

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.016

独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠对肝肾亏虚型膝骨关节炎患者 关节液 Wnt β -catenin 信号通路的影响*

毕春强 乌达美 谢 飞 宋 雪 杨大伟[△]

(中国中医科学院广安门医院南区骨二科 北京 102618)

摘要 目的:观察独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎(KOA)的疗效及对关节液 Wnt β -catenin 信号通路的影响。**方法:**选取我院 2019 年 1 月-2020 年 12 月收治的 80 例肝肾亏虚型 KOA 患者,按随机数字表法分为对照组(40 例,关节腔内注射玻璃酸钠治疗)和观察组(40 例,独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗),观察两组治疗后的临床总有效率,对比两组治疗前后中医证候积分,西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)、Lequesne 指数、疼痛视觉模拟量表(VAS)评分,关节液白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1(IL-1)的水平,关节液 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量。**结果:**与对照组相比,观察组的临床总有效率更高($P<0.05$)。治疗后,两组膝关节疼痛、腰膝沉重、下肢酸楚、活动不利、神疲乏力、畏寒肢冷评分较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组 Lequesne 指数评分、WOMAC 评分、VAS 评分较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组关节液 IL-6、TNF- α 、IL-1 水平较治疗前下降,且观察组较对照组低($P<0.05$)。治疗后,两组关节液 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗肝肾亏虚型 KOA,可促进症状改善,提高临床总有效率,降低关节液炎症因子水平,其作用机制可能与调节 Wnt β -catenin 信号通路有关。

关键词:独活寄生汤;玻璃酸钠;肝肾亏虚型;膝骨关节炎;Wnt β -catenin;信号通路

中图分类号:R684.3;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)15-2883-05

Effect of Duhuo Jisheng Decoction and Combined with Intra-Articular Injection of Sodium Hyaluronate on Joint Fluid Wnt β -catenin Signaling Pathway of Patients with Knee Osteoarthritis with Liver and Kidney Deficiency*

BI Chun-qiang, WU Da-mei, XIE Fei, SONG Xue, YANG Da-wei[△]

(Second Department of Orthopedics, South District of Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine,
Beijing, 102618, China)

ABSTRACT Objective: To observe the curative effect of Duhuo Jisheng decoction combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) with liver and kidney deficiency and its effect on joint fluid Wnt β -catenin signaling pathway. **Methods:** 80 KOA patients with liver and kidney deficiency who were treated in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected, according to the random number table method, they were divided into control group (40 cases, treated with intra-articular injection of sodium hyaluronate) and observation group (40 cases, treated with Duhuo Jisheng decoction combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate). The total clinical effective rates of the two groups were observed, and the osteoarthritis indexes of Western Ontario and McMaster Universities in the United States (WOMAC), Lequesne index, pain visual analogue scale (VAS) score, joint fluid interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1) levels, the articular fluid Wnt-5a mRNA, β -catenin mRNA expression levels in two groups before and after treatment were compared. **Results:** Compared with the control group, the total clinical effective rate of the observation group was higher ($P<0.05$). After treatment, the scores of knee pain, heavy waist and knee, lower limb soreness, restricted activity, mental fatigue and chilly limbs in two groups decreased compared with those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the Lequesne index score, WOMAC and VAS scores in two groups decreased compared with those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the joint fluid IL-6, TNF- α and IL-1 levels in the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the Wnt-5a mRNA and β -catenin mRNA expression levels

* 基金项目:北京市中医药科技项目(JJ2016-21);中国中医科学院广安门医院南区院级课题(Y2019-08)

作者简介:毕春强(1981-),男,博士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗脊柱、关节等骨伤科疾病,E-mail: joy900@163.com

[△] 通讯作者:杨大伟(1977-),男,硕士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗脊柱、关节等骨伤科疾病,E-mail: eear@163.com

(收稿日期:2022-02-23 接受日期:2022-03-18)

in the two groups were decreased compared with before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Duhuo Jisheng decoction combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of KOA with liver and kidney deficiency can promote the improvement of symptoms, improve the total clinical effective rate and reduce the level of articular fluid inflammatory factors. Its mechanism may be related to the regulation of Wnt β -catenin signaling pathway.

