

· 临床研究 ·

# 富血小板血浆关节腔注射联合补肾活血方口服治疗 膝骨关节炎肝肾亏虚证的临床研究

方亮<sup>1</sup>, 董睿<sup>1</sup>, 金红婷<sup>1</sup>, 童培建<sup>2</sup>, 肖鲁伟<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要** 目的: 观察富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)关节腔注射联合补肾活血方口服治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证的临床疗效。方法: 将符合要求的 75 例膝骨关节炎肝肾亏虚证患者随机分为 2 组, 分别采用 PRP 关节腔注射联合补肾活血方口服治疗(联合治疗组 40 例)和单纯 PRP 关节腔注射治疗(单纯关节腔注射组 35 例)。PRP 关节腔注射每周 1 次, 连续注射 3 次为 1 个疗程, 休息 1 周后继续下 1 个疗程, 共 3 个疗程; 补肾活血方水煎服, 每日 1 剂, 早晚 2 次服用, 连续服用 12 周。分别于治疗前及治疗开始后 1 个月、3 个月、6 个月, 比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分和西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities, WOMAC)骨关节炎指数量表评分。结果: ①膝关节疼痛 VAS 评分。时间因素和分组因素存在交互效应( $F=13.328, P=0.000$ ); 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分比较, 差异有统计学意义, 即存在分组效应( $F=60.715, P=0.000$ ); 2 组患者治疗前后不同时间点膝关节疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应( $F=222.014, P=0.000$ ); 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分随时间均呈下降趋势, 但 2 组的下降趋势不完全一致[(4.77±0.85)分, (2.19±0.47)分, (1.72±0.41)分, (2.51±0.35)分,  $F=236.155, P=0.000$ ; (4.47±0.72)分, (3.12±0.67)分, (2.33±0.75)分, (3.25±0.60)分,  $F=57.475, P=0.000$ ]; 治疗前, 2 组患者的膝关节疼痛 VAS 评分比较, 差异无统计学意义( $t=1.605, P=0.113$ ); 治疗开始后 1 个月、3 个月、6 个月, 联合治疗组的膝关节疼痛 VAS 评分均低于单纯关节腔注射组( $t=6.996, P=0.000$ ;  $t=4.526, P=0.000$ ;  $t=6.547, P=0.000$ )。②WOMAC 骨关节炎指数量表评分。时间因素和分组因素存在交互效应( $F=3.013, P=0.031$ ); 2 组患者 WOMAC 骨关节炎指数量表评分比较, 差异有统计学意义, 即存在分组效应( $F=1.918, P=0.017$ ); 2 组患者治疗前后不同时间点 WOMAC 骨关节炎指数量表评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应( $F=152.186, P=0.000$ ); 2 组患者 WOMAC 骨关节炎指数量表评分随时间均呈下降趋势, 但 2 组的下降趋势不完全一致[(35.68±7.53)分, (22.23±5.16)分, (16.35±3.07)分, (22.25±3.91)分,  $F=99.261, P=0.000$ ; (34.22±7.20)分, (22.14±5.56)分, (18.37±4.45)分, (25.47±4.51)分,  $F=52.156, P=0.000$ ]; 治疗前和治疗开始后 1 个月, 2 组患者的 WOMAC 骨关节炎指数量表评分比较, 组间差异均无统计学意义( $t=0.850, P=0.398$ ;  $t=0.064, P=0.949$ ); 治疗开始后 3 个月、6 个月, 联合治疗组的 WOMAC 骨关节炎指数量表评分均低于单纯关节腔注射组( $t=2.309, P=0.024$ ;  $t=3.318, P=0.001$ )。结论: 采用 PRP 关节腔注射联合补肾活血方口服与单纯 PRP 关节腔注射治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证, 均能缓解膝关节疼痛和促进膝关节功能恢复, 但前者的疗效优于后者。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 肝肾亏虚; 补肾活血方; 富血小板血浆; 注射, 关节内; 临床试验

## A clinical study of intra-articular injection of platelet-rich plasma combined with oral application of Bushen Huoxue Fang(补肾活血方) for treatment of knee osteoarthritis with liver-kidney deficiency syndrome

