独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者关节液中炎症因子、氧化应激及脂肪细胞因子的影响

张斌山*
(东莞市中医院，广东 东莞 523000)

[摘要] **目的**:观察独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者的疗效,并探讨其对关节液中炎症因子、氧化应激及脂肪细胞因子的影响。**方法**:选取东莞市中医院诊断及治疗的风寒湿痹型关节炎患者 124 例,按随机数字表法分组,对照组(62 例)予以常规治疗,观察组(62 例)在对照组基础上予以独活寄生汤治疗,观察并记录两组患者临床症状评分、关节液指标及脂肪细胞因子水平,同时比较两组患者临床疗效及并发症状况。**结果**:对照组治疗有效率低于观察组($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS),西安大略和麦克马斯特骨关节炎调查量表(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis, WOMAC)评分均降低,Lyshom 评分升高,关节液中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及白细胞介素-1β(interleukine-1 beta, IL-1β)表达水平降低,关节液一氧化氮(nitric oxide, NO),丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平升高,脂联素(adiponectin, APN)水平升高,瘦素(leptin)及内脂素(visfatin)水平降低($P<0.05$);与对照组比较,观察组治疗后 VAS, WOMAC 量表评分较低,Lyshom 评分较高,关节液 TNF-α, IL-6 及 IL-1β 水平较低,关节液 NO, MDA 水平较低, SOD 水平较高, APN 水平较高, leptin 及 visfatin 水平较低($P<0.05$)。**结论**:独活寄生汤能够使关节炎患者受益,可能与其减少关节液中炎症因子表达及抑制氧化应激有关。

[关键词] 独活寄生汤; 风寒湿痹型关节炎; 炎症因子; 氧化应激; 脂肪细胞因子
[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2017)06-0186-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017060186
[网络出版地址] http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161228.1147.038.html
[网络出版时间] 2016-12-28 11:47

Effect of Duhuo Jisheng Tang on Synovial Fluid Inflammatory Factors, Oxidative Stress and Adipokinesin Patients with Wind-cold-damp Retention Type Arthritis

ZHANG Bin-shan*
(*Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Dongguan* 523000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the clinical efficacy of Duhuo Jisheng Tang for wind-cold-damp retention type arthritis, and investigate its effects onsynovial fluid inflammatory factors, oxidative stress and adipokines. **Method**: The 124 patients diagnosed of wind-cold-damp retention type arthritis in Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected and randomly divided into control group (62 cases) and observation group (62 cases). Patients in control group received conventional therapy, and patients in observation group also received Duhuo Jisheng Tang based on treatment in control group. Clinical symptom scores, synovial fluid indexes, and adipokines in both groups were observed and recorded; the clinical efficacy and complications were compared between two groups after treatment. **Result**: The effective rate in control group was lower than that in observation group ($P<0.05$). As compared with the levels before treatment, Visual analogue scale (VAS) and Western

[收稿日期] 20160703(013)
[基金项目] 广东省中医药管理局科研基金项目(20111079)
[通讯作者] * 张斌山,副主任医师,从事关节骨科相关疾病诊治研究,Tel:0769-26385337,E-mail:xwzs0707@126.com

Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) scores were decreased. Lyshom scores were increased; tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and interleukine-1β (IL-1β) in synovial fluid were decreased; nitric oxide (NO), malondialdehyde (MDA) levels in synovial fluid were decreased; superoxide dismutase (SOD) and adiponectin (APN) levels were increased. Leptin and visfatin levels were decreased after treatment in both groups, all with significant difference ($P<0.05$). As compared with the control group, VAS and WOMAC scale scores were lower in observation group after treatment, Lyshom score was higher; synovial fluid TNF-α, IL-6 and IL-1β levels were lower; NO and MDA levels were lower. SOD level was higher. APN level was higher, and the levels of leptin and visfatin were lower, all with significant difference ($P<0.05$). **Conclusion**: Duhuo Jisheng Tang is very effective for wind-cold-dampretention type arthritis, and its mechanism may be associated with reducing the levels of synovial fluid inflammatory factors and oxidative stress.

