

治痹汤加减治疗老年膝关节骨性关节炎临床效果

于玲,唐庆栓,屈东香,邵凯

(齐齐哈尔市第一医院药学部,黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要:目的 探讨治痹汤加减治疗老年膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis,KOA)患者的临床效果。方法 选取2020年1月—2023年1月在医院治疗的老年KOA患者150例,将患者分为观察组(79例)和对照组(71例),对照组给予常规治疗,观察组在对照组基础上给予中医治痹汤加减治疗,观察两组治疗效果、生存质量等,检测治疗前后血清骨桥蛋白(osteopontin,OPN)、基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)、葡萄糖-6-磷酸异构酶(glucose-6-phosphate isomerase,GPI)、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(anti mutant citrullinated vimentin,MCV)抗体水平。结果 观察组治疗疗效优于对照组($P<0.05$),其治疗总有效率为96.20%(76/79);观察组治疗后视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)评分和中医证候积分分别为 (1.20 ± 0.32) 分和 (3.40 ± 1.00) 分,明显低于对照组($P<0.05$),而日本骨科协会(Japanese orthopaedic association,JOA)评分为 (84.40 ± 10.21) 分,明显高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后SF-36量表生理机能、生理职能、躯体疼痛、总体健康和精神健康评分分别为 (76.39 ± 9.11) 分、 (80.02 ± 8.81) 分、 (77.10 ± 10.32) 分、 (75.50 ± 9.92) 分和 (80.03 ± 7.91) 分,明显高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后血清OPN、MMP-3、GPI和抗MCV抗体分别为 (27.72 ± 6.60) mg/L、 (120.01 ± 31.17) mg/L、 (0.04 ± 0.01) mg/L和 (4.92 ± 1.02) U/mL,明显低于对照组($P<0.05$);观察组和对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 中医治痹汤加减治疗老年KOA患者有较好的临床效果,改善患者生存质量,明显降低患者血清OPN、MMP-3、GPI和抗MCV抗体水平。

关键词:治痹汤;老年;膝关节骨性关节炎;临床效果;生存质量

中图分类号:R274.984.3

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0228-04

Clinical Effect of Modified Zhibi Decoction(治痹汤加减) on Elderly KOA Patients

YU Ling,TANG Qingshuan,QU Dongxiang,SHAO Kai

(Pharmacy Department of Qiqihar First Hospital,Qiqihar 161000,Heilongjiang,China)

Abstract:*Objective* To investigate the clinical effect of Modified Zhibi Decoction(治痹汤加减) in the treatment of elderly patients with knee osteoarthritis(KOA). *Methods* A hundred and fifty elderly patients with KOA who were treated in the hospital from January 2020 to January 2023 were selected and divided into observation group(79 cases) and control group(71 cases). The control group was given conventional treatment,and the observation group was treated with Modified Zhibi Decoction on the basis of the control group. The treatment effect and quality of life of the two groups were observed. The serum osteopontin(OPN),matrix metalloproteinase-3(MMP-3),glucose-6-phosphate isomerase(GPI) and anti mutant citrullinated vimentin(MCV) antibodies were detected before and after treatment. *Results* The curative effect of the observation group was better than that of the control group($P<0.05$),and the total effective rate was 96.20%(76/79). The visual analog scale(VAS) score and TCM symptom scores of the observation group after treatment were (1.20 ± 0.32) points and (3.40 ± 1.00) points, respectively,which were significantly lower than those of the control group($P<0.05$),while the Japanese Orthopedics Association(JOA) score was (84.40 ± 10.21) points,which was significantly higher than that of the control group($P<0.05$). After treatment,the MOS item short from health survey(SF-36) scores of physiological function,role-physical,physical pain,general health and mental health of the observation group were (76.39 ± 9.11) points, (80.02 ± 8.81) points, (77.10 ± 10.32) points, (75.50 ± 9.92) points and (80.03 ± 7.91) points, respectively,which were significantly higher than those of the control group($P<0.05$). After treatment,the levels of serum osteopontin(OPN),matrix metalloproteinase-3(MMP-3),glucose-6-phosphate isomerase(GPI) and anti mutant citrullinated vimentin(MCV) antibody in the observation group were (27.72 ± 6.60) mg/L, (120.01 ± 31.17) mg/L, (0.04 ± 0.01) mg/L and (4.92 ± 1.02) U/mL, respectively,which were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was not statistically significant($P>0.05$). *Conclusion* Modified Zhibi Decoction has better clinical effect in the treatment of elderly patients with KOA,improve the survival treatment and significantly reduce the levels of serum OPN,MMP-3,GPI and anti MCV antibody.

