

通络祛痛膏联合依托考昔治疗膝骨关节炎的临床研究

杨彩虹¹, 刘小龙², 孙海军³, 生钦钢^{2*}

1. 东营市东营区人民医院 药剂科, 山东 东营 257000

2. 东营市东营区人民医院 骨外科, 山东 东营 257000

3. 东营市人民医院 手足外科, 山东 东营 257000

摘要: **目的** 探讨通络祛痛膏联合依托考昔治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 8 月—2022 年 7 月东营市东营区人民医院收治的 122 例膝骨关节炎患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 61 例。对照组口服依托考昔片, 60 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上使用通络祛痛膏, 根据患者患处面积大小选用 1~2 贴外贴于患膝, 1 次/d, 每次贴敷时间 <12 h。两组疗程均为 8 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组膝关节晨僵时间、疼痛视觉模拟量表 (VAS) 评分、肿胀评分和活动度, 病情严重程度评分、膝骨性关节炎生存质量量表 (QOL-KOA) 总分、红细胞沉降率 (ESR) 及血清血小板反应蛋白-1 (TSP-1)、Toll 样受体 4 (TLR4)、C 反应蛋白 (CRP)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 95.08%, 显著高于对照组的 83.61% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组膝关节晨僵时间均显著缩短, 疼痛 VAS 评分和肿胀评分均显著降低, 主、被动活动度均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 这些指标均以治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者病情严重程度评分、QOL-KOA 总分均显著降低 ($P < 0.05$), 且以治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 通络祛痛膏联合依托考昔治疗膝骨关节炎有确切疗效, 在改善患者膝关节症状、减轻病情及提高生活质量方面均可获得满意效果, 并可进一步抑制机体炎症反应, 且安全性较高。

关键词: 通络祛痛膏; 依托考昔片; 膝骨关节炎; 炎症反应; 生活质量

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-0934-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.032

Clinical study of Tongluo Qutong Ointment combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis

YANG Cai-hong¹, LIU Xiao-long², SUN Hai-jun³, SHENG Qin-gang²

1. Department of Pharmacy, Dongying District People's Hospital of Dongying City, Dongying 257000, China

2. Department of Orthopaedics, Dongying District People's Hospital of Dongying City, Dongying 257000, China

3. Department of Brotherhood of Surgical, Dongying District People's Hospital of Dongying City, Dongying 257000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Tongluo Qutong Ointment combined with etoricoxib in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** A total of 122 patients with knee osteoarthritis admitted to Dongying District People's Hospital of Dongying City from August 2019 to July 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 61 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Etoricoxib Tablets, 60 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Tongluo Qutong Ointment on the basis of the control group. According to the pain area of the patient, one to two external patches were applied to the affected knee, once daily, and the time of each patch was less than 12 h. The treatment course of both groups was 8 weeks. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the time of morning stiffness of knee joint, VAS score, swelling score and range of motion, severity score, QOL-KOA score, erythrocyte settlement rate (ESR), TSP-1, TLR4, CRP, and HMGB1 were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total

收稿日期: 2022-09-21

基金项目: 东营市卫生和计划生育委员会基金项目 (2017HW252)

作者简介: 杨彩虹 E-mail: ych130546729662021@163.com

*通信作者: 生钦钢, 副主任医师。E-mail: syg12@126.com

effective rate of the treatment group was 95.08%, which was significantly higher than that of the control group (83.61%, $P < 0.05$). After treatment, morning stiffness time of knee joint was significantly shortened, pain VAS score and swelling score were significantly decreased, and active and passive activity were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, these indexes were improved more significantly in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the score of disease severity and the total score of QOL-KOA in 2 groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ESR, serum TSP-1, TLR4, CRP and HMGB1 in 2 groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ESR, serum TSP-1, TLR4, CRP and HMGB1 in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongluo Qutong Ointment combined with etoricoxib has a definite curative effect in treatment of knee osteoarthritis. Satisfactory effects can be obtained in improving knee joint symptoms, relieving disease and improving quality of life, and can further inhibit the body's inflammatory response, and it is safe higher.

