

本文引用: 刘顺超, 石 昆, 陈绍华. 基于“肝主筋, 肾主骨”理论辨证取穴温针灸联合膝痹方治疗膝骨关节炎的临床研究及模型化评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 883-890.

基于“肝主筋, 肾主骨”理论辨证取穴温针灸联合膝痹方治疗膝骨关节炎的临床研究及模型化评价

刘顺超, 石 昆, 陈绍华*
上海市长宁区天山中医医院, 上海 200051

[摘要] **目的** 探究基于“肝主筋, 肾主骨”理论辨证取穴温针灸联合膝痹方治疗膝骨关节炎(KOA)的临床疗效及其对血清炎症因子的影响, 并构建药效模型化评价。**方法** 选取 2022 年 9 月至 2024 年 9 月上海市长宁区天山中医医院收治 KOA 患者 97 例, 随机分为对照组(温针灸治疗, $n=49$)和研究组(温针灸联合膝痹方治疗, $n=48$), 基线资料均衡。比较两组治疗前后西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分、奎森功能演算指数(Lequesne)评分、中医证候积分、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)水平。采用非线性混合效应模型建立温针灸联合膝痹方治疗 KOA 的时间效应模型, 检验模型的拟合效果和参数稳定性, 可视化预测评估模型性能。基于最终模型模拟各基线下中医证候积分的典型时间效应曲线。**结果** 治疗后, 研究组 WOMAC 痊愈率、Lequesne 显效率、Lequesne 总有效率均高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 与治疗前相比, 对照组神疲乏力评分差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组神疲乏力评分下降($P<0.05$), 两组患者中医证候积分、膝骨关节疼痛、活动受限、腰膝酸软无力、舌红少苔、脉细数评分以及血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均下降($P<0.05$); 且研究组中医证候积分、膝骨关节疼痛、活动受限、腰膝酸软无力、神疲乏力、舌红少苔、脉细数和血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均低于对照组($P<0.05$)。中医证候积分随时间增加而减少, 最终达到药效平台, 符合经典的 E_{\max} 模型。逐步筛选协变量后, 最终药效模型为 $E_{\max,i}=15.48+1.35\times(Baseline_i-27.89)$ 。模型拟合效果较好, 参数估算稳健, 中医证候积分基线值越高则降幅越大, 治疗 42 d 均降低至 8 分以下。**结论** 基于“肝主筋, 肾主骨”理论辨证取穴温针灸联合膝痹方可有效降低 KOA 患者血清炎症因子水平, 显著改善患者膝骨关节疼痛、活动受限、腰膝酸软无力、神疲乏力、舌红少苔、脉细数的临床症状。

[关键词] 膝骨关节炎; 肝主筋; 肾主骨; 温针灸; 膝痹方; 炎症反应; 药效模型

[中图分类号] R245

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.05.014

Clinical study and model-based evaluation on the treatment of knee osteoarthritis with warm needle moxibustion at selected acupoints from pattern identification based on the theory of "liver governs sinews and kidney governs bones" combined with the Xibi Formula

LIU Shunchao, SHI Kun, CHEN Shaohua*

Shanghai Changning Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 200051, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of warm needle moxibustion at selected acupoints from pattern

