

补肾活血方对肾虚血瘀证膝关节骨性关节炎患者的疗效及其对血清细胞因子的影响

马浩哲¹ 黄奎²

(1 湖北中医药大学针灸骨伤学院,武汉,430000; 2 荆州市第一人民医院骨科,荆州,434000)

摘要 目的:研究补肾活血方对肾虚血瘀证膝关节骨性关节炎(KOA)患者的疗效及其对血清细胞因子的影响。方法:选取2016年2月至2017年11月荆州市第一人民医院收治的肾虚血瘀证KOA患者262例作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组131例。对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊以及塞来昔布胶囊治疗,观察组给予补肾活血方治疗,2组均治疗8周,观察2组临床疗效及不良反应,比较2组治疗前后中医症状总积分、视觉模拟评分(VAS)、WOMAC总评分、Michel Lequesen指数评分、血清细胞因子水平。结果:观察组总有效率为97.71%,高于对照组的89.31% ($P < 0.05$)。2组治疗后中医症状总积分、VAS、WOMAC总评分、Michel Lequesen指数评分、丙二醛(MDA)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),且观察组较对照组更低($P < 0.05$)。2组治疗后超氧化物歧化酶(SOD)、转化生长因子- β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)水平明显高于治疗前,且观察组较对照组更高($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为0.76%,低于对照组的6.87% ($P < 0.05$)。结论:补肾活血方治疗肾虚血瘀证KOA患者疗效显著,可改善患者临床症状及体征,降低炎症反应因子水平,且不良反应小。

关键词 补肾活血方;肾虚血瘀证;膝关节骨性关节炎;中医症状总积分;视觉模拟评分;WOMAC总评分;Michel Lequesen指数评分;细胞因子

Effects of Bushen Huoxue Recipe on Knee Osteoarthritis Patients with Kidney Deficiency and Blood Stasis Syndrome and Its Influence on Serum Cytokines

Ma Haozhe¹, Huang Kui²

(1 College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China;

2 Department of Orthopedics, The First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434000, China)

Abstract Objective: To study the effects of Bushen Huoxue recipe on knee osteoarthritis (KOA) patients with kidney deficiency and blood stasis and its influence on serum cytokines. **Methods:** A total of 262 KOA patients with kidney deficiency and blood stasis who were treated in the first people's Hospital of Jingzhou from February 2016 to November 2017 were selected. These patients were divided into the control group ($n = 131$) and the observation group ($n = 131$) according to random number table method. The control group was treated with glucosamine sulfate capsule and celecoxib capsule, while the observation group was treated with Bushen Huoxue recipe and the 2 groups were treated for 8 weeks. The clinical effects and adverse reactions of the 2 groups were observed. The total score of TCM symptoms, visual analogue score (VAS), WOMAC total score, Michel Lequesen index score and serum cytokine levels of the 2 groups before and after the treatment were compared. **Results:** The total effective rate of the observation group was 97.71%, which was higher than 89.31% of the control group ($P < 0.05$). After treatment the total score of TCM symptoms, VAS score, WOMAC total score, Michel Lequesen index score and the levels of malondialdehyde (MDA), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) in the 2 groups were significantly lower than before. Those of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of superoxide dismutase (SOD), transforming growth factor- β (TGF- β) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the 2 groups were significantly higher than before. Those of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 0.76%, which was lower than 6.87% of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bushen Huoxue recipe has significant effects on KOA patients with kidney deficiency and blood stasis syndrome, which can improve the clinical symptoms and signs, reduce the level of inflammatory factors. Furthermore, it has little toxic side effects.

