

中图分类号: R932; R289 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)13-0062-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.13.014



基于数据聚类分析方法探索四川省名中医梁翼治疗膝关 节骨性关节炎中药运用规律*

余文景, 梁 翼[△], 沙 湖, 王翠平, 程松苗, 许 萌

(四川省骨科医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 分析四川省名中医梁翼治疗膝关节炎中药运用规律,为临床用药的中药客观化分类与中医诊疗提供参考。方法 选取四川省骨科医院名中医梁翼门诊2021年4月至2022年4月诊疗膝关节炎350例患者的处方,统计并分析单味中药的四气五味、归经、功效等,选取使用频次≥41次的高频中药,采用SPSS 23.0统计学软件进行分层聚类分析。结果 共使用中药44味。其中,中药四气多为温(61.36%)、平(18.18%)、寒(15.91%),五味多为甘(40.91%)、苦(27.27%)、辛(22.73%),归经多为肝(45.45%)、脾(20.45%)、肾(13.64%)。使用频次最高的中药为熟地黄、当归和川牛膝。使用频次≥41次的中药40味,占总用药频次的91.04%(5 538/6 083);根据高频聚类分析树状图可聚为3类。结论 四川省名中医梁翼以“筋骨并重、骨正筋顺”为治疗原则,以补益肝肾、活血化瘀辨证施治,多应用补虚、活血化瘀和祛风湿药,以及疏肝健脾、补肾祛风活络药,起到筋骨并治、骨强筋柔、消肿止痛之功效。

关键词:膝关节炎;骨性关节炎;梁翼;用药规律;补益肝肾;活血化瘀;名中医;四川省

Application Rules of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Knee Osteoarthritis by Liang Yi (a Famous Traditional Chinese Medicine Doctor in Sichuan Province) Based on Data Cluster Analysis

YU Wenjing, LIANG Yi, SHA Hu, WANG Cuiping, CHENG Songmiao, XU Meng

(Sichuan Province Orthopedic Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To analyze the application rules of traditional Chinese medicines (TCM) in the treatment of knee osteoarthritis by Liang Yi (a famous TCM doctor in Sichuan Province), and to provide a reference for the TCM objective classification and TCM diagnosis and treatment in the clinical medication. **Methods** The prescription data of 350 patients with knee osteoarthritis diagnosed and treated at the Liang Yi famous TCM outpatient department in the Sichuan Province Orthopedic Hospital from April 2021 to April 2022 were selected, and the four natures and five flavors, meridian tropism, and efficacy of single TCM were statistically analyzed. The high-frequency TCM with a use frequency of ≥ 41 times was selected for hierarchical clustering analysis by the SPSS 23.0 software. **Results** A total of 44 TCM were used. Among them, the four natures of TCM were mainly warm (61.36%), neutral (18.18%), and cold (15.91%), the five flavors were mainly sweet (40.91%), bitter (27.27%), and spicy (22.73%), and the meridian tropism were mainly liver (45.45%), spleen (20.45%), and kidney (13.64%). The most frequently used TCM were Rehmanniae Radix Praeparata, Angelicae Sinensis Radix, and Radix Achyranthis Bidentatae. There were 40 TCM with a use frequency of ≥ 41 times, accounting for 91.04% (5 538 / 6 083) of the total use frequency, and they were classified into three categories according to the tree view of the high-frequency clustering analysis. **Conclusion** Liang Yi, a famous TCM doctor in Sichuan Province, treats the disease according to the treatment principle of "reinforcing both bones and tendons, and strengthening bones and softening tendons", and treats it according to the syndrome differentiation of tonifying the liver

*基金项目:四川省中医药管理局2022年度川派中医药学术传承和古籍文献整理研究项目[2022CP7511]。

第一作者:余文景,男,硕士,副主任中医师,研究方向为中医骨伤科学,(电话)028-87033901(电子信箱)76933738@qq.com。

[△]通信作者:梁翼,女,大学本科,主任医师,研究方向为中医学,(电子信箱)2563938199@qq.com。

- 当代医学,2019,25(15):193-194.
- [22] ZHANG QY, LIANG H, GONG HW, et al. Correlations between Phlegm Syndrome of Chinese Medicine and Coronary Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Evid-based Compl Alt, 2015:751743.
- [23] 郭丽丽,林 飞,王 阶.《中国药典》2010年版收载冠心病中成药品种分析[J]. 中成药,2014,36(5):1100-1103.
- [24] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:VI-IX.
- [25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:VII-VIII.
- (收稿日期:2022-07-29;修回日期:2023-03-01)

and kidney, promoting blood circulation and removing blood stasis. He often treats the disease by TCM with the efficacy of tonifying deficiency, promoting blood circulation and removing blood stasis, dispelling wind and dampness, soothing the liver, strengthening the spleen, tonifying the kidney, dispelling wind and activating collaterals, which have the effects of reinforcing both bones and tendons, strengthening bones and softening tendons, and reducing swelling and pain.

