

中药泄浊除痹汤治疗痛风性关节炎疗效及安全性分析和抗炎作用机制

陈睿¹ 赵萌² 朱利利¹

(1 宝鸡市中医医院药剂科,宝鸡,721001; 2 西安市中心医院药剂科临床药理学室,西安,710003)

摘要 目的:观察中药泄浊除痹汤在治疗骨性关节炎方面的临床疗效,并借此探讨该方在 SDF-1/CXCR4 信号转导通路对骨关节炎的作用机制。方法:选取2013年7月至2015年12月宝鸡市中医医院收治的膝骨关节炎(KOA)患者52例,随机分成对照组和观察组,每组26例。对照组服用布洛芬缓释片,2片/d,1次/片,治疗10d,观察组采用内服和外敷中药泄浊除痹汤,治疗10d后观察2组治疗的临床疗效、各临床功能评分、药物不良反应、血浆IL-6及MMP-9水平的变化等情况。结果:1)治疗后观察组有效率88.46%,对照组有效率69.23%,2组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2)2组患者治疗前各评分及屈曲度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗10d后,HHS、Feller、屈曲度均升高,但对照组升高更明显,WOMAC、VAS均降低,对照组降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);3)不良反应中,对照组出现4例(15.38%),观察组1例(3.84%),观察组不良反应明显低于对照组($P < 0.05$);4)2组患者治疗前血浆IL-6及MMP-9水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗10d后,2组的IL-6及MMP-9水平均较治疗前下降,但观察组下降更明显($P < 0.05$)。结论:中药泄浊除痹汤在治疗痛风性关节炎方面有显著的临床效果,且不良反应明显降低,值得推广,同时,该方可能通过目前热门的SDF-1/CXCR4信号转导通路,通过降低炎症反应水平,对痛风性关节炎起作用。

关键词 中药泄浊除痹汤;痛风性关节炎;膝关节;疗效

Discussion the Curative Effect and Mechanism of Zhongyaoxiezhuchubutang on Gouty Arthritis

Cheng Rui¹, Zhao Meng², Zhu Lili¹

(1 Baoji city hospital of traditional Chinese medicine pharmacy department Shanxi, Baoji 721001, China; 2 Xi'an central hospital clinical pharmacy pharmacy chamber Shanxi, Xi'an 710003, China)

Abstract Objective: To observe the effect of the Zhongyaoxiezhuchubutang in the treatment of gouty arthritis, and to discuss the party SDF-1 / CXCR4 signal transduction mechanisms of osteoarthritis. **Methods:** A total of 52 gouty arthritis patients who were admitted to our department in July 2013-December 2015, was randomly divided into control group and observation group 26 cases each. Control group was given diclofenac sodium sustained-release tablets, 2/day, 1/piece, for 10 days, the observation group oral and topical Zhongyaoxiezhuchubutang, the clinical efficacy of the treatment were observed 10 days after treatment, all clinical score, adverse drug reactions, IL-6 and other changes in plasma levels of MMP-9 and the case. **Results:** 1) After observation group effective rate was 86.67%, the control effectiveness 68.89%, 2 set of efficient comparative differences statistically significant ($P < 0.05$); 2) Two groups of patients before treatment was no disease each score and flexion significantly different ($P > 0.05$), 10 days after treatment, HHS, Feller, flexion were increased, but the control group increased more significantly, WOMAC, VAS decreased in control group reduced more significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); 3) adverse reactions, the control group had 4 cases (15.38%) in the observation group 1 cases (3.84%) observed adverse reactions was significantly lower than the control group group ($P < 0.05$); 4) two groups of patients before treatment plasma IL-6 and MMP-9 level difference was not statistically significant ($P > 0.05$). 10 days after treatment, IL-6 and MMP-9 levels decreased in both groups than before, but the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zhongyaoxiezhuchubutang can achieve significant clinical efficacy, with the dignificant adverse reacions have not occurred, it is worthy to be promoted in the hospital. Meanwhile, the drug may work on gouty arthritis through the current popular SDF-1 / CXCR4 signaling pathway reducing inflammation levels.

