

· 临床研究 ·

# 独活寄生汤口服联合富血小板血浆关节腔内注射 治疗膝骨关节炎的临床研究

黄岩石

(南阳市第二人民医院, 河南 南阳 473003)

**摘要 目的:**探讨独活寄生汤口服联合富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)关节腔内注射治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效和安全性,并初步探讨其作用机制。**方法:**将 104 例 KOA 患者随机分为 2 组,每组 52 例。单纯 PRP 注射组采用 PRP 关节腔内注射治疗,每 2 周注射 1 次,3 次为 1 个疗程,共 2 个疗程;联合治疗组在 PRP 注射的基础上联合独活寄生汤口服治疗,每天 1 剂,早晚分服,6 周为 1 个疗程,共 2 个疗程。分别于治疗前以及治疗 1 个、2 个疗程后,记录并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分,西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎指数,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 $\beta$ 内啡肽( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白三烯 B4(leukotriene B4, LTB4)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-13 血清含量,以及抗沉默因子 1a(anti-silencing factor 1a, ASF1a)、沉默信息调节因子 1(silent mating-type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)mRNA 表达量,并观察并发症发生情况。**结果:**①膝关节疼痛 VAS 评分。2 组患者的膝关节疼痛 VAS 评分均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(5.48 $\pm$ 1.34)分,(2.27 $\pm$ 0.48)分,(1.03 $\pm$ 0.31)分, $F=34.667$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(5.63 $\pm$ 1.27)分,(3.02 $\pm$ 0.61)分,(2.51 $\pm$ 0.28)分, $F=14.657$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组膝关节疼痛 VAS 评分低于单纯 PRP 注射组( $t=6.968$ , $P=0.001$ ;  $t=25.549$ , $P=0.002$ )。②WOMAC 骨关节炎指数。2 组患者的 WOMAC 骨关节炎指数均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(43.25 $\pm$ 10.16)分,(24.69 $\pm$ 9.07)分,(17.42 $\pm$ 8.15)分, $F=24.368$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(44.07 $\pm$ 12.48)分,(30.74 $\pm$ 7.65)分,(23.14 $\pm$ 10.03)分, $F=41.572$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 WOMAC 骨关节炎指数低于单纯 PRP 注射组( $t=3.677$ , $P=0.001$ ;  $t=3.192$ , $P=0.002$ )。③5-HT 血清含量。2 组患者的 5-HT 血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(876.59 $\pm$ 46.59) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (677.59 $\pm$ 19.79) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (635.22 $\pm$ 15.80) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=246.729$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(881.34 $\pm$ 41.52) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (701.25 $\pm$ 20.61) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (676.34 $\pm$ 17.18) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=158.776$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 5-HT 血清含量低于单纯 PRP 注射组( $t=5.971$ , $P=0.001$ ;  $t=12.686$ , $P=0.002$ )。④ $\beta$ -EP 血清含量。2 组患者的  $\beta$ -EP 血清含量均随时间呈升高趋势[联合治疗组:(157.68 $\pm$ 24.49) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (233.69 $\pm$ 34.27) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (276.58 $\pm$ 31.78) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=56.724$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(160.05 $\pm$ 23.18) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (198.57 $\pm$ 30.50) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (237.64 $\pm$ 35.39) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=84.172$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组  $\beta$ -EP 血清含量高于单纯 PRP 注射组( $t=5.520$ , $P=0.001$ ;  $t=5.904$ , $P=0.001$ )。⑤PGE2 血清含量。2 组患者的 PGE2 血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(368.18 $\pm$ 25.16) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (254.48 $\pm$ 16.27) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (211.35 $\pm$ 15.09) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=78.642$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(371.05 $\pm$ 22.79) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (285.69 $\pm$ 13.78) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , (246.79 $\pm$ 14.63) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=67.744$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 PGE2 血清含量低于单纯 PRP 注射组( $t=10.556$ , $P=0.001$ ;  $t=12.159$ , $P=0.001$ )。⑥IL-1 $\beta$  血清含量。2 组患者的 IL-1 $\beta$  血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(24.51 $\pm$ 7.69) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (10.24 $\pm$ 4.79) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (8.17 $\pm$ 2.15) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=65.338$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(23.15 $\pm$ 9.16) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (15.04 $\pm$ 5.33) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (12.34 $\pm$ 3.07) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=57.428$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 IL-1 $\beta$  血清含量低于单纯 PRP 注射组( $t=4.830$ , $P=0.001$ ;  $t=8.023$ , $P=0.001$ )。⑦IL-6 血清含量。2 组患者的 IL-6 血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(40.24 $\pm$ 14.17) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (13.52 $\pm$ 3.50) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (11.10 $\pm$ 2.24) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=146.387$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(41.97 $\pm$ 12.01) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (19.52 $\pm$ 4.27) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (16.28 $\pm$ 3.59) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=89.387$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 IL-6 血清含量低于单纯 PRP 注射组( $t=7.837$ , $P=0.001$ ;  $t=8.829$ , $P=0.001$ )。⑧TNF- $\alpha$  血清含量。2 组患者的 TNF- $\alpha$  血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组:(36.78 $\pm$ 11.25) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (14.15 $\pm$ 6.05) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (10.15 $\pm$ 3.97) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=36.743$ , $P=0.001$ ;单纯 PRP 注射组:(34.97 $\pm$ 10.11) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (18.52 $\pm$ 7.10) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ , (15.26 $\pm$ 4.88) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $F=8.739$ , $P=0.001$ ];治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 TNF- $\alpha$  血清含量低于单纯 PRP 注射组( $t=3.365$ , $P=0.001$ ;  $t=5.858$ , $P=0.001$ )。⑨LTB4 血清含量。2 组患者的 LTB4 血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组:

