

· 临床 ·

## 加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎临床疗效及对关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ 及 NO 的影响

邝高艳<sup>1</sup>, 严可<sup>2</sup>, 柴爽<sup>1</sup>, 卢敏<sup>2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

**[摘要]** 目的: 观察加味独活寄生合剂治疗膝骨性关节炎的临床疗效及对关节液中白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1), 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及一氧化氮(NO)的影响。方法: 将 90 例膝关节患者随机分为治疗组和对照组, 各 45 例, 治疗组予加味独活寄生合剂治疗, 对照组予硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗, 8 周后观察两组患者疗效, 治疗前后均行关节穿刺取关节液, 检测关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 的含量, 对两组患者进行分析比较。结果: 两组患者治疗后视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS)均明显降低( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者 VAS 评分比较, 治疗组低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后膝关节功能 Western Ontario and McMaster Universities(WOMAC)评分优于对照组( $P < 0.05$ )。与治疗前比较, 治疗后两组患者 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 的含量均明显降低( $P < 0.05$ ), 两组患者组间比较无明显差异。结论: 加味独活寄生合剂可减轻膝骨性关节炎患者疼痛, 改善膝关节功能; 加味独活寄生合剂能减少关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 的含量, 抑制炎症反应, 从而改善临床症状, 这可能是加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎的作用机制。

**[关键词]** 膝骨关节炎; 加味独活寄生合剂; 膝关节功能; 白细胞介素-1; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 一氧化氮

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0174-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017010174

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161027.1501.030.html>

**[网络出版时间]** 2016-10-27 15:01

## Clinical Efficacy of Jiawei Duhuo Jisheng Mixture in Knee Osteoarthritis and Effect on IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ and NO Levels

KUANG Gao-yan<sup>1</sup>, YAN Ke<sup>2</sup>, CHAI Shuang<sup>1</sup>, LU Min<sup>2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Jiawei Duhuo Jisheng mixture in knee osteoarthritis and observe its effect on the levels of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and NO in the synovial fluid. **Method:** The 90 patients with knee osteoarthritis were randomly divided into treatment group and control group. The 45 cases in treatment group were treated with Jiawei Duhuo Jisheng mixture and 45 cases in control group were treated with glucosamine hydrochloride capsule for eight weeks. Then their curative effect was observed in both groups. Arthrocentesis was conducted before and after treatment to take synovial fluid, and then the levels of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and NO were detected and compared. **Result:** Knee

**[收稿日期]** 20160405(023)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81574004); 湖南省自然科学基金项目(14JJ2109); 湖南省中医药科研计划项目(201408); 湖南中医药大学校级课题项目(DX201304); 湖南省研究生科研创新项目(2015CX01)

**[第一作者]** 邝高艳, 在读博士, 从事中医骨伤研究, Tel:0731-85600441, E-mail:kuangyi0109@126.com

**[通讯作者]** \* 卢敏, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医骨伤科临床、科研研究, Tel:0731-85600441, E-mail:lumin6563@163.com

pain Visual Analogue Scales (VAS) scores were decreased after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ). VAS score in treatment group was lower than that in control group after treatment ( $P < 0.05$ ). Knee joint function Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) score in treatment group was superior to that in control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  and NO were decreased after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between two groups. **Conclusion:** Jiawei Duhuo Jisheng mixture could reduce the levels of IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  and NO in knee joint fluid, inhibit the inflammatory response, reduce pain of knee osteoarthritis, and improve the function of the knee joint.