Keywords:Zhibi Decoction(治痹汤);elderly;knee osteoarthritis;clinical effect;quality of life

基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(LH2020H080)

作者简介:于玲(1983-),女,黑龙江鸡西人,主管药师,学士,研究方向:中药学。

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以关节疼痛和关节功能障碍为主要临床表现的骨科疾病,病理学基础是炎症因子和生长因子的平衡被破坏,导致不同程度的滑膜炎和骨质增生^[1-2]。KOA 在老年人群中发病率高,预防和治疗 KOA 已成为当务之急^[3]。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是促进关节炎发展的重要因素,它可以加重炎症反应并促进软骨破坏^[4]。基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase - 3, MMP - 3)是一种锌和钙依赖性内肽酶,降解细胞外基质蛋白的作用显著^[5]。T 细胞分泌的葡萄糖 - 6 - 磷酸异构酶(glucose - 6 - phosphate isomerase, GPI)具有细胞因子活性,在关节软骨表面, GPI 通过活化补体途径引发关节炎症^[6]。抗突变型瓜氨酸波形蛋白(mutant citrullinated vimentin, MCV)抗体常被用来诊断关节滑膜炎^[7],但其在老年 KOA 中的研究仍相对较少。

近年来,中药在 KOA 的治疗方面取得了重大进展,治疗方法多种多样^[8-9]。温针灸、独活寄生方等治疗方法在减轻症状、消除病因方面具有显著作用。传统治疗方法旨在减轻症状、调理筋骨,常忽视对肝肾的滋养, KOA 在中医理论中属于“痹证”的范畴,中医以风、寒、燥湿、肝肾不足为骨关节炎的发病原因,临床上应选择散寒除湿、滋补肝肾、活血通络之方剂进行辨治,本研究所用中医治痹汤治疗,方中以桑寄生与独活为君药,桑寄生可补肝益肾、强筋骨;独活能祛风除湿、痛痹止痛。本研究旨在研究中医治痹汤加减治疗老年 KOA 患者的临床效果,及对患者血清 OPN、MMP - 3、GPI 和抗 MCV 抗体水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本项目的样本量根据以下公式计算: $N = Z^2 \times (P \times (1 - P)) / E^2$,其中 N 为样本量, Z 为统计量, P 为概率值, E 为误差值。当 $Z = 1.64$, $E = 7\%$, $P = 0.5$ 时, $N = 137$, 临床实际中常存在部分患者排除或剔除脱落,因此将样本量增加至 150 例。选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月在我院治疗的老年 KOA 患者 150 例,纳入标准:(1)诊断符合欧洲抗风湿病联盟与美国风湿病协会制定的 KOA 分类诊断标准^[10];(2)符合 Kllgren - Lawrence 分级中的 I ~ II 级;(3)年龄 ≥ 60 岁;(4)符合中医辨证中的肾虚髓亏、阳虚寒凝、瘀血阻滞证;(5)患者及家属知情同意。排除标准:(1)治疗前 1 个月有激素、非甾体类抗炎药等使用史;(2)伴有膝关节骨折、骨肿瘤、骨髓炎、类风湿关节炎;(3)合并有恶性肿瘤、甲状腺疾病、肝肾功能障碍、血液系统疾病等。根据患者病历号末尾奇偶数分为观察组(79 例)和对照组(71 例),两组患者一般资料比较有可比性($P > 0.05$),见表 1。本次研究获得医院伦理委员会批准(2019 - KY - 005)。