( $54.89 \pm 15.26$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $35.26 \pm 8.25$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $18.66 \pm 6.19$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F = 26.432$ ,  $P = 0.001$ ; 单纯 PRP 注射组: ( $55.63 \pm 13.18$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $41.67 \pm 9.78$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $24.98 \pm 7.52$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F = 18.731$ ,  $P = 0.001$ ]; 治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 LTB4 血清含量低于单纯 PRP 注射组 ( $t = 3.613$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 4.679$ ,  $P = 0.001$ )。⑩ASF1a mRNA 表达量。2 组患者的 ASF1a mRNA 表达量均随时间呈降低趋势[联合治疗组: ( $1.12 \pm 0.25$ ), ( $0.62 \pm 0.20$ ), ( $0.58 \pm 0.11$ ),  $F = 41.965$ ,  $P = 0.001$ ; 单纯 PRP 注射组: ( $1.09 \pm 0.23$ ), ( $0.78 \pm 0.16$ ), ( $0.69 \pm 0.14$ ),  $F = 39.756$ ,  $P = 0.001$ ]; 治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 ASF1a mRNA 表达量低于单纯 PRP 注射组 ( $t = 4.505$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 4.455$ ,  $P = 0.001$ )。⑪SIRT1 mRNA 表达量。2 组患者的 SIRT1 mRNA 表达量均随时间呈升高趋势[联合治疗组: ( $0.91 \pm 0.11$ ), ( $1.29 \pm 0.20$ ), ( $1.47 \pm 0.15$ ),  $F = 246.388$ ,  $P = 0.001$ ; 单纯 PRP 注射组: ( $0.89 \pm 0.14$ ), ( $1.15 \pm 0.23$ ), ( $1.26 \pm 0.13$ ),  $F = 187.654$ ,  $P = 0.001$ ]; 治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 SIRT1 mRNA 表达量高于单纯 PRP 注射组 ( $t = 3.313$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 7.629$ ,  $P = 0.001$ )。⑫MMP-9 血清含量。2 组患者的 MMP-9 血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组: ( $785.59 \pm 132.14$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $574.63 \pm 89.77$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $402.83 \pm 51.24$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F = 72.915$ ,  $P = 0.001$ ; 单纯 PRP 注射组: ( $790.17 \pm 127.68$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $611.25 \pm 81.65$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $457.85 \pm 47.19$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F = 59.155$ ,  $P = 0.001$ ]; 治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 MMP-9 血清含量低于单纯 PRP 注射组 ( $t = 2.176$ ,  $P = 0.032$ ;  $t = 5.696$ ,  $P = 0.001$ )。⑬MMP-13 血清含量。2 组患者的 MMP-13 血清含量均随时间呈降低趋势[联合治疗组: ( $806.77 \pm 145.76$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $651.14 \pm 91.66$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $415.49 \pm 38.72$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F = 16.728$ ,  $P = 0.001$ ; 单纯 PRP 注射组: ( $813.28 \pm 150.07$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $707.29 \pm 88.57$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , ( $468.35 \pm 33.50$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $F = 14.365$ ,  $P = 0.001$ ]; 治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 MMP-13 血清含量低于单纯 PRP 注射组 ( $t = 3.177$ ,  $P = 0.002$ ;  $t = 7.445$ ,  $P = 0.001$ )。⑭并发症。单纯 PRP 注射组 4 例出现轻度局部肿胀不适, 联合治疗组 1 例出现轻度局部肿胀不适, 均未经任何处理肿胀自行消失。联合治疗组 1 例出现胃肠道反应, 调整饮食后胃肠道反应消失。2 组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.177$ ,  $P = 0.674$ )。结论: 独活寄生汤口服联合关节腔内注射 PRP 治疗 KOA, 安全可靠, 能有效缓解疼痛和促进膝关节功能恢复, 疗效优于单纯关节腔内注射 PRP 治疗, 其作用机制可能与其能抑制关节炎症反应和保护关节软骨有关。

**关键词** 骨关节炎; 膝; 独活寄生汤; 富血小板血浆; 5-羟色胺;  $\beta$ -内啡肽; 前列腺素 E2; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 白三烯 B4; 基质金属蛋白酶 9; 基质金属蛋白酶 13; 抗沉默因子 1a; 沉默信息调节因子 1; 临床试验

## A clinical study of oral application of Duhuo Jisheng Tang (独活寄生汤) combined with intra-articular injection of platelet-rich plasma for treatment of knee osteoarthritis

HUANG Yanshi

Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473003, Henan, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the clinical curative effects and safety of oral application of Duhuo Jisheng Tang (独活寄生汤, DHJST) combined with intra-articular injection of platelet-rich plasma (PRP) for treatment of knee osteoarthritis (KOA) and to explore its mechanism of action. **Methods:** One hundred and four KOA patients were enrolled in the study and were randomly divided into monotherapy group and combination therapy group, 52 cases in each group. All patients in the 2 groups were treated with intra-articular injection of PRP, once every 2 weeks for consecutive 2 courses of treatment, three times for each course; moreover, the patients in combination therapy group were treated with oral application of DHJST, one dose a day in the morning and evening respectively for consecutive 2 courses of treatment, consecutive 6 weeks for each course. The knee pain visual analogue scale (VAS) scores, Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index, the serum contents of 5-hydroxytryptamine (5-HT),  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP), prostaglandin E2 (PGE2), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leukotriene B4 (LTB4), matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-13 and the mRNA expression levels of anti-silencing factor 1a (ASF1a) and silent mating-type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1) were recorded and compared between the 2 groups before the treatment and after 1- and 2-course treatment respectively, and the complications were observed. **Results:** The knee pain VAS scores presented a time-dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $5.48 \pm 1.34$ ,  $2.27 \pm 0.48$ ,  $1.03 \pm 0.31$  points,  $F = 34.667$ ,  $P = 0.001$ ; monotherapy group:  $5.63 \pm 1.27$ ,  $3.02 \pm 0.61$ ,  $2.51 \pm 0.28$  points,  $F = 14.657$ ,  $P = 0.001$ ). The knee pain VAS scores were lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1- and 2-course treatment ( $t = 6.968$ ,  $P = 0.001$ ;  $t = 25.549$ ,  $P = 0.002$ ). The WOMAC osteoarthritis index presented a time-dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $43.25 \pm 10.16$ ,  $24.69 \pm 9.07$ ,  $17.42 \pm 8.15$  points,  $F = 24.368$ ,  $P = 0.001$ ; monotherapy group:  $44.07 \pm 12.48$ ,  $30.74 \pm 7.65$ ,  $23.14 \pm 10.03$  points,  $F = 41.572$ ,  $P = 0.001$ ). The WOMAC osteoarthritis in-