Key Words Bushen Huoxue recipe; Kidney deficiency and blood stasis syndrome; Knee osteoarthritis; Total score of TCM symptoms; Visual analogue score; WOMAC total score; Michel Lequesen index score; Cytokines

基金项目:湖北省卫生计生委科研项目(2013zz108)

作者简介:马浩哲(1984.06—),男,博士研究生,讲师,研究方向:骨与关节疾病的中西医防治方面的研究,E-mail:wsp8845@126.com

通信作者:黄奎(1981.03—),男,博士研究生,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗骨关节病的研究,E-mail:799025261@qq.com

中图分类号:R274.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.035

膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)属于临床常见疾病,发病率较高,且以中老年患者居多^[1]。此病归属于中医学“痹症”范畴,且通常认为可能与瘀阻等因素有关,而肾虚是本病的病理基础^[2]。KOA 常由机体肝肾气血不足、外伤瘀血内阻、风寒湿邪使血液运行失调所导致,其主要辨证属于血瘀气滞证和肝肾亏虚证^[3]。以往临床常选用西医疗法治疗 KOA,虽然取得了一定的疗效,但患者预后仍有较大的改善空间^[4]。随着人们对中医学的进一步认识,中医疗法中的补益肝肾和循病因驱邪等标本兼治的治疗措施得到了相关学者的重视。补肾活血方是一种具有补益肝肾和活血祛瘀等作用的重要治疗方剂,由多种补肾化瘀的中药材制成,通过方中各种药物的协同增效作用能够更好地改善 KOA 患者机体的症状及膝关节功能^[5]。本研究通过分析补肾活血方对肾虚血瘀证 KOA 患者的疗效及其对血清细胞因子的影响,旨在为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月到 2017 年 11 月在我院接受治疗的 KOA 患者 262 例作为研究对象,按照随机数字表法分成观察组和对照组,每组 131 例。观察组中男 51 例,女 80 例;年龄 51~78 岁,平均年龄(63.11 ± 0.30)岁;病程 1~16 年,平均病程(7.34 ± 0.31)年;X 线病情分级:Ⅰ级 21 例,Ⅱ级 65 例,Ⅲ级 45 例;发病位置:左侧 51 例,右侧 60 例,双侧 20 例。对照组中男 48 例,女 83 例;年龄 52~81 岁,平均年龄(62.89 ± 0.41)岁;病程 2~15 年,平均病程(7.01 ± 0.28)年;X 线病情分级:Ⅰ级 20 例,Ⅱ级 64 例,Ⅲ级 47 例;发病位置:左侧 49 例,右侧 61 例,双侧 21 例。2 组的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。此次研究已经获得了湖北省荆州市第一人民医院伦理委员会的评审通过[伦理审批号:伦审(2015)JZ056],并允许实施。

1.2 诊断标准 1)西医诊断符合《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》关于 KOA 的诊断标准^[6];2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》关于 KOA 的诊断标准^[7],辨证为肾虚血瘀证。

1.3 纳入标准 1)符合上述中西医诊断标准者;2)X 线显示病情级别为Ⅰ~Ⅲ级者;3)最近 1 周内未服用治疗药物,且半年内未接受过关节腔中注射药

物者;4)患者对于此次研究均已知情同意,并且签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)因痛风或急性创伤等疾病导致的继发性关节炎者;2)存在心肝肾等脏器功能障碍者;3)有药物过敏史者;4)有血液疾病或恶性肿瘤者。

1.5 脱落与剔除标准 1)研究期间擅自服用其他药物者;2)未完成本次研究中途退出者。

1.6 治疗方法 对照组给予硫酸氨基葡萄糖;胶囊(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20041316),2 粒/次,3 次/d,饭后 30 min 服用;塞来昔布胶囊(英国 Pfizer Limited,国药准字 J20120063),1 粒/次,1 次/d,早餐后 15 min 服用。观察组给予补肾活血方治疗,药物组成:熟地黄、鸡血藤、白芍各 30 g;肉苁蓉、淫羊藿、骨碎补、怀牛膝、当归、威灵仙、石斛各 20 g,鹿衔草 15 g,莱菔子 10 g,炙甘草 9 g。每日 1 剂,分 3 次饭后 30 min 服用,剂量为 200 mL。2 组均治疗 8 周。