[**Key words**] Duhuo Jisheng Tang; wind-cold-dampretention type arthritis; inflammatory factors; oxidative stress; adipokines

膝骨关节炎是常见的关节慢性退行性疾病,临床以关节疼痛、肿胀、僵硬伴运动受限为主,膝关节是最容易受累的部位[1]。膝骨关节炎的病因及发病机制至今未明,目前尚无有效治疗方法。风寒湿痹型是膝骨关节炎常见证型之一,主要病因病机为肝肾亏虚、邪瘀痹阻,内因以正虚为主,是发病的主要因素,外邪侵袭则是发病的外因,治疗以扶正祛邪为治则。中医药防治膝骨关节炎有着悠久的历史,重视整体观及辨证论治,表现出显著的治疗优势[2],古籍中虽无膝骨关节炎的具体描述,但膝骨关节炎属“骨痹”的范畴,中药方剂治疗以独活寄生汤为主[3-6]。独活寄生汤来源于《备急千金要方》,由独活、桑寄生、防风、当归等祛风湿药组成,具有抗炎、镇痛、免疫调节作用[7],是针对风寒湿痹型膝骨关节炎的常用方剂之一[8-9]具有标本兼顾、扶正祛邪的特点,体现了中医学“以通为用”的治疗原则,目前对独活寄生汤的研究多局限于对临床疗效的研究[10],关于独活寄生汤治疗骨关节炎的研究分析显示,独活寄生汤疗效优于西医治疗,可能与采用中西医结合治疗有关,但目前研究存在诸多试验设计问题,影响了独活寄生汤的特色优势发挥[3]。笔者根据风寒湿痹型关节炎的发病特点、病因病机及中药现代药理研究结果,选取东莞市中医院风寒湿痹型关节炎患者 124 例,探讨独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者关节液中炎症因子、氧化应激及脂肪细胞因子的影响,为临床应用独活寄生汤治疗风湿寒痹型骨关节炎提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经东莞市中医院医学伦理委员会审核通过,回顾性选取自 2012 年 1 月到 2014 年 5 月在东莞市中医院诊断及治疗的风寒湿痹型关节炎患者 124 例,患者或家属签字同意,积极配合此次研究,按随机数字表法进行分组,对照组(62 例)予以西医治疗,其中男性 37 例,女性 25 例,年龄 (62.24 ± 6.49) 岁,病程 3 ~ 27 月,平均病程 (12.34 ±6.47)月;观察组(62 例)在对照组基础上予以独活寄生汤治疗,其中男性 36 例,女性 26 例,年龄(62.13 ± 6.54)岁,病程 4 ~ 27 月,平均病程 (13.27 ±6.56)月,两组患者基本资料比较无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》[10]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,阴雨风冷每可使其发作,苔白腻,脉濡缓。脉沉细或沉弱无力。具备主证,参照次证,舌、脉象辨为本证。西医诊断标准参照 2007 年版骨关节炎 KOA 诊断标准[11]。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准,①符合中医及西医诊断标准者;②近期未使用其他药物治疗者;③年龄 48 ~75 岁;④符合 X 射线分级诊断标准。

排除标准,①合并全身主要脏器如心脏、脑、肝、肾等器质性疾患者;②排除既往使用抗风湿药或免疫抑制剂治疗,或 3 月前接受关节内药物注射治疗患者;③排除存在痛风,类风湿关节炎,系统性红斑狼疮、牛皮癣、血友病、膝关节外伤史,或关节感染等其他关节疾病患者;④排除任何系统性炎症或自身免疫性疾病,任何类型的恶性或慢性疾病患者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.4 剔除标准 ①治疗期间因各种原因未坚持

治疗，自行退出或失访者；②试验过程中不按照规定进行检查，或研究过程中采用其他治疗措施影响试验结果患者；③在治疗过程中病情突然加重不能再参加试验患者；④治疗期间出现严重不良反应患者。

1.5　治疗方法　根据患者的症状，体征，X 射线表现及实验室检查，参照中华医学会骨科学分会《骨关节炎诊治指南》[11]，对照组给予双氯芬酸钠缓释胶囊（中国药科大学制药有限公司，国药准字 H10960217，规格 50 mg × 12 片）100 mg/次，1 次/d；观察组在对照组基础上联用独活寄生汤（所用药物由东莞市中医院中药房提供，浸泡 30 min，500 mL 水煎取 200 mL，2 次/d，1 剂/d，4 周 1 疗程）。独活寄生汤方药组成：独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂、防风、川芎、人参、甘草、当归、赤芍、地黄（干），随证加减，嘱咐患者停服研究外的其他药物，禁食生冷、辛辣、黏腻食物，同时禁烟禁酒。