Key words: Duhuo Jisheng decoction; Sodium hyaluronate; Liver and kidney deficiency; Knee osteoarthritis; Wnt β -catenin; Signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R684.3; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)15-2883-05

前言

膝关节炎(KOA)的症状表现包括膝关节弹响、疼痛、僵硬及功能障碍等,是导致老年人残疾及疼痛的主要原因之一^[1]。关节腔内注射玻璃酸钠是治疗 KOA 的常用方法,可改善关节挛缩,抑制软骨变性破坏,改善病理性关节液,但对部分患者疗效有限^[2]。近年来,中医学治疗 KOA 取得了不错的进展,中医学认为,KOA 属于“膝痹”、“骨痹”范畴,肝肾亏虚是其主证型,故而中医治疗主张内补肝肾、外驱寒湿^[3]。独活寄生汤出自《备急千金要方》,是公认的治疗“骨痹”的经典方剂^[4]。现已有研究报道证实独活寄生汤治疗肝肾亏虚型 KOA 具有一定的疗效^[5],但有关其对关节液的具体影响及作用机制尚未可知。不少研究发现 Wnt β -catenin 信号通路是 KOA 患者骨细胞的分化、增殖和凋亡过程中的重要调节通路^[6]。鉴于此,本研究通过探讨独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗肝肾亏虚型 KOA 的疗效及对关节液 Wnt β -catenin 信号通路的影响,以期为此类患者临床治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2019 年 1 月-2020 年 12 月期间收治的肝肾亏虚型 KOA 患者($n=80$),研究方案通过我院伦理学委员会批准进行。根据随机数字表法分为对照组(40 例,关节腔内注射玻璃酸钠治疗)和观察组(40 例,独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗)。其中对照组女性 26 例,男性 14 例,病程 1~3 年,平均(2.05 ± 0.24)年;年龄 43~75 岁,平均年龄(54.69 ± 3.47)岁;左侧发病 15 例,右侧发病 14 例,双侧发病 11 例。观察组女性 25 例,男性 15 例,病程 8 个月~4 年,平均(2.11 ± 0.28)年;年龄 44~78 岁,平均年龄(54.93 ± 4.15)岁;左侧发病 15 例,右侧发病 16 例,双侧发病 9 例。两组一般资料对比无差异($P > 0.05$),均衡可比。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《骨关节炎诊断及治疗指南》^[7]:X 射线显示关节间隙狭窄,关节缘出现骨赘,软骨部分出现硬化;近 1 月内出现膝关节肿胀、疼痛、活动受限症状;活动时摩擦感。中医诊断标准参照《中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝关节炎)》^[8]中肝肾亏虚证型诊断标准,主证:膝关节疼痛、腰膝沉重;次证:下肢酸楚、活动不利、神疲乏力、畏寒肢冷;舌苔薄或薄白,舌红,脉弦细。

1.3 纳入排除标准

纳入标准:(1)愿意接受本研究方案治疗,并签署知情同意书者;(2)关节腔穿刺可留取关节液待查者;(3)近 2 个月未服

用过非甾体抗炎类药。排除标准:(1)患有消化道出血并处于发病期的患者;(2)合并严重的心肝肾等重要脏器损伤等影响疗效观察者;(3)伴有结缔组织病、自身免疫系统疾病、恶性肿瘤患者;(4)过去半年内关节腔内注射皮质类固醇激素者;(5)对本次研究用药过敏者;(6)患者 KOA 为继发性者。

