

右归丸联合美洛昔康治疗膝骨性关节炎的临床研究

陶金刚, 黄媛霞

新乡医学院第一附属医院 骨外科, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 探究右归丸联合美洛昔康治疗膝骨性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 5 月—2019 年 6 月新乡医学院附属第一医院收治的膝骨性关节炎患者 123 例, 按自愿原则分为对照组 (41 例) 和治疗组 (82 例)。对照组口服美洛昔康片, 15 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服右归丸, 9 g/次, 3 次/d, 两组患者连续治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者骨关节炎指数 (WOMAC) 评分、Lysholm 膝关节评分、静息关节视觉模拟评分 (VAS) 和膝关节屈曲度, 及炎症因子环氧合酶-2 (COX-2)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 70.73%、87.80%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 WOMAC 和 VAS 评分显著降低, 而 LKSS 评分明显升高, 膝关节屈曲度明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者炎症因子 COX-2、MMP-3、TNF- α 、IL-6 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 右归丸联合美洛昔康治疗膝骨性关节炎疗效优于单独应用美洛昔康, 可改善膝关节功能, 减轻关节炎症, 安全有效。

关键词: 右归丸; 美洛昔康片; 膝骨性关节炎; 非甾体类抗炎药; 环氧合酶-2; 骨关节炎指数; 基质金属蛋白酶-3

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)10-2057-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.027

Clinical study on Yougui Pills combined with meloxicam in treatment of knee osteoarthritis

TAO Jin-gang, HUANG Yuan-xia

Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of Yougui Pills combined with meloxicam in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (123 cases) with knee osteoarthritis in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from May 2016 to June 2019 were divided into control (41 cases) and treatment (82 cases) groups on a voluntary basis. Patients in the control group were *po* administered with Meloxicam Tablets, 15 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yougui Pills on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the WOMAC and LKSS scores, joint VAS scores at rest, knee flexion, and the inflammatory factors levels of COX-2, MMP-3, TNF- α and IL-6 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 70.73% and 87.80% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC and VAS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the LKSS scores and the knee flexion were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the inflammatory factors levels of COX-2, MMP-3, TNF- α and IL-6 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Yougui Pills combined with meloxicam is better than that of meloxicam alone in treatment of knee osteoarthritis. The combination can improve knee function and reduce joint inflammation, and it is safe and effective.

Key words: Yougui Pills; Meloxicam Tablets; knee osteoarthritis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; cyclooxygenase-2; WOMAC; MMP-3

收稿日期: 2020-04-21

作者简介: 陶金刚, 主要从事骨外科工作。E-mail: shuiborujing@163.com

骨关节炎常累及膝关节,病理改变以关节软骨变性、滑膜增生及关节挛缩为主,临床表现为关节疼痛、僵硬及活动受限,好发于中老年群体^[1]。目前对膝骨性关节炎尚缺乏特异性药物,以缓解膝关节疼痛,改善症状,控制疾病,改善膝关节功能为主^[2]。皮质类固醇激素、非甾体类抗炎药物(NSAIDs)虽可缓解关节炎症,但不良反应居多^[3]。美洛昔康属选择性环氧化酶-2(COX-2)抑制剂,为烯醇类 NSAIDs,有典型抗炎、镇痛效应,且对环氧化酶-1(COX-1)抑制作用弱,消化系统不良反应较少^[4],已被证实对骨关节炎软组织炎症有明显改善效果^[5]。右归丸则为常用补益剂,有温阳补肾、通络止痛的功效^[6]。早期已验证其可抑制破骨细胞活性,提升骨密度,防治骨折^[7]。最新研究发现,右归丸可改善膝部肿胀及疼痛,促进早期骨赘吸收^[8]。本研究拟对右归丸联合美洛昔康治疗膝骨性关节炎的疗效进行研究,并与单独应用美洛昔康进行对照,以期对膝骨性关节炎的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2019 年 6 月在新乡医学院附属第一医院收治的 123 例膝骨性关节炎患者为观察对象,均符合骨关节炎诊治指南中膝骨性关节炎的诊断条件^[9]。其中男 43 例,女 80 例;年龄 34~75 岁,平均年龄(46.5±10.1)岁;病程 1~14 年,平均病程(6.7±1.5)年;病变部位:单膝 109 例(左膝 47 例,右膝 62 例),双膝 14 例。