[收稿日期] 2025-4-28

[基金项目] 上海市长宁区卫生健康委员会课题项目(20234z009)。

[通信作者] * 陈绍华, 男, 硕士, 副主任医师, E-mail: lingfox1999@163.com。

identification based on the theory of "liver governs sinews and kidney governs bones" combined with the Xibi Formula in the treatment of knee osteoarthritis (KOA), as well as its impact on serum inflammatory factors, and to construct a pharmacodynamic model-based evaluation. **Methods** A total of 97 patients with knee osteoarthritis (KOA) admitted to Shanghai Changning Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital from September 2022 to September 2024 were enrolled in this study. The patients were randomly divided into control group (treated with warm needle moxibustion alone, $n=49$) and study group (treated with a combination of warm needle moxibustion and the Xibi Formula, $n=48$), with balanced baseline characteristics between the two groups. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scores, Lequesne Functional Algorithm Index scores, TCM pattern scores, as well as serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukins (IL), were compared between the two groups before and after treatment. A nonlinear mixed-effects model was utilized to establish a time-effect model for the combined treatment of warm needle moxibustion and Xibi Formula in KOA. The model's goodness-of-fit and parameter stability were evaluated, and its predictive performance was assessed through visualization and analysis. Based on the final model, typical time-effect curves for TCM pattern scores under various baseline conditions were simulated. **Results** After treatment, the study group exhibited significantly higher cure rates based on the WOMAC scores, marked effectiveness rates, and overall effectiveness rates based on the Lequesne scores compared to the control group ($P<0.05$). After treatment, compared with the pre-treatment status, there was no statistically significant difference in fatigue and lassitude score in the control group ($P>0.05$), while the scores of the study group decreased ($P<0.05$). Both groups showed significant decreases in TCM pattern scores, as well as scores for knee joint pain, restricted mobility, soreness and weakness of the waist and knees, red tongue with scanty coating, and thready and rapid pulse, along with reduced serum levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 ($P<0.05$). Moreover, the study group had significantly lower scores for TCM patterns, knee joint pain, restricted mobility, soreness and weakness of the waist and knees, fatigue and lassitude, red tongue with scanty coating, thready and rapid pulse, as well as lower serum levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 compared to the control group ($P<0.05$). The TCM pattern scores decreased over time and eventually reached a plateau, consistent with the classic Emax model. After stepwise covariate screening, the final pharmacodynamic model was established as. The model demonstrated good goodness-of-fit and robust parameter estimation. A higher baseline value of the TCM pattern scores indicated a greater magnitude of reduction, and after 42 d of treatment, the scores all decreased to below 8 points. **Conclusion** The treatment of warm needle moxibustion at selected acupoints from pattern identification based on the theory of "liver governs sinews and kidney governs bones" combined with Xibi Formula, can effectively reduce serum inflammatory factor levels in KOA patients and significantly alleviate their clinical symptoms, including knee joint pain, restricted mobility, soreness and weakness of the waist and knees, fatigue and lassitude, red tongue with scanty coating, and thready and rapid pulse.

[**Keywords**] knee osteoarthritis; liver governs sinews; kidney governs bones; warm needle moxibustion; Xibi Formula; inflammation response; pharmacodynamic model

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的慢性退行性关节疾病,严重影响患者的生活质量。中医学认为,KOA病位在筋骨,根源在肝肾。肝藏血,主疏泄,筋脉依赖于肝血的滋养和肝气的疏泄,肝失调时会导致筋脉失养,出现筋脉拘挛、关节屈伸不利等症状;肾藏精,主生长发育和生殖,肾精充足则骨骼强健,肾精亏损易导致骨质疏松、关节退变等问题^[1]。“肝主筋,肾主骨”是中医脏腑学说中关于筋骨与脏腑关系的重要理论,不仅揭示了筋骨与肝肾之间的内在联系,还为 KOA 治疗提供了重要的

理论指导。肝血与肾精相互化生,肝肾亏虚常相互影响,导致筋骨失养,引发膝痹。近年来,临床上针刺、温针灸、灸法等非药物治疗 KOA 已取得了显著成效,其中,温针灸具有针刺和灸法的双重作用,可有效调和气血、疏通经络以治痹病^[2-3]。查氏膝痹方作为针对 KOA 的中药方剂,具有补肾养精、化髓壮骨、疏肝养血、化源强筋的功效^[4]。研究显示,炎症通路激活是 KOA 发生发展的关键作用机制,炎症反应加剧关节组织内软骨细胞的代谢和凋亡^[5]。但温针灸联合膝痹方对 KOA 患者内环境调节和抗炎作用尚

未明确。本研究基于“肝主筋,肾主骨”的中医理论,采用温针灸以补肾疏肝、强筋健骨,膝痹方以疏肝养筋、补肾强骨,旨在探讨温针灸联合膝痹方治疗KOA患者的临床疗效及其对血清炎症因子的影响,并通过模型化评价其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取2022年9月至2024年9月上海市长宁区天山中医医院收治的KOA患者为研究对象。依据预试验10例温针灸治疗患者和10例温针灸联合膝痹方治疗患者治疗前后中医证候积分,计算可得评分降幅分别为(12.81±0.79)分和(10.70±1.55)分,代入公式:
$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 + 1/k) \sigma^2}{\delta^2}, \sigma^2 = S^2 = \frac{(Se^2 + Sc^2)}{1 + 1/k}$$
,考虑试验期间脱落率15%~20%,则每组最低应纳入31例患者,即总样本量不少于62例。剔除因资料缺失、依从性较差、更改治疗方案等原因而试验终止或脱落的患者后,最终纳入患者97例。通过随机数字表法进行完全随机化分组,研究组48例,对照组49例,符合样本量要求。两组患者性别、年龄、BMI、病程、既往治疗史、影像学级别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本项目研究符合《赫尔辛基宣言》原则以及我国相关政策法规,通过本院伦理委员会审查(审批文号:2021081546),患者均签署知情同意书。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patients