dex was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 3.677, P = 0.001; t = 3.192, P = 0.002$ ). The serum content of 5 – HT presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $876.59 \pm 46.59, 677.59 \pm 19.79, 635.22 \pm 15.80 \mu\text{g/L}, F = 246.729, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $881.34 \pm 41.52, 701.25 \pm 20.61, 676.34 \pm 17.18 \mu\text{g/L}, F = 158.776, P = 0.001$ ). The serum content of 5 – HT was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 5.971, P = 0.001; t = 12.686, P = 0.002$ ). The serum content of  $\beta$  – EP presented a time – dependent increasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $157.68 \pm 24.49, 233.69 \pm 34.27, 276.58 \pm 31.78 \text{ ng/L}, F = 56.724, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $160.05 \pm 23.18, 198.57 \pm 30.50, 237.64 \pm 35.39 \text{ ng/L}, F = 84.172, P = 0.001$ ). The serum content of  $\beta$  – EP was higher in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 5.520, P = 0.001; t = 5.904, P = 0.001$ ). The serum content of PGE2 presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $368.18 \pm 25.16, 254.48 \pm 16.27, 211.35 \pm 15.09 \mu\text{g/L}, F = 78.642, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $371.05 \pm 22.79, 285.69 \pm 13.78, 246.79 \pm 14.63 \mu\text{g/L}, F = 67.744, P = 0.001$ ). The serum content of PGE2 was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 10.556, P = 0.001; t = 12.159, P = 0.001$ ). The serum content of IL –  $1\beta$  presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $24.51 \pm 7.69, 10.24 \pm 4.79, 8.17 \pm 2.15 \text{ ng/L}, F = 65.338, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $23.15 \pm 9.16, 15.04 \pm 5.33, 12.34 \pm 3.07 \text{ ng/L}, F = 57.428, P = 0.001$ ). The serum content of IL –  $1\beta$  was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 4.830, P = 0.001; t = 8.023, P = 0.001$ ). The serum content of IL – 6 presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $40.24 \pm 14.17, 13.52 \pm 3.50, 11.10 \pm 2.24 \text{ ng/L}, F = 146.387, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $41.97 \pm 12.01, 19.52 \pm 4.27, 16.28 \pm 3.59 \text{ ng/L}, F = 89.387, P = 0.001$ ). The serum content of IL – 6 was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 7.837, P = 0.001; t = 8.829, P = 0.001$ ). The serum content of TNF –  $\alpha$  presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $36.78 \pm 11.25, 14.15 \pm 6.05, 10.15 \pm 3.97 \text{ ng/L}, F = 36.743, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $34.97 \pm 10.11, 18.52 \pm 7.10, 15.26 \pm 4.88 \text{ ng/L}, F = 8.739, P = 0.001$ ). The serum content of TNF –  $\alpha$  was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 3.365, P = 0.001; t = 5.858, P = 0.001$ ). The serum content of LTB4 presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $54.89 \pm 15.26, 35.26 \pm 8.25, 18.66 \pm 6.19 \text{ ng/L}, F = 26.432, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $55.63 \pm 13.18, 41.67 \pm 9.78, 24.98 \pm 7.52 \text{ ng/L}, F = 18.731, P = 0.001$ ). The serum content of LTB4 was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 3.613, P = 0.001; t = 4.679, P = 0.001$ ). The mRNA expression level of ASFIa presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $1.12 \pm 0.25, 0.62 \pm 0.20, 0.58 \pm 0.11, F = 41.965, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $1.09 \pm 0.23, 0.78 \pm 0.16, 0.69 \pm 0.14, F = 39.756, P = 0.001$ ). The mRNA expression level of ASFIa was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 4.505, P = 0.001; t = 4.455, P = 0.001$ ). The mRNA expression level of SIRT1 presented a time – dependent increasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $0.91 \pm 0.11, 1.29 \pm 0.20, 1.47 \pm 0.15, F = 246.388, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $0.89 \pm 0.14, 1.15 \pm 0.23, 1.26 \pm 0.13, F = 187.654, P = 0.001$ ). The mRNA expression level of SIRT1 was higher in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 3.313, P = 0.001; t = 7.629, P = 0.001$ ). The serum content of MMP – 9 presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $785.59 \pm 132.14, 574.63 \pm 89.77, 402.83 \pm 51.24 \text{ ng/L}, F = 72.915, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $790.17 \pm 127.68, 611.25 \pm 81.65, 457.85 \pm 47.19 \text{ ng/L}, F = 59.155, P = 0.001$ ). The serum content of MMP – 9 was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 2.176, P = 0.032; t = 5.696, P = 0.001$ ). The serum content of MMP – 13 presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups (combination therapy group:  $806.77 \pm 145.76, 651.14 \pm 91.66, 415.49 \pm 38.72 \text{ ng/L}, F = 16.728, P = 0.001$ ; monotherapy group:  $813.28 \pm 150.07, 707.29 \pm 88.57, 468.35 \pm 33.50 \text{ ng/L}, F = 14.365, P = 0.001$ ). The serum content of MMP – 13 was lower in combination therapy group compared to monotherapy group after 1 – and 2 – course treatment ( $t = 3.177, P = 0.002; t = 7.445, P = 0.001$ ). The local mild swelling and discomfort were found in 4 patients in monotherapy group and 1 patient in combination therapy group, and the swelling disappeared spontaneously without any special treatment. The gastrointestinal reaction was found in 1 patient in combination therapy group, and the symptoms disappeared after the diet was adjusted. There was no statistical difference in complication incidences between the 2 groups ( $\chi^2 = 0.177, P = 0.674$ ). **Conclusion:** The combination therapy of oral application of DHJST and intra – articular injection of PRP can effectively alleviate knee pain and promote knee functional recovery in treatment of KOA, and it surpasses the monotherapy of intra – articular injection of PRP

in the clinical curative effects. Its mechanisms of action may be that it can protect the articular cartilage through inhibiting the arthro-inflammatory reaction, and it is safe and reliable.

**Keywords** osteoarthritis, knee; DuHuo JiSheng decoction; platelet-rich plasma; 5-hydroxytryptamine;  $\beta$ -endorphin; prostaglandin E<sub>2</sub>; interleukin 1 $\beta$ ; interleukin 6; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; leukotriene B<sub>4</sub>; matrix metalloproteinase 9; matrix metalloproteinase 13; anti-silencing factor 1a; silent mating-type information regulation 2 homolog 1; clinical trial

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)好发于中老年人,是以关节软骨变性、破坏、骨质增生为特征的慢性退行性关节疾病,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。西医常给予氨基葡萄糖、糖皮质激素、非甾体抗炎药等治疗 KOA,虽能不同程度地缓解疼痛症状,但难以阻止病情进展<sup>[2-3]</sup>。关节腔内注射富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)系生物疗法,可修复受损软骨,近年来已受到临床关注<sup>[4-5]</sup>。中医学认为 KOA 属于“膝痹”“骨痹”等范畴,与风寒湿三气杂至入侵有关。独活寄生汤来源于唐代孙思邈所著《备急千金要方》,其功能主要为祛风湿、止痹痛等,适宜于 KOA 的治疗<sup>[6-7]</sup>。目前,有关独活寄生汤口服联合 PRP 关节腔内注射治疗 KOA 的文献报道较少。为了探讨独活寄生汤口服联合 PRP 关节腔内注射治疗 KOA 的临床疗效和安全性,并初步探讨其可能的作用机制,我们进行了这项研究,现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 以 2017 年 3 月至 2019 年 12 月在南阳市第二人民医院住院治疗的 KOA 患者为研究对象。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 疾病诊断标准** 采用《骨关节炎诊断及治疗指南》中 KOA 的诊断标准<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 采用《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中 KOA 风寒湿痹证的诊断标准<sup>[9]</sup>: 膝关节疼痛、肿大,双腿无力(酸软)甚则活动受限,畏寒,遇寒加重,得热痛减,脉沉紧,舌青或黯。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准;②年龄 40~75 岁;③未接受过任何治疗;④单侧 KOA;⑤Kellgren-Lawrence 分级 I~III 级<sup>[10]</sup>;⑥同意参与本研究,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①有药物过敏史者;②肝肾功能不全者;③有自身免疫性疾病者;④合并癌症、骨肿瘤、关节结核者;⑤血小板计数  $< 100 \times 10^9$  个  $\cdot L^{-1}$  者;⑥血红蛋白含量  $< 110 g \cdot L^{-1}$  者。

