

· 临床论著 ·

通痹胶囊治疗膝骨关节炎的随机对照研究

韩 曼¹ 姜 泉¹ 黄传兵² 张剑勇³ 刘 英⁴ 李 莉⁵ 刘 健² 邱 侠³ 姜 萍⁴

摘要 **目的** 评估通痹胶囊治疗膝骨关节炎 (KOA) 的有效性和安全性。**方法** 采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验设计, 将 2018 年 3 月 18 日—2020 年 9 月 19 日来自 4 个中心确诊为 KOA 的门诊患者 158 例, 按 1:1 的比例随机分为通痹胶囊组 (简称试验组, 80 例) 和安慰剂组 (简称对照组, 78 例)。试验组给予通痹胶囊, 对照组给予通痹胶囊模拟剂, 干预 4 周。比较两组在治疗后 2、4 周膝关节疼痛视觉模拟评分 (VAS)、西安大略和麦克马斯特骨关节炎指数 (WOMAC) 量表评分、生活质量评价量表 (SF-36) 评分等指标变化, 并评价临床疗效和安全性。**结果** 试验组脱落 15 例, 对照组脱落 14 例, 完成试验观察 129 例。与本组治疗前比较, 治疗后 2、4 周两组疼痛 VAS 评分均下降, 且试验组下降差值较对照组更甚 ($P<0.05$); WOMAC 量表总评分、日常活动评分亦均降低, 且试验组治疗 4 周与对照组同期比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗 4 周后, 试验组在疼痛项目中“上下山或楼梯”、僵硬项目中“坐、卧或休息时”、进行日常活动的难度项目中“平地行走”3 个项目的评分均降低 ($P<0.05$); 且试验组的改善效果更优于对照组 ($P<0.05$)。两组 SF-36 评分治疗 4 周后均下降, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组不良反应发生 9 例, 发生率为 11.25%; 对照组为 5 例, 发生率为 6.41%, 两组均未见严重不良事件或不良反应。**结论** 通痹胶囊治疗寒湿痹阻证 KOA 可有效缓解关节疼痛, 改善关节功能, 长期用药具有良好的安全性。

关键词 膝骨关节炎; 通痹胶囊; 随机对照试验; 寒湿痹阻证

Tongbi Capsule for Knee Osteoarthritis: a Multi-center Randomized Controlled Trial HAN Man¹, JIANG Quan¹, HUANG Chuan-bing², ZHANG Jian-yong³, LIU Ying⁴, LI Li⁵, LIU Jian², QIU Xia³, and JIANG Ping⁴ 1 Department of Rheumatism, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Department of Rheumatism, The First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei (3033367); 3 Department of Rheumatism, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong (518000); 4 Department of Rheumatism, The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250011); 5 Yantai Center for Disease Control and Prevention, Shandong (264003)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Tongbi Capsule (TBC) for treating knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A multicenter, randomized, double-blinded, placebo parallel-controlled clinical trial was conducted. Totally 158 KOA patients were assigned to the treatment group (80 cases) and the placebo control group (78 cases) in a ratio of 1:1 in 4 centers from March 18, 2018 to September 19, 2020. Patients in the treatment group took TBC, while those in the control group took TBC simulator. All intervention lasted for 4 weeks. The joint pain visual analogue scale (VAS), Western Ontario and McMaster osteoarthritis Index (WOMAC) score, and Short Form 36-item Health Survey (SF-36) were compared between the 2 groups at 2 and 4 weeks after treatment. Efficacy and safety were also evaluated. **Results** Totally 15 cases dropped out in the treatment group and 14 cases in the control group, and 129 cases completed the trial. Compared with before treatment in the same group, VAS decreased in the two groups at 2 weeks and 4 weeks treatment. The decrement was

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院风湿病科 (北京 100053); 2. 安徽中医药大学第一附属医院风湿科 (合肥 303367); 3. 广东省深圳市中医院风湿科 (广东 518000); 4. 山东中医药大学附属医院风湿科 (济南 250011); 5. 山东省烟台市疾病预防控制中心 (山东 264003)