FANG Liang<sup>1</sup>, DONG Rui<sup>1</sup>, JIN Hongting<sup>1</sup>, TONG Peijian<sup>2</sup>, XIAO Luwei<sup>1</sup>

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**ABSTRACT** **Objective:** To observe the clinical curative effects of intra-articular injection of platelet-rich plasma (PRP) combined with oral application of Bushen Huoxue Fang (补肾活血方, BSHXF) for treatment of knee osteoarthritis (KOA) with liver-kidney deficiency syndrome. **Methods:** Seventy-five patients with liver-kidney deficiency type KOA were randomly divided into combination therapy group (40 cases) and monotherapy group (35 cases), and were treated with combination therapy of intra-articular injection of PRP and oral application of BSHXF and monotherapy of intra-articular injection of PRP respectively. The intra-articular injection of PRP were performed on the patients once a week for consecutive 3 courses of treatment, consecutive 3 times for each course with a 1-week rest-insertion between

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774332, 81673997); 浙江省中医药科技计划项目(2018ZZ011, 2018ZA034)

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

courses. The BSHXF decoctions were taken one dose a day in the morning and evening respectively for consecutive 12 weeks. The knee pain visual analogue scale (VAS) scores and the Western Ontario and McMaster universities (WOMAC) osteoarthritis index scores were compared between the 2 groups before treatment and at 1, 3 and 6 months after the beginning of the treatment respectively. **Results:** There was interaction between time factor and group factor in knee pain VAS scores ( $F = 13.328, P = 0.000$ ). There was statistical difference in knee pain VAS scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ( $F = 60.715, P = 0.000$ ). There was statistical difference in knee pain VAS scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 222.014, P = 0.000$ ). The knee pain VAS scores presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of knee pain VAS scores (4.77  $\pm$  0.85, 2.19  $\pm$  0.47, 1.72  $\pm$  0.41, 2.51  $\pm$  0.35 points,  $F = 236.155, P = 0.000$ ; 4.47  $\pm$  0.72, 3.12  $\pm$  0.67, 2.33  $\pm$  0.75, 3.25  $\pm$  0.60 points,  $F = 57.475, P = 0.000$ ). There was no statistical difference in knee pain VAS scores between the 2 groups before treatment ( $t = 1.605, P = 0.113$ ). The knee pain VAS scores were lower in combination therapy group compared to monotherapy group at 1, 3 and 6 months after the beginning of the treatment ( $t = 6.996, P = 0.000$ ;  $t = 4.526, P = 0.000$ ;  $t = 6.547, P = 0.000$ ). There was interaction between time factor and group factor in WOMAC osteoarthritis index scores ( $F = 3.013, P = 0.031$ ). There was statistical difference in WOMAC osteoarthritis index scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ( $F = 1.918, P = 0.017$ ). There was statistical difference in WOMAC osteoarthritis index scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ( $F = 152.186, P = 0.000$ ). The WOMAC osteoarthritis index scores presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of WOMAC osteoarthritis index scores (35.68  $\pm$  7.53, 22.23  $\pm$  5.16, 16.35  $\pm$  3.07, 22.25  $\pm$  3.91 points,  $F = 99.261, P = 0.000$ ; 34.22  $\pm$  7.20, 22.14  $\pm$  5.56, 18.37  $\pm$  4.45, 25.47  $\pm$  4.51 points,  $F = 52.156, P = 0.000$ ). There was no statistical difference in WOMAC osteoarthritis index scores between the 2 groups before treatment and at 1 month after the beginning of the treatment ( $t = 0.850, P = 0.398$ ;  $t = 0.064, P = 0.949$ ). The WOMAC osteoarthritis index scores were lower in combination therapy group compared to monotherapy group at 3 and 6 months after the beginning of the treatment ( $t = 2.309, P = 0.024$ ;  $t = 3.318, P = 0.001$ ). **Conclusion:** Both the combination therapy of intra – articular injection of PRP and oral application of BSHXF and the monotherapy of intra – articular injection of PRP can relieve knee pain and promote knee functional recovery, however, the former surpasses the latter in clinical curative effects.