Key words: Tongluo Qutong Ointment; Etoricoxib Tablets; knee osteoarthritis; inflammatory response; quality of life

膝骨关节炎是临床最常见、以退行性病理改变为基础、发病率最高、对患者及社会损害最大的骨关节炎之一。资料显示,我国膝骨关节炎患病率为 8.1%,其发病率受地域、年龄、活动、性别等因素的影响,呈现出西南和西北地区最高、多发于 40 岁以上中老年人、农村高于城市、女性高于男性(10.3%比 5.7%)的流行病学特征^[1-2]。该病患者就诊的第一主诉绝大多数为关节疼痛,可明显影响患者活动和睡眠,同时关节活动受限亦为常见症状,严重者最终可导致畸形与残疾。目前膝骨关节炎的治疗主要集中在症状改善方面,通过基础治疗、药物(口服、外用、关节腔注射等)及手术治疗等干预手段,达到改善关节功能、减轻疼痛及提升患者生活质量的目的^[3]。依托考昔是选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,具有改善关节活动度、减轻关节疼痛及肿胀等作用,是治疗膝骨关节炎的首选口服非甾体类抗炎药物(NSAIDs)之一^[4]。通络祛痛膏为局部外用中成药,有活血通络、散寒除湿、消肿止痛之功效,适用于膝骨关节炎瘀血停滞、寒湿阻络证^[5]。故而本研究将通络祛痛膏与依托考昔联用治疗膝骨关节炎。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月—2022 年 7 月东营市东营区人民医院收治的 122 例膝骨关节炎患者,其中男 44 例,女 78 例;患病部位:单膝 88 例,双膝 34 例;年龄 46~74 岁,平均年龄(58.77 ± 10.21)岁;病程 10 个月~11 年,平均病程(5.63 ± 1.40)年。

纳入标准:(1)满足膝骨关节炎诊断标准^[6];(2)近 3 个月内无中医药、糖皮质激素、NSAIDs 等相关治疗史;(3)年龄 40~75 岁;(4)既往无下肢外伤及手术史;(5)自愿签订知情同意书;(6)无

活动性消化道出血、缺血性心脏病等依托考昔使用禁忌证。

排除标准:(1)病情严重需行手术治疗;(2)创伤、先天性疾病等其他因素引起的继发性膝骨关节炎;(3)孕妇或哺乳期女性;(4)确诊为痛风性关节炎、银屑病关节炎或类风湿性关节炎等非骨性关节炎;(5)合并全身其他系统严重疾病或精神疾病;(6)对通络祛痛膏中任何成分或橡胶膏剂过敏;(7)患侧膝关节处存在皮肤破损。

1.2 药物

通络祛痛膏由河南羚锐制药股份有限公司生产,规格 7 cm×10 cm,产品批号 1905032、2012146、2201094;依托考昔片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格 60 mg/片,产品批号 20190612、20201125、20220119。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 61 例。其中,对照组男 21 例,女 40 例;患病部位:单膝 46 例,双膝 15 例;年龄 46~73 岁,平均年龄(58.29 ± 9.95)岁;病程 11 个月~10 年,平均病程(5.47 ± 1.34)年。治疗组男 23 例,女 38 例;患病部位:单膝 42 例,双膝 19 例;年龄 48~74 岁,平均年龄(60.02 ± 10.69)岁;病程 10 个月~11 年,平均病程(5.78 ± 1.52)年。两组一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同的基础治疗,包括患者教育(了解疾病、消除精神负担、使用药物介绍、获取家庭支持等)、关节肌肉锻炼(非负重状态下屈伸活动、增强肌肉力量、适度有氧运动等)、运动和生活指导(控制体重、避免不良因素、保护关节等)。对照组口服依托考昔片,60 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上使用通络祛痛膏,根据患者痛

处面积大小选用 1~2 贴外贴于患膝, 1 次/d, 每次贴敷时间<12 h。两组疗程均为 8 周。

1.4 疗效判定标准^[7]

以病情严重程度评分减少率(简记为“N”)、肿胀和疼痛症状及关节活动为疗效评定依据。其中, 临床控制: $N \geq 95\%$, 肿胀和疼痛症状消除, 关节活动完全恢复; 显效: $70\% \leq N < 95\%$, 肿胀和疼痛症状消除, 关节活动不受限; 有效: $30\% \leq N < 70\%$, 肿胀和疼痛症状基本消除, 轻度关节活动受限; 无效: $N < 30\%$, 未见明显的肿胀和疼痛症状及关节活动改善。