Key Words Zhongyaoxiezhuchubutang; Gouty arthritis; Knee; Curative effect

中图分类号: R255.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.029

痛风作为慢性进行性骨关节风湿性疾病之一, (或)尿酸排除障碍所致尿酸盐晶体异常沉积的高是最常见的风湿病之一,多由于嘌呤代谢障碍和尿酸血症,一般是可逆的。中医认为属于“骨痹”

“筋痹”“鹤膝风”的范畴^[1]。临床上可表现为无症状性高尿酸血症,若有症状,其首发表现常常为急性痛风性关节炎(Gouty Arthritis, GA),好发于下肢膝关节,其次易表现在踝、指、腕等关节,可有红、肿、热、痛,临床表现为骨关节疼痛、晨僵、关节肿胀、关节活动受限和关节畸形,严重者可导致关节破坏。该病的发病率随年龄的增大而提高,随着我国目前国民经济水平的提高和世界人口的老龄化的发展,其发病率呈逐年上升趋势,约占老年病中的40%~55%,该病可造成患者关节疼痛和严重运动受限,明显影响着患者的个体生命质量和日常工作、生活,不仅给患者本人带来很大的不便,也给其家庭和社会带来了沉重的压力和经济负担^[2]。有研究认为,GA的病因常常与遗传、环境、饮食、生活习惯、免疫等有关,GA本质为炎性反应,但对于其具体的内部发病机制,目前尚不十分清楚。近年来有学者提出,该病的发病机制与SDF-1/CXCR4信号轴有关,该信号轴作为一个重要的炎性反应性偶联分子对,指由炎性反应趋化因子配体SDF-1及其唯一受体CXCR4相互作用而成,作用于包括癌症、炎性反应在内的诸多病理生理过程^[3],最近的研究表明,该信号轴还参与了GA的发生发展,并起到至关重要的作用。

对于GA的治疗,目前临床上多采用非激素类止痛药和非甾体类抗炎药(NSAIDs),其止痛消炎效果十分明显,且起效快,但对消化系统、神经系统、肾等重要脏器均有一定的不良反应,最常见是容易引起严重胃和十二指肠溃疡并出血,严重者甚至有破坏软骨的作用,不宜患长期服用^[4]。中药治疗骨性关节炎本身就具有一定特点,且中药外治是中医治疗的特色和优势,不仅疗效好,且不良反应小,近年来,中医药治疗GA的疗效确切,临床报道也充分体现其良好应用前景,但对于中药具体药理学机制,尚不十分明确,有研究表明,中药泄浊除痹汤治疗GA效果显著,且可降低炎性反应因子水平,尤其是IL-6及MMP-9水平,而这2个炎性反应因子正好是SDF-1/CXCR4信号通路的下游炎性反应因子。因此,我们推测,中药泄浊除痹汤是否通过SDF-1/CXCR4信号通路其作用?本研究旨在通过研究目前热门的中药泄浊除痹汤治疗GA的疗效,探讨中药泄浊除痹汤通过SDF-1/CXCR4信号通路作用于GA的具体机制。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年7月至2015年12月宝鸡市中医医院收治的膝骨关节炎(KOA)患者52

例,其中,男26例,女26例,年龄40~70岁,平均年龄(49.9±6.3)岁,平均住院天数7~14d,平均住院(9±2.3)d。将这52例患者随机分成对照组和观察组,每组26例。2组患者在性别、年龄、病程等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 2组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 性别(男/女,例) | 年龄(岁) | 病程(d) |
|----------|-----------|----------|---------|
| 观察组 | 12/14 | 50.9±4.3 | 8.9±1.3 |
| 对照组 | 13/13 | 49.8±5.3 | 8.3±2.3 |
| χ^2 | 3.25 | 3.25 | 3.13 |
| P | 0.052 | 0.195 | 0.723 |

1.2 诊断标准 所有患者符合以下标准:西医标准符合:1)美国风湿病学院(ACR)标准诊断为痛风性关节炎^[5];2)按VAS标准,步行痛 $> = 50$ mm;3)在入组前2个月中疼痛至少持续超过20 d;4)按Kellgren-Lawrence标准,影像学诊断GA严重程度为Ⅱ级或Ⅲ级(形成骨赘及关节间隙狭窄为Ⅱ级,上述基础上伴硬化以及畸形为Ⅲ级)。5)符合中华医学会骨科学分会骨关节炎诊治指南(2007版)中痛风性关节炎的临床表现^[6]:反复关节痛超过1个月,且近期有发作,晨僵 ≤ 3 min,骨摩擦感(音),骨关节炎性反应滑液透明、黏性。中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》有关“痛风性关节炎”的诊断标准^[7]:症候为秋冬季疼痛发作,寒时明显,热时减轻,关节屈伸困难,阴雨天明显,味淡口不干,畏冷,手脚冰冷,目赤耳鸣,肢体和头感沉重,大便黏稠,小便清长,舌苔黄白。

