周后WOMAC疼痛评分低于对照组($P<0.01$)。时间因素与分组因素存在交互效应($P<0.01$),即两组患者WOMAC疼痛评分降低幅度不一致。(见图3、表5)

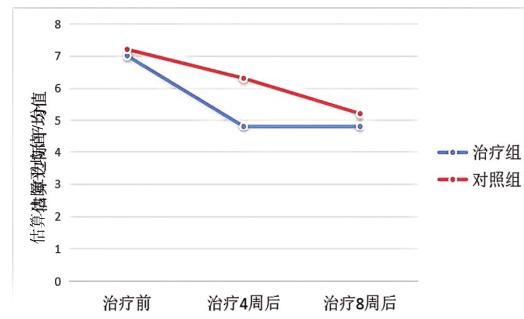


图3 WOMAC 疼痛评分交互效应轮廓图

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗4周后 | 治疗8周后 | F | P |
|-----|----|-----------|------------------------|------------------------|---------|-------|
| 治疗组 | 63 | 7.00±0.71 | 4.80±0.42 ^a | 4.80±0.48 ^a | 152.360 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 7.20±0.65 | 6.30±0.48 ^a | 5.20±0.37 ^a | 130.780 | 0.000 |
| t | | -1.750 | -16.330 | -5.890 | | |
| P | | 0.083 | 0.000 | 0.000 | | |

注: $F_{\text{时间主效应}}=185.430$, $P_{\text{时间主效应}}=0.000$; $F_{\text{分组主效应}}=100.360$, $P_{\text{分组主效应}}=0.000$; $F_{\text{交互效应}}=33.210$, $P_{\text{交互效应}}=0.000$; 与治疗前比较, $^aP<0.05$ 。

2.6 两组患者治疗前后WOMAC僵硬评分比较 两组患者治疗前WOMAC僵硬评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者不同时间节点WOMAC僵硬评分比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在时间效应,两组均如此。两组患者治疗4周、8周后WOMAC僵硬评分均呈降低趋势($P<0.05$)。两组患者WOMAC僵硬评分总体比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在分组效应。治疗组患者治疗4周、8周后WOMAC僵硬评分低于对照组($P<0.01$)。时间因素与分组因素存在交互效应($P<0.01$),即两组患者WOMAC僵硬评分降低幅度不一致。(见图4、表6)

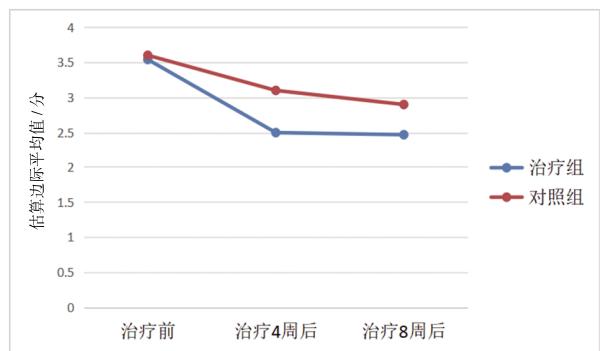


图4 WOMAC 僵硬评分交互效应轮廓图

表6 两组患者治疗前后WOMAC 僵硬评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗4周后 | 治疗8周后 | F | P |
|-----|----|-----------|------------------------|------------------------|---------|-------|
| 治疗组 | 63 | 3.54±0.63 | 2.50±0.53 ^a | 2.47±0.42 ^a | 145.830 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 3.60±0.52 | 3.10±0.57 ^a | 2.90±0.36 ^a | 128.450 | 0.000 |
| t | | -0.635 | -6.150 | -5.640 | | |
| P | | 0.526 | 0.000 | 0.000 | | |

注: $F_{\text{时间主效应}}=168.320$, $P_{\text{时间主效应}}=0.000$; $F_{\text{分组主效应}}=85.140$, $P_{\text{分组主效应}}=0.000$; $F_{\text{交互效应}}=26.270$, $P_{\text{交互效应}}=0.000$; 与治疗前比较, $^aP<0.05$ 。