## 2 方法

**2.1 分组方法** 根据入组顺序,采用随机数字表将符合要求的 104 例患者随机分为单纯 PRP 注射组和联合治疗组。

**2.2 PRP 制备方法** 抽取 50 mL 上肢静脉血,加入 5 mL 枸橼酸钠进行抗凝处理后,应用 PRP 制备套装和专用离心机(浙江保尔曼生物科技有限公司)制备 PRP。先在室温下以  $1400 r \cdot min^{-1}$  的转速(离心半径 10 cm)离心全血 10 min,待分层后提取上清液(吸取全部上清液至交界面下 3 mm)并将其转移至新的离心管中,待其稳定后以  $3370 r \cdot min^{-1}$  的转速(离心半径 10 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。

**2.3 治疗方法** 2 组均给予健康指导,嘱其避免爬楼或患肢负重,适当进行膝关节被动活动;同时口服硫酸氨基葡萄糖胶囊(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20041316),每次 2 粒,每天 3 次,饭后服用,共 12 周。

**2.3.1 单纯 PRP 注射组** 给予 PRP 关节腔内注射治疗。注射前备 1 mL 氯化钙(西安晋湘药用辅料有限公司)加入 PRP 中以激活血小板。注射方法:患者仰卧位,患侧膝关节屈曲  $70^\circ \sim 80^\circ$ ,常规消毒、铺巾,以髌骨内侧关节间隙处为进针点(下次注射以髌骨外侧关节间隙处为进针点,内外侧交替选择,以保护进针点)。用注射器将 5 mL 加入氯化钙的 PRP 注入关节腔,局部压迫 5 min,嘱患者屈伸膝关节 10 次左右后,局部冰敷 0.5 h,患侧膝关节制动 12 h。若关节腔内有较多积液,可先抽吸部分积液后再注射 PRP。每 2 周注射 1 次,3 次为 1 个疗程,共 2 个疗程。

**2.3.2 联合治疗组** 给予独活寄生汤口服联合 PRP 关节腔内注射治疗。PRP 关节腔内注射同单纯 PRP 注射组。独活寄生汤的药物组成:独活 9 g、桑寄生 6 g、秦艽 6 g、杜仲 6 g、肉桂 9 g、茯苓 6 g、牛膝 6 g、党参 6 g、熟地黄 6 g、白芍 6 g、防风 6 g、川芎 6 g、当归 6 g、甘草片 6 g、细辛 3 g,上述药物由本院中药室统一煎制,每剂 150 mL,每天 1 剂,早晚分服,6 周为 1 个

疗程,共 2 个疗程。

**2.4 疗效、血清指标及安全性对比方法** 分别于治疗前以及治疗 1 个、2 个疗程后,记录并比较 2 组患者膝关节疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分,西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC) 骨关节炎指数<sup>[11]</sup>、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 $\beta$ 内啡肽 ( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-13 的血清含量,以及抗沉默因子 1a (anti-silencing factor 1a, ASF1a)、沉默信息调节因子 1 (silent mating-type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) mRNA 表达量,并观察并发症发生情况。采用酶联免疫吸附法检测血清 5-HT、 $\beta$ -EP、PGE2、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、LTB4、MMP-9、MMP-13 的含量,采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测血清 ASF1a、SIRT1 mRNA 表达量,上述操作严格按照试剂盒 (美国罗氏公司) 中的说明书进行。采用 WOMAC 骨关节炎指数从疼痛 (20 分)、僵硬 (8 分)、日常活动 (68 分) 3 个方面评价患

膝功能恢复情况,满分为 96 分,评分越低情况越好。

**2.5 数据统计方法** 采用 SPSS22.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组患者性别、病变部位、合并症、Kellgren-Lawrence 分级的组间比较采用  $\chi^2$  检验,并发症发生率的比较采用四格表校正  $\chi^2$  检验,年龄、体质指数、病程的组间比较采用  $t$  检验,膝关节疼痛 VAS 评分、WOMAC 骨关节炎指数以及 5-HT、 $\beta$ -EP、PGE2、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、LTB4、MMP-9、MMP-13 血清含量和 ASF1a、SIRT1 mRNA 表达量的比较均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 分组结果** 2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性 (表 1)。

**3.2 膝关节疼痛 VAS 评分** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的膝关节疼痛 VAS 评分总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;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 组患者的膝关节疼痛 VAS 评分均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者膝关节疼痛 VAS 评分的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组膝关节疼痛 VAS 评分低于单纯 PRP 注射组 (表 2)。

表 1 2 组膝骨关节炎患者的基线资料

组别	样本量/例	性别/例		年龄/ $(\bar{x} \pm s, \text{岁})$	病变部位/例	
		男	女		左侧	右侧
联合治疗组	52	23	29	59.64 $\pm$ 5.76	24	28
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	27	25	60.13 $\pm$ 6.01	22	30
检验统计量		$\chi^2 = 0.616$		$t = 0.425$	$\chi^2 = 0.156$	
P 值		0.432		0.672	0.693	

组别	体质指数/ $(\bar{x} \pm s, \text{kg} \cdot \text{m}^{-2})$	合并症/例		病程/ $(\bar{x} \pm s, \text{年})$	Kellgren - Lawrence 分级/例		
		存在	不存在		I 级	II 级	III 级
联合治疗组	24.25 $\pm$ 2.64	28	24	4.61 $\pm$ 1.05	18	25	9
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	23.86 $\pm$ 2.35	23	29	4.54 $\pm$ 0.96	19	26	7
检验统计量	$t = 0.796$	$\chi^2 = 0.962$		$t = 0.355$	$\chi^2 = 0.297$		
P 值	0.428	0.327		0.724	0.862		

