

绝经后女性激素水平对膝骨关节炎的影响及中药干预

张 奇¹, 宋寒冰^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤三科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月3日; 发布日期: 2025年1月13日

摘 要

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种多病因的、累及全关节的慢性致残性疾病,伴有关节软骨、软骨下骨、韧带、滑膜、关节囊和关节周围肌肉结构的病变。年龄、体重、性别、关节结构改变及职业均是KOA的危险因素。而其中绝经后女性KOA患病率显著增加。目前认为,是与其体内雌激素与卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的合成与分泌水平密切相关。而中医药疗法作为我国传统优势疗法可显著改善KOA患者的临床症状,在KOA防治过程中具有独特优势,中药在疾病治疗过程中的科学性也逐渐被全世界认可。本文基于国内外防治KOA的研究成果,将传统中医理论与现代医学理论相结合,对“补肝益肾”“祛风寒湿”“活血化瘀”等中医理论指导下的中药防治KOA的研究进行了归纳和总结,并为中药防治KOA研究提供新的思路与方法。

关键词

中药, 膝骨关节炎, 激素水平

Impact of Hormonal Levels Post-Menopause on Knee Osteoarthritis and Intervention with Traditional Chinese Medicine

Qi Zhang¹, Hanbing Song^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Third Department of Bone Injury, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 3rd, 2025; published: Jan. 13th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张奇, 宋寒冰. 绝经后女性激素水平对膝骨关节炎的影响及中药干预[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 180-189. DOI: 10.12677/acm.2025.151028

Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic disabling condition with multiple etiologies, affecting the entire joint. It is characterized by pathological alterations in articular cartilage, subchondral bone, ligaments, synovium, joint capsule, and surrounding muscles. Various risk factors contribute to KOA, including age, weight, gender, structural changes in joints, and occupational hazards. Notably, the prevalence of KOA rises significantly among post-menopausal women. It is currently believed that a phenomenon closely linked to fluctuations in estrogen and follicle-stimulating hormone (FSH) levels. Traditional Chinese Medicine (TCM) offers a unique therapeutic approach that shows promise in alleviating clinical symptoms for patients suffering from KOA. Its effectiveness in the prevention and treatment of KOA is increasingly acknowledged both within China and internationally, highlighting the scientific basis of TCM in managing diseases. This article synthesizes findings from domestic and global research on KOA prevention and treatment, integrating TCM principles such as “nourishing the liver and kidneys,” “dispersing wind, cold, and dampness,” and “enhancing blood circulation to eliminate stagnation” with contemporary medical theories. The objective is to provide innovative perspectives and strategies for advancing research on the prevention and treatment of KOA through TCM methodologies.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Knee Osteoarthritis, Hormone Levels

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝骨关节炎(KOA), 亦称为膝退行性骨关节炎, 是一种常见的慢性、进展性、退行性关节病, 主要影响 40 岁以上的中年人群。其主要特征包括关节软骨的退化及骨质的硬化与增生。患者临床表现出逐渐加重的膝关节疼痛、肿胀、僵硬及功能障碍, 严重时可能导致关节畸形甚至丧失关节功能, 从而对日常生活和工作造成显著影响[1]。研究显示, 女性的患病率普遍高于男性, 关节不适引起的功能障碍对患者的生活质量及社会公共卫生事业带来了不可忽视的影响, 已引起国际社会的广泛关注。美国约有 5000 万 KOA 患者, 每年超 5% 退休者因此病退休, 比例与心脏病相当。中国约 3% 人口患骨关节炎, 膝关节 OA 占多数。55 岁以上人群 60% 有 X 线 KOA 表现, 65 岁以上发病率高达 85%。据 2021 年人口普查, 中国 65 岁及以上老人达 2.64 亿, 估算有症状 KOA 患者达 3000 万。各地区 KOA 患病率有差异, 女性高于男性[2]。近年来, 随着中国中医药事业的发展, 中医药在治疗各种疾病中的有效性、科学性和安全性逐渐得到全球认可。大量研究证明, 中药在防治 KOA 方面具有显著效果, 能够减缓患病率并改善临床症状, 展现出独特的优势。本文通过中国知网、万方、维普等文献检索系统, 针对“补肝益肾”、“祛风除湿”、“活血祛瘀”、“益气养血”等中医理论指导下的中药, 尤其是单味中药在 KOA 防治方面的研究进行全面深入地归纳总结, 为中药治疗 KOA 提供新的思路和方法[3]。