2.7 两组患者治疗前后WOMAC关节功能评分比较 两组患者治疗前WOMAC关节功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者不同时间节点WOMAC关节功能评分比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在时间效应,两组均如此。两组患者治疗4周、8周后WOMAC关节功能评分均呈降低趋势($P<0.05$)。两组患者WOMAC关节功能评分总体比较,差异有统计学意义($P<0.01$),即存在分组效应。治疗组患者治疗4周、8周后WOMAC关节功能评分低于对照组($P<0.01$)。时间因素与分组因素存在交互效应($P<0.01$),即两组患者WOMAC关节功能评分降低幅度不一致。(见图5、表7)

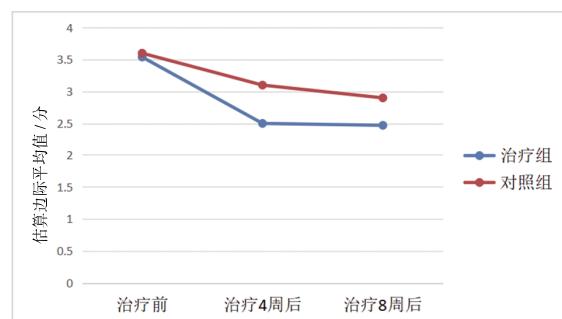


图5 WOMAC 关节功能评分交互效应轮廓图

表7 两组患者治疗前后WOMAC 关节功能评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗4周后 | 治疗8周后 | F | P |
|-----|----|------------|-------------------------|-------------------------|---------|-------|
| 治疗组 | 63 | 27.60±1.54 | 23.80±1.93 ^a | 23.10±1.19 ^a | 176.350 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 27.40±1.78 | 25.10±1.10 ^a | 24.60±1.07 ^a | 142.580 | 0.000 |
| t | | 0.676 | -4.640 | -7.430 | | |
| P | | 0.500 | 0.000 | 0.000 | | |

注: $F_{\text{时间主效应}}=192.340$, $P_{\text{时间主效应}}=0.000$; $F_{\text{分组主效应}}=118.470$, $P_{\text{分组主效应}}=0.000$; $F_{\text{交互效应}}=38.760$, $P_{\text{交互效应}}=0.000$; 与治疗前比较, $^aP<0.05$ 。

2.8 两组患者血清及关节液中IL-6、TNF- α 、CCL2、CCL5水平比较 两组患者治疗前血清及关节液中IL-6、TNF- α 、CCL2、CCL5水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与治疗前比较,两组患者治疗后血清及关节液中IL-6、TNF- α 、CCL2、CCL5水平均明显下降($P<0.01$),且治疗组患者治疗后血清及关节液中IL-6、TNF- α 、CCL2、CCL5水平均低于对照组($P<0.01$)。(见表8~9)

2.9 不良反应发生情况 两组患者治疗前、治疗后肝功能、肾功能、血常规、心电图均未见明显异常。本研究未见不良反应。

3 讨 论

KOA在中医学中属“痹证”“骨痹”“膝痹”“鹤膝风”“冷痹”等范畴^[13]。痹证的病因多为肝肾亏损与慢性劳损^[14]。肝合筋，主藏血。血海充盈以养筋。肾合骨，主藏精养髓。肾精盛骨髓充以壮骨。诸筋皆属于节而束骨，因此肝肾精血充盛对于肌筋张弛有度、骨坚而有力尤为重要。KOA多发于中老年人，人至中老年，先天之本肾气渐衰，不足以充养骨髓。先天之本衰弱则五脏皆渐衰。肝肾精血同源，肾精衰、肝血虚则筋骨失养；肝肾内亏之时极易外合风寒湿外邪侵袭，寒邪、湿邪盛极则诱发寒湿痹阻型痹证。寒邪、湿邪侵袭首先影响机体气血运行；寒邪、湿邪属阴，阴邪凝滞气血，气滞则血不通，不通则痛且关节不利。肝肾亏虚、寒湿痹阻型KOA在日常较为多见，治疗多以补益肝肾、散寒除湿、活血止痛为基本治则^[15]。

