

·临床研究·

本文引用: 肖宇旃, 叶栋, 乔峰, 谢芳. 补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎疗效及机制探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(7): 1405–1413.

补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎疗效及机制探讨

肖宇旃¹, 叶栋¹, 乔峰², 谢芳^{1*}

1. 湖南省中西医结合医院(湖南省中医药研究院附属医院), 湖南 长沙 410006; 2. 常德市第一中医医院, 湖南 常德 415000

[摘要] **目的** 探究补肾活血汤治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎(KOA)的临床疗效,并结合相关外周血指标初步探讨其与 CC 趋化因子配体 2(CCL2)/CC 趋化因子受体 2(CCR2)轴、经典激活型(M1)/交替激活型(M2)样表型及相关炎症因子变化的关系。**方法** 纳入 2024 年 12 月至 2025 年 12 月就诊于湖南省中西医结合医院的肾虚血瘀型 KOA 患者 72 例,随机分为治疗组和对照组,每组 36 例。治疗组予口服补肾活血汤,对照组予口服塞来昔布胶囊。两组连续治疗 4 周,停药后随访 2 周。比较两组患者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、中医证候各项积分、外周血白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-1 β 、CCL2、CCR2、M1/M2 样表型水平、治疗总有效率和不良反应情况。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗 2、4 周后 WOMAC 评分、中医证候积分、CCL2/CCR2、M1 和 IL-1 β 水平均降低($P<0.05$);M2、IL-4 水平升高($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 2、4 周及停药后随访 2 周腰膝酸软证候积分、补肾维度积分、CCL2 水平均降低($P<0.016\ 7$);在治疗 4 周及停药后随访 2 周中医证候总积分降低($P<0.016\ 7$);治疗组在停药后随访 2 周 WOMAC 评分、关节疼痛证候积分、活血止痛维度积分、CCR2 和 M1 水平均降低,IL-4 水平升高($P<0.016\ 7$)。两组组间总有效率比较,无统计学差异($P>0.05$),两组患者均未发生严重不良反应事件。**结论** 补肾活血汤可有效改善肾虚血瘀型 KOA 患者的临床症状与关节功能,且停药后短期内的临床疗效维持效果较好,其可能通过调节外周血 CCL2/CCR2 轴、M1/M2 样单核细胞相关指标及炎症因子水平来干预肾虚血瘀型 KOA 患者疾病进程。

[关键词] 膝骨关节炎;肾虚血瘀型;补肾活血汤;CCL2/CCR2 轴;M1/M2 样表型;炎症因子

[中图分类号] R274.9; R684.3

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.07.011

Clinical efficacy and mechanism of Bushen Huoxue Decoction in the treatment of knee osteoarthritis with kidney deficiency and blood stasis pattern

XIAO Yuzhan¹, YE Dong¹, QIAO Feng², XIE Fang^{1*}

1. Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine), Changsha, Hunan 410006, China; 2. Changde First Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changde, Hunan 415000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of Bushen Huoxue Decoction (BSHDXD) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) with kidney deficiency and blood stasis pattern, and to preliminarily explore its association with changes in the chemokine ligand 2 (CCL2)/chemokine receptor 2 (CCR2) axis, M1/M2-like monocyte phenotypes, and related inflammatory

[收稿日期] 2026-04-23

[基金项目] 湖南省中医药管理局项目(B2024033);湖南省自然科学基金项目(2025JJ60630);长沙市自然科学基金项目(kq2403134);常德市第一中医医院国家中医优势专科建设项目(湘中医药[2025]1号)。

[通信作者] * 谢芳,男,博士,副主任医师, E-mail: xiefang0618@163.com。

cytokines based on peripheral blood indicators. **Methods** A total of 72 patients with KOA characterized by kidney deficiency and blood stasis pattern who were treated at Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine between December 2024 and December 2025 were enrolled and randomly assigned to treatment group or control group, with 36 patients in each group. The treatment group received oral BSHXD, whereas the control group received oral celecoxib capsules. Both groups underwent continuous treatment for 4 weeks, followed by a 2-week post-treatment follow-up. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score, individual Chinese medicine (TCM) pattern scores, peripheral blood levels of interleukin (IL)-4, IL-1 β , CCL2 and CCR2, and M1/M2-like phenotype-related indicators were compared before and after treatment. The overall response rate and incidence of adverse reactions were also evaluated. **Results** Compared with pre-treatment levels, both groups showed significant reductions in WOMAC scores, TCM pattern scores, CCL2 and CCR2 levels, M1-like phenotype-related indicators, and IL-1 β levels after 2 and 4 weeks of treatment ($P<0.05$), whereas M2-like phenotype-related indicators and IL-4 levels were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the treatment group exhibited significantly lower scores for soreness and weakness of the waist and knees, kidney-tonifying dimension scores, and CCL2 levels after 2 and 4 weeks of treatment and at the 2-week post-treatment follow-up ($P<0.016\ 7$). The total TCM pattern score was significantly lower in the treatment group after 4 weeks of treatment and at the 2-week post-treatment follow-up ($P<0.016\ 7$). At the 2-week post-treatment follow-up, the treatment group also showed significantly lower WOMAC scores, joint pain pattern scores, blood-activating and pain-relieving dimension scores, CCR2 levels, and M1-like phenotype-related indicators, together with significantly higher IL-4 levels, than the control group ($P<0.016\ 7$). No statistically significant difference in the overall response rate was observed between the two groups ($P>0.05$). No serious adverse events occurred in either group. **Conclusion** BSHXD effectively improves clinical symptoms and joint function in patients with KOA characterized by kidney deficiency and blood stasis pattern and demonstrates a favorable short-term maintenance of therapeutic effects after treatment discontinuation. Its effects may be associated with modulation of the peripheral blood CCL2/CCR2 axis, M1/M2-like monocyte phenotype-related indicators, and inflammatory cytokine levels, thereby potentially interfering with the progression of KOA in patients with kidney deficiency and blood stasis pattern.