项目	研究组(n=48)	对照组(n=49)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女,例)	15/33	17/32	0.103	0.718
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.28±12.43	57.54±10.48	1.398	0.165
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.93±4.16	24.71±2.55	1.116	0.267
病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	13.59±8.52	14.03±9.10	0.246	0.806
既往治疗史(非甾体抗炎药/局部注射,例)	41/7	45/4	0.994	0.319
KOA影像学级别(I/II/III,例)	22/18/8	24/21/4	1.641	0.440

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合西医KOA诊断标准^[6];(2)符合中医“膝痹”辨证为肝肾亏虚证的诊断标准^[7];

(3)50岁≤年龄≤75岁;(4)凯勒-劳伦斯影像学分级为I~III级^[8];(5)皮肤健康,满足针刺治疗要求;(6)同意治疗方案,依从性较好。

1.2.2 排除标准 (1)治疗前7d内曾服用非甾体抗炎药、推拿、针灸等可影响研究指标的患者;(2)合并风湿、类风湿、骨折、肿瘤等其他疾病者;(3)针刺禁忌证者;(4)严重心肺、凝血、免疫功能障碍者;(5)认知功能异常,无法配合试验者。

1.2.3 剔除标准 (1)患者治疗依从性差或拒绝配合检查;(2)因个人原因自愿退出本研究;(3)研究期间患者自行服用影响研究结果的药物。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采用温针灸治疗。患者取仰卧位,基于“肝主筋,肾主骨”理论于患者患侧取穴足三里、阳陵泉、肝俞、肾俞。穴位常规消毒后,使用一次性灭菌针灸针(批号:20162200588,苏州医疗用品厂有限公司)局部针刺,针刺深度0.5~1.25寸,得气后留针30min,期间针柄加艾段20mm温针,以患者自觉针下热感、舒适为度,每个穴位灸2壮。每间隔2~3天治疗1次,每周治疗2次,共治疗6周。

1.3.2 研究组 在对照组的基础上,再联合膝痹方治疗。药物组成:独活9g,桑寄生15g,防己15g,黄芪15g,川芎9g,怀牛膝9g,当归9g,秦艽9g,威灵仙18g,甘草3g。每天1剂,水煎分2次温服,并复煎外洗,每天2次,共治疗6周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 分别于治疗前、治疗6周后采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index, WOMAC)^[9]评分评估患者关节炎症和残疾程度,采用奎森功能演算指数(Lequesne)^[10]评分评估患者膝关节功能障碍程度。再依据中药新药临床疗效的评定标准^[11],计算患者治疗后WOMAC评分和Lequesne评分有效率。痊愈:疗效指数达到或超过80%,表示治疗效果非常好,患者症状显著改善;显效:疗效指数在50%至80%之间,表明治疗效果显著,患者症状有较大改善;有效:疗效指数在25%至50%之间,说明治疗有一定效果,患者症状有所改善;无效:疗效指数低于25%,表示治疗效果不明显,患者症状改善不大。总有效率=(痊愈例数+显效例数+

有效例数)/总例数×100%。

1.4.2 中医证候积分 分别于患者治疗前、治疗 6 周后依据《膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南》^[2]评估患者临床症状的轻重程度并计算各项评分,主要症状包括膝骨关节疼痛和活动受限,症状由轻至重分别赋值 0、2、4、6 分,次要症状包括腰膝酸软无力、神疲乏力、舌红少苔及脉细数,症状由轻至重分别赋值 0、1、2、3 分,各项评分总和即为中医证候积分。

1.4.3 炎症因子 分别于治疗前、治疗 6 周后采集患者静脉血,ELISA 检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)水平,TNF- α 试剂盒(批号:CB11762-Hu)、IL-6 试剂盒(批号:CB10373-Hu)、IL-1 β 试剂盒(批号:CB10347-Hu)均购自上海科艾博生物科技有限公司。