加味独活寄生合剂源于孙思邈《备急千金要方》中的治痹名方独活寄生汤。全国名老中医药专家卢敏教授总结四十余年临床诊疗用药经验，观湖湘之地特殊地域、气候及人文特色，察KOA患者“虚、瘀、毒”病机^[16]特点，在独活寄生汤基础上添加木瓜、威灵仙、黄芩、制天南星拟定加味独活寄生合剂。加味独活寄生合剂制备工艺成熟，有效物质成分具有高度稳定性^[17]。方中独活性微温味辛苦，归肾、膀胱经，善祛骨节之风寒湿邪；桑寄生性平味苦甘，苦燥甘补，燥能祛风湿之邪，补可填肝肾之虚、筋骨之弱；独活、桑寄生合用，尤其适用于痹证损及肝肾、腰膝酸软、筋骨无力者，故共为君药。细辛性辛味温，归心、肺、肾经，行外可解表祛风散寒，走内可通窍止痛；肉桂性大热味辛甘，归肾、脾、心、肝经，为命门火衰之要药，可补火助阳，温通经脉，引火归元，散寒止痛；防风性微温味辛甘，善升清燥湿、利于透邪；秦艽性平味辛苦，不仅为风药中之润剂，又可活血荣筋，搜筋肉之风湿，活血通络止痹痛；黄芩性寒味苦，归肺、胆、脾、大肠、小肠经，长于清中焦、上焦湿热，与防风为伍补益后天，善治脾虚湿盛、清阳不升；木瓜性温味酸，入肝、脾经，善舒筋络、除湿痹，为湿痹筋脉拘挛之要药^[18]。黄芩与木瓜合用，前者入肺、胆、脾，化上焦、中焦湿热，后者以酸味为引入肝、脾，和胃化湿。二者合用，益肺助脾健胃，补养后天以资先天。威灵仙性温味辛咸，性猛善走，

长于通络除湿止痛；制天南星性温味辛苦，归肺、肝、脾经，可燥湿祛寒，祛风止痉^[19]，对于寒邪阻滞经络所致的活动不利、筋脉挛缩疗效显著^[15]；杜仲性温味甘，牛膝性平味苦甘酸。以上共为臣药。杜仲、牛膝两药同归肝肾，表可助君药祛风除湿散寒、止痹痛，里可补肝肾、强筋骨。熟地黄、当归、川芎、芍药补血调血，人参、茯苓益气健脾以助后天，共为佐药。甘草健脾和药，为使药。全方强调祛风除湿散寒与补益脾胃肝肾气血并重。该方不仅重视补养后天以资先天，使肺脾肝肾得补，气血得充，还增强了祛风燥湿止痛之效，使寒湿得除，冷痛得消。全方祛邪不伤正，扶正不留邪，标本兼顾。

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种涉及全关节病变的疾病，包括底层骨的重塑、异位骨的形成、关节囊的肥大等。在关节这个复杂的机械系统中，任何一个组成部分的变化都可能导致其病理表现出现显著差异，如软骨、滑膜、半月板和韧带等^[20]。其中，慢性炎症在OA的发生过程中扮演了一个不可忽视的角色。KOA的发生发展涉及复杂的炎症介质网络；这些炎症介质不仅可以促进新的细胞增殖和分化，还能加速组织修复和改建。这一过程被称为不平衡重塑。慢性磨损或急性创伤可触发炎症反应，导致炎症介质在关节周围积聚并驱动不平衡重塑^[21]。炎症刺激激活“沉睡的软骨细胞”，从而使关节组织中细胞外基质的周转更加频繁，推动OA^[22]。趋化因子可将免疫细胞募集到炎症部位，慢性炎症与趋化因子关系密切^[23]。趋化因子能够引导免疫细胞迁移至炎症发生的区域，促进炎症反应的发展和扩散，从而加剧关节疼痛和功能障碍的程度。因此，靶向调控趋化因子的活性对于治疗OA具有重要意义。CCL2是一种重要的趋化因子。CCL2与TNF-α等均被归类至可诱导和加剧代谢性炎症反应的关键细胞因子或趋化因子。处于代谢性疾病环境下时，CCL2和TNF-α水平显著上调^[24]，这与本研究结果一致。CCL2是炎症微环境中单核细胞迁移和浸润最重要的调节趋化因子之一^[25]，可有效增加促炎性细胞因子IL-1β、IL-6和TNF-α的表达。当出现急性损伤时，局部组织中巨噬细胞和中性粒细胞会分泌促炎因子（如CCL2和IL-6）来吸引循环单核细胞和巨噬细胞，引发炎症级联反应。CCL5也参与了炎症过程中单核细胞募集、巨噬细胞