[**Keywords**] knee osteoarthritis; kidney deficiency and blood stasis pattern; Bushen Huoxue Decoction; CCL2/CCR2; M1/M2-like phenotypes; inflammatory cytokines

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的慢性退行性疾病,以疼痛、僵硬以及功能受限为主要临床表现。随着人口老龄化、肥胖及代谢异常人群增加,KOA的患病负担呈持续上升趋势^[1]。相关研究显示,2020年全球骨关节炎患者约5.95亿,约占全球人口的7.6%;预计到2050年患者总数将接近10亿,其中KOA病例增幅尤为明显^[2-3]。KOA不仅影响患者步行、上下楼及日常活动能力,显著降低生活质量,还会增加失能负担并带来沉重的医疗和社会经济压力^[4-5]。

在中医学中,KOA归属于“骨痹”“膝痹”范畴,临床多见本虚标实、虚实夹杂证候。参考相关诊疗指南及专家共识^[6-8],KOA常见证型中包括肝肾亏虚证和气滞血瘀证,结合中老年慢性病程患者常见肾虚为本、瘀血阻络为标的临床实际情况,将肝肾亏虚与气滞血瘀表现并见者归纳为肾虚血瘀证。

CC趋化因子配体2(C-C chemokine ligand 2, CCL2)/CC趋化因子受体2(C-C chemokine receptor

2, CCR2)轴能够在KOA过程中介导单核细胞向关节募集,促进炎症细胞浸润,且与膝关节滑膜炎及软骨损伤密切相关^[9-10]。此外,滑膜巨噬细胞的M1/M2极化状态也与KOA患膝局部炎症的放大或消退关系密切,但相关靶向药物研究的临床转化仍面临困难^[11-14]。中医临床上常以补肾活血法治疗肾虚血瘀型“骨痹”“膝痹”等退行性关节病。但既往研究多以单纯的症状量表积分为主要评估依据,对CCL2/CCR2及外周血经典激活型(M1)/交替激活型(M2)样表型的免疫学指标临床证据研究不足;同时,能够设置阳性药物对照并进行停药随访观察“持续效应”的研究依然缺少^[11,15-18]。据此,本研究采用阳性药物平行对照设计,观察补肾活血汤对肾虚血瘀型KOA患者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)评分、中医证候积分、白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-1 β 及外周血CCL2、CCR2、M1/M2样表型相关指标的影响,以评价其临床疗效并探讨可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 12 月至 2025 年 12 月就诊于湖南省中西医结合医院的肾虚血瘀型 KOA 患者 72 例作为研究对象。本研究以 WOMAC 评分^[19]变化作为主要疗效评价指标,共包含 24 个条目,分为疼痛(5 项)、僵硬(2 项)和关节功能(17 项)3 个维度;每项 0~4 分,总分范围 0~96 分,得分越高表示症状越严重、功能越差。参考相关临床研究^[20]及文献资料^[21],设定双侧检验水准(α)为 0.05,检验效能($1-\beta$)为 0.80;合并标准差(σ)取 15 分,预设两组治疗后 WOMAC 评分的最小临床重要差异(δ)为 11 分,按两独立样本均数比较公式估算:每组理论样本量为 30 例。考虑 15%~20%的脱落/失访率,最终确定每组纳入 36 例,共纳入 72 例患者。采用 SPSS 25.0 软件按 1:1 生成 72 个随机分配序列,将生成的分配方案依次放入按顺序编码、不透光、密封的信封中,受试者按就诊先后顺序入组,并根据信封内的分配方案将受试者分别纳入治疗组、对照组,各 36 例。试验过程中治疗组 1 例中途退出(依从性不足),对照组 2 例中途退出(其中 1 人失访、1 人因不良反应)。最终完成人数为治疗组 35 例、对照组 34 例。两组患者性别、年龄、病程、身体质量指数(body mass index, BMI)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。本研究经湖南省中西医结合医院伦理委员会批准(审批号:伦理[2024]84 号)。

