

独活寄生汤对髌骨软化症髌骨软骨 及膝关节液中 IL-1, MMP-1, GAG 的影响

冯小波, 朱思刚*

(贵州省骨科医院, 贵阳 550007)

[摘要] **目的:**独活寄生汤对髌骨软化症髌骨软骨及膝关节液中白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1), 金属蛋白酶-1(metalloproteinase-1, MMP-1)及硫酸葡糖氨基聚糖(sulfate glycosaminoglycan, GAG)的影响。**方法:**将本院收治的86例髌骨软化症患者随机分为实验组43例和对照组43例。对照组患者行西医常规治疗,实验组患者行独活寄生汤口服及局部熏洗治疗。评价两组患者的临床治疗效果及核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)关节软骨损害分级下各级的疗效;同时,于患者治疗前后,分别检测并对比分析患者膝关节液中IL-1, MMP-1, GAG指标水平。**结果:**实验组患者临床治疗的总有效率为88.37%,对照组为67.44%,两组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。实验组和对对照组内, MRI关节软骨损害I, II级患者临床治疗总有效率均高于III, IV级患者(均 $P < 0.05$)。治疗后,实验组患者关节液中IL-1, MMP-1指标水平均低于对照组(均 $P < 0.05$),平均GAG指标水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**独活寄生汤治疗髌骨软化症的临床疗效较西医常规治疗显著,其可能通过对膝关节液中IL-1表达水平的调节,抑制MMP-1的激活及GAG的降解,从而起到对关节软骨的修复和保护作用。同时, MRI关节软骨损害分级下I, II级时期为患者临床治疗的最佳时期。

[关键词] 髌骨软化症; 独活寄生汤; 白细胞介素-1; 金属蛋白酶-1; 硫酸葡糖氨基聚糖

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0156-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170156

Duhuo Jisheng Tang on Patella Cartilage of Chondromalacia of Patella and IL-1, MMP-1, GAG in Patellar Joint Fluid FENG Xiao-bo, ZHU Si-gang* (Guizhou Osteological Hospital, Guiyang 550007, China)

[Abstract] **Objective:** To analysis the effect of Duhuo Jisheng Tang on patella cartilage of chondromalacia of patella and interleukin-1 (IL-1), metalloproteinase-1 (MMP-1), sulfate glycosaminoglycan (GAG) in patellar joint fluid. **Method:** The eighty-six cases of patella softening of the patients treated in our hospital were divided into the observation group (43 cases) and the control group (43 cases). The control group was treated with routine western medicines, while the observation group was treated with Duhuo Jisheng Tang for oral administration and local fumigation. The clinical therapeutic effect at all MRI grades of both groups were evaluated; at the same time, before and after the treatment, IL-1, MMP-1, GAG index levels in patients' patellar joint fluid were tested and analyzed. **Result:** The observation group showed the total effective rate of 88.37%, while the control group was 67.44%, with a statistically significant difference between both groups ($P < 0.05$). In the observation group and the control group, patients with articular cartilage damage grade I and grade II according to magnetic resonance imaging (MRI) showed the total clinical effective rate higher than those with articular cartilage damage grade level III and IV ($P < 0.05$). After the treatment, the experiment group shower lower IL-1, MMP 1 indexes in joint fluid than that of the control group ($P < 0.05$), but with the average GAG index higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duhuo Jisheng Tang shows a better clinical curative effect than conventional western medicines in the treatment of chondromalacia of patella. It may recover and protect patella

[收稿日期] 20150324(014)

[基金项目] 贵州省中医药管理局项目(QZYY2012-56)

[第一作者] 冯小波, 硕士, 主治医师, 从事骨与关节疾病中医临床研究, Tel:18585430277, E-mail:543987784@qq.com

[通讯作者] *朱思刚, 主任医师, 从事骨与关节疾病的康复临床研究, Tel:13985413913, E-mail:fengxiao.1976@163.com

cartilage by regulating the expression of IL-1 in patellar joint fluid and inhibiting the activation of MMP-1 and the degradation of cartilage proteoglycan. At the same time, articular cartilage damage grade class I and class II period according to magnetic resonance imaging (MRI) are the best period for clinical treatment.