表8 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF-α、CCL2、CCL5 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

| 组别 | n | IL-6 | | | | TNF-α | | | | CCL2 | | | | CCL5 | | | |
|-----|----|------------|------------|---------|-------|-------------|-------------|---------|-------|--------------|-------------|--------|-------|--------------|--------------|--------|-------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | t | P | 治疗前 | 治疗后 | t | P | 治疗前 | 治疗后 | t | P | 治疗前 | 治疗后 | t | P |
| 治疗组 | 63 | 22.57±1.33 | 7.40±1.04 | 124.800 | 0.000 | 185.20±7.52 | 73.62±7.03 | 203.830 | 0.000 | 198.50±14.62 | 77.13±8.90 | 98.470 | 0.000 | 86.262±8.496 | 29.233±1.621 | 61.640 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 22.80±1.87 | 14.41±1.00 | 48.600 | 0.000 | 184.00±5.78 | 138.20±6.37 | 93.840 | 0.000 | 199.20±12.56 | 120.70±7.97 | 82.820 | 0.000 | 84.636±7.236 | 58.109±6.232 | 37.280 | 0.000 |
| | t | -0.800 | -38.500 | | | 1.010 | -43.140 | | | -0.330 | -34.310 | | | 1.060 | -38.120 | | |
| | P | 0.427 | 0.000 | | | 0.314 | 0.000 | | | 0.743 | 0.000 | | | 0.289 | 0.000 | | |

表9 两组患者治疗前后关节液 IL-6、TNF-α、CCL2、CCL5 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

| 组别 | n | IL-6 | | | | TNF-α | | | | CCL2 | | | | CCL5 | | | |
|-----|----|--------------|------------|--------|-------|-------------|------------|--------|-------|--------------|--------------|---------|-------|-------------|------------|---------|-------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | t | P | 治疗前 | 治疗后 | t | P | 治疗前 | 治疗后 | t | P | 治疗前 | 治疗后 | t | P |
| 治疗组 | 63 | 182.60±14.75 | 55.82±5.83 | 87.860 | 0.000 | 70.47±11.22 | 16.78±1.62 | 40.120 | 0.000 | 891.90±57.71 | 282.10±42.63 | 123.840 | 0.000 | 134.50±5.73 | 18.78±0.86 | 179.300 | 0.000 |
| 对照组 | 63 | 182.70±13.14 | 99.07±5.23 | 65.130 | 0.000 | 71.26±13.02 | 32.73±2.66 | 24.600 | 0.000 | 878.70±52.46 | 527.70±77.19 | 57.600 | 0.000 | 134.60±5.62 | 47.61±6.19 | 137.520 | 0.000 |
| | t | -0.040 | -43.860 | | | -0.430 | -50.650 | | | 1.300 | -27.920 | | | -0.100 | -43.660 | | |
| | P | 0.968 | 0.000 | | | 0.668 | 0.000 | | | 0.196 | 0.000 | | | 0.923 | 0.000 | | |

极化,其主要由关节组织细胞产生,如软骨细胞、滑膜成纤维细胞和免疫细胞等^[29]。CCL5在软骨细胞和滑膜细胞中的过度表达,能够通过引发基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase-1, MMP1)、基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase-3, MMP3)和基质金属蛋白酶13 (matrix metalloproteinase-13, MMP13)等酶的激活促进软骨退化^[27]。激活机制可能与其在滑膜成纤维细胞中参与免疫细胞浸润和促进刺激细胞因子的产生有关^[28]。

本研究旨在深入探索加味独活寄生合剂在调节肝肾亏虚、寒湿痹阻型KOA患者炎症反应方面的潜力,特别是对趋化因子(CCL2和CCL5)的影响。结果表明,加味独活寄生合剂能减轻KOA患者的疼痛、僵硬和关节活动度,抑制关节的炎症环境,从而实现减轻疼痛、提高关节功能的效果。治疗组效果优于对照组。

综上所述,加味独活寄生合剂可显著减少KOA患者炎症因子IL-6、TNF- α 和CCL2、CCL5等趋化因子的表达,从而抑制KOA的发展。但本研究临床观察时间相对较短,这限制了对加味独活寄生合剂改善KOA症状具体作用机制的深入理解。此外,参与研究的临床患者数量有限。后续研究应开展规模更大、样本更多且在多个临床试验中心进行的随机对照试验,以确保有足够的数据来验证所提出的假设,并从不同的角度探讨其疗效和安全性。