表 1 两组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups of patients

组别	n	性别/例		年龄/	病程/	BMI/
		男	女	($\bar{x}\pm s$, 岁)	($\bar{x}\pm s$, 月)	($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)
治疗组	35	14	21	62.11 $\pm$ 6.04	13.89 $\pm$ 6.11	20.80 $\pm$ 2.28
对照组	34	11	23	61.85 $\pm$ 6.92	14.41 $\pm$ 5.23	21.32 $\pm$ 2.43
χ^2/t 值		0.437		0.167	-0.384	-0.910
P 值		0.509		0.868	0.702	0.366

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)》^[9]制定。(1)近 1 个月内反复膝关节疼痛;(2)X 线片示关节间隙狭窄、骨赘形成;(3)年龄 ≥ 50 岁;(4)晨僵时间 ≤ 30 min;(5)活动时有关节摩擦感。满足(1)并满足(2)~(5)中任意 2 条

者,即可诊断为KOA。

1.2.2 中医辨证标准 参照《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 版)》^[7]及《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南》^[8]中关于肾虚证、气滞血瘀证的辨证要点,拟定肾虚血瘀证辨证标准。主症:(1)膝关节疼痛(隐痛或刺痛,痛有定处,活动或劳后加重);(2)腰膝酸软或膝软无力。次症:(1)膝周肿胀;(2)关节僵硬、屈伸不利;(3)伴头晕耳鸣、夜尿频多、神疲乏力等肾虚表现。舌脉:舌质暗或有瘀点瘀斑,苔薄白,脉沉细涩。具备 2 项主症,至少 1 项次症,并见与肾虚血瘀证相符的舌脉表现者,即可辨证为肾虚血瘀证。其中,“肾虚表现”为复合条目,实际操作时需按患者整体主观症状严重程度综合判断。

1.2.3 纳入标准 (1)符合 KOA 的诊断标准且中医辨证属肾虚血瘀证;(2)年龄 50~80 岁;(3)入组前 4 周内未接受关节腔注射等可能显著影响疗效判断的治疗;(4)自愿参加并签署知情同意书,依从性良好,可按方案完成随访与相关检测。

1.2.4 排除标准 (1)合并类风湿关节炎、痛风等其他炎性/代谢性关节病,或膝关节感染、肿瘤等患者;(2)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能不全或其他严重系统性疾病者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)既往有膝关节手术史或严重外伤史影响评价者;(5)对试验药物或成分过敏者,或有明显胃肠道疾病等不适、不适合长期口服相关药物者。

1.2.5 脱落与剔除标准 脱落标准:受试者退出试验、失访、依从性差(未按方案用药或未完成主要终点评价)等情况。剔除标准:入组后发现不符合纳入或符合排除标准,或受试者在试验期间使用禁用药物或发生严重不良事件需终止研究等。

1.3 治疗方法

两组患者均给予同等标准的健康教育、关节保护宣教与生活方式管理教育。研究期间原则上不合并使用其他非甾体抗炎药、关节腔注射或可能影响临床疗效评价的其它中药治疗。如因病情需要必须合并使用其他用药或干预措施,均如实记录药物/措施名称、剂量(或参数)及持续时间,并在统计分析中予以说明。

1.3.1 治疗组 以《伤科大成·应用诸方》中的补肾活血汤组方为参考并按现行临床常用用量配定:熟地黄 15 g,杜仲 10 g,枸杞子 10 g,补骨脂 15 g,菟丝子 10 g,当归尾 10 g,没药 10 g,山茱萸 10 g,肉

苁蓉 10 g,独活 10 g,红花 6 g。由湖南省中西医结合医院煎药室统一煎制并真空分装(150 mL/袋)。服药方法:日 1 剂,每剂 2 袋,分早、晚餐后温服。连续治疗 4 周。

1.3.2 对照组 塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,规格:200 mg×18 粒,进口药品注册标准:JX20130156,批准文号:HJ20140106),口服,200 mg/次,1 次/d,餐后服用,连续治疗 4 周。

1.4 观察指标

1.4.1 WOMAC 评分 在治疗前、治疗 2 周、治疗 4 周、停药后随访 2 周,采用标准 WOMAC 评分量表统计患者 WOMAC 评分,用于评价膝关节的疼痛、僵硬及功能障碍程度。总评分 0~96 分,分值越高表示症状越严重、功能越差^[19]。

1.4.2 中医证候积分 参照《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)》^[6]《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 版)》^[7]及《中药新药临床研究指导原则》^[22]中证候分级量化评分方法,并结合肾虚血瘀证辨证特点进行适当修订。主症按无、轻、中、重程度分别计 0、2、4、6 分;次症按无、轻、中、重程度分别计 0、1、2、3 分;舌脉用于辨证,不纳入积分统计。量表总分为 39 分。统计比较两组患者各单项证候积分和总积分。同时,依据证候构成,进一步划分补肾维度与活血止痛维度:腰膝酸软及肾虚表现归入补肾维度,关节疼痛、膝周肿胀及关节僵硬(屈伸不利)归入活血止痛维度,分析患者肾虚失养和瘀阻的程度。