1.4 治疗方法

两组患者均给予玻璃酸钠注射液(规格:3 mL:30 mg,上海昊海生物科技股份有限公司,国药准字 H20051838)关节腔注射治疗,操作方法为:患者取坐位,常规注射部位消毒后,2 mL 利多卡因局麻,髌骨下内或下外穿刺进关节腔注射玻璃酸钠。治疗完毕后嘱患者休息 5~10 min,然后缓慢屈伸膝关节数次。每周 1 次,治疗 5 周。观察组患者在对照组基础上结合独活寄生汤治疗,口服,早、晚饭后各一次,200 mL/次,连续服用 5 周,独活寄生汤组成:当归、桑寄生、人参、茯苓、防风、干地黄、白芍、秦艽、川牛膝、川芎、制川乌、细辛、甘草各 6 g,独活 9 g。药物均来自我院中药房,由我院中药制剂室代煎并分装保存。

1.5 疗效判定

对比两组临床总有效率。无效:关节活动无变化,肿胀、疼痛等症状未改善甚至加重,中医证候积分减少不足 30%。有效:关节活动有所改善,疼痛、肿胀等症状有所缓解,30% $\leq$ 中医证候积分减少 $<70\%$ 。显效:70% $\leq$ 中医证候积分减少 $<95\%$,肿胀、疼痛等症状明显改善,关节活动不受限。临床痊愈:关节活动正常,肿胀、疼痛等症状基本消失,中医证候积分减少 $\geq 95\%$ 。临床痊愈率+显效率+有效率=总有效率^[9]。

1.6 观察指标

(1)中医证候积分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]对肝肾亏虚型 KOA 的中医证候进行分级量化。主证(膝关节疼痛、腰膝沉重)按照无、轻、中、重计分 0 分、2 分、4 分、6 分,次证(下肢酸楚、活动不利、神疲乏力、畏寒肢冷)按照无、轻、中、重分别记 0 分、1 分、2 分、3 分,舌脉不计。(2)分别于治疗前后采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分^[10]、Lequesne 指数评分^[11]、疼痛视觉模拟量表(VAS)^[12]评价两组患者疾病严重程度及疼痛程度。其中 VAS 总分 10 分,0 分代表无痛,10 分代表难以忍受的疼痛。WOMAC 总分 96 分,分为晨僵(8 分)、疼痛(20 分)和身体功能(68 分),分数越高,疾病症状越严重。Lequesne 指数评分总分 21 分,包括关节休息痛(3 分)、关节运动痛(3 分)、压痛(3 分)、肿胀(3 分)、晨僵(3 分)、行走能力(6 分),分数越高,疾病越严重。(3)分别于治疗前后抽取两组膝关节液 1 mL,进行沉淀处理后置于 -80℃ 环境保存。采用酶联免疫吸附法检测关节液白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1(IL-1)的水平,试剂盒购自深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司。利用实

时荧光定量 PCR 检测关节液 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量,以 Wnt-5a、 β -actin 作内参,引物序列:Wnt-5a :上游:5'-GAGCCAACGTCAAGCATCTCA-3',下游:5'-TTCGGGTC-AATGCACAACCTTGT-3', β -catenin:上游:5'-CAGGGTGCTT-TTAACTCTGGT-3',下游:5'-GATTTTGGAGGGATCTCGCT-3'。定量目的基因,60 摄氏度检测荧光值得到 CT 值,根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算获得相对定量结果。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 中文版软件分析数据。计量资料如 IL-6、Wnt-5a mRNA 等以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。计数资料如疗效、性别比例等以比或率表示,行 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

与对照组(75.00%)相比,观察组(92.50%)的临床总有效率更高,差异有统计学意义($P<0.05$),如表 1 所示。

表 1 两组疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of curative effects between the two groups [n(%)]

Groups	Clinical recovery	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=40)	6(15.00)	14(35.00)	10(25.00)	10(25.00)	30(75.00)
Observation group(n=40)	12(30.00)	21(52.50)	4(10.00)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2					4.501
P					0.034

2.2 两组中医证候积分对比

治疗前,两组膝关节疼痛、腰膝沉重、下肢酸楚、活动不利、神疲乏力、畏寒肢冷评分对比差异无统计学意义($P>0.05$)。治

疗后,两组膝关节疼痛、腰膝沉重、下肢酸楚、活动不利、神疲乏力、畏寒肢冷评分较治疗前下降,且观察组较对照组低($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组中医证候积分对比($\bar{x} \pm s$,分)