1.2 治疗及随访方法 对照组行常规治疗:口服美洛昔康片(扬子江药业集团,规格:15 mg/片),1 片/d,连续治疗 12 周。

观察组在对照组基础上给予中医治痹汤加减治疗。中药

处方组成:当归 15 g,牛膝 15 g,杜仲 15 g,威灵仙 10 g,制川乌 10 g,鸡血藤 30 g,白芍 18 g,桂枝 9 g,桑寄生 15 g,独活 15 g,薏苡仁 30 g,细辛 6 g,川芎 15 g,炙甘草 6 g。若伴有血瘀、静息痛和刺痛,可添加赤芍和延胡索以消除血瘀;如果肿胀严重,膝关节酸痛,可适当添加白芥子和茯苓等;对于腰腿酸软虚亏者,可加枸杞、淫羊藿等滋补肝肾。如果弯曲和伸展障碍明显,则可添加僵蚕、地龙以清除血瘀和疏通侧支;如果疼痛剧烈,加草乌以祛风散痛。加水 300 mL,武火煎开,文火煎取 100 mL,每天分 2 次服用。

1.3 检查方法 入院次日清晨采集患者空腹静脉血 4 mL,以 2500 r/min 的速度离心 20 min,留取上层血清置于 -70 ℃冰箱中待检。

血清 GPI、OPN、MMP - 3 水平的检测采用酶联免疫吸附法(enzyme - linked immunosorbent assay, ELISA)检测:(1)向对应的微孔中分别加入 100 μ L 标准品和血清样品,于 37 ℃下放置 60 min,用洗涤液洗板 3 次;(2)向孔中分别加入 100 μ L 的酶并在 37 ℃下孵育 60 min,孵育后洗板;(3)每孔内加入显色液 100 μ L,避光 20 min;(4)向每孔内加入终止液 50 μ L;(5)使用芬兰 Thermo 酶标仪测量每孔在 490 nm 波长处的吸光度值,先根据标准品浓度及吸光度值绘制标准曲线,再将所测得的样品吸光度值代入标准曲线中,获得待测样品浓度。

抗 MCV 抗体的检测:采用 ELISA 法检测,将稀释 100 倍的血清以及试剂盒中的标准品、质控品各 100 μ L 加到微孔中,于室温下孵育 60 min;吸出微孔板中的成分,用 300 μ L 的洗涤液冲洗 3 次;将 100 μ L 的酶结合物吸到每个微孔中,并在室温下孵育 15 min;吸出微孔板中的成分,同样用洗涤液冲洗 3 次;将 100 μ L 的底物溶液吸入每个孔中,并在室温下孵育 15 min;最后加入 100 μ L 终止液,孵育 5 min 后;用酶标仪测量其在 450 nm 波长处的吸光度值,将每孔的吸光度值代入标准曲线中,读出待测样品浓度,上述试剂盒均购自试剂盒购自北京北方生物技术研究。

(1)疗效标准:根据患者日本骨科协会(Japanese orthopaedic association, JOA)膝关节评分改善情况,改善率 $> 80\%$ 为治愈, $20\% \leq$ 改善率 $\leq 80\%$ 为有效, $< 20\%$ 为无效^[11];(2)疼痛判断:采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估,分数 0 ~ 10 分,分数越高,患者疼痛越严重^[12];(3)生存质量评估^[13]:采用 SF - 36 量表进行评估,该量表包括生理机能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、精力、社会功能、情感职能、精神健康等项目,各项目分数越高,生存质量越好;(4)中医证候积分^[14]:参照《中药新药临床研究指导原则》,对患者中医证候进行评分,分数越高,患者症状越严重。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,血清 OPN、MMP - 3 等资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较使用 t 检验;性别、疗效等采用例(%)表示,组间差异比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 两组老年膝关节炎患者一般资料比较