Key words: knee osteoarthritis; Liang Yi; medication rules; tonifying liver and kidney; promoting blood circulation and removing blood stasis; famous traditional Chinese medicine doctor; Sichuan Province

骨关节炎(OA)是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病,膝关节骨性关节炎(KOA)在临床最常见,肿痛和关节畸形为最常见的体征,由于关节软骨破坏,关节面不平整,活动时会出现骨摩擦音,重度患者也可出现步态异常。《中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)》指出,KOA多发于中老年人群,膝关节外伤史人群也是发病的高危人群,如膝关节前十字韧带或半月板损伤后,KOA风险升高4~6倍;其高危人群还包括存在膝关节周围肌肉萎缩,需要长期跪、蹲、屈膝、长期负重等特殊职业,家族中有OA患者或肠道菌群紊乱等危险因素者^[1]。临床医师应依据患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、病变部位及程度等采用阶梯化与个体化治疗方案,以达到减轻疼痛、改善或恢复关节功能、提高生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形的目的。西医对该病的药物治疗,根据药理作用分为糖皮质激素、非甾体抗炎药(NSAIDs)、慢作用抗炎药物、镇痛药物、抗焦虑药及透明质酸钠、几丁糖、富血小板血浆等关节内注射药物。最常用的是NSAIDs类药物NSAIDs类药物过量使用不但不能增强效果,还可能增加毒副作用^[2]。中医药在“筋骨并重”“骨正筋柔”等理论指导下,改善患者临床症状效果确切,具有独特优势^[3-4]。各学会制订的KOA中药诊疗指南和规范基本达成一致^[5],可供临床参考。但这些意见仍存在诸多不足,不利于中医药优势和特色的发挥,需在临床进一步实践进行深入研究。本研究中通过数据挖掘方法探讨了梁翼教授治疗KOA的处方用药规律,对于提高中医药对KOA的“筋骨并重”“骨正筋柔”理论认识及丰富诊疗思路具有十分重要的意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

纳入标准:经《中医病证诊断疗效标准(2017年版)》诊断为KOA^[6];服用中药治疗;病史、处方等相关诊疗资料完整。

排除标准:妊娠期或哺乳期;精神疾病;合并其他严重原发性疾病。

病例选择:选取四川省骨科医院名中医梁翼门诊2021年4月至2022年4月诊疗的KOA患者350例共878诊次。其中,男121诊次,女757诊次;年龄45~85岁。

1.2 数据规范化处理与录入

处方中药品别名参照2015年版《中国药典》进行统一。将纳入所有病案输入Excel 2010软件,包括姓名、性别、年龄、就诊次数、中药处方、病史。患者性别进行二元化赋值,男性为1,女性为2。同一患者的复诊病案作为单独1诊次,并添加就诊次数区分不同处方。所有中药通过赋值,1和0分别代表处方中是否含此味中药。

1.3 统计学处理

通过Excel 2010软件进行频数统计,包括单味中药用药次数、四气五味、归经等相关分析;采用SPSS 23.0统计学软件对使用频次≥41次的高频中药进行分层聚类分析。

2 结果

2.1 中药性味归经与功效分析

中药性味包括四气和五味,一种药物包含多种性味归经。由表1可知,四气按频次高低依次为温、平、寒、热、凉;五味按频次高低依次为甘、苦、辛、酸、咸;药物归经反映药物的作用范围,按频率高低居前3位的为肝、脾、肾。中药按主要功效分为11类,前3类依次为补虚药、祛风湿药、活血化瘀药。详见表2。

表1 药物四气五味与归经统计($n=132$)

Tab.1 Statistical results of frequency of TCM by the four natures and five flavors ($n=132$)

