

痹祺胶囊对老年性膝关节炎的疗效及基质金属酶 2/基质金属酶 9 表达的影响

龚韶华¹ 匡 勇² 郑煜新² 石晓兵¹

(1 上海市宝山区中西医结合医院骨科, 上海, 201999; 2 上海市中医药大学附属曙光医院骨科, 上海, 201203)

摘要 目的:探讨痹祺胶囊对老年性膝关节骨性关节炎患者的临床疗效。方法:选取 2015 年 12 月至 2017 年 12 月上海市宝山区中西医结合医院门诊和住院部就诊的老年性膝关节骨性关节炎患者 120 例,根据随机数字表法抽取随机编号将患者随机分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组患者使用关节腔注射玻璃酸钠结合口服盐酸氨基葡萄糖胶囊进行治疗,观察组在此基础上加以口服痹祺胶囊进行治疗。分别在治疗前和治疗五周后,对 2 组患者的症状积分、生命质量量表 SF-36, WOMAC 量表及血清 MMP-2、MMP-9 进行比较评估,并将结果进行统计分析。结果:在经过治疗后,对照组患者的总有效率为 84.75%,观察组患者的总有效率为 93.33%,与治疗前比较,2 组患者的症状积分明显降低, SF-36 均升高 ($P < 0.05$), WOMAC 评分和患者的血清 MMP-2、MMP-9 的表达均较治疗前降低 ($P < 0.05$),且观察组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论:痹祺胶囊对老年性膝关节炎的具有良好的临床治疗效果,其机制可能与抑制患者血清内 MMP-2、MMP-9 的表达,减少软骨基质蛋白降解有关。

关键词 痹祺胶囊;老年性膝关节炎;MMP-2;MMP-9;疗效;机制

Effects of Biqi Capsule on Knee Osteoarthritis and the Expression of Matrix Metalloenzyme 2/ matrix metalloenzyme 9

Gong Shaohua¹, Kuang Yong², Zheng Yuxin², Shi Xiaobing¹

(1 Department of Orthopedics, Shanghai Baoshan District Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai 201999, China; 2 Department of Orthopedics, Affiliated Shuguang Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Biqi Capsule in the treatment of senile osteoarthritis of the knee. **Methods:** From December 2015 to December 2017, 120 elderly patients with knee osteoarthritis were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 60 cases in each group. The control group was treated with intra articular injection of sodium hyaluronate combined with oral Glucosamine Hydrochloride Capsules, and the observation group was treated with Bi Qi Capsule on the basis of it. Before and after treatment for five weeks, symptom score, quality of life scale SF-36, WOMAC scale and serum MMP-2 and MMP-9 of two groups were compared and evaluated, and the results were statistically analyzed. **Results:** After treatment, the total effective rate of the control group was 84.75%, and the total efficiency of observation group was 93.33%. Compared with before treatment, the symptom scores of two groups decreased significantly, and SF-36 increased ($P < 0.05$). The expression of WOMAC score in patients with serum MMP-2, MMP-9 were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Biqi Capsule has good clinical effect on senile knee osteoarthritis. Its mechanism may be related to inhibiting the expression of MMP-2 and MMP-9 in serum and decreasing the degradation of cartilage matrix protein.

Key Words Biqi capsule; Knee osteoarthritis; MMP-2; MMP-9; Effect; Mechanism

中图分类号: R274.32 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.022

膝关节骨性关节炎 (Knee Osteoarthritis, KOA), 又名老年性膝关节炎、退行性膝关节炎, 是一种好发于中老年人, 特别是好发于女性的慢性退行性骨关节疾病^[1]。其以关节软骨、软骨下骨退行性改变、骨质增生、硬化为主要临床特征, 临床上患者多见关节疼痛、肿胀、关节功能障碍、甚至畸形, 严重影响患者

的生命质量。流行病学调查显示^[2], 随着目前人口结构老龄化的加剧, KOA 的发病率在呈逐年上涨的趋势, 55 岁以上人群约有 60% 可见影像学上骨性关节炎的改变, 而 65 岁以上老年人的发病率则高达 85%。国外一项调查显示每年约 5% 的 KOA 患者因本病而丧失劳动能力, 这给社会及家庭带来严重的

