

• 综 述 •

基于“筋柔骨正”理论探讨补肾活血法治疗膝骨关节炎*

周沁心^{1,2}, 陈继鑫^{1,2}, 牛朴钰^{1,2}, 刘爱峰^{1,2Δ}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

摘要: 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是以软骨退变和破坏以及软骨下骨改变为主要病变的慢性退行性疾病,其发病机理复杂尚不明确。KOA 主要病位在筋,日久及骨,二者相互影响,造成筋骨失衡,即“筋不柔骨不正”。“筋柔骨正”理论阐述了筋与骨之间协同并用,维持膝关节功能。“肝主筋”“肾主骨”提示了筋、骨与肝肾的密切联系。基于“筋柔骨正”理论,论述 KOA 的基本病机为肝肾亏虚,瘀血阻滞,病性为本虚标实,探讨 KOA 发病与“筋柔骨正”理论的相关性,进一步总结补肾活血中药可抑制软骨细胞凋亡和细胞外基质的降解,促进软骨细胞增殖和间充质干细胞成软骨分化和归巢,改善膝周血供情况,以期临床防治 KOA 提供新思路。

关键词: 筋柔骨正;膝骨关节炎;补肾活血;肾虚血瘀

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)04-0097-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.04.015

Exploring the Treatment of Knee osteoarthritis by Reinforcing Kidney and Activating Blood Circulation Based on the Theory of “Tendons Flexible and Bone Correct”

ZHOU Qinxin^{1,2}, CHEN Jixin^{1,2}, NIU Puyu^{1,2}, LIU Aifeng^{1,2}

(1. The First Teaching Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;

2. National Clinical Research Center for Traditional Chinese Medicine and Acupuncture, Tianjin 300381, China)

ABSTRACT: Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic degenerative disease with cartilage degeneration and destruction and subchondral bone changes as the main lesions, and its pathogenesis is not clear. The two affect each other, resulting in imbalance of tendons and bones, that is, “tendons are not soft and bones are not correct”. The theory of “tendons and bones are correct” describes the synergy between tendons and bones to maintain the function of the knee joint. The “liver governs tendons” and “kidney governs bones” suggest the close connection between tendons, bones and liver and kidney. Based on the theory of “tendons and bones”, this paper discusses that the basic pathogenesis of KOA is liver and kidney deficiency, blood stasis and stagnation, and the nature of the disease is a deficiency of the original and the symptoms are real. It was further concluded that herbs for tonifying the kidney and invigorating blood can inhibit apoptosis and degradation of extracellular matrix, promote chondrocyte proliferation and mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation and homing, and improve peri-knee blood supply, in order to provide new ideas for clinical prevention and treatment of KOA.

KEY WORDS: tendons flexible and bone correct; knee osteoarthritis; reinforce kidney and activate blood circulation; deficiency of the kidney and blood stasis

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨科常见的退行性疾病,临床以膝关节疼痛、活动不利等症状为主,严重者导致关节畸形和残疾^[1-2]。该病以关节软骨、软骨下骨以及周围软组织进行性破坏为病理特

征^[3-4]。中医学将膝骨关节炎归属于“痹病”范畴,其发病的内因是患者年老体质衰弱,肝肾亏虚,精血化生失源,筋骨失衡,外因多为关节长期劳损,或是感受风、寒、湿邪^[5-6]。肝肾亏虚,气滞血瘀是本病的主要病

收稿日期: 2021-07-06

* 基金项目: 国家自然科学基金(81873316, 81673994)

第一作者简介: 周沁心(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向:中药对膝骨关节炎软骨修复微环境研究。

Δ通信作者: 刘爱峰, E-mail: draifeng@163.com

机,临床使用补肾活血中药治疗 KOA 已取得较好成效。“痹在于筋则屈不伸”,筋束骨,骨定筋,KOA 的治疗不仅仅在“骨”,“筋”亦为关键病位^[7-8]。本文结合中医学“筋柔骨正”理论,探讨补肾活血法治疗膝关节炎的机制,以期为中西医结合非手术治疗 KOA 提供新的理论依据。