**Keywords** osteoarthritis, knee; liver – kidney deficiency; Bushen Huoxue Fang; platelet – rich plasma; injections, intra – articular, clinical trial

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以关节软骨变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节疾病。随着社会老龄化的到来,我国 KOA 患者的发病率也在逐年升高,严重影响着中老年人的生活质量。目前学术界普遍认为 KOA 的主要病理改变是关节软骨的变性和破坏以及膝关节边缘的骨质增生<sup>[1]</sup>。富血小板血浆 (platelet – rich plasma, PRP) 能抑制软骨基质降解,促进软骨细胞增殖再生,逐渐被临床应用于 KOA 的治疗<sup>[2-3]</sup>。KOA 属中医“痹证”范畴。中医学认为肾为先天之本,主骨;肝为罢极之本,主筋,故而以“肝、肾”立论治疗该病。中老年人为 KOA 的主要患病人群,KOA 的主要发病机制为肾虚髓亏,筋骨失于濡养,不荣而痛,此为本虚;或在本虚的基础上外感风寒湿等实邪,阻滞经络,不通则痛,此为标实。因此,中医药治疗 KOA 的原则以补肾活血为主。前期研究已证实补肾活血方能够对关节软骨起到保护

作用,并且还具有抗炎镇痛的作用,能够明显缓解 KOA 的临床症状<sup>[4]</sup>。为了比较 PRP 关节腔注射联合补肾活血方口服和单纯 PRP 关节腔注射治疗 KOA 肝肾亏虚证的临床疗效,2014 年 7 月至 2016 年 6 月,我们采用这 2 种方法治疗 75 例 KOA 肝肾亏虚证患者,现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 纳入研究的患者共 75 例,男 29 例、女 46 例;年龄 50 ~ 75 岁,中位数 58 岁;左膝 20 例,右膝 55 例;按照 Kellgren – Lawrence 骨关节病分级<sup>[5]</sup>: I 型 13 例,II 型 31 例,III 型 31 例。均为浙江中医药大学第一附属医院的门诊患者。试验方案经浙江中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查通过。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 KOA 诊断标准** 采用《骨关节炎诊治指南

(2007 年版)》推荐的 KOA 的诊断标准<sup>[6]</sup>。

**1.2.2 肝肾亏虚证诊断标准** 采用《KOA 中医诊疗专家共识(2015 年版)》中肝肾亏虚证的诊断标准<sup>[7]</sup>: 关节隐隐作痛,腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚,舌质红,少苔,脉沉细无力。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②40 岁 ≤ 年龄 ≤ 80 岁;③Kellgren - Lawrence 骨关节病分级 I ~ III 级;④自愿参与本研究,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并全身性感染疾病或局部感染者;②膝关节畸形影响关节功能者;③3 个月内接受过膝关节封闭治疗者;④3 个月内服用过抗凝血剂和免疫抑制剂者;⑤合并骨肿瘤、代谢性骨病等其他膝关节疾病者;⑥合并严重的神经精神系统疾病而不能配合治疗者;⑦合并类风湿关节炎、痛风性关节炎、风湿性关节炎等疾病,影响下肢功能者。

## 2 方 法

**2.1 分组方法** 采用随机数字表将符合要求的 75 例 KOA 肝肾亏虚证患者随机分为联合治疗组 40 例和单纯关节腔注射组 35 例。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

### 2.2 治疗方法

**2.2.1 单纯关节腔注射组** 采用单纯 PRP 关节腔注射治疗。①PRP 制备:采用一次性采血器抽取患者肘静脉血约 50 mL,经枸橼酸钠抗凝处理后,采用 Landesberg 法<sup>[8]</sup>制备 PRP。首先以  $1450 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的转速(离心半径 7.5 cm)离心全血 10 min,待分层后提取上清液并将其转移至新的离心管中,待其稳定后以  $3370 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的转速(离心半径 7.5 cm)再次离心 10 min,分层后弃 3/4 上清液,剩余下层部分即为 PRP,约 5 mL。最后用全自动血液分析仪分析制好的 PRP 血小板浓度。②PRP 注射:注射前备 1 mL 氯化钙加入 PRP 中以激活血小板。患者仰卧位,轻度屈曲膝关节,取患膝髌骨外上方为注射点,常规消毒,铺无菌巾。采用利多卡因局部麻醉后,用注射器由股四头肌腱外侧向内下刺入关节囊,回抽有关节液后将 5 mL 加入氯化钙的 PRP 注入关节腔。术后穿刺部位用无菌辅料包扎,注意勿浸水,避免重体力劳动,但不限制膝关节活动。每周注射 1 次,连续 3 次为 1 个疗程,休息 1 周后继续下 1 个疗程,共 3 个疗程。