2. KOA 发病机制

膝关节骨性关节炎(KOA)是一种影响膝关节软骨的退行性疾病, 其发病机制涉及多种因素。细胞因

子、衰老、遗传易感性、肥胖以及激素水平的变化都被认为是 KOA 发病的重要因素。特别是在绝经期女性中, KOA 的患病率显著增加, 这传统上被认为与雌激素水平下降有关[4]。然而, 近年来的研究表明, 卵泡刺激素(FSH)的水平变化也在 KOA 的发病中起到重要作用。FSH 是一种由垂体分泌的激素, 与卵巢分泌的雌激素之间存在反馈调节关系。在绝经期, 女性体内 FSH 水平显著上升, 这可能会对骨骼和软骨产生不利影响。FSH 通过激活相关的信号通路, 如 AKT/NF- κ B 信号通路, 促进破骨细胞的形成和骨吸收, 从而可能导致骨骼结构的改变[5]。此外, FSH 还可能直接作用于软骨细胞膜上的受体, 通过激活 PI3K/AKT/NF- κ B 等信号通路, 加重软骨的损伤。另一方面, 雌激素的减少也会提升体内活性氧的水平, 进而激活核因子 κ B 及促炎性细胞因子的产生, 这可能加剧关节的疼痛和炎症反应[6]。因此, 雌激素和 FSH 的变化可能共同作用于 KOA 的发病过程。此外, 多种信号通路如 Notch、Wnt、趋化因子受体 4、TLR4 及 MAPKs 等都在调控软骨细胞的增殖和凋亡中起到重要作用, 这些通路的变化也可能影响 KOA 的发展[7] [8]。综上所述, KOA 的发病机制涉及多种因素的相互作用, 包括激素水平的变化、信号通路的调控以及软骨细胞的增殖和凋亡等。中医学认为, 骨痹的发病机制中, 正虚作为内在因素占据决定性地位。气血精津的不足使人体的调节和抵抗邪气的功能下降, 这是引发痹证的前提。如《素问·刺法论》中所述:“正气存内, 邪不可干。”而《素问·平热病论》则指出:“邪之所凑, 其气必虚。”当机体正气不足时, 外来的风寒湿热邪气便能乘虚而入, 侵袭肢体关节, 使经脉闭阻, 最终导致痹病的发生。

3. 膝骨关节炎治疗原则

现代西医治疗膝关节骨性关节炎(KOA)主要采用四类口服药物: 第一类是非甾体抗炎药; 第二类是阿片类镇痛药; 第三类是改善病情的药物; 第四类是抗焦虑药[9]。然而, 研究表明, 在西医治疗过程中, KOA 患者常常会出现一些不良反应。相比之下, 中药治疗 KOA 在改善临床症状、减轻关节滑膜炎程度以及提高患者生活质量方面表现出明显的疗效[10]。中药具有治法多样、副作用少和费用低廉等独特优势[11]。KOA 在中医学中归属于“骨痹”、“鹤膝风”、“历节病”及“膝肿痛”等范畴[12]。中医治疗强调标本同治, 其原则在于以补益肝肾为基础, 同时兼顾祛风寒、除湿热和活血化瘀等方法[13]。临床用药主要以补肾和活血药为核心, 重点关注肝、肾二经。常用药物包括牛膝、白芍、当归、熟地黄、黄芪、威灵仙、独活、甘草、杜仲和川芎等。这些药物的组合有助于全面调理, 提高治疗效果[14] [15]。

3.1. 补肝益肾

中医认为, 肝与肾两脏关系密切, 相互滋养、交融促进时, 能够使肾精充沛、肝血丰盈, 从而增强筋骨的强壮和关节的灵活性。然而, 当脏腑虚弱、肾精不足时, 骨髓的生成受阻; 同时, 肝血不足则导致无法滋养筋脉, 最终导致骨骼萎缩、筋脉衰弱, 出现关节疼痛和屈伸不利等症状。随着年龄的增长, 尤其是中年之后, 肝肾渐渐亏损, 养筋生髓和健骨的功能逐渐减退[16]。气机闭阻不畅, 进一步导致筋骨失养, 日久则可能演变为骨痹。为此, 补肝益肾的代表中药包括牛膝、熟地、杜仲等。此外, 中药制剂如独活寄生汤也是传统中医治疗骨痹的重要方剂之一。

3.1.1. 牛膝

牛膝是苋科植物根, 以河南怀牛膝最为著名。其性味苦、酸、甘平, 归肝脾经, 功效多样, 包括补肝益肾、强筋健骨等[17]。牛膝含多糖、皂苷、甾酮、黄酮、多肽、有机酸及微量元素, 对骨关节炎(OA)有重要作用。牛膝总皂苷为其主要活性成分, 能抑制 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子, 下调 COX-2 和 iNOS 水平, 减轻炎症[18]。同时, 牛膝总皂苷抑制 PI3K/AKT 通路, 提高 AKT 表达, 减少软骨细胞凋亡, 改善 OA 病理状态。牛膝多糖还具有免疫调节与软骨修复效果, 能缓解软组织肿胀, 减少关节间隙变窄, 延缓骨赘形成, 改善膝关节活动度, 促进软骨修复[19] [20]。