[Key words] chondromalacia of patella; Duhuo Jisheng Tang; interleukin-1; metalloproteinase-1; sulfate glycosaminoglycan

髌骨软化症(chondromalacia of patellae, CP),又称髌骨软骨炎、髌骨软骨软化症,为膝关节的常见病,主要是因髌骨软骨面在慢性损伤作用下所引起的以软骨肿胀、侵蚀、龟裂、破碎、脱落为主要病理改变的髌股关节骨关节病。临床上,青壮年为该病的高危人群,若不及时治疗,随着病情的进展,当股骨与髌骨相对应关节面逐步变化时易形成髌股关节反应性增生,甚至引发骨性关节炎、骨折、关节强直等,成为威胁患者生活质量的重要疾病因素。中医学上,该病属“膝痹”范畴,且在长期的临床实践中,中医在CP的治疗中积累了丰富的经验。独活寄生汤,出自《备急千金要方》,属中医方剂的治风剂,同时也是治疗“膝痹”的经典方剂^[1]。而在已有的文献报道中,多以探讨独活寄生汤治疗骨关节病的整体疗效为主,或以探讨独活寄生汤联合其他方案治疗骨关节病的疗效为主,缺乏该方剂单独治疗骨关节病临床疗效的研究及该方剂治疗不同关节软骨损害分级下各级疗效的研究。鉴于此,本研究拟将其单独用于CP的临床治疗中,探讨其临床应用价值。同时,对独活寄生汤治疗髌骨软化症核磁共振成像(MRI)关节软骨损害分级下各级的疗效进行对比研究,获得独活寄生汤治疗髌骨软化症的适宜时机。

与此同时,近年来随着临床医学对CP发病机制研究的不断深入,关于细胞因子在该病发生、发展中参与机制的研究成为临床关注的热点。李军等^[2]指出独活寄生汤能抑制白介素-6(interleukin-6, IL-6),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),MMP-1的释放,从而延缓关节软骨的退变;而更多的文献研究报道现已证明,白细胞介素1(IL-1)是骨关节炎病理发展过程中介导关节软骨破坏最重要的细胞因子,在CP的发生、发展中发挥着重要的参与作用。程维等^[3]研究结果强调独活寄生汤能通过降低膝骨性关节炎患者关节滑液中TNF- α ,白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和超敏C-反应蛋白(high sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)的产生,而抑制炎症因子对关节软骨的破坏,延缓关节软骨的退变。但关于独活寄生汤对IL-1, MMP-1, 硫酸葡萄糖氨基聚糖(GAG)的调控机制尚未明确。因此,本

研究在采用独活寄生汤治疗CP的过程中,进一步探讨其对关节液中IL-1, MMP-1, GAG表达的影响,以期分析独活寄生汤对IL-1, MMP-1, GAG的调控机制,为CP临床治疗新路径的开发提供理论与实践依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院骨科2013年1月—2014年8月期间收治的86例髌骨软化症患者为研究对象,所有患者均符合《中医病证诊断疗效标准》中关于髌骨软化症的诊断标准^[4],且经临床表现, X射线, MRI检查确诊。病例排除标准:①合并有严重心脑血管肝肾等疾病者;②合并有骨结核、骨肿瘤、明显急性外伤史及非特异性炎症者;③不能坚持治疗或中途改变治疗方式者。随机将本组86例患者分为两组,即实验组43例和对照组43例。其中,实验组男17例,女26例,年龄22~56岁,平均(39.5±4.3)岁;病程3~8个月,平均(5.2±1.2)个月;均为单侧髌骨软化症者,其中左侧19例,右侧24例;关节软骨退行性变损害MRI分级(Recht标准)^[4]: I级6例, II级17例, III级13例, IV级7例。对照组男19例,女24例;年龄20~57岁,平均(38.2±4.5)岁;病程2~9个月,平均(5.3±1.4)个月;其中左侧21例,右侧22例,无双侧病例;关节软骨退行性变损害MRI分级(Recht标准)^[4]: I级6例, II级17例, III级12例, IV级8例。两组中医辨证均为肝肾亏虚,寒湿痹滞型。两组患者在性别、年龄、病程、关节软骨MRI分级及中医辨证分型等比较上,差异均无显著性,具有可比性。