**[Key words]** knee osteoarthritis; Jiawei Duhuo Jisheng mixture; function of the knee joint; interleukin-1 (IL-1); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ); NO

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年人常见病,是以疼痛、关节活动障碍为主要特征的慢性退行性疾病<sup>[1]</sup>。其发病涉及多种因素,目前关于其机制的研究较少<sup>[2]</sup>。研究发现炎症因子与膝骨关节炎的发生发展有密切的关系<sup>[3-7]</sup>。本病属于中医“痹症”范畴,中医药防治膝骨关节炎临床取得了良好的疗效,具有一定的优势<sup>[8-9]</sup>,但其作用机制尚不明确。加味独活寄生合剂是以《备急千金要方》中的独活寄生汤为基础,结合湖南中医药大学第一附属医院国家重点专科骨伤科名老专家多年临床经验加味而成,经中药制剂科根据药物制剂标准流程精制的院内制剂(批号 201401),临床上用于肝肾亏虚、风寒痹阻的膝骨关节炎临床疗效较好。笔者采用加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎,取得良好临床疗效,为进一步总结加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎的临床疗效及其作用机制,本课题通过对膝骨关节炎肝肾亏虚、风寒痹阻型患者治疗,分析其临床疗效及对关节炎中白细胞介素(interleukin)-1, IL-6, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 一氧化氮(NO)含量等炎症因子的影响,探讨加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有 90 例患者选自 2014 年 6 月—2015 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院骨伤科门诊患者,按随机数字表随机分为治疗组和对照组,各 45 例。治疗组男 14 例,女 31 例,平均年龄( $58.5 \pm 4.3$ )岁,平均病程( $3.7 \pm 2.1$ )年;对照组男 16 例,女 29 例,平均年龄( $60.1 \pm 3.6$ )岁,平均病程( $3.9 \pm 1.9$ )年。两组均进行了 8 周随访,无脱落。两组患者年龄、性别、病程及治疗前 Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) 评价方面等情况比较,均无统计学差异,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准参照中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊治指南(2007 年

版)》<sup>[10]</sup>。①近 1 个月内反复膝关节疼痛;②X 射线片示关节间隙变窄,软骨下骨硬化和(或)囊变,关节缘骨赘形成;③关节液透明、黏性,检查示白细胞(WBC)  $< 2\ 000$  个/mL;④年龄  $\geq 40$  岁;⑤晨僵时间  $\leq 30$  min;⑥活动时感觉有骨摩擦音。具备上述①,②或①,③,⑤,⑥或①,④,⑤,⑥即可确定诊断。

中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>中风寒湿痹、肝肾亏虚证。主证为关节酸痛或部分肌肉酸重麻木,迁延日久可致肢体拘急,甚则关节肿大。次证为肢体关节走窜疼痛,痛无定处,有时兼有寒热,舌苔黄腻、脉浮;遍身或局部关节疼痛,痛有定处,得热稍缓,遇冷则剧,苔白脉弦紧;关节酸痛、肌肤麻木、痛有定处,阴雨风冷可使其发作,苔白腻,脉濡缓。脉沉细或沉弱无力。具备主证,参照次证及舌、脉象辨为本证。

X 射线分级参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>中骨关节炎 Kellgren-Lawrance 分级标准,0 级,正常;I 级,轻微骨赘;II 级,明显的骨赘,关节间隙可疑变窄;III 级,关节间隙中度变窄,软骨下骨硬化;IV 级,大量骨赘,关节间隙明显变窄,严重软骨下骨硬化及明显畸形。

**1.3 纳入标准** ①符合上述西医诊断和中医诊断标准的膝骨关节炎者和 Kellgren-Lawrance 分级标准中 0 ~ II 级;②男女不限,年龄 45 ~ 75 岁;③近两个月未服用非甾体抗炎药;④膝关节周围无感染者;⑤无合并全身主要脏器如心脏、脑、肝、肾等疾病者;⑥本方案通过了医院伦理委员会批准,患者自愿参加,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①不符合前述诊断标准者;②年龄  $> 70$  岁或  $< 40$  岁;③不属于本药物作用范围内病例者;④骨性关节炎放射学病情分级标准中的 0 级和 IV 级者;⑤合并急性滑膜炎关节大量积液者;⑥并发病影响到关节者,如牛皮癣、代谢性骨病、急性创伤等;⑦过敏体质者或对本方所含药物成分过敏者;