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Time points	Knee pain	Heavy waist and knee	Lower limb soreness	Restricted activity	Mental fatigue	Chilly limbs
Control group (n=40)	Before treatment	4.37 $\pm$ 0.56	4.25 $\pm$ 0.44	2.09 $\pm$ 0.24	2.16 $\pm$ 0.21	1.95 $\pm$ 0.28	2.19 $\pm$ 0.21
	After treatment	2.96 $\pm$ 0.48	2.71 $\pm$ 0.38	1.65 $\pm$ 0.19	1.58 $\pm$ 0.33	1.39 $\pm$ 0.22	1.66 $\pm$ 0.25
	t	13.395	16.753	9.091	9.378	9.946	10.267
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Observation group(n=40)	Before treatment	4.32 $\pm$ 0.48	4.19 $\pm$ 0.36	2.12 $\pm$ 0.27	2.13 $\pm$ 0.24	1.99 $\pm$ 0.31	2.14 $\pm$ 0.24
	After treatment	1.57 $\pm$ 0.31 ^a	1.65 $\pm$ 0.37 ^a	1.28 $\pm$ 0.22 ^a	1.24 $\pm$ 0.25 ^a	1.08 $\pm$ 0.24 ^a	1.19 $\pm$ 0.29 ^a
	t	30.438	31.148	15.254	16.242	14.680	15.961
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 两组 WOMAC 评分、Lequesne 指数评分、VAS 评分对比

两组治疗前 WOMAC 评分、Lequesne 指数评分、VAS 评分对比无差异($P>0.05$)。治疗后,两组 WOMAC 评分、Lequesne 指数评分、VAS 评分较治疗前下降,且观察组较对照组低($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组关节液炎症因子水平对比

治疗前,两组关节液炎症因子水平对比无差异($P>0.05$)。治疗后两组关节液 IL-6、TNF- α 、IL-1 水平较治疗前下降,且观察组较对照组低($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组关节液 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量对比

治疗前,两组关节液 Wnt-5a mRNA mRNA、 β -catenin mRNA 表达量对比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组关节液 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量较治疗前下降,且观

察组低于对照组($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

KOA 早期症状可表现为活动时隐痛或不适感,伴随着疾病进展,疼痛感越发明显,并伴有关节肿胀、肌肉萎缩等症状^[13,14]。KOA 的主要治疗原则为减轻或消除疼痛,校正畸形关节,进而恢复膝关节功能^[15]。关节腔内注射玻璃酸钠治疗是 KOA 患者的常用疗法,其治疗作用主要体现在以下几个方面:玻璃酸钠能使软骨基质中玻璃酸钠分子量增加,致痛物质含量降低,关节内摩擦缓解^[16];玻璃酸钠可为患者补充内源性透明质酸,维持其正常水平^[17];玻璃酸钠与关节软骨具有较高的亲和力,可在软骨表面形成保护层^[18]。临床研究证明与正常人相比,KOA 患者关节液内玻璃酸钠含量更低^[19]。关节内给予玻璃

酸能降低早期 KOA 患者的疼痛敏感性^[20]。但是玻璃酸钠治疗并不能彻底改善或阻止疾病的进展。中医学治疗 KOA 由来已久, 最初记载可见汉·张仲景《金匱要略·中风历节病脉证并治》: " 历节痛, 不可屈伸 " 诸肢节疼痛, 身体尪羸, 脚肿如脱 ", 病位在肝肾^[21]。肝肾亏虚所致筋骨不荣、易感外邪、气血阻滞,

外感风寒湿邪与外伤劳损后而致经脉气血瘀滞不通则痛。因此, 中医学治疗以补气血、祛风湿、止痹痛、益肝肾为主, 兼顾扶正^[22]。中医学理论中, 补肾行血代表方剂独活寄生汤是治疗 " 膝痹 " 的经典方剂, 具有止痹痛、补肝肾、祛风湿、补气血等功效^[23]。