1.6　观测指标　临床症状评定，采用视觉疼痛模拟评分 VAS 评估治疗前后关节疼痛的变化，0 分，无痛；10 分，剧痛。疼痛程度评价如下，轻度疼痛，1 ~ 3 分；中度疼痛，4 ~ 6 分；重度疼痛，7 ~ 10 分，评分升高疼痛程度加重。②采用 Lyshom 膝部评分量表[12]评估膝部功能改善情况，膝部功能随着评分的增加而提高。③采用膝关节骨关节炎指数（WOMAC）[12]评估患者关节程度，包括 3 方面内容，关节疼痛严重程度（5 个问题）、关节僵硬（2 个问题）及生理功能情况（17 个问题），每个问题 0 ~ 4 分，总指数积分用 24 个组成项目的积分总数来表示，WOMAC 分数越高，表示症状越严重。

炎症指标，常规方法进行局部消毒，2% 利多卡因 2 ~ 3 mL 局部麻醉，从髌骨中上方，股四头肌肌腱外侧穿刺点将 5 mL 注射器刺入关节囊，抽取关节液时避免带有血液，置于无菌离心管中，3 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 15 min，收集上清，放于 −80 ℃ 保存。待标本收集完毕，测定关节液中白细胞介素-1β（IL-1β），肿瘤坏死因子-α（TNF-α）及白细胞介素-6（IL-6）含量，检测均采用酶联免疫吸附法（ELISA）试剂盒。

关节液超氧化物歧化酶（SOD），一氧化氮（NO），丙二醛（MDA）水平，抽取膝关节液，由东莞市中医院培训的专业人员测定关节液 SOD，NO，MDA 水平，试剂盒由南京建成生物医学工程公司提供（批号 20120916），测定方法参照试剂盒说明书。

脂肪细胞因子水平，包括血清脂联素（APN），血清瘦素（leptin）及内脂素（visfatin），均采用 ELISA 进行检测，APN，leptin ELISA 试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司，visfatin 试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。

1.7　临床疗效　观察并记录临床症状缓解状况。参照《中医诊疗常规》[13]评价疗效。临床控制为患者关节活动正常，X 射线显示正常，积分减少 ≥ 95%。显效为患者关节活动不受限制，X 射线显示明显好转，积分为 70% ~ 95%。有效为患者关节活动轻度受限，X 射线显示有好转，积分减少为30% ~ 70%。无效为患者关节活动无明显改善，X 射线无改变，积分减少不足 30%。

有效率 =（临床控制 + 显效 + 有效）/总例数 × 100%

1.8　安全性分析　治疗期间定期检测血尿常规、肝肾功能，记录治疗过程中不良反应的发生状况。

1.9　统计学分析　采用 SPSS 17.0 软件包进行分析，符合正态性的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组患者间临床证候评分、炎症因子、氧化应激、脂肪细胞因子指标比较予以 t 检验，临床疗效及并发症采用% 表示，予以 χ^2 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者临床疗效比较　对照组治疗期间临床有效率为 75.81%，观察组治疗期间临床有效率为 90.32%，观察组有效率高于对照组（$\chi^2 = 4.664$，$P < 0.05$）。见表 1。

表 1　两组患者治疗期间临床疗效比较（$n = 62$）

Table 1　Comparison of clinical efficacy between two groups（$n = 62$）　例（%）

组别	临床控制	显效	有效	无效
对照	20(32.26)	17(27.42)	10(16.13)	15(24.19)
观察	27(43.55)	19(30.65)	10(16.12)	6(9.68)$^{1)}$

注：与对照组比较$^{1)}$ $P < 0.05$。

2.2　两组患者治疗前后临床症状评定比较　与治疗前比较，两组患者治疗后 VAS，WOMAC 量表评分均明显降低，Lyshom 评分明显升高（$P < 0.05$），与对照组比较，治疗后观察组 VAS，WOMAC 量表评分明显低于对照组（$P < 0.05$），观察组 Lyshom 评分明显高于对照组（$P < 0.05$）。见表 2。