1.5 统计学分析

利用 SPSS 23.0、NONMEM 7.3、R3.3.1 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布时以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组间采用独立样本 t 检验,组内采用配对 t 检验;计数资料以“例(%)”表示,分类资料采用 χ^2 检验,当有理频数小于 5 时采用 Fisher 精确检验,等级资料采用非参数检验。建立非线性混合效应模型,以中医证候积分较基线的下降值为药效指标,数据分析结果显示其随着时间逐渐增加,最终达到药效平台,符合经典 E_{\max} 模型。公式如下:(1) $E_{ij} = \frac{E_{\max,i} \times T_j}{ET_{50,i} + T_j} + \varepsilon_{i,j}$; (2) $E_{\max,i} = E_{\max, \text{typical}} + \eta_{1,i}$; (3) $ET_{50,i} = ET_{50, \text{typical}} \times e^{\eta_{2,i}}$ 。式中 $E_{i,j}$ 为受试者 i 在时点 j 的药效实测值,是受试者 i 最大药效值, $E_{\max, \text{typical}}$ 是其典型值, $E_{\max,i}$ 是受试者 i 达其最大药效一半所需时间, $ET_{50, \text{typical}}$ 是其典型值, T 是观测时间, $\varepsilon_{i,j}$ 为受试者 i 在时点 j 的残差变异, $\eta_{1,i}$ 和 $\eta_{2,i}$ 为 E_{\max} 和 ET_{50} 的个体间变异。通过协变量模型筛选对模型参数有显著影响的协变量。公式如下:(1) $P_i = P_{\text{typical}} + (COV_i - COV_{\text{median}}) \times \theta_{\text{cov}} + \eta_i$; (2) $P_i = P_{\text{typical}} + (COV_i / COV_{\text{median}})^{\theta_{\text{cov}}} + \eta_i$; (3) $P_i = P_{\text{typical}} + COV_i \times \theta_{\text{cov}} + \eta_i$ 式中 P_i 为受试者 i 的药效学参数值, P_{typical} 为其典型值, COV_i 为受试者 i 的协变量, COV_{median} 为协变量中位数, θ_{cov} 为协变量对药效参数的校正系数, η_i 为药效参数的个体间变异。目标函数值(objective function value, OFV)下降超过 3.83 即认为协变量对参数有显

著影响,将其以前进法($OFV_{\text{界值}}=3.83, P<0.05$)和后退法($OFV_{\text{界值}}=6.62, P<0.01$)再次筛选。通过拟合优度图评价所建模型的拟合效果;采用 *Bootstrap* 检验评价模型参数的稳定性;采用可视化预测检验评估最终模型的预测性能;绘制各基线下中医证候积分的典型时间效应曲线。均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床 WOMAC 评分有效率比较

治疗后,研究组 WOMAC 痊愈率(95.83%)高于对照组(91.84%),差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 两组患者治疗后 WOMAC 评分有效率比较[例(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	48	22(45.83)	22(45.83)	2(4.17)	2(4.17)	46(95.83)
对照组	49	4(8.16)	25(51.02)	16(32.66)	4(8.16)	45(91.84)
Z 值		17.538	0.261	—	—	8.156
P 值		<0.001	0.609	—	—	0.414

2.2 两组患者临床 Lequesne 评分有效率比较

治疗后,研究组 Lequesne 评分显效率、Lequesne 评分总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组患者治疗后 Lequesne 评分有效率比较[例(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	48	19(39.58)	24(50.00)	2(4.17)	3(6.25)	45(93.75)
对照组	49	23(46.94)	9(18.37)	7(14.29)	10(20.40)	39(79.60)
Z 值		0.534	10.809	—	—	4.188
P 值		0.465	0.001	—	—	0.041

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组患者中医证候积分、具体症状评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,与治疗前相比,对照组神疲乏力评分差异无统计学意义($P>0.05$),研究组神疲乏力评分下降($P<0.05$),两组患者中医证候积分、膝骨关节疼痛、活动受限、腰膝酸

软无力、舌红少苔、脉细数评分均下降($P<0.05$);且研究组中医证候积分、具体症状评分均低于对照组($P<0.05$)。详见表4。

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均低于治疗前($P<0.05$),且研究组均低于对照组($P<0.05$)。详见表5。

2.5 模型化评价的构建

患者中医证候积分基线值对药效参数 E_{\max} 有显著影响,最终模型公式为 $E_{\max,i}=15.48+1.35\times(Baseline_i-27.89)$ 。最终模型式中 $E_{\max,i}$ 为受试者 i 的 E_{\max} 值, $Baseline_i$ 为受试者 i 用药前中医证候积分,1.35 是该积分对参数 $E_{\max,i}$ 的校正系数,即中医证候积分基线值每增加 1 分, $E_{\max,i}$ 值增加 1.35 分,15.48 是 E_{\max}