表 3 两组 WOMAC 评分、Lequesne 指数评分、VAS 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of WOMAC score, Lequesne index score and VAS score between the two groups($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Time points	WOMAC	Lequesne index	VAS
Control group(n=40)	Before treatment	39.24± 4.68	13.79± 2.57	4.77± 0.21
	After treatment	27.16± 3.19	8.06± 1.88	2.91± 0.23
	t	13.489	11.381	37.741
	P	0.000	0.000	0.000
Observation group(n=40)	Before treatment	38.83± 5.05	13.24± 1.95	4.72± 0.25
	After treatment	16.25± 3.49 ^a	5.27± 1.61 ^a	1.64± 0.18 ^a
	t	23.264	19.933	63.234
	P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, ^aP<0.05.

表 4 两组关节液炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of articular fluid inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-1(pg/mL)
Control group(n=40)	Before treatment	38.76± 6.39	0.88± 0.12	27.18± 3.69
	After treatment	25.64± 5.41	0.67± 0.13	18.25± 3.75
	t	9.911	7.507	10.735
	P	0.000	0.000	0.000
Observation group(n=40)	Before treatment	37.39± 5.53	0.85± 0.11	26.76± 4.07
	After treatment	14.84± 3.62 ^a	0.49± 0.08 ^a	11.69± 3.05 ^a
	t	21.578	16.740	18.740
	P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, ^aP<0.05.

表 5 两组关节液 Wnt-5a mRNA、β-catenin mRNA 表达量对比($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of joint fluid Wnt-5a mRNA and β-catenin mRNA expression levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	Wnt-5a mRNA	β-catenin mRNA
Control group(n=40)	Before treatment	2.73± 0.35	3.24± 0.43
	After treatment	1.85± 0.29	2.13± 0.35
	t	12.245	12.662
	P	0.000	0.000
Observation group(n=40)	Before treatment	2.79± 0.38	3.29± 0.51
	After treatment	1.21± 0.24 ^a	1.44± 0.38 ^a
	t	22.234	18.397
	P	0.000	0.000

Note: compared with the control group after treatment, ^aP<0.05.

本次研究结果发现, 关节腔内注射玻璃酸钠联合独活寄生汤治疗肝肾亏虚型 KOA, 可促进关节功能恢复, 进一步提高治

疗效果。既往也有大量研究证实^[24,25], 独活寄生汤可有效减轻 KOA 患者疼痛, 临床疗效较好。方中以独活作为君药, 具有祛

风湿,止痛,解表的功效;以防风、细辛、秦艽、当归、桑寄生作为臣药,各种药物君臣相伍,共奏胜湿、祛风寒的疗效。以干地黄、白芍、川芎、茯苓、人参、川牛膝、制川乌为佐药,养血活血、补气健脾、补肝肾、强筋骨;再加上甘草为使药,在祛风寒的同时还有舒筋、柔肝的治疗效果^[26,27]。现代药理研究结果证实^[28],独活寄生汤治疗 KOA 的机制可能在于通过抑制细胞衰老和凋亡,促进软骨细胞合成代谢,从而缓解疼痛等临床症状。

KOA 的发病机制尚不明确,现有的研究发现^[29],KOA 在疾病进展过程中可释放炎症介质、细胞活素类物质,而炎症介质、细胞活素类物质与特定受体结合,促进炎症基因转录,从而激活关节细胞。在这一病理过程中,Wnt β -catenin 信号通路是目前研究最多的通路之一。不少研究发现 Wnt β -catenin 信号通路是 KOA 患者骨细胞的分化、增殖和凋亡过程中的重要调节通路^[30,31]。Wnt 信号传导途径的启动因素是 Wnt 家族蛋白, β -catenin 作为 Wnt 信号通路中的重要组成部分,被 Wnt 家族蛋白激活后,其异常高表达水平调节着骨特定基因的表达功能,导致软骨细胞中 II 型胶原及细胞外基质的合成减少,出现软骨下成骨与硬化、形成骨赘。本次研究结果显示,关节腔内注射玻璃酸钠联合独活寄生汤治疗可有效降低关节液 IL-6、TNF- α 、IL-1 水平和 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量。提示独活寄生汤可能通过调节 Wnt β -catenin 信号通路来降低关节液炎症因子水平。这可能与独活寄生汤中的独活、防风、细辛、桑寄生、秦艽等药物可有效抑制炎症因子对关节软骨的破坏,延缓关节软骨的退变,减轻疼痛有关,继而调节 Wnt β -catenin 信号通路,发挥抗炎镇痛机制^[32]。