总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 膝关节晨僵时间 记录两组患者治疗前后膝关节晨僵时间。

1.5.2 相关评分 视觉模拟量表(VAS)评分: 以 0~10 分表示患者膝关节疼痛程度, 分数越高则程度越深^[8]。膝关节肿胀评分: 根据膝关节肿胀严重程度(无、轻、中、重)分别计 0、2、4、6 分, 分值越高则肿胀越严重^[7]。关节活动度: 治疗前后针对患者主、被动膝关节活动度采用通用量角器进行测量并记录。病情严重程度评分: 根据严重程度(无、轻、中、重)对关节疼痛(患者和医生分别评价)、肿胀、晨僵、活动不利 5 项症状分别计 0、2、4、6 分, 并根据“无”和“有”对关节灼热、关节变形、头晕耳鸣等 7 项症状分别计 0、2 分, 病情严重程度评分范围为 0~44 分, 得分越高则病情越严重^[7]。膝骨性关节炎生存质量量表(QOL-KOA)评分: 共涵盖日常生活、主观症状和心理状态 3 个领域, QOL-KOA 总分转化为 0~100 分, 总分越高则患者生存质量越差^[9]。

1.5.3 血清学指标 治疗前后使用 ORON-200 型血沉分析仪(深圳希莱恒公司)测定患者红细胞沉降率(ESR)。治疗前后抽取患者 5 mL 空腹肘静脉血,

以 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清, 分装, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存待检, 运用 ST-360 型酶标仪(上海科华生物)检测血清血小板反应蛋白-1(TSP-1)、Toll 样受体 4(TLR4)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平, 试剂盒(酶联免疫法)均购自上海通蔚实业; 选用 BX-4000 型生化分析仪(日本希森美康公司)检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平, 试剂盒(免疫比浊法)均购自山东博科生物。所有操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录患者相关不良反应。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据, 计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示, 分别行 t 检验、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 95.08%, 显著高于对照组的 83.61% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组膝关节晨僵时间、疼痛 VAS 评分、肿胀评分和活动度比较

治疗后, 两组膝关节晨僵时间均显著缩短, 疼痛 VAS 评分和肿胀评分均显著降低, 主、被动活动度均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 这些指标均以治疗组改善更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组病情严重程度评分、QOL-KOA 总分比较

治疗后, 两组病情严重程度评分、QOL-KOA 总分均显著降低 ($P < 0.05$), 且以治疗组下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平比较

治疗后, 两组患者 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组患者 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	18	21	12	10	83.61
治疗	61	21	23	14	3	95.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组膝关节晨僵时间、疼痛 VAS 评分、肿胀评分和活动度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on morning stiffness time, VAS score, swelling score and range of motion between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	晨僵时间/min	疼痛 VAS 评分	肿胀评分	活动度/(°)	
						主动	被动
对照	61	治疗前	12.68±3.15	7.31±1.06	4.53±0.81	46.31±9.88	68.78±9.25
		治疗后	4.95±1.02*	3.40±0.85*	2.27±0.49*	58.96±9.15*	85.67±9.11*
治疗	61	治疗前	12.96±3.30	7.18±0.99	4.64±0.72	45.89±10.42	70.01±8.96
		治疗后	3.27±0.78*▲	2.11±0.52*▲	1.35±0.31*▲	70.33±8.24*▲	96.55±9.49*▲

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 3 两组病情严重程度评分、QOL-KOA 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on disease severity score and QOL-KOA total score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	病情严重程度评分		QOL-KOA 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	16.35±5.13	6.37±1.94*	64.38±14.20	51.09±10.62*
治疗	61	15.96±5.04	4.25±1.22*▲	63.97±14.55	42.37±8.11*▲

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 4 两组 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on ESR and serum TSP-1, TLR4, CRP, HMGB1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ESR/(mm·h ⁻¹)	TSP-1/(ng·mL ⁻¹)	TLR4/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)
对照	61	治疗前	26.87±5.74	308.77±55.90	16.01±3.44	16.98±4.23	7.13±2.04
		治疗后	15.13±3.82*	265.91±34.13*	12.78±3.05*	5.76±1.65*	5.45±1.39*
治疗	61	治疗前	27.06±6.10	312.64±60.32	16.36±3.69	17.11±4.52	7.06±1.97
		治疗后	11.25±3.01*▲	227.12±29.07*▲	10.06±2.51*▲	4.17±1.16*▲	4.28±1.05*▲