1.3 纳入标准 1)均符合上述诊断;2)治疗前1个月内未接受过其他治疗并且治疗过程中不接受其他治疗的患者尤其是未使用过非甾体类消炎药;3)符合伦理委员会标准,签署知情同意书;4)无任何药物过敏史。

1.4 排除标准 1)关节间隙明显变窄或关节间骨桥连接处形成而致骨性强直者;2)膝关节炎、髌关节炎、肿瘤、类风湿、结核、化脓及关节内骨折急性期者或继发性GA患者;3)明显的膝关节畸形;4)妊娠期及哺乳期妇女;5)局部有软组织感染者;6)伴有精神病,严重心、脑、肺、肾及内分泌系统器质性疾病者,或有消化性溃疡或出血者;7)有中药过敏史或正在服用抗抑郁药等精神疾病药物者^[8]。

1.5 治疗方法 对照组患者采取口服非甾体类消炎止痛药布洛芬缓释片(苏州诺华制药有限公司生产,国药准字H109834597)的方法,2次/d,2片/次,

温水整片吞服,不可弄碎或咀嚼,早晚餐后服用,持续 10 d。对照组患者予以自拟中药泄浊除痹汤内服、外敷,药物组成:土茯苓 10 g、萹藤 10 g、生薏苡仁 10 g、威灵仙 10 g、木瓜 10 g、山慈菇 10 g、泽泻 10 g、泽兰 10 g、王不留行 10 g、牛膝 10 g、生蒲黄 10 g、车前子 10 g 等。水煎剂组:上述药物用传统饮片,水煎,取汁 50 mL,2 次/d;(在上述基础方前提下,若寒性体质可加羌活、独活各 10 g,血瘀不通者加乳香、没药各 10 g)。中药配 600 mL 温开水,先浸泡 30 min,再煎 40 min,取汁送服,药渣用毛巾包扎,热敷于患处共 30 min,2 次/d,同样持续 10 d。

1.6 观察指标

1.6.1 临床功能评价 包括以下 5 个:1)美国特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS)膝关节评分包括^[9]:疼痛(30分)、功能(20分)、活动度(15分)、肌力(10分)、屈曲畸形(10分)、稳定性(10分)、减分项目。具体分级:84~100分为优,69~83分为良,60~68分为中,<60分为差。2)美国西安大略和麦克马斯特大学(the Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC) GA 指数内容^[10]:疼痛、僵硬、功能评价,0~15分为优,16~29分为良,30~38分为中,39分以上为差。3)Feller 髌骨评分法总分 30 分^[11]:膝前痛 15 分、股四头肌肌力 5 分、从椅子上坐起的能力 5 分、爬楼梯能力 5 分。4)疼痛视觉模拟评分(Visual Analogue Score, VAS)^[12]。5)膝关节最大屈曲度。

1.6.2 炎症反应因子白介素-6(IL-6)及基质金属蛋白酶 9(MMP-9) 测量方法如下:分别于 2 组患者的治疗前、治疗后抽取清晨空腹肘静脉血 5~10 mL,在室温自然凝固约半个 h 后,以 2 500 r/min 的速度离心 10 min,取上清液保存在 -60 ℃ 冰箱中,采用酶联合免疫(ELISA)双抗夹心法检测 IL-6 及 MMP-9 含量,其试剂盒由美国 TTW 生化技术研究所和苏州北目医林生物技术中心提供,具体操作由专业研究人员严格按照说明书进行^[13]。