1.4.3 血清 IL-1 β 、IL-4 及 CCL2 水平 静置后经台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:H1650R)离心分离血清,于-80℃冰箱中保存,避免反复冻融。采用 ELISA 检测血清中 IL-1 β 、IL-4 及 CCL2 水平(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:40002517、40002384、40002533)。实验中使用全自动酶标洗板机(深圳市汇松科技发展有限公司,型号:PW-812)洗板,并采用多功能酶标分析仪(深圳市汇松科技发展有限公司,型号:MB-530)在 450 nm 波长下测量各孔光密度(OD 值),按说明书建立标准曲线计算各指标浓度,以双孔检测并取均值。

1.4.4 血清 CCR2、M1/M2 水平 取 5 mL 全血,采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号:A00-1-1102)检测 CCR2 的表达水平,所用抗体为 APC 标记的 CCR2 抗体(美国 BioLegend 公司,货号:357207)。同时,采用 PE 标记的 CD86 抗体(美国

eBioscience 公司,货号:12-0869-41)和 APC 标记的 CD206 抗体(美国 eBioscience 公司,货号:17-2069-41),分别鉴定外周血中具有 M1 样表型(CD86 阳性)与 M2 样表型(CD206 阳性)单核细胞指标。

1.4.5 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[22],采用 WOMAC 总分改善率评价临床疗效。疗效分级主要反映治疗前、治疗 2 周、治疗 4 周阶段的改善情况,停药后随访 2 周的结果仅作为疗效维持的辅助观察,不纳入改善率分级计算。WOMAC 总分改善率(%)=(治疗前 WOMAC 总分-治疗 4 周 WOMAC 总分)/治疗前 WOMAC 总分×100%。总有效率(%)=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.6 不良反应/事件 记录研究期间所有不良反应/不良事件的发生时间、表现、严重程度、处理措施、转归及与研究用药相关性判断;如出现严重不良事件,按伦理与临床规范及时处置并上报。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件开展统计分析。计量资料先进行正态性检验,符合正态分布者以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布者以“ $M(P25,P75)$ ”表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以“例(%)”表示,组间比较采用 χ^2 检验。

本研究主要采用完成病例集开展统计分析,未进行意向性分析。因此,结果解释主要基于完成随访样本的疗效与趋势变化。对重复测量的正态资料,在满足相应模型的前提条件时采用重复测量方差分析;对重复测量的非正态或等级资料,采用 Friedman 检验进行组内比较。对同一结局指标在治疗 2 周、治疗 4 周、停药后随访 2 周 3 个时间点分别进行组间比较时,采用 Bonferroni 校正控制多重比较的第一类错误膨胀,校正后检验水准为 $\alpha'=0.0167$;所有多重比较均以 $P<0.0167$ 为差异具有统计学意义,其余比较仍以 $\alpha=0.05$ 为标准。

2 结果

2.1 两组患者 WOMAC 评分比较

治疗前,两组患者 WOMAC 评分相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗 2 周、治疗 4 周及停药后随访 2 周 WOMAC 评分均降低($P<0.05$);与治疗 2 周相比,两组患者在治疗 4

周时、停药后随访 2 周时 WOMAC 评分均较治疗 2 周降低($P<0.05$);与治疗 4 周相比,对照组停药后随访 2 周 WOMAC 评分升高($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在停药后随访 2 周 WOMAC 评分降低($P<0.016\ 7$)。详见表 2。

2.2 两组患者中医证候积分比较

2.2.1 两组患者各项证候积分统计 治疗前,两组患者各证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者在治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周的关节疼痛、膝周肿胀、肾虚表现和关节僵硬/屈伸障碍中医证候积分均降低($P<0.05$);治疗组在治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周的腰膝酸软中医证候积分降低($P<0.05$),对照组在治疗 4 周的腰

膝酸软中医证候积分降低($P<0.05$)。与治疗 2 周相比,治疗组在治疗 4 周及停药后随访 2 周的关节疼痛、腰膝酸软、膝周肿胀、肾虚表现中医证候积分均降低($P<0.05$),治疗 4 周关节僵硬/屈伸障碍中医证候积分降低($P<0.05$);对照组在治疗 4 周腰膝酸软、膝周肿胀和关节僵硬/屈伸障碍中医证候积分均降低($P<0.05$)。与治疗 4 周相比,对照组在停药后随访 2 周的关节疼痛、膝周肿胀和关节僵硬/屈伸障碍中医证候积分均降低($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周腰膝酸软证候积分降低($P<0.016\ 7$),在停药后随访 2 周关节疼痛和关节僵硬/屈伸障碍证候积分降低($P<0.016\ 7$)。详见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 2 Comparison of WOMAC scores between the two groups of patients before and after treatment
($\bar{x}\pm s$, points)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	43.43±4.95	38.29±4.22*	29.23±4.13*#	30.63±3.70*#
对照组	34	44.62±5.27	37.21±3.78*	31.59±4.71*#	35.21±3.76*# [△]
<i>t</i> 值		-0.966	1.117	-2.214	-5.097
<i>P</i> 值		0.337	0.268	0.030	<0.001