通讯作者: 姜 泉, Tel: 010-88001060, E-mail: doctorjq@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220404.126

more obviously in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). The total score of WOMAC and the items of routine activities also significantly decreased in the two groups. There was statistical difference at these items at 4 weeks treatment between the treatment group and the control group ($P<0.05$). "Upstairs and downstairs" score in WOMAC pain dimension, "sitting, lying or rest" in WOMAC stiffness dimension, "walking on the ground" score in WOMAC function dimension all decreased in the treatment group after 4 weeks treatment ($P<0.05$). In addition, the improvement effect of the treatment group was better than that in the control group ($P<0.05$). SF-36 scores in both groups decreased after 4 weeks of treatment, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Adverse reactions occurred in 9 of the treatment group (11.25%) and 5 of the control group (6.41%). No severe adverse events or reactions occurred in the two groups. **Conclusion** TBC effectively relieved joint pain and improved joint function in the treatment of KOA patients with cold and dampness syndrome, and had good safety in long-term medication.

KEYWORDS knee osteoarthritis; Tongbi Capsule; randomized controlled trial; cold and dampness syndrome

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种由多种因素引起的关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节疾病^[1], 又称骨关节病, 退行性关节病。发病部位好发于负重大、活动多的关节, 如膝、脊柱 (颈椎和腰椎)、髋、踝、手等关节, 其中膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 临床较为常见^[2]。本病以中老年人多见, 其发病率随年龄增长而增加, 据 X 线普查发现, 55 岁以上发病率高达 88%, 女性多于男性^[3]。特别是我国人口老龄化近些年加快, 发病率呈逐年上升趋势。该病的致残率可高达 53%, 严重威胁我国居民生活质量, 给家庭和社会带来沉重负担^[4, 5]。

本病属中医学“骨痹”范畴。常采用针灸、推拿、熏洗等外治法与中药方剂辨证施治, 临床疗效明显, 已成为国内治疗 OA 的主要手段^[6, 7]。通痹胶囊是山东省中医药大学名老中医孙承南教授的经验方, 方药由附子 (黑顺片)、黄芪、桂枝、麻黄、防风、麸炒白术、当归、制川乌、川牛膝、薏苡仁等中药组成, 具有调补气血、搜邪通络、祛风燥湿、化滞破瘀、散寒止痛之功。本研究旨观察通痹胶囊治疗 KOA 的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的临床试验, 拟评估通痹胶囊治疗 KOA 的有效性和安全性。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照美国风湿病学会 1995 年修订的 KOA 分类标准^[8]拟定临床标准即: (1) 前 1 个月大多数时间有膝痛; (2) 关节活动时有关节响声; (3) 晨僵 <30 min; (4) 年龄 ≥ 38 岁; (5) 膝检查有骨性肥大。满足 1+2+3+4 条, 或 1+2+5 条或 1+4+5 者, 可诊断为 KOA。放射学诊断标准: (1) 前 1 个月大多数时间有膝痛; (2) X 线示关节边缘骨赘; (3) 关节液实验室检查符合 OA; (4) 年龄 ≥ 40 岁; (5) 晨僵 <30 min; (6) 关节活动时有关节响声。满足 1+2

条或 1+3+5+6 条, 或 1+4+5+6 条者, 可诊断 KOA。

1.2 中医辨证分型标准 参照“国家中医药管理局十一五重点专科协作组骨痹 (KOA) 诊疗方案”^[9], 具备以下寒湿痹阻证主症 1 项及以上, 结合舌脉象即可诊断。主症: 肢体、关节酸痛, 或关节局部肿胀, 屈伸不利, 局部畏寒, 皮色不红, 触之不热, 得热痛减, 遇寒痛增, 活动时疼痛加重; 或伴腰膝酸软, 四肢乏力; 或纳食欠佳, 大便溏薄, 小便清长。舌脉象: 舌淡, 或有瘀点、瘀斑, 苔白或白腻, 脉沉或弦紧。