1) 富血小板血浆。

表 2 2 组膝骨关节炎患者的膝关节疼痛 VAS 评分

组别	样本量/例	膝关节疼痛 VAS <sup>2)</sup> 评分/ ( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	5.48 $\pm$ 1.34	2.27 $\pm$ 0.48	1.03 $\pm$ 0.31	2.93 $\pm$ 0.71	34.667	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	5.63 $\pm$ 1.27	3.02 $\pm$ 0.61	2.51 $\pm$ 0.28	3.72 $\pm$ 0.72	14.657	0.001
合计	104	5.56 $\pm$ 1.31	2.65 $\pm$ 0.55	1.77 $\pm$ 0.30	3.33 $\pm$ 0.72	15.339 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.586$	$t = 6.968$	$t = 25.549$	5.634 <sup>3)</sup>	$F = 12.745^{4)}$	
P 值		0.714	0.001	0.002	0.001 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆; 2) 视觉模拟量表; 3) 主效应的 F 值和 P 值; 4) 交互效应的 F 值和 P 值。

**3.3 WOMAC 骨关节炎指数** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 WOMAC 骨关节炎指数总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 WOMAC 骨关节炎指数的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 WOMAC 骨关节炎指数均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 WOMAC 骨关节炎指数的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 WOMAC 骨关节炎指数低于单纯 PRP 注射组(表 3)。

### 3.4 炎性介质

**3.4.1 5-HT 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 5-HT 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 5-HT 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 5-HT 血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 5-HT 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 5-HT 血清含量低于单

纯 PRP 注射组(表 4)。

**3.4.2  $\beta$ -EP 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的  $\beta$ -EP 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点  $\beta$ -EP 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的  $\beta$ -EP 血清含量均随时间呈升高趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者  $\beta$ -EP 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组  $\beta$ -EP 血清含量高于单纯 PRP 注射组(表 5)。

**3.4.3 PGE2 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 PGE2 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 PGE2 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 PGE2 血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 PGE2 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 PGE2 血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 6)。

表 3 2 组膝骨关节炎患者的 WOMAC 骨关节炎指数

组别	样本量/ 例	WOMAC <sup>2)</sup> 骨关节炎指数/( $\bar{x} \pm s$ , 分)				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	43.25 ± 10.16	24.69 ± 9.07	17.42 ± 8.15	28.45 ± 9.13	24.368	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	44.07 ± 12.48	30.74 ± 7.65	23.14 ± 10.03	32.65 ± 10.05	41.572	0.001
合计	104	43.66 ± 11.32	27.72 ± 8.36	20.28 ± 9.09	30.55 ± 9.59	56.778 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.367$	$t = 3.677$	$t = 3.192$	2.231 <sup>3)</sup>	$F = 17.643^{4)}$ ,	
P 值		0.714	0.001	0.002	0.028 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 西安大略和麦克马斯特大学;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 4 2 组膝骨关节炎患者的 5-HT 血清含量

组别	样本量/ 例	5-HT <sup>2)</sup> 血清含量/( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	876.59 ± 46.59	677.59 ± 19.79	635.22 ± 15.80	729.80 ± 27.39	246.729	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	881.34 ± 41.52	701.25 ± 20.61	676.34 ± 17.18	752.98 ± 26.43	158.776	0.001
合计	104	878.97 ± 44.06	689.42 ± 20.20	655.78 ± 16.49	741.39 ± 26.91	167.395 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.549$	$t = 5.971$	$t = 12.686$	4.392 <sup>3)</sup>	$F = 72.448^{4)}$ ,	
P 值		0.584	0.001	0.002	0.001 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 5-羟色胺;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 5 2 组膝骨关节炎患者的  $\beta$ -EP 血清含量

组别	样本量/ 例	$\beta$ -EP <sup>2)</sup> 血清含量/( $\bar{x} \pm s$ , $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	157.68 ± 24.49	233.69 ± 34.27	276.58 ± 31.78	222.65 ± 30.17	56.724	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	160.05 ± 23.18	198.57 ± 30.50	237.64 ± 35.39	198.75 ± 29.69	84.172	0.001
合计	104	158.87 ± 23.84	216.13 ± 32.39	257.11 ± 33.59	210.70 ± 29.93	28.776 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.507$	$t = 5.520$	$t = 5.904$	4.072 <sup>3)</sup>	$F = 12.355^{4)}$ ,	
P 值		0.613	0.001	0.001	0.001 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2)  $\beta$ -内啡肽;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

**3.4.4 IL-1 $\beta$  血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 IL-1 $\beta$  血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 IL-1 $\beta$  血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 IL-1 $\beta$  血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 IL-1 $\beta$  血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 IL-1 $\beta$  血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 7)。

**3.4.5 IL-6 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 IL-6 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 IL-6 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 IL-6 血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 IL-6 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 IL-6 血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 8)。

**3.4.6 TNF- $\alpha$  血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 TNF- $\alpha$  血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 TNF- $\alpha$  血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 TNF- $\alpha$  血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 TNF- $\alpha$  血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 TNF- $\alpha$  血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 9)。

**3.4.7 LTB4 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 LTB4 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 LTB4 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 LTB4 血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 LTB4 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 LTB4 血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 10)。

表 6 2 组膝关节炎患者的 PGE2 血清含量

组别	样本量/ 例	PGE2 <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	368.18 $\pm$ 25.16	254.48 $\pm$ 16.27	211.35 $\pm$ 15.09	278.00 $\pm$ 18.84	78.642	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	371.05 $\pm$ 22.79	285.69 $\pm$ 13.78	246.79 $\pm$ 14.63	301.18 $\pm$ 17.07	67.744	0.001
合计	104	369.62 $\pm$ 23.98	270.09 $\pm$ 15.03	229.07 $\pm$ 14.86	289.59 $\pm$ 17.96	52.441 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.610$	$t = 10.556$	$t = 12.159$	6.575 <sup>3)</sup>	$F = 33.833^{4)}$ , $P = 0.001^{4)}$	
P 值		0.543	0.001	0.001	0.001 <sup>3)</sup>		

1) 富血小板血浆;2) 前列腺素 E2;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 7 2 组膝关节炎患者的 IL-1 $\beta$  血清含量

组别	样本量/ 例	IL-1 $\beta$ <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	24.51 $\pm$ 7.69	10.24 $\pm$ 4.79	8.17 $\pm$ 2.15	14.31 $\pm$ 4.88	65.338	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	23.15 $\pm$ 9.16	15.04 $\pm$ 5.33	12.34 $\pm$ 3.07	16.84 $\pm$ 5.85	57.428	0.001
合计	104	23.83 $\pm$ 8.43	12.64 $\pm$ 5.06	10.26 $\pm$ 2.61	15.58 $\pm$ 5.37	39.652 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.820$	$t = 4.830$	$t = 8.023$	2.395 <sup>3)</sup>	$F = 18.739^{4)}$ , $P = 0.001^{4)}$	
P 值		0.414	0.001	0.001	0.019 <sup>3)</sup>		

