

关节克痹丸联合西药治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎临床研究

党兴, 张铎安

南阳市第一人民医院骨二科, 河南 南阳 473000

[摘要] 目的: 观察关节克痹丸联合西药治疗膝骨关节炎(KOA)寒湿痹阻证的临床疗效。方法: 选取90例KOA患者, 按随机数字表法分为对照组及研究组各45例。对照组予以常规西药治疗, 研究组在对照组基础上加用关节克痹丸治疗。比较2组临床疗效及不良反应发生率, 比较2组治疗前后血清炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、关节液Wnt β -catenin信号通路相关指标(Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA表达量)、中医证候积分、疼痛视觉模拟评分法(VAS)、美国特种外科医院(HSS)评分的变化。结果: 研究组临床疗效总有效率为93.33%, 对照组为77.78%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平均较治疗前下降($P < 0.05$), 研究组上述3项水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA指标值均较治疗前下降($P < 0.05$), 研究组上述2项指标值均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分及VAS评分均较治疗前下降($P < 0.05$), HSS评分均较治疗前上升($P < 0.05$); 研究组中医证候积分及VAS评分均低于对照组($P < 0.05$), HSS评分高于对照组($P < 0.05$)。研究组不良反应发生率为6.67%, 对照组不良反应发生率为11.11%, 2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 关节克痹丸联合西药治疗KOA能提升治疗有效率, 改善临床症状, 安全性高。

[关键词] 膝骨关节炎; 关节克痹丸; 炎症因子; 关节液Wnt β -catenin信号通路; 中医证候积分

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 05-0117-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.023

Clinical Study on Guanjie Kebi Pills Combined with Western Medicine for Knee Osteoarthritis of Cold-Damp Obstruction Type

DANG Xing, ZHANG Duo'an

Orthopedics Department II, Nanyang First People's Hospital, Nanyang Henan 473000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of the therapy of Guanjie Kebi Pills combined with western medicine on knee osteoarthritis (KOA) of cold-damp obstruction type. **Methods:** A total of 90 KOA patients were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, with 45 cases in each group. The control group was given routine western medicine for treatment, and the study group was additionally treated with Guanjie Kebi Pills based on the treatment of the control group. The clinical effects, incidence of adverse reactions, and changes of levels of serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)], related indexes of Wnt β -catenin signal pathway in synovial fluid (levels of Wnt-5a mRNA and β -catenin mRNA), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, and scores of Visual Analogue Scale (VAS) of pain and Hospital for Special Surgery (HSS) were compared before and after treatment between the two

[收稿日期] 2023-07-13
[修回日期] 2023-12-22
[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20210971)
[作者简介] 党兴 (1985-), 男, 副主任医师, E-mail: wangyuansha5119@163.com。

groups. **Results:** The total clinical effective rate was 93.33% in the study group and 77.78% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above three levels in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Wnt-5a mRNA and β -catenin mRNA in the study group were significantly decreased when compared with those in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores and VAS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the HSS scores were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the TCM syndrome score and VAS score in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the HSS score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.67% in the study group and 11.11% in the control group, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Guanjie Kebi Pills combined with western medicine can improve the curative effect on KOA and clinical symptoms, with great safety.

Keywords: Knee osteoarthritis; Guanjie Kebi Pills; Inflammatory factors; Wnt β -catenin signal pathway in synovial fluid; Traditional Chinese medicine syndrome scores

膝骨关节炎(KOA)好发于中老年人群,其主要病理特征为关节软骨退行性病变,主要表现为关节疼痛、僵硬及活动不利^[1],是引起老年人活动障碍的主要原因,随着年龄增长,本病患率也呈现升高趋势,且女性较男性更为多见。目前,针对 KOA 现代医学主要采取药物、手术、关节腔注射及物理疗法等多种手段,长期服用非甾体类药物的不良反应较多,如胃肠道不适、肝肾功能受损等^[2]。硫酸氨基葡萄糖目前被广泛应用于 KOA 的治疗,其抗炎效果良好,且能促进软骨再生修复,但单纯使用该药治疗 KOA 的效果仍存在一定局限^[3]。KOA 归属于中医痹证范畴,寒湿痹阻证为其常见证候类型,针对寒湿痹阻型 KOA,当温阳散寒除湿^[4]。关节克痹丸具有祛风散寒、活络止痛的功效,符合寒湿痹阻证 KOA 的治则。本研究采用关节克痹丸联合西药治疗 KOA,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《骨关节炎诊治指南(草案)》^[5]拟定 KOA 诊断标准。年龄 ≥ 40 岁;1个月膝痛反复出现;晨僵 ≤ 30 min;膝关节 X 线片可见关节边缘存在骨赘、关节间隙变窄和(或)囊性变、软骨下骨硬化;关节液黏性、清亮,白细胞 $< 2\,000$ 个;活动时出现骨摩擦音。

