

肾炎康复片联合金天格胶囊对糖尿病肾病患者 维生素 D-FGF23-Klotho 内分泌轴及骨代谢的影响

刘雪峰, 张睿

[摘要] 目的 通过观察糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者维生素 D、成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)、Klotho 蛋白及相关骨代谢指标的变化探讨肾炎康复片联合金天格胶囊对维生素 D-FGF23-Klotho 内分泌轴及骨代谢指标的影响。方法 将 2014 年 3 月—2016 年 2 月收治的 104 例 DN 患者随机分为两组,各 52 例。两组均予基础治疗,对照组加用金天格胶囊治疗,观察组在对照组基础上加用肾炎康复片。两组均治疗 3 个月后比较血肌酐(Cr)、钙、磷、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素(iPTH)、25-羟维生素 D [25-(OH)D]、血清 FGF23、Klotho 蛋白、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP5b) 及骨密度(BMD)。结果 观察组治疗后校正钙、钙磷乘积、25-(OH)D 与治疗前比较明显升高($P < 0.05$), Cr 明显降低($P < 0.05$)。治疗后观察组校正钙、钙磷乘积、25-(OH)D 高于对照组($P < 0.05$), Cr 低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组 FGF-23、BAP、TRAP5b 与治疗前比较均降低($P < 0.05$), 观察组低于对照组($P < 0.05$); 治疗后两组 Klotho 蛋白和 BMD 与治疗前比较均升高($P < 0.05$), 观察组高于对照组($P < 0.05$)。结论 肾炎康复片联合金天格胶囊可以改善骨代谢,提高 BMD,增强骨矿化,其作用机制或与影响维生素 D-FGF23-Klotho 内分泌轴有关。

[关键词] 糖尿病肾病; 肾炎康复片; 金天格胶囊; 维生素 D; 成纤维细胞生长因子 23

[中国图书资料分类号] R587.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-140X(2016)12-0032-05

[DOI] 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.12.008

Effects of Shenyan Kangfu Tablets Combined with Jintiang Capsule on Vitamin D-FGF23-Klotho Endocrine Axis and Bone Metabolism of Patients with Diabetic Nephropathy

LIU Xue-feng¹, ZHANG Rui² (1. Department of Pharmacy, the First Hospital of Xingtai, Xingtai, Hebei 054001, China; 2. Scientific Research Center, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate effects of Shenyan Kangfu tablets combined with Jintiang Capsule on vitamin D-FGF23-Klotho axis endocrine and bone metabolic indexes by observing vitamin D, fibroblast growth factor 23 (FGF23), Klotho protein and related changes of bone metabolic indexes of patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 104 DN patients during March 2014 and February 2016 were randomly divided into control group ($n = 52$) and observation group ($n = 52$). All patients received basic treatment, and control group was added with Jintiang Capsule, while observation group was added with Shenyan Kangfu tablets. After treatment for 3 months, values of serum creatinine (Cr), calcium (Ca), phosphorus (P), calcium-phosphorus product, intact parathyroid hormone (iPTH), 25-hydroxy vitamin D [25-(OH)D], serum fibroblast growth factor 23 (FGF23), Klotho protein, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP5b) and bone mineral density (BMD) were compared in two groups. **Results** After treatment, corrected Ca, Ca × P and 25-(OH)D values were significantly increased ($P < 0.05$), while Cr value was significantly decreased compared with that before treatment in observation group ($P < 0.05$). Corrected Ca, calcium-phosphorus product and 25-(OH)D values were higher ($P < 0.05$), while Cr value was lower after treatment in observation group than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, FGF-23, BAP and TRAP5b values were decreased compared with those before treatment in two groups ($P < 0.05$), and the values in observation group were decreased than those in control group ($P < 0.05$); Klotho protein and BMD values were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the values in observation group were increased compared with those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenyan Kangfu tablets combined with Jintiang capsule in treatment of DN patients can improve bone metabolism, improve BMD, enhance bone mineralization, and its mechanism of action may be by affecting vitamin D-FGF23-Klotho endocrine axis.

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81400812)

[作者单位] 054001 河北 邢台 邢台市第一医院药剂科(刘雪峰); 050031 石家庄 河北医科大学第一医院科研中心(张睿)

[Key words] Diabetic nephropathies; Shenyankangfu tablet; Jintiange capsule; Vitamin D; Fibroblast growth factor 23