1) 富血小板血浆;2) 白细胞介素-1 $\beta$ ;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 8 2 组膝关节炎患者的 IL-6 血清含量

组别	样本量/ 例	IL-6 <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	40.24 $\pm$ 14.17	13.52 $\pm$ 3.50	11.10 $\pm$ 2.24	21.62 $\pm$ 6.64	146.387	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	41.97 $\pm$ 12.01	19.52 $\pm$ 4.27	16.28 $\pm$ 3.59	25.92 $\pm$ 6.62	89.531	0.001
合计	104	41.11 $\pm$ 13.09	16.52 $\pm$ 3.89	13.69 $\pm$ 2.92	23.77 $\pm$ 6.63	112.437 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.672$	$t = 7.837$	$t = 8.829$	3.307 <sup>3)</sup>	$F = 62.739^{4)}$ , $P = 0.001^{4)}$	
P 值		0.503	0.001	0.001	0.001 <sup>3)</sup>		

1) 富血小板血浆;2) 白细胞介素-6;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

### 3.5 软骨损伤指标

**3.5.1 ASF1a mRNA 表达量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 ASF1a mRNA 表达量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 ASF1a mRNA 表达量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 ASF1a mRNA 表达量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 ASF1a mRNA 表达量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 ASF1a mRNA 表达量低于单纯 PRP 注射组(表 11)。

**3.5.2 SIRT1 mRNA 表达量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 SIRT1 mRNA 表达量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 SIRT1 mRNA 表达量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 SIRT1 mRNA 表达量均随时间呈升高趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 SIRT1 mRNA 表达量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 SIRT1 mRNA 表达量高于单纯 PRP 注射组(表 12)。

表 9 2 组膝关节炎患者的 TNF- $\alpha$  血清含量

组别	样本量/ 例	TNF- $\alpha$ <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	36.78 $\pm$ 11.25	14.15 $\pm$ 6.05	10.15 $\pm$ 3.97	20.36 $\pm$ 7.09	36.743	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	34.97 $\pm$ 10.11	18.52 $\pm$ 7.10	15.26 $\pm$ 4.88	22.92 $\pm$ 12.09	8.739	0.001
合计	104	35.88 $\pm$ 10.68	16.34 $\pm$ 6.58	12.71 $\pm$ 4.43	21.64 $\pm$ 14.59	11.483 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.863$	$t = 3.365$	$t = 5.858$	1.317 <sup>3)</sup>	$F = 15.667^{4)}$ ,	
P 值		0.390	0.001	0.001	0.001 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 10 2 组膝关节炎患者的 LTB4 血清含量

组别	样本量/ 例	LTB4 <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	54.89 $\pm$ 15.26	35.26 $\pm$ 8.25	18.66 $\pm$ 6.19	36.27 $\pm$ 9.90	26.432	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	55.63 $\pm$ 13.18	41.67 $\pm$ 9.78	24.98 $\pm$ 7.52	40.76 $\pm$ 10.16	18.731	0.001
合计	104	55.26 $\pm$ 14.22	38.47 $\pm$ 9.02	21.82 $\pm$ 6.86	38.52 $\pm$ 10.03	12.634 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.265$	$t = 3.613$	$t = 4.679$	2.282 <sup>3)</sup>	$F = 14.798^{4)}$ ,	
P 值		0.792	0.001	0.001	0.025 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 白三烯 B4;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 11 2 组膝关节炎患者的 ASF1a mRNA 表达量

组别	样本量/ 例	ASF1a <sup>2)</sup> mRNA 表达量/ $(\bar{x} \pm s)$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	1.12 $\pm$ 0.25	0.62 $\pm$ 0.20	0.58 $\pm$ 0.11	0.77 $\pm$ 0.19	41.965	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	1.09 $\pm$ 0.23	0.78 $\pm$ 0.16	0.69 $\pm$ 0.14	0.85 $\pm$ 0.18	39.756	0.001
合计	104	1.11 $\pm$ 0.24	0.70 $\pm$ 0.18	0.64 $\pm$ 0.13	0.81 $\pm$ 0.19	24.563 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.637$	$t = 4.505$	$t = 4.455$	2.204 <sup>3)</sup>	$F = 17.965^{4)}$ ,	
P 值		0.526	0.001	0.001	0.030 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 抗沉默因子 1a;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 12 2 组膝关节炎患者的 SIRT1 mRNA 表达量

组别	样本量/ 例	SIRT1 <sup>2)</sup> mRNA 的表达量/ $(\bar{x} \pm s)$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	0.91 $\pm$ 0.11	1.29 $\pm$ 0.20	1.47 $\pm$ 0.15	3.67 $\pm$ 0.15	246.388	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	0.89 $\pm$ 0.14	1.15 $\pm$ 0.23	1.26 $\pm$ 0.13	1.10 $\pm$ 0.17	187.654	0.001
合计	104	0.90 $\pm$ 0.13	1.22 $\pm$ 0.22	1.37 $\pm$ 0.14	2.39 $\pm$ 0.16	202.477 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.810$	$t = 3.313$	$t = 7.629$	81.744 <sup>3)</sup>	$F = 83.461^{4)}$ ,	
P 值		0.420	0.001	0.001	0.001 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 沉默信息调节因子 1;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。



**3.5.3 MMP-9 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 MMP-9 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 MMP-9 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 MMP-9 血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 MMP-9 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 MMP-9 血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 13)。

**3.5.4 MMP-13 血清含量** 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者的 MMP-13 血清含量总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点 MMP-13 血清含量的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者的 MMP-13 血清含量均随时间呈降低趋势,但 2 组的变化趋势不完全一致;治疗前 2 组患者 MMP-13 血清含量的差异无统计学意义;治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 MMP-13 血清含量低于单纯 PRP 注射组(表 14)。

**3.6 并发症发生情况** 单纯 PRP 注射组 4 例出现轻度局部肿胀不适,联合治疗组 1 例出现轻度局部肿胀不适,均未经任何处理肿胀自行消失。联合治疗组 1 例出现胃肠道反应,调整饮食后胃肠道反应消失。2 组并发症发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.177, P = 0.674$ )。