3.1.2. 熟地

性味甘、微温, 归入肝经和肾经。它具有补血滋阴、益精填髓的功效。《本草纲目》记载: “熟地填骨髓, 长肌肉, 生精血。补五脏内伤不足, 通血脉, 利耳目, 黑须发。” 熟地黄多糖(RGP)是中药熟地黄的主要活性成分, 展现出增强免疫、抗氧化和抗突变等多种生物活性[21]。此外, 熟地黄在治疗类风湿性关节炎的方剂中扮演了辅助角色, 含有熟地黄的中药配方对膝骨关节炎也有显著疗效。研究发现, 熟地黄多糖能够有效诱导 H22 荷瘤小鼠肿瘤细胞发生凋亡。同时, 微小 RNA (miRNA) 是一类单链非编码的小分子 RNA, 与 OA 软骨基质降解过程中的炎性介质及多种细胞因子密切相关。有研究表明, 熟地黄多糖可以抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 促进 OA 软骨细胞的增殖并抑制其凋亡。此外, miR-140 在 OA 组织中的表达显著减少, 并参与了软骨细胞的重塑与修复过程, 与 OA 的发生和发展有着密切关系[22]。

3.1.3. 杜仲

《本草纲目》称杜仲紫润甘微辛, 性温, 滋补润泽, 入肝经滋肾。作为中国珍稀药材, 杜仲含木脂素、环烯醚萜类、有机酸、氨基酸、杜仲胶及微量元素。它维护关节健康, 既调控基质金属蛋白酶保护软骨, 又调节骨髓间充质干细胞分化, 促进软骨下骨重建[23] [24]。机理复杂多样, 参与细胞增殖、分化、凋亡, 调节骨代谢平衡, 还调控炎症、免疫等系统, 影响骨与软骨微环境, 呈现多通路、多组分、多靶点特征[25]。

3.1.4. 独活寄生汤

源自《备急千金要方》, 由独活、桑寄生、防风、当归等十五味药材配伍而成, 是治疗“膝痹”的经典方剂。方中, 独活、细辛、秦艽、防风祛风除湿、通络止痛; 肉桂温阳散寒; 桑寄生、杜仲、牛膝滋养肝肾、强健筋骨, 牛膝还引药下行、促进血行、缓解疼痛、滋养筋腱[26]。党参、茯苓、地黄、芍药、当归与甘草等药材, 则合力构建出补肾养肝、补血活血、固本培元的坚实屏障。现代药理研究进一步揭示了独活寄生汤的卓越功效。它不仅能够促进软骨细胞的再生与延缓其衰老过程, 从而有效缓解膝骨关节炎(KOA)的临床症状, 而且在调控炎症反应方面亦展现出非凡的能力[27]。通过抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、NO 等关键炎症因子的释放, 并精准调节 p38 MAPK/NF- κ B、NLRP3/NF- κ B 等炎症反应通路, 独活寄生汤从源头上遏制了炎症的肆虐, 这构成了其治疗 KOA 的核心机制[28]。更为引人注目的是, 该方剂还能通过调控 PERK/Bip 信号通路及上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 有效抑制 KOA 的病理进展, 为探索一种既能精准调控细胞凋亡平衡, 又能为 KOA 治疗开辟全新视野的方法, 提供了宝贵的启示与方向[29] [30]。

3.1.5. 补肾活血方

补肾活血方由怀牛膝、熟地、续断、当归、川芎、白芍、独活及甘草等组成, 旨在补益肝肾、活血化瘀、疏通经络止痛。怀牛膝为核心, 熟地与续断为辅, 深化补益肝肾; 独活祛风除湿止痛, 当归、川芎、白芍柔肝舒筋、活血化瘀; 甘草调和诸药[31] [32]。现代研究表明, 怀牛膝的活性成分调节细胞凋亡、基质代谢等, 熟地与续断的活性成分促进软骨细胞 Col-II 表达, 防止软骨降解; 独活的活性成分抗炎镇痛, 抑制环氧合酶[33] [34]。活血类药物减轻炎症、软骨细胞凋亡, 促进自噬[35]。补肾活血方有效缓解绝经后膝骨关节炎疼痛, 调节机体平衡, 促进康复。

4. 祛风寒湿

《素问·痹论篇第四十三》有云: “风寒湿三邪交织, 共袭人体, 合而成痹。” 当风寒湿等外邪侵袭, 盘踞于膝部筋骨肌肉之间, 便会导致邪瘀痹阻, 气血不畅。若风寒湿痹久治不愈, 邪气还可能蕴积化热; 或直接感受风湿热邪的侵袭。正如《素问·至真要大论》所述: “太阳在泉之时, 若寒气内伏有余, 便会导致……股胫足膝中疼痛难忍[36]。” 宋代《太平惠民和剂局方》亦记载: “风湿之邪流注经络

之间……致使脚膝疼痛不已[37]。”此类痹症的症状主要表现为膝部冷痛、屈伸不利、关节沉重肿胀；舌象则表现为舌淡苔白腻，脉象沉紧。在治疗上，应以温经散寒、除湿止痛为基本原则[38]。其中，乌头汤与蠲痹汤便是治疗此类痹症的代表方剂，它们在临床上应用广泛，疗效显著[39] [40]。