值的典型值,即 $Baseline$ 为 27.89 分时的 E_{\max} 值。

2.6 最终模型的效能检验

最终模型的拟合优度检验结果如图 1 所示,残差图中,条件权重残差点随机地分布在零附近且水平带状区域较窄,提示该模型拟合精度较高。最终模型参数相对标准误差(residual standard error, RSE)较小,且 *Bootstrap* 检验参数中位数和 95%CI 与原模型基本吻合,提示该模型参数估算稳健(AIC=208.731, BIC=279.680),详见表 6。最终模型可视化预测检验结果显示,不同中医证候积分基线条件下,模型预测值 95%CI 与实测值分布基本吻合,提示该模型预测效能较好。详见图 2。

2.7 模型的模拟结果

本研究受试者中医证候积分基线值在 10~30 范围内,基于最终模型模拟中医证候积分基线值为 12、16、20、24、28 分的典型药效时间曲线,详见图 3。

表 4 两组患者治疗前后中医证候积分及具体症状评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 4 Comparison of TCM pattern scores and specific symptom scores between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	n	中医证候积分		膝骨关节疼痛		活动受限		腰膝酸软无力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	18.46 \pm 3.41	5.17 \pm 2.13*	4.28 \pm 0.72	1.27 \pm 0.61*	3.68 \pm 1.02	1.75 \pm 0.71*	2.49 \pm 1.26	1.23 \pm 0.78*
对照组	49	18.65 \pm 3.47	8.54 \pm 2.26*	4.51 \pm 0.73	2.03 \pm 0.34*	3.97 \pm 0.82	2.73 \pm 0.84*	2.57 \pm 1.32	1.55 \pm 0.73*
t 值		0.272	7.554	1.562	7.600	1.545	6.199	0.305	2.087
P 值		0.786	<0.001	0.122	<0.001	0.126	<0.001	0.761	0.040

组别	n	神疲乏力		舌红少苔		脉细数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	2.28 \pm 1.19	1.05 \pm 0.69*	2.40 \pm 0.92	1.02 \pm 0.82*	2.23 \pm 0.68	0.91 \pm 0.84*
对照组	49	2.03 \pm 1.17	1.68 \pm 0.95	2.25 \pm 0.71	1.56 \pm 0.48*	2.17 \pm 0.84	1.74 \pm 0.72*
t 值		1.043	3.730	0.900	3.968	0.386	5.229
P 值		0.299	<0.001	0.370	<0.001	0.700	<0.001

注:与治疗前相比,* $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α /(ng/L)		IL-1 β /(ng/mL)		IL-6/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	2.28 \pm 1.19	1.05 \pm 0.69*	2.40 \pm 0.92	1.02 \pm 0.82*	2.23 \pm 0.68	0.91 \pm 0.84*
对照组	49	2.03 \pm 1.17	1.68 \pm 0.95*	2.25 \pm 0.71	1.56 \pm 0.48*	2.17 \pm 0.84	1.74 \pm 0.72*
t 值		1.043	3.730	0.900	3.968	0.386	5.229
P 值		0.299	<0.001	0.370	<0.001	0.700	<0.001