组别	例数	性别/[例(%)]		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病/[例(%)]	高血压/[例(%)]	收缩压/(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Kllgren - Lawrence 分级/[例(%)]	
		男	女								I	II
观察组	79	34(43.04)	45(56.96)	70.3 $\pm$ 4.4	2.30 $\pm$ 0.67	16(20.25)	32(40.51)	128.82 $\pm$ 5.59	84.40 $\pm$ 7.21	6.11 $\pm$ 0.92	40(50.63)	39(49.37)
对照组	71	35(49.30)	36(50.70)	69.3 $\pm$ 5.1	2.19 $\pm$ 0.81	11(15.49)	28(39.44)	129.01 $\pm$ 6.69	85.01 $\pm$ 6.73	6.03 $\pm$ 0.90	43(60.56)	28(39.44)
t/χ^2		0.590		1.246	0.910	0.574	0.018	-0.189	-0.534	0.537	1.492	
P 值		0.443		0.215	0.365	0.449	0.894	0.850	0.594	0.592	0.222	

2 结果

2.1 临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组老年膝关节骨性关节炎患者治疗疗效比较 单位: %							
组别	例数	治愈	有效	无效	总有效	Z 值	P 值
观察组	79	43(54.43)	33(41.77)	3(3.80)	76(96.28)	-2.086	0.037
对照组	71	29(40.85)	32(45.07)	10(14.08)	61(85.92)		

2.2 治疗前后 VAS 评分、JOA 评分及中医证候积分比较 观察组和对照组治疗后 VAS 评分、JOA 评分及中医证候积分较治疗前改善 ($P < 0.05$)；观察组治疗后 VAS 评分和中医证候积分明显低于对照组 ($P < 0.05$)，而 JOA 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 生存质量比较 观察组和对照组治疗后 SF-36 量表评分较治疗前改善 ($P < 0.05$)；观察组治疗后 SF-36 量表生理机能、生理职能、躯体疼痛、总体健康和心理健康评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 治疗前后血清 OPN、MMP-3 等比 观察组和对照组治疗后血清 OPN、MMP-3、GPI 和抗 MCV 抗体较治疗前降低 ($P < 0.05$)；观察组治疗后血清 OPN、MMP-3、GPI 和抗 MCV 抗体明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 不良反应比较 观察组发生 2 例腹泻、1 例恶心呕吐，不良反应率为 3.80%，对照组未发现有不良反应发生，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.155, P = 0.283 > 0.05$)。

3 讨论

KOA 属于中医学“痹证”“膝痛”范畴，KOA 的病因与肝肾

亏虚有关，正虚难御预防外来恶疾。中医学认为，KOA 的发生主要是由于长期以来的感染风寒湿邪或疲劳所致，肌肉骨骼失于精血充养，气血循环不畅，肾脏虚亏，骨骼脆弱，经络皮肤或关节肿胀，僵硬和畸形，肌肉萎缩，功能障碍或内脏受累^[15-16]。治疗方法主要是补肝肾、活血通络、祛风除湿^[17]。常规的非甾体类抗炎药可以有效地抑制炎症，从而改善患者的临床症状，但是治愈效果差，患者的病情容易复发。现代中医认为治疗应集中于促进血液循环、祛瘀、疏通侧支和减轻疼痛^[18]。