纳入标准:(1)经 MRI、CT 等膝关节影像学筛查证实;(2)入组前未接受任何药物或手术治疗;(3)病例对研究均知情,已签订同意书。

排除标准:(1)主要脏器功能不全或器质性障碍;(2)严重心脑血管疾病;(3)其他膝关节病变;(4)已接受手术治疗;(5)全身恶性肿瘤;(6)血液系统疾病;(7)自身免疫性疾病;(8)入组前有服用其他药物影响结果者;(9)妊娠或哺乳期女性;(10)不能配合研究。

1.2 药物

美洛昔康片由上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,规格 7.5 mg/片,产品批号 A70263 A90765;右归丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格 9 g/丸,产品批号 160318、180511。

1.3 分组和治疗方法

依据非随机同期对照研究方法,按自愿原则将

123 例膝骨性关节炎患者按 1:2 比例分为对照组(41 例)和治疗组(82 例)。对照组男 15 例,女 26 例;年龄 35~75 岁,平均年龄(46.7±10.6)岁;病程 1~13 年,平均病程(6.5±1.7)年;病变部位:单膝 35 例(左膝 15 例,右膝 20 例),双膝 6 例。治疗组男 28 例,女 54 例;年龄 34~75 岁,平均年龄(47.1±10.5)岁;病程 1~14 年,平均病程(6.4±1.9)年;病变部位:单膝 74 例(左膝 32 例,右膝 42 例),双膝 8 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服美洛昔康片,15 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服右归丸,9 g/次,3 次/d,两组患者连续治疗 12 周。

1.4 疗效判定标准^[10]

显效:关节活动基本正常,肿痛感消失,各项实验室指标基本恢复至正常范围或较基线改善超过 75%;有效:关节肿痛程度改善,关节活动范围趋向正常,各实验室指标较基线改善 30%~75%;无效:关节肿痛感或关节活动无任何改善,或有加重,各实验室指标较基线改善率不及 30%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 骨关节炎指数(WOMAC)评分^[11] 包含近期膝关节疼痛(6 个条目,0~60 分)、僵硬(2 个条目,0~20 分)、日常生活难度(17 个条目,0~170 分)等维度,每个条目均按照视觉模拟评分(VAS)^[12]进行评定,每项 0~10 分,分数越高,表示疼痛、僵硬及日常生活进行难度越高。

1.5.2 Lysholm 膝关节评分(LKSS)^[13] 参照 LKSS 表评定患者膝关节功能的改变,量表内容包括支持、交锁、跛行、肿胀、上下楼梯、下蹲、疼痛、不稳定等 8 个维度,每项最低 0 分,最高 5、15 分、25 分不等,评分越高,表示膝关节功能恢复越好,其中 >84 分视为膝关节功能正常;66~84 分视为膝关节功能可,低于 65 分视为膝关节功能较差。

1.5.3 膝关节静息疼痛及屈曲度的变化 以 VAS 表评估膝关节静息疼痛程度,0 分代表无痛,10 分表示剧痛,评分越高,疼痛程度越高;观察屈曲状态时膝关节排列,影像学测定膝关节屈曲度的变化。

1.5.4 炎症因子测定 采集患者外周静脉血,离心后分离血清,酶联免疫吸附试验法测定 COX-2、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)水平,COX-2、MMP-3

试剂盒购自美国 Sigma 公司, TNF- α 、IL-6 试剂盒购自美国 R&D 公司, 严格按试剂说明操作。

1.6 不良反应观察

治疗期间严密监测两组患者不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

研究数据统计分析应用 SPSS 17.0 软件。计数资料以率表示, 率的比较采用 χ^2 检验, 等级数据进行秩和检验; 计量资料行正态性检验及方差齐性检验满足正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

治疗后, 对照组显效 8 例, 有效 21 例, 无效 12 例, 总有效率为 70.73%; 治疗组显效 26 例, 有

效 46 例, 无效 10 例, 总有效率为 87.80%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 WOMAC 评分比较

治疗后, 两组患者膝关节疼痛、僵硬、日常生活难度等维度评分均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者上述维度评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 LKSS 评分比较

