

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.06.019

膝骨关节炎中医证候研究述评

朱立国¹, 梁龙¹, 魏戌^{1*}, 王尚全¹, 银河¹, 章轶立², 陈明¹, 刘扬³

1. 中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区花家地街望京中环南路 6 号, 100102; 2. 北京中医药大学; 3. 中国中医科学院中药信息研究所

摘要 从证候规范化研究、证候疗效评价研究、证候生物学基础研究三个方面对膝骨关节炎 (KOA) 中医证候研究进行述评, 总结相关研究中存在的问题, 如已有的 KOA 证候诊断标准较多, 但一致性相对较差, 证候诊断标准主要来源于专家共识意见而缺乏足够的文献以及流行病学调查数据作为支撑, 证候生物学基础研究中大样本、多中心、前瞻性随机对照研究、队列研究开展较少而无法获得稳定表达的证候特征标志物谱。基于目前存在的问题, 建议 KOA 证候研究应注重开展跨地域、大样本的流行病学调查, 注重文献调研、流行病学调查、专家共识方法相结合; 病证结合构建临床疗效评价体系, 以改善疼痛与功能、证候积分作为中医药干预的主要评价指标; 重视临床标本的规范采集、储存与利用, 开展高质量的前瞻性对照研究来筛选、验证与证候相关的生物学标志物谱。

关键词 膝骨关节炎; 证候规范化; 临床疗效评价; 生物学基础

随着疾病谱的变化, 骨科疾病的研究重点已由“急性创伤”转向“骨与关节退行性病变”如脊柱、关节退变性疾病^[1]。膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种全球范围内常见的、多发的骨科疾病, 属于关节退行性疾病, 是疼痛与运动功能障碍的主要原因^[2]。前期研究通过查阅古籍文献, 结合本病中医历史沿革, 认为 KOA 多归属于中医学“痹证”范畴^[3]。中医学对本病的病因、病机及治疗有着独特认识, 其中证候研究是辨证论治的重点, 也是中医临床与基础研究的核心内容。本文对近 10 年公开发表的 KOA 证候研究文献, 从证候规范化、证候疗效评价、证候生物学基础研究方面进行总结, 针对现有研究情况进行述评, 以期对临证 KOA 的辨证论治奠定基础。

1 证候规范化研究

证候规范化是建立中医疗效评价体系的基石, 也是探索和建立现代中医方法学的前提, 研究内容主要包括症状规范化、辨证模式规范化、证名规范

化、证候诊断标准规范化等方面^[4-5]。在中医症状研究方面, 郭跃等^[6]制定《膝骨关节炎中医证候信息量表》, 在北京地区采集 217 例 KOA 患者信息, 通过对主症、次症的分析, 归纳出主要中医症状为关节疼痛, 可出现固定痛、刺痛、活动后加重、隐痛, 局部症状可表现为关节肿胀、冷痛、痛处拒按、屈伸不利, 全身症状表现为腰膝酸软、畏寒肢冷、面肢浮肿、酸困无力、形体肥胖。邓鹏鹏等^[7]运用调查问卷方法, 采集昆明地区 400 例 KOA 患者临床信息, 通过主症、次症分析, 总结患者主要中医症状为关节肿痛瘀斑、压痛较甚, 反复肿胀、时轻时重, 关节红肿灼热、疼痛较剧, 喜揉喜按、膝软无力, 下肢麻木、倦怠乏力。通过以上两项研究对中医症状的描述与研究结果可知, 不仅 KOA 症状名称较为复杂、缺乏规范, 而且基于不同的调查工具在不同地区分析得出的主要症状亦存在明显差异。

在辨证分型研究方面, 利用中医临床科研信息一体化技术平台采集北京地区 776 例 KOA 患者临床数据, 结合聚类分析、主成分分析和复杂网络分析方法, 总结出 KOA 有瘀血闭阻证、寒湿凝滞证、肝肾亏虚证 3 个证候类型, 其中瘀血闭阻证是最常