由于中医药在治疗各种关节炎疾病中已显示出一定效果，因此其临床应用前景已得到认可。本研究旨在探讨中医治痹汤加减治疗老年 KOA 患者的临床效果。

本研究以治痹汤中的桑寄生与独活为君药，桑寄生可滋养肾脏、祛风除湿、增强肌肉和骨骼；独活可以祛风除湿、缓解疼痛；牛膝和杜仲是臣药，可以滋养肝肾、促进血液循环、增强腰膝；杜仲可以滋养肝脏和肾脏、增强骨骼和肌肉；鸡血藤可以活血补血、舒筋活络，有效缓解肌肉紧张与疼痛；威灵仙祛风湿、疏通经络。制川乌祛风除湿、止痛^[19-20]。各种药物配伍具有驱湿寒、疏通脉络的功效。本研究发现观察组患者的治疗效果显著好于对照组，治痹汤加减方以祛风、散寒、除湿、清热以及舒经通络为治疗法则，标本兼治。

治疗后，观察组的 JOA 评分及 SF-36 评分也显著较对照组高。该方药以独活、威灵仙祛风湿，通络，缓解关节痛，迅速改善症状；该处方使用杜仲、牛膝和威灵仙来祛风湿，滋补肝脏和肾脏，增强骨骼和肌肉，巩固了效果^[21-22]。痹之证病程较长，并且久病入络，因此使用当归、牛膝、独活活血祛瘀和止痛^[23]。诸药合用，具有祛邪、祛瘀及扶正的作用，进而改善患

表 3 两组老年膝关节骨性关节炎患者治疗前后 VAS 评分、JOA 评分及中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: 分

组别	例数	VAS 评分		JOA 评分		中医证候积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	79	8.32 ± 1.00	1.20 ± 0.32 *	56.60 ± 9.92	84.40 ± 10.21 *	12.10 ± 2.33	3.40 ± 1.00 *
对照组	71	8.14 ± 1.05	4.33 ± 1.21 *	54.31 ± 8.85	68.82 ± 9.97 *	11.72 ± 3.01	6.18 ± 1.09 *
t 值		1.075	-22.153	1.485	9.435	0.869	-16.291
P 值		0.284	0.000	0.140	0.000	0.386	0.000

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组老年膝关节骨性关节炎患者 SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: 分

组别	例数	时期	生理机能	生理职能	躯体疼痛	总体健康	精力	社会功能	情感职能	心理健康
观察组	79	治疗前	45.54 ± 6.65	47.70 ± 8.20	25.50 ± 5.58	37.83 ± 6.93	65.50 ± 8.18	61.10 ± 10.11	58.82 ± 9.92	64.49 ± 8.84
		治疗后	76.39 ± 9.11 *	80.02 ± 8.81 *	77.10 ± 10.32 *	75.50 ± 9.92 *	79.92 ± 10.11	83.30 ± 9.22	72.20 ± 8.11	80.03 ± 7.91 *
		t 值	-24.311	-23.868	-39.092	-27.669	-9.855	-14.421	-9.281	-11.644
		P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	71	治疗前	44.10 ± 7.20	48.81 ± 9.04	26.60 ± 7.01	38.50 ± 7.32	64.41 ± 9.20	59.92 ± 11.43	57.40 ± 10.16	63.30 ± 9.50
		治疗后	64.49 ± 8.22	71.10 ± 9.15	63.39 ± 11.02	69.92 ± 10.32	78.82 ± 9.92	82.20 ± 9.78	70.04 ± 7.88	73.39 ± 8.80
		t 值	-16.161	-15.069	-24.165	-21.368	-9.242	-12.951	-8.623	-6.795
		P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 5 两组老年膝关节骨性关节炎患者治疗前后血清 OPN、MMP-3 等比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPN/(mg/L)		MMP-3/(mg/L)		GPI/(mg/L)		抗 MCV 抗体/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	79	64.49 ± 11.43	27.72 ± 6.60 *	144.48 ± 34.49	120.01 ± 31.17 *	0.11 ± 0.03	0.04 ± 0.01 *	11.28 ± 3.39	4.92 ± 1.02 *
对照组	71	62.28 ± 10.45	34.70 ± 8.10 *	142.20 ± 33.80	129.82 ± 24.92 *	0.12 ± 0.04	0.07 ± 0.02 *	12.01 ± 4.73	6.60 ± 1.04 *
t 值		1.231	-5.809	0.408	-2.113	-1.743	-11.795	-1.094	-9.979
P 值		0.220	0.000	0.684	0.036	0.083	0.000	0.276	0.000