四气	频次	频率(%)	五味	频次	频率(%)	归经	频次	频率(%)
寒	21	15.91	苦	36	27.27	肝	20	45.45
温	81	61.36	甘	54	40.91	肾	6	13.64
平	24	18.18	辛	30	22.73	脾	9	20.45
热	3	2.27	酸	9	6.82	肺	4	9.09
凉	3	2.27	咸	3	2.27	心	5	11.36

表2 药物主要功效分类统计($n=44$)

Tab.2 Statistical results of frequency of TCM by the Classification of main efficacy ($n=44$)

功效	频次	频率(%)	功效	频次	频率(%)
补虚药	17	38.64	消食药	3	6.82
活血化瘀药	5	11.36	泻下药	1	2.27
祛风湿药	6	13.64	解表药	1	2.27
理气药	3	6.82	利水渗湿药	3	6.82
清热药	3	6.82	收涩药	1	2.27
止血药	1	2.27			

2.2 中药频次分析

350 例患者中,中药使用频次共 6 083 次。其中,使用频次 ≥ 41 次的中药有 40 味,共 5 538 频次,占 91.04%。高频中药以补虚药、活血化瘀药、祛风湿药为主,详见表 3。

表 3 高频(频次 ≥ 41 次)中药统计(n = 350)

Tab. 3 Statistical results of TCM with a high - frequency use of ≥ 41 times (n = 350)							
序号	中药	频次	频率(%)	序号	中药	频次	频率(%)
1	熟地黄	349	99.71	21	白术	99	28.29
2	当归	347	99.14	22	山药	87	24.86
3	川牛膝	346	98.86	23	茯苓	87	24.86
4	鸡血藤	323	92.29	24	狗脊	80	22.86
5	白芍	320	91.43	25	海桐皮	80	22.86
6	醋龟甲	259	74.00	26	肉桂	61	17.43
7	盐黄柏	259	74.00	27	白芷	61	17.43
8	盐知母	259	74.00	28	川芎	61	17.43
9	锁阳	259	74.00	29	牡丹皮	49	14.00
10	陈皮	259	74.00	30	山茱萸	49	14.00
11	淫羊藿	259	74.00	31	泽泻	49	14.00
12	炙甘草	209	59.71	32	香附	45	12.86
13	枸杞子	152	43.43	33	鹿衔草	42	12.00
14	三七	148	42.29	34	肉苁蓉	42	12.00
15	延胡索	132	37.71	35	骨碎补	42	12.00
16	黄芪	103	29.43	36	独活	42	12.00
17	人参	103	29.43	37	焦山楂	42	12.00
18	丹参	103	29.43	38	建曲	42	12.00
19	红毛五加皮	103	29.43	39	焦麦芽	42	12.00
20	佛手	103	29.43	40	女贞子	41	10.86

2.3 高频中药分层聚类分析

选取频次 ≥ 41 次的 40 味中药进行分层聚类分析,区间采用平方欧式距离。由图 1 可知,药物聚为 4 类最合适,第 1 类为熟地黄、当归、川牛膝、鸡血藤、白芍,第 2 类为醋龟甲、盐黄柏、盐知母、锁阳、陈皮、淫羊藿、炙甘草,第 3 类为枸杞子、三七、延胡索,第 4 类为黄芪、人参、丹参、红毛五加皮、佛手、白术、山药、茯苓、狗脊、海桐皮、肉桂、白芷、川芎、牡丹皮、山茱萸、泽泻、香附、鹿衔草、肉苁蓉、骨碎补、独活、焦山楂、建曲、焦麦芽、女贞子。在高频次中药聚类分析中,选取出现频率较高的药物纳入分析,可更好地理解中药的组方和应用。但并不是所有聚类组中数量较多的药物组都具有重要意义,有些药物组可能只是由于某种偶然性导致药物数量较多,并无实际意义和应用价值。为避免过分关注数量较多的药物组而忽略实际的应用价值,选择前 3 类药物组进行分析。详见表 4。