1.2 辨证标准 参照《膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)》^[6]拟定寒湿痹阻证辨证标准。以关节疼痛、遇冷疼痛增加,遇暖疼痛减少为主症;以腰身重痛为次症;舌质淡、苔白腻,脉沉。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;近4周内未接受局部手术、物理疗法及口服药物等治疗;Kellgren Lawrence 分级为 I ~ III 级;临床分期 I ~ III 期;已签署知情同意书,愿意参与临床试验。

1.4 排除标准 由其他原因所致的膝关节病变如骨质疏松症、骨肿瘤、骨关节结核等;合并急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤;对本研究所涉及药物过敏;怀孕或哺乳女性。

1.5 剔除标准 临床资料不完整,失访;临床试验过程中出现严重不良反应;依从性差,无法遵医嘱完成试验。

1.6 一般资料 选取 2020 年 6 月—2022 年 6 月南阳市第一人民医院收治的 90 例 KOA 患者,按随机数字表法分为对照组及研究组各 45 例。对照组男 23 例,女 22 例;年龄 45 ~ 62 岁,平均 (52.64 ± 5.85) 岁;病程 6 ~ 14 个月,平均 (9.26 ± 2.38) 个月;Kellgren Lawrence 分级: I 级 15 例, II 级 18 例, III 级 12 例;发病位置:右侧、左侧分别 21 例、24 例。研究组男 24 例,女 21 例;年龄 46 ~ 63 岁,平

均(52.58 ± 5.92)岁;病程6~14个月,平均(9.32 ± 2.34)个月;Kellgren Lawrence 分级:Ⅰ级14例,Ⅱ级20例,Ⅲ级11例;发病位置:右侧、左侧分别23例、22例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过南阳市第一人民医院医学伦理会批准(2021-08-05)。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字J20140072,规格:0.2 g)及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,规格:0.314 g)口服,塞来昔布每天2次,每次0.2 g,服用2周,硫酸氨基葡萄糖每天3次,每次2粒,服用6周。

2.2 研究组 在对照组基础上加用关节克痹丸(贵州信邦制药股份有限公司,国药准字Z20163108),每次8丸,每天2次,服用6周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清炎症因子。检测2组治疗前后外周血中炎症因子水平[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],采取清晨空腹静脉血3 mL,离心处理方法同上。血清炎症因子水平均采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒均购自上海钰博生物科技有限公司。②关节液 Wnt β -catenin 信号通路相关指标。检测2组治疗前后关节液 Wnt β -catenin 信号通路相关指标(Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 表达量),检测方法为实时荧光定量PCR,内参为 Wnt-5a、 β -actin,定量目的基因,在60℃条件下,进行荧光值检测,获取CT值,按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法得出相对定量结果。③中医证候积分。比较2组治疗前后中医证候积分,包括主症(关节疼痛、肿胀、屈伸不利)^[7],由轻至重计为0分、2分、4分及6分;次症(怕冷、阴雨天加重、肢体酸胀沉重),由轻至重计为0分、1分、2分及3分,舌质及脉象计为0分、1分及2分。三者分值相加为总分,分值越高表示症状越严重。④KOA 治疗效果。采用美国特种外科医院(HSS)^[8]评分评估,包括疼痛(30分)、功能(22分)、活动度(18分)、肌力(10分)、屈膝畸形(10分)及稳定性(10分)。总分100分,评分标准:优(≥ 85 分)、良(78~84分)、可(60~69分)、差(< 60 分)。⑤疼痛程度。以疼痛视觉模拟评分法(VAS)评估^[9],分值范围0~10分,无