1.7 观察指标 1)比较 2 组治疗前后中医症状总积分、视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)、WOMAC 总评分、Michel Lequesen 指数评分^[8],其中中医症状总积分包含关节刺痛、腰膝酸软、关节肿大、关节紫暗 4 个项目,每项分值 0~6 分,分值越高表示患者的症状越明显。VAS 总分为 10 分,分值越高表示患者的疼痛症状越明显。WOMAC 总评分共包括 24 个项目,每项分值 0~5 分,分值越高表示患者的病情越严重。Michel Lequesen 指数评分包含 6 个项目,每项分值 0~3 分,分值越高表示患者的 KOA 情况越严重;2)于治疗前后分别抽取 2 组患者的晨间空腹静脉血,给予 10 min 3 000 r/min 的离心后提取血清,放于 -60 ℃ 的冰箱内保存待测。采用黄嘌呤氧化酶-细胞色素 C 法检测超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)和丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平,采用双抗体夹心法检测白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、转化生长因子-β(Transforming Growth Factor-β, TGF-β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、成纤维细胞生长因子-2(Fibroblast Growth Factor-2, FGF-2)水平,试剂盒均购自南京的建成生物研究所;3)观察 2 组治疗期间不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 治愈:患者的症状及体征均已基本消失,且中医证候积分值下降 $\geq 95\%$;显效:患

者的症状及体征均明显缓解,且中医证候积分值下降 $\geq 70\%$;有效:患者的症状及体征均有所好转,且中医证候积分值下降 $\geq 30\%$;无效:患者的症状及体征均无明显变化,甚至加重,且中医证候积分值下降 $< 30\%$ ^[7]。中医证候积分值 = 治疗前后的积分差值/治疗前积分值 $\times 100\%$ 。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 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 观察组总有效率为97.71%,高于对照组的89.31%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 131$)	24(18.32)	86(65.65)	18(13.74)	3(2.29)	128(97.71)
对照组($n = 131$)	20(15.27)	76(58.02)	21(16.03)	14(10.69)	117(89.31)
χ^2 值					7.612
P 值					0.006

表2 2组患者治疗前后中医症状总积分、VAS、WOMAC 总评分、Michel Lequesen 指数评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	中医症状总积分	VAS 评分	WOMAC 总评分	Michel Lequesen 指数评分
观察组($n = 131$)				
治疗前	18.98 $\pm$ 0.71	5.68 $\pm$ 1.22	42.88 $\pm$ 2.57	12.64 $\pm$ 2.98
治疗后	4.54 $\pm$ 1.03 ^{*$\Delta\Delta$}	2.08 $\pm$ 0.47 ^{*$\Delta\Delta$}	22.39 $\pm$ 4.82 ^{*$\Delta\Delta$}	6.57 $\pm$ 1.21 ^{*$\Delta\Delta$}
对照组($n = 131$)				
治疗前	19.02 $\pm$ 0.66	5.64 $\pm$ 1.31	43.01 $\pm$ 2.74	12.70 $\pm$ 3.01
治疗后	9.27 $\pm$ 2.89 [*]	3.41 $\pm$ 0.55 [*]	27.43 $\pm$ 5.30 [*]	8.78 $\pm$ 2.04 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

表3 2组患者治疗前后血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(Nu/mL)	MDA(nmol/L)	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TGF- β (μ g/L)	FGF-2(ng/L)
观察组($n = 131$)						
治疗前	5.21 $\pm$ 1.07	10.34 $\pm$ 2.19	245.33 $\pm$ 37.17	38.74 $\pm$ 5.35	21.15 $\pm$ 7.33	23.60 $\pm$ 2.52
治疗后	11.36 $\pm$ 2.17 ^{*$\Delta\Delta$}	5.14 $\pm$ 0.88 ^{*$\Delta\Delta$}	121.49 $\pm$ 26.35 ^{*$\Delta\Delta$}	10.58 $\pm$ 3.27 ^{*$\Delta\Delta$}	30.38 $\pm$ 6.70 ^{*$\Delta\Delta$}	30.25 $\pm$ 5.36 ^{*$\Delta\Delta$}
对照组($n = 131$)						
治疗前	5.19 $\pm$ 1.04	10.29 $\pm$ 2.08	248.57 $\pm$ 40.36	38.72 $\pm$ 5.42	21.18 $\pm$ 6.57	23.57 $\pm$ 2.49
治疗后	9.74 $\pm$ 3.33 [*]	8.34 $\pm$ 1.35 [*]	152.08 $\pm$ 37.89 [*]	21.74 $\pm$ 4.08 [*]	24.30 $\pm$ 5.11 [*]	26.30 $\pm$ 1.93 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

