

温阳益髓方联合富血小板血浆治疗早期膝骨关节炎

王晓庆¹ 荆琳^{1△} 闫奇¹ 何名江¹ 张洪美¹ 汤吉祥¹ 刘思治¹

[摘要] 目的:观察富血小板血浆(PRP)联合温阳益髓方治疗早期膝骨关节炎的临床疗效。方法:选取2022年11月至2023年11月就诊的100例膝骨关节炎患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组各50例。观察组予膝关节腔注射富血小板血浆联合口服温阳益髓方辨证治疗,对照组采用单独富血小板血浆膝关节腔内注射治疗。疗程均为6周,于治疗前及治疗4周后和6周后比较两组患者膝关节疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评分,检测白细胞介素 1β (IL- 1β)、关节液基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平变化,统计治疗期间两组患者不良反应发生情况。结果:观察组治疗后总有效率为86%,对照组总有效率为76%。治疗前,两组患者WOMAC评分及VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗4周后及6周后,观察组患者WOMAC评分及VAS评分优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组较对照组的IL- 1β 、MMP-13水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:温阳益髓方联合富血小板血浆治疗早期膝骨关节炎,可明显改善膝关节疼痛症状,恢复关节功能。

[关键词] 膝骨关节炎;富血小板血浆;温阳益髓方;促炎因子

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)02-0019-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250204

Treatment of Early Knee Osteoarthritis with Platelet-Rich Plasma Combined with Wenyang Yisui Recipe

WANG Xiaoqing¹ JING Lin^{1△} YAN Qi¹ HE Mingjiang¹
ZHANG Hongmei¹ TANG Jixiang¹ LIU Siye¹

¹Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China.

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of platelet-rich plasma (PRP) combined with self-designed Wenyang Yisui recipe in the treatment of early knee osteoarthritis. **Methods:** A total of 100 patients with knee osteoarthritis admitted from November 2022 to November 2023 were selected as the study objects, and were divided into the observation group (50 cases) and the control group (50 cases) by random number table method. The observation group was treated with PRP injection into knee cavity combined with Wenyang Yisui recipe for syndrome differentiation. The control group was treated with single PRP intraluminal injection of knee joint. The treatment course of both groups was 6 weeks. Knee pain visual analogue scale (VAS) scores and Western Ontario and McMaster University (WOMAC) osteoarthritis index scores were compared before treatment and 4 and 6 weeks after treatment, respectively. The changes of interleukin- 1β (IL- 1β) and joint fluid matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) levels were detected, and the occurrence of adverse reactions in the two groups during treatment was analyzed. **Results:** The total effective rate was 86% in the observation group and 76% in the control group. Before treatment, there was no statistical significance in WOMAC score and VAS score between the two groups ($P>0.05$). After 4 and 6 weeks of treatment, WOMAC score and VAS score in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$), and IL- 1β and MMP-13 levels in the observation group were significantly lower

than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion:** Wenyang Yisui recipe combined with platelet-rich plasma in the treatment of early knee osteoarthritis can effectively improve the symptoms of knee pain and restore joint function.

Keywords: knee osteoarthritis; platelet-rich plasma;

基金项目:中国中医科学院科技创新工程项目(C1201A02005)

中央本级重大增减支项目(2060302)

¹ 中国中医科学院望京医院(北京,100102)

[△]通信作者 E-mail:13718822649@163.com

Wenyang Yisui recipe; proinflammatory factor

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)主要影响40岁及以上年龄段中老年人,是临床常见的关节退行性慢性疾病,典型症状包括膝关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限,若不及早诊治,则会发展至关节畸形,严重者可能导致残疾^[1-2]。现代医学非手术性治疗方法通常包括口服非甾体类抗炎药和阿片类镇痛药,虽暂时缓解症状,但病情可能在停药后反复,且非甾体类抗炎药伴有胃肠道刺激等副作用,临床效果并不理想^[3]。