1.7 疗效判定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]中制订的痛风性关节炎疗效标准:临床痊愈:症状完全消失,直腿抬高试验达 90 度及以上,生活、工作恢复如常。显效:症状大部分或接近消失,直腿抬高试验大于 80 度,可基本恢复原生活及工作。有效:症状部分消失,直腿抬高较治疗前有所改善,可完成较轻工作。无效:症状完全未改善或改善的不明显,无法正常生活及工作。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数采用 *t* 检验,2 等级资料进行秩和检验,计数资料进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后各功能评分比较 2 组患者治疗前各评分及屈曲度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 10 d 后,HHS、Feller、屈曲度均升高,但对照组升高更明显,WOMAC、VAS 均降低,对照组降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组患者不良反应比较 2 组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为胃痛、胃胀、腹泻、恶心、呕吐等^[14],治疗过程中或治疗后,若出现上述症状任何一项者均为发生不良发应,其中,对照组出现 4 例(15.38%),观察组 1 例(3.84%),观察组不良反应明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 2 组患者血浆 IL-6 及 MMP-9 水平的变化 2 组患者治疗前血浆 IL-6 及 MMP-9 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 10 d 后,2 组的 IL-6 及 MMP-9 水平均较治疗前下降,但观察组下降更明显($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者临床疗效比较 治疗后观察组有效率 88.46%,对照组有效率 69.23%,2 组患者临床总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组优于对照组。见表 4。

表 2 2 组患者治疗前后症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | HHS 评分 | WOMAC | Feller | VAS | 屈曲度 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| 观察组($n=26$) | | | | | |
| 治疗前 | 60.4 ± 3.33 | 42.5 ± 0.13 | 12.8 ± 0.08 | 6.4 ± 0.12 | 112.6 ± 0.88 |
| 治疗后 | 89.4 ± 6.89 | 9.5 ± 1.83 | 26.6 ± 0.19 | 0.8 ± 1.08 | 124.5 ± 0.48 |
| 对照组($n=26$) | | | | | |
| 治疗前 | 64.4 ± 0.13 | 42.3 ± 1.08 | 13.9 ± 0.81 | 6.8 ± 1.18 | 112.6 ± 0.38 |
| 治疗后 | 73.4 ± 0.23 | 12.4 ± 1.88 | 20.4 ± 0.89 | 1.1 ± 1.88 | 110.4 ± 1.89 |

表3 2组患者血浆IL-6与MMP-9水平的变化

| 组别 | IL-6 | MMP-9 |
|-----------|-----------------|---------------|
| 观察组(n=26) | | |
| 治疗前 | 9100.9 ± 157.28 | 157.8 ± 57.28 |
| 治疗后 | 5098.8 ± 129.38 | 152.2 ± 40.83 |
| 对照组(n=26) | | |
| 治疗前 | 9152.8 ± 240.38 | 152.8 ± 40.38 |
| 治疗后 | 7102.8 ± 233.18 | 102.8 ± 33.38 |

表4 2组患者临床疗效比较

| 组别 | 临床痊愈 (例) | 显效 (例) | 有效 (例) | 无效 (例) | 有效率 (%) |
|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 观察组(n=26) | 9 | 8 | 9 | 3 | 88.46 |
| 对照组(n=26) | 6 | 6 | 6 | 8 | 69.23 |
| χ^2 | | | | | 4.24 |
| P | | | | | 0.038 |

3 讨论

GA是由于痛风引起的以关节(尤以膝关节为主)红、肿、热、痛为主要临床表现的一种风湿性疾病,中医学认为其属于“骨痹”“胫痹”等的范畴,是目前中西医骨科临床上最常见的老年性关节炎病,也是西医风湿科最多见、最易发的老年性疾病。其病因常常是由于嘌呤沉积或者是尿酸代谢障碍所致,发病率随着年龄增大而升高,在我国目前人口老龄化趋势之下,GA的发病率在我国与日俱增,已经排到世界前列。GA可造成各种关节肿痛,影响患者行动,导致日常生活及工作受阻,给老年患者带来极大的不便和痛楚,同时,也给其家庭和社会带来一笔沉重的经济负担。近年来,人们致力于寻求各种缓解症状的药,发现西药起效快,见效广,比如目前临床上多采用的采用口服非甾体类消炎药,止痛效果最显著,但其不良反应大,可造成肾、肝、胃肠道损害,最严重的可导致消化道大出血,甚至可危机生命。因此,研究者们试图寻求一种效果好但不良反应小的药物,可以治标治本。国内外许许多多体内外研究及动物实验均发现^[15],中医学的治疗方案不仅疗效好,不良反应小,且价格合理。既然在中医学中,GA属于“痹”,本研究采用的中药泄浊除痹汤治疗GA,发现确实是效果显著。

