

# 依托考昔联合痹痛汤方对膝骨关节炎患者临床疗效及血清相关水平影响研究



李叶舟<sup>1</sup>, 唐成剑<sup>1</sup>, 陈培<sup>1</sup>, 陈青<sup>2</sup>

1. 湖南中医药大学第一附属医院骨科 (长沙 410021)
2. 湖南中医药大学第一附属医院医院办公室 (长沙 410021)

**【摘要】目的** 探讨依托考昔联合痹痛汤方对膝骨关节炎患者临床疗效及血清相关水平的影响。**方法** 采用回顾性分析方法, 收集 2022 年 8 月—2023 年 8 月本院收治的膝骨关节炎患者, 根据用药方式分为联合组与对照组。对照组给予依托考昔片, 联合组在对照组基础上联合痹痛汤方, 2 组均治疗 1 个月。比较 2 组治疗后疗效、中医证候积分、治疗前后膝关节功能 [骨性关节炎指数 (WOMAC)、Lequesne 评分]、炎症因子 [白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1)]、氧化应激指标 [总抗氧化能力 (TAOC)、脂质过氧化物 (LPO)、一氧化氮 (NO)] 及安全性。**结果** 共纳入 162 例患者, 其中联合组和对照组各 81 例。联合组整体疗效及总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 2 组各中医证候积分、WOMAC、Lequesne 评分、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP-3、TIMP-1、LPO、NO 水平均较治疗前下降, 而 TAOC 则较治疗前上升 ( $P < 0.05$ ); 且联合组上述各项指标均优于对照组 ( $P < 0.05$ )。2 组安全性相当 ( $P > 0.05$ )。**结论** 依托考昔联合痹痛汤方在膝骨关节炎中疗效优于单一西药, 可改善临床症状与膝关节功能, 还可减轻炎症及氧化应激, 且安全性较高。

**【关键词】** 膝骨关节炎; 依托考昔; 痹痛汤方; 疗效; 炎症因子; 氧化应激

## Study of the etoricoxib combined with Bitong decoction formula on the clinical effect and serum level in patients with knee osteoarthritis

LI Yezhou<sup>1</sup>, TANG Chengjian<sup>1</sup>, CHEN Pei<sup>1</sup>, CHEN Qing<sup>2</sup>

1. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410021, China

2. Hospital Office, First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410021, China

Corresponding author: CHEN Qing, Email: 13787142874@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the effect of etoricoxib combined with Bitong decoction formula on the clinical efficacy and serum level of patients with knee osteoarthritis. **Methods** Retrospective analysis was used to collect patients with knee osteoarthritis admitted to our hospital from August 2022 to August 2023. According to the medication method, they

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409070

基金项目: 湖南创新型省份建设专项项目 (2024JJ9424)

通信作者: 陈青, 硕士, 主任护师, 研究生导师, Email: 13787142874@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

were divided into the combined group and the control group. The control group was given etoricoxib tablets, and the combination group was given a combination of Bitong decoction formula on the basis of the control group. Both groups were treated for one month. The efficacy after treatment, Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome score, the knee joint function [osteoarthritis index (WOMAC), Lequesne score], inflammatory indicators [interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)], oxidative stress indicators [total antioxidant capacity (TAOC), lipid peroxidation (LPO), nitric oxide (NO)] before and after treatment and safety of the two groups were compared. **Results** A total of 162 patients were included, with 81 in each group. The overall efficacy and total effective rate of the combined group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, TCM syndrome score, WOMAC, Lequesne score, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP-3, TIMP-1, LPO and NO levels in two groups were decreased compared with before treatment, while TAOC increased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), and all the above indexes in the combination group were better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The safety of the two groups was comparable ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The efficacy of etoricoxib combined with Bitong decoction formula in knee osteoarthritis is better than that of single western medicine, which can alleviate symptoms and improve knee joint function, as well as reduce inflammation and oxidative stress, and has high safety.