⑧合并严重的心、脑、肝、肾及呼吸系统等内科基础疾病,精神障碍、遗传性疾病者;肿瘤患者等全身重大疾病者;⑨哺乳、妊娠或准备妊娠的妇女;⑩依从性差,难以按时就诊随访者。

**1.5 治疗方法** 对照组口服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 H20041316,0.314 g/片),每次 2 粒,3 次/d,连续治疗 8 周。

治疗组口服加味独活寄生合剂(独活 6 g,桑寄生 18 g,杜仲 12 g,牛膝 6 g,细辛 3 g,秦艽 6 g,茯苓 12 g,肉桂 3 g,防风 6 g,川芎 6 g,党参 12 g,甘草 3 g,当归 12 g,白芍 10 g,熟地黄 15 g,制天南星 6 g,黄芩 6 g,木瓜 12 g,威灵仙 12 g。由湖南中医药大学第一附属医院中药制剂科根据药物制剂标准流程统一批号生产,批号 201401),62.5 mL/次,2 次/d。连续治疗 8 周。

治疗期间两组患者均不服用非甾体抗炎药物,避免使用玻璃酸钠注射液、激素等药物关节腔注射,暂不进行中医外治、针灸推拿等治疗,指导患者适度进行股四头肌功能锻炼,减少长时间站立,避免加重膝关节负担的运动。

### 1.6 疗效评价

**1.6.1 观察指标** 采用视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS)评分;膝关节功能评分(WOMAC)评分。分别于治疗前和治疗 8 周后评定 1 次。

**1.6.2 疗效评定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》临床疗效的判定标准分为如下 4 级,①治愈,症状消失,关节活动正常,膝关节功能记分减少  $\geq 95\%$ ;②显效,症状消失,关节活动不受限,膝关节功能记分减少  $\geq 70\%$ ,且  $< 95\%$ ;③有效,症状基本消除,关节活动轻度受限,膝关节功能记分减少  $\geq 30\%$ ,且  $< 70\%$ ;④无效,症状与关节活动无明显改善,膝关节功能记分减少  $< 30\%$ 。

**1.6.3 检测指标** 所有患者治疗前后均行患膝关节腔穿刺抽取滑液,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测其关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 的含量,IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒(DG biotech 公司,编号分别为 EK101A2-96T, EK1062-96T, EK1822-96T),严格按说明书操作。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计量资料采用 *t* 检验;等级资料采用两样本比较 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 两组患者 VAS 评分比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后 VAS 评分均明显降低( $P < 0.05$ );治疗后,两组 VAS 评分比较差异不明显。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 1 Comparison of VAS score in both groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 45$ ) 分

组别	治疗前	治疗后
治疗	6.59 $\pm$ 1.06	3.42 $\pm$ 1.27 <sup>1)</sup>
对照	6.63 $\pm$ 1.04	3.58 $\pm$ 1.31 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ (表 2, 4 同)。

**2.2 两组患者功能指标变化比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后膝关节功能,WOMAC 评分均降低( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者 WOMAC 评分比较差异不明显。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 WOMAC 评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Comparison of WOMAC score in both groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 45$ ) 分

组别	治疗前	治疗后
治疗	61.42 $\pm$ 8.31	18.89 $\pm$ 7.64 <sup>1)</sup>
对照	62.23 $\pm$ 7.76 <sup>2)</sup>	19.45 $\pm$ 6.57 <sup>1)</sup>

**2.3 两组患者疗效比较** 两组患者治疗后总疗效比较,治疗组总有效率 84.44%,对照组 86.67%,两组差异无统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者一般疗效比较

Table 3 Efficacy comparison between two groups after treatment

组别	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	8	22	8	7	84.44
对照	8	20	11	6	86.67

**2.4 两组患者关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 含量比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 的含量均明显下降( $P < 0.05$ );治疗后两组关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 的含量无明显差异。见表 4。