经济负担。目前 KOA 的病因和发病的机制仍未完全明确,但随着国内外研究的进一步深入,学者发现^[3]基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)的表达及活性在骨性关节炎发生发展过程中有着主要的作用。而在基质金属酶家族中的 MMP-2、MMP-9 更是在关节软骨基质的降解中起着十分重要作用的酶^[4]。目前中医药由于其独特的疗效受到了越来越多临床工作者的重视^[5]。本研究使用中成药痹祺胶囊对 120 例膝关节骨性关节炎患者进行干预治疗,取得较为满意的效果,同时对患者血清中 MMP-2、MMP-9 的含量进行检测,以试探讨其在 KOA 发病过程中的机制及作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2017 年 12 月上海市宝山区中西医结合医院门诊和住院部就诊的老年性膝关节骨性关节炎患者 120 例,根据随机数字表法抽取随机编号将患者随机分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组中男 21 例,女 39 例,平均年龄(58.35 ± 15.78)岁,平均病程(4.34 ± 1.02)年,X-Ray Kellgren-Lawrence (K-L)分级 I 级 8 例、II 级 18 例、III 级 23 例、IV 级 11 例;观察组中男 23 例,女 37 例,平均年龄(59.27 ± 16.33)岁,平均病程(4.08 ± 1.22)年,K-L 分级:I 级 9 例、II 级 16 例、III 级 21 例、IV 级 14 例。分别将 2 组患者的性别、年龄、病程长短、K-L 分级等一般情况方面进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断标准:分别根据美国风湿病学会在 1955 年制定的 KOA 诊断标准以及中华医学会骨科学分会在 2007 年制定的《骨关节炎诊治指南》进行制定相应西医诊断标准^[6]。2) 中医诊断标准:根据国家中医药管理局在 2002 年颁布的《中药新药临床研究指导原则》制定中医诊断标准和疗效评定的标准^[7]。

1.3 纳入标准 1) 符合本研究 KOA 中西医诊断标准且年龄在 45 ~ 75 岁之间者;2) X 线 K-L 分级在 I - IV 级者;3) 知晓本研究内容,签署知情同意书并通过本院的医学伦理委员会审核者。

1.4 排除标准 1) 不符合以上 KOA 的诊断与纳入标准,且年龄在 45 岁以下 75 岁以上者;2) 合并有全身重大脏器、系统病变,如严重的肝肾功能不全、血液系统疾病、精神类疾患;3) 本研究所使用的药物过敏者;4) 拒绝签署本研究知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 在研究期间使用治疗方案以外药物者;2) 不配合本研究的干预治疗措施,影

响研究进行者;3) 在研究过程中出现严重不良反应或并发症者。

1.6 治疗方法 对照组患者予膝关节腔内注射玻璃酸钠及口服盐酸氨基葡萄糖胶囊进行治疗。操作:在关节腔注射前选择经过紫外线消毒 30 min 后的操作室,嘱患者屈膝平卧于治疗床上,常规消毒铺巾操作,选择髌骨外上缘入路穿刺进膝关节腔内,待针尖落空感明显,回抽无关节积液及血液时等,缓慢推注玻璃酸钠注射液(山东博士伦福瑞达制药有限公司,国药准字 H10960136)2 mL,出针后按压注射点 5 min,消毒后进行敷料外贴覆盖,嘱患者主动进行膝关节屈伸活动 5 min,并注意保持穿刺部位清洁。膝关节腔内注射 1 次/周,5 次为 1 个疗程。同时结合口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(中国香港 Bright Future Pharmaceuticals Factory 生产,批准文号 HC20110004),0.75 g/次,2 次/d,口服。观察组在与对照组相同治疗的基础上,加以痹祺胶囊口服治疗(天津达仁堂京万红药业有限公司,国药准字 Z10910026),4 粒/次,2 次/d,口服。

1.7 观察指标

1.7.1 症状功能评定 1) 症状积分评定:参考《中药新药临床研究指导原则》与骨性关节炎中的相关内容制定本研究的症状积分评定。评定的内容分别涵盖疼痛、肿胀、关节活动度(ROM)、肌力、舌苔脉象等多个方面。按患者症状的轻重,对其各项评分进行评定,估值区间为 0 ~ 3 分。2) 生命质量评定:2 组患者分别在治疗前后根据美国波士顿健康研究所制定的 SF-36 评估。量表包括 8 大项,将各项得分相加后使用转化公式变成标准积分对患者进行量化评估。转化公式为:标准积分 = (原始积分 - 最低分值) × 100 / (最高分值 - 最低分值)。标准积分越高则提示患者的生命质量越好。