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,# $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后中医各证候评分比较[$M(P25, P75)$,分]

Table 3 Comparison of TCM pattern scores between the two groups of patients before and after treatment
[$M(P25, P75)$, points]

证候	时点	治疗组(<i>n</i> =35)	对照组(<i>n</i> =34)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
关节疼痛	治疗前	6.00(4.00, 6.00)	6.00(4.00, 6.00)	0.104	0.917
	治疗 2 周	4.00(2.00, 4.00)*	2.00(2.00, 4.00)*	1.340	0.180
	治疗 4 周	2.00(2.00, 2.00)*#	2.00(2.00, 3.50)*	-1.256	0.209
	停药后随访 2 周	2.00(2.00, 2.00)*#	4.00(2.00, 4.00)* [△]	-3.543	<0.001
腰膝酸软	治疗前	4.00(4.00, 6.00)	4.00(4.00, 6.00)	0.118	0.906
	治疗 2 周	4.00(3.00, 4.00)*	4.00(4.00, 6.00)	-3.818	<0.001
	治疗 4 周	2.00(2.00, 2.00)*#	4.00(4.00, 4.00)*#	-7.051	<0.001
	停药后随访 2 周	2.00(2.00, 2.00)*#	4.00(4.00, 6.00)	-6.259	<0.001
膝周肿胀	治疗前	2.00(2.00, 3.00)	2.00(2.00, 2.75)	0.000	1.000
	治疗 2 周	2.00(1.00, 2.00)*	1.00(1.00, 2.00)*	3.095	0.002
	治疗 4 周	1.00(1.00, 1.00)*#	1.00(0.00, 1.00)*#	0.970	0.332
	停药后随访 2 周	1.00(1.00, 1.00)*#	2.00(0.25, 2.00)* [△]	-2.286	0.022
关节僵硬/屈伸障碍	治疗前	2.00(2.00, 2.00)	2.00(2.00, 2.00)	-0.009	0.993
	治疗 2 周	1.00(1.00, 1.50)*	1.00(1.00, 2.00)*	-0.554	0.579
	治疗 4 周	1.00(1.00, 1.00)*#	1.00(1.00, 1.00)*#	-0.578	0.563
	停药后随访 2 周	1.00(1.00, 1.00)*	2.00(1.00, 2.00)* [△]	-2.938	0.003
肾虚表现	治疗前	2.00(1.00, 2.00)	1.00(1.00, 2.00)	1.087	0.277
	治疗 2 周	1.00(1.00, 1.00)*	1.00(1.00, 1.00)*	0.340	0.734
	治疗 4 周	1.00(0.00, 1.00)*#	1.00(0.00, 1.00)*	0.395	0.692
	停药后随访 2 周	1.00(0.00, 1.00)*#	1.00(1.00, 1.00)*	-1.427	0.154

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,# $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

2.2.2 两组患者补肾/活血止痛维度积分统计 治疗前,两组患者补肾维度及活血止痛维度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者在治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周补肾维度和活血止痛维度积分均降低($P<0.05$);与治疗 2 周相比,两组患者治疗 4 周的补肾维度和活血止痛维度的中医证候积分均降低($P<0.05$),停药后随访 2 周治疗组的补肾维度和活血止痛维度的中医证候积分均降低($P<0.05$);与治疗 4 周相比,对照组停药后随访 2 周活血止痛维度积分升高($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周补肾维度积分均降低($P<0.016\ 7$);在停药后随访 2 周活血止痛维度积分降低($P<0.016\ 7$)。详见表 4。

2.2.3 两组患者总积分统计 治疗前,两组患者中医证候总积分相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者在治疗 2 周、4 周中医证候总积分均降低($P<0.05$);与治疗 2 周相比,两组患者治疗 4 周中医证候总积分均降低($P<0.05$),停药后随访 2 周治疗组的中医证候积分降低($P<0.05$);与治

疗 4 周相比,对照组在停药后随访 2 周中医证候总积分较治疗 4 周升高($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 4 周及停药后随访 2 周中医证候总积分均降低($P<0.016\ 7$)。详见表 5。

2.3 两组患者 CCR2、CCL2 水平比较

治疗前,两组患者 CCR2、CCL2 水平相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者 CCR2、CCL2 水平均降低($P<0.05$);与治疗 2 周相比,两组患者治疗 4 周及停药后随访 2 周的 CCR2、CCL2 水平均降低($P<0.05$);与治疗 4 周时比较,治疗组在停药后随访 2 周的 CCL2 水平升高($P<0.05$),对照组在停药后随访 2 周的 CCR2、CCL2 水平均升高($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 2 周、4 周 CCL2 水平均升高($P<0.016\ 7$);在停药后随访 2 周 CCR2、CCL2 水平均降低($P<0.016\ 7$)。详见表 6。