1 骨痹之因,肾虚血瘀

《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举……名曰骨痹。”这是“骨痹”的病名首次被提出。“骨痹”发病,内因责之肝肾亏虚,筋骨失养,外因为风、寒、湿等外邪侵袭人体,血脉运行不畅,气血生化失司,瘀阻筋骨,正气不足以御邪,进一步为邪气侵袭机体创造条件。病邪顽固,瘀血等病理产物停聚关节,胶结日久,引发膝关节疼痛和功能受限等症状^[9]。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也……湿气胜者为着痹也。”素体肾虚,正气虚衰,外邪袭体,骨痹发病。肾主一身之骨髓,肾精化髓,精血旺盛,肾精充盈,则筋骨劲强,化生有源。反之,肾不盛则髓不能满,则骨软弱无力。《素问·宣明五气篇》曰:“肝主筋”“肾主骨”,肝肾同源于精血,筋骨密切相关,筋束骨,骨定筋,相辅相成,协同维持人体运动,都与肝血肾精的充盈密切相关。《类证·治裁》曰:“诸痹,风寒湿三气杂合,而犯其经络之阴也……因而留滞,气血凝涩,久而成痹。”邪气侵袭人体,邪气阻遏了正气在体内的正常运行,正气失宣,气滞血瘀,络脉不通,日久发为痹病。血行不畅,经脉不通,络虚脉损,瘀于关节,不通则痛。故本病病性为本虚标实,肝肾亏虚为本,瘀血内阻为标,基本病机为肾虚血瘀,正如《素问·痹论篇》所言:“痹在于骨则重……在于筋则屈不伸”,以及“痹久必有瘀血”,治疗当以补益肝肾、活血理气为主。因此临床上多用补肾活血法来治疗 KOA^[9-11]。

现代医学认为 KOA 发病主要原因为关节软骨细胞、软骨下骨进行性合成与降解失衡,此外,软骨损伤的微环境和膝关节力学环境在发病过程中的作用日益受到重视^[12-14]。KOA 的病理进程中,细胞因子可经催化刺激诱导软骨细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metallo-proteinase, MMP)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素(prostaglandin, PG)等物质,导致软骨细胞合成与分解代谢失衡,造成胶原纤维变薄,加速裂解胶原成分,使紧凑的胶原排列松散,同时引起软

骨基质降解,加速软骨变性和细胞凋亡,从而促使 KOA 发生与发展^[15-16]。软骨细胞以及基质降解,软骨结构发生改变,关节间隙变窄,导致下肢力轴发生偏移,软骨区域所受的机械应力发生变化,过度负荷,软骨损伤进行性加重,此为 KOA 发病力学环境的改变。由此可见,软骨的损伤与下肢力轴的偏移互为因果,是 KOA 加重的重要因素。

2 筋柔骨正,其源可溯

“筋柔骨正”理论可溯源至《素问·生气通天论篇》:“谨和五味,骨正筋柔,气血以流……谨道如法,长有天命。”饮食五味的平衡,骨正筋柔,使全身气血通行流畅,肌肤腠理致密,如此,机体的骨骼气血便强劲有力,身体盛壮。“筋”可理解为肌肉、筋膜、肌腱、软骨等软组织,“骨”也是机体的重要一部分,和“筋”共同遍布人体,维持人体形态,保护脏腑,主运动^[17-18]。《黄帝内经》中对“筋”的特性进行了定义。《素问·痿论》曰:“宗筋主束骨而利机关也”。这解释了筋的功能,其一是筋具有“束骨”功能,即维持骨骼的稳定,约束骨骼;二是“利机关”,即协调各个器官组织完成运动功能。筋柔指的是筋柔软而不强硬,筋不柔则其束骨功能受到影响,筋伤会引起骨缝错落,即骨不正,而骨不正又会加重筋的损伤,骨与筋相互影响。“筋柔骨正”阐释了骨与筋的关系,即“骨正则筋柔,筋柔则骨正”^[18,19-22]。