**2.2.2 联合治疗组** 采用 PRP 关节腔注射联合补肾

活血方口服治疗。PRP 关节腔注射治疗同单纯关节腔注射组。PRP 注射后开始口服补肾活血方,其方药组成为:熟地黄 15 g,山药 9 g,山茱萸 9 g,枸杞子 6 g,炮附子 6 g,肉桂 9 g,炙甘草 6 g,杜仲 6 g,桃仁 12 g,红花 9 g,赤芍 9 g。水煎服,每日 1 剂,早晚 2 次服用,连续服用 12 周。

**2.3 疗效评价方法** 分别于治疗前及治疗开始后 1 个月、3 个月、6 个月,比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表<sup>[9]</sup>(visual analogue scale, VAS)评分和西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities, WOMAC)骨关节炎指数量表<sup>[10]</sup>评分。

**2.4 数据统计方法** 采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行统计分析,2 组患者的性别、病变部位、Kellgren - Lawrence 骨关节病分级的组间比较采用  $\chi^2$  检验,年龄、体质量指数的组间比较采用  $t$  检验,膝关节疼痛 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数量表评分的比较采用重复测量资料的方差分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 3 结 果

**3.1 膝关节疼痛 VAS 评分** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;2 组患者治疗前后不同时间点膝关节疼痛 VAS 评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分随时间均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不一致;治疗前,2 组患者的膝关节疼痛 VAS 评分比较,差异无统计学意义;治疗开始后 1 个月、3 个月、6 个月,联合治疗组的膝关节疼痛 VAS 评分均低于单纯关节腔注射组(表 2)。

**3.2 WOMAC 骨关节炎指数量表评分** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 WOMAC 骨关节炎指数量表评分比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;2 组患者治疗前后不同时间点 WOMAC 骨关节炎指数量表评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 WOMAC 骨关节炎指数量表评分随时间均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不一致;治疗前和治疗开始后 1 个月,2 组患者的 WOMAC 骨关节炎指数量表评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 3 个月、6 个月,联合治疗组的 WOMAC 骨关节炎指数量表评分均低于单纯关节腔注射组(表 3)。

表 1 2 组膝关节炎肝肾亏虚证患者基线资料比较

组别	样本量 (例)	性别(例)		病变部位 (例)		年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	Kellgren - Lawrence 骨关节病分级(例)		
		男	女	左膝	右膝			I 级	II 级	III 级
联合治疗组	40	16	24	11	29	61.44 $\pm$ 6.46	24.09 $\pm$ 2.19	7	18	15
单纯关节腔注射组	35	13	22	9	26	62.94 $\pm$ 7.76	24.20 $\pm$ 2.25	6	13	16
检验统计量		$\chi^2 = 0.064$		$\chi^2 = 0.030$		$t = 1.025$	$t = 0.025$	$\chi^2 = 0.585$		
P 值		0.800		0.861		0.315	0.876	0.746		

表 2 2 组膝关节炎肝肾亏虚证患者膝关节疼痛视觉模拟量表评分比较

组别	样本量 (例)	膝关节疼痛视觉模拟量表评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)					F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 1 个月	治疗开始后 3 个月	治疗开始后 6 个月	合计		
联合治疗组	40	4.77 $\pm$ 0.85	2.19 $\pm$ 0.47	1.72 $\pm$ 0.41	2.51 $\pm$ 0.35	2.79 $\pm$ 1.30	236.155	0.000
单纯关节腔注射组	35	4.47 $\pm$ 0.72	3.12 $\pm$ 0.67	2.33 $\pm$ 0.75	3.25 $\pm$ 0.60	3.29 $\pm$ 1.03	57.475	0.000
合计	75	4.63 $\pm$ 0.80	2.62 $\pm$ 0.74	2.00 $\pm$ 0.67	2.85 $\pm$ 0.61	3.02 $\pm$ 1.20	222.014 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		1.605	6.996	4.526	6.547	60.715 <sup>1)</sup>	$F = 13.328^{2)}$ ,	
P 值		0.113	0.000	0.000	0.000	0.000 <sup>1)</sup>	$P = 0.000^{2)}$	