4.1. 桂枝芍药知母汤

桂枝，味辛甘性温，归心、肺、膀胱经，具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气等功效，对骨关节炎具有显著的镇痛效果，备受《本草经疏》赞誉。桂枝芍药知母汤，源于张仲景，是治疗历节病的经典方剂，由桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风及炮附子等九味药材精妙配伍而成，广泛应用于风寒湿痹型骨关节炎、类风湿性关节炎等痹痛之症。现代研究表明，桂枝芍药知母汤不仅能促进软骨生长、修复与代谢，还参与细胞的增殖、分化、凋亡过程，有效抵抗氧化应激，并通过调节全身免疫系统，全面干预关节软骨与骨的动态平衡[41] [42]。实验发现，该方剂能显著提升KOA模型大鼠膝关节软骨中PI3K、Akt及mTOR的mRNA和蛋白表达水平，显著改善其关节状况[43]。

4.2. 乌头汤

乌头汤源自《金匱要略》，用于治疗关节疼痛、屈伸不利。该方由麻黄、芍药、黄芪、甘草和川乌组成，旨在温经散寒、除湿宣痹。川乌为君药，力猛气锐，能散寒邪[44]。现代研究表明，乌头汤能显著降低膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织中的iNOS、NF- κ B p65 mRNA、TNF- α 和IL-6等炎症相关因子的质量浓度。此外，乌头汤还能降低TLR4及其下游信号分子MyD88、TRAF6的蛋白表达，推测其通过调控TLR4/NF- κ B信号通路，抑制滑膜炎，达到防治膝骨关节炎的目的[45] [46]。这为乌头汤的临床应用提供了科学依据。

5. 活血化瘀

淤血，作为体内血液停滞凝聚所形成的病理产物，属性阴邪，是有形之邪，常易阻碍气血的正常运行，甚至可能下注于膝部，导致血行受阻，脉络不畅[47]。在深入研究中，我们发现活血祛瘀类中药对于膝骨关节炎患者而言，具有显著的血管扩张作用，能有效促进新陈代谢，进而达到行气活血、通络止痛的效果，显著改善关节功能[48]。其中，丹参作为代表性中药，以及桃红四物汤、活络笑灵丹等经典方剂，均在这一领域展现出了卓越的功效[49]。

5.1. 丹参

丹参味苦性微寒，归心、肝经，功效广泛，包括活血祛瘀、通络止痛等。其活性成分丹参酮IIA (Tan IIA)具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤活性[50]。Tan IIA能抑制IL-6、IL-1 β 、TNF- α 释放，阻断TLR4、Myd88活化，抑制NF- κ B信号通路激活，减轻关节炎症反应，改善关节软骨形态[51]。体内实验证实Tan IIA抑制PGE2、IL-1、TNF- α 分泌，上调NF- κ B (p50)及p-PI3K表达，显著减轻或延缓膝骨关节炎(KOA)进展[52] [53]。这些发现为丹参及Tan IIA在骨关节炎治疗中的应用提供了科学依据。

5.2. 桃红四物汤

桃红四物汤，源于《医宗金鉴》，由桃仁、红花、川芎、当归、熟地黄、白芍组成，集养血、活血、逐瘀于一体，尤宜血虚血瘀症，广治血瘀诸疾。该方在中医临床中广泛应用，为活血方剂之翘楚。网络药理学研究显示，桃红四物汤中常春藤苷、杨梅酮、芍药苷等多种活性成分与膝骨关节炎(KOA)治疗高度相关[54]。例如，山奈酚通过调控雌激素受体活性，促进成骨细胞的增殖、分化及矿化，有效预防骨质疏松； β -胡萝卜素则能减轻过氧化氢对成骨细胞的损伤；黄芩素则通过干扰花生四烯酸代谢通路、抑制核因

子活性及细胞因子分泌, 展现出解热镇痛抗炎的显著效果。这些有效成分大多与成骨或软骨细胞的代谢、抗氧化作用及改善内环境等炎症反应机制密切相关[55]。桃红四物汤治疗 KOA 的机制复杂而精妙, 主要通过调节 IL-17 信号通路、AGEs/AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路及 TOLL 样受体信号通路等关键信号通路, 平衡促凋亡与抗凋亡信号, 减少炎症细胞因子的分泌, 从而有效改善 KOA 软骨的退行性变, 为 KOA 的治疗提供了新的思路与策略[56]。