3 筋骨失衡,骨痹发病

“筋柔骨正”理论与 KOA 的病理生理学研究相符合,膝关节的正常状态是“骨正则筋柔”、“筋柔则骨正”。膝关节在生理状态下,下肢力轴通过整个膝关节中心,当力轴发生改变产生偏移时,关节中内侧间室的某些区域承受过多的载荷,在长时间过负荷应力刺激下,导致下肢力轴的偏移,影响内侧间室,导致软骨应力分布不均,使关节软骨部分区域过度负荷,日久造成损伤,引起关节软骨结构发生改变并进行性加重,此为 KOA 发病的力学环境条件。当关节完整性破坏或关节面塌陷时,下肢力轴改变,韧带易受牵拉损伤,肌肉应力点随之改变,血流不畅,筋失其柔,即为“骨不正筋不柔”,此为骨病及筋,导致 KOA 发病^[17,23-24]。在中医学中,肌力的变化、软骨的退变、韧带的断裂,皆属于“筋”的改变,会导致膝关节受力分布异常从而引发关节炎,这是筋失去其柔而不强的

正常特性,从而导致骨丧失其正常的力线^[29]。膝关节周围的韧带能够起固定膝关节的作用,防止其内外翻以及胫骨平面在前后方向的过度移动,而周围的肌肉则是稳定膝关节的重要基础。股四头肌张力改变、力量减弱可造成周围肌肉对关节的保护能力下降,发生关节失稳,出现胫股、髌股关节面之间受力不均及应力增高,此为骨不正导致筋不柔,从而导致 KOA 发病^[26-27]。韧带结构发生断裂,导致膝关节内部结构所受负荷紊乱,从而必须重新分配各结构所受应力,使得 KOA 发病率增加。

肝主筋,肾主骨,筋络骨,骨连筋,二者相互影响并协同作用,筋柔则骨正,骨正则筋柔。肝肾同源,筋和骨皆来源于精血,肾精充盈,则筋骨劲强,筋与骨共同发挥着作用^[8,17,19-20]。筋骨失调与人体肝肾亏虚密切相关。若肝肾匮乏,精血日益亏虚,筋骨化生失源,筋失去濡养,筋不柔,活动渐缓,则膝关节出现退行性病变,发生关节疼痛,活动受限等,久立伤骨,久行伤筋,筋骨失衡,膝关节内部微环境和外部力线失去稳态,进而导致筋骨的进行性破坏,如骨质增生、滑膜增生、炎症等,其本质是代偿性的病理性平衡。病理性的骨质增生,此为骨不正,在下肢力学环境下,骨失其正,二者交互,必然会损伤筋,如周围肌肉、韧带等软组织的张力性改变,骨疾则筋痹,无筋骨不得以动,骨不正则筋不柔。临床治疗主张筋骨并重,筋柔骨正。肌肉、韧带、软骨等软组织恢复筋柔,可加强膝周稳定性,恢复关节功能。故治疗应注重筋柔骨正,纠正筋骨失衡,以补肝益肾、祛瘀通络为主,益气血,利关节,以达“骨正筋柔,气血以流”^[10-11,28-29]。

4 补肾活血,筋柔骨正

基于膝骨关节炎本虚标实之病性,再辨其肾虚血瘀之病机,治疗上,当取补肾活血之法。骨正筋柔,则全身气血以流,骨等结构功能正常,膝关节中筋受濡养,得以维持关节灵活运动。若因肝肾不足或外邪侵袭等因素,使膝关节周围气血受阻,筋失去濡养而失去其柔之特性,则筋不束骨,骨失其正,膝关节活动屈伸不利。因此在“筋失其柔”的膝痹病中,对其治疗时应当恢复膝关节“筋柔”状态,可从增加软骨细胞数量,减少其凋亡,抑制软骨基质的降解,促使间充质干细胞成软骨分化等方面达到软骨修复的目的。这有助于矫正下肢力线,恢复软骨的应力负荷,改善膝关节