**【Keywords】** Knee osteoarthritis; Etoricoxib; Bitong decoction formula; Efficacy; Inflammatory factors; Oxidative stress

膝关节炎是一种多发于中老年人群体的骨科疾病，以膝关节软骨退行性病变及骨质增生等为特征，随病程推移，患者可逐渐出现膝关节疼痛、肿胀、僵硬等情况，严重者可能无法行动，影响生活质量<sup>[1]</sup>。临床主要以药物治疗为主，采用抗炎药（如依托考昔、塞来昔布等）、镇痛药口服或外敷缓解患者疼痛，改善或恢复关节功能<sup>[2]</sup>。依托考昔具有镇痛、抗炎作用，可缓解疾病症状及体征，在膝关节炎治疗中广泛应用。但长期服用易导致不良反应，且不良反应具有剂量依赖性，可能对身体产生影响<sup>[3]</sup>。近年来中西医结合治疗在许多疾病中逐渐得到应用。此病在中医中属“骨痹”范畴，治疗以通痹、止痛等原则为主<sup>[4]</sup>。痹痛汤方出自《石正仿方》，主治寒湿侵袭，气血流行不畅，有温经通络、祛风散寒等效<sup>[5]</sup>。骨关节炎的发病受到多种因素的影响，包括炎症、氧化应激等，氧化应激可刺激炎症水平上升，进一步加重病情<sup>[6]</sup>。本研究采用回顾性分析方法，探讨依托考昔联合痹痛汤方对膝关节炎患者临床疗效和血清炎症、氧化应激等水平的影响，为临床治疗提供参考，报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采取回顾性研究方法，收集2022年8月—2023年8月我院收治的膝关节炎门诊患者，根据用药方式的不同分为联合组与对照组。

病例纳入标准：①西医诊断标准参考《中国骨关节炎诊疗指南（2021年版）》<sup>[7]</sup>，出现压痛、关节畸形、摩擦音等症状，影像学显示关节病变等；②中医诊断标准参考《中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病（膝关节炎）》<sup>[8]</sup>，辨证为寒湿痹阻证，主症：关节疼痛重着，遇冷加剧，得温则减；次症：腰身重痛；舌质淡，苔白腻，脉濡滑缓；③年龄 $\geq 18$ 岁。排除标准：①合并恶性肿瘤；②合并其他感染、炎症疾病；③合并其他膝关节疾病；④合并消化道疾病；⑤合并严重心、肝等器官疾病。

本研究经湖南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准（批件编号：HN-LL-SZR-2023-034），并豁免患者知情同意。

### 1.2 治疗方法

对照组给予依托考昔片（山东朗诺制药有限

公司, 批号: 20210630, 规格: 30 mg) 60 mg, po, qd, 持续 1 个月。

联合组在对照组基础上加用痹痛汤方, 组方: 鳖甲 5 g, 当归、党参各 15 g, 狗脊、熟地各 20 g, 威灵仙、独活各 12 g, 土鳖虫 10 g, 川牛膝 20 g, 由本院药房统一制备, 水煎取汁 300 mL, 每日 1 剂, 分早、晚 2 次温服, 持续 1 个月。

### 1.3 临床疗效

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup> 制定疗效评价标准, ①临床控制: 疼痛、晨僵等症状消失, 关节功能正常, 证候积分下降率  $\geq 95\%$ ; ②显效: 疼痛、晨僵等症状大幅减轻, 关节功能显著改善, 证候积分下降率 70%~94%; ③有效: 疼痛、晨僵等症状小幅减轻, 关节功能轻度改善, 证候积分下降率 30%~69%; ④无效: 症状及关节功能无变化, 证候积分下降率  $< 30\%$ 。总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 中医证候积分

参考《中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝骨关节炎)》<sup>[8]</sup>, 在治疗前和治疗后, 将患者晨僵、疼痛、关节肿胀症状根据无、轻、中、重度分别赋予 0、2、4、6 分, 比较 2 组治疗前后中医证候积分。

#### 1.4.2 膝关节功能

分别于治疗前和治疗后, 使用骨性关节炎指数 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)<sup>[10]</sup>、Lequesne 评分<sup>[11]</sup> 评价 2 组患者的膝关节功能。WOMAC 评分包括生活质量、僵硬等 22 个项目, 总分为 88 分; Lequesne 评分包括疼痛或不适、行走能力、日常生活能力三部分, 总分为 1~24 分。两项量表分值均与膝关节功能呈反比。

