

特色制剂制香片治疗骨关节炎的疗效及对血清 IL-6、MMP-9 水平的影响

李儒杰¹ 温慧敏¹ 杨沙¹ 陈星宇² 冯光富¹

(四川省骨科医院 1. 药学部; 2. 下肢科, 四川 成都 610041)

【摘要】 **目的** 探究采用特色制剂制香片治疗骨关节炎的疗效及其对于血清白介素(IL)-6、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。**方法** 纳入 2018 年 2 月~2020 年 2 月我院收治的 135 例骨关节炎患者为观察对象,依据随机数字表法按照近似 1:1 分组原则分为对照组($n=65$)与观察组($n=70$)。对照组采用西药塞来昔布治疗,观察组则在对照组用药基础上加用制香片治疗。比较两组患者治疗疗效,治疗前后血清 IL-6、MMP-9、环氧合酶(COX-2)水平,关节功能指标,骨代谢指标及不良反应发生率。**结果** 观察组患者治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后血清指标、关节功能评分指标均显著改善($P<0.05$),治疗后观察组患者血清 IL-6、MMP-9 以及 COX-2 指标显著低于对照组($P<0.05$),治疗后观察组患者 WOMAC 评分、Lequesene 指数显著低于对照组, Lysholm 评分显著高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗前后血磷以及血钙指标差异比较无统计学意义($P>0.05$),治疗后 β -胶原降解产物(β -CTX)、酒石酸盐酸性磷酸酶异构体(TRACP-5b)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)等较治疗前显著改善($P<0.05$),治疗后观察组患者 β -CTX、(TRACP)-5b 低于对照组, BALP、BGP 高于对照组($P<0.05$);两组治疗后不良反应发生率比较差异比较无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 骨关节炎患者采用特色制剂制香片治疗可有效下调血清 IL-6 及 MMP-9 水平,纠正机体骨代谢紊乱,治疗效果显著,临床应用安全性高。

【关键词】 特色制剂制香片;骨关节炎;疗效;IL-6;MMP-9

【中图分类号】 R684.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 020

Curative effect of special preparation Zhixiang tablets on osteoarthritis and their influences on serum IL-6 and MMP-9 levels

LI Rujie¹, WEN Huimin¹, YANG Sha¹, CHEN Xingyu², FENG Guangfu¹

(1. Department of Pharmacy, Sichuan Orthopaedic Hospital, Chengdu 610041, China;

2. Department of Lower Limbs, Sichuan Orthopaedic Hospital, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the curative effect of special preparation Zhixiang tablets on osteoarthritis and their influences on levels of serum interleukin (IL)-6 and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Methods** A total of 135 osteoarthritis patients who were admitted to the hospital from February 2018 to February 2020 were enrolled as the research objects. According to random number table method, they were divided into control group ($n=65$) and study group ($n=70$). The control group was treated with western medicine celecoxib, while study group was treated with Zhixiang tablets on basis of control group. The curative effect, levels of serum IL-6, MMP-9 and cyclooxygenase-2 (COX-2) before and after treatment, joint function indexes, bone metabolism indexes, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total response rate of treatment in study group was significantly higher than that in control group (97.14% vs 86.15%) ($P<0.05$). After treatment, serum indexes and joint function indexes in both groups were significantly improved ($P<0.05$). After treatment, serum IL-6, MMP-9 and COX-2 in study group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the WOMAC score and Lequesene index of the study group were significantly lower than those of the control group, and the Lysholm score was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Serum phosphorus and blood calcium showed no statisti-

cally significant differences between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, β -collagen degradation product (β -CTX), tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP)-5b, bone alkaline phosphatase (BALP), and bone gla protein (BGP) were significantly improved ($P < 0.05$). After treatment, β -CTX and (TRACP)-5b in the study group were lower than those in the control group, while BALP and BGP were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between study group and control group after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of special preparation Zhixiang tablets in osteoarthritis patients can effectively down-regulate levels of serum IL-6 and MMP-9, with significant curative effect and high safety in clinical application.