2.3　两组患者治疗前后炎症指标比较　与治疗前比较，两组患者治疗后关节液 TNF-α，IL-6 及 IL-1β 表达水平均明显降低（$P < 0.05$），观察组与对照组比较，关节液 TNF-α，IL-6 及 IL-1β 表达水平均明显低于对照组（$P < 0.05$）。见表 3。

2.4　两组患者治疗前后关节液氧化应激指标水平比较　与治疗前比较，两组患者治疗后关节液 NO，

表 2 两组患者治疗前后临床症状评定比较($\bar{x}\pm s$, $n=62$)

Table 2 Comparison of clinical symptoms evaluation between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=62$) 分

组别	时间	VAS	Lyshom	WOMAC			
				总分	疼痛评分	关节僵硬评分	生理功能评分
对照	治疗前	7.56±0.86	22.56±8.15	58.67±8.94	12.97±2.86	6.43±1.02	55.37±6.57
	治疗后	5.16±0.57[1)]	50.24±15.57[1)]	52.31±7.68[1)]	10.12±2.13[1)]	5.01±0.86[1)]	52.13±4.27[1)]
观察	治疗前	7.49±0.79	22.31±8.24	58.71±9.04	13.04±3.07	6.39±0.97	55.59±6.38
	治疗后	2.54±0.45[1,2)]	76.69±20.24[1,2)]	48.27±5.07[1,2)]	8.03±2.04[1,2)]	4.23±0.94[1,2)]	49.21±4.12[1,2)]

注:与本组治疗前比较[1)] $P<0.05$;与对照组治疗后比较[2)] $P<0.05$(表 3~5 同)。

表 3 两组患者治疗前后关节液 TNF-α, IL-6 及 IL-1β 表达水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=62$)

Table 3 Comparison of TNF-α, IL-6 and IL-1β expression levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=62$)

组别	时间	TNF-α/mg·L^{-1}	IL-6/ng·L^{-1}	IL-1β/ng·L^{-1}
对照	治疗前	0.92±0.21	34.12±8.56	55.23±10.24
	治疗后	0.69±0.18[1)]	25.34±8.12[1)]	48.76±8.97[1)]
观察	治疗前	0.91±0.22	33.27±9.02	55.41±9.87
	治疗后	0.46±0.15[1,2)]	15.58±7.54[1,2)]	42.31±8.54[1,2)]

MDA 水平明显降低($P<0.05$),SOD 水平明显升高($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组关节液 NO,MDA 水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后对照组 SOD 水平明显低于观察组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后关节液 SOD,NO,MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=62$)

Table 4 Comparison of synovial fluid SOD, NO and MDA levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=62$) μmol·L^{-1}

组别	时间	NO	SOD	MDA
对照	治疗前	89.63±12.24	53.24±6.17	9.23±1.57
	治疗后	79.54±10.27[1)]	65.88±8.29[1)]	7.15±1.44[1)]
观察	治疗前	90.04±13.37	53.16±6.20	9.16±1.64
	治疗后	68.64±9.45[1,2)]	78.69±8.51[1,2)]	5.67±1.37[1,2)]

2.5 两组患者治疗前后脂肪细胞因子水平比较 与治疗前比较,两组患者治疗后 APN 水平明显升高($P<0.05$),Leptin 及 Visfatin 水平明显降低($P<0.05$),与对照组治疗后比较,观察组 APN 水平明显升高($P<0.05$),Leptin 及 Visfatin 水平明显降低($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 APN,leptin 及 visfatin 状况分析($\bar{x}\pm s$, $n=62$)

Table 5 Comparison of synovial fluid APN, leptin and visfatin levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=62$)

组别	时间	APN/mg·L^{-1}	leptin/μg·L^{-1}	visfatin/μg·L^{-1}
对照	治疗前	9.35±3.62	14.26±3.21	18.64±4.59
	治疗后	14.19±4.26[1)]	11.39±3.16[1)]	13.29±4.26[1)]
观察	治疗前	10.21±3.57	14.31±3.19	18.71±5.02
	治疗后	17.94±4.31[1,2)]	7.29±3.02[1,2)]	8.76±3.81[1,2)]