1.7.2 血液相关指标检测 分别在治疗前和治疗的清晨抽取 2 组患者空腹静脉血液 5 mL,置于肝素抗凝管中,室温静置 20 min,进行离心后取上清液待检,使用酶联免疫吸附(ELISA)法测定 2 组患者血清内 MMP-2、MMP-9 的含量,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。(Human MMP-2 ELISA Kit、Human MMP-9 ELISA Kit 均购置于上海上海和序生物科技有限公司)。

1.7.3 WOMAC 评分 1988 年 Bellamy 等首次提出了专门评估髌关节及膝关节的评分量表,即(the Western Ontario and McMaster Universities Index, WOMAC)。该量表通过从疼痛、僵硬和关节功能等

3 方面对膝关节的功能和结构进行评价,从而反映患者膝关节骨性关节炎的严重程度及治疗预后。是目前使用频次较高,膝关节骨性关节炎评定较为可靠的一个评价量表。全表分为 24 个项目,以各项积分之和来表示,总积分越高则反映 KOA 症状越严重。轻度 <80 分,80 分 < 中度 <120 分,重度 >120 分。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》中骨关节炎的相关内容对本研究临床疗效进行评定。痊愈:临床症状如疼痛等消失,关节活动度正常 (ROM≥140°),症状积分改善≥90%;显效:疼痛等临床症状明显缓解,关节活动度基本正常 (ROM≥120°),90% > 症状积分改善≥70%;有效:疼等临床症状较治疗前改善,关节活动度仍有受限 (ROM <100°),70% > 症状积分改善≥30%;无效:疼痛等临床症状未见改善,关节活动度与治疗前无明显变化,症状积分改善 <30%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件对所有数据进行处理分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料用率表求,采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 对照组有 1 例患者因外出脱落,观察组无脱落病例。在经过五周的治疗后,对照组患者的总有效率为 84.75%,观察组患者的总有效率为 93.33%,观察组的优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组(<i>n</i> = 59)	16(27.12)	10(16.95)	21(35.59)	12(20.34)	47(79.66)
观察组(<i>n</i> = 60)	22(36.67)	19(31.67)	15(25.00)	4(6.67)	56(93.33) *

注:与对照组比较, χ^2 = 8.733, **P* = 0.033 < 0.05

2.2 2 组症状功能评定 2 组患者分别在治疗前后进行症状积分和生命质量(SF-36)的评估,结果显示,经过 5 周治疗后,2 组患者的症状积分降低,SF-36 升高 (*P* < 0.05),且观察组的改善程度优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 2 组患者 WOMAC 评分比较 分别对 2 组患者治疗前及治疗后的 WOMAC 评分进行比较,结果显示 2 组患者在治疗后 WOMAC 评分均较治疗前明显改善 (*P* < 0.05),而且观察组的改善程度优于对照组 (*P* < 0.05)。见图 1。

2.4 2 组治疗前后 MMP-2、MMP-9 表达比较 治疗后,2 组患者的血清 MMP-2、MMP-9 表达水平均较治

疗前明显降低 (*P* < 0.05),且观察组优于对照组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 2 组治疗前后症状积分及 SF-36 评定比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	症状积分	SF-36
对照组(<i>n</i> = 59)		
治疗前	14.21 ± 5.53	29.35 ± 11.21
治疗后	7.54 ± 2.11 *	59.48 ± 13.55 *
观察组(<i>n</i> = 60)		
治疗前	13.88 ± 5.48	30.16 ± 11.33
治疗后	4.31 ± 1.23 *△	74.45 ± 13.64 *△