综上所述,独活寄生汤联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗肝肾亏虚型 KOA,可促进症状改善,提高临床总有效率,二者可能通过调节 Wnt β -catenin 信号通路来降低关节液炎症因子水平。

参考文献(References)

- [1] Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations[J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 854
- [2] Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Am J Sports Med, 2021, 49(1): 249-260
- [3] 邓凯峰, 宁恒, 陆惠玲, 等. 基于现代数据挖掘技术分析中医外治法治疗膝关节炎的用药规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 796-801
- [4] 石洪允, 谭旭仪, 李无阴, 等. 基于网络药理学独活寄生汤治疗膝关节炎的分子机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5): 704-709
- [5] 孙悦, 冯帅华, 杨屈, 等. 超微镇痛贴联合独活寄生汤治疗膝关节炎的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(3): 453-456
- [6] 彭旭玲, 张永红, 陈勇, 等. 电针辅助治疗膝关节炎疗效及对血清 Wnt-3 α 、 β -catenin 和关节滑液中白介素水平的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(6): 660-664
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419
- [8] 中华中医药学会骨伤科分会膝痹病(膝关节炎)临床诊疗指南制定工作组. 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝关节炎)[J]. 康
- 复学报, 2019, 28(3): 1-7
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 130-131
- [10] McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties [J]. Arthritis Rheum, 2001, 45(5): 453-461
- [11] Xie F, Thumboo J, Lo NN, et al. Cross-cultural adaptation and validation of Singapore English and Chinese versions of the Lequesne Algofunctional Index of knee in Asians with knee osteoarthritis in Singapore[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(1): 19-26
- [12] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323
- [13] Timmins KA, Leech RD, Batt ME, et al. Running and?Knee? Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Am J Sports Med, 2017, 45(6): 1447-1457
- [14] 鲁周, 王峰, 王勇, 等. 罂粟汤联合玻璃酸钠对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能、生活质量及血清 TLR4、TNF- α 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1091-1094
- [15] Perlman A, Fogerite SG, Glass O, et al. Efficacy and Safety of Massage for Osteoarthritis of the Knee: a Randomized Clinical Trial [J]. J Gen Intern Med, 2019, 34(3): 379-386
- [16] Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial[J]. Am J Sports Med, 2019, 47(2): 347-354
- [17] Farr J, Gomoll AH, Yanke AB, et al. A Randomized Controlled Single-Blind Study Demonstrating Superiority of Amniotic Suspension Allograft Injection Over Hyaluronic Acid and Saline Control for Modification of Knee Osteoarthritis Symptoms[J]. J Knee Surg, 2019, 32(11): 1143-1154
- [18] Cole BJ, Karas V, Hussey K, et al. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis [J]. Am J Sports Med, 2017, 45(2): 339-346
- [19] Xie K, Pan X, Huang F, et al. Needle knife therapy plus sodium hyaluronate injection for knee osteoarthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(46): e23242
- [20] Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(9): 1287-1296
- [21] 马德铭, 王连成, 张伟业. 膝关节炎的发病机制及中医康复研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 194-197
- [22] 黄伟. 中药塌渍法联合内服独活寄生汤治疗膝骨性关节炎的疗效及对血清软骨代谢标志物水平的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(6): 759-762
- [23] 黄岩石. 独活寄生汤口服联合富血小板血浆关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2021, 33(2): 1-11
- [24] 李洪涛, 王志超, 孙晓伟, 等. 独活寄生汤加电针联合浮针治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 50-53