3 讨论

KOA 属中医学膝痹范畴^[7]。四川省名中医梁翼主

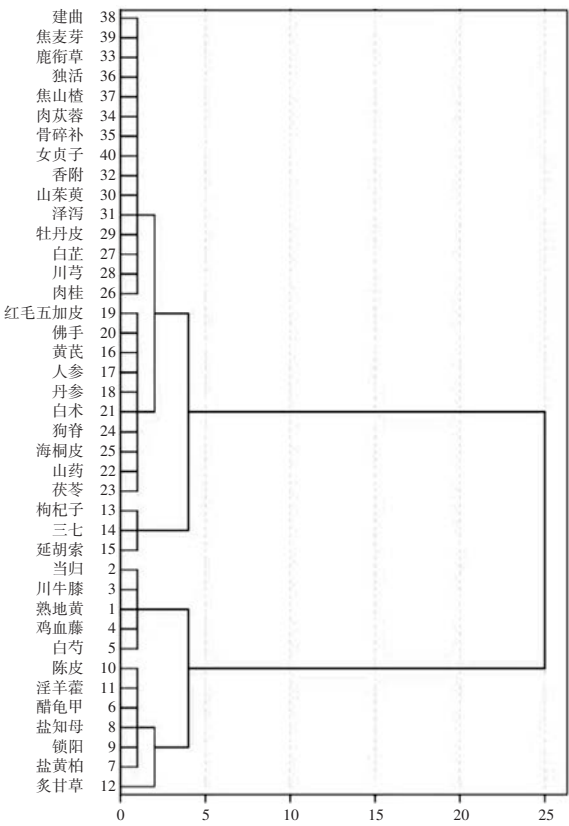


图 1 高频(频次 ≥ 41 次)中药聚类分析树状图

Fig. 1 Dendrogram of clustering analysis of TCM with a high - frequency use of ≥ 41 times

表 4 高频中药聚类分析情况

Tab. 4 Results of the clustering analysis			
聚类数	分类	药味	组成
聚 3 类	第 1 类	5	熟地黄、当归、川牛膝、鸡血藤、白芍
	第 2 类	7	醋龟甲、盐黄柏、盐知母、锁阳、陈皮、淫羊藿、炙甘草
	第 3 类	3	枸杞子、三七、延胡索

任坚持以中医为主促进骨关节炎疾病的恢复医疗模式,经过长期的临床积累,逐步形成了“筋骨并重,内外兼治,动静结合,骨正筋顺”的膝关节系统诊疗体系。梁翼主任认为,认识膝痹,需结合中医整体观,在充分认识人体筋骨的前提下,遵循“筋骨并重、骨正筋顺”的原则,结合人体内外环境的变化。同时,膝痹致病,风寒湿邪为外部因素,正气不足为根本内因。

《素问·痿论》云“宗筋主束骨而利机关也”,其中机关是关节的意思;人体筋附着于骨上,主要功能包括司关节运动、连接关节,筋以骨为杠杆,关节为支点,连接关节而让膝关节自如活动。《素问脉要精微论篇》云“惟膝膑之筋为最”,指出膝关节中筋的重要性;十二经筋中的六条经筋皆循行于膝,故膝有“筋之府”之谓。肾藏精,精生髓,髓养骨,肾精充盈,则骨强,骨健则体刚。肝肾同居下焦,乙癸同源,肾气虚则肝气亦虚,肝肾的亏盈决定着筋骨的功能,肝气亏虚,则筋骨弛痿,关节活

动不利。肾气亏虚则会导致肝气亏虚,故筋骨之间也存在着互相影响,骨损则筋损。目前,临床治疗遵循“筋骨并重”的理念治疗KOA^[8],临床效果较好。

《正体类要》云“肢体损于外,则气血伤于内,营卫有所不贯,脏腑由之不和”,指出外伤可影响气血功能,而筋骨皮肉首当其冲。气血紊乱则脏腑经络失调,外伤就会转化为内伤,故伤筋动骨往往是内外因素综合影响的结果。《素问·刺法论》云“正气内存,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,强调身体正气的强盛对疾病的转归影响,正气不固,邪气趁虚而入,痹阻经脉,不通则痛。《素问·痹论》云“风寒湿三气杂至,合而为痹”,指出痹病感受外邪多为风寒湿,治疗重点应补益肝肾、益气活血、舒经活络,兼以祛风散寒、除湿止痛。

中医关于“筋”的认识,众说纷纭。张晓刚等^[9]认为,“筋”相当于现代医学中的肌腱、韧带、神经等;庞坚等^[10]认为,“筋”包含软骨、骨骼肌、肌腱、韧带、筋膜等组织。梁翼主任偏重第2种说法,并坚持以“筋骨并重,骨正筋顺”为原则治疗KOA,侧重筋伤与骨伤的区别,注重髌、膝、踝下肢力线的协调,在分型上提出将KOA分为髌骨关节型和胫骨关节型;治疗上提出动静结合,“动”的目的是改善功能以纠正畸形和防止复发,“静”的目的是缓解疼痛、减轻炎症、延缓进展;治法上提出内外兼治,包括膝关节镜下治疗与物理治疗。充分遵循“筋正骨顺”的指导方针,纠正关节力线,改善患者的异常运动模式。

