

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.014

骨友灵搽剂治疗膝关节炎多中心随机对照临床研究*

沙前坤¹, 闵 竞², 郝兴哲³, 罗小辑⁴, 张孝华^{5△}

(1. 重庆央都生物研究院, 重庆 408000; 2. 重庆医科大学附属永川医院, 重庆 402160;
3. 重庆市涪陵中心医院, 重庆 408000; 4. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016;
5. 重庆市江津区中心医院, 重庆 402260)

摘要:目的 探讨骨友灵搽剂治疗膝关节炎(KOA)的临床疗效和对膝关节液中炎性细胞因子的影响。方法 该研究联合4家医院进行, 研究设计为多中心、随机、对照方式, 将符合纳入标准的KOA患者240例, 按随机数字表法分为观察组(骨友灵搽剂治疗)和对照组(口服双氯芬酸钠治疗), 各120例。疗程均为2个月。结果 观察组总有效率为84.17%, 明显高于对照组的70.83% ($\chi^2=6.117, P<0.05$); 治疗1个月和2个月后, 两组西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎调查量表(WOMAC)评分及日本骨科协会(JOA)评分均明显改善 ($P<0.05$), 治疗2个月后改善更明显 ($P<0.05$), 且观察组患者改善情况均明显优于对照组 ($P<0.05$); 治疗1个月和2个月后, 两组患者的关节液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和前列腺素E₂(PGE₂)水平均明显下降 ($P<0.05$), 治疗2个月后下降更明显 ($P<0.05$), 且观察组患者下降更明显 ($P<0.05$); 两组均未发生药物相关的严重不良事件, 对照组共发生12例(10.00%)恶心等轻度胃肠道不适, 观察组共发生8例(6.67%)局部皮肤斑丘疹, 经对症干预后好转, 两组不良反应发生率相当 ($\chi^2=0.873, P=0.35>0.05$)。结论 骨友灵搽剂能有效缓解KOA患者的临床症状, 抑制关节腔内炎性细胞因子的渗出, 促进软骨合成修复, 有效缓解关节疼痛, 改善关节活动功能。

关键词: 骨关节炎; 疗效; 炎性细胞因子; 骨友灵搽剂; 药品不良反应

中图分类号: R932; R285.6; R274

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)24-0045-04

*基金项目: 2016年重庆市卫生计生委医学科研项目[2016MSXM163]。

第一作者: 沙前坤, 男, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为临床医学, (电子邮箱)53431801@qq.com。

△通信作者: 张孝华, 男, 大学本科, 主任医师, 研究方向为关节、创伤疾病的治疗, (电话)023-47538625。

2.4 样品含量测定

取样品适量, 依法制备供试品溶液, 再按拟订色谱条件进样测定, 记录色谱峰面积并计算含量。结果见表2。

表2 样品含量测定结果(% , $n=3$)

批号	氢氯噻嗪	阿司匹林	酒石酸美托洛尔
20180226	99.3	98.8	100.5
20180421	99.7	101.5	101.9
20180619	98.9	102.0	99.4

3 讨论

溶剂选择: 氢氯噻嗪在水中不溶解, 阿司匹林微溶解, 酒石酸美托洛尔极易溶解, 三者的溶解性差异较大, 氢氯噻嗪需要选择有机溶剂进行溶解。预试验结果表明, 先加甲醇-乙腈(1:1, V/V)适量溶解氢氯噻嗪后, 再加流动相适量溶解其余2种成分, 并进行超声处理, 可使3种成分均得到充分溶解。

流动相选择: 曾试用0.1 mol/L磷酸二氢钠-乙腈、醋酸盐缓冲液-甲醇、醋酸盐缓冲液-乙腈等系统及不同比例, 试图用1种流动相同时分离和测定该制剂中各种主药成分, 结果以文中溶液为流动相, 能同时使氢氯噻嗪、阿司匹林、酒石酸美托洛尔3种成分很好地分离, 且峰形较好、无干扰。