《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》^[4]将膝骨关节炎的中医证型分为气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾亏虚证和气血虚弱证。临床上膝骨关节炎患者多数年龄偏大,因年老素体阳虚,往往伴有命门火衰、肾虚精亏、气血不足的征象。本课题组依据温阳益髓、补益肝肾理论研制出温阳益髓方,经过前期动物实验及临床实践,该方在缓解关节疼痛、抗炎等方面取得显著疗效。本研究旨在探讨温阳益髓方联合关节腔内注射富血小板血浆对肾阳不足、寒湿痹阻型膝骨关节炎患者的治疗作用,进一步观察该治疗方案在改善患者膝关节功能评分与实验室指标方面的效果,为临床提供数据支撑。本研究经中国中医科学院望京医院医学伦理委员会审核批准,批准号为WJEC-KT-2021-045-P005。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

纳入2022年11月至2023年11月中国中医科学院望京医院骨关节一科收治的膝骨关节炎患者100例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组各50例。

1.2 诊断标准

中医诊断标准参照《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》^[4]中肾阳不足、寒湿痹阻型膝骨关节炎标准。症状:关节隐隐作痛伴屈伸不利,腰膝酸软,劳累后加重,畏寒肢冷,阳痿遗精;舌淡苔薄白或少津,脉沉迟。

1.3 纳入标准

纳入患者符合“近1个月膝关节出现反复疼痛”合并以下任意2条可诊断为膝骨关节炎。1)患者年龄为40~72岁;2)晨僵持续时间 ≤ 30 min;3)膝关节查体出现骨摩擦音;4)影像学检查X线片示关节间隙狭窄或关节边缘骨赘、囊性变。纳入标准:1)符合上述诊断标准;2)近3个月内未采用其他方法治疗;3)精神正常,可自主沟通,配合治疗。

1.4 排除及脱落标准

排除标准:1)因痛风、类风湿性关节炎等其他疾病引起的膝关节疼痛肿胀者;2)伴心脑血管、肝肾、内分泌系统和凝血系统疾病及肿瘤患者;3)伴有开放性损伤、急慢性感染性疾病;4)既往膝关节手术史;5)近3个月接受其他药物治疗或关节腔内注射治疗者;6)对研究药物过敏或有其他不良反应;7)妊娠期及哺乳期女性;8)精神意识障碍。脱落标准:1)在研究过程中发生严重不良反应;2)患者个人原因未参与临床试验全过程。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 对照组采用单纯富血小板血浆(3 mL)关节腔内注射治疗,2周1次,3次为1个疗程。单采法制备富血小板血浆^[5-6]:采集患者上肢静脉血40 mL,全血中放入3 mL抗凝枸橼酸抗凝。应用全自动血细胞成分分离机,设置运行速率为2 200 r/min,离心10 min后收集富血小板血浆(3 mL)。关节腔注射治疗方式:患者取仰卧位,患肢自然伸直,于髌骨下缘外下方1 cm位置为进针点,碘伏局部消毒,注射3 mL已离心的富血小板血浆,若患肢可抽出关节积液,将积液抽出后再注射富血小板血浆,注射完毕后于注射点外敷防水敷料,嘱患者屈伸膝关节,均匀散布注射液。告知患者治疗后注意事项。

观察组在对照组的基础上给予温阳益髓方口服治疗。温阳益髓方组成如下:熟地黄15 g,当归15 g,龟板胶12 g,鹿角胶12 g,菟丝子10 g,杜仲10 g,威灵仙10 g,千年健10 g,独活10 g,川牛膝10 g,甘草6 g。用法:1剂/d,早晚2次服用,6周为1个疗程。

两组患者均连续治疗6周,均配合股四头肌功能锻炼作为基础治疗:嘱患者患肢伸直,踝关节极度背屈,抬高患肢30°坚持5 s,早中晚各练10次。

1.5.2 疗效评定方法 1)西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评分^[7]:从疼痛、僵硬和躯体功能三大方面评价膝关节的结构和功能,分值越低代表患者功能状态越好,轻度 < 80 分,中度为80~120分,重度 > 120 分。

2)视觉模拟量表(VAS)评分^[8]:由研究者对膝关节休息痛、运动痛、压痛、肿胀晨僵、行走能力和VAS总指数症状改善率作出评价。症状改善率 $= [(\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / \text{治疗前评分}] \times 100\%$ 。所有评分由医务人员解释量表含义后根据患者基本情况填写。