【Key words】 Special preparation Zhixiang tablet; Osteoarthritis; Curative effect; IL-6; MMP-9

骨关节炎是由先天性关节异常、年龄增加、创伤、肥胖以及关节畸形等原因所致的关节软骨退行性病变,患者发病时多表现为关节活动受限、畸形、肿胀以及缓慢进展疼痛^[1]。老年人是骨关节炎发病高发人群,病情严重者甚至会导致患者关节功能损伤,残疾率高达 53%^[2]。近年来我国老龄化逐渐加剧,因此其发病率逐渐上升,不仅会影响患者关节功能,还会导致患者生活质量下降,增加经济负担^[3]。早期骨关节炎治疗主要采用保守治疗,其治疗内容包括健康宣教、功能锻炼、关节腔药物注射、口服用药以及外敷药物等方式,常用口服药为非甾体抗炎药物,主要发挥抑制炎症以及缓解疼痛作用,但是其在患者治疗过程中用药剂量较大,容易导致患者出现心血管以及胃肠道不良反应,因此其治疗安全性欠佳^[4]。中医将骨关节炎归属为“痹症”“鹤膝风”以及“骨痹”范畴,中药在治疗时主张辨证治疗,整体及局部一同治疗以及标本兼顾治疗原则^[5]。制香片为活血通络以及行气止痛中药,用于肌肉韧带损伤所致的疼痛疗效显著。本研究以我院近期收治的骨关节炎患者为观察对象,明确采用特色制剂制香片治疗对患者血清白介素(IL)-6、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平影响,旨在为后期患者治疗提供临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月~2020 年 2 月我院收治 135 例骨关节炎患者为研究对象。纳入标准:①患者病情诊断参照《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[6]中对应标准。②关节炎显示为早中期。③影像学检查如临床症状以及 X 线检查证实患者病变。④均为单侧骨关节炎。⑤对于研究中所用药物耐受。⑥研究入选获得患者同意,且研究中各项操作获得医院伦理会同意。排除标准:①存在其他感染性疾病、免疫系统疾病障碍者。②并发肿瘤、重要脏器功能异常者。③采用非研究中所用药物治疗或者其他方式治疗。④精神意识异常。依据随机数字表法按照近似 1:1 分组原则分为对照组($n=65$)与观察组($n=70$)。对照组采用西药塞来昔布治疗,观察

组则在对照组用药基础上加用特色制剂制香片治疗。

1.2 方法 对照组采用西药塞来昔布治疗,以 100 mg/次、bid 口服塞来昔布胶囊(Pfizer Pharmaceuticals LLC,国药准字 J20120063,规格:0.2 g)进行治疗。观察组在对照组基础上加用特色制剂制香片(四川省骨科医院院内制剂,川药制字 Z20080010)进行治疗。制香片由四川省骨科医院自制,以 4 片/次、tid 口服制香片。两组治疗时间均为 8 周,叮嘱患者治疗过程中进行股四头肌肌力锻炼,尽量减少下蹲起身、减少负重、长时间行走以及上下楼梯等活动进行。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗疗效,治疗前后血清白介素(IL)-6、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、环氧合酶(COX-2)水平、关节功能评分、骨代谢指标、不良反应发生率。①血清指标:在患者治疗前以及治疗结束后收集患者晨起空腹静脉血 3 mL,进行离心操作处理后获得上清液,应用酶联免疫吸附法测定 IL-6、MMP-9、COX-2。对应试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,整个测定过程均按照试剂盒说明书操作。②骨代谢指标:在患者治疗前以及治疗结束后收集患者晨起空腹静脉血 3 mL,进行离心操作处理后获得上清液,测定指标包括血钙、血磷、 β -胶原降解产物(β -CTX)、酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 (TRACP-5b)、骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、骨钙素 (BGP)。血钙以及血磷则应用全自动免疫分析仪测定, β -CTX、TRACP-5b、BALP、BGP 测定均应用酶联免疫吸附法测定,对应试剂盒分别购自武汉博士德生物工程有限公司,整个测定过程均按照试剂盒说明书操作。③不良反应:包括恶心呕吐、消化不良、嗜睡、头晕、下肢水肿以及腹胀等。