经过对梁翼主任运用药物的性味归经分析,总结出治疗KOA的中药性味多为温、寒、平和甘、苦、辛,归经多为肝、肾、脾。故梁翼主任予温性药物补益肾气、培本固元,以正制邪。风为百病之长,其为阳邪,具有穿透之力,寒湿邪借此力内犯,风又借寒凝之积,固风寒之邪性粘着、胶固;邪气依附于膝部,膝部经络运行不畅,气血瘀滞不通,关节屈伸不利;《素问·至真要大论》记载“寒者热之”,风寒侵袭,温热药具有温阳、散寒、救逆等功效。故梁翼主任给予温性药物,以发挥温阳散寒、祛风散邪的作用,调节机体阴阳之偏性,达到阴阳平衡。温热药具有以下作用。1)促进儿茶酚胺分泌,使中枢系统兴奋;2)刺激内分泌腺体,如垂体-肾上腺皮质,促进性激素样作用和增强甲状腺的功能,使机体处于兴奋状态;3)促进糖原分解,提高代谢使产热增加;4)增加心脏输出量,促进机体代谢^[11]。《类证治裁》记载“寒湿郁闭阴分,久则化热攻痛”,由于寒热转化,风寒之邪久侵机体,郁而化热,故膝部会热痛,故梁翼主任以寒性药物,以寒制热,达到解除疼痛的目的。张宁等^[12]通过观测寒性药物影响细胞中的NADH(细胞中参与代谢的主要物质之一),推测寒热药物对细胞代谢的影响,其中寒性药物荧光值低,说明寒性药物可降低细胞代

谢。郑洁等^[13]认为,OA的形成跟细胞代谢关系密切,大多数动物细胞都经历了能量代谢从静止调控状态转变成代谢活跃状态的过程。而寒性药物从细胞代谢角度延缓OA的发展,从而达到治疗目的。平性药物有活血化瘀、舒经活络的作用,以此治疗KOA。现代研究表明,平性药物中含有的黄酮类、萜类、苯丙素类、甾体类、生物碱类等物质可有效抑制血小板聚集及抗血栓^[14]。现代医学对中药“四气”研究多种多样,认识逐渐深入,对于“四气”的特点众说纷纭,但缺乏统一的药性评价标准。朱铁梁等^[15]通过文献研究指出,寒、热、温、凉、平的属性与本质无关,只是一个逐级划分的概念,认为“寒为凉之甚;热为温之甚;平介于寒热之间,为寒热双向使用”的特点,推测可从物质基础、生物效应、评价方法等方面对四气进行划分,为中药四气划分提供了思路。目前,从药物四气角度分析治疗KOA的机制及作用的研究多为客观描述,尚未找到统一的理论假设或评价标准,有待进一步探索。从归经的角度,肝主筋,肾主骨,肝肾同源,水木相生,脾胃为后天之本,湿邪入内阻滞气机,脾气运化失调易使机体虚弱、正气不足、经络阻滞。故治疗时应重视肝、肾、脾三脏。

传统医学将中药按味分为酸、苦、甘、辛、咸。由表1可知,梁翼主任治疗KOA的中药多为甘、苦、辛。他认为,“甘味”药,入脾经,补后天之本,充盈皮肉,使膝关节得到更好保护。现代研究表明,甘味药可通过多糖促进多种益生菌生长,调控肠道菌群,促进双歧杆菌存活,从而起到对抗异常病菌的作用,起到健脾的效果^[16]。范珉珏等^[17]通过网络药理学研究发现,甘味药中多含有泛素、斛皮素,这2种物质能调节水液代谢,增强肾脏功能。现代科学对中药四气有新的理解,认为中药中的“味”取决于所含有机物质和无机元素的含量和种类,其中苦味药含高锂、钙,且多含生物碱、苷类、苦味物质,其中苷类物质有助于膝关节的修复。余永林等^[18]通过动物实验证明,淫羊藿中含有的苷类物质可降低关节腔多种炎性因子水平,改善OA的微环境,抑制关节软骨细胞凋亡,从而保护关节软骨。辛味药入肝经,能补肝阳,强筋壮骨,减缓膝关节的劳损。刘晓燕等^[19]通过医古文研究指出,辛味药特点为发散,顺应了“木曰曲直”的特性,肝属木,故辛味药能助肝阳升发。肝气得以补充,则筋得以营养,身体关节屈伸活动更舒畅,以达到治疗KOA的目的。