3)血液标本检测:治疗前及治疗4周后和6周后采集患者静脉血,用酶联免疫吸附试验法检测膝关节炎性指标IL-1 β 、MMP-13水平变化。试剂盒均为仪

器配套提供,购于武汉基因美科技有限公司(批号为 GR-2022-11)。

4)观察患者出现局部酸痛、肿胀、感染、胃肠道反应等不良反应,比较两组患者不良反应的发生率。不良反应发生率越低表示安全性越高。

1.6 统计学方法

所有收集数据均采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析,对连续的计量资料进行正态性检验,若满足正态分布,则两组间比较采用独立样本 *t* 检验,结果以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,反之则采用曼-惠特尼 *U* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;*P*<0.05 差异有统计学意义。

表 1 两组受试者基线资料比较(*n*=50, $\bar{x}\pm s$)

组别	性别		年龄/岁	病程/月	单双膝		K-L 分级	
	男/例	女/例			单膝/例	双膝/例	I 级/例	II 级/例
观察组	28	22	55.03±9.38	4.9±2.8	34	16	31	19
对照组	24	26	56.06±9.61	5.3±2.9	40	10	24	26
统计检验值	$\chi^2=0.216$		<i>t</i> =0.596	<i>t</i> =0.732	$\chi^2=0.370$		$\chi^2=0.931$	
<i>P</i>	0.942		0.627	0.454	0.549		0.433	

2.2 临床疗效比较

观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[*n*=50,例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效
观察组	15(30.00%)	24(48.00%)	4(8.00%)	7(14.00%)
对照组	11(21.60%)	14(27.50%)	14(27.50%)	12(23.50%)
<i>P</i>	0.018			

2.3 WOMAC 和 VAS 评分比较

WOMAC 和 VAS 评分比较见表 3 和表 4,观察组在治疗结束 4 周后及 6 周后 WOMAC 总评分和 VAS 评分均优于对照组(*P*<0.05)。

表 3 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时期 WOMAC 总评分比较(*n*=50, $\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 6 周后
观察组	105.40±47.98	85.10±34.65	57.00±23.03
对照组	113.15±42.36	86.97±36.25	79.47±34.32
<i>t</i>	0.652	7.346	12.011
<i>P</i>	0.453	0.020	<0.001

表 4 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时期 VAS 评分比较(*n*=50, $\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 6 周后
观察组	6.14±3.80	3.60±1.45	1.93±1.08
对照组	6.54±3.86	3.71±2.05	3.68±2.88
<i>t</i>	0.639	4.803	7.031
<i>P</i>	0.725	0.032	0.001

2.4 炎性因子水平比较

治疗前两组患者 IL-1 β 、MMP-13 水平差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 4 周后及 6 周后两组患者

2 结果

2.1 一般资料

观察组中男 28 例,女 22 例;年龄为 40~72 岁,平均为(55.03±9.38)岁;病程为 1~10 年,平均为(4.9±2.8)年。患膝位置:左膝 16 例,右膝 18 例,双膝 16 例。对照组中男 24 例,女 26 例;年龄为 40~72 岁,平均为(56.06±9.61)岁;病程为 1~10 年,平均为(5.3±2.9)年。患膝位置:左膝 23 例,右膝 17 例,双膝 10 例。两组患者年龄、性别、患膝数、病程比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性,见表 1。患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。

IL-1 β 、MMP-13 水平均低于治疗前,且观察组 IL-1 β 、MMP-13 水平均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5 和表 6。

表 5 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时期血清 IL-1 β 水平比较(*n*=50, $\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 6 周后
观察组	77.32±9.92	40.60±7.45	27.93±4.08
对照组	76.54±7.86	43.71±8.05	32.68±5.88
<i>t</i>	0.673	0.391	0.005
<i>P</i>	0.525	0.047	<0.001

表 6 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时期血清 MMP-13 水平比较(*n*=50, $\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 6 周后
观察组	92.32±29.92	40.60±17.45	19.93±14.08
对照组	96.54±27.86	45.71±18.05	32.68±15.88
<i>t</i>	0.838	0.542	0.031
<i>P</i>	0.275	0.038	0.002