表4 2组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	消化不良	腹痛	口干	皮疹	发生率
观察组($n = 131$)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.76)	0(0.00)	1(0.76)
对照组($n = 131$)	3(2.29)	3(2.29)	2(1.53)	1(0.76)	9(6.87)
χ^2 值					6.654
P 值					0.010

2.2 2组治疗前后中医症状总积分、VAS、WOMAC 总评分、Michel Lequesen 指数评分比较 2组治疗前各评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),2组治疗后各评分均明显低于治疗前($P < 0.05$),且观察组较对照组更低($P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组治疗前后血清细胞因子比较 2组治疗前的血清细胞因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2组治疗后 SOD、TGF- β 、FGF-2 水平明显高于治疗前,而 MDA、IL-1 及 IL-6 水平明显低于治疗前($P < 0.05$);观察组治疗后 SOD、TGF- β 、FGF-2 水平明显高于对照组,而 MDA、IL-1 及 IL-6 水平明显低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

2.4 2组不良反应比较 观察组不良反应发生率为0.76%,低于对照组的6.87%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

膝关节属于机体负重及运动量相对较多的重要关节,亦是骨性关节炎的重要发病部位。近年来,西医研究认为,导致 KOA 的发病机理主要是软骨及四周软组织发生的病变^[9-10]。而中医学认为,KOA 的病机则是由年老体衰和先后天不足等因素引起的肝肾亏虚、筋骨失养以及风寒湿邪乘虚对患者的关节筋骨产生侵袭,最终使局部关节筋脉发生气血瘀滞,因此肾虚血瘀是 KOA 的重要发病证型。伴随我国传统中医药在临床上的广泛应用,中医疗法对关节软骨的修复效果逐渐引起了临床医务工作者的重视。张作峰等^[11]指出,中药汤剂治疗 KOA 能够较好地加速骨细胞合成,并可有效缓解关节功能。补肾活血方可发挥补益肝肾和活血祛瘀的重要作用,但其在肾虚血瘀证 KOA 患者中的疗效还需做深入研究。

本研究发现,观察组补肾活血方治疗肾虚血瘀证 KOA 的疗效更佳,可能与补肾活血方中各种中药材的综合性药理作用机制有关,其中补肾活血方中的熟地黄具有补血滋阴和益精填髓等功效;淫羊藿补肾壮阳、强筋壮骨以及祛风除湿;鸡血藤活血补血和舒筋活络;肉苁蓉可补肾阳,并益精血;骨碎补补肾强骨和活血续筋;鹿衔草可补虚益肾、祛风除湿、活血调经以及补肾强骨;怀牛膝活血通经和补肾强筋;当归补血活血和调经止痛;威灵仙祛风除湿和通络止痛;石斛补肝肾和强筋骨;白芍可养血以及缓急止痛;莱菔子健运脾胃和帮助药物吸收;炙甘草可益气补中、缓急止痛以及调和药性等功效^[12-14]。上述诸药联用,共奏补益肝肾和活血祛瘀等功效。本研究还发现,治疗后观察组的中医症状总积分、VAS、WOMAC 总评分、Michel Lequesen 指数评分均较对照组更低,提示了观察组治疗方案能够更加明显地改善患者的临床症状。究其原因,主要是由于补肾活血方所含中药材对于患者机体的软骨细胞增殖和蛋白质合成存在明显的促进作用,有利于调节有关软骨细胞的代谢,并可抑制软骨细胞的凋亡,最终减缓了 KOA 患者关节软骨的退变^[15]。IL-1 和 IL-6 均属于炎性因子,其中 IL-1 在 KOA 的致病过程当中重要的作用,可引起滑膜炎性反应,并介导机体内关节软骨破坏过程^[16];而 IL-6 可由 Th2 细胞所分泌,参与骨组织的重建,并且激活机体内的基质金属蛋白酶而介破坏骨组织^[17];SOD 作为唯一能够消耗机体中超氧化物有关自由基的酶类物质,其可避免自由基对于机体造成的氧化损伤,并通过对过氧化反