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组比较,△*P* < 0.05

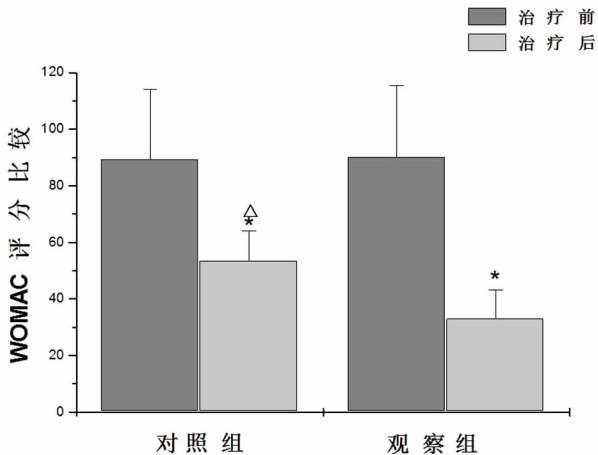


图 1 2 组患者治疗前后 WOMAC 评分比较

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与观察组比较,△*P* < 0.05

表 3 2 组治疗前后 MMP-2、MMP-9 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2 (ng/mL)	MMP-9 (ng/mL)
对照组(<i>n</i> = 59)		
治疗前	14.46 ± 3.73	17.24 ± 4.25
治疗后	9.73 ± 1.45 *	11.53 ± 2.53 *
观察组(<i>n</i> = 60)		
治疗前	14.52 ± 3.68	17.18 ± 4.31
治疗后	7.13 ± 1.33 *△	8.54 ± 2.15 *△

注:与治疗前比较,**P* < 0.05;与对照组比较,△*P* < 0.05

3 讨论

KOA 是一组以膝关节肿胀疼痛、活动不利、晨僵甚至畸形为主要临床特征的疾病^[8],由于膝关节的独特生理功能及疾病特点,患者的病情常缠绵难愈,严重的影响了患者的日常生命质量工作。由于目前 KOA 的发病机制仍未完全阐明,目前现有的治疗手段虽在一定程度上可以缓解病情,但仍有诸多缺陷,限制患者的远期疗效及预后,故而寻找新的、有效的药物治疗方案具有重要的临床价值。近几年来,中成药因其简、便、廉、效、不良反应低等特点受到了越来越多临床工作者的关注及研究。

中医学中,多将 KOA 归属于“痹证”“历节风”

的范畴,历代医家文献对本病的论述颇多,《黄帝内经》中记载“膝外廉痛”之说,孙思邈《备急千金要方》提出“膝病”之名,宋王执中的《针灸资生经》的“膝痛”等,现代娄多峰的“膝痹”之论,均对其进行进行了详细的论述,同时对其病因病机进行了深入的探讨。《黄帝内经》中认为“痹证”与风、湿二邪密切相关;《太平惠民和剂局方》曰:“风湿流注经络间,……脚膝疼痛”;《类证治裁·痹证论治》中则云“久痹不愈,必有湿痰败血瘀滞经络”;《兰室秘藏》曰:“阴虚火旺,……年老之人足膝疼痛”。故对本病病因病机进行概括,不外素体亏虚,风寒湿等外邪侵袭机体致瘀,即“肝肾亏虚为其本,瘀血阻滞为其标”。所以补益肝肾、祛湿除寒、活血化瘀通络是本病治疗的关键所在。痹祺胶囊是一种由马钱子、党参、白术、茯苓、丹参、三七、川芎、牛膝、地龙、甘草等药物成分组合而成的中成药,具有益气养血、活血止痛、祛风除湿功效^[9]。其方中马钱子为君,《医学衷中参西录》中云其“开通经络,透达关节之功远胜于它药”,取其散结消肿、通络止痛之效以开利关节,同时丹参、三七、川芎等药是治疗痹症的之要药,结合使用更添活血消肿之功;臣药牛膝可补肾强骨、主寒湿痿痹,通血脉而利关节,《神农本草经》云:寒湿痿痹,四肢拘挛,膝痛不可屈伸……久服轻身耐老,配以白术、茯苓加强利水逐湿之效。据学者的研究表明^[10],服用痹祺胶囊治疗 KOA 临床有效率可达 90.7%,并且可以通过介导炎性反应因子,改善关节炎症反应。部分动物实验^[11-12]还证实其对 OA 模型关节软骨破坏具有一定保护和改善作用,这均与本研究观察结果一致。

近年来,通过进一步的分子生物学研究后发现,基质金属蛋白酶(MMPs)是由各种细胞参与分泌并具有降解几乎大部分细胞外基质功能的一类酶,且在正常膝关节的软骨基质代谢的过程中,其所分泌的基质金属蛋白酶(MMPs)和其抑制剂(TIMPS)处于一个动态的平衡过程^[13-14]。MMP-2 与 MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的最主要的成员之一。其中 MMP-2 可通过降解Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ等多型基底膜胶原,对细胞与基质之间起到重要的黏附作用,还能够特异性地对胶原分子进行裂解,有研究显示^[15],在早期 KOA 患者 MMP-2 表达均明显升高,故目前多数认为 MMP-2 表达的升高是早期关节软骨发生降解的标志。MMP-9 在关节软骨及滑膜中主要起到破坏胶原网及软骨细胞的作用,其通过影响胶原网使其最终失去活性,从而导致关节腔内的细胞软骨不可