#### 1.4.3 炎症指标

分别于治疗前和治疗后, 取患者空腹静脉血 5 mL, 离心取血清,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存待测。使用全自动化学发光免疫分析仪 (宁波美康盛德生物科技有限公司, 浙械注准 20202220852, 型号: MS-i3680) 检测血清白细胞介素  $-1\beta$  (interleukin, IL- $1\beta$ )、基质金属蛋白酶  $-3$  (matrix metalloproteinase, MMP-3)、肿瘤坏死因子  $-\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、金属蛋白酶组织抑制因子  $-1$  (tissue inhibitors of metalloproteinases,

TIMP-1) 水平。

#### 1.4.4 氧化应激指标

分别于治疗前和治疗后, 取患者空腹静脉血 5 mL, 离心取血清,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存待测。使用全自动化学发光免疫分析仪 (宁波美康盛德生物科技有限公司, 浙械注准 20202220852, 型号: MS-i3680) 检测总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAOC)、脂质过氧化物 (lipid peroxides, LPO) 水平, 采用硝酸还原酶法检测一氧化氮 (nitric oxide, NO)。

#### 1.4.5 安全性

收集治疗期间 2 组患者安全性指标的相关记录, 包括不良反应临床症状 (头晕、腹泻、呕吐、皮疹) 及血常规、心肝肾功能指标异常等情况。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  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; 计数资料以  $n$  (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验和 Wilcoxon 秩和检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组基线资料比较

共纳入 162 例患者, 联合组和对照组各 81 例。2 组患者性别、年龄比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 病程、患侧比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2组患者基线资料比较

[ $n$  (%),  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=81$ ]

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups [ $n$  (%),  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=81$ ]

变量	联合组	对照组	$\chi^2/t$	$P$
性别			5.011	0.025
男	26 (32.10)	40 (49.38)		
女	55 (67.90)	41 (50.62)		
年龄 (岁)	63.05 $\pm$ 6.84	65.37 $\pm$ 7.35	2.080	0.039
病程 (年)	5.42 $\pm$ 1.33	5.13 $\pm$ 1.29	1.409	0.161
患侧			0.222	0.637
左侧	40 (49.38)	43 (53.09)		
右侧	41 (50.62)	38 (46.91)		

## 2.2 2组临床疗效比较

联合组整体疗效及总有效率均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表2。

## 2.3 2组中医证候积分比较

治疗后, 2组各项中医证候积分均较治疗前下降, 且联合组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 2组临床疗效比较 [ $n$  (%),  $n=81$ ]

Table 2. Comparison of clinical efficacy between two groups [ $n$  (%),  $n=81$ ]

项目	联合组	对照组	$Z/\chi^2$	$P$
临床控制	26 (32.10)	17 (20.99)	2.411	0.016
显效	23 (28.39)	19 (23.46)		
有效	25 (30.86)	28 (34.57)		
无效	7 (8.64)	17 (20.99)		
总有效	74 (91.36)	64 (79.01)	4.891	0.027

## 2.4 2组膝关节功能比较

治疗后, 2组 WOMAC、Lequesne 评分均较治疗前下降, 且联合组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表4。

## 2.5 2组血清炎症指标比较

治疗后, 2组患者的血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、

表4 2组治疗前后膝关节功能评分变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分,  $n=81$ )

Table 4. Comparison of knee function scores before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points,  $n=81$ )

指标	联合组	对照组	$t$	$P$
WOMAC				
治疗前	62.27 $\pm$ 8.16	61.53 $\pm$ 8.04	0.581	0.562
治疗后	25.84 $\pm$ 6.22 <sup>a</sup>	33.69 $\pm$ 7.15 <sup>a</sup>	7.455	<0.001
Lequesne				
治疗前	15.39 $\pm$ 2.61	14.87 $\pm$ 2.53	1.287	0.200
治疗后	5.14 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>	7.06 $\pm$ 1.48 <sup>a</sup>	9.009	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表5 2组患者治疗前后血清炎症指标水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=81$ )

Table 5. Comparison of serum inflammatory indexes before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=81$ )