注:与治疗前相比,* $P<0.05$ 。

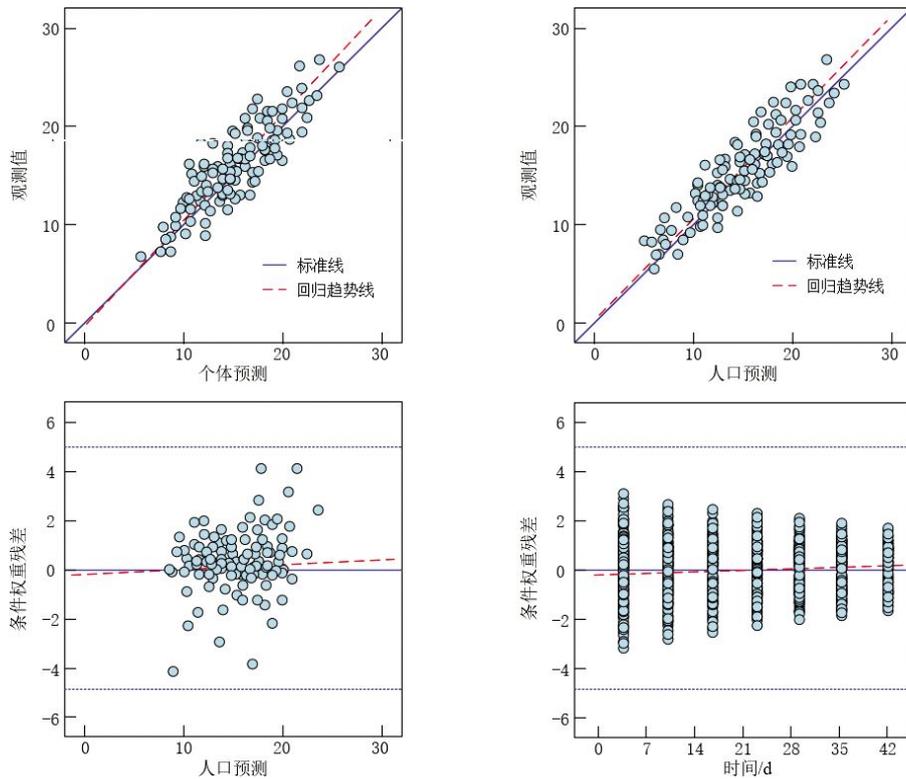


图 1 最终模型的拟合优度分析

Fig.1 Goodness-of-fit analysis for the final model

表 6 最终模型参数及 Bootstrap 抽样验证分析

Table 6 Analysis of the final model parameters and Bootstrap sampling validation

参数	最终模型		Bootstrap 验证(N=1 000)	
	估计值(RSE%)	95%CI	中位数	95%CI
E_{max}	16.41(2.4)	14.98~17.56	16.32	14.78~17.54
ET_{50}	3.76(5.2)	3.12~4.25	3.71	3.21~4.25
E_{max} 基线	1.34(3.6)	1.03~1.62	1.28	1.03~1.59
个体间变异 [$\omega(ET_{50})$]	0.632(4.9)	0.541~0.694	0.630	0.641~0.698
残差误差 [$\sigma(Err)$]	0.821(1.7)	0.774~0.862	0.825	0.772~0.871

结果显示,中医证候积分基线值越高,积分降低幅度越大,治疗第 42 天时,各基线下中医证候积分基本降低至 8 分以下,即患者病情显著改善。

2.8 治疗期间不良反应及药物安全性分析

观察期内,研究组患者 1 例皮疹、1 例恶心呕吐,对照组患者 2 例皮疹、1 例表皮出血,两组不良反应发生率分别为 4.17%和 6.12%,比较差异无统计学意义($P=0.663$)。研究组患者治疗结束后常规复查血常规、尿常规、空腹血糖、肝功能、肾功能均无异常改变,故证明膝痹方治疗无明显毒性损害,安全性较好。