由表3可知,频次最高的3味中药为熟地黄、当归、川牛膝。梁翼主任认为,KOA好发年龄为中老年,该人群肝肾日益亏损,气血不足,肝血不能滋养筋膜,肾精亏虚,骨失髓养,导致骨关节不荣则痛,肝肾亏虚正气不足为根本内因;外邪侵犯致气血不畅,不通则痛。

KOA疾病特点为本虚标实,治疗以补血为主,肝血得以滋养,肝气充沛,肾气得以补充,筋骨强盛,膝关节能得到较好滋润,故能从根本上保护膝关节并能治疗相关疾病。熟地黄味甘,苦,归心、肝、肾经,具有滋阴补虚、益精血、强筋骨的功能。在KOA的治疗中,熟地黄可补肝肾,滋养腰膝,增强肝肾功能,进而调节体内的雌激素水平,促进软骨的合成和修复,还可促进细胞代谢,增强关节的抗氧化能力,从而减轻关节炎症。当归性温,味辛、甘,归肝、心、脾经,药性温热,具有活血化瘀、养血生肌作用。在KOA的治疗中,当归可促进关节周围的微循环,增加细胞的氧气和营养供应,能改善关节炎的症状。另外,当归还可滋养经络,加强关节周围的肌肉、软组织和韧带的保护和修复作用。川牛膝性寒,味苦、辛,归肝、肾经,有活血散瘀、通络止痛的作用。此外,川牛膝还能通过清热解毒的作用,加速消除炎症和水肿,保护和修补受损关节的软骨组织。《本草正》记载“当归,其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药也……故能养荣养血,补气生精,安五脏,强形体……利筋骨”。李凯明等^[20]通过网络药理学研究推测,当归治疗KOA可能与磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)-Akt信号通路有关,促进内皮细胞增殖、细胞信号传导、血管生成、调控促进细胞增殖、酶-蛋白质、抑制相关炎症因子的分泌,从而消肿止痛。葛楠等^[21]通过综述总结出熟地黄中含有的地黄多糖可通过激活Wnt通路调节2型糖尿病骨代谢,从而间接影响KOA的发展。

表4显示,40味高频中药且聚拢趋势较好的有3类。

第1类:熟地黄、当归、川牛膝、鸡血藤、白芍。上述药物联用可发挥协同作用,治疗KOA具有很好的中医理论价值和中医机理。首先,这5味药物均属活血化瘀、滋养肝肾、强筋骨的主要药物,可协同发挥滋养气血、益精强骨、恢复活络、调和气机等功效。其次,这5味药物还具有明显的药物相互作用,可进行配伍,提高药效。当归与熟地黄合用可互相辅助,减少药物的毒性,同时可加强其活血滋阴功效。鸡血藤、川牛膝与白芍合用不但能促进组织的修复和再生,还可减轻炎症反应,缓解疼痛。中药联合治疗的理论基础还包括配伍规律,即五味三气相生、相克、相互制约、相互促进。这些配伍规律说明了中药的互补性和协同作用,可以更好地发挥疗效。因此,熟地黄、当归、川牛膝、鸡血藤和白芍联用可以发挥协同作用,其药物的配伍规律和作用不仅通过中药聚类分析得到印证,而且在实际应用中也逐渐被证实为一种中医治疗KOA的有效方法。细胞研究发现,当归与熟地配伍可增强细胞抗氧化能力,从而起到减少细胞凋亡的作用^[22]。