1.4 评价标准 治疗效果:在患者治疗前以及治疗结束后应用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)^[7]可视化量表对患者关节日常活动困难程度、疼痛以及僵硬等情况进行评价。WOMAC 评分为三种评分之和,随后依据治疗前后患者 WOMAC 评分评估患者治疗效果,其评估应用尼莫地评法^[8]评

估,疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。显效、有效以及无效疗效指数范围分别为高于 50%、25%~50%,低于 25%,总有效率为显效率与有效率之和。关节功能评分:包括 WOMAC 评分、Lequesne 指数以及 Lysholm 评分。Lequesne 指数^[9]用于评估患者骨关节损伤严重程度,分别包括疼痛程度、活动能力以及行走情况,疼痛感越强、活动能力越差、行走受限越严重,其分数越高,三方面评分分数范围均为 0~8 分,其总分为 0~24 分。Lysholm 评分^[10]:在治疗前以及治疗结束后评估患者膝关节功能,主要用于评估患者支撑、爬楼梯、交锁、疼痛、跛行、下蹲、不稳定和肿胀方面膝关节功能,关节功能越好其分数越高。

1.5 统计学分析 采用 SPSS20.0 软件进行处理,血清指标、骨代谢指标以及评分等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,对比采用 t 检验,总有效率以及不良反应发生率均采用百分数(%)表示,差异对比选择 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 对照组中男性 35 例,女性 30 例;年龄 32~69 岁,平均(51.65 \pm 15.29)岁;病程 1~8 年,平均(4.73 \pm 1.16)年;BMI 21.6~29.2 kg/m²,平均(25.67 \pm 3.19) kg/m²。观察组中男性 35 例,女性 35 例;年龄 31~71 岁,平均(52.86 \pm 16.79)岁;病程 1~9 年,平均(4.89 \pm 1.34)年;BMI 22.8~30.6 kg/m²,平均(26.94 \pm 3.53) kg/m²。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗疗效比较 观察组患者治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗疗效比较 [$n (\times 10^{-2})$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	70	40	28	2(2.86)	68(97.14)
对照组	65	32	25	8(13.82)	57(86.15)
χ^2					5.439
P					0.020

2.3 两组患者治疗前后血清指标比较 两组患者治疗后血清 IL-6、MMP-9 以及 COX-2 指标水平下降($P < 0.05$),治疗后观察组患者血清 IL-6、MMP-9 及 COX-2 指标显著低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum indexes between the two groups before and after treatment

组别	n	时间	IL-6(ng/L)	MMP-9(pg/L)	COX-2(mg/mL)
观察组	70	治疗前	571.62 \pm 80.33	43.61 \pm 6.21	736.51 \pm 76.82
		治疗后	315.82 \pm 61.82 ^②	23.51 \pm 4.62 ^②	418.82 \pm 51.66 ^②
对照组	65	治疗前	583.39 \pm 76.29	44.75 \pm 6.18	765.24 \pm 81.28
		治疗后	412.84 \pm 64.24 ^①	30.26 \pm 5.29 ^①	564.75 \pm 49.88 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$,与治疗前对照组比较,② $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后关节功能评分比较 与治疗前比较,两组患者治疗后 WOMAC 评分、Lequesne 指数明显下降, Lysholm 评分明显上升($P < 0.05$),治疗后观察组患者 WOMAC 评分、Lequesne 指数、Lysholm 评分改善显著优于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后关节功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of joint function scores between the two groups before and after treatment

组别	n	时间	WOMAC 评分	Lequesne 指数	Lysholm 评分
观察组	70	治疗前	72.86 \pm 10.64	16.15 \pm 2.03	39.88 \pm 5.64
		治疗后	40.62 \pm 6.22 ^②	6.69 \pm 1.84 ^②	80.81 \pm 7.95 ^②
对照组	65	治疗前	73.18 \pm 11.51	15.89 \pm 2.11	40.81 \pm 5.82
		治疗后	59.81 \pm 7.64 ^①	10.88 \pm 2.19 ^①	62.19 \pm 8.16 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$,与治疗前对照组比较,② $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 两组患者治疗前后血磷以及血钙指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 β -CTX、TRACP-5b、BALP、BGP 等骨代谢指标较治疗前比较显著改善($P < 0.05$),治疗后观察组患者 β -CTX、TRACP-5b 低于对照组, BALP、BGP 高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.6 两组患者治疗后不良反应发生率比较 两组治疗后不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 4 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of bone metabolism indexes between the two groups before and after treatment