治疗后, 两组 LKSS 量表支持、交锁、跛行、肿胀、上下楼梯、下蹲、疼痛、不稳定维度评分较治疗前均明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗组量表各维度评分皆明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	8	21	12	70.73
治疗	82	26	46	10	87.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 WOMAC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on WOMAC scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	膝关节疼痛评分	僵硬评分	日常生活难度评分
对照	41	治疗前	39.01 \pm 6.43	13.47 \pm 2.93	80.02 \pm 11.23
		治疗后	24.19 \pm 5.12*	9.34 \pm 0.47*	56.95 \pm 9.77*
治疗	82	治疗前	38.63 \pm 5.75	13.41 \pm 2.79	79.56 \pm 10.96
		治疗后	20.03 \pm 4.67* \blacktriangle	7.26 \pm 1.79* \blacktriangle	49.52 \pm 7.52* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 LKSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on LKSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	支持评分	交锁评分	跛行评分	肿胀评分	上下楼梯评分
对照	41	治疗前	2.43 \pm 0.73	3.51 \pm 1.11	2.16 \pm 0.34	2.83 \pm 0.71	3.51 \pm 1.07
		治疗后	3.16 \pm 0.79*	7.09 \pm 2.21*	3.49 \pm 0.53*	5.17 \pm 1.71*	5.43 \pm 0.47*
治疗	82	治疗前	2.41 \pm 0.66	3.47 \pm 1.05	2.14 \pm 0.36	2.79 \pm 0.76	3.45 \pm 1.05
		治疗后	4.23 \pm 0.99* \blacktriangle	8.97 \pm 2.79* \blacktriangle	4.12 \pm 0.65* \blacktriangle	6.26 \pm 1.86* \blacktriangle	6.78 \pm 1.23* \blacktriangle

组别	n/例	观察时间	下蹲评分	疼痛评分	不稳定评分	总分
对照	41	治疗前	2.98 \pm 0.35	15.95 \pm 3.51	13.01 \pm 1.35	45.38 \pm 9.88
		治疗后	3.77 \pm 0.46*	20.26 \pm 3.76*	18.25 \pm 3.98*	66.58 \pm 13.91*
治疗	82	治疗前	2.96 \pm 0.37	14.76 \pm 3.47	15.98 \pm 1.26	47.96 \pm 9.75
		治疗后	4.52 \pm 1.36* \blacktriangle	22.52 \pm 5.26* \blacktriangle	20.02 \pm 2.78* \blacktriangle	77.42 \pm 16.90* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组静息关节 VAS 评分和膝关节屈曲度比较

治疗后, 两组患者 VAS 评分显著降低, 屈曲度明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 VAS 表评分明显低于对照组, 膝关节屈曲度明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 COX-2、MMP-3、TNF- α 、IL-6 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组以上各炎症因子水平均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组静息关节 VAS 评分和膝关节屈曲度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on joint VAS scores at rest and knee flexion between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	静息关节 VAS 评分		膝关节屈曲度/($^{\circ}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	7.96 \pm 1.32	4.37 \pm 0.51*	74.11 \pm 8.01	88.39 \pm 5.63*
治疗	82	7.97 \pm 1.27	3.15 \pm 0.98* [▲]	73.65 \pm 7.63	94.25 \pm 5.74* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	COX-2/(ng·mL ⁻¹)	MMP-3/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	871.26 \pm 110.79	29.01 \pm 6.95	223.61 \pm 53.65	760.41 \pm 98.76
		治疗后	566.45 \pm 52.01*	15.75 \pm 4.78*	59.63 \pm 14.93*	130.75 \pm 30.51*
治疗	82	治疗前	860.29 \pm 102.65	28.75 \pm 6.63	210.26 \pm 51.95	757.54 \pm 102.65
		治疗后	331.24 \pm 56.78* [▲]	10.26 \pm 3.27* [▲]	40.52 \pm 12.76* [▲]	90.45 \pm 22.96* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生消化不良 2 例, 恶心 1 例, 肝酶升高 1 例, 不良反应发生率为 9.76%; 治疗组出现消化不良 1 例, 恶心 3 例, 肝酶升高 2 例, 不良反应发生率 7.32%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 且上述不良反应未经特殊处理, 停用美洛昔康后消失。