1.2 治疗 对照组43例患者行西医常规治疗,①玻璃酸钠注射液(上海景峰制药股份有限公司,国药准字H20000643,用法用量,成人,25 mg/次,1周1次,连续5次注入膝关节腔内)注射。指导患者取仰卧位,常规消毒铺巾后,按照常规膝关节穿刺法予以患者穿刺。穿刺成功后将玻璃酸钠25 mg注入对照组患者关节腔,并将针孔用创可贴封闭。1次/周,4周为1个疗程。②口服氨基葡萄糖。予以患者硫酸氨基葡萄糖胶囊(罗达药厂,进口药品注册证号H20090797),口服,2粒/次,3次/d,连续用6

周为 1 个疗程。

实验组 43 例行独活寄生汤熏洗治疗。独活寄生汤方剂组成为独活 9 g, 桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、桂心、防风、川芎、人参、甘草、当归、芍药、干地黄各 6 g。将上述药物 1 剂加水 500 mL, 浸泡 30 min 后, 煎煮口服, 每日 1 剂, 2 次服药; 另将上述药物 3 剂加入 2 000 mL 的水中, 浸泡 2 h; 再添加 1 000 mL 的水, 武火煮沸, 文火煎煮 30 min, 过滤去渣后倒入盆中, 予以实验患者患处熏蒸; 后再淋洗膝关节, 30 ~ 40 min/次, 3 次/d, 4 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床治疗效果 于患者治疗 1 个疗程后, 参照《中医病证诊断疗效标准》评价两组患者的临床治疗效果。评价标准为显效: 临床症状及体征基本消失或明显改善, 关节活动无受限, 髌骨研磨实验转阴; 好转: 临床症状及体征改善, 关节活动轻度受限, 髌骨研磨实验(±); 无效: 临床症状及体征无变化甚至加重, 关节活动受限, 髌骨研磨实验为阳性^[5]。同时, 评价两组患者 MRI 关节软骨损害分级下各级的疗效, 以获得 CP 临床治疗的最佳时机。

总有效率 = 显效率 + 好转率

1.3.2 膝关节液中 IL-1 表达水平 于患者治疗前及治疗 1 个疗程后, 在关节镜下分别抽取两组患者膝关节腔内关节积液 1.0 ~ 1.5 mL, 置于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝的真空采血管中, 离心分离血清后, 置于 -20 °C 环境下保存待检。关节液中 IL-1 表达水平检测方法采用双抗体酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法, ELISA 试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供。检测步骤: 首先, 吸取样品 100 μL、稀释对照品 100 μL 和质控品 100 μL 放置于各指定孔中, 加入 50 μL 的稀释生物素对检测抗体进行标记; 于室温下行 1 次孵育, 5 次洗板; 将液体吸走后, 再将 100 μL 的亲合素-HRP 加入, 于室温下行 30 min 的孵育, 5 次洗板; 再次将液体吸走后, 将 TMB 单组分显色液加入每孔中, 予以避光反应, 约 15 min 后将 100 μL 的 H₂SO₄ 加入其中促使反应终止; 然后, 记录 450 nm 波长下 5 min 内酶标仪吸光度 A, 以标准浓度为横坐标, A₄₅₀ 为纵坐标, 进行标准曲线的绘制; 最后, 在标准曲线上进行 IL-1 含量的查询, 予以结果计算, 单位用 ng·L⁻¹ 表示。

1.3.3 MMP-1 及 GAG 表达水平检测 与检测 IL-1 同步, 同样采用 ELISA 法对患者关节液中 MMP-1 表达水平进行检测, 采用二甲基亚甲蓝法测定患者关节

液中 GAG 的含量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量检测数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数检测数据以率的形式表示, 组间两均数比较用 *t* 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床治疗效果 实验组患者临床治疗的总有效率为 88.37%, 对照组为 67.44%, 两组比较, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果对比分析

组别	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
实验	18(41.86) ¹⁾	20(46.51)	5(11.63)	88.37 ¹⁾
对照	13(30.23)	16(37.21)	14(32.56)	67.44