5.3. 活络效灵丹

源于《医学衷中参西录》, 由当归、丹参、生乳香、生没药各 15 克组成, 能养血活血、舒筋活络、行气止痛及祛瘀生新[57]。现代研究发现其成分如槲皮素、木犀草素、丹参酮 IIA 等有治疗膝骨关节炎(KOA)的潜力[58]。槲皮素抑制炎症反应, 减轻关节软骨损伤; 槲皮素与丹参酮 IIA 调节 MMP-13 表达, 减弱氧化应激, 改善退行性病变; 木犀草素抗炎抗代谢[59]。活络效灵丹还抑制破骨细胞活化, 调节骨重塑, 降低炎症因子水平, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 改善 KOA 大鼠骨重塑。这些发现为活络效灵丹治疗 KOA 提供了科学依据[60] [61]。

6. 讨论

中医药, 涵盖草药、针灸、艾灸及按摩等疗法, 在中国已沿用了数千年, 近年来更是在全球范围内逐渐得到实践应用, 主要用于辅助治疗疼痛和慢性疾病, 如糖尿病与癌症等。既往研究已证实, 中医药在治疗膝骨关节炎(KOA)方面具有显著效果, 能有效缓解疼痛并改善关节功能[62]。中医药治疗 KOA 的机理相当复杂, 涉及促进骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化, 同时促进软骨细胞增殖、自噬, 并抑制其凋亡[63]。此外, 中医药还能减缓由 IL、TNF 等炎症因子引发的膝关节炎症。当前, 中药复方汤剂是临床治疗 KOA 最为常见的方法。这种治疗基于辨证论治的原则, 旨在满足患者的个性化需求[64]。与单一草药相比, 由多种草药精心配伍而成的复方汤剂含有丰富多样的活性化合物, 旨在实现疗效最大化, 同时降低毒副作用。近年来, 中药复方及其活性成分在治疗 KOA 方面的潜在作用机制, 主要聚焦于抑制炎症反应和保护关节软骨两大方面。越来越多的证据表明, 炎症反应与自噬的发生发展紧密相连[65]。在骨关节炎(OA)进程中, 关节软骨和滑膜中炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 等的表达增加[66], 会加速软骨的降解和侵蚀。而自噬则通过维持细胞新陈代谢和稳态, 以及清除废物或受损的蛋白质和细胞器, 来控制细胞质量[67]。有研究表明[68], 通过抑制 NF- κ B 通路, 可以有效促进 Atg5、Atg7 和 LC3II 的表达, 从而激活自噬反应。另外, 在骨关节炎中, p38-MAPK 信号通路的激活会促进 MMP3 的表达, 并显著抑制自噬水平[69]。然而, 自噬的激活可以抑制与 OA 发病相关的 IL-6、MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 等炎症及分解代谢因子的表达, 进而发挥保护软骨的作用。最新研究进一步揭示, 自噬的激活有助于抑制 MAPK 和 PI3K/Akt/NF- κ B 轴, 从而减少炎症、软骨细胞降解, 增加软骨细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 并减少活性氧(ROS)的产生, 从而全面保护软骨细胞[70]。由此可见, 中药复方在治疗 KOA 时, 不仅在抑制炎症反应和保护关节软骨方面发挥作用, 自噬也可能在其中扮演着积极的角色。中医的“天癸”理论认为, 天癸是一种与肾气密切相关的精微物质, 对促进人体生殖器官发育成熟和维持生殖机能至关重要[71]。对于女性而言, 天癸的盛衰与现代医学中的雌激素水平高低密切相关。天癸源于先天, 藏于肾, 其充盈与枯竭由肾气的盛衰所主导。中医的“肾主骨”理论则认为, 肾主宰着人体的骨髓。人衰老后出现的骨与软骨退行性疾病, 均与肾中精气不足、骨髓空虚有关[72]。因此, 天癸的充盈与枯竭是肾气盛衰的直接反映, 决定着骨骼的强健与衰弱。随着天癸的枯竭, 骨骼也随之衰弱。绝经后女性卵巢功能明显衰退, 导致体内雌激素如 E₂ 水平显著降低, 最终体现出天癸枯竭、肾虚证的特征。当前, E₂ 水平已成为评估肾虚证的主要指标之一。E₂ 的靶器官和组织包括乳腺、卵巢、子宫、骨和软骨及血管系统等, 而雌激素受体(ER)

则包括位于软骨细胞核内的 $ER\alpha$ 和 $Er\beta$ [73]。E₂ 水平的变化会影响关节软骨 ER 的表达与功能。miR-140 是一种在软骨细胞中特异性高表达的微小 RNA (miRNA), 在维持软骨正常代谢和软骨细胞稳态中发挥着关键作用。KOA 的病理学特征表现为细胞外基质降解加剧, 软骨代谢失衡, 导致软骨退变。在软骨细胞外基质分解代谢中, 导致细胞外基质降解的蛋白酶主要包括 ADAMTS-5 (主要降解 ACAN) 和属于基质金属蛋白酶家族的 MMP-13 (主要降解 COL2A1)。已有研究证实, ADAMTS-5 和 MMP-13 都是 miR-140 的靶基因。研究发现[74], E₂ 可以进入软骨细胞核与 $ER\alpha$ 结合, 进而诱导 miR-140 的表达, 最终下调其下游靶基因如 ADAMTS-5 和 MMP-13 等的表达。这一过程产生的细胞核效应可以抑制软骨细胞外基质的降解, 维持软骨代谢平衡, 从而发挥保护软骨的功效[75]。

