

痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊和玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究

王 琪, 王 昊, 王景贵, 刘爱鹏, 刘 勇, 梁勇健, 王 琳, 狄海威

中国人民武装警察部队特色医学中心 骨科, 天津 300162

摘要: **目的** 探讨痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊和玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2018年10月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的82例膝骨关节炎患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各41例。对照组膝关节腔注射玻璃酸钠注射液, 2.5 mL/次, 1次/周, 连续注射5周为1个疗程, 并口服盐酸氨基葡萄糖胶囊, 0.75 g/次, 2次/d, 连续服用6周为一个疗程。治疗组在对照组治疗基础上口服痹祺胶囊, 1.2 g/次, 3次/d。两组患者均连续治疗6周后进行疗效评价。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后WOMAC评分、VAS评分和血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.49%、95.12%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组WOMAC各项评分、总分、VAS评分均较同组治疗前显著降低, 同组治疗前后评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组这些评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平较同组治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组这些血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊和玻璃酸钠治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效, 能有效降低患者膝关节炎性反应, 缓解患肢症状, 改善患者膝关节功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 痹祺胶囊; 氨基葡萄糖胶囊; 玻璃酸钠注射液; 膝骨关节炎; WOMAC评分; VAS评分; 白细胞介素-1; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-3; 软骨寡聚基质蛋白

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1147-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.057

Clinical study on Biqi Capsules combined with Glucosamine Capsules and sodium hyaluronate in treatment of knee osteoarthritis

WANG Qi, WANG Hao, WANG Jing-gui, LIU Ai-peng, LIU Yong, LIANG Yong-jian, WANG Lin, DI Hai-wei

Department of Orthopaedics, Characteristic Medical Center of Chinese PAP, Tianjin 300162, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacies of Biqi Capsules combined with sodium hyaluronate and Glucosamine Capsules in treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Patients (82 cases) with knee osteoarthritis in Characteristic Medical Center of Chinese PAP from February 2016 to October 2018 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) groups. Patients in the control group were intra-articular injection of Sodium Hyaluronate Injection, 2.5 mL/time, once weekly, for 5 weeks. And they were *po* administered with Glucosamine Hydrochloride Capsules, 0.75 g /time, twice daily, for 6 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Biqi Capsules on the basis of the control group, 1.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of WOMAC score, VAS score, and serum markers in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.49% and 95.12%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the WOMAC scores, total scores and VAS scores in two groups were significantly lower than those in the same group before treatment, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, these scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-1, TNF- α , MMP-3, and COMP in two groups were significantly lower than those in the same group before treatment, and there were differences

收稿日期: 2018-11-26

作者简介: 王 琪, 研究方向是关节外科、运动医学、骨创伤的诊疗。E-mail: wangqi5268@126.com

in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serological indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Biqi Capsules combined with Glucosamine Capsules and sodium hyaluronate has significant effect in treatment of knee osteoarthritis, and can effectively reduce the inflammatory reaction of knee joints, and also can relieve the symptoms of affected limbs, and improve the function of knee joints, which has a certain clinical application value.

Key words: Biqi Capsules; Glucosamine Hydrochloride Capsules; Sodium Hyaluronate Injection; knee osteoarthritis; WOMAC score; VAS score; IL-1; TNF- α ; MMP-3; COMP

膝骨关节炎是骨科常见的关节疾病,是由多因素引起的关节软骨纤维退变、破裂、溃疡、剥脱而导致的以关节疼痛为主要症状的退行性疾病^[1]。该病多发生于中老年人群,病因尚未明确,其发生与年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素等有关^[1]。中国健康与养老追踪调查数据库的研究结果显示,我国膝关节症状性骨关节炎患病率为8.1%,膝骨关节炎的发病率均随年龄增加而增高,而且女性发病率高于男性^[1-2],其临床表现主要以关节疼痛、肿胀、畸形与功能障碍为主,随病情进展,症状加重,严重时甚至致残^[2]。临床上对膝骨关节炎通常采用阶梯化分级治疗方法,为促进关节软骨修复,缓解病情进展,改善关节功能,通常采用保守方法治疗膝关节轻中度骨性关节炎。服用氨基葡萄糖联合关节腔注射玻璃酸钠是临床应用较多的保守治疗方法,取得了较好的疗效^[3-4],但也有一定局限性^[5-6]。膝骨关节炎在中医称之为“痛痹”。痹祺胶囊具有通络散结、补气养血、除湿祛风、活血镇痛的功效,是治疗痹症常用的中药制剂^[7]。本研究采用痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊和关节腔注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2018年10月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的82例膝骨关节炎患者,均符合膝骨关节炎的诊断标准^[1,8],其中男36例,女46例;年龄45~80岁,平均年龄(63.52±5.84)岁;病程1~15年,平均病程(6.32±1.43)年。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均签订治疗知情同意书。