周围软组织如筋膜、滑膜、韧带、肌肉等张力特征,进一步改善 KOA 症状。

4.1 对软骨细胞的作用 补肾活血中药可通过增加软骨细胞数量,减少软骨细胞凋亡,保护软骨等软组织,矫正下肢力线,促使软骨应力分布平衡。杨帆等对兔 KOA 模型分别以美洛昔康片和补肾活血中药治疗,发现补肾活血中药组通过转化生长因子(TGF- β)/骨形态发生蛋白(BMPs)信号通路,显著提高 BMP-4、BMP-7 和 TGF- β 1 的表达水平,且成剂量依赖性,从而减少软骨细胞的凋亡,起到保护软骨的作用^[30]。衰老相关异染色质聚集(senescence-associated heterochromatic foci,SAHF)与软骨细胞的增殖、分化、衰老关系密切,SAHF 的形成与衰老信号分子 HIRA/ASF1a 相关,林一峰等研究发现补肾活血中药减少了 HIRA、ASF1a 的表达,这对软骨细胞的衰老平衡稳态起重塑的作用,让软骨细胞衰老速度减缓,从而达到延缓 OA 发生的目的^[31]。补肾活血代表药牛膝所含的多糖类化合物、黄酮类化合物是预防治疗 OA 的主要活性成分,Weng 等发现牛膝多糖(achyranthes-bidentata polysaccharide sulfate,ABPS)通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进软骨细胞增殖^[32]。Xu 等证实了牛膝皂苷(achyranthes-bidentatasaponins,ABS)通过抑制 Caspase-3 的活化来抑制细胞凋亡^[33]。另有研究发现 ABS 可提高转化生长因子 TGF- β 1 及抗凋亡蛋白的表达,降低促凋亡蛋白的表达,从而减少软骨细胞的凋亡^[34-35]。Zhang 等发现蜕皮甾酮可下调凋亡基因 Bax 表达、P53 磷酸化和促进重组蛋白 Bcl-xl 的表达,从而保护软骨细胞^[33]。

4.2 对间充质干细胞的作用 补肾活血中药可促进间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)成软骨分化,增加软骨细胞的数量,且促进 MSCs 的归巢作用,从而促进软骨修复,改变下肢力线,改善 KOA 症状^[36]。研究者在不同类型的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)实验中,得出了相似的结论。吴刚等人使用补肾活血汤含药血清体外培养 BMSCs,发现补肾活血汤培养组可有效促进 BMSCs 成软骨细胞分化^[37]。马笃军等研究发现牛膝醇提物诱导培养兔 BMSCs 可显著增加软骨分化标记基因 Sox9、蛋白聚糖(proteoglycan,PG)、II 型胶原(collagen,col2)表达,这表明牛膝醇提物可在

体外诱导兔 BMSCs 成软骨分化^[38]。汪建样等使用生长分化因子-5(GDF-5)联合淫羊藿素(icaritin, ICT)诱导培养鼠 BMSCs, 结果发现和 Wnt/ β -catenin 信号通路相关的基因 β -catenin mRNA 表达水平增加, 成软骨分化相关基因以及 II 型胶原蛋白表达量也增加, 这说明淫羊藿素可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进鼠 BMSCs 向成软骨分化^[39], 并且其不会造成 BMSCs 的肥大化^[40]。此外, 有研究通过跨膜迁移实验发现, 淫羊藿苷(icariin, ICA)在体内外通过刺激 PI3K/Akt 信号通路, 促使 BMSCs 迁移^[41]。此外, 还有研究发现淫羊藿苷通过 MAPK 信号通路诱导肌动蛋白应激纤维的形成, 从而促进 BMSCs 在体内和体外向软骨缺损区发生募集^[42]。

4.3 抑制软骨基质降解 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的代谢失衡, 可导致软骨退变。许多研究表明补肾活血中药可抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和 MMP 等细胞因子的表达, 抑制 ECM 的降解, 维持软骨细胞形态, 恢复软骨应力分布, 减缓 KOA 的进展。李斌等研究表明不同质量分数补肾活血方对 KOA 大鼠模型的治疗作用, 结果发现补肾活血方可显著降低 KOA 大鼠模型膝关节软骨 Mankin's 评分, 提高关节软骨内骨保护素的 mRNA 表达, 降低 MMP-3、MMP-13 和核转录因子- κ B(NF- κ B)受体的 mRNA 表达水平, 调节骨代谢, 修复软骨损伤^[43]。李胜等研究发现不同剂量的补肾活血方均能提高 KOA 大鼠模型的压痛以及热痛的阈值, 并且组织病理学显示软骨损伤均有改善, 且呈药物剂量依赖性, 可能与补肾活血方能减少滑膜细胞分泌 IL-1 β 和 TNF- α 有关^[44]。钟义兰等发现在塞来昔布胶囊治疗基础上再予补肾活血方治疗的 KOA 患者, Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR), NF- κ B mRNA 表达水平和 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 含量明显降低, 说明补肾活血方可能通过抑制 TLR/NF- κ B 信号通路从而减轻炎症反应^[45]。肖志峰等通过构建人滑膜细胞与软骨细胞共培养体系, 发现补肾活血方可以抑制滑膜细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路, 下调 MMP-7, 人 II 型胶原交联羧基端肽(CTX-II), 软骨寡聚基质蛋白(COMP)的表达, 抑制细胞外基质的降解, 维持软骨细胞表态, 促其筋柔, 维其骨正。