**2.5 不良反应** 两组患者均未出现明显不良反应,治疗组有 2 例患者第 1 次服药后出现短暂的胃部不适,30 min 后症状消失,对照组有 1 例偶有出现轻微腹胀。

## 3 讨论

KOA 多认为与年龄、性别、肥胖、环境、创伤、遗传等多种因素有关<sup>[12]</sup>。研究发现炎症因子与膝骨关节炎的发生发展有密切的关系<sup>[3-7]</sup>。白细胞介素

表 4 两组患者关节液中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  及 NO 含量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	IL-1	IL-6	TNF- $\alpha$	NO
治疗	治疗前	21.36 $\pm$ 4.96	1 843.0 $\pm$ 122.1	1.36 $\pm$ 0.40	33.68 $\pm$ 1.45
	治疗后	13.41 $\pm$ 2.19 <sup>1)</sup>	987.4 $\pm$ 45.2 <sup>1)</sup>	0.58 $\pm$ 0.51 <sup>1)</sup>	27.56 $\pm$ 1.32 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	20.57 $\pm$ 4.56	1 816.0 $\pm$ 151.7	1.31 $\pm$ 0.78	32.72 $\pm$ 1.93
	治疗后	12.61 $\pm$ 4.38 <sup>1)</sup>	963.4 $\pm$ 68.3 <sup>1)</sup>	0.51 $\pm$ 0.39 <sup>1)</sup>	26.19 $\pm$ 1.48 <sup>1)</sup>

由多种细胞产生,在多种疾病中起作用,可调控关节软骨及滑膜的表达,KOA 的关节软骨及滑膜损伤可能与白细胞介素的调控异常有关系,IL-1,IL-6 均是促炎症因子,可刺激炎症的产生,促进免疫性疾病的发生,在膝骨关节炎的发病中的起着重要的作用<sup>[4-6]</sup>。TNF- $\alpha$  与多种疾病的发生有关,免疫性疾病 TNF- $\alpha$  水平明显增高,与膝骨关节炎滑膜炎病变和软骨退变密切相关<sup>[7]</sup>。NO 可成为信使,在膝骨性关节炎的发病中起到重要的作用,膝骨性关节炎患者血清 NO 水平较正常人的含量高,通过抑制 NO 的水平可改善膝骨性关节炎<sup>[13-14]</sup>。IL-1,IL-6 及 TNF- $\alpha$  炎症因子通过对关节局部刺激,使软骨退变加重,进而导致膝关节活动功能障碍,慢性无菌性炎症难以完全抑制,且易复发,从而出现膝关节周围反复疼痛、关节屈伸活动不利,行走困难。

本病属中医学的“痹症”范畴<sup>[8-9]</sup>。中医学认为膝骨关节多由于肝肾不足,风寒湿三邪杂至合而为痹。独活寄生汤是治疗痹症的经典代表方,目前有学者从临床和实验各方面研究独活寄生汤治疗膝骨性关节炎的作用机制<sup>[15-18]</sup>。独活寄生汤联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎,关节液中 IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)含量明显降低,独活寄生汤治疗膝骨性关节炎的作用机制可能与线粒体凋亡、内质网应激性凋亡、细胞自噬相关<sup>[19]</sup>。独活寄生汤可调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,抑制其下游基因的转录,影响 Wnt 蛋白的表达<sup>[20]</sup>,独活寄生汤可能是通过调控炎症细胞因子、抑制软骨细胞凋亡等方面,进而减轻疼痛、改善关节功能<sup>[21]</sup>。

笔者认为膝骨性关节炎以虚为本,外伤及慢性劳损反复作用而出现瘀毒症状,久病必瘀、瘀而化毒,复感受风寒湿邪合中,邪胜谓之毒,从而出现“虚、瘀、毒”病机下之痹证。加味独活寄生合剂对改善膝骨关节炎患者症状有明显的疗效。本合剂可有效治疗膝骨关节炎临床上关节腔积液甚多、关节灼热之“毒”,课题组认为与炎症因子 IL-1,IL-6 等相关,方中木瓜、威灵仙、黄芩、制天南星筋络止痛、解毒