2.4 两组患者外周血 M1/M2 样表型相关指标比较

治疗前,两组患者 M1、M2 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周的 M1 水平均降低($P<$

表 4 两组患者治疗前后中医证候维度积分比较[$M(P25, P75)$, 分]

Table 4 Comparison of TCM pattern dimension scores between the two groups of patients before and after treatment [$M(P25, P75)$, points]

组别	n	补肾维度			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	6.00(5.00, 8.00)	5.00(4.00, 5.00)*	3.00(2.00, 3.00)*#	3.00(2.00, 3.00)*#
对照组	34	6.00(5.00, 8.00)	5.00(5.00, 7.00)*	5.00(4.00, 5.00)*#	5.00(5.00, 7.00)*
Z 值		0.588	-3.186	-6.114	-5.141
P 值		0.556	0.001	<0.001	<0.001

组别	n	活血止痛维度			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	10.00(8.00, 11.00)	6.00(5.00, 8.00)*	4.00(3.50, 4.00)*#	4.00(4.00, 4.50)*#
对照组	34	10.00(8.00, 10.75)	5.00(4.00, 7.00)*	4.00(3.00, 5.75)*#	8.00(3.25, 8.00)* [△]
Z 值		0.074	1.860	-0.075	-3.176
P 值		0.941	0.063	0.940	0.001

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,# $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后中医证候总积分比较[$M(P25, P75)$, 分]

Table 5 Comparison of total TCM pattern scores between the two groups of patients before and after treatment [$M(P25, P75)$, points]

组别	n	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	17.00(13.00, 18.00)	11.00(9.00, 12.00)*	7.00(5.50, 7.50)*#	7.00(6.00, 7.00)*#
对照组	34	15.00(13.00, 18.00)	11.00(9.00, 13.00)*	9.00(7.00, 11.00)*#	13.00(8.25, 15.00)* [△]
Z/t 值		0.188	-0.330	-3.895	-4.065
P 值		0.851	0.743	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,# $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

表 6 两组患者治疗前后 CCR2、CCL2 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of CCR2 and CCL2 between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCR2/%				CCL2/(pg/mL)			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	12.71±3.33	9.31±2.69*	4.99±1.70**	6.15±1.92**	214.74±23.03	186.11±19.32*	152.24±12.23**	161.16±15.17** [△]
对照组	34	12.82±3.88	10.02±2.32*	5.81±1.24**	8.27±2.06** [△]	209.74±20.10	164.84±16.97*	142.16±11.18**	170.81±15.00** [△]
t 值		-0.127	-1.173	-2.281	-4.425	0.960	4.853	3.570	-2.656
P 值		0.900	0.245	0.026	<0.001	0.341	<0.001	<0.001	0.010

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,** $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

0.05)、M2 水平均升高($P<0.05$);与治疗 2 周相比,两组患者治疗 4 周及停药后随访 2 周 M1 水平降低($P<0.05$),M2 水平升高($P<0.05$);与治疗 4 周比较,对照组停药后随访 2 周 M1 水平升高($P<0.05$),M2 水平降低($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 2 周 M1 水平升高($P<0.016\ 7$),在停药后随访 2 周 M1 水平降低($P<0.016\ 7$)。详见表 7。

2.5 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 IL-1 β 和 IL-4 水平相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患

者在治疗 2 周、4 周及停药后随访 2 周 IL-1 β 水平均降低($P<0.05$),IL-4 水平均升高($P<0.05$);与治疗 2 周相比,两组患者治疗 4 周及停药后随访 2 周 IL-1 β 降低($P<0.05$)、IL-4 水平升高($P<0.05$);与治疗 4 周比较,对照组在停药后随访 2 周 IL-1 β 水平升高($P<0.05$),IL-4 水平降低($P<0.05$);治疗组在停药后随访 2 周 IL-4 水平降低($P<0.05$)。与对照组相比,治疗组在治疗 4 周 IL-1 β 水平升高($P<0.016\ 7$),在治疗 4 周及停药后随访 2 周 IL-4 水平均升高($P<0.016\ 7$)。详见表 8。

表 7 两组患者治疗前后 M1、M2 比较[$M(P25, P75)$, %]

Table 7 Comparison of M1 and M2 phenotype-related indicators between the two groups of patients before and after treatment [$M(P25, P75)$, %]

组别	n	M1			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	13.26(12.55, 14.56)	10.89(9.67, 11.80)*	6.42(5.63, 8.12)**	7.55(6.58, 9.01)**
对照组	34	13.29(12.23, 15.02)	8.74(8.39, 10.05)*	5.92(5.31, 7.64)**	9.09(7.92, 9.45)** [△]
Z 值		-0.138	-5.419	-1.788	-3.469
P 值		0.890	<0.001	0.074	<0.001