指标	联合组	对照组	$t$	$P$
IL-1 $\beta$ (ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> )				
治疗前	155.94 $\pm$ 22.68	153.71 $\pm$ 22.06	0.634	0.527
治疗后	80.37 $\pm$ 16.92 <sup>a</sup>	102.53 $\pm$ 20.81 <sup>a</sup>	7.436	<0.001

表3 2组治疗前后中医证候积分变化比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分,  $n=81$ )

Table 3. Comparison of Traditional Chinese Medicine syndrome scores before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points,  $n=81$ )

项目	联合组	对照组	$t$	$P$
晨僵				
治疗前	4.35 $\pm$ 0.84	4.21 $\pm$ 0.82	1.073	0.285
治疗后	1.44 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	2.26 $\pm$ 0.63 <sup>a</sup>	10.767	<0.001
疼痛				
治疗前	4.16 $\pm$ 0.92	4.24 $\pm$ 0.97	0.539	0.591
治疗后	1.37 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	2.08 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	11.694	<0.001
关节肿胀				
治疗前	4.52 $\pm$ 0.81	4.41 $\pm$ 0.76	0.891	0.374
治疗后	1.49 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	2.18 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	14.243	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

MMP-3、TIMP-1 水平均较治疗前下降, 且联合组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表5。

## 2.6 2组氧化应激水平比较

治疗后, 2组血清 LPO、NO 水平均较治疗前下降, TAOC 水平则较前上升, 且联合组上述指标均优于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表6。

续表5

指标	联合组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
TNF-α (ng · L <sup>-1</sup> )				
治疗前	41.52 ± 8.07	40.83 ± 7.79	0.554	0.581
治疗后	26.81 ± 5.24 <sup>a</sup>	32.59 ± 6.48 <sup>a</sup>	6242	<0.001
MMP-3 (μg · L <sup>-1</sup> )				
治疗前	24.81 ± 4.79	24.06 ± 4.88	0.987	0.325
治疗后	10.24 ± 2.65 <sup>a</sup>	17.31 ± 3.49 <sup>a</sup>	14.521	<0.001
TIMP-1 (μg · L <sup>-1</sup> )				
治疗前	6.67 ± 1.82	6.33 ± 1.74	1.215	0.226
治疗后	2.65 ± 0.81 <sup>a</sup>	4.21 ± 1.06 <sup>a</sup>	10.524	<0.001

注：与同组治疗前比较，<sup>a</sup>*P*<0.05。

表6 2组患者治疗前后血清氧化应激指标水平变化比较 (  $\bar{x} \pm s$ , *n*=81 )

Table 6. Comparison of serum oxidative stress indexes before and after treatment between two groups (  $\bar{x} \pm s$ , *n*=81 )

指标	联合组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
TAOC (U · L <sup>-1</sup> )				
治疗前	8.62 ± 1.49	8.91 ± 1.87	1.092	0.277
治疗后	14.56 ± 2.37 <sup>a</sup>	12.07 ± 2.61 <sup>a</sup>	7.457	<0.001
LPO (ng · L <sup>-1</sup> )				
治疗前	13.18 ± 2.16	12.94 ± 2.25	0.693	0.490
治疗后	6.91 ± 1.34 <sup>a</sup>	8.86 ± 1.65 <sup>a</sup>	8.257	<0.001
NO (ng · L <sup>-1</sup> )				
治疗前	104.86 ± 29.51	102.75 ± 28.42	0.464	0.644
治疗后	60.59 ± 11.63 <sup>a</sup>	85.94 ± 13.72 <sup>a</sup>	12.685	<0.001

注：与同组治疗前比较，<sup>a</sup>*P*<0.05。

### 2.7 2组安全性评估

联合组共出现不良反应症状 8 例次，包括头晕 4 例次，腹泻 1 例次，呕吐 2 例次，皮疹 1 例次；对照组共出现不良反应症状 4 例次，包括头晕 2 例次，呕吐 2 例次。两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.440$ , *P*=0.230)。联合组患者发生血常规异常 2 例，肝功能轻微异常 1 例；对照组患者发生肝功能异常 1 例，两组比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.256$ , *P*=0.613)。