## 4 讨论

KOA 是临床常见的一种致残性关节疾病,治疗

起来较为棘手。研究已证实,关节腔内注射 PRP 治疗 KOA 的临床疗效优于关节腔内注射透明质酸钠,此方法可保护软骨、重建关节软骨内环境的平衡,延缓 KOA 的进展;但其临床疗效仍存在较大的提升空间,临床治疗该病时可考虑联合其他疗法治疗<sup>[12-14]</sup>。我们尝试采用独活寄生汤方联合 PRP 关节腔内注射治疗该病,并取得了满意的临床疗效。

KOA 属中医学“膝痹”“痹证”范畴。中医学认为该病的病机为风寒湿三气杂至,侵袭经络,气血闭阻不畅,致气血瘀滞,从而引起膝关节疼痛、屈伸不利等。肾主骨,肝主筋,痹证日久,必损伤肝肾,消耗气血,引起肝肾两虚,气血不足而发病,治宜祛风散寒利湿、益肝肾、补气血。独活寄生汤方中独活为君药,性善下行,善治伏风、除久痹,可祛风寒湿邪;防风、细辛、肉桂、秦艽为臣药,可搜剔阴经之风寒湿邪,温经散寒,通利血脉,舒筋活络,增强君药祛风寒湿邪之力;佐以桑寄生、牛膝、杜仲,以活血通脉、补益肝肾、强壮筋骨;配伍熟地黄、当归、白芍、川芎养血和血,茯苓、甘草健脾益气,具有补肝肾、益气血的作用。诸药合用,共奏祛风散寒利湿、益肝肾、补气血的功效。现代医学认为,独活寄生汤富含抗炎因子、组织修复生长因子等,可抑制炎症因子产生,缓解疼痛,并能促进软骨组织修复<sup>[15-17]</sup>。

目前的研究已明确了炎症反应在 KOA 发病与病程进展中扮演着重要角色,主要通过促进关节周围炎症因子合成和释放,引起骨关节炎、滑膜炎性病变,

表 13 2 组膝骨关节炎患者的 MMP-9 血清含量

组别	样本量/ 例	MMP-9 <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	785.59 ± 132.14	574.63 ± 89.77	402.83 ± 51.24	587.68 ± 91.05	72.915	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	790.17 ± 127.68	611.25 ± 81.65	457.85 ± 47.19	619.76 ± 85.51	59.155	0.001
合计	104	787.88 ± 129.91	592.94 ± 85.71	430.34 ± 49.22	603.72 ± 88.28	67.148 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.180$	$t = 2.176$	$t = 5.696$	1.852 <sup>3)</sup>	$F = 37.699^{4)}$	
P 值		0.858	0.032	0.001	0.015 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 基质金属蛋白酶-9;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 14 2 组膝骨关节炎患者的 MMP-13 血清含量

组别	样本量/ 例	MMP-13 <sup>2)</sup> 血清含量/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$				F 值	P 值
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	合计		
联合治疗组	52	806.77 ± 145.76	651.14 ± 91.66	415.49 ± 38.72	624.47 ± 42.05	16.728	0.001
单纯 PRP <sup>1)</sup> 注射组	52	813.28 ± 150.07	707.29 ± 88.57	468.35 ± 33.50	662.97 ± 40.71	14.365	0.001
合计	104	810.03 ± 147.92	679.22 ± 90.12	441.92 ± 36.11	643.72 ± 41.38	10.769 <sup>3)</sup>	0.001 <sup>3)</sup>
检验统计量		$t = 0.224$	$t = 3.177$	$t = 7.445$	4.744 <sup>3)</sup>	$F = 12.741^{4)}$	
P 值		0.823	0.002	0.001	0.001 <sup>3)</sup>	$P = 0.001^{4)}$	

1) 富血小板血浆;2) 基质金属蛋白酶-13;3) 主效应的 F 值和 P 值;4) 交互效应的 F 值和 P 值。

从而介导关节软骨损伤<sup>[18]</sup>。其中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  为重要的促炎介质,能介导神经细胞去极化,引起疼痛,并能加快关节的破坏,从而加重 KOA 病变<sup>[19-20]</sup>。KOA 患者血清中 IL-6 的含量与其疼痛程度有关,因此降低血清 IL-6 的含量,有利于缓解病情<sup>[21]</sup>。5-HT、 $\beta$ -EP、PGE2 也是引起疼痛的炎性介质,其含量的变化均与疼痛程度有关<sup>[22]</sup>。LTB4 是评价 KOA 患者疼痛程度的客观指标之一,在 KOA 患者中其含量会显著升高,因此降低 KOA 患者血清 LTB4 的含量,可改善 KOA 患者的临床症状<sup>[23]</sup>。治疗 1 个、2 个疗程后联合治疗组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、LTB4、5-HT、PGE2 血清含量均低于治疗前,而  $\beta$ -EP 血清含量高于治疗前,说明独活寄生汤联合关节腔内注射 PRP 能抑制关节炎症反应。

关节软骨被破坏是 KOA 的一个重要病理特征,而细胞外基质失衡和降解是其必经环节之一<sup>[24]</sup>。ASFla 是一种衰老伴侣因子,可引发各种衰老指标的出现。SIRT1 是一种延缓衰老因子,在 KOA 软骨细胞中其表达水平明显减少,可影响软骨细胞分化表型和存活能力以及软骨基质成分的表达。在 KOA 的病程进展中,膝关节损伤、软骨细胞凋亡可导致 ASFla 升高,从而打破了衰老/抗衰老的平衡,进而影响软骨胶原蛋白合成,降低软骨细胞再生能力<sup>[25]</sup>。MMP-9、MMP-13 均为基质金属蛋白酶家族成员,参与细胞外基质的降解,其表达水平的高低与 KOA 严重程度有关<sup>[26-28]</sup>。MMP-9 与 KOA 病情活动以及早期的关节骨侵蚀有关<sup>[29]</sup>。MMP-13 可降解软骨细胞中的聚集蛋白多糖以及细胞上表达的 II 型胶原蛋白,它是构成关节软骨的主要成分,其成分的缺少成为 KOA 病情发展的一个重要因素。独活寄生汤口服联合关节腔内注射 PRP 治疗 KOA,可降低 ASFla mRNA 表达量和减少 MMP-9、MMP-13 血清含量,提高 SIRT1 mRNA 表达量,从而可以保护关节软骨。

本研究结果提示,独活寄生汤口服联合关节腔内注射 PRP 治疗 KOA,安全可靠,能有效缓解疼痛和促进膝关节功能恢复,疗效优于单纯关节腔内注射 PRP 治疗,其作用机制可能与其能抑制关节炎症反应和保护关节软骨有关。

### 参考文献

[1] 张辽,邓颖萍,金甬,等.基于数据挖掘法的叶海教授治疗膝骨关节炎用药规律研究[J].中医正骨,2020,

32(2):36-41.

