

# 骨痹方治疗膝骨关节炎肾虚络痹证临床观察

袁芳<sup>1</sup>, 何晓瑾<sup>2\*</sup>, 石俊<sup>1</sup>, 朱琳<sup>1</sup>, 周逸群<sup>1</sup>

(1. 苏州市中西医结合医院, 江苏 苏州 215100; 2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210046)

**[摘要]** **目的:**通过观察骨痹方对肾虚络痹证的膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者的临床疗效,评价其有效性及安全性。**方法:**本临床观察共纳入肾虚络痹证的KOA患者60例,按随机数字表法分为两组,各30例,治疗组予口服骨痹方,1剂/d,对照组予口服硫酸氨基葡萄糖,0.5 g/次,3次/d,疗程均为3个月,观察治疗前和治疗后两组膝关节疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分,西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数,中医证候积分,血沉(ESR),C反应蛋白(CRP)等的变化,并比较两组中医证候疗效及疾病疗效差别,同时观察不良反应。**结果:**中医证候疗效比较,治疗组总有效率是100%,优于对照组的88.3%( $P < 0.01$ )。疾病疗效比较,治疗组总有效率是100%,优于对照组的76.7%( $P < 0.01$ )。与本组治疗前比较,治疗后两组患者膝部疼痛,膝部肿胀,膝关节屈伸不利,下肢乏力,腰脊酸痛,畏寒怕冷,VAS评分及WOMAC指数的关节疼痛,功能积分,僵硬积分、总积分均下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与对照组治疗后相比,治疗组患者膝部疼痛,膝部肿胀,膝关节屈伸不利,腰脊酸痛,畏寒怕冷,VAS评分,WOMAC指数的僵硬积分明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),下肢乏力及WOMAC指数的总积分、疼痛、功能积分降低不明显。活动指标比较,与本组治疗前比较,两组治疗后ESR,CRP均有改善( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但两组无明显差异。**结论:**骨痹方可有效控制膝骨关节炎,且无明显不良反应。

**[关键词]** 骨痹方; 膝骨关节炎; 肾虚络痹证; 临床观察

**[中图分类号]** R22; R24; R249; R274.9; 287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)07-0207-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180621

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1405.018.html>

**[网络出版时间]** 2017-12-27 9:44

## Effect of Gubi Recipe in Treating Knee Osteoarthritis with Symptom of Kidney Deficiency and Collateral Obstruction

YUAN Fang<sup>1</sup>, HE Xiao-jin<sup>2\*</sup>, SHI Jun<sup>1</sup>, ZHU Lin<sup>1</sup>, ZHOU Yi-qun<sup>1</sup>

(1. Suzhou City Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Suzhou 215100, China;

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Guibi recipe on knee osteoarthritis (KOA) with symptom of kidney deficiency and collaterals obstruction, in order to evaluate the effectiveness and safety. **Method:** In this study, 60 cases of KOA with symptom of kidney deficiency and collateral obstruction were included, and divided into treatment group (30) taking Guibi recipe and control group (30) taking glucosamine sulfate, 0.5 g/times, 3 times/day. The treatment source was 3 months. The changes in visual analogue scale/score (VAS), the Western Ontario and McMaster (WOMAC) osteoarthritis index, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in the two groups were observed before and after treatment, so as to compare the TCM syndrome efficacy and disease efficacy differences of the two groups; meanwhile the adverse reactions were also observed. **Result:** Comparison of TCM syndromes, the