参考文献

- [1] O'NEIL C K, HANLON J T, MARCUM Z A. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: Focus on non-opioid and opioid analgesics[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2012, 10(6):331–342.
- [2] 梁志,周峻,全锐,等.恒古骨伤愈合剂联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(24):80–86.
- [3] RIEGGER J, HUBER-LANG M, BRENNER R E. Crucial role of the terminal complement complex in chondrocyte death and hypertrophy after cartilage trauma[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5):685–697.
- [4] 邝高艳,严可,柴爽,等.加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎临床疗效及对关节液中IL-1,IL-6,TNF- α 及NO的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):174–178.
- [5] 黄璐,谭旭仪,邝高艳,等.加味独活寄生合剂对兔膝骨关节炎软骨Wnt3a及 β -catenin蛋白表达的影响[J].时珍国医国药,2022,33(9):2053–2055.
- [6] 李喜媛,马麦丽娜,马晓飞,等.成纤维样滑膜细胞在类风湿关节炎中的作用及中医药干预研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2025,31(5):913–918.
- [7] 缪祎,张德新,魏海强,等.基于CX3CL1探讨不同干预剂量石榴籽油对膝关节骨性关节炎大鼠滑膜细胞及软骨基质的影响[J].中国老年学杂志,2025,45(11):2704–2708.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志,2018(12):705–715.
- [9] 邝高艳.基于Wnt信号通路研究加味独活寄生合剂含药血清对兔关节软骨细胞的作用机制[D].长沙:湖南中医药大学,2017.
- [10] 陈卫衡.膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J].中医正骨,2020,32(10):1–14.
- [11] YOSHII I, CHIJIWA T, SAWADA N. Influence of pain score measured by a visual analog scale (PS-VAS) on the Health Assessment Questionnaire Disability Index and 28-joint Disease Activity Index with C-reactive protein in rheumatoid arthritis patients[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(11):1955–1961.
- [12] 郑筱萸.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.
- [13] 宋梦歌,薛志鹏,孙继高,等.中成药治疗膝骨关节炎临床试验结局指标的文献研究[J].时珍国医国药,2020,31(7):1764–1766.
- [14] 王波,杨广宇.温针灸结合羌防祛痹汤治疗寒湿痹阻型膝关节骨性关节炎临床观察[J].现代中西医结合杂志,2021,30(4):348–352,359.
- [15] 谭开云,卢敏.加味独活寄生合剂治疗风寒湿痹、肝肾亏虚型膝骨关节炎临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2016,34(2):425–427.
- [16] 谭旭仪,邝高艳,卢敏.膝骨关节炎的“虚、瘀、毒”病机特点探析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(24):201–206.
- [17] 李西海.从“肾藏精生髓充骨”初探骨髓基质干细胞归巢重塑骨关节炎软骨下骨的机制[J].中华中医药杂志,2022,37(12):6902–6905.
- [18] 王传博,李艳.国医大师李济仁治疗痹病药对举隅[J].中华中医药杂志,2024,39(12):6492–6495.
- [19] 李如,丁思月,王优,等.风药在痹病中的应用探讨[J].长春中医药大学学报,2023,39(12):1303–1307.
- [20] MALFAIT A M. Osteoarthritis year in review 2015: Biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(1):21–26.
- [21] 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.
- [22] CENCIONI M T, GENCHI A, BRITTAIN G, et al. Immune reconstitution following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: A review on behalf of the EBMT autoimmune diseases working party[J]. Front Immunol, 2022, 12:813957.
- [23] 王美娟,饶毅,龚文娟,等.长链非编码RNA在关节炎发病机制中的调控作用研究进展[J].中华中医药杂志,2024,39(12):6633–6640.
- [24] OKAMURA H, TSUTSUI H, KOMATSU T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells[J]. Nature, 1995, 378(6552):88–91.