- [2] 高晶,刘学政.电针联合威灵仙关节腔内注射对大鼠膝骨关节炎 TNF- $\alpha$ 、MMP、HA 及 TIMP-1 的影响[J].中国免疫学杂志,2019,35(6):686-692.
- [3] 赵栋,王文良,张玲,等.氨甲环酸治疗膝骨关节炎患者全膝关节置换术出血量的效果研究[J].中国全科医学,2018,21(35):4405-4407.
- [4] COOK C S, SMITH P A. Clinical update: why PRP should be your first choice for injection therapy in treating osteoarthritis of the knee[J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2018, 11(4):583-592.
- [5] HUANG Y, LIU X, XU X, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study[J]. Orthopade, 2019, 48(3):239-247.
- [6] 邱少彬,吴金玉,蒋军艳,等.独活寄生汤辅助治疗肝肾亏虚型类风湿关节炎的临床效果[J].广西医学,2018,40(22):2675-2677.
- [7] 徐铭,姜宏.独活寄生汤治疗寒湿痹阻型腰椎间盘突出症的临床疗效及预后观察[J].陕西中医,2018,39(2):157-159.
- [8] 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.
- [9] 国家中医药管理局.22个专业95个病种中医诊疗方案[M].北京:中国中医药出版社,2010:129-130.
- [10] JANVIER T, JENNANE R, TOUMI H, et al. Subchondral tibial bone texture predicts the incidence of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(12):2047-2054.
- [11] SYMONDS T, HUGHES B, LIAO S, et al. Validation of the Chinese Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index in patients from mainland China with osteoarthritis of the knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67(11):1553-1560.
- [12] 周宙,谭丽娟,陈茂华.富血小板血浆对关节镜治疗膝关节退行性病变患者疗效的影响[J].中国内镜杂志,2019,25(10):73-77.
- [13] 袁涛,席刚,韩鹏飞,等.关节腔内注射 PRP 与 HA 治疗膝关节炎性骨性关节炎的荟萃分析[J].中国矫形外科杂志,2019,27(3):235-242.
- [14] 贾学锋,朱咏梅,张田宁,等.关节内注射透明质酸钠联合健骨逐瘀汤加减外敷治疗膝骨性关节炎 50 例[J].安徽中医药大学学报,2018,37(4):30-33.
- [15] 吴宗英.独活寄生汤加减联合中医骨伤手法按摩治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,

- 2018, 27(7): 759 - 762.
- [16] 陈世宣, 计静, 冯伟, 等. 风寒湿痹型膝骨关节炎患者膝部筋结点分布特征及独活寄生汤联合手法松解对其影响的研究[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(2): 51 - 55.
- [17] 陈俊, 吴广文, 许惠凤, 等. 独活寄生汤干预膝骨关节炎模型大鼠软骨 PERK/Bip 信号通路的表达[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(28): 4493 - 4500.
- [18] 邱高高, 张继平, 殷慧琳, 等. 不同分期 KOA 患者炎症因子表达与临床症状的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(10): 58 - 62.
- [19] 章海凤, 陈树涛, 冒姣娜, 等. 热敏灸对膝骨性关节炎兔模型 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP-13 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3913 - 3917.
- [20] 刘建华, 赵海勇, 温芳, 等. 炎性细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏 C 反应蛋白和红细胞沉降率的相关性[J]. 天津医药, 2020, 48(1): 55 - 58.
- [21] MUN C J, LETZEN J E, NANCE S, et al. Sex differences in interleukin-6 responses over time following laboratory pain testing among patients with knee osteoarthritis[J]. J Pain, 2020, 21(5/6): 731 - 741.
- [22] 曹迪, 张亚密. 加味芍药甘草汤辅助治疗对癌性疼痛患者疼痛介质及炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(7): 143 - 146.
- [23] 袁定坤, 肖启贤. 硫酸氨基葡萄糖胶囊联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎对 LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 水平影响[J]. 中国处方药, 2019, 17(7): 65 - 66.
- [24] KISAND K, TAMM A E, LINTROP M, et al. New insights into the natural course of knee osteoarthritis: early regulation of cytokines and growth factors, with emphasis on sex-dependent angiogenesis and tissue remodeling. A pilot study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(8): 1045 - 1054.
- [25] 张其镇, 苗雨, 王大力, 等. 温针灸配合独活寄生汤治疗风寒湿痹型膝骨关节炎患者的临床随机对照研究及体液中 ASF1a, SIRT1 水平变化[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(12): 2624 - 2628.
- [26] LI J, ZHU X, SHAO Q, et al. Allogeneic adipose-derived stem cell transplantation on knee osteoarthritis rats and its effect on MMP-13 and DDR2[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 99 - 104.
- [27] ZHAO Q H, LIN L P, GUO Y X, et al. Matrix metalloproteinase-13, NF- $\kappa$ B p65 and interleukin-1 $\beta$  are associated with the severity of knee osteoarthritis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(6): 3620 - 3626.
- [28] 亓洪德, 卢程, 李庭, 等. 牡荆素对 II 型胶原蛋白诱导的大鼠类风湿关节炎的缓解作用及对血浆 Th17, Th23 和 MMPs 蛋白水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1201 - 1205.
- [29] 夏玉坤. RLX/RXFP1、MMP9/MMP13 和 RANKL/OPG 在关节炎软骨和骨破坏及中药治疗中的作用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.

(收稿日期: 2020-10-24 本文编辑: 时红磊)

## · 简 讯 ·

### 《中医正骨》2021 年广告业务范围及收费标准

■ 医疗、科研、教学单位及药械生产营销企业介绍

■ 用于骨伤科医疗、科研、教学的器械设备介绍

■ 用于骨伤科医疗、科研、教学的中西药物及中间体介绍

■ 各种形式的骨伤科讯息, 如书刊征订、招生启事、会议通知等

刊登位置	印刷规格	版面	每期收费标准(元)	半年收费标准(元)	全年收费标准(元)
封二	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	12 600	75 000	150 000
封三	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	11 000	67 000	134 000
封底	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	14 000	84 000	168 000
前插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	9 800	58 500	117 000
后插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	8 400	50 000	100 000
内文插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	8 400	50 000	100 000
内文图文	大 16 开黑白铜版纸印刷	全版	4 200	25 000	50 000
	大 16 开黑白铜版纸印刷	1/2 版	2 500	15 000	30 000
内文文字	大 16 开黑白铜版纸印刷	全版	4 200	25 000	50 000
	大 16 开黑白铜版纸印刷	1/2 版	2 500	15 000	30 000