注: 与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05。

2.2 MRI 关节软骨损害分级下各级的临床疗效 实验组和对照组内, MRI 关节软骨损害 I, II 级患者临床治疗总有效率均高于 III, IV 级患者(均 *P* < 0.05)。治疗后两组比较, 对 I, II 级损害, 疗效无明显差异, 无统计学意义, 对 III, IV 级损害, 实验组疗效优于对照组(*P* < 0.05), 差异具有统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者 MRI 关节软骨损害分级下各级临床疗效分析

Table 2 Analysis on clinical efficacy at all MRI articular cartilage damage grades of both groups

分级	实验组		对照组	
	例数	有效/例(%)	例数	有效/例(%)
I	6	6(100) ¹⁾	6	6(100) ¹⁾
II	17	16(94.12) ¹⁾	17	15(88.24) ¹⁾
III	13	10(76.92) ²⁾	12	6(50) ²⁾
IV	7	4(57.14) ²⁾	8	2(25) ²⁾

注: 与本组 III, IV 级比较¹⁾ *P* < 0.05; 与对照组 III, IV 级治疗后比较²⁾ *P* < 0.05。

2.3 关节液 IL-1, MMP-1, GAG 指标水平 治疗前, 两组患者的关节液中 IL-1, MMP-1, GAG 指标水平比较, 差异均无统计学意义; 治疗后, 两组患者关节液中 IL-1, MMP-1 指标水平均低于治疗前(均 *P* < 0.05), 平均 GAG 指标水平高于治疗前(*P* < 0.05), 有统计学意义; 实验组患者治疗后关节液中 IL-1, MMP-1 指标水平均低于对照组患者治疗后关节液中 IL-1, MMP-1 指标水平(均 *P* < 0.05), 而实验组患者治疗后平均 GAG 指标水平高于对照组(*P* < 0.05), 差异均具有统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后关节液中 IL-1, MMP-1, GAG 指标水平对比分析 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 3 Comparative analysis on IL-1, MMP-1, GAG indexes in synovial fluid of both groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	时间	IL-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	GAG/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
实验	治疗前	228.77 ± 65.35	286.35 ± 123.24	55.29 ± 4.35
	治疗后	68.47 ± 33.35 ^{1,2)}	85.27 ± 20.13 ^{1,2)}	74.47 ± 5.37 ^{1,2)}
对照	治疗前	225.16 ± 92.35	279.48 ± 102.14	56.84 ± 5.75
	治疗后	108.35 ± 2.02 ¹⁾	176.25 ± 13.24 ¹⁾	63.92 ± 4.77 ¹⁾

注: 各组治疗前后组内比较¹⁾ $P < 0.05$; 治疗后组间比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前, CP 的临床治疗方案主要包括针灸、外敷膏药、理疗、注射润滑剂及外科手术等, 主要治疗目的在于缓解症状, 延缓病情进展, 保护关节功能, 降低骨折率和致残率。然而, 在长期的临床实践中, 上述这些方法虽取得了一定的疗效, 但也存在相应的缺陷而限制了临床应用价值, 如针灸虽可缓解疼痛, 但易导致感染, 治疗不彻底, 且见效慢; 外敷膏药虽能促进药物深入肌肤深部, 有通、调之效, 但膏药的制作工艺较为复杂, 且没有统一标准, 不易进行质量控制; 理疗可减轻疼痛, 但仍不能从根本上改变机体组织的炎症反应; 润滑剂注射可减轻膝关节摩擦, 减轻局部疼痛, 但炎性病变也不能因注射润滑剂而消退; 另外, 外科手术虽能促使关节力学恢复平衡, 但手术风险性大, 遗留创伤, 治疗不彻底极易引发后遗症出现。因此, 如何寻找一种即简单、方便、廉价, 又安全、有效、可靠的治疗方法来弥补上述方法中的缺陷成为当前 CP 临床治疗的关键。