3 讨论

NSAIDs 是临床上常用于控制膝骨性关节炎病情及改善病情类药物, 可通过抑制花生四烯酸、前列腺素合成, 发挥抗炎、止痛效应。虽可缓解患者痛症, 短暂性改善关节功能, 但无法阻止骨关节炎进展及纠正关节软骨病理改变^[14]。非选择性 NSAIDs 胃肠道不良反应发生较高, 中老年人服药耐受性差^[15]。美洛昔康属新型选择性 COX-2 NSAIDs, 具有典型抗炎、镇痛的作用, 可选择性抑制 COX-2 合成, 限制致炎因子前列腺素合成, 胃肠道耐受性优于传统 NSAIDs^[16]。动物实验证实美洛昔康有较强的抗炎活性^[17]。文献报道其可明显减轻类风湿关节炎及骨关节炎炎症反应^[18]。韩宏德等^[19]

发现美洛昔康日剂量 15 mg 可获取与其他 NSAIDs 相当的抗炎效果, 且胃肠道安全性较高。本研究发现, 应用美洛昔康单独治疗(对照组)膝骨性关节炎总有效率为 70.73%, 与张蓓蓓等^[20]报道的非选择性 NSAIDs 疗效相当, 但不良反应发生率仅为 9.76%, 低于 Solomon 等^[21]报道的 20%, 表明美洛昔康治疗膝骨性关节炎安全性相对较高。但对照组整体疗效不及加用右归丸的治疗组, 提示联合治疗或可能存在增益效应。

中医学上, 膝骨性关节炎属“痹证”“骨痹”等范畴。祖国医学研究者认为, 肝肾两虚, 气血不足, 寒湿侵入骨髓, 痹阻脉络, 遂至筋骨失养为其关键病机, 治法需围绕补肾益气、活血壮骨、祛寒扶阳等展开^[22]。研究发现, 关节内局限性炎症是引起骨痹及疼痛的主要原因^[23], 故在治疗方面同时需重视抗炎止痛。右归丸由《景岳全书》首次提出, 由肉桂、熟地黄、附子、菟丝子、山药、鹿角、当归、杜仲等组分构成, 用以治疗肾阳虚弱之症, 全方有温阳驱寒、补肾壮阳、滋阴补肾、填精益髓、养肝健脾、强腰膝的功效。前期研究证实, 以上补益肝

肾中药皆可通过改善膝骨性关节炎动物模型软骨形态达到保护软骨, 延缓其退变的目的^[24]。药理实验证实右归丸的主要活性成分可抑制骨吸收、改善骨代谢, 促进骨骼肌对葡萄糖运转, 改善骨骼肌能量代谢, 对成骨细胞增殖有明显促进作用^[25]。本研究中, 治疗组在美洛昔康治疗基础上加用右归丸, 治疗有效率优于对照组, 同时患者膝关节功能、膝关节屈曲度及膝关节痛症改善情况优于对照组, 考虑联合中药进行辩证论治, 可弥补单纯抗炎治疗不足, 起到标本兼治效应, 在抗炎基础上延缓膝关节退变, 补骨壮骨, 舒筋活血, 抑制疼痛反射, 改善关节功能。

同时, 本研究还发现, 治疗 12 周后治疗组炎症因子 COX-2、IL-6、TNF- α 和 MMP-3 水平低于对照组, 其中 IL-6 属白细胞趋化因子, 是炎症反应关键递质, 可诱导急性时相反应蛋白生成^[26]; COX-2 系与炎症及疼痛密切相关的炎性因子, 局部炎症及痹证皆可诱导 COX-2 生成; TNF- α 则为诱导滑膜细胞产生炎性介质的主要因子, 同时可刺激白介素-1 生成, 反过来活化 TNF- α , 导致关节软骨破坏^[27]; MMP-3 则参与关节软骨破坏过程, 可降解细胞外基质成分, 导致关节功能破坏^[28]。治疗组经治疗后上述因子皆较对照组低, 考虑与联合应用美洛昔康与右归丸可强化抗炎^[29]、止痛效应有关。此外, 本研究发现, 两组治疗不良反应发生率相近, 表明联合治疗安全可行。

综上所述, 右归丸联合美洛昔康治疗膝骨性关节炎疗效优于单独应用美洛昔康, 可显著改善患者膝关节功能, 增加静息膝关节屈曲度, 减轻疼痛感, 抑制局部炎症反应, 安全性肯定。

参考文献

[1] 赵志宏, 王锐, 国宇, 等. 膝关节骨关节炎患病率及与骨质疏松症相关性研究 [J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(14): 870-875.