2 纳入标准 (1) 45~75 周岁, 男女不限; (2) 西医诊断为 KOA, 临床分型为原发性, 中医辨证分型为寒湿痹阻证; (3) 严重程度: 影像学 Kellgren-Lawrence (K-L) 分级^[10] $< \text{III}$ 级; (4) 就诊时疼痛视觉模拟评分 (visual analogue score, VAS)^[11] ≥ 40 mm (选取受试者疼痛症状最为明显患肢); (5) 患者或其法定代理人签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 试验前 3 个月内进行过关节腔内治疗的患者; (2) 治疗前 4 周使用糖皮质激素、非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、关节腔注射或其他改善病情药物 (如软骨保护剂等); (3) 筛选期有以下任何一种疾病病史或证据: 严重心脑血管疾病; 活动性、复发性消化道溃疡或出血性; 合并恶性肿瘤、血液系统疾病; 合并精神疾病; (4) 筛选前肝、肾功能提示: ALT、AST > 1.5 倍正常值上限, Cr > 1.2 倍正常值上限 (参考所在的研究中心实验室检查正常值范围); (5) 过敏体质或对通痹胶囊、对乙酰氨基酚成分、辅料或类似成分过敏者; (6) 职业运动员; (7) 怀疑或确有酒精、药物滥用病史; (8) 妊娠、哺乳期妇女或近期有计划妊娠以及不愿意使用避孕措施者; (9) 入组前 3 个月内参加过其他临床试验者。

4 样本量估算 参考前期临床试验的干预效果^[12], 采用优效设计, 假设试验组和对照组样本比例

为 1:1, 采用双侧检验, 显著性水平 α 为 0.05, 检验效能 $1-\beta$ 为 80%, 估算所需样本量为每组 68 例, 研究方案计划入组 136 例 KOA 患者, 考虑试验脱落比例最高约为 20%, 计划纳入 164 例患者, 每组各 82 例。

5 一般资料 164 例为 2018 年 3 月 18 日—2020 年 9 月 19 日收集来自中国中医科学院广安门医院、安徽中医药大学第一附属医院、山东中医药大学附属医院、深圳市中医院确诊为 KOA 的门诊患者, 由于肝功能严重异常、治疗前服用 NSAIDs 药物等原因剔除 6 例, 采用中央随机方法, 由第三方建立中央随机化网络系统, 统一分配随机号和药物号。确认随机化分配的总例数、分组组数及其比例, 确定区组长度, 产生各组随机数字及关联药物编号。两组年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、病程、饮酒及过敏史、治疗史、膝关节 X 线片检查及 K-L 分级评估比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究通过了中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准 (No.2017-049-KY-01)。

表 1 两组一般资料比较

项目	试验组 (80 例)	对照组 (78 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	51.87 $\pm$ 18.25	53.13 $\pm$ 15.48	0.637*
女性患者 [例 (%)]	63 (78.75)	59 (75.64)	0.474 $^{\Delta}$
汉族 [例 (%)]	80 (100.00)	78 (100.00)	-
BMI ($\bar{x} \pm s$)	24.97 $\pm$ 3.79	25.07 $\pm$ 3.54	0.863 $^{\Delta}$
病程 [月, M (IQR)]	46 (22, 94)	40 (24, 72)	0.746 $^{\Delta}$
经常饮酒 [例 (%)]	0	2 (2.56)	-
无过敏史 [例 (%)]	71 (91.02)	70 (89.74)	0.822 $^{\Delta}$
无药物治疗史 [例 (%)]	74 (94.87)	72 (92.30)	0.961 $^{\Delta}$
无既往病史 [例 (%)]	63 (78.75)	53 (67.95)	0.124 $^{\Delta}$
膝关节 X 线片 [例 (%)]			0.839 $^{\Delta}$
正常	6 (7.50)	4 (5.12)	
异常, 但无临床意义	4 (5.00)	4 (5.12)	
异常, 但有临床意义	70 (87.50)	70 (89.74)	
K-L 分级 [例 (%)]			0.572 $^{\circ}$
I 级	11 (13.75)	13 (16.67)	
II 级	42 (52.50)	41 (52.56)	
III 级	27 (33.75)	24 (30.77)	

注: * 采用 t 检验; $^{\Delta}$ 采用 χ^2 检验; $^{\Delta}$ 采用秩和检验; $^{\circ}$ 采用 Fisher 确切概率法

6 治疗方法 给药方法: 本研究对治疗者、受试者、评价者、统计者均实施盲态, 治疗者不参与评价。将试验药物与模拟剂外包装标记为 A 或 B, 将每个受试者的所有试验药物分装入一个药袋, 按照随机分配表上确定的试验组组和对照组的顺序号将不同药物装入相应药袋, 并进行编号。所有操作过程记录均保存在密封的信封中, 由第三方保管。临床试验结束后, 锁定临床试验数据, 进行一级揭盲, 以字母 A 或