组别	n	M2			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	5.23(3.75, 6.55)	8.31(6.62, 9.32)*	10.55(9.34, 11.63)**	9.32(8.21, 10.25)**
对照组	34	5.15(3.90, 6.74)	9.27(7.43, 10.17)*	10.74(9.55, 11.39)**	7.99(7.21, 9.73)** [△]
Z 值		-0.030	-2.329	-0.804	-2.166
P 值		0.976	0.020	0.421	0.030

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,** $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

表 8 两组患者治疗前后 IL-1 β 、IL-4 比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Table 8 Comparison of IL-1 β and IL-4 levels between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-1 β				IL-4			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	停药后随访 2 周
治疗组	35	47.76±7.66	40.56±5.07*	35.30±3.94**	37.28±3.62**	7.73±1.16	14.25±3.61*	22.33±4.46**	20.36±5.87** [△]
对照组	34	47.01±8.19	38.73±4.15*	32.59±3.48**	39.18±4.44** [△]	7.28±0.99	15.76±3.88*	19.19±4.36**	16.59±5.88** [△]
t 值		0.393	1.640	3.059	-1.593	1.751	-1.672	2.958	2.667
P 值		0.696	0.106	0.003	0.055	0.085	0.099	0.004	0.010

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与治疗 2 周相比,** $P<0.05$;与治疗 4 周相比,[△] $P<0.05$ 。

2.6 两组患者临床疗效比较

与对照组的总有效率(52.94%)比较,治疗组的总有效率(71.43%)差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表9。

表9 两组患者总有效率比较[例(%)]

Table 9 Comparison of overall effective rates between the two groups of patients before and after treatment [cases(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	0(0.00)	0(0.00)	25(71.43)	10(28.57)	25(71.43)
对照组	34	0(0.00)	1(2.94)	17(50.00)	16(47.06)	18(52.94)
χ^2 值						2.510
P 值						0.113

2.7 两组患者安全性评价

治疗前后,两组受试者的血常规、肝肾功能等各项安全性实验室复查指标均未见具有临床意义的异常改变。试验期间,治疗组发生1例轻微胃肠道反应,未经特殊处理自行缓解;对照组发生3例不良事件,其中1例因恶心、呕吐无法耐受被剔除,另2例轻微恶心或皮疹均自行缓解。两组均未发生严重不良事件。

3 讨论

补肾活血汤出自《伤科大成·应用诸方》,该方以滋补肝肾为主,辅以活血通络除痹之药,契合肾虚血瘀型KOA的治疗。多项研究表明,补肾活血汤可有效治疗肾虚血瘀型KOA^[23-25]。本研究基线资料中,两组KOA患者的平均BMI整体偏低,与全球流行病学中“KOA患者普遍伴有超重或肥胖”的典型特征存在一定差异^[13]。这提示湖南长沙地区50~80岁肾虚血瘀型KOA患者的体型特征、饮食结构、劳动方式及体力活动习惯,与欧美以肥胖为主的KOA人群特征不完全一致。

本研究结果显示,两组患者的WOMAC评分均随治疗进行而下降,但治疗组治疗4周WOMAC评分更低,且停药后回升幅度较小,提示补肾活血汤不仅能够有效缓解KOA患者临床症状,且在疗效持续性方面更具优势。同时,中医证候积分总分结果显示,两组患者治疗后中医证候总分均有不同程度下降,提示补肾活血汤和塞来昔布胶囊均可在一定程度上改善肾虚血瘀型KOA患者的中医证候表现。但从时间趋势来看,治疗组下降更持续、停药后反弹更轻,而对照组在随访阶段回升更明显,说明两组虽

均有效,但补肾活血汤在疗效维持方面更有优势。从单项证候分析,治疗组腰膝酸软证候积分自治疗2周起较对照组改善更明显,并在治疗4周及停药后2周持续保持优势,提示补肾活血汤对改善本虚症状的优势较为突出,这与其“补肾培本”为主的治疗特点一致。从中医证候维度的分析,治疗组在治疗4周及停药后随访2周表现出优势的同时,其干预KOA患者的补肾维度评分下降幅度大、随访阶段维持更稳;而对照组各时点间差异并不显著,其评分仅略优于基线水平。这提示补肾活血汤在改善本虚相关证候起效较早,且持续性较好。

从外周血CCL2/CCR2指标、M1/M2样单核细胞和IL-1 β 、IL-4炎症因子水平来看,CCR2水平在治疗后整体下降,且停药后2周治疗组低于对照组CCL2水平;治疗组在治疗2、4周时高于对照组,但停药后2周反而低于对照组。这可能反映补肾活血汤干预CCR2/CCL2轴具有阶段性特点:早期可能存在炎症清除与组织修复并行的动态重塑过程,而在随访阶段则进一步体现为趋化信号的抑制和炎症募集的减弱。研究表明,中药针对KOA相关焦亡和炎症反应的干预可通过下调CCL2、CCR2、Caspase-1等表达来改善软骨病理损伤并减轻炎症反应^[2]。两组患者M1平均水平随治疗呈下降趋势、M2水平整体呈升高趋势,治疗组停药后随访2周M1水平低于对照组、M2水平高于对照组,提示补肾活血汤可能通过调节机体外周血炎症免疫状态,促进炎症微环境由促炎向抗炎、修复方向转变而发挥治疗KOA的作用。同时,治疗组IL-1 β 在停药后随访2周时低于对照组,治疗组IL-4在治疗4周及停药后随访2周时高于对照组,这说明补肾活血汤在治疗后期的抗炎调节能力更具优势。