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

2.5 两组不良反应比较

对照组发生消化不良、头晕各 1 例, 不良反应发生率是 3.28%; 治疗组发生消化不良 2 例, 贴敷部位皮肤瘙痒 1 例, 不良反应发生率是 4.92%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

我国≥40 岁人群中骨关节炎总患病率已接近 50%, 且随着人口老龄化程度的加剧而逐渐上升。膝骨关节炎作为其最常见的类型, 不仅会导致关节疼痛、畸形与功能障碍, 还可显著增加下肢深静脉血栓形成、心血管事件及全因死亡率的风险, 给患者、家庭及社会造成沉重的负担。该病的发生与年龄、长期负重劳动、肥胖、炎症、关节周围肌肉萎缩、遗传及创伤等因素有关, 病理表现为软骨变性破坏、滑膜病变、骨质增生及骨赘形成等特点。药物治疗是膝骨关节炎阶梯治疗的关键环节, 其中

NSAIDs 是最常用的 I 类药物^[10]。依托考昔作为 NSAIDs 中的首选类型—选择性 COX-2 抑制剂, 主要通过抑制 COX-2 来减少前列腺素和血栓素的形成, 且不影响 COX-1 产生, 从而在膝骨关节炎治疗中发挥口服吸收快、抗炎和镇痛作用强、药效持续时间长、胃肠道不良反应相对较小等优势^[11]。Jung 等^[12]研究显示, 与其他口服药物(蔡普生、对乙酰氨基酚、塞来昔布等)相比, 依托考昔对膝骨关节炎患者西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数中疼痛评分方面的改善效果是最佳的。

膝骨关节炎是中医骨伤科治疗的优势病种, 中医药疗法是常用的治疗手段之一, 联合使用中药与 NSAIDs 可避免后者过量使用的天花板效应以及减少毒副反应, 提高整体治疗效果。膝骨关节炎属中医“膝痹”等范畴, 正虚加之风寒湿邪外侵是致病的主要原因, 可致气血痹阻, 瘀血阻滞, 发为痹痛。

故治疗应以“温经散寒、除湿剔痹、活血祛瘀、通络止痛”为主。通络祛痛膏为祛风活络类中成药，主要是由当归、红花、萆薢、丁香、肉桂等 14 味药材配以辅料精制而成的骨伤科常用中药外敷贴剂，有行气活血、通脉止痛、驱寒除湿、凉血消肿等功效，高度契合膝关节炎瘀血停滞、寒湿阻络证之核心病机要点。此外，本品直接敷贴于患膝关节处，透皮吸收、经络传导，具有使用便利、起效迅速、改善局部血循环及微环境作用强等优点，在直达病灶的基础上利于促进新陈代谢及加快软骨修复；且不经消化道、吸收入血运少，可避免对胃肠道的刺激、减轻全身毒副反应。文献显示，通络祛痛膏有抗炎、镇痛作用。同时陈薇等^[14]研究表明，膝关节炎风湿瘀阻证采用通络祛痛膏治疗的临床疗效较好，能明显改善患者症状，缓解疼痛^[13]。本研究中，较之对照组（83.61%），治疗组总有效率（95.08%）显著提高，且治疗后主要症状与体征（膝关节晨僵时间、疼痛 VAS 评分、肿胀评分、活动度）及病情严重程度评分、QOL-KOA 总分的改善情况均显著优于对照组；另外治疗组不良反应发生率（4.92%）比对照组（3.28%）无明显差异，说明通络祛痛膏联合依托考昔治疗膝关节炎是安全、有效的。