纳入标准 (1)年龄≤80岁;(2)符合膝骨关节炎诊断标准;(3)按Kellgren-Lawrence放射线学诊断标准分级^[9],选择骨关节炎I、II、III级患者;(3)入组前近6个月内未接受有创治疗(如针灸、针刀)或理疗,未接受任何药物治疗(包括非甾体抗炎药、镇痛药、氨基葡萄糖或相关中草药、中成

药等);(4)依从性良好,遵医嘱康复锻炼并接受定期随访。

排除标准 (1)膝关节明显畸形、不稳或髌股关节发育不良;(2)Kellgren-Lawrence放射线学诊断标准分级IV级;(3)既往或近期有膝关节创伤史或手术史;(4)合并有心、肝、肾等重要脏器功能障碍或其他严重疾病;(5)患有其他可影响功能恢复的膝关节疾病,如色素沉着绒毛结节性滑膜炎、痛风性关节炎、关节感染、关节结核、类风湿性关节炎、髌腱炎、骨骺软骨炎等;(6)患有精神疾病;(7)哺乳或妊娠期妇女;(8)对多种药物过敏或过敏体质者。

1.2 药物

痹祺胶囊由天津达仁堂京万红药业有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号151224、171020;盐酸氨基葡萄糖胶囊由澳美制药厂生产,规格0.75 g/粒,产品批号151016、170510;玻璃酸钠注射液由山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,规格2.5 ml:25 mg,产品批号151205046、170806032。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表分为对照组和治疗组,每组各41例。其中对照组男17例,女24例;年龄45~78岁,平均年龄(62.46±5.31)岁;病程1.5~15年,平均病程(6.22±1.27)年;膝关节X线Kellgren-Lawrence分级:I级13例,II级16例,III级12例。治疗组男19例,女22例;年龄45~80岁,平均年龄(64.39±4.27)岁;病程1~15年,平均病程(6.47±2.38)年;膝关节X线Kellgren-Lawrence分级:I级15例,II级14例,III级12例。两组患者性别组成、年龄、病程等一般临床资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者膝关节腔内注射玻璃酸钠注射液,2.5 mL/次,1次/周,连续注射5周为1个疗程,并口服盐酸氨基葡萄糖胶囊,0.75 g/次,2次/d,连续服用6周为1个疗程。治疗组在对照组治疗基础上口服痹祺胶囊,1.2 g/次,3次/d。两组患者均连续

治疗 6 周后进行疗效评价。

1.4 临床疗效判定标准^[10]

临床控制：治疗后患者膝关节疼痛、功能受限、肿胀临床症状消失或基本消失；显著进步：膝关节轻度肿胀，走路时疼痛明显改善，下蹲及上下楼时疼痛症状明显减轻；进步：膝关节肿胀减轻，走路时疼痛好转，不能负重，下蹲及上下楼时疼痛症状好转；无效：膝关节疼痛、功能受限及肿胀症状无明显改善。

总有效率 = (临床控制 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视觉模拟评分法 (VAS)^[11] 采取 VAS 评分评估两组患者治疗前后膝关节疼痛状态，总分 0~10 分，得分越高，疼痛越严重，0 表示“无痛”，10 表示“最痛”。

1.5.2 WOMAC 评分^[12] 采用 WOMAC 评分对两组患者患肢膝关节功能进行评价，包括患膝疼痛、关节僵硬、日常活动及总分，其中疼痛评分 0~20 分、关节僵硬评分 0~8 分、日常活动评分 0~68 分，总分 0~96 分，评分越高，膝关节功能越差，对日常生活的影响程度也越大。