1) 主效应的 F 值和 P 值; 2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 3 2 组膝关节炎肝肾亏虚证患者 WOMAC 骨关节炎指数量表评分比较

组别	样本量 (例)	WOMAC 骨关节炎指数量表评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)					F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 1 个月	治疗开始后 3 个月	治疗开始后 6 个月	合计		
联合治疗组	40	35.68 $\pm$ 7.53	22.23 $\pm$ 5.16	16.35 $\pm$ 3.07	22.25 $\pm$ 3.91	24.12 $\pm$ 8.78	99.261	0.000
单纯关节腔注射组	35	34.22 $\pm$ 7.20	22.14 $\pm$ 5.56	18.37 $\pm$ 4.45	25.47 $\pm$ 4.51	25.05 $\pm$ 8.04	52.156	0.000
合计	75	35.00 $\pm$ 7.36	22.18 $\pm$ 5.32	17.29 $\pm$ 3.89	23.76 $\pm$ 4.47	24.56 $\pm$ 8.44	152.186 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>
t 值		0.850	0.064	2.309	3.318	1.918 <sup>1)</sup>	$F = 3.013^{2)}$ ,	
P 值		0.398	0.949	0.024	0.001	0.017 <sup>1)</sup>	$P = 0.031^{2)}$	

1) 主效应的 F 值和 P 值; 2) 交互效应的 F 值和 P 值; WOMAC: 西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster universities)

#### 4 讨论

随着我国人口老龄化程度的加剧, KOA 已成为目前社会面临的一个巨大健康问题, 因此有效防治 KOA 已成为改善老年人生活质量的一个重要课题<sup>[11]</sup>。目前有关 KOA 发病机制的研究颇多, 多数学者认为软骨损伤是其发病的关键。软骨损伤的原因主要包括: 软骨退变、氧化应激、内部免疫、自我吞噬及应力改变等<sup>[12]</sup>。损伤的关节软骨又可导致关节抗机械应力的能力下降, 从而进一步诱发半月板损伤、韧带损伤和软骨下骨损伤, 造成关节功能的进一步恶化<sup>[13]</sup>。目前临床治疗 KOA 的方法主要包括口服抗炎药、关节腔注射、理疗等, 但其远期效果不尽如意, 尤其对于中晚期 KOA 患者疗效更差<sup>[14-15]</sup>。越来越多的研究关注于膝关节软骨层面的研究, 以期寻求一种更有效的治疗 KOA 的方法。目前修复软骨的方法主要有关节清理、微骨折技术、软骨移植等, 但其效果

不够理想且手术方式并不能为大多患者所接受。

因 KOA 与中医“骨痹”有相似的病理特点和临床表现, 故中医学将其归为“骨痹”范畴。《金匱要略》对其的描述为: 以“筋伤”“骨萎”为病理特点, “历节痛, 不可屈伸”为临床表现。中医学认为该病的病机为肝肾不足为本, 实邪阻滞为标, 故治疗应以补肾养血治其本, 祛风散寒治其标。补肾活血方出自《伤科大成》, 由右归饮化裁而成, 能补肾壮筋、活血止痛。方中熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子偏补肾阴, 杜仲、炮附子和肉桂偏补肾阳; 阴阳双补, 阳中求阴, 阴中求阳, 杜仲还有强腰膝之功。赤芍、桃仁、红花具有活血化瘀的应用。炙甘草调和药性。诸药合用, 共奏补肾养血、活血化瘀的功效。临床运用中也验证了该方具有减轻关节疼痛、改善关节活动度的作用<sup>[16]</sup>。目前已有研究报道, 补肾活血方能促进软骨细胞增殖, 抑制软骨细胞的凋亡, 并通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路下调