2.5 不良反应发生率比较

治疗期间,观察组与对照组患者均未出现感染、皮下瘀血等不良反应。观察组在治疗 2 周时出现胃肠道不适 1 例,经查与本次药物治疗无关,继续治疗未出现异常。对照组在治疗 2 d 后出现膝关节局部肿胀 2 例,红肿处冰敷后症状消失。总不良反应发生率为 3.0%(3/100)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨论

膝骨关节炎是以软骨基质破坏、关节软骨损伤引起的退行性关节疾病,受外伤、肥胖、遗传、炎症等多种因素影响,临床上多见于 40 岁及以上中老年人。流行

病学研究显示,目前我国有症状的骨性关节炎患病率约为3%,其中65岁以上老年人群中膝关节炎的发病率已经达到85%^[9-10],且随年龄增长膝关节炎患病率呈递增趋势。

中医学认为膝关节炎属“膝痹”范畴,是“筋痹”和“骨痹”的兼证,该病筋骨共病、痿痹共存。中医学认为肾中储藏精气,主骨生髓,为先天之本,骨关节炎的发生通常与肾中精气亏虚密切相关。《素问·六节藏象论》曰:“肾者,封藏之本,精之处也,其充在骨。”《黄帝内经素问集注·痿论》云“肾主藏精,肾生骨髓,在体合骨,肾气热而精液竭,则髓减骨枯而发为骨痿也”,从不同程度阐明了骨痹的发生与肾中精气亏虚、髓缺无以滋养骨关节的关系^[11]。临床上膝关节炎发病患者多为老年群体,这类人群多数精、气、血亏损,易感风寒湿邪。痹阻经脉,经脉不通滞为瘀血而生痹痛。张洪美结合长期临床实践将膝关节炎的中医病机总结为“命门火衰,髓减骨枯”,提出温阳益髓的治则,总结出温阳益髓方^[12]。温阳益髓方是依《景岳全书》右归丸加减而成,主治命门火衰、肾阳不足证。方中君药熟地黄、肉桂、鹿角胶益精填髓,补火助阳,臣药龟板胶、杜仲、菟丝子助君药益肾强骨,补益肝肾;佐药独活、威灵仙通痹止,除湿通络;当归补血不凝滞,川牛膝引药下行,甘草调和诸药,三者共为使药。本方药物共同作用以达到补肾填髓治本、祛风除湿通络治标的疗效。

近年来,关节腔内注射富含血小板、白细胞和纤维蛋白的富血小板血浆治疗早期膝关节炎的疗效已得到广泛认可^[13-15]。富血小板血浆取患者自身血液,是通过高速离心而得到的高血小板浓度品,因血液来源于患者自身,仅与细胞跨膜受体结合,故不会引发免疫排斥。且有研究证实,富血小板血浆内含多种免疫调节生长因子,包括血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素样生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF),这些免疫调节因子能够促进滑膜细胞增殖,诱导软骨分化和间充质干细胞基质,改善膝关节炎症反应^[16-17],加速受损组织愈合。

膝关节炎的发生与关节软骨基质分解代谢异常、炎症因子浸润、生长因子减少等关节腔理化环境变化密切相关。随着疾病进展,IL-1 β 、MMP-13在疾病过程中显著增加^[18]。正常关节软骨细胞合成的II型胶原蛋白和蛋白聚糖分泌到细胞外基质中,形成细胞外纤维网络结构^[19]。而在膝关节炎中,退化软骨细胞分泌的基质金属蛋白酶持续降解纤维网络,破坏软骨细胞的表达,诱发骨关节炎^[19]。荆琳等^[20-21]通过研究发现,温阳益髓方可调控基质金属蛋白酶、聚蛋白多糖酶5、骨形态发生蛋白等相关因子,达到抑制软骨基