综上所述, 研究表明, 以补益肝肾为本, 配合活血化瘀、祛风湿等治标药物的中药汤剂内服治疗, 对绝经后女性膝骨关节炎疗效确切且安全性良好, 实现了标本同治的目标。

参考文献

- [1] 陈鹏宇, 叶超, 赵久丽, 等. 膝骨关节炎不同证候患者关节液白介素-1 β 浓度特点研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2024, 32(9): 26-30.
- [2] 李永杰, 刘梦玲, 张达宽, 等. 单侧膝骨关节炎对老年女性步态动力学和肌肉激活不对称性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(27): 5750-5756.
- [3] 申晓秋, 王振涛, 邱月清, 等. 中药单体调控铁死亡对抗心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(20): 4333-4340.
- [4] 陆艳红, 石晓兵. 膝骨关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [5] 王彩云, 马贺骥. 3.0T MRI 3D-FS-FLASH、T2-mapping 较常规序列诊断膝关节软骨早期损伤优势分析[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(1): 40-43, 79.
- [6] 王维山, 董金波, 李长俊, 等. 骨关节炎患者关节镜清术前后关节液中 uPA、MMP-3、MMP-9、MMP-13 和 MMP-14 表达水平的检测及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(3): 650-654.
- [7] 王维山, 史晨辉, 李长俊, 等. OA 患者关节液 uPA 和 MMP-3、9、13、14 的表达水平与关节功能的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 602-610.
- [8] 彭翠宁. 透明质酸钠关节腔内注射治疗膝骨关节炎 50 例[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(5): 606-607, 628.
- [9] 江建春, 邱德华, 王敖明, 等. 石仰山教授论治慢性筋骨病经验[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(2): 67-69.
- [10] 王辉昊, 沈知彼, 詹红生. 詹红生化瘀通络法辨治慢性筋骨病损经验[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(12): 40-43.
- [11] 孙悦礼, 姚敏, 崔学军, 等. 慢性筋骨病的中医认识与现代理解[J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1447-1451.
- [12] 汪小健, 李少广, 王彭禾, 等. 基于“髓系骨病”理论论治膝骨关节炎[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6500-6503.
- [13] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [14] Yi, N., Mi, Y., Xu, X., Li, N., Chen, B., Yan, K., et al. (2022) Nodakenin Attenuates Cartilage Degradation and Inflammatory Responses in a Mice Model of Knee Osteoarthritis by Regulating Mitochondrial Drp1/ROS/NLRP3 Axis. *International Immunopharmacology*, 113, Article ID: 109349. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109349>
- [15] 董万涛, 张乾军, 宋敏, 等. 消定膏外敷联合“柔筋养精”手法治疗早中期膝骨关节炎临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4368-4371.
- [16] 刘永阔, 秦丽娜. 艾灸联合补肝益肾汤对老年肝肾亏虚型膝骨关节炎的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(6): 1359-1363+1368.
- [17] 秦焕云, 刘子熙, 谭德超, 等. 牛膝酒对膝骨关节炎模型大鼠的作用研究[J]. 中医药导报, 2024, 30(10): 54-59.
- [18] 赵宏建, 刘双晶, 李建朋, 等. 牛膝干预膝骨关节炎的代谢组学研究[J]. 中医学报, 2024, 39(5): 1061-1067.
- [19] 范伟, 费熙, 李小平, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨牛膝-杜仲-桑寄生治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(12): 157-164.
- [20] 刘双晶, 李建朋, 王彦志, 等. 基于代谢组学的川牛膝治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022,