安全性方面,试验期间两组受试者血常规和肝肾功能等实验室复查指标均未见具有临床意义的异常改变。两组患者均未发生严重不良事件,但治疗组在本研究剂量和观察周期内仅见1例轻微胃肠道反应,未经特殊处理自行缓解,说明补肾活血汤治疗肾虚血瘀型KOA患者总体安全性良好。

综上所述,补肾活血汤治疗方案能有效改善肾虚血瘀型KOA患者的临床症状、降低WOMAC评分和中医证候积分,并在停药后仍表现出持续性疗效,其作用机制可能与调节CCR2/CCL2趋化轴、改善M1/M2样表型失衡及促进炎症因子由促炎向抗

炎方向转化有关。但本研究仍存在一定局限性:其一,样本量相对有限,可能影响总有效率等级资料比较的检验效能;其二,随访时间较短,尚不足以评价远期复发及结构性获益;其三,目前机制证据主要来源于外周血指标,缺乏滑液、滑膜或软骨组织层面的直接验证。后续可在扩大样本量、延长随访周期的基础上,进一步结合组织学和分子生物学检测,深入阐明本研究干预方案调控 CCR2/CCL2 轴及巨噬细胞极化的具体机制。

参考文献

- [1] Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F. Osteoarthritis[J]. The Lancet, 2025, 405(10472): 71–85.
- [2] Sharma L. Osteoarthritis of the knee[J]. The New England Journal of Medicine, 2021, 384(1): 51–59.
- [3] GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. The Lancet Rheumatology, 2023, 5(9): e508–e522.
- [4] Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations[J]. Genes, 2020, 11(8): 854.
- [5] 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.
- [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] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 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] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3653–3658.
- [9] 吴广涛, 秦刚, 何凯毅, 等. 免疫细胞与膝骨关节炎之间因果作用: 一项两样本双向孟德尔随机化分析[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(5): 1081–1090.
- [10] Li L, Jiang B E. Serum and synovial fluid chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein 1 concentrations correlates with symptomatic severity in patients with knee osteoarthritis[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2015, 52(2): 276–282.
- [11] Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A, et al. From pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: Bench-to-bedside[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2697.
- [12] Liu-Bryan R. Synovium and the innate inflammatory network in osteoarthritis progression[J]. Current Rheumatology Reports, 2013, 15(5): 323.
- [13] Chen B S, Hong H X, Sun Y Y, et al. Role of macrophage polarization in osteoarthritis (Review)[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 24(6): 757.
- [14] Na H S, Lee S Y, Lee D H, et al. Soluble CCR2 gene therapy controls joint inflammation, cartilage damage, and the progression of osteoarthritis by targeting MCP-1 in a monosodium iodoacetate (MIA)-induced OA rat model[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 428.
- [15] 李述文, 李瑞涵, 贾雁, 等. 真实世界藤黄健骨片联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 110–118.
- [16] Vrouwe J P M, Burggraaf J, Kloppenburg M, et al. Challenges and opportunities of pharmacological interventions for osteoarthritis: A review of current clinical trials and developments[J]. Osteoarthritis and Cartilage Open, 2021, 3(4): 100212.
- [17] Zhang Y C, Liu D, Vithran D T A, et al. CC chemokines and receptors in osteoarthritis: New insights and potential targets[J]. Arthritis Research & Therapy, 2023, 25(1): 113.
- [18] 谢芳, 刘永利, 李树冬, 等. 活膝汤对膝骨关节炎模型大鼠软骨细胞焦亡的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 225–231.
- [19] 夏传涛, 余方方, 方华, 等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表应用于大骨节病的信度和效度评价[J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(4): 274–277.
- [20] 孙鹏飞, 范宁杰, 孙彤, 等. 补肾活血方联合塞来昔布治疗轻中度肾虚血瘀型膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(8): 1780–1787.
- [21] 杨永菊, 张师饶, 张江, 等. 膝痛康治疗肾虚血瘀型膝骨性关节炎疗效评价[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 206–209.
- [22] 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: 136–137.
- [23] 王磊, 沙湖, 王翠平, 等. 补肾活血汤治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症疗效及对骨代谢标志物水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 225–228.
- [24] 王洪江. 活血补肾方治疗膝骨性关节炎临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(1): 31–32.
- [25] 苑成发, 韩松, 俞鹏飞, 等. 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[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(9): 36–42.
- [26] 柴居堂, 宁红霞, 李永章, 等. 中药干预细胞焦亡防治骨关节相关疾病机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 289–298.

(本文编辑 田梦妍)