长期以来, 中医在临床骨科疾病的治疗中积累了丰富的经验。髌骨软化症属于中医“痹证”的范畴, 中医认为腠理不密, 风寒湿热之邪侵袭, 气血凝滞、不通则痛, 不流则腐为该病主要病机。而在治疗中, 中医则遵循“通则不痛、疏导经络”的原理以化痰消肿, 通络止痛。独活寄生汤, 由独活、桑寄生、杜仲等处方组成, 配伍经典^[6]。它独具特色的是以独活为君药, 取其祛下焦与筋骨间的风寒湿邪, 具有祛风除湿, 通痹止痛之功效。而中药熏洗则是在中医理论指导下, 选配中草药煎汤于患部皮肤予以熏蒸、淋洗、浸浴等以达到内病外治的一种疗法。本研究中, 对照组患者行西医常规治疗, 观察组患者行独活寄生汤熏洗治疗。

3.1 独活寄生汤治疗髌骨软化症的临床疗效较西

医常规治疗显著 独活寄生汤为治疗“痹证”的名方, 该方各组成药物均可在国家正规药房购买, 且目前临床已证实该方可有效缓解髌骨软化症患者的临床症状。方中独活、防风、秦艽、细辛散寒止痛, 祛风除湿; 牛膝、杜仲、桑寄生强筋骨, 补肝肾, 祛风湿; 芍药、干地黄、当归、川芎养血和血; 茯苓、人参、甘草补气健脾; 桂心温通血脉。诸药合用, 共奏祛风湿, 止痹痛, 益气血补肝肾之功。同时, 除独活寄生汤本身所具有的药理作用外, 中药熏洗在骨科疾病的治疗中具有显著的优势: 即通过独活寄生汤熏洗, 在蒸腾作用下药效透过皮肤直达病灶, 对外打通受阻穴位, 推血运行, 清除瘀积瘀血; 对内补足气血、养肝益肾、强筋健骨, 消除内因。内外双攻, 进而起到标本兼治髌骨软化症之功效。而对照组的西医常规治疗方案中, 氨基葡萄糖是治疗髌骨软化症及骨性关节炎的特异性药物, 玻璃酸钠关节腔注射有利于缓解关节疼痛, 增加活动度, 消除滑膜炎及延缓疾病进展, 二者联合应用同样为目前治疗该病的有效方法, 且其药物机制已明确^[7]。但本研究显示, 实验组患者临床治疗的总有效率高于对照组, 即独活寄生汤治疗髌骨软化症的临床疗效较西医常规治疗显著, 然而该方的现代药物机制还未明确, 这也是本文研究的重点。

3.2 MRI 关节软骨损害分级下 I 级, II 级时期为 CP 患者临床治疗的最佳时期 本研究显示, 实验组和对照组内, MRI 关节软骨损害 I 级, II 级患者临床治疗总有效率均高于 III 级, IV 级患者。提示 MRI 关节软骨损害分级下 I 级, II 级时期为 CP 患者临床治疗的最佳时期。相关研究报道强调髌骨软化症不是原发病, 而是因髌股关节生物力学发生紊乱所致。病变早期, 股四头肌肌力减弱导致髌骨外侧软骨应力相对集中, 髌外侧支持带挛缩, 以致发生髌骨运动轨迹异常, 此时经过临床及时、有效的治疗, 尚可促进组织修复, 或使肌力恢复原有状态, 重新达到动静态平衡; 而于病变后期, 股四头肌肌力减弱严重, 导致髌骨外侧软骨应力高度集中, 髌股关节外侧关节面软骨过度磨损, 此时髌股关节软骨已发生严重的退行性改变, 髌骨内外侧拉力不平衡加剧, 此时再予以组织修复便相当困难, 难以达到预期的治疗效果^[8]。

3.3 独活寄生汤治疗髌骨软化症可能通过对膝关节液中 IL-1 表达水平的调节, 抑制 MMP-1 的激活及 GAG 的降解, 从而起到对关节软骨的修复和保护作用。髌骨软化症, 其基础病理机制是关节软骨基