注: * 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

者症状。

OPN、MMP3 水平异常增高可影响软骨形成与修复^[24]；GPI 水平异常升高可导致糖酵解过程异常，引发患者酸痛；抗 MCV 抗体水平异常升高会加重关节炎患者病情^[25]。本研究显示，治疗后观察组血清 GPI、抗 MCV 抗体、OPN、MMP-3 水平显著较对照组低，提示治痹汤联合常规治疗方案抑制炎症因子释放的作用显著，降低细胞因子损害关节软骨的程度，并能改善 GPI 和抗 MCV 抗体水平，促进软骨细胞增殖与软骨修复，改善糖酵解过程，及时清除波形蛋白在凋亡细胞内分解成核周的聚集物。治疗后观察组患者 VAS 评分与中医证候积分也较对照组显著降低。治痹汤取自独活寄生汤合血府逐瘀汤，在处方中，当归、川芎、鸡血藤具有促进血液循环和祛瘀的作用；独活祛风湿；牛膝能滋养肝脏和肾脏。治痹汤处方诸药配伍，具有祛风除湿、散寒止痛、抗炎通络之功。

《风湿痹候》曰：“由血气虚，则受风湿，而成此病”。治痹汤作为风寒湿痹通用的基础方，在临床获得了认可。老年 KOA 的治疗方案中也有关于一些中药处方的报道，但是中医治痹汤加减疗法在老年 KOA 患者应用较少，尚缺乏评价指标^[26-27]。本研究基于此问题进行了探究，发现中医治痹汤加减治疗老年 KOA 患者有较好的临床效果，诸药共用直接熏洗患处，可以扩张皮肤或患处的毛细血管，改善微循环，促进水肿和炎性产物的吸收。同时减轻骨关节炎中软骨损伤的严重性，增强软骨细胞的增殖并增强其活性。观察组未增加药物不良反应，治痹汤药性温和，治疗过程中注重量的控制，对消化系统的刺激较小，不良反应较少。

中医治痹汤加减治疗 KOA 以活血化瘀、祛风除湿、舒筋活络为主，辅以补益肝肾、补益气血之法。本研究在以往研究的基础上从生存质量，血清 OPN、MMP-3、GPI 和抗 MCV 抗体水平变化方面探究该方案的治疗效果，为临床治疗提供一定参考。但此方是基于无监督的熵层次聚类而成，其临床疗效是否合理应依据临床辨证来进一步验证。

综上所述，中医治痹汤加减治疗老年 KOA 患者有较好的临床效果，改善患者生存治疗，明显降低患者血清 OPN、MMP-3、GPI 和抗 MCV 抗体水平。

参考文献

[1] MIN S C,SHI T S,HAN X,et al. Serum levels of leptin,osteopontin, and sclerostin in patients with and without knee osteoarthritis[J]. Clinical Rheumatology,2021,40(1):287-294.

[2] JANG S,LEE K,JU J H. Recent updates of diagnosis,pathophysiology,and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(5):2619-2621.

[3] NAN H,JING Z,PEI W,et al. Biomarkers of joint metabolism and bone mineral density are associated with early knee osteoarthritis in premenopausal females[J]. Clinical Rheumatology, 2021,41(3): 819-829.

[4] MIN S,SHI T,HAN X,et al. Serum levels of leptin,osteopontin,and sclerostin in patients with and without knee osteoarthritis[J]. Clin Rheumatol,2020,40(1):287-294.

[5] SINGH S,JINDAL D,KHANNA R. Can serum MMP-3 diagnose early knee osteoarthritis? [J]. J Orthop,2023,38(8):42-46.