检测波长选择: 在200~400 nm波长范围内, 对氢氯噻嗪、阿司匹林、酒石酸美托洛尔对照品溶液分别进行全波长扫描, 结果氢氯噻嗪、阿司匹林、酒石酸美托洛

尔的最大吸收波长分别为273, 276, 275 nm, 且酒石酸美托洛尔的响应值较小, 故选用275 nm作为检测波长。

综上所述, 本研究中所建方法简便、准确、重复性好, 可用于复方依美辛胶囊中氢氯噻嗪、阿司匹林、酒石酸美托洛尔的含量测定。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 770-771, 544-545, 1188-1189.
- [2] 陈社带, 董 勤, 肖玉婵, 等. 双波长高效液相色谱法测定缬沙坦氢氯噻嗪片含量[J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 76-77.
- [3] 孙 璞, 何春龙, 成 业, 等. HPLC法测定阿司匹林肠溶片中阿司匹林的含量[J]. 北方药学, 2014, 11(11): 12-13.
- [4] 刘倩倩, 谢子立. 高效液相色谱双波长法测定复方罗布麻片中6个组分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(9): 1593-1600.
- [5] 王 璐. 高效液相色谱法测定复方美托洛尔胶囊中酒石酸美托洛尔的含量[J]. 海峡药学, 2012, 24(8): 61-63.
- [6] 钮 璞, 堵伟锋. 高效液相色谱法测定酒石酸美托洛尔片的含量[J]. 中国药业, 2008, 17(21): 38-39.
- [7] 姚五湖, 林瑞群. 高效液相色谱法测定氢氯噻嗪片的含量[J]. 中国药业, 2009, 18(17): 22-23.
- [8] 郑 丽. 高效液相色谱法同时测定安博诺片中厄贝沙坦和氢氯噻嗪的含量[J]. 辽宁医学院学报, 2012, 33(4): 338-340.
- [9] 敬永升, 胡海廷, 杨 珂. 高效液相色谱法测定复方卡托普利片中氢氯噻嗪含量[J]. 中国药业, 2009, 18(15): 18-19.
- [10] 杨春艳. 高效液相色谱法测定阿咖片中阿司匹林含量[J]. 中国药业, 2009, 18(18): 35.

(收稿日期: 2019-03-19; 修回日期: 2019-06-27)

Multicenter Randomized Controlled Study on Guyouling Liniment in the Treatment of Knee Osteoarthritis

SHA Qiankun¹, MIN Jing², HAO Xingzhe³, LUO Xiaojit⁴, ZHANG Xiaohua⁵

(1. Chongqing Yangdu Biology Institute, Chongqing, China 408000; 2. Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 402160; 3. Fuling Center Hospital of Chongqing City, Chongqing, China 408000; 4. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 5. Chongqing Jiangjin Centre Hospital, Chongqing, China 402260)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Guyouling Liniment in the treatment of knee osteoarthritis and its effect on inflammatory cytokines in knee synovial fluid. **Methods** A multi-center, randomized, controlled design was used to study 240 patients with knee osteoarthritis who met the inclusion criteria in four hospitals. All the patients were divided into the observation group (Guyouling Liniment) and the control group (Diclofenac Sodium Sustained-Release Tablets) according to the random number table method, 120 cases in each group. The course of treatment was two months. **Results** The total effective rate of the observation group was 84.17%, which was significantly higher than 70.83% of the control group ($\chi^2 = 6.117, P < 0.05$). After one and two months of treatment, the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) score and Japanese Orthopaedic Association (JOA) score in the two groups were significantly improved ($P < 0.05$), the improvement in the two groups was more significant after two months of treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After one and two months of treatment, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and prostaglandin E₂ (PGE₂) in the joint fluid of the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the decrease in the two groups was more significant after two months of treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). No serious adverse drug-related events occurred in the two groups. In the control group, there were 12 patients (10.00%) with mild gastrointestinal discomfort such as nausea. In the observation group, there were 8 patients (6.67%) with local skin spot papules, which improved after the intervention. The incidence of adverse reactions in the two groups was similar ($\chi^2 = 0.873, P = 0.35 > 0.05$). **Conclusion** Guyouling Liniment can effectively relieve the clinical symptoms of patients with knee osteoarthritis, inhibit the exudation of inflammatory cytokines in the articular cavity, promote the synthesis and repair of cartilage, effectively relieve the pain of joint and improve the function of joint movement.

Key words: osteoarthritis; efficacy; inflammatory cytokines; Guyouling Liniment; adverse drug reactions

膝关节炎(KOA)的症状特点为炎症、疼痛和骨骼肌肉系统僵硬^[1]。如果治疗不及时,可能致畸、致残,极大地降低患者生活质量。治疗 KOA 疼痛的方式包括保守治疗(如运动)、口服非甾体消炎药(NSAIDs)、关节腔注射、手术治疗等。目前 NSAIDs 是最常用的控制骨关节炎症状的药物^[2-3],对缓解关节疼痛、肿胀及屈伸不利效果较好。近年来,中药在 KOA 治疗中应用越来越多,如骨友灵搽剂,其由红花、制川乌、制何首乌、续断、威灵仙、醋延胡索、防风、鸡血藤、蝉蜕等中药组方,有活血化瘀、消肿止痛功效。本研究中选择常用 NSAIDs 双氯芬酸钠作为对照,在不同医院进行多中心、随机、对照临床研究,以评价骨友灵搽剂治疗 KOA 的临床疗效及安全性,并通过检测关节液中的炎性细胞因子水平,初步探讨 KOA 的发生机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参考中华医学会风湿病学分会 2010 年版《骨关节炎诊断及治疗指南》^[3]与 2003 年欧洲风湿病联盟制订的 KOA 诊断标准^[4]。