质的降解,造成关节软骨进行性破坏,最终导致软骨发生退行性改变而致。而实验证实:CP病理中的关节软骨基质分解与修复机制受到病变关节中相关细胞因子的调控^[9]。然而目前,IL-1在骨性关节炎疾病的发病中扮演着“始动因子”的角色。本研究中,治疗后,实验组患者关节液中IL-1表达水平低于对照组。提示独活寄生汤能显著抑制关节液中IL-1的表达,降低炎症反应。这可能与独活寄生汤方剂中各药物的作用机制有关。独活寄生汤方剂中:独活祛风胜湿,散寒止痛,现代药理证实其有较强的镇痛消炎作用^[10];桑寄生强筋骨,祛风湿,有显著的抗炎作用;防风具有镇痛、解热和消炎等功效;当归、秦艽具有消炎消肿、止痛功效;细辛有消炎抗炎之效;牛膝具有促进骨折愈合、抗氧化、抗炎等多种药理活性;茯苓有祛瘀、生新、活血等作用;川芎通痹止痛;芍药强筋健骨;甘草消炎止痛。诸药合用,共奏祛风除湿,通痹止痛及消炎之效。

而IL-1主要来源于成纤维细胞、巨噬细胞、滑膜细胞、软骨细胞等,能够通过多种途径对软骨代谢造成影响。目前,临床已证实:IL-1是骨关节炎病理发展过程中介导关节软骨破坏最重要的细胞因子,其主要作用机制在于激活金属蛋白酶(MMP),加速软骨胶原及GAG的降解,从而进一步造成软骨基质的降解,引发骨质破坏。同时,也有研究报道强调,MMP的激活和GAG降解的加速将直接导致蛋白多糖(proteoglycan, PG)的快速分解,造成骨软化^[11]。治疗后实验组患者关节液中MMP-1低于对照组,GAG水平均高于对照组。其中,MMP-1为MMP家族的重要成员。即经独活寄生汤的应用,对患者关节液中IL-1表达水平进行了下调,同时也对MMP-1的激活和GAG降解进行了抑制,从而间接说明经独活寄生汤可抑制软骨降解,抑制蛋白多糖分解,起到控制髌骨软骨软化症病情的进展^[12]。

综上,独活寄生汤治疗髌骨软化症的临床疗效较西医常规治疗疗效显著,其可能通过对膝关节液中IL-1表达水平的调节,抑制MMP-1的激活及GAG的降解,从而起到对关节软骨的修复和保护作

用。同时,MRI关节软骨损害分级下I级,II级时期为患者临床治疗的最佳时期。

[参考文献]

- [1] 吴俊哲,王伟群,苏培基. 温阳法在辨证治疗髌骨软化症中的运用[J]. 中国当代医药, 2014, 21(7): 106-108.
- [2] 李军,王朝阳. 独活寄生汤对兔膝骨性关节炎关节液肿瘤坏死因子- α 、白介素-6和基质金属蛋白酶-1水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(5): 1002-1003.
- [3] 程维,张玉辉. 独活寄生汤对膝骨性关节炎患者关节滑液中细胞因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 216-217.
- [4] 韩秀月. 玻璃酸钠关节内注射配合口服非甾体消炎药治疗早期髌骨软骨软化症的46例报告[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(11): 1470-1471.
- [5] 曹国平,胡建鑫,汪灿峰. 独活寄生汤加减结合透明质酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 305-308.
- [6] 吴广文,褚剑锋,许惠凤,等. 独活寄生汤的药理作用及其在治疗骨性关节炎中的应用[J]. 中医正骨, 2012, 24(1): 37-39.
- [7] 舒劲松. 独活寄生汤对骨性关节炎兔肿瘤坏死因子- α 和基质金属蛋白酶-3的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(2): 3-5.
- [8] 刘英杰,马利杰,王相利. 独活寄生汤对兔膝骨性关节炎关节液白细胞介素-1和肿瘤坏死因子的影响[J]. 河北中医, 2007, 12(8): 748-750.
- [9] 单鹏程,何名江,张洪美,等. 温阳益髓中药干预兔膝骨关节炎软骨基质金属蛋白酶的表达[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7): 997-1002.
- [10] 李西海,梁文娜,叶蕪芝,等. 骨关节炎软骨潮线漂移与软骨退变的相关性研究[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(1): 10-15.
- [11] 车萍,韩涛. 独活寄生汤研究文献分析[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(2): 122-124.
- [12] 王玉英. 独活寄生汤加减配合中药熏蒸治疗髌骨关节腔积液临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(1): 102-103.

[责任编辑 邹晓翠]