- 47(22): 6199-6206.
- [21] 郝胜坤, 纪斌, 石继祥, 等. 补肾活血中药治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 中医正骨, 2017, 29(4): 31-33.
 - [22] 郝小金, 冯文进, 郝华, 等. 补肾活血“对药”对兔膝骨关节炎 NO、SOD、IL-1 和 TNF- α 水平的影响[J]. 北京中医药, 2010, 29(5): 380-381.
 - [23] 薛英, 田永祥, 刘峰瑞, 等. 独活寄生汤对老年膝骨关节炎患者血清 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2024: 1-12.
 - [24] 李彦. 温阳益髓方联合富血小板血浆治疗早期膝骨关节炎的临床疗效及机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
 - [25] 张海, 于小中, 胡飞鹏, 等. 补肾益气汤联合针刀疗法对早期膝骨关节炎患者的临床疗效及对关节液炎症因子的影响[J]. 慢性病学杂志, 2024, 25(8): 1168-1171.
 - [26] 许天亮, 张磊, 孙彤, 等. 独活寄生汤联合体外冲击波疗法对膝骨关节炎患者的临床疗效及生活质量评价[J]. 河北中医药学报, 2024, 39(5): 14-19.
 - [27] 李胜, 温琦, 赵敏. 独活寄生汤加味联合玻璃酸钠治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎临床研究[J]. 河北中医, 2024, 46(9): 1475-1479.
 - [28] 唐海波, 舒杨, 汤小康, 等. 加味独活寄生合剂对膝骨关节炎小鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及滑膜炎症的影响[J]. 中国中医急症, 2024, 33(5): 796-799+819.
 - [29] 董家赫, 田勇, 王孝辉, 等. 独活寄生汤调控软骨细胞氧化应激延缓大鼠膝骨关节炎软骨退变[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2024, 32(5): 9-13+17.
 - [30] 宋寒冰, 吕冰, 陈启鹏, 等. 独活寄生汤联合几丁糖对寒湿痹阻型膝骨关节炎的临床疗效[J]. 中国医药导报, 2024, 21(3): 149-152+157.
 - [31] 周鑫, 陈付艳. 脉冲射频联合补肾活血方治疗肾虚血瘀型膝骨性关节炎的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2023, 52(23): 3589-3593.
 - [32] 谭婉俊, 吴官保. 补肾活血汤联合中医定向透药治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2023, 45(11): 36-39.
 - [33] 李仁重, 吴三兵, 孙奎, 等. 补肾活血通络针刺法联合中药熏洗疗法治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(6): 45-49.
 - [34] 李晓峰, 刘元禄, 关雪峰, 等. 补肾活血方剂治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 142-146.
 - [35] 严华先, 刘星, 覃利亚. 补肾活血方加减治疗膝骨关节炎肿胀的疗效及对关节功能、血清疼痛-炎症介质的影响[J]. 中药材, 2020, 43(12): 3059-3063.
 - [36] 范晓艳, 台琦. 温针灸治疗风寒湿痹型膝骨关节炎患者的临床效果观察[J]. 贵州医药, 2022, 46(9): 1444-1445.
 - [37] 闫恩利, 唐春阳, 梅胜利. 独活寄生汤加味联合膝四针治疗风寒湿痹型膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(19): 29-33.
 - [38] 董邱, 查振刚, 张荣华, 等. 中药熏洗联合西药治疗膝骨关节炎疗效与安全性的系统评价[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(5): 1208-1214.
 - [39] 王福育, 张立源, 丁雪辉. 独活寄生汤加味配合中药熏洗治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(2): 169-172.
 - [40] 李晓纯, 李鸿鹄, 周尤成, 等. 中药熏洗联合腔内注射治疗膝骨关节炎的临床疗效[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(1): 71-74.
 - [41] 韩景璐, 邓品, 孙小洁, 等. 陈兆军基于态靶因果运用桂枝芍药知母汤治疗膝骨关节炎经验[J]. 中医药导报, 2023, 29(10): 170-173.
 - [42] 马威, 孙海超, 毕荣修. 桂枝芍药知母汤加减对风寒湿痹型膝骨关节炎患者疗效及炎性细胞因子的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(2): 284-288.
 - [43] 张付民, 张岱阳. 基于 P13K/Akt/mTOR 信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗膝骨关节炎模型大鼠的作用机制[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(6): 21-25.
 - [44] 陈长兴, 仲卫红, 金灵璐, 等. 乌头汤抑制膝骨关节炎软骨细胞氧化应激反应的作用研究[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(11): 1-4, 15.
 - [45] 付长龙, 梅阳阳, 叶锦霞, 等. 乌头汤治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎: 与双氯芬酸钠的比较[J]. 风湿病与关节炎,