[6] 周涛,张兵,朱鹏. 膝关节骨性关节炎患者血清葡萄糖-6-磷酸异构酶、硫酸软骨素 846、血小板反应蛋白-1 水平检测及临床意义[J]. 检验医学与临床,2022,19(13):1750-1753.

[7] RAZA K,MATHSSON L,BUCKLEY C D,et al. Anti-modified citrullinated vimentin (MCV) antibodies in patients with very early synovitis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010, 69(3): 627-628.

[8] 李华南,章晓云,吴剑锋. 瘀血痹片结合火针“三通法”对膝骨性关节炎(气滞血瘀型)疗效、膝关节功能及血清炎症因子水平影响研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):197-201.

[9] 晏飞,陈星燃,侯莹莹,等. 三痹汤加减联合脊柱微调整脊手法治疗椎间盘源性腰痛急性期的临床观察[J]. 中国中医急症,2022,31(11):1997-2000.

[10] 美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿联盟(EUIAR). 膝关节炎性分类标准[S]. 伦敦:BMJ 出版集团,2010.

[11] 孙兵,车晓明. 日本骨科协会评估治疗(JOA 评分)[J]. 中华神经外科杂志,2013,29(9):969.

[12] FAIZ K W. VAS-visual analog scale[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014,134(3):323-325.

[13] SVENSSON O,MALMENS M,FAJUTRAO L,et al. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen,as evaluated by WOMAC and SF-36[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2006,65(6):781-784.

[14] 郑筱萸. 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.

[15] 刘欢欢,刘史佳,汪悦,等. 秦艽地黄通痹汤治疗类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者血清代谢组学研究[J]. 中医杂志, 2022,63(3):245-250.

[16] 戴国玮,王芳,郭信,等. 宣痹汤加减联合常规治疗对风湿热痹型膝关节关节炎发作期患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(7):1974-1976.

[17] 周志航,王建国,丁厚鹏. 活血通痹汤联合富血小板血浆治疗膝骨性关节炎 54 例[J]. 中国中医骨伤科杂志,2022,30(1):61-64.

[18] 许坤,张洁帆,陈元川,等. 退肿通痹汤治疗膝骨关节炎积液性滑膜炎(脾失健运证)的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021,29(12):26-31.

[19] 马威,孙海超,毕荣修. 桂枝芍药知母汤加减对风寒湿痹型膝骨关节炎患者疗效及炎性细胞因子的影响[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(2):284-288.

[20] 柯丽萍,董丹丹,谢向良. 祛风除痹汤治疗类风湿关节炎的临床疗效及对炎性因子水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021,16(6):1084-1088.

[21] 孙建,陶丽红,杭煜宇,等. 温经蠲痹汤对寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2023,45(3):1036-1039.

[22] 陈艳华,林应华,刘华明,等. 二藤蠲痹汤联合西药治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. 四川中医,2021,39(8):94-98.

[23] 刘嘉,严宝飞,孙占东,等. 基于网络药理学的当归-红花治疗原发性痛经的作用机制[J]. 生物加工过程, 2022,20(3): 325-334.

[24] 姜立敏,高金娥,陈祥吉,等. OPN、S100A12 及 MMP-3 在中老年膝骨性关节炎患者关节液中的水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志,2021,33(7):58-62.

[25] 刘轩,徐翔,王静,等. 膝骨关节炎患者血清 GPI、抗 MCV 抗体水平变化及其意义[J]. 山东医药,2019,59(15):33-36.

[26] 张博,金玥,薛斌. 散寒除痹汤对类风湿关节炎(寒湿痹阻型)患者 IL-17、ASM、GPx、RF 及免疫功能的影响[J]. 中药材, 2021,44(4):985-988.

[27] 王红娟,温泽发,张英小. 蠲痹汤联合针刺治疗类风湿关节炎活动期的疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2022,40(9):132-134.