B 确定各组病例所对应的组别; 统计结束后, 进行二级揭盲, 确定试验组或对照组。试验组给予通痹胶囊 (每粒含生药量 0.31 g, 山东润中药业有限公司, 批号: 171204) 口服, 1 粒/次, 每天 3 次, 温水送服, 连续给药 4 周。对照组给予通痹胶囊模拟剂 (组成成分为糊精, 每粒 0.31 g, 山东润中药业有限公司, 批号: 171204) 口服, 1 粒/次, 每天 3 次, 温水送服, 连续给药 4 周。

7 观察指标及检测方法

7.1 疼痛 VAS 评分 治疗 2、4 周后参考文献 [11] 方法进行评分。

7.2 西安大略和麦克马斯特骨关节炎指数 (Western Ontario and Mc Master Osteoarthritis Index, WOMAC) 量表总评分及疼痛、僵硬、日常活动的分项目评分 治疗 2、4 周后参考文献 [13] 方法进行评分。

7.3 生活质量评价量表 (Short Form 36-item Health Survey, SF-36) 评分 治疗 4 周后参考文献 [14] 方法进行评分。

7.4 不良反应 试验前后观察记录患者的生命体征, 并进行心电图检查, 血、尿常规及生化检查; 记录不良事件的发生情况。

8 统计学方法 采用 SAS 9.4 统计分析软件进行。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布采用中位数 (median, M) 四分位间距 (interquartile range, IQR) 表示; 两组组内及组间比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料采用频数和 (或) 百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。安全性分析采用描述性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 试验组脱落 15 例 (18.75%), 其中 10 例因交通不便退出试验、2 例因疗效不佳脱落、3 例因失访脱落。对照组脱落 14 例 (17.95%), 7 例因交通不便退出试验、4 例因疗效不佳脱落、3 例因失访脱落, 最终对 129 例进行了统计分析, 具体研究流程见图 1。

2 两组 VAS 评分比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 两组治疗 2、4 周 VAS 评分均下降 ($P<0.05$); 与对照组同期差值比较, 试验组下降更显著 ($P<0.05$)。

3 两组 WOMAC 评分比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 两组治疗 2、4 周 WOMAC 总评分及日常活动评分均下降 ($P<0.05$), 且试验组治疗 4 周时 WOMAC 总评分较对照组下降更明显 ($P<0.05$); 治疗 4 周后两组在疼痛项目中“上下山或楼梯”、僵硬项目中“坐、

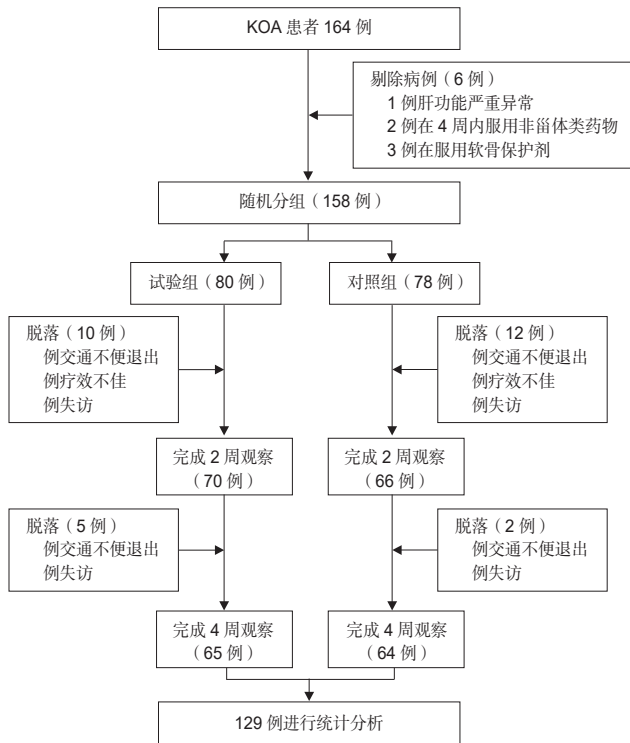


图 1 病例流程图

表 2 两组疼痛 VAS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VAS
试验	80	治疗前	51.80 ± 10.55
	70	治疗后 2 周	36.00 ± 13.39*
		治疗后 2 周差值	-15.80 ± 10.11 [△]
	65	治疗后 4 周	26.08 ± 15.44*
		治疗后 4 周差值	-25.72 ± 14.53 [△]
对照	78	治疗前	49.17 ± 9.75
	66	治疗后 2 周	39.00 ± 13.83*
		治疗后 2 周差值	-10.16 ± 12.05
	64	治疗后 4 周	34.77 ± 15.91*
		治疗后 4 周差值	-14.41 ± 12.78