### 3 讨论

目前认为，膝骨关节炎的发生与年龄、肥胖、劳损、创伤等因素有关，以上因素造成软骨细胞、基质、润滑液等改变，引起炎症，导致疾病发生<sup>[12]</sup>。早期膝骨关节炎通常采取药物、物理等保守治疗，晚期患者若病情较重且保守治疗无效，可采取手

术治疗。中医认为，此病与气血、肝肾亏虚等有关，风寒、湿热、劳损等是其外因，导致膝部经络气血瘀结，痰瘀互结，痹阻不通，不通则痛，进而发病<sup>[13]</sup>，因此治疗以活血通络为主要原则。

本研究观察依托考昔联合痹痛汤方对膝骨关节炎患者的临床疗效与血清相关水平的影响。结果发现，联合组整体疗效及总有效率均高于对照组，治疗后，两组各项中医证候积分、WOMAC、Lequesne 评分均较治疗前下降，且联合组上述评分均低于对照组，提示依托考昔联合痹痛汤方的疗效优于单纯西药治疗，能够缓解症状，改善膝关节功能。依托考昔是一种非甾体抗炎药，具有抗炎、镇痛等作用，主要通过抑制环氧化酶-2 的产生来发挥作用，在骨关节炎急性期及慢性期症状、体征改善中有一定疗效<sup>[14]</sup>。痹痛汤方由多味中药材组方而成，其中鳖甲滋阴潜阳、散结退热；当归、党参均可活血通经、补中

益气；狗脊为祛风湿药，可祛风湿、补肝肾、强腰膝，主治风湿痹痛、腰膝酸软等；熟地补血、益精填髓，对腰膝酸软等有效；威灵仙可祛风湿、通经络，还可止痛；独活亦可祛风除湿、通痹止痛；土鳖虫破血消癥、逐瘀通经，可改善关节疼痛；川牛膝逐瘀通经、通利关节，对气血瘀滞引起的关节疾病有效<sup>[15-17]</sup>。方中多味药材共用，有逐瘀通经、祛湿止痛、通利关节等效，在膝骨关节炎中疗效明显。

本研究结果显示，治疗后2组患者的血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP-3、TIMP-1水平均较治疗前下降，且联合组低于对照组，提示依托考昔联合痹痛汤方能够减轻炎症。环氧化酶-2主要参与前列腺素分泌，而前列腺素可引起疼痛、炎症等，依托考昔通过选择性抑制环氧化酶-2，进而发挥抑制炎症的作用。此外，研究<sup>[18]</sup>显示，依托考昔能够抑制基质细胞衍生因子1/CXC趋化因子受体4信号通路表达，以促进软骨细胞增殖及抑制细胞凋亡，并减少炎症因子分泌。依托考昔还可通过调节微小RNA-22-3p水平发挥抗炎作用<sup>[19]</sup>。现代药理学研究<sup>[20]</sup>显示，当归含有挥发油、有机酸等化学物质，可能通过阻断相关炎症信号通路表达、抑制TNF- $\alpha$ 等炎性介质释放来抑制炎症；同时当归对线粒体相关基因18S rRNA、细胞周期相关基因*Fhit*和*GANP*等基因表达有调节作用，可能通过影响细胞增殖、凋亡等过程治疗疾病。狗脊中的活性成分如 $\beta$ -谷甾醇、咖啡酸等有抗炎作用；熟地可直接抑制炎症，还可调节免疫系统，提高白细胞介素-2生成，进而发挥抗炎作用；威灵仙可抑制炎症信号通路表达，进而抑制炎症。本研究结果还显示，治疗后2组血清LPO、NO均较治疗前下降，而TAOC则较前上升，且联合组上述指标均优于对照组，提示依托考昔联合痹痛汤方可调节机体氧化应激反应。炎症与氧化应激水平密切相关。而依托考昔有抗炎作用，可减轻炎症引起的氧化应激水平上升。研究<sup>[21]</sup>显示，威灵仙中的有效成分可调节NO合成、免疫反应等生物学过程，作用于过氧化物酶体增殖物激活受体等信号通路，这可能是其调节氧化应激反应的机制。痹痛汤方中，当归、党参、独活等均有抗氧化作用。因此，痹痛汤方可减轻氧化应激。最后，本研究对2组安全性进行评估，结果显示2组各项安全性指标相当，提示依托考昔联