纳入标准:符合 KOA 诊断标准,病程不短于 6 个月;关节功能 Kellgren-Lawrence 分级为 1~3 级;患者具备理解且独立完成西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎调查量表(WOMAC)问卷的能力;年龄大于 40 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:心、脑、肝、肾等重要器官严重原发性疾病,结缔组织病,多发性硬化,肿瘤,外伤,类风湿关节炎,自身免疫性疾病和精神疾病;接受免疫抑制剂、糖皮质激素、环孢素、抗精神病药物、骨关节炎止痛药(对氨基水杨酸等)、保健类药物或有助于改善关节或软骨健康的功能性食品;过敏体质或对多种药物过敏;对 NSAIDs 类药物存在禁忌证;有膝盖手术史[包括关节穿刺引流术或胃肠道手术(除单纯性阑尾炎或疝气)]或滥用药物或酒精史;用传统的医疗干预、类固醇或膝关节腔注射黏膜补充剂(透明质酸钠)或物理治疗;在 2 个月前参加其他临床试验筛选;入组前使用抗凝药物如华法林、氯吡格雷、阿司匹林等,或有消化性溃疡/上消化道出血史且正在使用阿司匹林;大便潜血阳性。

病例选择与分组:本试验于 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在 4 个研究中心进行,240 例 KOA 患者分别来自重庆医科大学附属第一医院(80 例)、重庆医科大学附属永川医院(60 例)、重庆市江津区人民医院(60 例)、重庆市涪陵中心医院(40 例)骨科门诊。按随机数字表法分为观察组和对照组,各 120 例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

观察组患者予骨友灵搽剂(重庆喜旋生物科技有限公司,国药准字 Z50020539,规格为每瓶 50 mL)外用,每次取 3 mL 涂于患处,再热敷 20~30 min,每天 3 次,14 d 为 1 个疗程,间隔 1 周。对照组患者口服双氯芬酸

钠片,每天2次,每次1片。两组患者均治疗2个月,治疗结束后每月随访1次。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)相关评分。KOA严重程度依据WOMAC量表进行评分。膝关节功能根据日本骨科协会(JOA)膝骨性关节炎疗效判定标准判定。2)相关因子。治疗前及治疗后1个月、2个月分别取患者膝关节液,3 000 r/min离心10 min,取上清液,以酶联免疫吸附(ELISA)法测定关节液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与前列腺素E₂(PGE₂)水平,按说明书操作。

疗效判定标准:治疗后,参考文献[5-6]标准判定疗效,分为显效、有效、无效。总有效=显效+有效。

安全性评估:观察患者治疗期间不良反应/事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料采用率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表3。治疗过程中,对照组有12例(10.00%)患者出现恶心等轻度胃肠道不适,观察组有8例(6.67%)患者局部皮肤出现斑丘疹,经对症干预后均好转,无退出研究者。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.873$, $P = 0.35 > 0.05$)。

3 讨论

随着我国社会的老龄化进展,KOA发病人数逐年增加,我国人群KOA患病率已达9.56%^[7]。由KOA带

表1 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 120$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	48(40.00)	37(30.83)	35(29.17)	85(70.83)
观察组	51(42.50)	50(41.67)	19(15.83)	101(84.17)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 6.117$,* $P < 0.05$ 。

表2 两组患者骨关节炎指数及膝关节功能评分比较
($\bar{X} \pm s$,分, $n = 120$)

组别	WOMAC疼痛评分			JOA评分		
	治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月
对照组	53.9 $\pm$ 13.6	34.6 $\pm$ 10.8*	19.8 $\pm$ 7.3 [△]	57.1 $\pm$ 14.4	58.2 $\pm$ 15.3*	59.7 $\pm$ 16.1 [△]
观察组	52.3 $\pm$ 14.2	31.4 $\pm$ 11.3* [#]	14.7 $\pm$ 6.5 ^{△#}	58.3 $\pm$ 13.8	62.3 $\pm$ 14.8* [#]	64.6 $\pm$ 15.2 ^{△#}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后1个月比较,[△] $P < 0.05$;与对照组同时点比较,[#] $P < 0.05$ 。表3同。