应产生抑制而缓解关节处的炎性反应^[18];MDA 属于脂质过氧化产物,若自由基对软骨细胞产生作用,则可引起细胞膜的脂质过氧化加剧,最终导致 MDA 的形成增多^[19];TGF- β 属于合成型细胞因子,能够促使软骨细胞有关外基质形成,同时还具有加速软骨损伤修复的重要作用^[20];FGF-2 是一类多聚肽,也是机体中作用较强的血管形成因子,对于成骨细胞和成软骨细胞自身的增殖与分化具有刺激效果,并可抑制软骨的骨化,对软骨具有保护作用,最终延缓了软骨的退行性变^[21]。本研究发现,2 组治疗后 SOD、TGF- β 、FGF-2 水平均较对照组高,而 MDA、IL-1 及 IL-6 水平均较对照组低,提示观察组所用治疗方案对患者机体的血清细胞因子具有更好的改善作用,因为补肾活血方中含有的活血化瘀类药材能够较好地缓解 KOA 患者膝关节组织存在的充血、水肿以及炎性反应情况,扩张血管,优化关节区血液循环以及病变区的代谢障碍,所以对患者机体的炎性反应细胞因子具有调节效果^[22]。同时观察组不良反应发生率低于对照组,提示补肾活血方是低不良反应的中药方剂,具有较高的安全性。

综上所述,补肾活血方治疗肾虚血瘀证 KOA 患者的疗效较好,还可改善患者机体的炎性反应状态,优化关节功能,安全性较好。

参考文献

- [1] Iijima H, Aoyama T, Fukutani N, et al. Psychological health is associated with knee pain and physical function in patients with knee osteoarthritis: an exploratory cross-sectional study[J]. BMC Psychol, 2018, 6(1):19.
- [2] 涂明琦,叶肖琳. 叶新苗针药合用治疗膝骨性关节炎经验[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7):3021-3023.
- [3] 赵晓林,吴亚鹏,王达义,等. 膝关节骨性关节炎全膝关节置换术后中医证型变化及对血清 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 和 IL-1 β 水平的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(9):36-38.
- [4] Matzkin EG, Curry EJ, Kong Q, et al. Efficacy and Treatment Response of Intra-articular Corticosteroid Injections in Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2017, 25(10):703-714.
- [5] 于泉,赵云飞,王玉玲. 迈之灵治疗膝关节骨性关节炎合并滑膜炎疗效分析[J]. 中国医药, 2013, 8(8):1132-1133.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(3):287-288.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:349-352.
- [8] 陈能. 补肾活血方对膝关节炎疼痛及致病因子表达的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.

(下接第 704 页)