分组	n	时间	血磷(mmol/L)	血钙(mmol/L)	β -CTX(ng/mL)	TRACP-5b(U/L)	BALP(U/L)	BGP(μ g/L)
观察组	70	治疗前	1.12 \pm 0.12	2.06 \pm 0.33	125.33 \pm 11.28	8.54 \pm 3.24	36.21 \pm 6.89	5.36 \pm 1.33
		治疗后	1.14 \pm 0.13	2.12 \pm 0.35	60.59 \pm 6.28 ^②	3.18 \pm 0.84 ^②	56.94 \pm 4.76 ^②	13.82 \pm 2.03 ^②
对照组	65	治疗前	1.11 \pm 0.14	2.09 \pm 0.36	128.33 \pm 13.28	8.76 \pm 3.14	35.19 \pm 6.49	5.76 \pm 1.48
		治疗后	1.15 \pm 0.15	2.14 \pm 0.31	89.82 \pm 7.36 ^①	5.64 \pm 1.26 ^①	43.81 \pm 4.27 ^①	8.66 \pm 1.03 ^①

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$,与治疗前对照组比较,② $P < 0.05$

表 5 两组患者治疗后不良反应发生率比较 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups after treatment

组别	n	消化不良	嗜睡	头晕	下肢水肿	腹胀	合计
观察组	70	1(1.43)	1(1.43)	2(2.86)	2(2.86)	1(1.43)	7(10.00)
对照组	65	1(1.54)	0(0.00)	1(1.54)	2(3.08)	1(1.54)	5(7.69)
χ^2							0.222
P							0.638

3 讨论

目前研究者们认为骨关节炎发生与关节损伤、气候变化、自身免疫疾病以及体质量过重等刺激所致关节无菌性滑膜炎、骨质增生以及软骨损伤有关,其使关节出现疼痛及活动受到影响^[11]。目前西医上多采用非甾体抗炎药物治疗骨关节炎,其治疗虽然可以有效缓解患者关节疼痛及其炎症反应,但用药后患者较易出现各种不良反应^[12]。西医对于骨关节炎以及治疗研究较多,但依然需要寻找疗效优异及安全性的治疗药物。

中医上认为骨关节炎为“骨痹”类疾病,其发病主要因为肝虚肾亏、血瘀湿滞于经络,虚实相交互为致病因果^[13]。肾气不足与血气亏虚致筋骨体养适当,不荣遂发为痛,而关节经络受外部风、湿、寒邪等侵扰而滞于脉络,致使脉络不通而痛,因此对于其治疗应以益补肾阳,化瘀活血为主^[14]。赵继宏^[15]研究中对骨关节炎患者采用补肾活血方式联合温针灸治疗,改善患者关节局部炎症,减轻机体氧化应激反应而缓解疼痛,在治疗骨关节炎上疗效显著,证实中医手段在治疗骨关节炎上优势显著。关节局部炎症是导致关节炎形成重要病理原因,IL-6、MMP-9 以及 COX-2 均为介导骨关节炎发生炎症因子,容易导致机体出现炎症级联反应。塞来昔布作为 COX 抑制剂,可以经由抑制 COX 分泌来介导炎症性前列腺素类物质分泌,进而减少机体炎症反应以及疼痛感受^[16]。特色制剂制香片中包含香附、甘草、三七以及当归四种中药,其中香附则有疏肝宽中、调经解郁、理气止痛之功,三七可以发挥止血化瘀、消肿定痛之效,当归有补血调经、止痛活血之用,甘草有益气清热、缓急解毒、补脾止痛、调和诸药药性之功^[17]。现代药理学研究显示当归有抑制炎症,减轻疼痛作用;香附中活性成分在机体炎症抑制信号传导以及相关神经元活动调控中发挥重要作用;甘草总苷可以经由影响脂多糖水平减少机体炎症因子释放,同时还可以有效改善人体免疫功能;三七可以经过降低机体变态反应而改善机体免疫功能,进而介导机体炎症反应^[18-20]。本研究中观察组采用塞来昔布联合特色制剂制香片进行治疗后血清炎