2020, 42(8): 734-737

- [16] 余世明, 胡俊勇, 黄少华, 等. 178 例全髋关节置换术后早期系统化功能训练效果[J]. 广东医学, 2006, 27(6): 853-854
- [17] 魏志华. 早期系统化康复训练干预对老年全髋关节置换术后关节功能及生活质量的影响[J]. 河南外科学杂志, 2020, 26(3): 100-102
- [18] 李萌. 三维护理结合康复训练对股骨颈骨折全髋关节置换术患者关节功能及预后影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(31): 3512-3515
- [19] Št'astný E, Trč T, Philippou T. Rehabilitation after total knee and hip arthroplasty[J]. Cas Lek Cesk, 2016, 155(8): 427-432
- [20] 周永, 李兴全, 黄力, 等. 术后康复训练对全髋关节置换老年患者恢复情况的研究 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2015, 12(5): 118-120
- [21] 覃开兵, 蒋劲松. 任务导向联合早期负重训练对全髋关节置换术后患者康复效果的影响[J]. 广西医学, 2019, 41(23): 2989-2993
- [22] Verra WC, Beekhuizen SR, van Kampen PM, et al. Self-Warming Blanket Versus Forced-Air Warming in Primary Knee or Hip Replacement: A Randomized Controlled Non-Inferiority Study[J]. Asian J Anesthesiol, 2018, 56(4): 128-135
- [23] 杨燕萍, 沈梅芬. 复合保温对全髋关节置换老年患者术中低体温的影响研究[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(1): 78-80
- [24] 栾银霞, 王海燕, 苏蕾. 吉布斯反思循环护理干预对肺心病患者凝血功能和低体温发生率的影响效果[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(5): 863-864
- [25] 王绍鸣, 范志强, 张才明, 等. 低体温对严重创伤患者凝血功能及预后的影响研究[J]. 东南大学学报 (医学版), 2014, 33(5): 616-618
- [26] 李辉, 陈少军, 唐朝晖, 等. 多发伤患者低体温、酸中毒及凝血功能障碍临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(3): 310-314
- [27] 李丽琼, 兰静. 术中保温护理对肝癌患者低体温发生率及凝血功能的影响[J]. 河北医学, 2015, 21(9): 1545-1548
- [28] 袁琳琳, 喻晓芬, 江瑾. 无线连续性体温监测对老年开腹手术患者术中低体温及凝血功能障碍的预防 [J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(8): 703-706
- [29] 梁浩, 易杰. 低体温对患者围手术期出血及凝血功能的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2016, 37(11): 1031-1035
- [30] 张丽娟, 王晶晶, 闫莉. 复合保温对腹部手术患者应激反应、凝血功能及保温效果的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(28): 177-180, 192

(上接第 2887 页)

- [25] 肖强, 郭子龙, 许宁宁. 加味独活寄生汤联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 149-152
- [26] 吴广文, 刘淑如, 陈俊, 等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(19): 2965-2971
- [27] 李建, 樊炜骏, 孙鹏. 独活寄生汤联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1955-1958
- [28] 夏志宏, 李亦凡, 朱泽, 等. 独活寄生汤加减口服联合膝关节镜清理术治疗膝骨性关节炎临床疗效及对膝关节液炎症因子的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(7): 150-152
- [29] 邵荣学, 周辉, 潘浩, 等. 活血止痛方调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对膝骨性关节炎的影响 [J]. 浙江临床医学, 2020, 22(11): 1558-1560, 1563
- [30] 罗春艳, 吴建民, 李宁. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的黄芪皂苷治疗膝骨关节炎机制研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1915-1918
- [31] 申海艳, 周静, 肖丽娜, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号探讨苗药五藤膏对膝骨关节炎模型兔软骨组织中 β -catenin 蛋白及 MMP-13、c-myc mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15): 3271-3276
- [32] 刘搏宇, 李宏宇, 金先跃, 等. 独活寄生汤联合体外冲击波治疗膝骨性关节炎的效果[J]. 广东医学, 2015, 36(23): 3709-3711