- [J]. 医药前沿, 2016, 6(6): 346-347, 348.
- [4] 章瀚. 安宫牛黄丸联合奥拉西坦治疗急性期脑出血疗效观察[J]. 实用临床医学, 2017, 18(2): 3-5.
- [5] 薛贵生, 路旭辉, 赵华, 等. 依达拉奉联合尼莫地平治疗高血压脑出血的疗效研究[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(35): 42-43.
- [6] 李雪梅, 赵红, 王星淳, 等. 半夏白术天麻汤联合安宫牛黄丸对早期高血压脑出血患者神经功能及血清 S100B、CysC 水平变化的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2330-2333, 2338.
- [7] Gavito-Higuera J, Khatri R, Qureshi IA, et al. Aggressive blood pressure treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage may lead to global cerebral hypoperfusion: Case report and imaging perspective[J]. World Journal of Radiology, 2017, 9(12): 448-453.
- [8] 张东兰, 王新云. 安宫牛黄丸治疗脑出血中枢性发热 36 例[J]. 中成药, 2001, 23(1): 73-74.
- [9] 曹哲, 李丽, 刘刚, 等. 丹参注射液联合尼莫地平治疗高血压脑出血患者对血清 IL-1 β 、IL-6、CRP 水平影响分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(4): 135-136.
- [10] Pathak R, Dash RP, Misra M, et al. Role of mucoadhesive polymers in enhancing delivery of nimodipine microemulsion to brain via intranasal route[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2014, 4(2): 151-160.
- [11] 王红梅, 李莲, 罗亚萍. 安宫牛黄丸治疗脑出血患者高热、昏迷的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(26): 235-236.
- [12] 冯跃明, 杨辉. 安宫牛黄丸治疗急性脑梗死昏迷患者促醒作用的观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 179-182.
- [13] Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A, et al. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results[J]. Acta Neurochirurgica, 2015, 157(12): 2041-2050.
- [14] 周国平, 熊朝阳. 安宫牛黄丸对重症脑出血的临床疗效观察[J]. 当代医学, 2016, 22(13): 159-160.
- [15] 朱晓宇, 郭胜亚, 徐懿乔, 等. 安宫牛黄丸防治脑血管疾病作用研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1067-1072.
- [16] 赵清利. 凉血止血开窍法合甘露醇治疗急性出血性脑中风探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(9): 1297-1300.
- [17] 杨桦, 罗永丽. 安脑片治疗脑卒中后血管性痴呆的临床疗效[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(8): 132-133.
- [18] 段方荣. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗高血压脑出血临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 184-185, 186.
- [19] 杨鹤云, 杨正宇, 张红莲, 等. 尼莫地平对高血压脑出血患者脑血肿、水肿及神经功能恢复的影响[J]. 中国医药科学, 2015, 5(1): 121-123.
- (2018-09-29 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 609 页)

- [9] 畅文丽, 应泽华, 曾春红, 等. 糖皮质激素联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(31): 6122-6124.
- [10] Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017, 9(9): 231-246.
- [11] 张作峰, 韩文朝. 补肾活血汤联合关节镜治疗肾亏虚型膝关节骨性关节炎疗效观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(10): 1424-1425.
- [12] 李明曦, 张继胜, 侯秀娟, 等. 从炎症细胞因子与 Dickkopf-1 变化研究补肾活血方对绝经后膝关节关节炎的干预作用[J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 338-342.
- [13] 梁津喜, 代玉莹, 陈亮, 等. 补肾活血强膝方联合透明质酸钠治疗老年早中期膝关节关节炎临床观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 642-643.
- [14] 陈剑强, 张小芳. 补肾活血通络方加减辨治原发性膝骨性关节炎急性发作的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(10): 66-68.
- [15] 袁宝骏, 罗程, 黄毅, 等. 口服自拟补肾活血汤治疗早期膝关节关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(8): 26-32.
- [16] Attur M, Statnikov A, Samuels J, et al. Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL1Ra) predict radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1915-1924.
- [17] Azim S, Nicholson J, Rebecchi MJ, et al. Interleukin-6 and leptin levels are associated with preoperative pain severity in patients with osteoarthritis but not with acute pain after total knee arthroplasty[J]. Knee, 2018, 25(1): 25-33.
- [18] 傅强, 牛锋, 张利勇, 等. 骨刺消合剂对膝关节关节炎患者血清中超氧化物歧化酶、一氧化氮及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 32(6): 1230-1232.
- [19] 于清波, 邓剑锋, 高大新, 等. 膝关节关节炎关节液中丙二醛、超氧化物歧化酶在玻璃酸钠注射前后的变化[J]. 中国组织工程研究, 2014, 17(46): 7528-7532.
- [20] van der Kraan PM. Differential Role of Transforming Growth Factor-beta in an Osteoarthritic or a Healthy Joint[J]. J Bone Metab, 2018, 25(2): 65-72.
- [21] 周舒心. 特色中医手法配合温针灸对膝关节骨性关节炎患者关节功能、骨代谢的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1419-1421, 1443.
- [22] 喻秋萍, 唐萌芽, 陈金洪, 等. 口服补肾活血方联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝关节关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 23-27.
- (2018-05-08 收稿 责任编辑: 芮莉莉)