1.5.3 血清学指标 所有患者治疗前后夜间禁食 12 h 后，抽取空腹静脉血 6 mL，3 000 r/min 离心 10 min，取上清液，采用酶联免疫吸附法测定血清学指标白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、软骨寡聚基质蛋白 (COMP)。

1.6 不良反应

对两组患者用药后可能出现的药物不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件对本研究所得数据进行分析。两组治疗前后 VAS、WOMAC 评分及 IL-1、TNF- α 、MMP-3、COMP 水平等定量数据资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。临床疗效定性评估资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床控制 3 例，显著进步 12 例，进步 18 例，无效 8 例，总有效率是 80.49%；治疗组临床控制 7 例，显著进步 20 例，进步 12 例，无效 2 例，总有效率是 95.12%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 VAS、WOMAC 评分比较

治疗后，两组 WOMAC 各项评分、总分、VAS 评分均较同组治疗前显著降低，同组治疗前后评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后治疗组这些评分显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	3	12	18	8	80.49
治疗	41	7	20	12	2	95.12*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 WOMAC 量表评分和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	WOMAC 量表评分				VAS 评分
			疼痛	关节僵硬	日常活动	总分	
对照	41	治疗前	9.64 $\pm$ 2.35	4.23 $\pm$ 1.72	46.37 $\pm$ 4.39	59.46 $\pm$ 3.52	6.29 $\pm$ 1.21
		治疗后	5.21 $\pm$ 1.42*	2.63 $\pm$ 0.76*	29.52 $\pm$ 3.26*	37.62 $\pm$ 4.41*	4.19 $\pm$ 0.93*
治疗	41	治疗前	10.21 $\pm$ 1.94	4.16 $\pm$ 1.85	45.83 $\pm$ 4.87	60.78 $\pm$ 4.16	6.14 $\pm$ 1.35
		治疗后	3.52 $\pm$ 1.28* [▲]	1.18 $\pm$ 0.59* [▲]	20.58 $\pm$ 3.08* [▲]	25.39 $\pm$ 4.67* [▲]	2.56 $\pm$ 0.72* [▲]

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

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 IL-1、TNF- α 、MMP-3、COMP 水平较同组治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较

差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组这些血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-1/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	MMP-3/(μ g·L ⁻¹)	COMP/(μ g·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	112.72 $\pm$ 19.54	61.39 $\pm$ 12.27	31.87 $\pm$ 3.71	5.83 $\pm$ 1.64
		治疗后	78.61 $\pm$ 10.37*	40.62 $\pm$ 8.35*	20.62 $\pm$ 4.78*	3.92 $\pm$ 0.85*
治疗	41	治疗前	110.76 $\pm$ 20.83	60.76 $\pm$ 13.53	30.48 $\pm$ 4.92	5.92 $\pm$ 1.58
		治疗后	53.87 $\pm$ 12.51* [▲]	31.78 $\pm$ 9.38* [▲]	14.72 $\pm$ 3.62* [▲]	2.28 $\pm$ 0.73* [▲]

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

2.4 治疗后两组不良反应

两组患者在治疗过程中及观察期内均未出现皮肤、消化系统、神经系统等药物不良反应。

3 讨论

膝骨关节炎在中老年人中多发, 是一种以膝关节软骨损伤、退变为病理基础, 以关节软骨纤维变性破损、软骨下骨硬化或囊性变、关节骨质增生, 伴有滑膜病变、关节囊挛缩、韧带松弛或挛缩等为病理变化特点的骨性关节炎, 其临床症状主要表现为膝关节疼痛及功能受限^[1]。在中医学中, 膝骨关节炎属于痹证范畴, 多由风、湿、寒三邪壅闭经络, 同时中老年人肝肾亏虚, 气血不足, 筋骨不坚, 易邪袭骨脉, 气血凝滞, 瘀邪留聚而发病。因此, 膝骨关节炎的保守治疗方案应当以保护关节软骨、改善软骨代谢、消除或减少关节炎症介质为重点, 中医治疗上以通络散结、祛风除湿、活血止痛为重点, 从而有效缓解症状, 延缓病情进展, 积极改善膝关节功能。