除痹,木瓜、威灵仙祛风寒除湿,木瓜益筋活血,舒筋活络,且能去湿除痹,对湿痹尤佳;威灵仙辛散温通,既能祛风湿又能通经络止痛,入俯通络,乃治疗湿邪久病入络,病变位置较深的佳品,同时威灵仙味咸能软坚散结。黄芩为反佐药物,取其苦寒清热燥湿,制约全方温燥之性,同时为治疗湿热太过而犯上焦之佳品;制天南星性味辛、苦、温,燥湿化痰,消肿镇痛,善入经络,祛风解痉治疗风痰证,二药寒热相互制约,防止过寒过热,更降低制天南星的毒性和燥性,增强清热化痰,息风的作用,对于关节灼热肿胀或寒邪阻滞经络所致的活动不利、筋脉挛缩均可;从而起到补益肝肾、祛风除湿、解毒通痹的作用。现代药理研究表明独活可减少 IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$  及前列腺素(PG)E<sub>2</sub> 的含量<sup>[22]</sup>。木瓜苷可抑制大鼠成纤维样滑膜细胞的增殖反应<sup>[23]</sup>。威灵仙可抑制膝骨关节炎患者关节炎中 IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  含量<sup>[24]</sup>。威灵仙水提取液主要通过抑制炎症因子,延缓关节软骨退变,从而改善膝骨关节炎症状<sup>[25]</sup>。黄芩清热除痹胶囊能佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1 $\beta$ ,IL-6 含量,从而改善佐剂性关节炎大鼠继发性足肿胀<sup>[26]</sup>。复方南星止痛膏通过以降低炎症组织中 IL-1,TNF- $\alpha$  含量,从而抑制大鼠慢性肉芽肿的形成,促进急性炎症大鼠足肿胀的消失<sup>[27]</sup>。

本研究结果表明,治疗后两组患者 VAS 评分和膝关节功能 WOMAC 评分均降低,两组患者治疗后总疗效比较,治疗组总有效率与对照组比较无明显差异,说明与对照组氨基葡萄糖疗效相当。两组患者治疗后关节液中 IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$  及 NO 的含量均减少,与前期研究相一致<sup>[28-30]</sup>。

综上所述,加味独活寄生合剂对风寒湿痹、肝肾亏虚型膝骨关节炎临床疗效确切,其作用机制可能与降低关节液中 IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$  及 NO 的含量有关,通过抑制炎症反应,从而减轻疼痛,改善膝骨关节功能,无明显不良反应,比较安全。由于加味独活寄生合剂是中药复方合剂,其制作工艺及其有效成分需进一步深入研究,且膝骨关节炎

的发病机制复杂, 所以其作用靶点及靶向药物需进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Andriacchi T P, Favre J, Erharthledik J C, et al. A systems view of risk factors for knee osteoarthritis reveals insights into the pathogenesis of the disease[J]. *Ann Biomed Eng*, 2015, 43(2): 376-387.

[2] Heijink A, Gomoll A H, Madry H, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surg Sport Tr A*, 2011, 20(3): 423-435.

[3] 刘新, 黄文瑶, 李卫国, 等. TLR-4、IL-1 与膝骨关节炎相关性的临床研究[J]. *中华关节外科杂志*, 2013, 7(4): 37-40.

[4] Joos H, Hogrefe C, Rieger L, et al. Single impact trauma in human early-stage osteoarthritic cartilage: implication of prostaglandin D2 but no additive effect of IL-1 $\beta$  on cell survival[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(2): 271-277.

[5] 任海亮, 马剑雄, 马信龙. 膝骨关节炎时关节滑液中炎症相关物质的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(15): 2336-2340.

[6] 张冲, 黄芸, 张庆祝, 等. 补肾固筋方对膝骨性关节炎模型兔血清及关节液 IL-1、TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(3): 355-358.