合痹痛汤方治疗膝骨关节炎安全性良好。

综上所述，依托考昔联合痹痛汤方治疗膝骨关节炎疗效优于单纯使用西药，能够缓解症状，改善膝关节功能，抑制炎症及氧化应激反应，同时安全性较高。但本研究也存在一定局限性，如纳入样本量较少，可能导致结论可靠性欠缺；未对两组病例进行配对，导致两组基线资料存在差异，可能影响结果；未设置单一痹痛汤方治疗对照组；随访时间较短，无法评估两者联合对膝骨关节炎患者长期预后的影响等。后续仍有必要开展大样本量、多中心研究，增加单一痹痛汤方治疗效果比较，并对患者长期预后进行分析，进一步探讨本研究结论的可靠性，为临床提供帮助。

## 参考文献

- 1 Sharma L. Osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(1): 51-59. DOI: 10.1056/NEJMc1903768.
- 2 He WW, Wu YJ, Liu QM, et al. Effect of etoricoxib on miR-214 and inflammatory reaction in knee osteoarthritis patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9586-9592. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34540082/>.
- 3 姜美华, 韩志武, 徐友平, 等. 双醋瑞因联合不同剂量依托考昔治疗急性重度痛风性关节炎的回顾性临床观察[J]. *中国药师*, 2022, 25(3): 486-489. [Jiang MH, Han ZW, Xu YP, et al. Retrospective clinical observation of diacerein combined with different doses of etoricoxib in the treatment of acute severe gouty arthritis[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(3): 486-489.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.03.019.
- 4 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会, 上海中医药大学附属龙华医院, 中日友好医院, 等. 膝骨关节炎中西医结合诊疗专家共识[J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 929-935. [Osteoporosis Committee of World Federation of Chinese Medicine Societies, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, China-Japan Friendship Hospital, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. *World of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 18(7): 929-935.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.07.007.
- 5 周伟, 郑红波, 冯穗, 等. 活血膏外敷联合痹痛汤方口服治疗膝骨关节炎的疗效观察及对患者炎症反应、