- 2017, 6(4): 12-16.
- [46] 智佳佳, 杜朝政, 王宇泽. 骨关节炎形成过程中细胞焦亡的作用与机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(32): 5204-5209.
- [47] 李欣, 李芳, 王媛, 等. 苦参碱对 RANKL 诱导破骨细胞分化及 TRAF6、c-fos、NFATc1 表达水平的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(1): 13-16+32.
- [48] 周辰鹤. 槐果碱调控破骨细胞骨吸收作用和炎症反应抑制无菌性假体松动的实验研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [49] 刘超. 苦参碱衍生物 M19 的芳香化结构修饰以及骨靶向药物研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [50] 解方园, 王甜甜, 许维恒, 等. 苦参碱衍生物抗关节炎作用研究[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(3): 241-245.
- [51] 姜亚飞. 中药单体氧化苦参碱延缓骨性关节炎骨-软骨退变的分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [52] 地力牙尔·莫合塔尔. 基于 NF- κ B 信号通路探究氧化苦参碱对骨关节炎的作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [53] 张莹, 李青菊, 李江雁, 等. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠骨代谢及 CREB/CRTC1 信号通路的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(1): 112-118.
- [54] 侯鸣夷, 殷浩, 贺学军. 胡椒碱对成骨细胞成骨分化的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(4): 15-22.
- [55] 刘东彪. 胡椒活性物质胡椒碱通过调节 PI3K/AKT 改善大鼠运动性骨骼肌损伤[J]. 分子植物育种, 2024, 22(5): 1654-1662.
- [56] 邓文德. 石斛碱抑制破骨细胞生成和缓解炎症性骨破坏的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [57] Bishayee, A., Patel, P.A., Sharma, P., Thoutireddy, S. and Das, N. (2022) Lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) and Its Bioactive Phytocompounds: A Tribute to Cancer Prevention and Intervention. *Cancers*, **14**, Article No. 529. <https://doi.org/10.3390/cancers14030529>
- [58] Bharathi Priya, L., Huang, C., Hu, R., Balasubramanian, B. and Baskaran, R. (2021) An Updated Review on Pharmacological Properties of Neferine—A Bisbenzylisoquinoline Alkaloid from *Nelumbo nucifera*. *Journal of Food Biochemistry*, **45**, e13986. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13986>
- [59] 张宇标, 韩广强, 蔡伟松, 等. 甲基莲心碱抑制骨关节炎软骨细胞凋亡和衰老[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(6): 861-866.
- [60] Ni, B., Huang, X., Xi, Y., Mao, Z., Chu, X., Zhang, R., et al. (2022) Correction to: Neferine Inhibits Expression of Inflammatory Mediators and Matrix Degrading Enzymes in IL-1 β -Treated Rat Chondrocytes via Suppressing MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *Inflammation*, **46**, 781-783. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01760-8>
- [61] Huang, Z., Mao, X., Chen, J., He, J., Shi, S., Gui, M., et al. (2022) Sinomenine Hydrochloride Injection for Knee Osteoarthritis: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **101**, e28503. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028503>
- [62] 徐峰, 徐琳霞, 刘伟, 等. 盐酸青藤碱介导 Hedgehog 信号通路治疗小鼠溃疡性结肠炎分子机制的研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(10): 1654-1657+1723.
- [63] 侯新聚, 雷洪峰, 陈勇, 等. 盐酸青藤碱诱导黏连性膝关节强直家兔成纤维细胞凋亡的机制研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(4): 959-968.
- [64] 李修政, 董家潇, 许晓东. 青藤碱抗炎镇痛作用及机制的研究新进展[J]. 河北医药, 2020, 42(20): 3148-3153.
- [65] 马阿雪, 寇久社, 鲁晓红. 基于 RNA-Seq 技术探讨青藤碱干预膝骨关节炎大鼠的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(1): 77-83.
- [66] 张浩然, 吉金雨, 侯晓强, 等. 青藤碱抑制 Ca²⁺/NFAT 通路信号抑制 CIA 骨破坏的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12): 1447-1452.
- [67] 钱振昊. 基于 NF- κ B 及 PI3K 通路探究青藤碱对骨关节炎的作用和机制[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [68] Liao, K., Su, X., Lei, K., Liu, Z., Lu, L., Wu, Q., et al. (2021) Sinomenine Protects Bone from Destruction to Ameliorate Arthritis via Activating P62thr269/Ser272-Keap1-Nrf2 Feedback Loop. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **135**, Article ID: 111195. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111195>
- [69] Dong, H., Li, P., Chen, C., Xu, X., Zhang, H., Liu, G., et al. (2019) Sinomenine Attenuates Cartilage Degeneration by

- Regulating Mir-223-3p/Nlrp3 Inflammasome Signaling. *Inflammation*, **42**, 1265-1275. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00986-3>
- [70] 陈晨, 郑润泉, 李宗玉. 青藤碱调控 Lnc RNA BLACAT1 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2069-2073.
- [71] 曾铖, 帅云飞, 李鑫. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 214-224.
- [72] Schütz, R., Müller, M., Geisslinger, F., Vollmar, A., Bartel, K. and Bracher, F. (2020) Synthesis, Biological Evaluation and Toxicity of Novel Tetrandrine Analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **207**, Article ID: 112810. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112810>
- [73] Liu, Z., Li, Y., Guo, F., Zhang, C., Song, G., Yang, J., *et al.* (2020) Tetrandrine Inhibits Titanium Particle-Induced Inflammatory Osteolysis through the Nuclear Factor- κ B Pathway. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 1926947. <https://doi.org/10.1155/2020/1926947>
- [74] Duan, B., Yu, Z., Liu, R., Li, J., Song, Z., Zhou, Q., *et al.* (2022) Tetrandrine-Induced Downregulation of lncRNA NEAT1 Inhibits Rheumatoid Arthritis Progression through the STAT3/miR-17-5p Pathway. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **44**, 886-893. <https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2092748>
- [75] 范为民, 赵春江. 基于 JAK 通路探讨汉防己甲素改善佐剂性关节炎大鼠滑膜血管新生的机制[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(6): 725-730.