痛(0分)、轻度(1~3分)、中度(4~6分)、重度(7~9分)、剧烈(10分)。⑥不良反应。比较2组治疗期间不良反应发生率,如皮肤过敏、恶心呕吐等。

3.2 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较进行独立样本 t 检验,组内比较进行配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]拟定疗效标准。临床控制:症状完全消失,中医证候积分改善率 $\geq 95\%$,功能活动恢复正常;显效:症状明显缓解,70% $\leq$ 中医证候积分改善率 $< 95\%$,功能活动明显改善;有效:症状部分缓解,30% $\leq$ 中医证候积分改善率 $< 70\%$,功能活动有所改善;无效:症状及功能均无改善,中医证候积分改善率 $< 30\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。研究组临床疗效总有效率为93.33%,对照组为77.78%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
研究组	45	17(37.78)	19(42.22)	6(13.33)	3(6.67)
对照组	45	9(20.00)	15(33.33)	11(24.44)	10(22.22)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表2。治疗前,2组血清炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平均较治疗前下降($P < 0.05$),研究组上述3项水平平均低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组 别	时 间	例数	IL-6(mg/L)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
研究组	治疗前	45	98.53 $\pm$ 6.42	276.59 $\pm$ 26.32	166.37 $\pm$ 20.25
	治疗后	45	43.54 $\pm$ 6.49 ^{①②}	62.53 $\pm$ 9.25 ^{①②}	43.36 $\pm$ 12.48 ^{①②}
对照组	治疗前	45	99.05 $\pm$ 6.36	278.31 $\pm$ 25.86	165.84 $\pm$ 21.04
	治疗后	45	62.26 $\pm$ 8.31 ^①	124.75 $\pm$ 11.84 ^①	98.75 $\pm$ 15.47 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后关节液 Wnt β -catenin 信号通路相关指标比较 见表2。治疗前,2组关节液 Wnt β -

catenin 信号通路相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 指标值均较治疗前下降($P<0.05$),研究组上述 2 项指标值均低于对照组($P<0.05$)。

表 3 2 组治疗前后关节液 Wnt β -catenin 信号通路相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Wnt-5a mRNA	β -catenin mRNA
研究组	治疗前	45	2.84 $\pm$ 0.23	3.27 $\pm$ 0.36
	治疗后	45	1.19 $\pm$ 0.15 ^{①②}	1.40 $\pm$ 0.12 ^{①②}
对照组	治疗前	45	2.79 $\pm$ 0.25	3.22 $\pm$ 0.33
	治疗后	45	1.87 $\pm$ 0.20 ^①	2.24 $\pm$ 0.20 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.5 2 组治疗前后中医证候积分、HSS 评分、VAS 评分比较 见表 4。治疗前,2 组中医证候积分、HSS 评分及 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组中医证候积分及 VAS 评分均较治疗前下降($P<0.05$),HSS 评分均较治疗前上升($P<0.05$);研究组中医证候积分及 VAS 评分均低于对照组($P<0.05$),HSS 评分高于对照组($P<0.05$)。

表 4 2 组治疗前后中医证候积分、HSS 评分、VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分	HSS 评分	VAS 评分
研究组	治疗前	45	20.82 $\pm$ 3.17	50.38 $\pm$ 3.05	8.25 $\pm$ 1.16
	治疗后	45	8.26 $\pm$ 2.74 ^{①②}	78.45 $\pm$ 4.83 ^{①②}	2.31 $\pm$ 0.27 ^{①②}
对照组	治疗前	45	21.63 $\pm$ 3.25	51.63 $\pm$ 3.17	8.46 $\pm$ 1.08
	治疗后	45	13.76 $\pm$ 2.95 ^①	73.06 $\pm$ 5.14 ^①	4.29 $\pm$ 0.37 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.6 2 组不良反应发生率比较 研究组出现胃肠道不适 2 例,皮肤红疹 1 例,不良反应发生率为 6.67%;对照组出现胃肠道不适 3 例,皮肤红疹 2 例,不良反应发生率为 11.11%。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

KOA 好发于中老年人群,能引起疼痛、运动功能障碍及下肢畸形,若不及时干预,可引起关节软骨退变、断裂和溃疡,造成患者丧失运动能力而导致残疾,对生活质量产生严重不良影响。因此,延缓 KOA 疾病进展,对于减少患者医疗花费、提高生活质量意义重大。针对 KOA 的治疗方法主要包括非

手术治疗与手术治疗,其中,非手术治疗主要包括药物治疗及以物理治疗、针灸推拿、功能锻炼等为代表的非药物治疗手段,手术治疗又分为关节镜及全膝关节置换术,对于 Kellgren Lawarance 分级为 I~III 级,且膝关节骨性关节炎严重性指数 <14 的 KOA 患者,推荐使用非手术治疗,也可采取关节镜治疗。目前,临床上仍多以保守治疗为主,如口服非甾体类抗炎药(NSAIDs)、关节腔内注射玻璃酸钠、口服氨基葡萄糖类药物等,治疗方案各有利弊。