- 抗氧化能力的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1106–1110. [Zhou W, Zheng HB, Feng S, et al. Clinical efficacy of external application of Huoxue ointment combined with oral Bitong decoction for knee osteoarthritis, and its influence on inflammatory response and antioxidant capacity[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 45(7): 1106–1110.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2619.2023.07.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2023.07.012).
- 6 韩广毅, 李皓桓, 蔡伟松, 等. 骨关节炎中的氧化应激信号通路研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(9): 29–32. [Han GT, Li HH, Cai WS, et al. Advances in oxidative stress signaling pathways in osteoarthritis[J]. China Medical Herald, 2020, 17(9): 29–32.] DOI: [CNKI:SUN:YYCY.0.2020-09-009](https://doi.org/CNKI:SUN:YYCY.0.2020-09-009).
- 7 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291–1314. [Joint Surgery Group, Orthopaedic Branch of Chinese Medical Association, Osteoarthritis Group, Orthopaedic Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases (Xiangya Hospital), et al. Osteoarthritis guidelines of China (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2021, 41(18): 1291–1314.] DOI: [10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424).
- 8 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. [Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Orthopedics and Traumatology Branch Knee Arthralgia (knee osteoarthritis) Clinical Guidelines Formulation Working Group. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of knee osteoarthritis (Xibibing) in orthopedics and traumatology of traditional Chinese Medicine[J]. Rehabilitation Medicine, 2019, 29(3): 1–7.] DOI: [10.3724/SP.J.1329.2019.03001](https://doi.org/10.3724/SP.J.1329.2019.03001).
- 9 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349–353.
- 10 McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties[J]. Arthritis Rheum, 2001, 45(5): 453–461. DOI: [10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w).
- 11 Lecorney J, Verhoeven F, Chouk M, et al. Correlation between catastrophizing and Lequesne index in case of osteoarthritis of the knee: a prospective study[J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(5): 605–607. DOI: [10.1016/j.jbspin.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.10.002).
- 12 许成燕, 陈军香, 王教明, 等. 中国人群膝骨关节炎危险因素的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(7): 772–778. [Xu CY, Chen JX, Wang ZM, et al. The risk factors for knee osteoarthritis among Chinese population: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(7): 772–778.] DOI: [10.7507/1672-2531.202102072](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202102072).
- 13 刘永利, 谢芳, 戴斌玉, 等. 邵先舫教授辨证治疗膝骨关节炎临床经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(1): 104–108. [Liu YL, Xie F, Dai BY, et al. Professor Shao Xianfang's clinical experience in curing knee osteoarthritis based on syndrome differentiation[J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2022, 42(1): 104–108.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.021).
- 14 何冶, 洪明志, 朱小春. 非布司他联合依托考昔治疗痛风性关节炎的临床疗效分析[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(6): 446–451. [He Y, Hong MZ, Zhu XC. Analysis of clinical efficacy of febuxostat combined with etoricoxib in the treatment of gouty arthritis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2019, 36(6): 446–451.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202302067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202302067).
- 15 田传玺, 张伟, 张宇昕, 等. 重构本草——熟地黄[J]. 吉林中医药, 2023, 43(5): 596–598. [Tian CX, Zhang W, Zhang YX, et al. Reconstruction of Chinese materia medica-prepared rehmannia root[J]. Jilin Chinese Medicine, 2023, 43(5): 596–598.] DOI: [10.13463/j.cnki.jlzyy.2023.05.023](https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2023.05.023).
- 16 郝瑞, 赵旌屹, 鲍婷婷, 等. 重构本草——威灵仙[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(3): 259–261. [Hao R, Zhao JY, Bao TT, et al. Reconstruction of Chinese materia medica-Chinese Clematis root[J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2024, 40(3): 259–261.] DOI: [10.13463/j.cnki.czzyy.2024.03.006](https://doi.org/10.13463/j.cnki.czzyy.2024.03.006).
- 17 王少平, 赵一慕, 李盼盼, 等. 基于网络药理学的土鳖虫破血逐瘀作用机制研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(3): 457–463, 469. [Wang SP, Zhao YM, Li

- PP, et al. Study on mechanism of blood-breaking and stasis-removing effects of Eupolyphaga steleophaga based on network pharmacology[J]. Modern Chinese Medicine, 2019, 23(3): 457-463, 469.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20200219001](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20200219001).
- 18 王雷, 余德涛, 邢祯全. 依托考昔抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路影响骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎性因子表达 [J]. 现代免疫学, 2021, 41(6): 468-472. [Wang L, Yu DT, Xing ZQ. Etoricoxib affects osteoarthritis chondrocytes' proliferation, apoptosis and expression of inflammatory factors by inhibiting SDF-1/CXCR4 signaling pathway[J]. Current Immunology, 2021, 41(6): 468-472.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/shmyzz202106005>.
- 19 安丽欣, 张倩, 李昆, 等. 基于微 RNA-22-3p 探讨双醋瑞因联合依托考昔治疗痛风性关节炎的作用机制 [J]. 安徽医药, 2023, 27(6): 1162-1166. [An LX, Zhang Q, Li K, et al. Exploring the mechanism of diacerein combined with etoricoxib in the treatment of gouty arthritis based on microRNA-22-3p[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2023, 27(6): 1162-1166.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.023).
- 20 吕成龙, 李会会, 史永洁, 等. 中药当归现代研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5140-5157. [Lyu CL, Li HH, Shi YJ, et al. Research progress of Angelicae sinensis Radix and predictive analysis on its quality markers[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 47(19): 5140-5157.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20220225.203](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20220225.203).
- 21 黄胜男, 胡元会, 张颖, 等. 基于网络药理学探讨威灵仙治疗痛风的作用机制 [J]. 中国药师, 2020, 23(9): 1715-1720. [Huang SN, Hu YH, Zhang Y, et al. Mechanism of Clematidis Radix et Rhizoma in the treatment of gout based on network pharmacology[J]. China Pharmacist, 2020, 23(9): 1715-1720.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2020.09.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2020.09.008).

收稿日期: 2024 年 03 月 15 日 修回日期: 2024 年 11 月 04 日  
本文编辑: 沈静怡 杨 燕