(下转第154页)

- 2011.
- [20] 国家中医药管理局医政司.中医外科病证诊断疗效标准: ZY/T 001.2-1994[S].南京:南京大学出版社,1994.
- [21] 国家中医药管理局医政司.中医皮肤科病证诊断疗效标准:ZY/T 001.8-1994[S].南京:南京大学出版社,1994.
- [22] 李曰庆.中医外科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2017.
- [23] CHANG A C, DEARMAN B, GREENWOOD J E. A comparison of wound area measurement techniques: Visitrak versus photography[J]. *Eplasty*, 2011, 11:e18.
- [24] JØRGENSEN L B, SØRENSEN J A, JEMEC G B, et al. Methods to assess area and volume of wounds:A systematic review[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(4):540-553.
- [25] 王双霞.基于护理程序的整体护理干预对术后胫骨平台骨折患者VAS评分及护理满意度的影响[J].河南医学研究,2017,26(23):4371-4372.
- [26] ALMAMUN A, SHAO C X, GENG P W, et al. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1395479.
- [27] KOLIMI P, NARALA S, NYAVANANDI D, et al. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: Trajectory and recent advancements[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2439.
- [28] 杨伟朋,阙华发.下肢溃疡外治法的临床研究概况[J].陝西中医,2016,37(1):126-127.
- [29] 冯林松,褚永悦,朱海峰.下肢慢性溃疡中医从虚论治的研究进展[J].中国医药科学,2016,6(5):68-71.
- [30] GUEST J F, FULLER G W, VOWDEN P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: Update from 2012/2013[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e045253.
- [31] 王鹏,高晓博,赵彬宏,等.巨噬细胞在创面修复中的作用机制研究进展[J].中国烧伤创疡杂志,2025,37(1):6-8,17.
- [32] 周娟,赖佳惠,方诗莹,等.生物大分子敷料在慢性创面修复中的应用进展[J].食品与生物技术学报,2021,40(4):1-8.
- [33] 方秋,赵悦,吴鹏,等.中医药治疗慢性创面机制的研究进展[J].中医外治杂志,2023,32(1):105-107.
- [34] 魏港,姜洪宇,孟之雅,等.中药干预创面微生态促慢性伤口愈合的研究进展[J].时珍国医国药,2025,36(5):930-935.
- [35] 许东敏,杜娟娇,杨莹,等.中药多糖类成分促进慢性难愈创面修复机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(8):245-252.
- [36] HONG Y K, CHANG Y H, LIN Y C, et al. Inflammation in wound healing and pathological scarring [J]. *Adv Wound Care*, 2023, 12(5):288-300.
- [37] GUO S, DIPIETRO L A. Factors affecting wound healing[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(3):219-229.
- [38] BAO P, KODRA A, TOMIC-CANIC M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing[J]. *J Surg Res*, 2009, 153(2):347-358.
- [39] PENN J W, GROBBELAAR A O, ROLFE K J. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: A review[J]. *Int J Burns Trauma*, 2012, 2(1):18-28.
- [40] ZHU D, WEI W H, ZHANG J Y, et al. Mechanism of damage of HIF-1 signaling in chronic diabetic foot ulcers and its related therapeutic perspectives[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3):e24656.
- [41] LUSTER A D, ALON R, VON ANDRIAN U H. Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutic targets[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1182-1190.
- [42] 郝福明,李元奎.外科托法源流考[J].中华中医药杂志,2011,26(10):2208-2210.
- [43] 谭梅鑫.托里消毒散调控创面炎症反应对糖尿病皮肤溃疡愈合的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2023.
- [44] 刘毅,王广磊.贝复济联合康复新液治疗复发性口腔溃疡的疗效及对炎性因子、复发率的影响[J].实用临床医药杂志,2019,23(4):90-92,95.

(收稿日期:2025-08-20 编辑:时格格)

(上接第132页)

- [25] GU Y, KUIDA K, TSUTSUI H, et al. Activation of interferon- γ inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme[J]. *Science*, 1997, 275(5297):206-209.
- [26] ABRAHAM N G, DRUMMOND G. CD163-Mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function[J]. *Circ Res*, 2006, 99(9):911-914.
- [27] JETTEN N, VERBRUGGEN S, GIJBELS M J, et al.

Anti-inflamatory M2, but not pro-inflamatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1):109-118.

- [28] HU Y, GUI Z P, ZHOU Y N, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145:146-160.

(收稿日期:2025-05-30 编辑:蒋凯彪)