表3 两组膝关节液中TNF- α 与PGE₂水平的比较
($\bar{X} \pm s$,ng/L, $n = 120$)

组别	TNF- α			PGE ₂		
	治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗前	治疗后1个月	治疗后2个月
对照组	31.5 $\pm$ 5.3	26.4 $\pm$ 4.7*	21.7 $\pm$ 4.6 [△]	41.6 $\pm$ 5.8	32.7 $\pm$ 5.1*	23.5 $\pm$ 4.8 [△]
观察组	33.2 $\pm$ 4.8	25.5 $\pm$ 5.1*	18.6 $\pm$ 3.5 ^{△#}	42.4 $\pm$ 6.3	29.8 $\pm$ 6.3*	17.4 $\pm$ 3.2 ^{△#}

来的关节疼痛和活动不灵活等不适,极大地影响了工作和生活。若未能得到积极有效的治疗,甚至有致畸可能^[8]。现代临床医学对KOA的治疗有手术和非手术治疗,手术治疗以关节镜治疗和人工关节置换术为主,患者较痛苦,依从性差,且主要针对晚期患者。非手术治疗有关节腔注射和口服药物等方法,研究发现,口服药物中阿片类药物在改善疼痛相关功能方面的效果并不优于非阿片类药物^[9]。因此,治疗中重度慢性腰痛及髋关节或膝关节骨性关节炎疼痛不推荐阿片类药物。

NSAIDs为最常用的一类控制骨关节炎症状的药物,缓解关节疼痛、肿胀及屈伸不利效果较好,但不利于软骨合成,其作用机制是通过下调环氧合酶(COX)活性,减少炎性介质前列腺素等的生成,从而缓解关节疼痛及肿胀等症状并改善关节活动^[3]。对照组采用的双氯芬酸钠,作为经典的非选择性NSAIDs,是针对骨关节炎最有效的一类NSAIDs。本研究结果显示,观察组患者经骨友灵搽剂治疗后,WOMAC疼痛评分及JOA评分均有明显改善,且改善程度优于使用双氯芬酸钠的对照组,这表明骨友灵搽剂能显著减轻患者的慢性疼痛等症状,且效果优于双氯芬酸钠。

由于医疗水平的局限性,KOA发病机理还未完全明确。研究显示,炎症反应是加速KOA临床症状恶化及病情进展的关键因素^[10]。TNF- α 是参与KOA发病进程中的重要炎性细胞因子,不但可激活对KOA的关节软骨产生负性破坏作用的蛋白酶,如基质金属蛋白酶、蛋白聚糖酶^[11],而且会加速关节软骨的毁损,加剧关节炎症反应,引发疼痛。ZIETEK等^[12]检测接受全膝关节置换术的重度KOA患者术前关节液中TNF- α 水平,结果发现,TNF- α 水平是术前疼痛的唯一独立预测因子。一项对半月板切除术后进行长时间的随访跟踪监测发现,初次较高的IL-6和TNF- α 水平与骨赘的生长风险密切相关(OR 值为1.05),4~10年后第2次检测的TNF- α 水平更高与关节间隙丧失(OR 值为1.70)或前几年日常生活活动能力的恶化(OR 值为1.50)加剧有关^[13]。故认为关节液中较高或随时间增加的IL-6和TNF- α 水平与膝关节骨性关节炎的进展风险增加有关。其他的相关研究亦表明,与骨关节炎有关的细胞因子(包括TNF- α)在骨关节炎病变中均升高^[14],且TNF- α 水平与骨关节炎病变程度相关,病变程度越重,TNF- α 水平越高^[15]。因此,降低TNF- α 水平对提高临床疗效有极大作用^[16]。PGE₂是骨关节炎中主要炎性调节因子^[17],有症状的骨关节炎患者体内PGE₂水平明显高于非骨关节炎患者^[18]。PGE₂还可增加基质金属蛋白酶-13的表达,基质金属蛋白酶-13的增加又可增加胶原降解,并减少蛋白多糖合成^[19]。PGE₂可增加血管通透性,加剧炎性细胞浸润,引起局部水肿,加剧骨关节炎。本研究结果显示,两组患者治疗后关节液中炎性因

子 TNF- α 与 PGE₂ 水平均逐渐降低,且观察组下降程度均大于对照组 ($P < 0.05$),表明骨友灵搽剂能降低关节液中炎性因子 TNF- α 与 PGE₂ 水平,且效果优于单用西药。