**[收稿日期]** 20170802(020)

**[基金项目]** 江苏省自然科学基金项目(BK20131419);江苏省2016年高层次卫生人才“六个一工程”科研项目(LGY2016014)

**[第一作者]** 袁芳, 硕士, 住院医师, 从事中医内科风湿病学研究, E-mail:575517533@qq.com

**[通信作者]** \* 何晓瑾, 博士, 副教授, 硕士生导师, 副主任中医师, 从事中医内科风湿病学研究, E-mail:xomaestro@163.com

total effective rate in treatment group was 100%, which was higher than 88.3% in control group ( $P < 0.01$ ). Comparison of disease efficacy, the total effective rate in the treatment group was 100%, which was higher than 76.7% in the control group ( $P < 0.01$ ). Compared with before treatment, knee pain, knee swelling, knee flexion and extension, lower limb weakness, lumbar soreness, chills, VAS score and WOMAC index of joint pain, functional integral, stiffness integral and total score of the two groups of patients decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with control group, knee pain, knee swelling, knee flexion and extension adverse, lumbar soreness, chills, VAS score, WOMAC index stiffness score of the treatment group of patients significantly reduced ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); lower limb weakness and total score, pain, functional score of WOMAC index slightly decreased. Activity indicators comparison, ESR, CRP of the treatment group and the control group were improved ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), but with no significant difference between the two groups. **Conclusion:** Gubi recipe can effectively control KOA, with no obvious adverse reaction.

**[Key words]** Gubi recipe; knee osteoarthritis; kidney deficiency and collateral obstruction type; clinical observation

膝骨关节炎(KOA)多发于中老年人群,是一种随年龄增长而患病率明显增加的退行性疾病。主要表现为缓慢发展的关节痛、肿胀、僵硬、活动不利等,严重影响中老年人的生活质量。KOA的病因和发病机制至今未阐明,目前尚无根本性治疗措施。近年来,西医学在KOA治疗的研究方面发展较快,新药和新疗法层出不穷,比如艾瑞昔布口服<sup>[1]</sup>,微创手术联合醋酸曲安奈德注射<sup>[2]</sup>,单髁与全膝关节置换术<sup>[3]</sup>,富血小板血浆关节内注射<sup>[4]</sup>,运动疗法<sup>[5]</sup>等,很大力度上提高了患者的生活质量,但对于KOA的进展仍不能阻断,且存在较多的不良反应,如肝肾功能损害、胃肠道反应、感染等,所以寻求一种临床疗效好且无明显不良反应的新药是非常必要的。KOA属于中医学“痹证”范畴<sup>[6-8]</sup>,国医大师周仲瑛教授认为KOA的形成主要是由于年老体虚、正气不足,或因饮食起居不慎、反复劳损,致肝肾精血亏损,复感风寒湿外邪,痹阻经络日久,痰瘀凝滞于关节,气血运行不畅而致,故肾虚络痹为其主要病机,提出了益肾养血,蠲痹通络的治疗大法,据此创治骨痹方(专利号200910264179.0),本研究予骨痹方治疗KOA,探讨其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 入组60例病例均来自2013年12月至2014年12月江苏省中医院风湿科、普内科、名医堂门诊患者。其中男性10例,女性50例,年龄41~72岁,平均年龄( $57.55 \pm 9.51$ )岁,平均病程( $2.83 \pm 2.78$ )年,随机分为2组。治疗组30例,男4例,女26例,年龄42~72岁,平均年龄( $54.47 \pm 9.18$ )岁,病程6个月至10年,平均病程( $2.28 \pm 2.75$ )年。对照组30例,男6例,女24例,年龄41~

72岁,平均( $60.63 \pm 8.95$ )岁,病程6个月至9年,平均病程( $3.37 \pm 2.73$ )年。两组患者的年龄、性别构成比差异无显著性差异,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准,①采用中华医学会骨科学分会骨关节炎诊治指南(2007年版)提出的KOA诊断标准<sup>[9]</sup>,近1个月内反复膝关节疼痛;②X射线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;③关节液(至少2次)清亮、黏稠,白细胞(WBC)  $< 2\ 000$ 个/mL;④中老年患者( $\geq 40$ 岁);⑤晨僵 $\leq 30$ min;⑥活动时有关节摩擦音(感)。综合临床、实验室及X射线检查,符合①+②条或①+③+⑤+⑥条或①+④+⑤+⑥条,可诊断KOA。