GSK3 $\beta$  等的表达,同时还能抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、基质金属蛋白酶 3 等降解基质的炎性因子,具有保护关节软骨的作用<sup>[17-19]</sup>。

PRP 作为一种新兴的生物疗法,已逐渐被临床应用于 KOA 的治疗。PRP 利用自体全血,经过加工处理,得到的富含血小板的血浆,其血小板浓度通常是正常血液的 3~5 倍。研究表明 PRP 含有大量生长因子,如转化生长因子 $\beta$ 、血小板源性生长因子、成纤维生长因子等<sup>[20]</sup>。丰富的生长因子环境,能够使受损关节软骨下骨、滑膜中的前体细胞迁移、增殖、分化<sup>[21-22]</sup>。而对关节损伤软骨的修复是延缓 KOA 进程的关键,软骨细胞的增殖与凋亡的平衡是保持关节软骨核心功能的基础<sup>[23-24]</sup>。有效保持软骨细胞的活力和阻止关节软骨的进一步退变,是治疗 KOA 的核心问题<sup>[25]</sup>。

本研究的结果显示,采用 PRP 关节腔注射联合补肾活血方口服与单纯 PRP 关节腔注射治疗 KOA 肝肾亏虚证,均能缓解膝关节疼痛和促进膝关节功能恢复,但前者的疗效优于后者。

## 5 参考文献

- [1] BUCKWALTER JA. Articular cartilage injuries [J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, (402): 21-37.
- [2] 原晓强,金王东,周云婧,等. 纯化血小板对大鼠软骨细胞增殖及膝骨关节炎大鼠软骨修复的作用研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(12): 6-12.
- [3] MOUSSA M, LAJEUNESSE D, HILAL G, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage [J]. Exp Cell Res, 2017, 352(1): 146-156.
- [4] 季卫旸,施伟峰,陈林,等. 补肾活血法防治大鼠膝骨性关节炎的实验研究[J]. 中国骨伤, 2012, 25(3): 246-250.
- [5] KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [7] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会, 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.
- [8] LANDESBURG R, ROY M, GLICKMAN RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2000, 58(3): 297-300.
- [9] 蒋协远,王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 123.
- [10] BELLAMY N, BUCHANAN WW, GOLDSMITH CH, 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.
- [11] HEIDARI B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I [J]. Caspian J Intern Med, 2011, 2(2): 205-212.
- [12] GOLDRING MB, BERENBAUM F. Emerging targets in osteoarthritis therapy [J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 22: 51-63.
- [13] CAMPO GM, AVENOSO A, D'ASCOLA A, et al. 4-Mer hyaluronan oligosaccharides stimulate inflammation response in synovial fibroblasts in part via TAK-1 and in part via p38-MAPK [J]. Curr Med Chem, 2013, 20(9): 1162-1172.
- [14] BHATIA A, PENG P, COHEN SP. Radiofrequency procedures to relieve chronic knee pain an evidence-based narrative review [J]. Reg Anesth Pain Med, 2016, 41(4): 501-510.
- [15] MCCRUM C. Therapeutic review of methylprednisolone acetate intra-articular injection in the management of osteoarthritis of the Knee - Part 2: clinical and procedural considerations [J]. Musculoskeletal Care, 2017, 14(4): 252-266.
- [16] 袁家骏,罗程,黄毅,等. 口服自拟补肾活血汤治疗早期膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(8): 26-32.
- [17] 梁祖建. 补肾活血方调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路保护关节软骨的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2327-2330.
- [18] 梁延琛,李念虎,丁英杰,等. 补肾活血方对骨关节炎大鼠关节滑液 IL-1 $\beta$  水平及滑膜 MMP-9 mRNA 表达的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(6): 36-37.
- [19] 孙东东,沈卫星,王卓,等. 补肾活血方中 4 种有效成分对炎性因子释放抑制活性研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2674-2677.
- [20] KAZAKOS K, LYRAS DN, VERETTAS D, et al. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds [J]. Injury, 2009, 40(8): 801-805.