症 IL-6、MMP-9 以及 COX-2 等指标显著下降。

破骨-成骨状态失衡为患者骨关节结构破坏以及骨丢失重要原因,主要表现为骨质再吸收、骨形成失衡、骨质重建以及损伤细胞异常活化,其外在表现为患者关节功能损伤,内在变化则为骨代谢异常^[21]。 β -CTX、TRACP-5b 为骨吸收指标,BGP、BALP 为骨形成指标,其可反映患者体内骨代谢变化,间接反映患者关节功能变化^[22]。本研究中观察组患者 β -CTX、TRACP-5b 显著低于对照组,BALP、BGP 显著高于对照组,显示患者治疗后骨吸收减少,骨形成增加,骨代谢失衡状态明显改善。刘奕兵^[23]研究也显示,塞来昔布用于治疗骨关节炎疗效显著,其通过改善机体炎症反应,调节患者血流流变学指标而改善机体骨代谢水平,但是该研究未联用其他药物。本研究中在应用塞来昔布治疗同时加用制香片,对于骨代谢指标改善显著,其作用机制可能与下调机体炎症因子水平,减轻患者疼痛有关。骨关节炎患者由于关节位置病理原因较易使关节功能受到影响,治疗后观察组患者治疗效果、关节功能评分改善程度显著优于对照组,分析认为塞来昔布联合制香片有效下调机体血清炎症水平,改善机体骨代谢水平,对患者骨关节功能改善较显著。本研究加用制香片并未明显增加患者治疗后不良反应,进一步证实了其治疗安全性。但本研究仅评估了患者治疗近期疗效,特色制剂制香片治疗远期疗效尚需要大样本研究进一步证实。

4 结论

特色制剂制香片在骨关节炎治疗中通过下调血清 IL-6、MMP-9 水平,纠正机体骨代谢紊乱,治疗疗效显著,临床应用安全性高。

【参考文献】

- [1] THOMAS A C, HUBBARD-TURNER T, WIKSTROM E A, et al. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis [J]. J Athl Train, 2017, 52(6): 491-496.
- [2] VINA E R, KWONG C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 160-167.
- [3] MACIAS-HERNANDEZ S I, MORONES-ALBA J D, MIRANDA-DUARTE A, et al. Glenohumeral osteoarthritis: overview, therapy, and rehabilitation [J]. Disabil Rehabil, 2017, 39(16): 1674-1682.
- [4] SALTZMAN B M, LEROUX T S, VERMA N N, et al. Glenohumeral Osteoarthritis in the Young Patient [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2018, 26(17): 361-370.
- [5] 陈斌, 袁普卫, 李小群, 等. 中药热敷配合补肾益气中药治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 91-93.
- [6] 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.