基金项目: 国家中医药管理局国际合作项目 (GZYYGJ2018032); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (ZZ10-015, ZZ10-022); 中国中医科学院科技创新团队建设项目 (YS1304)

* 通讯作者: weixu.007@163.com, 13488716557

见的证候类型^[8]。采用横断面研究方法,通过问卷调查、数字化采集舌面像的方式,发现北京地区 207 例 KOA 患者的常见证候包括脾肾阳虚证、气滞血瘀证、脾虚湿泛证,其中脾肾阳虚是最常见的证候类型^[9]。在广州地区调查 418 例 KOA 患者,结果显示,其证候分布主要为肝肾亏虚证、气滞血瘀证、风寒湿痹证、痰湿困阻证、脾胃虚弱证五型,其中肝肾阴虚证最为常见^[10]。由上分析可知, KOA 的主要致病因素是风、寒、湿、气滞、血瘀、痰凝,病位主要在肝、脾、肾。以上 3 项研究在北京、广州地区开展,但调查结果中最为常见的证候类型却截然不同。除此之外,单一证候与复合证候的判定增加了证名规范化与证型分类的难度,如瘀血闭阻与气滞血瘀、脾胃虚弱证与脾虚湿泛证,证候彼此之间有明显的关联性及其相似性。

建立 KOA 证候诊断标准规范化的过程是如何在错综复杂的症状中找到反映 KOA 各个证候本质的一组症状,公认的证候诊断标准应具有普适性与临床实用价值。目前已发布的 KOA 证候诊断标准包括国家中医药管理局、国家食品药品监督管理局

局、学术团体等制定的标准及教科书中的标准,其标准制定时间及具体分级情况详见表 1。

由表 1 可知,目前已有的 KOA 证候诊断标准较多,但一致性相对较差,尚缺乏统一的证候分类标准。现有的 KOA 证候诊断标准主要来源于专家共识意见,缺乏足够的文献研究以及设计良好的流行病学调查研究数据作为支撑。

2 证候疗效评价研究

与证候诊断标准有所不同,目前证候相关的疗效评定标准还很不完善,中医证候疗效评价多是侧重于证候组成因素即中医症状及体征的指标评价^[11]。骨伤科疾病的证候疗效评价仍然主要采用症状分级量化、症状赋分、主次症求和等方法,用以评价某种治疗措施对于证候的改善^[12-20]。针对这一情况,王停等^[21]提出中药治疗 KOA 新药两种临床定位:一是改善疼痛及功能,二是延缓疾病进展,在选择国际公认的疗效评价量表的同时,中医证候积分可作为次要疗效指标,比较治疗前后的积分变化率。

同时国内学者已经证实 KOA 不同证候、证候积分与疾病轻重程度有较高的相关性。王强等^[22]纳入 KOA 患者 602 例进行研究,结果发现,以单一证候血瘀为主的实证和以肾虚寒凝型为主的虚实夹杂证与疼痛的程度相关性较高,而以气血亏虚型为主的虚证临床表现越明显其疼痛的程度就越低。王佩等^[23]分析 753 例 KOA 患者数据发现,中医证候积分与 KOA 影像学分级呈正相关关系,随着中医证候积分的增加, KOA 影像学严重程度越来越重。

在证候量化评分与疗效评价研究方面,马骁等^[24]对比发现,该团队拟定的中医证候量化标准积分与国际公认的西安大略和麦克马斯特大学(the Western Ontario and McMaster universities, WOMAC)骨关节炎指数具有较好的一致性,该中医证候量化标准积分共有 14 个条目,融入了中医证候特征条目,研究认为,该积分标准更适用于 KOA 中医证候疗效的评估。黄松珉等^[25]基于中医辨证思路初步构建了 KOA 患者报告结局(patient report outcome, PRO)量表,共 11 个条目,并纳入 100 例 KOA 患者对量表性能进行检验,检验结果显示,该量表具有良好的适应性和较高的信度、效度与反应度,适用于 KOA 不同证候的评价,尤其适用于各种非手术疗法治疗 KOA 的疗效评价,但该研究的局限性在于其样本数据来源于单一研究中心。