炎症反应是膝关节炎主要的病理过程，参与了软骨变性破坏、滑膜病变等一系列病理改变以及可介导关节疼痛的发生，与疾病预后密切相关。ESR 和 CRP 是膝关节炎常用的炎症指标，对组织损伤、感染等状况的评估具有重要价值，在膝关节炎患者体内二者的水平异常升高，可反映病变活动度和病情的轻重程度，从而可用于辅助判断患者的疾病进展与预后情况^[15]。TSP-1 是一种多生物学功能的胞外基质蛋白，可由内皮细胞、纤维细胞、激活的血小板 α 颗粒、平滑肌细胞等分泌，在膝关节骨组织损伤及病变引起炎症反应后其表达会迅速增加，主要通过调节细胞黏附及迁移、促进细胞外基质降解、抑制血管生成和组织修复等途径，参与骨关节破坏及炎症疼痛^[16]。TLR4 属于跨膜蛋白受体，主要参与调节先天免疫应答和炎症反应，通过激活软骨分解酶类及核转录因子- κ B (NF- κ B) 炎症通路，促进基质金属蛋白酶、肿瘤坏死因子、白细胞介素等致病介质产生，加速骨代谢紊乱及软骨细胞凋亡，加重病理损害^[17]。HMGB1 是特殊的晚期炎症介质，其释放至胞外后可与其配体结合激活包括 NF- κ B 在内的信号转导通路，上调多种炎症因子表达，放

大炎症级联反应，从而加重滑膜炎和软骨退变；同时其还能刺激滑膜成纤维细胞产生膜结合型前列腺素 E_2 (PGE₂) 合酶等，促进 PGE₂ 生成，参与膝关节炎疼痛的产生^[18]。本研究显示，治疗后治疗组 ESR 和血清 TSP-1、TLR4、CRP、HMGB1 水平均显著低于对照组；提示膝关节炎采用通络祛痛膏联合依托考昔治疗能更有效地减轻患者机体炎症损伤，从而利于病情的改善。

综上所述，通络祛痛膏联合依托考昔治疗膝关节炎有确切疗效，在改善患者膝关节症状、减轻病情及提高生活质量方面均可获得满意效果，并可进一步抑制机体炎症反应，且安全性较高，值得临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tang X, Wang S F, Zhan S Y, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China results from the China health and retirement longitudinal study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.
- [2] Zhang J F, Song L H, Wei J N, et al. Prevalence of and risk factors for the occurrence of symptomatic osteoarthritis in rural regions of Shanxi Province, China [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(8): 781-789.
- [3] 赵晓明, 张银刚, 李艳艳. 膝关节炎的阶梯化治疗研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(30): 3410-3415.
- [4] 向威, 翟李静, 张梦敏, 等. 依托考昔的研究进展 [J]. 山东化工, 2021, 50(3): 99-100.
- [5] 彭成, 黄正明. 中国临床药物大辞典: 中药成方制剂卷 (下卷) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 2099.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [7] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 年版)的通知 • 骨痹(骨关节炎)中医诊疗方案(2017 年版). [EB/OL]. (2017-03-22) [2022-09-12]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [8] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.
- [9] 方坚. 膝骨性关节炎生存质量量表的初步研制与考评 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [10] 刘朝晖, 马剑雄, 张顺, 等. 膝关节炎的现状与治疗方法的研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(8): 688-693.
- [11] 柴芳, 周祥富, 邓黎黎, 等. 依托考昔治疗膝关节炎

- 疗效及对 NLRP3、骨代谢的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(10): 695-699.
- [12] Jung S Y, Jang E J, Nam S W, *et al.* Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(6): 1021-1028.
- [13] 国家基本药物临床应用指南和处方集编委会. 国家基本药物临床应用指南(中成药)2018 年版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 276-277.
- [14] 陈薇, 张晨. 通络祛痛膏治疗膝关节骨性关节炎风湿瘀阻证临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 355-357.
- [15] 刘建华, 赵海勇, 温芳, 等. 炎性细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏 C 反应蛋白和红细胞沉降率的相关性 [J]. 天津医药, 2020, 48(1): 55-58.
- [16] 王威威, 尹相云, 邵一鸣, 等. 膝骨关节炎患者血清血小板反应蛋白-1 水平变化及临床意义 [J]. 天津医药, 2021, 49(4): 419-423.
- [17] 毛洪刚, 朱艳丽, 刘岩, 等. 膝骨性关节炎者 TLR-4、IL-1 β 的表达变化及临床意义 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 82-85.
- [18] 李惠琴, 丁韶龙, 齐笛. HMGB1、TNF- α 、MMP-9 及 S100A12 在骨性膝关节炎中的变化及其意义 [J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 280-282.

[责任编辑 金玉洁]