质降解的作用。郑红等^[22-24]研究发现,地黄-黄芪富含槲皮素、山奈酚、谷甾醇等活性成分,槲皮素能够抑制IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞中基质降解蛋白酶和炎症介质的表达,促进成骨细胞分化,抑制破骨细胞吸收,加速软骨合成代谢因子,维持骨代谢的稳定。林嘉辉等^[25]研究证实,鹿角胶和龟板可下调豚鼠骨关节炎软骨细胞JNKH和p38 MAPK基因表达,促进软骨细胞增殖。MMPs是细胞外基质降解蛋白多糖等物质的源头,在骨关节炎中受损的软骨细胞产生过多的MMPs,破坏软骨基质的分泌与降解平衡。肉桂醛是肉桂的主要成分,肉桂醛能抑制MMP-13、MMP-1、MMP-3的表达^[26]。炎症因子IL-1 β 可独立诱导炎症反应和软骨破坏,产生大量透明质酸小片段,加剧炎症扩展。刘元豪等^[27]研究发现杜仲可增加骨关节炎软骨细胞的凋亡,抑制骨关节炎软骨细胞增殖,诱导细胞周期停滞在G0-G1期,减缓炎症反应。另外,多项研究证明^[28-32]独活、威灵仙、菟丝子合用能缓解关节疼痛症状,在调节炎症因子水平、保护软骨细胞等方面具有多靶点、多途径等优势,能够延缓软骨退变。

本研究表明,治疗6周后与对照组比较,观察组IL-1 β 、MMP-13水平显著降低,提示关节腔内注射富血小板血浆联合温阳益髓方口服可以抑制患者血清中IL-1 β 、MMP-13的表达,在缓解疼痛、控制炎症反应方面效果明显,这与笔者团队既往的研究结果相似^[33]。同时,治疗6个月时,观察组在VAS评分及WOMAC评分方面均优于对照组,说明富血小板血浆联合温阳益髓方治疗效果更佳,其机制可能与其降低血清中IL-1 β 、MMP-13的表达有关。研究过程中发现富血小板血浆联合温阳益髓方治疗膝关节炎可以抑制炎症反应,改善软骨内环境,缓解膝关节疼痛症状,且不良反应发生率较低。

综上所述,温阳益髓方联合关节腔内注射富血小板血浆治疗肾阳不足、寒湿凝滞型膝关节炎疗效显著,对降低炎症反应、缓解疼痛具有积极作用,是理想的早期膝关节炎治疗方案,可以在短时间内提升早期膝关节炎患者生活质量,具有临床应用价值。但由于本研究纳入实验指标较少,干预时间较短,因此统计结果可能存在偏差;且目前对富血小板血浆的质量控制与生物活性物质检测标准尚不明确,可能对临床治疗产生影响;另一方面,膝关节炎的不同证型所需最佳血小板浓度需大样本、高质量、多中心的研究加以证实。

参考文献

- [1] 张莹莹,李旭东,杨佳娟,等.中国40岁及以上人群骨关节炎患病率的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2021,21(4):407-414.
- [2] 艾奇,荆琳,张洪美,等.补肾除湿方联合自体富血小板血浆技术治疗中老年早中期膝关节炎的效果[J].中国医