中医诊断标准,参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>“骨关节炎”,骨痹(肾虚络痹),主证为膝关节疼痛、肿胀,活动后加重,膝关节屈伸不利。次证为下肢乏力,腰脊酸痛,畏寒怕冷,舌暗红,苔薄白,脉细。

**1.3 纳入标准** ①符合膝骨关节炎诊断;②中医辨证属于肾虚络痹证;③年龄40~75岁,放射学病情分级<sup>[11]</sup>为1~3级者;④受试者自愿接受疗程治疗;⑤本临床研究符合南京中医药大学附属医院伦理委员会要求,严格按照临床研究规范进行,每例患者均签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①孕妇或正在哺乳的妇女,体质易过敏者;②其他骨性关节炎患者,如髌骨性关节炎、手骨性关节炎等;③由其他疾患引起的继发性膝骨关节炎患者,如继发于关节外伤,先天性或遗传性疾病等;④合并一些严重的原发性疾病患者,如消化、呼吸、心脑血管、造血和神经系统、精神疾病等;

⑤放射学病情分级<sup>[11]</sup>4级患者;⑥6个月内进行过膝关节腔治疗者。

**1.5 治疗方案** 治疗组采用骨痹方(续断15g,骨碎补30g,牛膝15g,鸡血藤30g,千年健15g,桑寄生15g,油松节30g,土鳖虫10g),中药饮片由南京中医药大学附属医院中药房提供,由该院金实主任医师鉴定为正品,并由该院煎药室统一煎煮,每剂中药取水煎剂400mL,分2袋包装,每日2袋,早晚饭后半小时温服。对照组给予硫酸氨基葡萄糖胶囊(罗达药厂,国药准字H20090797),0.5g/次,3次/d,饭后半小时服用。两组均以3个月为1个治疗疗程。两组分别在治疗后3个月进行疗效评价。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 有效性评价指标** 膝关节疼痛疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分,西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数<sup>[12-13]</sup>,中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>中“骨性关节炎”,并结合临床实际,制定疗效判定标准及中医证候积分标准,其中膝关节疼痛、肿胀、屈伸不利主证以0,2,4,6积分,次证下肢痿弱乏力,腰脊酸痛、畏寒怕冷以0,1,2,3积分;病情活动指标血沉(ESR),C反应蛋白(CRP)等。

**1.6.2 安全性评价指标** ①一般体检项目,体温、呼吸、脉搏、血压、头颅、心肺等。②血常规、尿及粪常规。③心电图、肝肾功能检查。

**1.7 疾病疗效及中医证候疗效判定标准** 疾病疗效判定标准及中医证候疗效判定标准均参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>制定。

**1.7.1 疾病疗效判定标准** ①临床控制,疼痛、肿胀、晨僵等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$ ;②显效,疼痛、肿胀、晨僵等症状消失,关节活动不受限,积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$ ;③有效,疼痛、肿胀、晨僵等症状基本消除,关节活动轻度受限,积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ ;④无效,疼痛、肿胀、晨僵等症状与关节活动无明显改善,积分减少 $< 30\%$ 。