NSAIDs 为目前临床上治疗 KOA 最常用的药物,可缓解关节疼痛及抑制炎症反应,被 2000 年欧洲风湿病协会(EULAR)列为一线推荐药物,能有效缓解中度以下的膝关节疼痛^[11],其治疗 KOA 的主要机制是通过与体内环氧酶(COX)结合继而抑制 COX 活性,阻断 COX 催化花生四烯酸(AA)转化为前列腺素(PG),减少局部组织 PG 合成及炎症因子产生^[12]。NSAIDs 还能减少缓激肽释放,调节 KOA 患者炎症反应,减轻关节疼痛^[13]。塞来昔布为新一代高选择性 COX-2 抑制剂,与传统 NSAIDs 相比,能大幅度减少胃肠道不良反应,因此深受中老年患者青睐。有研究发现,塞来昔布能增加关节软骨基质蛋白多糖含量,修复受损软骨,促进软骨代谢,延缓软骨退变^[14]。硫酸氨基葡萄糖为常用软骨保护剂,可抑制磷脂酶 A (Phospholipase A)和胶原酶(Collagenase)活性,降低基质金属蛋白酶(MMPs)合成,减少一氧化氮产生,减慢机体软骨基质降解与软骨细胞凋亡速度,有利于关节软骨修复及关节功能的恢复。药理学研究显示^[15],硫酸氨基葡萄糖能改善机体骨代谢,刺激关节软骨细胞的增殖,同时还具备一定的改善炎症状态的作用。相较于 NSAIDs,硫酸氨基葡萄糖作用更为持久、疗效更好,但存在起效缓慢的缺陷,临床上通常将 NSAIDs 与硫酸氨基葡萄糖联合使用以增强疗效^[16]。

KOA 归属于中医痹证、骨痹范畴,是中医“五体痹”之一,《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,曰骨痹。”《素问·痹论》曰:“骨痹不已,复感于邪,内舍于肾。”^[17]中医学认为,骨痹病病机多见肝血不足、骨骼不健、肾精不充、精脉不强,所致筋骨不坚、骨失所养,寒、风、湿邪内侵,所致气血瘀滞、筋脉不通,经脉痹阻,进而发为骨痹。其辨证可分为气滞血瘀

证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、肝肾亏虚证、气血虚弱证五种,以寒湿痹阻证较为多见。关节克痹丸由虎杖、草乌、黄芩、秦艽、苍术、川牛膝、桂枝、川乌、海桐皮等多种中药组成,其主要功效为祛风散寒、活络止痛^[18]。现代药理学证实,秦艽、独活的挥发油成分具有抗炎、解热镇痛作用^[19]。黄芩能抑制炎症因子的产生,如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等,减轻软骨局部炎症反应,保护软骨细胞免受损伤^[20]。桂枝能够改善血液循环,增加关节软骨的营养供应,促进软骨细胞的增殖和分化,抑制软骨基质的降解,从而保护软骨^[21]。研究显示,牛膝中主要活性成分为牛膝苷、牛膝多糖、槲皮素、 β -甾醇等,其中槲皮素能显著降低急性关节炎模型大鼠的炎症因子表达水平,改变关节病理状态,抑制小腿关节肿胀^[22];此外有研究证实,甾醇可抑制炎症,具有免疫调节及抗氧化作用,可与机体软骨细胞结合,抵消金属基质蛋白酶对关节软骨的降解作用^[23]。

本研究采用关节克痹丸对 KOA 寒湿痹阻证患者进行治疗,结果显示,研究组治疗总有效率及 HSS 评分均显著高于对照组,中医证候积分及 VAS 评分均低于对照组,提示关节克痹丸在改善 KOA 患者症状、疼痛及肢体功能方面有积极意义,对 KOA 的治疗具有明显效果。炎症细胞因子在 KOA 的发生发展起着重要作用,它是一类由免疫细胞或其他细胞分泌的具有调节免疫和炎症反应的小分子蛋白质。其中,IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 是三种重要的促炎细胞因子,它们可以通过不同的信号通路激活多种下游效应分子,从而影响软骨细胞、滑膜细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞等关节组织细胞的功能^[24]。本研究表明,研究组治疗后 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平低于对照组,提示关节克痹丸能降低 KOA 患者炎症因子表达。研究发现,Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活与关节炎的发生、发展密切相关,在正常的关节软骨中,Wnt/ β -catenin 信号通路处于动态平衡状态,以确保软骨细胞及软骨基质的正常代谢与更新^[25],KOA 患者往往存在 Wnt/ β -catenin 信号通路失衡,一方面,由于软骨细胞及软骨基质中存在分泌型卷曲体相关蛋白 3、骨硬化蛋白等 Wnt/ β -catenin 信号通路拮抗剂,能够与 Wnt 蛋白或受体结合,继而阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,对软骨产生保护作用,减少软骨损伤。KOA 患者软骨细胞