表 1 膝关节炎证候诊断标准出处及分级情况

证候诊断标准出处(名称)	发布时间	证候分级	证候名称
中医病证诊断疗效标准(骨痹) ^[11]	1994 年	3 级	肾虚髓亏证 阳虚寒凝证 瘀血阻滞证
中药新药临床研究指导原则(骨性关节炎) ^[12]	2002 年	3 级	肝肾不足、筋脉瘀滞证 脾肾两虚、湿滞骨节证 肝肾亏虚、痰瘀交阻证
中医伤科学(骨性关节炎) ^[13]	2002 年	2 级	肝肾亏损 慢性劳损
骨伤科 9 个病种中医诊疗方案 膝痹病(膝关节骨性关节炎) ^[14]	2010 年	4 级	风寒湿痹证 风湿热痹证 瘀血内阻证 肝肾亏虚证
循证针灸临床实践指南:膝骨关节炎(膝骨关节炎) ^[15]	2015 年	4 级	阳虚寒凝证 肝肾不足、筋脉瘀滞证 脾肾两虚、湿滞骨节证 肝肾亏虚、痰瘀交阻证
膝骨关节炎诊疗中医学专家共识(膝骨关节炎) ^[16]	2015 年	4 级	气滞血瘀证 寒湿痹阻证 肝肾亏虚证 气血亏虚证
膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(膝骨关节炎) ^[17]	2018 年	4 级	气滞血瘀证 风寒湿痹证 肝肾亏虚证 湿热蕴结证

中医药干预 KOA 的临床疗效评价无法仅使用某个指标的变化来分析, 仍然应多维度、多层次地进行评价, 其中可包括影像学表现、生化指标检测等, 也应考虑中医证候评价的自身特点。疗效评价不能仅以临床医生的判断为主, 应该结合患者及陪护者所报告的结局指标, 如 PRO 量表, 这样才能充分体现“以人为本”的中医学思想。同时目前研究一般是进行治疗前后的两次对比评价, 而证候的疗效评价也应该是动态的, 建议进行多次观测。

3 证候生物学基础研究

中医学认为, “有诸于内必形之于外”, 疾病的外在证候表现必然与内在的物质基础相联系。病证结合的证候生物学基础研究是中医证候研究的热点与难点, 主要探讨证候与生物学系统指标之间的关联^[24]。系统生物学及信息分析技术为证候生物学基础研究提供了重要支撑, 其关键环节是筛选具有证候诊断和疗效评价功能的潜在特征性标志物^[27-28]。在 KOA 证候研究中, 研究者采集患者或者健康志愿者血液、尿液等生物样本, 主要从不同组学层面探讨特定证候与生物标志物之间的关联。

杨松滨等^[29]依据《中药新药临床研究指导原则》对 KOA 患者进行证候诊断, 利用气相色谱-质谱联用技术检查不同证候患者与正常对照者尿液代谢产物, 识别潜在的生物标记物, 研究发现, KOA 患者与正常人尿液代谢物的总离子流图差异明显, 肝肾不足、筋脉瘀滞证与脾肾两虚、湿滞骨节证 KOA 患者的多种内源性代谢物的含量和尿液代谢谱亦存在明显差异。韩煜等^[30-32]也选择《中药新药临床研究指导原则》作为 KOA 患者的证候诊断标准, 采用 ELISA 法酶标仪测定不同证候 KOA 患者血液和尿液生物标志物特征, 结果显示, 肝肾亏虚、痰瘀交阻证和脾肾两虚、湿注骨节证患者血清蛋白多糖 CS846、HA 含量明显高于肝肾不足、筋脉瘀滞证患者^[33]; 尿液生物标志物的检测结果也显示, 与其他两个证候相比, 肝肾亏虚、痰瘀交阻证患者尿液中的 I 型和 II 型胶原抗原表位 (C1, 2C) 显著增加, 而 II 型胶原羧基前肽 (CTX-II) 却显著减少^[31]; 该研究团队同时研究证实了与 II 型胶原相关的血液和尿液生物标志物, 在 KOA 中医证候中显示了不同程度的相关性^[32]。刘健等^[33]参考《中医内科学》痹证的证候诊断标准, 通过对 77 例 KOA 患者进行中医证候分布规律及相关因素的回顾性分析, 证实实证以风湿热痹为主, 与血小板计数呈相关性; 虚证以肝肾亏虚为主, 与免疫