- 药,2022,17(9):1395-1399.
- [3] XUE Q Y, LONG H B, LIN J H, et al. Quality of life and treatment satisfaction with pharmacological interventions in Chinese adults with chronic pain due to osteoarthritis[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2021, 22(1):178.
- [4] 马勇. 膝关节炎的辨证分型和中草药治疗《膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(9):1-2.
- [5] 宋娜丽, 王世春, 易中梅, 等. 两种方法制备自体富血小板血浆的质量及安全性比较分析[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(6):571-575.
- [6] 中国输血协会临床输血管理专业委员会. 自体富血小板血浆制备技术专家共识[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(7):677-683.
- [7] 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关节炎中的应用[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(7):537-541.
- [8] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020 版)[J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3):177-187.
- [9] TANG X, WANG S, ZHAN S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis & Rheumatology, 2016, 68(3):648-653.
- [10] MANDL L A. Osteoarthritis year in review 2018: clinical[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(3):359-364.
- [11] 郑冬阳, 于静, 金明秀. 基于肾藏精主骨生髓论治骨关节炎[J]. 光明中医, 2023, 38(22):4347-4349.
- [12] 李彦, 王向红, 荆琳, 等. 张洪美运用温阳益髓方加减治疗早中期膝关节炎的经验[J]. 西部中医药, 2023, 36(11):61-64.
- [13] 林伟明, 廖红兴, 孙剑光, 等. 氨基葡萄糖联合膝关节腔注射富血小板血浆治疗膝关节炎的临床效果[J]. 中国医药, 2024, 19(3):420-425.
- [14] 熊伟, 何希, 邓秋云. 基于 3.0T MRI T2-mapping 研究富血小板血浆技术在膝关节骨性关节炎软骨损伤中的应用价值[J]. 临床医药实践, 2022, 31(11):803-806.
- [15] 邢丹, 余楠生, 张长青. 《关节腔注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床实践指南(2018 年版)》推荐意见解读及方法学评价[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(4):449-453.
- [16] CHU J B. Intra-articular injections of platelet-rich plasma decrease pain and improve functional outcomes than sham saline in patients with knee osteoarthritis[J]. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2022, 30(12):4063-4071.
- [17] 程环宇, 李斯明, 孟庆奇, 等. 骨性关节炎的发病机制与炎症反应的关系[J]. 中外医学研究, 2020, 18(6):185-188.
- [18] ZUO S, ZOU W, WU R M, et al. Icariin alleviates IL-1 β -induced matrix degradation by activating the Nrf2/ARE pathway in human chondrocytes[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13:3949-3961.
- [19] CHALY Y, HOSTAGER B, SMITH S, et al. The follistatin-like protein pathway is important for maintaining healthy articular cartilage[J]. ACR Open Rheumatol, 2020, 2(7):407-414.
- [20] 荆琳, 郭志坤, 张洪美, 等. 软骨 II 型胶原和蛋白多糖变化与温阳益髓方干预的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(24):3798-3802.
- [21] 单鹏程, 何名江, 张洪美, 等. 温阳益髓中药干预兔膝关节炎软骨基质金属蛋白酶的表达[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7):997-1002.
- [22] 郑红, 唐薇, 角建林, 等. 槲皮素通过促进成骨分化治疗去势骨质疏松症大鼠的分子机制[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5):16-20.
- [23] 冯天笑, 黄湘龙, 霍路遥, 等. 基于网络药理学探讨黄芪-熟地黄药对治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(10):1157-1164.
- [24] 徐斌, 李盛华, 周明旺, 等. 槲皮素通过激活自噬对 LPS 诱导的软骨细胞基质代谢及炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14):92-98.
- [25] 林嘉辉, 陈炳艺, 龙美兵, 等. 龟甲胶和鹿角胶含药血清对豚鼠骨关节炎软骨细胞 JNK 及 p38 MAPK 基因表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(10):1-4.
- [26] XIA T W, GAO R Z, ZHOU G W, et al. Trans-cinnamaldehyde inhibits IL-1 β -stimulated inflammation in chondrocytes by suppressing NF- κ B and p38-JNK pathways, and exerts chondrocyte protective effects in a rat model of osteoarthritis[J]. Biomed Res Int, 2019, 5:4039472.
- [27] 刘元豪, 邢忠, 许环顺, 等. 杜仲调控 miR-127-5p 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15):3794-3797.
- [28] 郑春松, 付长龙, 叶锦霞, 等. 独活治疗骨关节炎疼痛的计算机模拟研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(7):1-4.
- [29] 潘娅岚, 马勇, 涂鹏程, 等. 低频超声促透威灵仙对早期兔膝关节炎的干预作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4):470-475.
- [30] HU Y, GUI Z, ZHOU Y, et al. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 145:146-160.
- [31] HASEEB A, ANSARI M Y, HAQQI T M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes[J]. J Orthop Res, 2017, 35(2):311-320.
- [32] CHEN X, ZHANG C, WANG X, et al. Juglanin inhibits IL-1 β -induced inflammation in human chondrocytes[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):3614-3620.
- [33] 张洪美, 李劲, 何名江, 等. 温阳益髓方对兔膝关节炎模型骨髓干细胞动员和分化的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(5):468-471.

(收稿日期:2024-07-10)