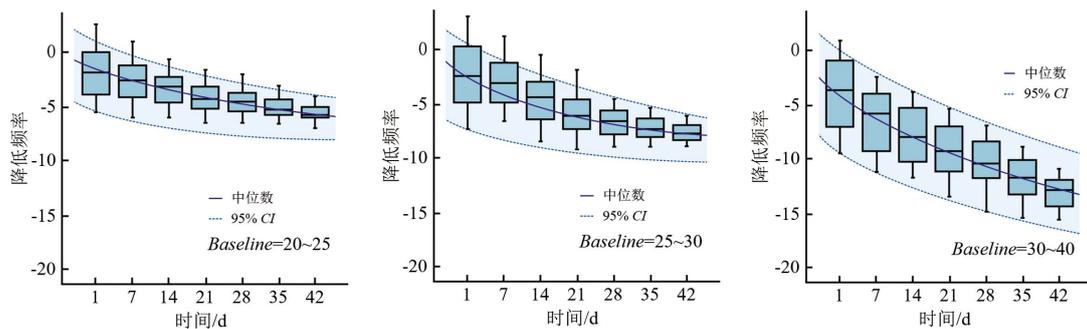


图 2 最终模型的可视化预测检验

Fig.2 Visualization-based predictive validation for the final model

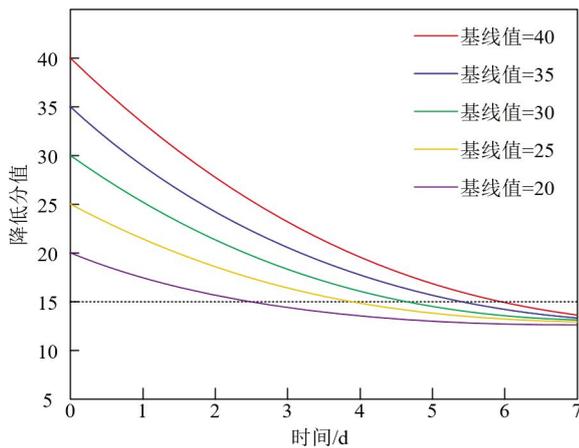


图3 各基线下中医证候积分的典型时间效应曲线

Fig.3 Typical time-effect curves of TCM pattern scores under different baselines

3 讨论

筋骨相依,共同维持着人体的运动功能。中医理论认为,“肝主筋”,肝血不足或肝失疏泄导致筋脉失养,“肾主骨”,肾精亏虚而骨骼失养,肝肾同源,肝血与肾精相互化生,肝肾亏虚进一步加重筋骨失养^[13]。KOA属于中医学“痹证”范畴,其核心病机为肝肾亏虚、筋骨失养,兼有风寒湿邪侵袭或气血瘀滞。温针灸作为中医特色疗法之一,通过温热刺激穴位,能够激发经络之气,促进气血运行,达到温通经络、散寒除湿、调理脏腑功能的目的。本研究基于“肝主筋,肾主骨”理论,辨证取穴足三里、阳陵泉、肝俞、肾俞,在针灸基础上结合艾灸进行温热刺激。其中,肝俞可调补肝血、疏肝解郁,直接改善肝血不足;阳陵泉可疏肝利胆、舒筋活络,缓解筋脉拘急,改善关节活动;肾俞可补肾填精、强健骨骼,缓解肾精亏虚导致的骨弱疼痛;足三里可健脾益气、补益气血,改善气血运行。膝痹方则根据KOA中医证候特点所拟,桑寄生、怀牛膝、独活具有补肝肾、强筋骨、通痹止痛功效,当归补血活血、养肝柔筋,川芎活血行气、舒筋止痛,秦艽疏肝利胆,黄芪补气健脾、增强气血运行,防己和威灵仙祛湿通络、缓解痹痛,甘草调和诸药、缓急止痛。膝痹方全面体现了“肝主筋,肾主骨”针对KOA治疗的理论指导,对于正气亏损患者,以补肝肾、益气血为主来扶正,通过药物的内服外用,直接作用于病患部位,发挥疏肝养筋、补肾强骨、祛风除湿、活血镇痛的功效^[14-15]。WOMAC评分和Lequesne评

分是KOA常用的临床评定量表,在临床研究和实践中常被作为主要或次要疗效评估指标,WOMAC评分注重疼痛、僵硬和躯体功能的综合评估,而Lequesne评分更侧重于疼痛、行走能力和日常活动困难程度的评估^[16]。本研究中,治疗后,研究组WOMAC评分痊愈率、Lequesne评分显效率和Lequesne评分总有效率高于对照组,说明基于“肝主筋,肾主骨”理论采用辨证取穴温针灸联合膝痹方的治疗方法可调和肝肾、强筋壮骨,从而有效缓解KOA患者的临床症状,且治疗期间患者不良反应发生率较低。

LIN等^[17]研究显示,炎症信号通路的激活与骨关节炎炎症细胞外基质的代谢失衡密切相关。炎症因子作为炎症反应的重要介质,CALVET等^[18]发现,KOA严重程度和进展结果与炎症因子呈现出炎症表型特异性关联。KOA患者由于关节软骨的退行性变和关节滑膜的炎症增生,导致关节腔内环境发生改变,TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放,加剧KOA炎症反应对关节组织的破坏和疼痛^[19]。本研究中,KOA患者治疗后血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6炎症因子水平下降。与LI等^[20]研究相符,在体内外阻碍炎症通路,抑制IL-1 β 诱导的骨关节炎大鼠氧化应激和炎症反应,改善骨关节炎进程,为治疗骨关节炎提供了基础策略。本研究还发现,联合膝痹方治疗KOA患者TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平下降幅度更优于单纯温针灸治疗的患者,该中药复方有助于降低KOA患者促炎性细胞因子水平,与徐斌等^[21]发现通痹健骨方水提物可调节软骨细胞自噬、抑制炎症反应的研究结论相符。温针灸联合膝痹方通过补肾疏肝、活血化瘀,调节肝肾气血,更有助于达到肝肾并调、骨健筋强的效果,减轻受累膝关节疼痛。这再次验证了温针灸联合膝痹方的治疗有效性,尤其在抑制炎症因子方面具有独特优势。