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期差值比较, $^{\Delta} P < 0.05$

卧或休息时”、进行日常活动的难度项目中“平地行走”3 个分项目较治疗前均有下降 ($P < 0.05$), 且试验组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 两组 SF-36 评分比较 试验、对照两组治疗 4 周 SF-36 评分分别为 (111.61 ± 13.53) 分、

(109.13 ± 15.51) 分, 较治疗前 [分别为 (103.59 ± 14.92) 分、(104.64 ± 13.33) 分] 有所增加, 但差异无统计学意义 ($t = 0.966$, $P > 0.05$)。两组治疗 4 周 SF-36 评分比较, 差异亦无统计学意义 ($t = 1.816$, $P > 0.05$)。

5 不良反应 试验组共有 9 例发生不良事件, 其中目赤 2 例、皮疹 1 例、皮肤瘙痒 1 例、尿隐血 1 例、头痛口干 1 例、头晕乏力 1 例、腰痛 1 例、心电图异常 1 例; 对照组发生不良反应事件 5 例, 分别为 AST 升高 1 例、腹泻 1 例、胃胀伴手肿 2 例、下肢乏力伴头晕 1 例, 两组均未做特殊处理。

讨 论

KOA 是临床常见病、多发病, 在 40 岁以上人群中的发病率为 10%~17%, 60 岁以上为 50%, 而在 75 岁以上人群中的发病率则高达 80%, 致残率为 53%^[15]。西医对 KOA 的治疗包括药物治疗及手术治疗, 在疾病晚期需要接受关节置换手术时, 患者对手术治疗较为抗拒, 或由于并存疾病等原因不适合接受手术治疗。这些情况下, 药物治疗对缓解关节肿痛、保存关节功能乃至延缓病情进展有重要意义。目前应用于 KOA 的药物主要包括 NSAIDs 及改变 KOA 病情药物^[16], 但存在疗效不理想及选择有限等问题。

KOA 属中医学“骨痹”范畴, 系“五体痹”之一^[17]。《素问·长刺节论》篇记载:“病在骨, 骨重不可举, 骨髓酸痛, 寒气至, 名曰骨痹。”《素问·痹论》:“骨痹不已, 复感于邪, 内舍于肾。”故本病病因病机多见肾精不充, 骨骼不健, 肝血不足, 筋脉不强, 致使骨失所养、筋骨不坚, 风、寒、湿邪内侵致筋脉不通, 气血瘀滞, 经脉痹阻而发为骨痹^[17]。通痹胶囊广泛应用于寒湿痹阻型风湿病的治疗, 组方中含有附子、麻黄、桂枝等温热辛散药物, 在试验组个例出现目赤、皮疹、皮肤瘙痒、口干等不良反应, 故实热证者不宜本药物治疗。本研究表明通痹胶囊治疗 KOA 在改善关节疼痛及关节功能方面效果较优。现代药理学研究结果揭示, 羌活、秦艽、

表 3 两组 WOMAC 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WOMAC 评分				
			总评分	日常活动	上下山或楼梯	坐、卧或休息时	平地行走
试验	80	治疗前	50.26 ± 12.73	35.65 ± 9.51	3.19 ± 0.77	1.80 ± 0.75	1.92 ± 0.80
	70	治疗 2 周	43.00 ± 10.42*	30.50 ± 7.80*	2.60 ± 0.61	1.60 ± 0.73	1.88 ± 0.70
	65	治疗 4 周	38.25 ± 10.50* [△]	27.44 ± 7.75* [△]	2.12 ± 0.72* [△]	1.42 ± 0.58* [△]	1.37 ± 0.60* [△]
对照	78	治疗前	48.95 ± 11.18	34.17 ± 8.35	3.30 ± 0.73	2.48 ± 0.76	1.92 ± 0.67
	66	治疗 2 周	44.00 ± 10.05*	30.86 ± 7.16	2.75 ± 0.71	1.78 ± 0.75	1.88 ± 0.75
	64	治疗 4 周	40.56 ± 9.38*	28.55 ± 6.75*	2.48 ± 0.76*	1.66 ± 0.65*	1.59 ± 0.64*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, $^{\Delta} P < 0.05$