第2类:醋龟甲、盐黄柏、盐知母、锁阳、陈皮、淫羊藿、炙甘草,以补虚药为主,兼以理气、清热药。梁翼主任认为,KOA的发生和发展与其内因肝肾亏虚有关,补肝肾可强筋壮骨调和阴阳,增强正气抵御外邪之力。醋龟甲属补血之品,精能生血,血能化精,精血同源,补养后天之本——肾;肾在体为骨,肾气充足,则骨得以荣养,从而起到治疗KOA的目的。尚奇等^[23]通过动物实验发现,龟甲不仅能改善骨损害,不同剂量的龟甲溶液还可促进或抑制海马神经元的功能,从而达到治疗骨质疏松的作用,进一步证明龟甲可通过影响骨质而在一定程度上治疗KOA。朱香梅等^[24]从网络药理学分子角度研究发现,龟甲通过多个靶点治疗KOA,主要包括前列腺素内过氧化物酶2(PTGS2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、促分裂原活化的蛋白激酶3(MAPK3)、过氧化增殖激活受体(PPARG)等作用靶点。MAPK3与抗炎、抗软骨细胞凋亡有关;TNF- α 在软骨机制降解和骨吸收中起着关键作用;PTGS2编码环氧合酶2(COX-2)具有高度多态性,对缓解软骨损伤起着重要作用。晚期糖基化终末产物(AGEs)在光洁软骨中的积累被认为是OA的主要危险因素。现代医学进一步证明,龟甲在缓解膝关节软骨损伤方面有独特作用。锁阳具有补肾益精作用,胡俊等^[25]通过动物体外实验发现,锁阳中的多糖可调控细胞功能、成骨分化,并可促进钙沉积,对人体KOA的直接影响还有待进一步研究。锁阳性温,归脾、肾经,补肾阳益精血^[26]。侯佳瑶等^[27]通过网络药理学研究发现,淫羊藿可通过晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)、PI3K-Akt通路交互作用,抑制炎症因子的释放和软骨的破坏。陈皮性温,归脾、肺经,属理气药,杨静帆等^[28]通过综述总结出陈皮提取物陈皮素通过TNF通路可抑制滑膜的增生,间接达到治疗KOA的作用。外邪久滞机体易化热,致膝关节肿痛,故用药需注重清热祛湿。其中,黄柏始载于《神农本草经》^[26],归肾、膀胱经,具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮等功效。现代研究发现,黄柏中丰富的小檗碱具有显著的抗炎效果,可消除膝关节的炎症^[29-30]。《神农本草经》中将知母列为中品,味苦寒,主消渴热中,除邪气,肢体浮肿,下水,补不足,益气。《伤寒杂病论》中桂枝芍药知母汤主“骨节疼痛”伴“身体魁羸,脚肿如脱,头眩短气,温温欲吐”一派体虚湿盛之象,表明KOA“不通”日久亦可“不荣”,知母则补益补虚除湿^[31]。

第3类:枸杞子、三七、延胡索。枸杞子,性平,味甘,具有滋肝肾、明目益气、固精神、强身健体功效。三七,性平,味微苦、微寒,具有活血化瘀、止痛消肿、生新血、调节免疫等作用。延胡索,性微寒、味辛苦,具有活血化瘀、舒筋活络、解毒消肿等作用。在中医治疗KOA中,延

胡索可与桂枝、川芎、红花等中药联用,具有较好的舒筋活络、活血化瘀、止痛消肿的作用,可缓解膝关节疼痛、僵硬等症状。综合使用这3种中药,可达到调和阴阳、活血化瘀、调节气血、缓解症状等目的。