本研究采用中医证候积分较基线的下降值作为药效指标,KOA患者治疗后中医证候积分显著降低,其伴随时间最终达到药效平台,基于此建立时间效应模型。拟合优度显示最终模型对实测数据的拟合效果较好,Bootstrap检验提示模型参数估算稳健,可视化预测检验提示模型具有较好的预测效能。此外,本研究典型药效时间曲线模拟结果显示,中医证候积分基线值越高,积分降低幅度越大,治疗第42

天均降低至 8 分以下,病情得到显著改善。

综上所述,本研究从“肝主筋,肾主骨”出发,选穴用药均围绕补肾疏肝、强筋健骨理念,辨证取穴温针灸联合膝痹方治疗 KOA 疗效较好,可有效降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症因子水平,改善患者膝关节疼痛、活动受限等临床症状。但本研究样本来源单一、数量较少,研究人群代表性受限,未来应纳入多中心样本、扩大样本容量提高统计效能,采用 Benjamini 校正平衡假阳性和假阴性风险,以期得到更加科学普适的结果,为中医辨证论治 KOA 提供更坚实的理论基础。

参考文献

- [1] 朱保红,李盛华,柴喜平,等.基于“肝肾同源”理论探讨脂代谢与膝骨关节炎的相关性[J].中医药信息,2022,39(12):45-49.
- [2] SHI X W, YU W J, WANG D F, et al. A comparison of the effects of Chinese non-pharmaceutical therapies for pain control in knee osteoarthritis: A protocol for a systematic review and network meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(8): e24501.
- [3] LIN J G, KOTHA P, CHEN Y H. Understandings of acupuncture application and mechanisms[J]. *American Journal of Translational Research*, 2022, 14(3): 1469-1481.
- [4] 赵希春,未秋平,陈冬梅.查氏膝痹方配合多功能膝关节康复治疗仪治疗膝关节炎性关节疗效观察[J].四川中医,2022,40(4):151-154.
- [5] CHEN S, KANG P, ZHAO Z L, et al. Danggui-Shaoyao-San (DSS) ameliorates the progression of osteoarthritis via suppressing the NF- κ B signaling pathway: An in vitro and in vivo study combined with bioinformatics analysis[J]. *Aging*, 2024, 16(1): 648-664.
- [6] 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,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),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.
- [7] 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.
- [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,2018,38(12):705-715.
- [9] 沈正东,于慧敏,王俊婷,等.改良版西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表在膝骨关节炎中的应用[J].中华医学杂志,2019,99(7):537-541.
- [10] 黎春华,郭燕梅,陈蔚,等.中文版 Lequesne 指数在膝骨关节炎评价中的评价者间信度[J].中国康复理论与实践,2010,16(6):554-555.
- [11] 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,2002:99-146.
- [12] 许学猛,刘文刚,许树柴,等.膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J].实用医学杂志,2021,37(22):2827-2833.
- [13] 魏光成,秦伟凯,赵勇,等.“筋束骨”理论探源[J].北京中医药大学学报,2024,47(6):765-772.
- [14] 戚天臣,罗开民,侯洁,等.辨证取穴温针灸联合揲针治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2023,43(9):1693-1698.
- [15] 刘思治,闫奇,汤吉祥,等.膝痹通方治疗早期膝骨关节炎肝肾亏虚证临床研究[J].陕西中医,2023,44(3):307-311.
- [16] TANG P Y, WEN T, LU W H, et al. The efficacy of extracorporeal shock wave therapy for knee osteoarthritis: An umbrella review[J]. *International Journal of Surgery*, 2024, 110(4): 2389-2395.
- [17] LIN J Z, HUANG Y F, LIN X, et al. Bauhinia championii alleviates extracellular matrix degradation in IL-1 β induced chondrocytes via miRNA-145-5p/TLR4/NF- κ B axis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e19138.
- [18] CALVET J, BERENQUER-LLERGO A, ORELLANA C, et al. Specific cytokine associations with outcomes in knee osteoarthritis subgroups: Breaking down disease heterogeneity with phenotyping[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2024, 26(1): 19.
- [19] QIU C, YANG L D, YU W, et al. Paeonol ameliorates CFA-induced inflammatory pain by inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B p65 pathway[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2021, 36(2): 273-283.
- [20] LI S J, LI Y, HOU L, et al. Forsythoside B alleviates osteoarthritis through the HMGB1/TLR4/NF- κ B and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2024, 38(1): e23569.
- [21] 徐斌,李盛华.通痹健骨方水提物对脂多糖诱导人软骨细胞自噬的影响[J].中华中医药杂志,2023,38(3):1222-1226.

(本文编辑 匡静之)