逆的出现破坏。有研究表明^[16],KOA 的软骨破坏的程度与体内 MMPs 表达水平呈正相关,而 MMPs 与 TIMPs 之间表达水平的失衡,可能是导致 KOA 的重要机制之一。有文献研究^[17-18]显示 KOA 患者关节软骨及滑膜中 MMP-2、3、9 的表达明显升高,特别在软骨中的表达明显升高,这一现象可能与Ⅱ型胶原降解有关,并且通过 MMPs 族类与各种细胞因子相互发生作用而进一步破坏关节软骨。通过本研究我们可以看到,在治疗之前患者血清内 MMP-2 与 MMP-9 的表达均处于较高水平,在经过痹祺胶囊的干预治疗后,其 MMP-2、MMP-9 表达水平明显降低,同时其临床症状体征及 WOMAC 评分均明显改善,观察组均优于对照组,说明痹祺胶囊可以提高干预体内痹祺胶囊 MMP-2、MMP-9 水平的表达,从而改善患者临床症状。但因条件限制,痹祺胶囊口服的干预是否对不同分期 KOA 患者或 MMPs 族群内的其他指标具有一致性仍需进一步完善研究。

综上所述,痹祺胶囊对老年性膝关节炎患者有良好的临床治疗效果,其机制可能与抑制患者血清内 MMP-2、MMP-9 的表达,减少软骨基质蛋白降解有关。

参考文献

- [1]侯德才. 膝关节骨性关节炎的分期治疗[J]. 中医正骨,2014,26(1):3-5.
- [2]陈伟,吕红芝,张晓琳,等. 中国中老年人群膝关节骨性关节炎患病率流行病学调查设计[J]. 河北医科大学学报,2015,36(4):487-489,490.
- [3]陈旭,余进伟,赵运亮,等. 膝关节液和血清中骨钙素、基质金属蛋白酶1及胰岛素样生长因子Ⅰ含量与软骨损伤关系的初步研究[J]. 中医正骨,2016,28(2):20-22.
- [4]喻芳,方唯意,邢福祺,等. 子宫内腺癌中基质金属蛋白酶-9 表达及其临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2012,28(2):144-145.
- [5]王骥. 中医药疗法治疗膝关节骨性关节炎研究进展[J]. 中国临床医生,2015,43(3):36-39.
- [6]马玉峰,王庆甫,陈兆军,等. 膝关节骨性关节炎 X 线测量与 WOMAC 评分的多重线性回归分析[J]. 中国骨伤,2012,25(5):373-376.
- [7]姚希乐. 四妙二藤汤加味治疗湿热阻络型类风湿关节炎的效果观察[J]. 中国医药,2016,11(8):1207-1211.
- [8]侯德才. 膝关节骨性关节炎的分期治疗[J]. 中医正骨,2014,26(1):3-5.
- [9]李亚辉,周剑忠,王英,等. 酵母菌 FW-sc-08 的生长及发酵特性研究[J]. 中国酿造,2017,36(11):43-48.
- [10]陈付艳,周鑫. 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(7):1341-1344.

(下接第 1147 页)

例股骨颈骨折术后延迟愈合的病例对照研究,认为补肾活血汤治疗能明显提高患者髋关节功能,改善骨代谢指标,降低血清人可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平,提高血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、神经生长因子(NGF)水平,促进骨折愈合,减少并发症。黄永铨等^[15]报道了 57 例老年性桡骨远端骨折病例,认为补肾活血汤具有促进老年性桡骨远端骨折愈合,缩短骨折愈合时间,改善骨折后腕关节功能的作用。廖剑^[16]临床观察 170 例老年性胸腰椎压缩骨折患者 PKP 术后,对比常规抗骨质疏松药物和补肾活血汤发现:补肾活血汤能够有效改善老年性胸腰椎压缩性骨折患者术后疼痛和骨折愈合情况,促进椎体形态和功能恢复。