者的临床症状和提高患者骨密度,但前者的临床疗效优于后者,其作用机制可能与其能提高患者血清 GH、IGF - I 含量有关。

## 5 参考文献

- [1] SI L, WINZENBERG TM, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis - related fractures and costs in China: 2010 - 2050 [J]. *Osteoporosis International*, 2015, 26(7): 1929 - 1937.
- [2] 贺丽英, 孙蕴, 要文娟, 等. 2010 - 2016 年中国老年人骨质疏松症患病率 Meta 分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(12): 1590 - 1596.
- [3] HIGGINS JP, THOMPSON SG, DEEKS JJ, et al. Measuring inconsistency in meta - analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557 - 560.
- [4] 姚新苗, 杨林, 王靖, 等. 益骨汤对去势大鼠血清激素水平、骨密度和骨生物力学影响的实验研究 [J]. *中医正骨*, 2006, 18(1): 3 - 4.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会, 骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(1): 1 - 3.
- [6] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(9): 1023 - 1028.
- [7] 范文云, 金海燕, 徐美华. 耳穴压豆配合太极拳运动对老年骨质疏松患者疼痛和骨密度的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(6): 701 - 702.
- [8] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 123 - 124.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 112 - 113.
- [10] 张美娟. 运动疗法对绝经期女性骨质疏松骨折的预防作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(9): 2188 - 2189.
- [11] 马艺璇, 郭琪, 侯安安, 等. 运动防治老年人骨质疏松的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(11): 1385 - 1388.
- [12] 郭宏焘. 户外负重有氧运动结合局部肌力训练在老年骨质疏松预防中的效果研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(8): 941 - 944.
- [13] HAGHIGHI A, SAMIMAGHAM H, GAHARDEHI G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women [J]. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2013, 7(3): 210 - 213.
- [14] KAWANO K, OGATA N, CHIANO M, et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17(10): 1744 - 1751.
- [15] ANDERST WJ, THORHAUER ED, LEE JY, et al. Cervical spine bone mineral density as a function of vertebral level and anatomic location [J]. *Spine Journal*, 2011, 11(7): 659 - 667.
- [16] NORDEN BE, NEED AG, MORRIS MA, et al. The Nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women [J]. *J Nutr*, 1993, 123(9): 1615 - 1622.
- [17] ZHAO JG, ZENG XT, WANG J, et al. Association between Calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in Community - Dwelling older adults a systematic review and meta - analysis [J]. *JAMA*, 2017, 318(24): 2466 - 2482.
- [18] 胡永红, 李丽春, 梁燕, 等. 中医药治疗肾虚型骨质疏松症研究进展 [J]. *河北中医药学报*, 2012, 27(4): 42 - 43.
- [19] 陈小香, 邓伟民, 魏秋实, 等. 从 GH/IGF - 1 轴与 PI3K/Akt 通路探讨老年骨质疏松症的发病机制 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(11): 1412 - 1415.
- [20] 金昊, 金鑫, 王文波. GH/IGF - 1 与骨质疏松的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(5): 431 - 433.

(收稿日期: 2018-07-17 本文编辑: 时红磊)

(上接第 5 页)

- [21] MANFERDINI C, MAUMUS M, GABUSI E, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2 [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1271 - 1281.
- [22] DE ML, NARCISI R, KOPS N, et al. Chondrogenesis of mesenchymal stem cells in an osteochondral environment is mediated by the subchondral bone [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(1): 23 - 33.
- [23] HOSSEININIA S, LINDBERG LR, DAHLBERG LE. Cartilage collagen damage in hip osteoarthritis similar to that

seen in knee osteoarthritis; a case - control study of relationship between collagen, glycosaminoglycan and cartilage swelling [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(1): 18.

- [24] PEREIRA D, PELETEIRO B, ARAÚJO J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(11): 1270 - 1285.
- [25] EL KARIB AO, AL - ANI B, AL - HASHEM F, et al. Insulin and Vanadium protect against osteoarthritis development secondary to diabetes mellitus in rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2016, 122(3): 148 - 154.

(收稿日期: 2018-08-05 本文编辑: 时红磊)