4.4 改善膝关节周围血供 补肾活血中药可改善膝关节周围微循环障碍, 缓解韧带、肌肉等软组织的高张力状态(筋不柔), 减轻肌肉及附着点的过度牵拉, 矫正下肢力线, 从而达到筋柔骨正的状态。现代药理研究表明, 骨内静脉回流不畅或发生阻塞时, 骨内毛细血管血流处于微循环障碍时, 血行不畅, 常导致膝关节退行性病变。补肾活血中药能降低自由基表达水平, 改善局部微循环, 加速软骨细胞新陈代谢, 降低骨内压, 达到软骨修复的目的。网络药理学显示如杜仲、淫羊藿、牛膝、当归等补肾活血中药中, 槲皮素、淫羊藿苷等黄酮化合物含量较高。有研究表明槲皮素可拮抗平滑肌中的 Ca^{2+} 转运, 从而起到扩张血管的作用^[46-48]。补肾活血药多有改善微循环障碍、降低血管紧张素的作用, 增加有效循环灌注量, 改善膝周的血供情况, 濡养膝关节的软组织, 使其筋柔, 加速炎症物质的代谢, 减轻 KOA 的疼痛症状^[28-29]。洪定钢等人对于 35 例肾虚血瘀型 KOA 患者进行补肾活血汤治疗, CT 和 B 超结果显示治疗 2 周后, 胫前、后动脉的内径及流速均较前有显著增加, 说明补肾活血汤可改善膝关节周围的血供情况, 恢复膝关节“筋柔”状态, 缓解 KOA 患者的疼痛^[49]。杨旭欢等人通过肌骨超声发现, 经补肾活血中药治疗后, KOA 患者膝关节积液范围明显减少, 滑膜厚度明显减小, 膝关节周径显著缩小, 疼痛指数下降^[50]。钟义兰等人使用补肾活血汤加减对 60 例 KOA 患者治疗后, 患者膝关节疼痛、肿胀、腰膝酸软、屈伸不利及关节僵硬等证候积分明显低于治疗前, 血液高凝状态明显减轻, 患者症状明显改善^[45]。

5 结语

由此可见, 补肾活血中药可抑制软骨细胞凋亡和 ECM 的降解, 促进软骨细胞增殖和 MSCs 成软骨分化和归巢, 改善膝周血供情况, 濡养筋骨, 恢复膝关节经筋系统的正常功能。筋为骨用, 以矫正下肢力线, 改善软骨的应力分布, 达到“筋柔”与“骨正”的整体平衡, 二者缺一不可。因此临床治疗 KOA 可从“筋柔骨正”理论考虑, 采取补益肝肾, 活血通络之法, 使肾精充足而骨髓化生有源, 骨骼劲强, 即“骨正”; 肝气充沛而藏血, 筋得濡养, 气血畅通, 运动灵活, 肌肉、韧带、关节囊高张力状态缓解, 即“筋柔”。补肾活血中药促进气血运行, 筋脉得以濡养, 筋柔软而不强硬, 骨正而不