2.6 安全性评价 所有患者均获得随访,未有脱落现象,随访率为 100%,未见恶性不良反应出现,不良反应轻微,经医务人员发现采取相应措施或数小时后自行消失,可以耐受,对试验研究未产生影响,两组患者间不良反应发生率无差异。

3 讨论

膝骨关节炎是一种慢性进行性骨关节病,多见于中老年人[14],近年呈现年轻化的趋势。本病具有发病率高、致残率高及治疗难度大的特点,如果不采取及时有效的治疗可引起关节畸形、残疾,严重影响

患者的正常生活[15]。其病因及发病机制目前尚不清楚,据报道炎性细胞因子网络在 RA 发病进展过程中起着重要作用[16],研究表明细胞因子对膝骨关节炎的发生、发展过程起推动作用,参与到关节软骨损伤和修复过程。因此采取有效的措施缓解临床症状,提高膝骨关节功能是治疗的关键。目前医学还没有能力使骨性关节炎的病程完全逆转,而大部分患者的病情会不断加重。中医学认为膝骨性关节炎为一种“痹证”,患者多因素体禀赋不足、年老体弱、久病劳伤等导致脏腑功能虚衰,肝肾亏损,筋骨失养,加之复感风、寒、湿邪入侵阻滞气机,导致气血运行受阻,阻滞筋脉关节,发为骨痹[17]。中药为有效的治疗手段,但关于独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者关节液中 TNF-α,IL-6 及 IL-1β 表达影响的文献报道较少。

独活寄生汤中独活祛风寒湿邪,桑寄生补肝肾、强筋骨,防风、秦艽止痹痛,杜仲、牛膝补肝肾,肉桂、细辛散寒通络,当归、川芎、地黄(干)、赤芍养血活血,人参、茯苓、甘草益气养血,寓有“治风先治血,血行风自灭”之意,应用于膝骨关节炎的治疗具有良好的效果[18]。加味独活寄生合剂治疗风寒湿痹型膝关节骨性关节炎可缓解局部疼痛症状,有效改善膝关节功能[19]。本次研究发现经独活寄生汤治疗后观察组临床有效率显著高于对照组,且能够很好地缓解膝关节炎疼痛、关节僵硬症状,提高生理功能,且安全性高,说明经过辨证论治,全方能够完全切中骨关节炎风寒湿痹型,风寒湿邪滞留肢体筋脉、关节、肌肉,经脉痹阻,不通则痛的病机特点。

膝骨关节炎发生机制及关节结构病变尚未研究明确,TNF-α 在骨性关节炎(OA)患者血清与关节液中均有较高水平,并与病情严重程度相关。IL-1β 是引起 OA 发病的重要原因,表明二者可能与膝关节炎的发生发展存在相关性[20]。据报道炎性因子含量增加会导致膝关节滑膜炎性反应,并导致关节软骨破坏,增加膝关节骨性关节炎损伤。因此对膝关节液炎性细胞因子的研究成为热点之一[21]。目前中医药研究能够有效调节部分细胞因子的表达而发挥作用[22]。独活寄生汤可针对风寒湿痹型膝骨关节炎的病理特点,扶正祛邪,标本兼顾,临床长期用于治疗膝骨关节炎,效果良好[23]。本次研究发现经独活寄生汤治疗后关节液 TNF-α,IL-6 及 IL-1β 表达水平均降低,观察组治疗后关节液 NO,MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组。说明独活寄生汤有效降低炎性细胞因子在膝关节腔液中的表达水平,促进组织的代谢与修复,对于控制膝关节炎的病情进展至关重要。

脂肪细胞因子是一类由白色脂肪组织分泌的内源性活性多肽。近年来研究发现脂肪细胞因子在免疫反应、炎性反应过程以及 OA 发病中均发挥了重要的调节作用[24]。visfatin 在关节炎中作为促炎因子,促进细胞外基质降解和破坏[25]。leptin, visfatin 与类风湿关节炎密切相关[26]。本次研究发现经独活寄生汤治疗后 APN 水平较高,leptin 及 visfatin 水平较低,说明独活寄生汤可以抑制免疫和炎性反应,阻断 OA 的发生和发展。