表3 两组患者中医证候积分改善情况比较( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 3 Comparison of improvement of TCM syndrome scores between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	膝部疼痛	膝部肿胀	膝关节屈伸不利	下肢乏力	腰脊酸痛	畏寒怕冷	总积分
治疗	治疗前	3.00 ± 1.14	0.80 ± 1.13	2.67 ± 1.09	1.60 ± 1.04	1.60 ± 0.97	2.00 ± 0.95	10.37 ± 3.43
	治疗后	0.67 ± 0.69 <sup>2,4)</sup>	0.00 ± 0.00 <sup>2,3)</sup>	0.27 ± 0.69 <sup>2,4)</sup>	0.13 ± 0.43 <sup>2)</sup>	0.20 ± 0.48 <sup>2,3)</sup>	0.43 ± 0.63 <sup>2,4)</sup>	1.30 ± 1.84 <sup>2,4)</sup>
对照	治疗前	3.20 ± 1.00	0.80 ± 1.24	3.07 ± 1.02	1.63 ± 0.81	2.13 ± 0.73	1.70 ± 0.84	11.03 ± 3.42
	治疗后	1.47 ± 0.90 <sup>2)</sup>	0.33 ± 0.76 <sup>2)</sup>	1.47 ± 0.90 <sup>2)</sup>	0.70 ± 0.95 <sup>2)</sup>	1.23 ± 0.94 <sup>2)</sup>	1.43 ± 0.90 <sup>1)</sup>	5.57 ± 3.00 <sup>2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表4,5同)。

**1.7.2 中医证候疗效判定标准** ①临床痊愈,中医临床症状全部或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。②显效,中医临床症状明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。③有效,中医临床症状均好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ , $< 70\%$ 。④无效,中医临床症状均无明显改善或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。疗效指数计算使用“尼莫地群法”,疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分  $\times 100\%$ 。

**1.8 统计学方法** 采用SPSS 17.0统计软件,计数资料用非参数检验,计量资料用t检验(如不符合正态分布,则用秩和检验),数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候疗效及疾病疗效比较** 治疗后与对照组比较,治疗组患者中医证候疗效及疾病疗效均显著升高( $P < 0.01$ )。见表1,2。

表1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes between two groups

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	12	15	3	0	100 <sup>1)</sup>
对照	1	5	17	7	76.7

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ (表2同)。

表2 两组患者疾病疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic efficacy between two groups

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	14	16	0	0	100 <sup>1)</sup>
对照	2	10	11	7	76.7

**2.2 两组患者中医证候积分比较** 与本组治疗前比较,治疗后两组患者膝部疼痛、膝部肿胀、膝关节屈伸不利、下肢乏力、腰脊酸痛、畏寒怕冷积分均明显下降( $P < 0.05, P < 0.01$ );与对照组治疗后相比,治疗组患者膝部疼痛、膝部肿胀、膝关节屈伸不利、腰脊酸痛、畏寒怕冷积分明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),下肢乏力积分降低不明显。见表3。

**2.3 两组患者 VAS 评分及 WOMAC 指数比较** 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后 VAS 评分及 WOMAC 指数的关节疼痛、功能积分、僵硬积分、总积分均有明显下降 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。与对照组

治疗后相比, 治疗组患者 VAS 评分, WOMAC 指数的僵硬积分下降明显 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), WOMAC 指数的总积分、疼痛、功能积分下降不明显。见表 4。

表 4 两组患者西医症候积分改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 4 Comparison of improvement of western medicine scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	VAS 评分	WOMAC 指数			WOMAC 总积分
			疼痛	僵硬	功能	
治疗	治疗前	4.73 ± 1.98	4.30 ± 2.72	0.90 ± 1.40	5.83 ± 3.68	11.13 ± 6.88
	治疗后	0.40 ± 0.89 <sup>2,4)</sup>	0.50 ± 0.57 <sup>2)</sup>	0.03 ± 0.18 <sup>1,3)</sup>	0.50 ± 0.78 <sup>2)</sup>	1.07 ± 1.17 <sup>2)</sup>
对照	治疗前	5.00 ± 1.39	5.27 ± 2.57	1.27 ± 1.82	7.97 ± 3.50	14.53 ± 7.09
	治疗后	2.47 ± 1.50 <sup>2)</sup>	2.13 ± 1.66 <sup>2)</sup>	0.23 ± 0.50 <sup>2)</sup>	3.83 ± 3.20 <sup>2)</sup>	6.33 ± 5.09 <sup>2)</sup>