曲,达到“筋柔骨正”的平衡状态,为临床防治KOA提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] PIGEOLET M, JAYARAM A, PARK K B, et al. Osteoarthritis in 2020 and beyond [J]. Lancet, 2021, 397 (10279): 1059–1060.
- [2] SHARMA L. Osteoarthritis of the Knee [J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 51–59.
- [3] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(2): 149–162.
- [4] ARDEN N K, PERRY T A, BANNURU R R, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(1): 59–66.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 李远栋, 王平, 刘爱峰, 等. 基于“筋柔骨正”推髌伸膝手法治疗早期膝骨性关节炎的疗效与机制研究 [J/OL]. 辽宁中医杂志: 1–8 (2021-10-20). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20211020.1318.006.html>.
- [8] 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.
- [9] 陶帅, 姜宏, 戴瑜, 等. 基于天癸理论的补肾活血方治疗绝经后膝骨关节炎的临床疗效观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(10): 22–27.
- [10] 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.
- [11] 郑陶, 许治国, 许志宇, 等. 补肾活血方治疗膝骨关节炎临床疗效 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1506–1509.
- [12] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578–1589.
- [13] 艾健, 王春林, 罗志红, 等. 从肌肉力学及软骨细胞层面探讨推拿治疗膝骨关节炎的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 65–67.
- [14] 李冰言, 张吉超, 张震, 等. 基于有限元分析的重度膝骨关节炎膝关节生物力学研究 [J]. 医学研究生学报, 2021, 34(10): 1052–1056.
- [15] 卢文亚, 张应生, 李楠. 中药复方对膝骨关节炎软骨退化作用机制的研究进展 [J]. 江西中医药, 2020, 51(7): 78–80.
- [16] 张璐瑶, 刘维. 中药治疗骨关节炎作用机制的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1901–1904.
- [17] 靳博, 刘爱峰, 张熙南, 等. 基于“骨正筋柔”理论探讨膝骨性关节炎的发病特征 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2021, 44(1): 83–87.
- [18] 张增乔, 冯伟, 卢远坚, 等. 软骨和软骨下骨的生物力学相互作用对骨关节炎影响的研究进展 [J]. 中医正骨, 2017, 29(5): 23–26.
- [19] 苟刚, 罗详飞, 肖清清, 等. 从“骨正筋柔”理论探讨膝骨关节炎的手法治疗策略 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(6): 111–113.
- [20] 李凯明, 朱立国, 李玲慧, 等. 基于“筋骨并重”理论探讨补肾活血中药治疗膝骨性关节炎的机制 [J]. 西部中医药, 2020, 33(11): 63–65.
- [21] 刘爱峰, 马信龙, 郭天赐. “筋柔骨正”理论在经皮椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症中的体现 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(8): 77–79.
- [22] 刘培, 肖毅. “骨正筋柔”理论在胫骨高位截骨术治疗膝骨关节炎中的运用探讨 [J]. 中医研究, 2021, 34(5): 3–7.
- [23] 邱荣美, 王德强. 外侧楔形鞋垫对内侧膝骨关节炎下肢关节力学影响的研究进展 [J]. 中国医学工程, 2019, 27(3): 38–43.
- [24] 张友, 王本超, 彭昊. 胫内翻与骨性关节炎导致膝内翻的生物力学差异 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(10): 1035–1038.
- [25] 汤敏生, 白波, 谢诗涓, 等. 膝内外翻畸形时髌臼负重顶区的生物力学变化 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(17): 3109–3116.
- [26] 李程锦, 李明鹏, 张东阳, 等. 沙苑子总黄酮对去势大鼠骨质疏松模型血清钙、血清磷、骨代谢及生物力学特征的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(2): 361–365.
- [27] 肖军, 樊碧发. 膝骨性关节炎疼痛的力学矫治 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(8): 608–611.
- [28] 郝胜坤, 纪斌, 石继祥, 等. 补肾活血中药在膝骨关节炎中的应用概况 [J]. 新中医, 2018, 50(2): 159–162.
- [29] 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.
- [30] 杨帆, 徐江喜, 常冰, 等. 补肾活血法对膝骨关节炎的