本次研究发现采用独活寄生汤治疗风寒湿痹型关节炎疗效确切,可以降低关节液 TNF-α,IL-6 及 IL-1β 表达,值得推广。本次由于研究时间、样本数限制,关于独活寄生汤对风寒湿痹型关节炎患者关节液中 TNF-α,IL-6 及 IL-1β 表达的影响需要循证医学来证实。

[参考文献]

[1] 李中青,李莉,李从力. 甲氨蝶呤联合洛索洛芬钠治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中国药物与临床,2015,15(3):420-422.

[2] 徐颖鹏,谢利民,王文岳. 中药外治与西药治疗膝骨关节炎疗效及安全生 Meta 分析[J]. 中国中药杂志,2012,37(19):2977-2984.

[3] 周红梅,金亮,吴斌,等. 独活寄生汤治疗骨关节炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国中医急症,2015,24(12):2099-2102.

[4] 岑祖怡,周剑鹏. 独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎 50 例疗效观察[J]. 新中医,2010,42(8):50-51.

[5] 汪利合. 独活寄生汤加减结合运动疗法治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨,2011,23(9):3-5.

[6] 周凯,陈天宇,罗雪梅,等. 独活寄生汤在膝骨关节炎治疗中的特色[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(4):60-61.

[7] 王爱武,刘娅,雒琪,等. 独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(12):61-64.

[8] 李西海,梁文娜,叶蕻芝,等. 独活寄生汤调控风寒湿痹型骨关节炎软骨下骨重建失衡的作用机制探讨[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(8):62-64.

[9] 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.

[10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:201-203.

[11] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南[J]. 中国医刊,2007,42(12):30-32.

[12] 久利克. 袖珍骨科备忘录[M]. 北京:北京科学技术出版社,2009:182.
[13] 王阶. 中医诊疗常规[M]. 北京:中国医药科技出版社,2013:262-263.
[14] 王剑波,郭锦荣,吴克明. 刺络放血治疗老年膝骨关节炎疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2014,33(11):1048-1050.
[15] 沈波. 艾灸联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎 104 例临床观察[J]. 中国继续医学教育,2015,7(32):178-179.
[16] 刘史佳,戴国梁,孙冰婷,等. 基于 PK-PD 模型研究雷公藤治疗类内湿[J]. 中国中药杂志,2015,40(2):334-338.
[17] 王飞,刘长信,田忠固,等. 防风汤加减治疗风寒湿痹型膝骨性关节炎的临床研究[J]. 陕西中医,2015,36(7):866-867.
[18] 吕顺,周军杰,谢晓涛,等. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎机制研究及临床应用[J]. 环球中医药,2015,8(9):1149-1152.
[19] 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.
[20] 汪宝军,王竹风. 除痹洗剂对膝关节骨性关节炎关节液自由基水平及 IL-1β、TNF-α 的影响[J]. 北京中医药,2011,30(10):737-739.
[21] 胡秋生,张庆茹,贾春生,等. 毫针焠刺法治疗老年性膝骨关节炎的临床随机对照观察及对膝关节腔液炎性细胞因子的影响[J]. 针刺研究,2011,36(2):110-115.
[22] 白雯,阎小萍,吕素飞,等. 中医药对骨关节炎动物模型细胞因子作用研究进展[J]. 环球中医药,2015,8(8):1018-1021.
[23] 李西海,张翼,叶蕻芝,等. 独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的机制[J]. 中医正骨,2012,24(1):68-71.
[24] 郑洁,郭海英,潘思京,等. 脂肪细胞因子与骨关节炎研究进展[J]. 基础医学与临床,2014,34(4):562-565.
[25] 常文静,赵春江,蔡辉. 脂肪细胞因子在类风湿关节炎潜在生物标志物中的作用[J]. 安徽医药,2015,19(4):617-620.
[26] 李雪,王俊祥. 瘦素、脂联素与类风湿关节炎关系的研究进展[J]. 临床荟萃,2011,26(19):1747-1748.

[责任编辑 张丰丰]