- [15] 宋维通, 韩鹏, 杨献峰, 等. 4D-CTA 技术在急性肺动脉栓塞中的应用[J]. 广西医学, 2019, 41(1): 96-98.
- [16] 彭新华, 茅杰熙, 范晔辉, 等. 小剂量测试技术在肺动脉 CTA 中对对比剂注射优化方案的研究[J]. 现代医用影像学, 2020, 29(1): 83-84.
- [17] BAE K T. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches [J]. Radiology, 2010, 256(1): 32-61.
- [18] 龙斌, 阳义, 宋少辉, 等. 单侧大脑中动脉狭窄的容积 CT 灌注研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(2): 86-88.
- [19] 胡茂清, 龙昉, 龙晚生, 等. 身体指数与主动脉和肝脏 CT 强化程度的相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(2): 101-106.
- [20] MASUDA T, NAKAURA T, FUNAMA Y, *et al.* Aortic and hepatic contrast enhancement during hepatic-arterial and portal venous phase computed tomography scanning: multivariate linear regression analysis using age, sex, total body weight, height, and cardiac output[J]. J Comput Assist Tomogr, 2017, 41(2): 309-314.
- [21] JENSEN C T, BLAIR K J, WAGNER-BARTAK N A, *et al.* Comparison of abdominal computed tomographic enhancement and organ lesion depiction between weight-based scanner software contrast dosing and a fixed-dose protocol in a tertiary care onco-logic center[J]. J Comput Assist Tomogr, 2019, 43(1): 155-162.
- [22] HENDRIKS B M, KOK M, MIHL C, *et al.* Individually tailored contrast enhancement in CT pulmonary angiography[J]. Br J Radiol, 2016, 89(1061): 20150850.
- [23] 毛泽庆, 黄刚, 马娅琼. 采用小剂量检测技术研究影响肺动脉 CT 血管成像效果的因素[J]. 兰州大学学报(医学版), 2016, 42(4): 47-50.
- [24] 王明甫, 徐玮. 肺栓塞患者 MR 肺动脉造影检查表现特点及其右心功能、预后评估的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2020, 11(12): 1178-1181.
- [25] 韩燕, 杨振文, 于铁链, 等. 1.5TMRI 评估肺动脉高压患者右心功能及肺动脉血液动力学[J]. 2012, 15(8): 471-475.
- [26] 宋振春, 于铁链. CT 肺动脉成像检查对无合并症血流动力学稳定的急性肺栓塞患者临床结果的预测价值[J]. 健康必读, 2021, 14: 45.
- [27] 贺莉, 吴苏亚. 肺动脉栓塞患者心肌损伤心功能变化 100 例观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(22): 2771-2774.
- [28] CASCIO V, HON M, HARAMATI L B, *et al.* Imaging of suspected pulmonary embolism and deep venous thrombosis in obese patients[J]. Br J Radiol, 2018, 91(1089): 20170956.

(收稿日期: 2021-05-14; 修回日期: 2021-06-27; 编辑: 黎仕娟)

(上接第 574 页)

- [7] 严攀, 刘波, 阴俊, 等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数用于膝退行性骨关节炎患者评定的反应度研究[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(2): 215-216.
- [8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [9] 罗萍, 钱龙, 单永, 等. 能量多普勒超声检测膝关节滑膜炎的特点[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(4): 247-254.
- [10] 杨俊兴, 袁颖嘉, 李珂珂, 等. 等速向心肌力训练对膝骨性关节炎患者关节功能水平的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(7): 631-634.
- [11] BENNER R W, SHELBORNE K D, BAUMAN S N, *et al.* Knee Osteoarthritis: Alternative Range of Motion Treatment [J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50(4): 425-432.
- [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] 薄云, 李淑贤, 赵丽艳, 等. 疏肝滋肾汤治疗腰椎骨性关节炎的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4762-4764.
- [14] 赵乐, 李艳彦, 王永辉, 等. 黄芪桂枝五物汤对骨关节炎大鼠血管新生的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 87-93.
- [15] 赵继宏, 方昕. 补肾活血方辅助温针灸治疗膝骨性关节炎临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1101-1103.
- [16] GORDO A C, WALKER C, ARMADA B, *et al.* Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial[J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 59-74.
- [17] 温慧敏, 尹小娟, 陈运久, 等. 祛风活络丸与制香片联合应用治疗骨关节炎[J]. 西部医学, 2020, 32(6): 878-882.
- [18] SUN Q, ZHANG K, CHEN J, *et al.* Traditional Chinese medicine classification of knee osteoarthritis with proteomics analysis [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(6): 3750-3756.
- [19] PENNINKILAMPI R, ESLICK E M, ESLICK G D. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(11): 699-707.
- [20] 樊思琴, 李珊, 梁杰, 等. 超声导入复方三七消痛软膏对兔膝骨性关节炎滑膜形态和软骨细胞 caspase-9、XIAP 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(9): 750-757.
- [21] ZHOU L, WAN Y, CHENG Q, *et al.* The Expression and Diagnostic Value of LncRNA H19 in the Blood of Patients with Osteoarthritis[J]. Iran J Public Health, 2020, 49(8): 1494-1501.
- [22] MARUOTTI N, CORRADO A, CANTATORE F P. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(11): 2957-2963.
- [23] 刘奕兵, 王超. 塞来昔布对老年膝骨性关节炎患者炎症因子、骨代谢和血液流变学指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4713-4715.

(收稿日期: 2021-03-04; 修回日期: 2021-11-19; 编辑: 黎仕娟)