独活等中药所含挥发油成分具有解热、镇痛、抗炎作用^[18-20]；乌头属植物主要成分为二萜生物碱，具有良好的抗炎、镇痛作用^[21]；马钱子碱镇痛作用明显^[22]，可调控软骨细胞内锌离子表达量，从而延缓早期 KOA 模型小鼠软骨退变^[23]。基础研究表明，通痹胶囊可降低炎性痛大鼠脊髓组织中炎性因子，抑制核因子（nuclear factor, NF）- κ B 信号通路的激活，从而缓解炎性疼痛^[24]。通痹胶囊处方较大，成分较为复杂，其具体的起效机制有待进一步深入研究。

本研究尚存在一定局限性，如研究中心及样本量有限、未设置阳性对照药物等。本研究主要疗效指标为疼痛 VAS 评分，未设置 NSAIDs 作为阳性对照。考虑到口服 NSAIDs 主要存在胃肠道、心血管和肾的不良反应，大剂量、长期使用会增加不良反应风险，从安全性因素及伦理方面综合考虑，本研究采用安慰剂作为对照。

利益冲突：无。

参 考 文 献

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393 (10182): 1745-1759.
- [2] Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review[J]. Osteoarthritis Cartil, 2011, 19 (11): 1270-1285.
- [3] Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (11): 3013-3017.
- [4] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73 (7): 1323-1330.
- [5] Thomas E, Peat G, Croft P. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53: 338-345.
- [6] 中华中医药学会风湿病分会. 骨关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中华中医药学刊, 2021, 26 (2): 929-933.
- [7] 中华中医药学会骨伤科分会膝痹病（膝骨关节炎）临床诊疗指南制定工作组. 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病（膝骨关节炎）[J]. 康复学报, 2019, 29 (3): 1-7.
- [8] Kawasaki T, Inoue K, Ushiyama T, et al. Assessment of the American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee[J]. Ryumachi, 1998, 38 (1): 2-5.
- [9] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医临床路径[M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2010: 263.
- [10] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16: 494-502.
- [11] Huskisson EC. Measurement of pain[J]. Lancet, 1974, 2: 1127-1131.
- [12] 黄瑞葵. 通痹胶囊治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22 (7): 122-123.
- [13] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15: 1833-1840.
- [14] McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups[J]. Med Care, 1994, 32 (1): 40-46.
- [15] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14 (6): 416-419.
- [16] Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16 (12): 673-688.
- [17] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇主编. 实用中医风湿病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 517.
- [18] 陈智煌, 廖华军, 刘晨, 等. 羌活挥发油的 GC-MS 分析及其抗炎镇痛的药理作用初探[J]. 海峡药学, 2015, 27 (8): 20-23.
- [19] 林清, 高秀娟, 喇孝瑾, 等. 秦艽醇提取物抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 西部中医药, 2013, 26 (7): 28-30.
- [20] 宋京都, 王巍, 姚世霞, 等. 甘肃三种独活商品镇痛、抗炎作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2006, 20 (1): 33-34.
- [21] 高颖, 房德敏. 乌头类药物抗炎作用机制的研究进展[J]. 天津药学, 2016, 28 (3): 70-72.
- [22] 唐敏, 伍冠一, 朱婵, 等. 马钱子碱镇痛研究进展[J]. 中草药, 2014, 12: 1791-1795.
- [23] 向杰, 张海燕, 李多, 等. 马钱子碱治疗早期小鼠膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 成都医学院学报, 2021, 16 (5): 561-565.
- [24] 张倩, 金颖慧, 张俊艳, 等. 通痹胶囊对佐剂性关节炎大鼠 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中南药学, 2019, 17 (12): 1569-1574.

(收稿: 2021-09-14 在线: 2022-04-24)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