及软骨基质中 Wnt/ β -catenin 信号通路拮抗剂表达下降,导致 Wnt/ β -catenin 信号通路过度激活,加速软骨降解及炎症反应^[26],因此,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的过度激活对保护损伤的软骨组织具有积极意义。本研究结果显示,治疗后研究组 Wnt-5a mRNA、 β -catenin mRNA 与对照组比较均明显降低,提示关节克痹丸能调节 KOA 患者的 Wnt/ β -catenin 信号通路,究其原因,可能与关节克痹丸含有的秦艽、独活、牛膝等中药有关,上述这些中药被证实具有抗炎作用。

综上所述,关节克痹丸联合西药治疗 KOA 能提升治疗有效率,改善临床症状,安全性高。

[参考文献]

- [1] 周巧,刘健,忻凌,等. 膝关节炎中医内外合治的临床数据挖掘[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(1): 70-74.
- [2] 王斌,邢丹,董圣杰,等. 中国膝关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [3] 徐卫东,陈正,吴滢,等. 强筋壮骨方联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨性关节炎临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1663-1665.
- [4] 张春雷,李冀. 膝关节炎的中医药治疗进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 106-110.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(11): 702-704.
- [6] 陈卫衡,刘献祥,童培建,等. 膝关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.
- [7] 雷融,张如意,王木杉,等. 乳没止痛散透皮贴疗法联合针灸治疗寒湿痹阻型膝关节骨关节炎疗效观察[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 142-147.
- [8] WALKER P S. Hospital for special surgery[J]. Tribology, 2008, 4(4): 227-228.
- [9] CHIAROTTO A, MAXWELL L J, OSTEO R W, et al. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review[J]. J Pain, 2019, 20(3): 245-263.
- [10] 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: 36-38.
- [11] 安非梦,武慧强,张海斌,等. 膝关节炎性关节病中西医结合治疗进展[J]. 实用手外科杂志, 2023, 37(1): 111-116.
- [12] 孙斌,王子婧,曹阳,等. 非甾体抗炎药治疗我国中老年骨关节炎疗效和安全性的网状 Meta 分析[J]. 药事实践杂志, 2021, 39(3): 259-266.
- [13] 栾远航,柴小青,余琪,等. 非甾体抗炎药用于术后镇痛对血浆 β 内啡肽影响的 Meta 分析[J]. 江苏医药, 2017, 43(4): 265-

- 268.
- [14] 徐浩, 黄婷, 周圆, 等. 依托考昔与塞来昔布对急性痛风性关节炎患者关节活动性及功能的影响比较[J]. 中国药业, 2023, 32(6): 96-98.
- [15] 纪帅帅, 闫洁, 王子吟, 等. 硫酸氨基葡萄糖脂质体的制备及其对骨关节炎的治疗作用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(3): 266-271.
- [16] 庞礼雄, 陈昀. 氨基葡萄糖治疗骨关节炎的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(4): 99-101.
- [17] 王昊, 阎小萍. 读《内经》痹论篇“三痹”, “五体痹”有感[J]. 中国中医急症, 2013, 22(1): 76-77.
- [18] 殷生楠, 殷勇, 柳冬梅, 等. 关节克痹丸的有效性和安全性临床研究[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(21): 3176-3177.
- [19] 李跟旺, 王磊. 秦艽在关节炎抗炎镇痛治疗中的作用[J]. 西部中医药, 2018, 31(3): 133-136.
- [20] 孙标, 邓翠翠, 王加, 等. 黄芩苷对大鼠类风湿性关节炎软骨损伤的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(7): 1440-1446.
- [21] 薛艳, 蒋鼎, 王学宗, 等. “桂枝与白芍”药对治疗膝骨关节炎的“成分-靶点”调控网络研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2140-2143.
- [22] 鞠洋, 曲宁宁, 任艳玲. 基于网络药理学的牛膝防治骨质疏松潜在分子机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 40-44, 260-261.
- [23] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.
- [24] 刘鑫, 谭旭仪, 邝高艳, 等. 膝骨关节炎中医证型, K-L分级与IL-1 β , IL-6, TNF- α , VAS评分的相关性[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2681-2687.
- [25] 李远栋, 杨琨, 王平, 等. 中药基于Wnt/ β -catenin信号通路治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6717-6723.
- [26] 王婉莹, 彩云, 孙丽艳. Wnt/ β -catenin信号通路在骨关节炎和大骨节病发病中的作用及研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2018, 37(11): 933-936.

(责任编辑: 吴凌, 郭雨驰)