泄浊除痹汤方中土茯苓泄浊解毒,健胃燥湿,通利关节,萆分清泄浊,可使尿酸降低,关节肿痛解除;威灵仙、木瓜通络止痛,溶解尿酸;泽兰、王不留行、牛膝、生蒲黄活血祛瘀,推陈致新;生薏苡仁、泽泻、车前草、山慈菇泄浊利尿,排泄尿酸,诸药相伍,使浊毒得以泄化,瘀结得以清

除^[16]。本研究发现,采用泄浊除痹汤治疗GA患者,观察组在治疗后不仅疗效显著,其IL-6、MMP-9等炎症反应因子较治疗前明显降低。IL-6、MMP-9作为SDF-1/CXCR4信号转导通路的重要代表性下游因子,二者同时升高说明该通路被激活^[17]。SDF-1/CXCR4信号转导通路作为一对重要炎症反应趋化因子,是SDF-1与其受体CXCR4相互作用而成,可通过对下游分子信号通路激活而上调基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达并上调细胞炎症反应,从而诱发炎症反应^[18],而IL-6是一个在急性炎症反应起重要作用的递质,可以诱发各类炎症反应,能刺激关节滑膜细胞增生及导致破骨行为,诱导基质金属蛋白酶的产生,MMP9也升高^[19]。在GA中作用尤为显著。由此可以推测,采用中药泄浊除痹汤可能是通过SDF-1/CXCR4信号转导通路起到治疗GA的作用的。

本研究收治的90例GA患者采用中药泄浊除痹汤治疗后发现,中医内服外敷治疗不仅仅能明显提高治疗效率,缓解临床症状,同时,可降低治疗期间的药物不良反应,且成本低。本研究结果发现,2组血浆2个炎症反应指标均较治疗前降低,但明显是观察组降低幅度较对照组更明显,表明中药泄浊除痹汤作用机制可能通过抑制SDF-1/CXCR4信号转导通路^[20],从而抑制炎症反应因子释放,减轻炎症反应作用,缓解症状,但具体是内服作用明显还是外敷为主导,这仍有待进一步探究。同时,本研究还存在样本量小、治疗窗不够长等不足,希望在进一步研究中可以加以改善。综上所述,中药泄浊除痹汤可能通过作用SDF-1/CXCR4信号转导通路,对GA患者其效果,并且疗效显著,同时可降低药物不良反应,价格合理,操作方便,患者易于接受,依从性高,值得临床推广。

参考文献

- [1]陈兴坚,朱春梅,吴民.降尿酸药物在临床应用的相关问题[J].中外医疗,2011,30(18):103,105.
- [2]Wallace SL,Robinson H,Masi AT,et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. Arthritis Rheum,1977,20(3):895-900.
- [3]Kataoka Y,Ariyoshi W,Okinaga T,et al. Mechanisms involved in suppression of ADAMTS4 expression in synoviocytes by high molecular weight hyaluronic acid[J]. Biochem Biophys Res Commun,2013,432(4):580-585.
- [4]李慧敏,黄俐敏,刁连娣,等.石蜡疗法配合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床观察及护理[J].护理研究,2011,25(3):222-223.

(下接第2108页)

观察组肝肾阴虚型围绝经期功能性子宫出血患者治疗前凝血功能与对照组比较差异较小($P > 0.05$);观察组患者治疗后 PT、APTT 比对照组更低($P < 0.05$)。

总之,对肝肾阴虚型围绝经期功能性子宫出血患者给予滋阴调经颗粒治疗,不但能有效的提高患者临床疗效,对血清性激素指标、凝血功能等也有较好的改善作用,帮助患者早日康复。

参考文献

[1] 胡娜. 复方醋酸棉酚联合米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血效果观察[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(8): 4-5.

[2] 曹泽毅. 中华妇产科学(临床版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 475.

[3] 罗颂平. 中医妇科学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 93.

[4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 16-17.

[5] Deligeorgiou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(1): 74-78.

[6] 丘妮妮, 饶焯珍, 李琳. 米非司酮治疗围绝经期子宫异常出血的最佳剂量探讨[J]. 现代临床医学, 2016, 42(1): 39-40.

[7] 王秀美. 不同剂量米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的对比研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(2): 125-126.

[8] 李霞. 妈富隆治疗围绝经期功血的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(7): 107-109.