球蛋白水平呈相关性。

“司外揣内”是中医学重要的辨证思维方法, 而以代谢组学为代表的系统生物学技术通过获取生物体整体功能状态的“生化表型”, 来对当下所处的病理状态进行认识, 二者具有内在相通性^[34]。以上研究主要通过对特定证候 KOA 患者的血液、尿液标本进行分析, 但现有研究均未详细报告如何采集、储存与利用生物标本, 而且大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究、队列研究开展较少, 尚无法获得稳定表达的证候特征标志物谱。

目前研究证候生物学基础的方法有很多, 比如基于生物网络技术对关键作用节点的筛选, 或者基于药物靶点网络与证候网络的共模块分析, 但所有获得的结果均需要大样本高质量的研究来进行验证, 以构建“预测+验证”的探索模式。除此之外, 生物力学的失衡会导致生物标志物的紊乱, 生物标志物的异常引起组织的形变也会造成力学的失稳, 在此基础上, 不同证候的 KOA 生物力学基础和生物学标志物可能都会有所差异, 开展相关工作将有助于 KOA 证候生物学基础研究的进一步完善。

4 对未来研究的启示与思考

现有 KOA 的辨证分型仍然缺乏大规模的流行病学调查结果支持, 已发表的数据主要为单一地域小样本研究, 或者是某一临床专家的经验总结。基于病证结合研究模式, 应用文献研究方法、临床流行病学调查方法、Delphi 法等对疾病证候开展规范性研究, 对疾病的精确诊断、准确治疗有着重要的意义。具体做法是, 首先在定性的证候数据资料中挖掘共性特征, 筛选出符合 KOA 诊断的必备特征; 然后开展多中心、大样本的流行病学调查研究, 运用正确的数理统计分析方法, 对各项指标、条目进行赋值, 最终将 KOA 症状归类, 使证候分析实现量化; 在量化的基础上, 再由骨科领域专家与证候学专家共同论证形成证候诊断标准。

在 KOA 证候疗效评价方面, 综合前期文献调研与临床研究结果分析, 我们认为病 (疼痛、功能) 证 (证候积分、中医症状) 结合评价方法仍然是反映中医药干预 KOA 临床疗效的主要手段。此外, KOA 证候特征可能会随着疾病的发展而发生改变, 因此建立符合 KOA 疾病特点的证候疗效评价方法仍需积极探索。

中医学的四诊合参、辨证论治、整体观等思想, 与系统生物学研究思路有着相通之处。目前基于物质基础的证候科学内涵以及 KOA 病理机制尚

不清晰,因此,对于 KOA 的证候客观化以及“证”本质研究的重点在于与系统生物学方法的紧密结合。KOA 的证候生物学基础研究应从整体、系统方面进行分析,不能仅停留在代谢组学、生物标志物探索的层面。未来应建立基于临床生物样本库,结合证候研究关键问题开展疾病发生机制、生物力学机制、分子诊断标记物与药物靶点发现等转化医学研究,充分整合研究证据,进一步提升临床诊疗水平。