**2.4 两组患者 ESR, CRP 水平比较** 与本组治疗前比较, 两组治疗后患者 ESR, CRP 水平均有显著下降 ( $P < 0.01$ ); 与对照组治疗后比较, 治疗组患者的 ESR, CRP 积分下降不明显。见表 5。

表 5 两组患者活动指标积分改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 5 Comparison of improvement of activity index scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	23.50 ± 9.53	23.40 ± 18.27
	治疗后	9.60 ± 2.84 <sup>2)</sup>	6.10 ± 2.47 <sup>2)</sup>
对照	治疗前	34.22 ± 11.98	35.89 ± 12.21
	治疗后	16.00 ± 4.33 <sup>2)</sup>	13.78 ± 5.81 <sup>2)</sup>

**2.5 安全性检测** 两组均无不良反应出现, 治疗前后均无肝肾功能、血尿粪常规等指标的异常, 未见明显生命体征、心电图改变。

### 3 讨论

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>[8-14]</sup>, 周老认为 KOA 的中医病机为本虚标实, 肝肾精血亏损为本, 多因杂合致气血运行不畅, 筋骨失养为标, 风寒湿邪三气杂至, 痹阻经络, 不通则痛, 则会出现膝关节疼痛、屈伸不利, 痰瘀凝滞关节, 导致膝关节肿胀, 肝主筋, 肾主骨, 肝肾精血亏虚, 筋骨无以濡养而致下肢痿弱乏力、腰脊酸痛、畏寒怕冷等症, 故确立益肾养血, 蠲痹通络为治疗 KOA 的治疗大法, 以骨痹方治疗。

骨痹方由续断、骨碎补、牛膝、鸡血藤、千年健、桑寄生、油松节、土鳖虫 8 味药组成。方中桑寄生味苦、甘, 性平, 具有益肝肾、祛风湿、强筋骨的功效, 现代药理研究认为槲寄生有两方面作用, 一方面对破

骨细胞增殖有抑制作用, 另一方面对 UMRI06 成骨样细胞的增殖作用较强<sup>[15]</sup>。鸡血藤养肝血、柔筋脉、和血络, 治风先治血, 血行风自灭, 许蓬娟等<sup>[16]</sup>通过 3 种方法观察 3 种不同浓度的鸡血藤水煎液对小鼠的镇痛效果, 结果证实鸡血藤水煎液具有镇痛作用。牛膝有补肝肾、强筋骨、散瘀血、消痈肿之效, 一定浓度的怀牛膝<sup>[17]</sup>可以提高胰岛素样生长因子 (IGF-1) 和 II 型胶原蛋白在 KOA 软骨组织中的表达, 从而延缓 KOA 的病情发展; 续断有补肝肾、强筋骨之功, 通过对卵巢切除大鼠的实验研究发现<sup>[18]</sup>, 续断能有效增加大鼠的血清 IGF-1 水平, 骨钙、骨矿及骨密度的含量; 骨碎补功用益肾、强筋骨、活血止痛, 现代药理研究发现骨碎补对于促进骨愈合具有重要意义<sup>[19]</sup>。千年健有祛风湿、壮筋骨、止痛消肿之效, 可通过抑制二甲苯引起的小鼠毛细血管通透性增高<sup>[20]</sup>, 从而对炎症的产生有一定的抑制作用; 油松节具有祛风湿、通络止痛作用, 实验研究发现<sup>[21]</sup>松节粉可以减少对乙酸所致小鼠扭体次数及巴豆油所致小鼠耳肿胀程度; 土鳖虫搜风通络、蠲痹祛瘀, 走窜之力峻, 其土鳖虫多肽<sup>[22]</sup>通过提高小鼠的胸腺指数及脾的指数, 可以促进胸腺和脾脏的发育, 具有提高机体的免疫力的功能。方中桑寄生、鸡血藤共为君药; 牛膝、续断、骨碎补三者共为臣药, 可增强君药补肝肾、强筋骨的功效; 千年健、油松节共为佐药; 土鳖虫能使诸药直达病所为使药, 诸药合用共奏益肾养血, 蠲痹通络之功效。此外, 从药理学研究中发现骨痹方中鸡血藤、千年健具有抗炎镇痛的作用, 油松节不仅可以抗炎镇痛, 还能调节机体免疫, 续断具有促进骨细胞增殖分化, 增加骨含量的作用, 骨碎补、怀牛膝、桑寄生均具有抗软骨细胞凋亡作用, 延缓软骨组织退变。由此推断骨痹方的