[2] 戴守达, 陈刚, 周正顺. 膝骨性关节炎药物治疗进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(2): 331-335.

[3] Arendt Nielsen L, Egsgaard L L, Petersen K K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis [J]. *Pain*, 2016, 157(8): 1634-1644.

[4] 韩宏德, 蒋家正, 张恒林, 等. 美洛昔康联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10): 1151-1154.

[5] Bhala N, Emberson J, Arber N, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory

drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779.

[6] 颜春鲁, 李盛华, 安方玉, 等. 右归丸通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对膝骨关节炎模型鼠软骨组织保护作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 318-322.

[7] 颜春鲁, 李盛华, 安方玉, 等. 右归丸对鼠膝骨性关节炎的治疗作用及 Wnt 信号通路相关因子表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(2): 177-181, 192.

[8] 颜春鲁, 李盛华, 安方玉, 等. 右归丸对膝骨性关节炎模型鼠基质金属蛋白酶及炎性因子表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(5): 645-650.

[9] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 (2007 年版) [J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(3): 287-288.

[10] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊治指南 (2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.

[11] 沈正东, 于慧敏, 王俊婷, 等. 改良版西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表在膝骨关节炎中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(7): 537-541.

[12] 邓燕青, 张春芳, 李晓丹, 等. 视觉模拟版 IPSS 评分表的应用评价 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2011, 32(10): 691-694.

[13] Kose O, Deniz G, Ozcan H, *et al.* A comparison of telephone interview versus on-site completion of Lysholm knee score in patients who underwent arthroscopic ACL reconstruction: are the results equivalent? [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2015, 25(6): 1069-1072.

[14] 张晨, 马骏, 党晓谦, 等. 非甾体抗炎药治疗骨关节炎的研究进展 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2017, 11(2): 66-69.

[15] Dubreuil M, Louie-Gao Q, Peloquin C E, *et al.* Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1137-1142.

[16] 季欧, 余勇, 魏庭森, 等. 美洛昔康联合玻璃酸钠治疗膝关节滑膜炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1847-1850.

[17] 张敏, 李莉, 黄家宇, 等. 腺苷蛋氨酸配伍美洛昔康治疗膝骨关节炎的实验研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(18): 2142-2146.

[18] Hill C L, March L M, Aitken D, *et al.* Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 23-29.

[19] 韩宏德, 蒋家正, 张恒林, 等. 美洛昔康联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学

- 杂志, 2018, 34(10): 1151-1154.
- [20] 张蓓蓓, 蔡 辉. Janus 激酶抑制剂治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(6): 421-424.
- [21] Solomon D H, Husni M E, Wolski K E, *et al.* Differences in safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(4): 537-546.
- [22] 许 辉, 康冰心, 孙松涛, 等. 膝关节骨性关节炎的中医临床研究进展 [J]. 中医学报, 2019, 34(10): 2124-2129.
- [23] 蒋允昌, 冯 虎, 高 啸, 等. 膝关节骨性关节炎核心基因和关键通路的鉴别 [J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(4): 274-277
- [24] 叶大林, 谢平金, 魏合伟, 等. 补肾活血方调控膝骨性关节炎大鼠软骨下骨的作用机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1606-1611.
- [25] 韩 晗, 张媛媛, 潘 立, 等. 中药有效成分防治骨性关节炎的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(3): 279-285.
- [26] 成 帅, 胡振勇, 陈连锁, 等. 不同中医证型膝关节骨性关节炎患者血清 IL-6、TNF- α 水平及关节疼痛程度比较 [J]. 山东医药, 2019, 59(26): 82-84.
- [27] 吴 丹, 李洁芳, 肖玉坤, 等. 补肾祛寒治尪汤对类风湿关节炎模型大鼠血清 IL-1、IL-2 及 TNF- α 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1725-1727.
- [28] 菅永志, 叶 林, 李跃军, 等. β -catenin 和 MMP-3 在骨性关节炎软骨 组织中的表达及临床意义 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2019, 37(6): 770-779.
- [29] 颜春鲁, 安方玉, 汪永锋, 等. 右归丸对膝骨关节炎模型鼠软骨组织凋亡和基质降解调控基因表达的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1): 41-48.