[9] 文悦丹. 甲基睾丸素联合米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血

疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(1): 171-172.

[10] 付贞. 中西医结合治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(1): 5-6.

[11] Li X, Wang B, Li Y, et al. The Th1/Th2/Th17/Treg paradigm induced by stachydrine hydrochloride reduces uterine bleeding in RU486-induced abortion mice [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 241-253.

[12] 陶朝红. 米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志: 连续型电子期刊, 2016, 3(1): 164-165.

[13] 康建萍. 米非司酮联合加减止血安宫方治疗围绝经期功能性子宫出血的疗效分析[J]. 中外医疗, 2016, 35(4): 142-143.

[14] 贾艳华. 小剂量米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(5): 91-92.

[15] 蒋雪霞, 陈红, 陈娟, 等. 滋阴调经颗粒治疗肝肾阴虚型围绝经期功能性子宫出血临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(9): 806-807.

[16] 马海英, 王宏云. 去氧孕烯炔雌醇片治疗围绝经期功能性子宫出血效果[J]. 当代医学, 2015, 21(34): 139-140.

[17] 张晓丽. 左炔诺孕酮宫内节育器治疗围绝经期功能性子宫出血 50 例临床分析[J]. 北方药学, 2015, 12(7): 168-168.

[18] 路玲, 汪丹, 罗金萍. 围绝经期功能性子宫出血小剂量雌激素联合地屈孕酮治疗的效果观察[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(7): 640-642.

[19] 杨英. 去氧孕烯炔雌醇联合米非司酮治疗围绝经期妇女功能性子宫出血的疗效评价及对性激素水平的影响[J]. 北方药学, 2015, 12(7): 117.

(2016-10-18 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2104 页)

[5] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic liectory of hyaluronic acid venus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systemtic review and nleta analysis[J]. ArthritisRheum, 2009, 61(12): 1704-1711.

[6] 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, 27(10): 793-796.

[7] 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: 48.

[8] Berend KR, Morris MJ, Lombardi AV. Unicompartmental knee arthroplasty: incidence of transfusion and symptomatic thromboembolic disease[J]. Orthopedics, 2010, 33(9): 8-10.

[9] Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, et al. A comparison of four models of total kneereplacement prostheses[J]. J Bone Joint Surg Am, 1976, 58(6): 754-765.

[10] Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 18(4): S14-17.

[11] Feller JA, BartlettRJ, LangDM. Patellar resurfacing versus reten-tion in total knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Br, 1996, 78(21): 226-228.

[12] Ware JE. SF-36 health survey update[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2000, 25(24): 3130-3139.

[13] 申延清, 刘凤霞, 曹红, 等. 膝骨性关节炎患者的临床表现及相关影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(9):

1643-1646.

[14] 杨鸿发. 医用臭氧、玻璃酸钠局部注射治疗膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 中国当代医药, 2012, 19(1): 38-39.

[15] 徐建平, 徐卫东, 林国兵, 等. 双膝关节关节炎患者行小切口单髁置换术与全膝关节置换术临床疗效对比分析[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(2): 157-160.

[16] 曾忠铭, 潘令嘉, 周殿元, 等. 临床微生物学及其理论基础[J]. 中国微生物学杂志, 1999, 11(6): 321-328.

[17] Wang GW, Wang MQ, Wang XJ, et al. Changes in the expression of MMP-3, MMP-9, TIMP-1 and aggrecan in the condylar cartilage of rats induced by experimentally created disordered occlusion [J]. Arch Oral Biol, 2010, 55(11): 887-895.

[18] Wei L, Kanbe K, Lee M, et al. Stimulation of chondrocyte hypertrophy by chemokine stromal cell-derived factor 1 in the chondro-osseous junction during endochondral bone formation [J]. Dev Biol, 2010, 341(1): 236-245.

[19] Schmitter M, Essig M, Seneadza V, et al. Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthritis of the temporomandibular joint in an older persons community [J]. Dentomaxillofac Radiol, 2010, 39(4): 231-234.

[20] Ingale PA, Hadden WA. A review of mobile bearing unicompartmental knee in patients aged 80 years or older and comparison with younger groups[J]. J Arthroplasty, 2013, 28(2): 262-267. e2.

(2016-09-09 收稿 责任编辑: 王明)