- TGF- β /BMPs 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12):5401-5405.
- [31] 林一峰,梁祖建,李彩华. 补肾活血方对膝关节炎大鼠关节软骨 HIRA、ASF1a 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(6):627-630.
- [32] WENG X P, LIN P D, LIU F Y, et al. Achyranthes bidentata polysaccharides activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(4):1045-1050.
- [33] ZHANG X H, XU X X, XU T, et al. β -Ecdysterone suppresses interleukin-1 β -induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes via inhibition of NF- κ B signaling pathway[J]. Drug Dev Res, 2014, 75(3):195-201.
- [34] 马玉环,郑文伟,陈后煌,等. 牛膝多糖对软骨细胞 II 型胶原及蛋白聚糖表达的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(12):5-8.
- [35] 周叶,高越,王晓楠,等. 牛膝多糖对硝普钠诱导的兔关节软骨细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(7):688-692.
- [36] 王晓博,张君涛,刘爱峰,等. 淫羊藿苷促进骨关节炎软骨修复机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5):171-174.
- [37] 吴刚,童培建. 补肾活血汤含药血清干预体外培养大鼠骨髓间充质干细胞成软骨分化及补肾活血汤联合骨髓间充质干细胞治疗大鼠膝关节炎的实验研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(1):6-11.
- [38] 马笃军,彭力平,王立新,等. 牛膝醇提物诱导兔骨髓间充质干细胞软骨定向分化的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2):6-11.
- [39] 汪建祥,殷嫦嫦,武翠翠,等. 淫羊藿素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成软骨分化[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(4):694-699.
- [40] WANG Z C, SUN H J, LI K H, et al. Icaritin promotes directed chondrogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells but not hypertrophy in vitro[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(5):1528-1534.
- [41] 唐望. 基于数据挖掘分析探讨中药单体联合 BMSCs 移植修复软骨缺损的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [42] JIAO F, TANG W, HUANG H, et al. Icaritin promotes the migration of BMSCs in vitro and in vivo via the MAPK signaling pathway[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018:2562105.
- [43] 李斌,郭姝娜,张继胜. 补肾活血方对膝关节炎大鼠 MMP-3、MMP-13 及 OPG/RANKL 轴的影响[J]. 中医研究, 2020, 33(3):73-76.
- [44] 李胜,刘魏,季卫锋,等. 补肾活血方加减对膝关节炎大鼠模型疼痛及软骨损伤的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(5):777-780.
- [45] 钟义兰,刘尚丽,梁翼. 补肾活血方加减治疗膝关节炎合并骨质疏松的疗效及对血清 Toll 样受体/核因子 κ B 信号通路的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7):808-812.
- [46] 樊梅,唐芳,兰维娅,等. 基于网络药理学探讨牛膝治疗骨关节炎的分子机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2):122-127.
- [47] 付智慧,张晓川,周霖,等. 基于网络药理学探讨藤黄健骨胶囊治疗骨性关节炎的作用机制研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8):1567-1576.
- [48] 张涛,马书杰,叶斌,等. 基于网络药理学和分子对接研究牛膝-杜仲药对治疗膝骨关节炎的作用机制[J/OL]. 中成药: 1-9 (2021-08-11). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210811.1135.002.html>.
- [49] 洪定钢,庞向华,周建飞,等. 补肾活血法对膝骨关节炎膝周血供影响的临床研究[J]. 中医临床研究, 2020, 12(17):95-97.
- [50] 杨旭欢,彭思敏,黄丹,等. 超声检测对补肾活血法治疗膝骨关节炎的疗效评价[J]. 河北医药, 2017, 39(17):2582-2584.
- (上接第 92 页)
- [4] 杨庆云. 甘肃高校学科结构优化与产业结构优化升级之间的关系[J]. 知识经济, 2018(22):177-178.
- [5] 潘莉莉. 试析甘肃省本科院校学科专业结构现状[J]. 湖北函授大学学报, 2017, 30(23):20-22.
- [6] 张存. 湖南省普通高校学科专业结构与产业结构的适应性研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2018.
- [7] 汤建. 高等教育结构、就业结构和产业结构的相关性分析——以安徽省为例[J]. 重庆高教研究, 2018, 6(2):48-57.
- [8] 曲涛,王雪梅,陈婷婷. 海南省高等教育层次结构与产业结构相关性实证研究[J]. 现代教育论丛, 2019(5):58-67.
- [9] 徐秋艳,郝涵. 高等教育供给结构与产业结构升级的适应性研究: 基于新疆兵团的数据 [J]. 新疆农垦经济, 2020(8):85-92.
- [10] 周进,王燕. 高等教育学科供给对产业经济增长效应研究: 基于偏最小二乘法模型(PLS)的分析[J]. 湖北社会科学, 2019(6):155-163.