疗效作用机制可能与其具有抗炎镇痛、调节免疫、抗软骨细胞凋亡等作用有关。

通过骨痹方治疗膝骨关节炎肾虚络痹证的疗效观察,本研究发现在中医证候及西医病情改善方面,治疗组明显优于对照组,有统计学差异。由此可见,骨痹方可有效控制膝骨关节炎,在改善患者预后及提高生活质量方面有明显优势,且无明显不良反应,值得在临床推广应用。

[参考文献]

[1] 郑西希,郑文洁,张奉春. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的IV期多中心开放临床试验[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(11):730-733.

[2] 张波,李光友,纪树青. 微创手术联合醋酸曲安奈德注射液治疗膝骨关节炎的临床评价[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(1):80-82.

[3] Bolognesi M P, Greiner M A, Attarian D E, et al. Unicompartmental knee arthroplasty and total knee arthroplasty among medicare beneficiaries,2000 to 2009 [J]. J Bone Joint Surg Am,2013,95(22):e174.

[4] 吕帅杰,厉驹,何斌,等. 富血小板血浆关节内注射治疗膝骨关节炎的前瞻性随机对照研究[J]. 中华创伤杂志,2016,32(7):626-631.

[5] Yates A J, Mcgrory B J, Starz T W, et al. AAOS appropriate use criteria: optimizing the non-arthroplasty management of osteoarthritis of the knee[J]. J Am Acad Orthop Surg,2014,22(4):261-267.

[6] 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.

[7] 曾姣飞,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.

[8] 邝高艳,严可,柴爽,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):174-178.

[9] 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,2007,10(27):793-796.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.

[11] Kellgren J H, Lawrence J S. Radiological assessment of osteo-arthrosis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16 (4): 494-502.

[12] 蒋明,张奉春. 风湿病诊断与诊断评析[M]. 上海:上海科学技术出版社,2004:352.

[13] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a healthy status instrument for measuring clinically-important patient-relevant outcomes(1) following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis [J]. J Orthop Rheumatol, 1988, 1 (12): 95-98.

[14] 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.

[15] 殷军,王大为,李发美,等. 几种生药的提取部位对成骨样细胞的增殖作用[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18(4):279-282. 496-498.

[16] 许蓬娟,辛晓林,艾洪滨. 中药鸡血藤的镇痛实验研究[J]. 生物医学工程研究,2008,27(4):291-293,297.

[17] 柯晖. 怀牛膝对兔骨性关节炎软骨组织影响的实验研究[J]. 武汉:湖北中医药大学,2012:1-39.

[18] 程志安,沈慧勇,刘翰林,等. 续断对去势大鼠骨量和血清IGF-I的影响[J]. 中华现代中西医杂志,2004,2(9):76.

[19] 董福慧,郑军,程伟. 骨碎补对骨愈合过程中相关基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(7):518-521.

[20] 谢丽莎,蒙田秀,欧阳炜,等. 千年健镇痛抗炎药理研究[J]. 宁夏农林科技,2012,53(9):159-160.

[21] 何广云,侯可强,丁宁,等. 松节粉镇痛、抗炎作用的实验研究[J]. 国际中医中药杂志,2012,34(5):419-421.

[22] 刘丹,李兴暖,秦仲君,等. 土鳖虫多肽的制备及免疫调节作用研究[J]. 中药材,2012,35(9):1382-1385.

[责任编辑 张丰丰]