综上所述,中药聚类分析中的药物组合可发挥协同作用,在治疗KOA方面具有很好的中医理论价值,值得大家进一步研究。四川省名中医梁翼以“筋骨并重、骨正筋顺”为治疗原则,提出中医肝肾理念与筋骨密切相关,以补益肝肾、活血化瘀、强筋壮骨辨证施治,多应用补虚药和祛风湿药,病程中注意疏肝健脾、祛风活络中药,从而起到筋骨并治、骨强筋柔、舒经通络、消肿止痛之效果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王波,余楠生. 膝关节炎症阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. 中华关节外科杂志:电子版,2019,13(1):124-130.
- [3] 秦大平,张晓刚,宋敏,等. 从筋骨并重理论探讨肌少症与骨质疏松症的中医药防治策略[J]. 中华中医药杂志,2019,34(9):4364-4369.
- [4] 刘爱峰,巩树伟. 基于“骨正筋柔”理论的保膝治疗[J]. 中国中西医结合外科杂志,2019,25(6):1076-1078.
- [5] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(05):522-533.
- [6] 王岩,牛秀茹,高之光,等. 腱圆针系统疗法对不同证型膝痹病的临床观察[J/OL]. 辽宁中医药大学学报,2023:1-6[2023-04-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20230220.1447.032.html>.
- [7] 刘志豪,卢敏,戴志波. 膝关节骨关节炎中医证候分型规范化研究[J]. 当代医学,2009,15(13):26-28.
- [8] 杨永菊,张师尧,张江,等. 基于滑膜巨噬细胞焦亡探讨针刺治疗膝骨关节炎“筋骨并重”的科学内涵[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):209-211.
- [9] 张晓刚,曹盼举,于海洋,等. 中医学“骨、筋、肌肉”三位一体观对骨质疏松症防治的启示[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5543-5546.
- [10] 庞坚,曹月龙,詹红生,等. 骨关节炎的“筋”“骨”之辨[J]. 上海中医药大学学报,2012,26(1):29-30.
- [11] 刘群,杨晓农. 中药四气五味的现代认识[J]. 西南民族大学学报(自然科学版),2006(5):981-985.
- [12] 张宁,王思文,赵文杰,等. 评估20种寒热中药对SMMC7721细胞中NADH的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(5):1276-1278.
- [13] 郑洁,袁普卫. 骨性关节炎的代谢机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2018,24(3):406-410.
- [14] 莫琼,郝二伟,覃文慧,等. 平性活血化瘀中药物质基础与药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(1):205-216.
- [15] 朱铁梁,孙蕾,姬艳芬. 中药四气理论现代研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(28):3188-3192.
- [16] 冯文林,伍海涛. 基于《黄帝内经》“甘入脾”理论指导下健脾中药的多糖成分调控IBS-D肠道菌群的机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(1):127-129.
- [17] 范珉珏,贾育新,柴瑞婷. 基于网络药理学分析甘味药治疗肾实证的作用机制[J]. 河南中医,2020,40(11):1756-1762.
- [18] 余永林,吴家顺,热合米丁·艾买提,等. 淫羊藿干预脂肪间充质干细胞修复膝骨性关节炎的作用及相关机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(3):301-306.
- [19] 刘晓燕,崔亚东,田合禄. 中医四气五味理论与脏腑补泻关系的探讨[J]. 世界中医药,2021,16(1):121-124.
- [20] 李凯明,朱立国,王尚全,等. 基于网络药理学探讨黄芪-当归药对治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 中华中医,2021,39(5):152-156.
- [21] 葛楠,闫广利,孙晖,等. 熟地黄药效物质基础研究进展[J]. 中草药,2023,54(1):292-302.
- [22] ZHANG Q, YANG T, LI D, et al. The synergistic effect of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels and *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. on antioxidant activity and protective ability against cell injury[J]. J Food Biochem, 2022, 46(8): e14196.
- [23] 尚奇,陈桂锋,余蝶,等. 基于肾脑相关理论探讨龟甲治疗老年性骨质疏松症的作用[J]. 中华中医药杂志,2022,37(10):5973-5978.
- [24] 朱香梅,李晴,石雨荷,等. 基于网络药理学和分子对接技术探索龟甲治疗骨关节炎的潜在机制[J]. 亚太传统医药,2022,18(7):132-139.
- [25] 胡俊,谈荣珍,袁忠,等. 锁阳多糖通过激活PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin信号通路促进MC3T3-E1细胞成骨分化[J]. 实用医学杂志,2022,38(22):2774-2779.
- [26] 顾观光重辑本·神农本草经[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:447.
- [27] 侯佳瑶,张亚奇,王小钢,等. 淫羊藿与附子治疗膝骨关节炎的网络药理学作用机制研究[J]. 重庆医学,2023,52(9):1390-1398.
- [28] 杨静帆,李敏艳,秦燕勤,等. 川陈皮素的药理活性研究进展[J]. 中医学报,2023,38(4):719-725.
- [29] 孙志鹏,罗建勋,蒲尚饶,等. 川黄柏幼龄林有效成分盐酸小檗碱的累积及光合特性[J/OL]. 应用与环境生物学报,2023:1-14[2023-04-30]. <https://doi.org/10.19675/j.cnki.1006-687x.2023.01010>.
- [30] 王艮一,范琦琛,张筱茜,等. 黄柏及其有效成分促进创面愈合机制的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报,2023:1-7[2023-04-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20230321.1426.002.html>.
- [31] 唐尊昇,王一迪,曲爽. 经方中的知母配伍应用探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(6):952-954.

(收稿日期:2022-09-18;修回日期:2023-04-30)