综上所述,通过本组病例的临床观察显示,胫骨中下 1/3 骨折患者在胫骨髓内钉固定术后,辅助应用补肾活血中药治疗,能够减轻术后疼痛,缩短骨折愈合时间,加速骨折愈合进程。中医药治疗骨折,历史悠久,经验独特,疗效确切;但其促进骨折愈合的机制是一项极为复杂的过程,具体机制尚需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 陈日国. 骨折术后中医药活血化瘀药物的运用对骨折愈合及远期疗效观察[J]. 北方药学, 2016, 13(1): 60-61.
- [2] 晋峰, 王波. 骨折术后中医药活血化瘀药物的运用对骨折愈合及远期疗效观察[J]. 东方食疗与保健, 2017(1): 17.
- [3] 王小苾. 中医分期辨证对 Pilon 骨折术后的影响分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(7): 15-16.
- [4] 王为之. 补肾接骨汤对四肢骨折后疼痛肿胀症状及骨折愈合的改善效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(8): 32.
- [5] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:

635, 644-645, 693.

- [6] 王和鸣. 中医骨伤科学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 48, 181.
- [7] Johner R, Wruhs O. Classification of tibial shaft fractures and correlation with results after rigid internal fixation[J]. Clin Orthop Relat Res, 1983(178): 7-25.
- [8] Katsenis DL, Begkas D, Spiliopoulos G, et al. The results of closed intramedullary nailing for intra-articular distal tibial fractures[J]. J Orthop Trauma, 2014, 28(2): 108-113.
- [9] Karaarslan AA, Aycan H, Mayda A, et al. Biomechanical comparison of femoral intramedullary nails for interfragmentary rotational stability[J]. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2015, 26(3): 131-136.
- [10] Liu CC, Xing WZ, Zhang YX, et al. Three-dimensional finite element analysis and comparison of a new intramedullary fixation with interlocking intramedullary nail[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(2): 717-724.
- [11] Pekmezci M, McDonald E, Buckley J, et al. Retrograde intramedullary nails with distal screws locked to the nail have higher fatigue strength than locking plates in the treatment of supracondylar femoral fractures: A cadaver-based laboratory investigation[J]. Bone Joint J, 2014, 96-B(1): 114-121.
- [12] 程英雄, 罗毅文, 王斌, 等. 补肾活血汤对 SD 大鼠骨折愈合过程中结缔组织生长因子表达的影响[J]. 新中医, 2016, 48(9): 233-235.
- [13] 张迅超. 补肾活血汤对骨折愈合的影响及其分子机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [14] 蔡炎. 补肾活血汤对胫骨平台骨折愈合影响的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [15] 黄永铨, 罗毅文, 王斌, 等. 补肾活血汤治疗老年桡骨远端骨折的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(3): 5-8.
- [16] 廖剑. 补肾活血汤治疗老年性胸腰椎压缩性骨折的疗效观察[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(4): 621-622.

(2017-11-21 收稿 责任编辑: 张雄杰)

(上接第 1142 页)

- [11] 张冬梅, 李宝丽. 痹祺胶囊对胶原诱导性关节炎大鼠骨桥蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1359-1362.
- [12] 郑双融, 李宝丽. 痹祺胶囊对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠滑膜增殖及血清 IL-18、TNF- α 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3330-3333.
- [13] 张汉庆. 葛根素对兔膝关节骨性关节炎关节软骨基质金属蛋白酶及其抑制剂的影响[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [14] Pal CP, Singh P, Chaturvedi S, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors[J]. Indian J Orthop, 2016, 50(5): 518-522.
- [15] 贺占坤, 沈杰威. MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 TIMP-1 评价膝关节

骨性关节炎的临床研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(32): 3872-3874.

- [16] 慕向前. 关节 I 号方对大鼠膝关节骨性关节炎的疗效探讨及对关节软骨组织中 MMP-3、MMP-13、TIMP-1 表达影响的实验研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [17] 田林. 揉膝手法对兔膝关节骨性关节炎模型血清 MMP-3、9、13、14 及 TIMP-1 含量的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [18] Yuan PW, Yu HC, Zhou HZ, et al. Preventive administration of juan-bi capsules for knee osteoarthritis: effects on serum MMP-2 and MMP-9 levels and cartilage repair[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(4): 334-337.

(2018-01-22 收稿 责任编辑: 王明)