参考文献

- [1] 王拥军,施杞,周重建,等. 筋骨理论与治法 [C] // 中国康复医学会. 中国康复医学会颈椎病专业委员会第十二次学术年会论文集. 2010: 315.
- [2] MCALINDON TE, BANNURU RR, SULLIVAN MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(3): 363-388.
- [3] 葛伟韬,高云,刘珍珠,等. 膝骨关节炎中医病名辨析 [J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 1989-1992.
- [4] 张志强,王燕平,张华敏,等. 证候规范化的问题及策略 [J]. 现代中医临床, 2016, 23(6): 1-3.
- [5] 王笑丹,张培彤. 关于证候规范化的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3573-3576.
- [6] 郭跃,杨青梅,鲁超,等. 膝骨性关节炎的中医证候特点研究 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(4): 1-4.
- [7] 邓鹏鹏,钟晓君,张伟强,等. 膝骨性关节炎中医辨证的聚类分析及证候特征研究 [J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(3): 47-50.
- [8] 葛伟韬. 基于真实世界的膝骨性关节炎中医证候规律研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017: 1-2.
- [9] 杨青梅. 膝骨性关节炎的中医证候规律探究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013: 1-3.
- [10] 何挺. 膝骨性关节炎的中医证型组合规律及临床分布研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 1-3.
- [11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 48-49.
- [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: 351.
- [13] 王和鸣. 中医伤科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 325.
- [14] 国家中医药管理局. 骨伤科 9 个病种中医诊疗方案 [J]. 2010: 44.
- [15] 中国针灸学会. 循证针灸临床实践指南: 膝骨关节炎 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 6.
- [16] CHEN WH, LIU XX, TONG PJ, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: Chinese medicine expert consensus (2015) [J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(2): 150-153.
- [17] 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.
- [18] 胡镜清. 证候疗效评价关键科学问题刍议 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(1): 1242-1245.
- [19] 赵喜,詹松华. 神经根型颈椎病的疗效评价方法 [J]. 颈腰痛杂志, 2009, 30(4): 359-361.
- [20] 魏戌,谢雁鸣. 绝经后骨质疏松症中医疗效评价方法的述评 [J]. 世界中医药, 2011, 6(5): 456-458.
- [21] 王停,荆鲁,周刚. 关于中药新药治疗骨关节炎临床试验关键技术问题的考虑 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1625-1626.
- [22] 王强,陈元川,庞坚,等. 膝骨关节炎证候分型与疼痛程度的相关性分析 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(5): 9-13, 16.
- [23] 王佩,张兴平,高云,等. 基于临床科研共享系统建立膝骨关节炎分级模型 [J]. 中国骨伤, 2018, 31(6): 528-533.
- [24] 马晓,阎小萍,于辉,等. 骨关节炎中医证候量化标准积分用于膝骨关节炎的研究 [J]. 中日友好医院学报, 2017, 31(3): 145-148.
- [25] 黄松琨,谢利民,徐颖鹏,等. 基于中医辨证思路构建膝骨关节炎 PRO 量表的评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1565-1568.
- [26] 陈建新,赵慧辉,王伟. 中医证候生物学基础研究思路初探: 基于特征选择的数据挖掘方法 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 747-749.
- [27] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [28] 赵瑜,胡义扬. 证候生物学基础的研究: 中医药研究的重要突破口 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(10): 1621-1625.
- [29] 杨松滨,李昕,苏明明,等. 膝骨关节炎患者尿液代谢谱与中医证候的相关性研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(1): 33-37.
- [30] 韩煜,张志星,边青山,等. 膝骨关节炎中医证候血清生物标志物研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(12): 8-9, 12.
- [31] 张志星,李春日,边青山,等. 膝骨关节炎中医证候尿液生物标志物研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(5): 159-161.
- [32] 韩煜,李春日,金明柱,等. 膝骨关节炎中医证候生物标志物特征研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(5): 13-15.
- [33] 刘健,张金山,汪四海,等. 膝骨关节炎中医证候分布规律及相关因素回顾性分析 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(6): 524-527.
- [34] 杜智,刘树业,刘运德. 临床代谢组学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版有限公司, 2013: 213-220.

(收稿日期: 2019-01-30; 修回日期: 2019-04-17)

编辑: 崔京艳