痹祺胶囊是中医治疗痹证常用中药制剂, 其组方来源于汉代名医华佗传世验方“一粒仙丹”, 具有益气养血、活血化瘀、祛风除湿, 通络散结、消肿止痛等功效。现代药理临床研究表明, 痹祺胶囊能有效调控关节软骨细胞外基质的降解, 有效降低膝骨关节炎患者血清及关节液中炎症因子的水平, 改善关节软骨的代谢, 延缓关节退变, 从而起到抗炎、镇痛、保护关节的作用^[13-15]。氨基葡萄糖是一种氨基单糖, 是软骨组织主要成分之一, 也是关节软骨基质中合成蛋白聚糖的必须成份。现代药理学研究表明, 氨基葡萄糖能够刺激关节软骨细胞合成蛋白多糖, 减轻自由基对软骨细胞和基质的损伤, 抑制

软骨基质水解酶释放, 阻断关节软骨基质水解破坏, 促进软骨基质胶原合成及软骨基质的修复重建, 起到保护软骨, 抑制关节退变, 延缓骨性关节炎进程的作用^[16-17]。玻璃酸钠是关节软骨和滑液中重要成份分明质酸的钠盐形式, 研究表明, 玻璃酸钠具有高度黏弹性、可塑性、渗透性和较好的生物相容性, 其作为一种具有黏弹性特质的外源性物质, 进入关节腔后主要发挥两方面作用: 一方面在关节软骨表面形成物理保护, 快速降低膝关节内张力, 起到润滑关节、缓冲应力、防止软组织粘连、充当填充剂等作用; 另一方面外源性玻璃酸钠能促进内源性透明质酸的合成, 改善关节滑液内环境, 屏蔽痛觉感受器, 抑制炎症因子表达, 减轻滑膜炎, 缓解关节疼痛, 促进关节软骨的修复, 抑制软骨变性, 有利于缓解关节退行性改变^[18-19]。本研究中, 对照组应用氨基葡萄糖和玻璃酸钠联合治疗膝骨关节炎, 治疗组在对照组的基础上增加痹祺胶囊联合治疗膝骨关节炎, 两组 WOMAC 量表评分和 VAS 评分均较治疗前显著降低, 患者症状也获得明显改善。

虽然膝骨关节炎的病因尚不明确, 但研究表明, 其病理改变和症状产生确实与多种炎性细胞因子和软骨降解蛋白酶存在密切相关性^[20-24]。其中, IL-1 被证实是膝骨关节炎发病中的关键因素^[20]。IL-1 可以由滑膜细胞、单核细胞及软骨细胞产生, 作为一种炎性介质, 其在炎症组织中表达明显高于正常组织。在关节中 IL-1 对透明软骨的主要成分 II 及 IX 型胶原蛋白的合成形成抑制, 同时使基质金属蛋白酶合成及 NO 的释放增加, 破坏软骨组织, 导致软骨的退变和降解, 加速骨性关节炎的病理进程^[21]。TNF- α 是由单核巨噬细胞分泌产生的炎症因子, 在

炎症组织中有明显高表达性。TNF- α 可促进炎性细胞聚集和活化,诱发软骨细胞发生过氧化反应,使关节软骨细胞被破坏,抑制关节软骨中II型胶原合成,阻止软骨蛋白聚糖的形成,且使其降解加速,导致关节软骨损伤和退变^[22]。基质金属蛋白酶(MMPs)是关节炎症时由关节软骨和滑膜产生蛋白酶,会对关节软骨造成严重的破坏作用。其中滑膜细胞产生的MMP-3具有软骨基质溶解作用,通过对关节软骨细胞外基质的溶解作用,使蛋白多糖发生裂解,进而引起关节软骨结构破坏,同时MMP-3血液中水平与膝骨关节炎患者病情严重程度呈正相关^[23]。COMP是分布于关节软骨细胞外基质中的大分子物质,是软骨非胶原蛋白的主要成分,能使MMPs、纤维蛋白溶酶原激活物增多,造成关节软骨损伤。同时其在血清中的水平与骨性关节炎严重程度呈正相关,可以作为关节软骨损伤退变的标志物^[24]。因此,膝骨关节炎的保守治疗应通过抑制炎症介质释放、消除或减少炎症刺激因子来实现保护软骨、消除或缓解疼痛,改善膝关节功能。