KOA 属中医“骨痹”“痹证”等范畴^[20],病机为肾虚血瘀,肝肾亏虚、络脉瘀阻是骨关节病的发病基础。骨友灵搽剂以威灵仙、续断、蝉蜕、制川乌、醋延胡索、红花、制何首乌、防风、鸡血藤为主要原料。方中,制何首乌、续断、威灵仙有补肾强筋健骨功效,红花、延胡索、鸡血藤有舒筋活血行气止痛功效,防风、蝉蜕有驱邪通络功效。诸药联用有协同作用,能有效促进局部血液循环,以帮助药物吸收,从而发挥消肿、止痛、活血、化瘀等作用。随着中医理论研究的不断深入,骨友灵搽剂在软组织损伤、腰腿慢性疼痛等临床方面的应用也越来越广泛。研究发现,中医药能有效调节部分细胞因子的表达而发挥作用^[21]。本研究结果显示,观察组患者治疗 1 个月和 2 个月后临床疗效明显优于对照组患者,且关节液中的 TNF- α 和 PGE₂ 水平,以及 WOMAC 疼痛评分和 JOA 评分均较治疗前明显降低。说明骨友灵搽剂能有效降低炎性细胞因子在膝关节腔液中的表达水平,抑制上述炎性因子产生,减轻炎性反应,改善 KOA 患者关节疼痛、肿胀、僵硬等症状,延缓病情进展。本研究中,两组患者对骨友灵搽剂和双氯芬酸钠均耐受良好,不良事件发生率相当,且均无严重不良反应出现,表明这两种药物的安全性和耐受性均较理想。

综上所述,骨友灵搽剂治疗 KOA 能有效降低关节液中炎性因子水平,改善膝关节功能。但具体机理尚需进一步体内体外循证医学试验证实。

参考文献:

- [1] LEE S, KIM SJ. Efficacy and safety of ChondroT on knee - osteoarthritis: Protocol for a 8 - week, randomized, double - blind, placebo - controlled, multicenter therapeutic exploratory clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(12): e0170.
- [2] O'DELL JR, MIKULS TR, TAYLOR TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 307 - 318.
- [3] 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.
- [4] JORDAN KM, ARDEN NK, DOHERTY M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(12): 1145 - 1155.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 350 - 351.
- [6] 张国宁, 王友. 膝关节评分标准的评估[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(16): 1141 - 1143.
- [7] 谭利, 刘伟波, 方海玲. 医用臭氧联合透明质酸钠治疗膝骨关节炎临床疗效[J]. *当代医学*, 2012, 18(18): 144 - 145.
- [8] 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.
- [9] KREBS EE, GRAVELY A, NUGENT S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain - Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 872 - 882.
- [10] PELLETIER JP, RAYNAULD JP, BEAULIEU AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2 - year multicentre exploratory study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 256.
- [11] DA COSTA BR, REICHENBACH S, KELLER N, et al. RETRACTED: Effectiveness of non - steroidal anti - inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta - analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387(10033): 2093 - 2105.
- [12] ZIETEK P, DZIEDZIEJKO V, SAFRANOW K, et al. TNF - α concentrations in pre - operative synovial fluid for predicting early post - operative function and pain after fast - track total knee arthroplasty[J]. *Knee*, 2016, 23(6): 1044 - 1048.
- [13] LARSSON S, ENGLUND M, STRUGLICS A, et al. Interleukin - 6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1906 - 1914.
- [14] 闻振坤, 郭建斌, 张育民. 骨关节炎早期诊断生物学标志物的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(11): 1142 - 1144.
- [15] ÖZLER K, AKTAS E, ATAY Ç, et al. Serum and knee synovial fluid matrix metalloproteinase - 13 and tumor necrosis factor - alpha levels in patients with late stage osteoarthritis[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2016, 50(6): 670 - 673.
- [16] 李本杨, 王峰. 基质金属蛋白酶家族与膝骨关节炎成因机制相关性研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2014, 26(5): 545 - 547.
- [17] AKHTAR N, KHAN NM, ASHRUF OS, et al. Inhibition of cartilage degradation and suppression of PGE₂ and MMPs expression by pomegranate fruit extract in a model of posttraumatic osteoarthritis[J]. *Nutrition*, 2017, 33: 1 - 13.
- [18] CHO H, WALKER A, WILLIAMS J, et al. Study of osteoarthritis treatment with anti - inflammatory drugs: cyclooxygenase - 2 inhibitor and steroids[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 595273.
- [19] SCHADOW S, SIEBERT HC, LOCHNIT G, et al. Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53955.
- [20] 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.
- [21] 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.

(收稿日期: 2019 - 06 - 18; 修回日期: 2019 - 08 - 05)