[7] 李冠, 甘丽娇, 钟妙容. TNF- $\alpha$  与  $\beta_1$ , 4-Gal T-I 在骨关节炎滑膜炎症过程中的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(2): 137-139.

[8] 刘晓雅, 王上增. 补肾舒筋方内服和熏洗治疗老年早中期膝骨关节炎 58 例临床分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9): 204-207.

[9] 曾蛟飞, 李美珍, 李敏, 等. 仙方活命饮加味离子导入结合关节镜清理对膝骨关节炎的临床分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(11): 199-202.

[10] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27(10): 793-796.

[11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 30.

[12] 金立昆, 谢利民. 膝骨性关节炎 X 线诊断评价进展[J]. *中医正骨*, 2008, 20(12): 61-63.

[13] 杨健松, 胡栢均, 伍中庆. 骨关节炎补肾方对肝肾亏虚型膝骨关节炎关节液中 PGE<sub>2</sub>、NO 的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2011, 19(4): 26-27.

[14] 刘俊昌, 刘俊瑞, 张超凡, 等. 陈元膏膏摩对膝骨性关节炎大鼠血清 NO 和 PGE<sub>2</sub> 及下肢功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(19): 129-132.

[15] 李非, 张青叶, 任叔阳, 等. 独活寄生汤加减治疗膝关节炎骨性关节炎肝肾不足阳虚寒凝证临床观察[J]. 现

代中西医结合杂志, 2009, 18(6): 635-636.

[16] 詹宏钢, 林剑. 独活寄生汤对膝关节炎患者 Wnt/ $\beta$ -catenin-BMP 信号通路调控作用的临床研究[J]. *中国中医药科技*, 2013, 20(5): 451-452.

[17] 李靖扬, 加亨, 乔为民. 独活寄生汤联合塞来昔布对膝关节骨性关节炎患者膝关节液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 MMP-3 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(25): 2780-2782.

[18] 刘发元, 李西海, 叶蕪芝, 等. 独活寄生汤干预骨关节炎软骨细胞凋亡的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(07): 2165-2168.

[19] 陈后煌, 邵翔, 马玉环, 等. 独活寄生汤通过 miRNAs 调控炎症性骨关节炎软骨细胞功能改变的机制探讨[J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 7(9): 55-59.

[20] 潘彩彬, 王武炼, 吴广文, 等. 独活寄生汤含药血清对大鼠退变软骨细胞 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(12): 30-33.

[21] 王武炼, 林煜, 张怡元, 等. 独活寄生汤含药血清对退变软骨细胞细胞色素 C 及 pro-Caspase-9、3 的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 11(33): 45-47.

[22] 刘晨, 王英豪, 陈智煌, 等. 药对羌活与独活及其单味药治疗佐剂关节炎初步研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(12): 20-22.

[23] 唐丽琴, 魏伟, 王晓玉. IL-1 $\alpha$  对佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞功能的影响及木瓜苷的作用[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(1): 44-47.

[24] 周效思, 周凯, 封芬. 威灵仙对兔膝关节炎 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub> 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1143-1144.

[25] 周效思, 周凯, 谭安雄, 等. 威灵仙对兔膝关节炎结构和功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10): 2454-2456.

[26] 葛平, 张贺, 孙肖琛, 等. 黄芩清热除痹胶囊对佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25(1): 8-10.

[27] 卞慧敏, 俞晶华, 姜淼, 等. 复方南星止痛膏抗炎作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(5): 164-165.

[28] 刘鑫, 卢敏, 谢心军. 独活寄生汤合活血安痛酒离子导入治疗膝骨性关节炎 30 例[J]. *湖南中医杂志*, 2012, 28(3): 71-72.

[29] 谭开云, 卢敏. 加味独活寄生合剂治疗风寒湿痹、肝肾亏虚型膝骨关节炎临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(2): 425-427.

[30] 谢心军, 王林华, 严可, 等. 独活寄生合剂治疗寒湿阻络型膝关节炎的临床疗效及生存质量观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2012, 20(2): 26-30.

[责任编辑 张丰丰]