本研究中,治疗后两组患者血清指标IL-1、TNF- α 、MMP-3和COMP较同组治疗前显著下降,治疗后治疗组血清指标显著低于对照组,表明治疗组和对照组的治疗方案均可降低患者血清学指标水平,但痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊及玻璃酸钠治疗膝骨关节炎可以更好地降低患者血清学指标。同时,治疗后,治疗组各项症状评分改善程度和疗效有效率均显著优于对照组,表明两组治疗治疗方案均能减轻患肢症状,改善功能,但口服痹祺胶囊及氨基葡萄糖胶囊,同时进行患肢膝关节腔注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎效果优于口服氨基葡萄糖胶囊联合患膝注射玻璃酸钠治疗的方法。

综上所述,痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊和玻璃酸钠治疗膝骨关节炎具有较好的临床疗效,能有效降低患者膝关节炎性反应,缓解患肢症状,改善患者膝关节功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 骨关节炎诊疗指南(2018年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [2] Huang Z, Chen J, Ma J, et al. Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015; 23(9): 1437-1444.
- [3] McAlindon T E, Bannuru R R, Sullivan M C, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014; 22(3): 363-88.
- [4] Pascal Richette, Xavier Chevalier, Hang Korng Ea, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias [J]. *RMD Open*, 2015; 1(1): e000071.
- [5] Nelson A E, Allen K D, Golightly Y M, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S.bone and joint initiative [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(61): 701-712.
- [6] Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. Efficacy and safety of glucosamine diacerein and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Eur J Med Res*, 2015(20): 24.
- [7] 牟明威. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1151-1152.
- [8] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [9] Kellgren J H, Lawrence J S. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494.
- [10] 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: 353.
- [11] Dawes P, Haslock I. Visual analogue scales [J]. *Ann Rheum Dis*, 1982, 41(4): 434-435.
- [12] Bellamy N, Buchanan W W, Goldsmith C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [13] 陈付艳, 周鑫. 痹祺胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1341-1344.
- [14] 李芳, 姚建华, 郑桂敏, 等. 痹祺胶囊对骨性关节炎患者血清IL-1、MMP-3、TIMP-1表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 300-302.
- [15] 高晶, 曾勇, 于飞, 等. 痹祺胶囊全方及拆方抗炎镇痛作用研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 93-96.
- [16] 韦健, 周建飞, 洪定钢. 氨基葡萄糖硫酸盐对兔膝关节骨关节炎的保护作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1129-1134.
- [17] 胡天鑫, 周游, 熊靓, 等. 盐酸氨基葡萄糖胶囊联合复方骨肽注射液治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(7): 1793-1797.
- [18] Nguyen C, LefèvreColau M M, Poiradeau S, et al. Evidence and recommendations for use of intra-articular

- injections for knee osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation [J]. Med*, 2016, 59(3): 184-189.
- [19] Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, *et al.* EUROVISCO Recommendations for optimizing the clinical results of viscosupplementation in osteoarthritis. [J]. *Cartilage*, 2018. doi: 10.1177/1947603518783455.
- [20] Jotanovic Z, Etokebe J, Mihelic R, *et al.* Hip osteoarthritis susceptibility is associated with IL1B (G>A) and IL1 RN(VNTR) genotypic polymorphisms in Croatian Caucasian population [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(8): 1137-1144.
- [21] Joos H, Hogrefe C, Rieger L, *et al.* Single impact trauma in human early-stage osteoarthritic cartilage: implication of prostaglandin D₂ but no additive effect of IL-1 β on cell survival [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(2): 271-277.
- [22] 陈 巍, 李 彬, 唐中尧, 等. 膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1 β 和 TNF- α 的表达及临床意义 [J]. *广东医学*, 2010, 31(15): 1998-2000.
- [23] 张金山, 程园园, 刘 健. 膝骨关节炎患者血清 MMP-3、TIMP-1 水平变化及相关性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(9): 1066-1069.
- [24] Das E G, Ng W R, Wong S F, *et al.* Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184802.