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是全球性公共卫生问题,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是DM主要微血管并发症,是引起终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因之一。根据流行病学统计,预计到2030年,世界范围内的DM患者将达到3.66亿,而DN患者将超过1亿^[1]。钙、磷代谢紊乱是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)特别是ESRD患者重要的并发症,近年来CKD骨矿物质代谢紊乱(CKD-mineral and bone disorder, CKD-MBD)成为研究热点^[2]。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)是近年发现的主要由成骨细胞分泌的重要内分泌因子,参与机体钙、磷及维生素D代谢的调节,形成维生素D-FGF23-Klotho内分泌轴^[3]。本研究通过观察DN患者维生素D、FGF23、Klotho蛋白及相关骨代谢指标的变化初步探讨肾炎康复片联合金天格胶囊对DN的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断参照《内分泌学》DN诊断标准^[4],早期:尿微量白蛋白(U-MA)在30~300 mg/24 h;临床肾病期肾功能正常:U-MA>300 mg/24 h,且尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)均正常;临床肾病期肾功能不全:U-MA>300 mg/24 h,且BUN、Cr均高于正常值。①纳入标准:符合DN诊断标准;年龄18~80岁;Cr<442 μmol/L。②排除标准:高钾血症、原发性肾小球肾炎、肾动脉狭窄、糖尿病酮症及尿路梗阻;严重心、肝功能异常;肝脏及其他内分泌疾病;合并感染或恶性肿瘤;非肾脏疾病引起的Cr升高;近2个月内发生糖尿病急性并发症或急性感染、服用卡马西平等影响同型半胱氨酸及服用过血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)的患者;妊娠患者。

1.2 一般资料 选取2014年3月—2016年2月邢台市第一医院内分泌科住院诊断为DN患者104例,按随机数字表法分为两组。观察组52例,男32例,女20例;年龄43~75(58.9±8.1)岁;病程1~23(8.2±4.3)年;血红蛋白(99.28±7.30)g/L;体质指数(BMI)为(20.96±2.57)kg/m²;糖化血红蛋白(HbA1C)为(7.47±1.05)%;平均动脉压(MAP)为(104.38±19.47)mmHg。对照组52例,男30例,女22例;年龄42~77(56.9±8.5)岁;病

程1~21(9.2±4.4)年;血红蛋白(99.28±7.30)g/L;BMI为(20.85±2.64)kg/m²;HbA1C为(7.56±1.10)%;MAP为(104.64±19.85)mmHg。两组患者年龄、性别、病程及严重程度等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会研究同意,并与患者签署知情同意书。**1.3 治疗方法** 两组均给予优质低蛋白饮食,适当运动锻炼,糖尿病教育,常规给予胰岛素、二甲双胍等药物控制血糖,他汀类降脂药物调节血脂,钙拮抗剂及 α - β -受体阻滞剂等控制血压,促红细胞生成素纠正贫血等基础治疗。两组均不给予钙剂及维生素D类等影响钙磷代谢的药物。对照组加用金花格胶囊[金花企业(集团)股份有限公司西安金花制药厂,国药准字:Z20030080]1.2g,口服 β /d。观察组在对照组治疗基础上加用肾炎康复片(天津同仁堂集团股份有限公司,国药准字:404Z00193)2.4g,口服 β /d。两组均治疗3个月。

1.4 观察指标 两组治疗前后分别采集空腹外周静脉血检测Cr、HbA1C、25-羟维生素D[25-(OH)D]、钙、磷、全段甲状旁腺激素(iPTH);同时计算校正钙、钙磷乘积。其中校正钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)+0.8×[0.4-白蛋白浓度(g/dl)]。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清可溶性Klotho蛋白、FGF23、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRAP5b),试剂盒均购自上海盛唐生物科技有限公司。血清标本采集、试剂配置、操作步骤均严格按照说明书进行。骨密度(BMD)采用GE Medical Systems Prodigy双能X射线吸收仪测量所有受试者第1~4腰椎,测得的BMD值均以g/cm²为单位^[5]。

1.5 统计学方法 使用SPSS 17.0统计学软件处理数据。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用U检验,组内治疗前后比较采用配对t检验。计数资料以率(%)表示,比较应用 χ^2 检验。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 治疗前后生化指标比较 两组治疗前各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,观察组治疗后校正钙、钙磷乘积、25-(OH)D明显升高($P<0.05$),Cr明显降低($P<0.05$),磷和iPTH比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗

前比较,对照组治疗后 Cr 明显降低 ($P < 0.05$) 校正钙、钙磷乘积、25-(OH) D、磷和 iPTH 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后观察组校正钙、钙

磷乘积、25-(OH) D 高于对照组 ($P < 0.05$) ,Cr 低于对照组 ($P < 0.05$) 磷和 iPTH 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组糖尿病肾病治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	校正钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	钙磷乘积 (mg^2/dl^2)	iPTH (pg/ml)	25-(OH) D (ng/ml)
观察组	52	治疗前	89.94 \pm 12.33	1.91 \pm 0.29	1.71 \pm 0.34	42.35 \pm 17.20	204.92 \pm 96.30	7.38 \pm 5.41
		治疗后	60.87 \pm 17.12 ^{ac}	2.16 \pm 0.34 ^{ac}	1.68 \pm 0.26	48.90 \pm 19.36 ^{ac}	203.52 \pm 87.95	18.48 \pm 11.59 ^{ac}
对照组	52	治疗前	88.78 \pm 12.14	1.85 \pm 0.31	1.72 \pm 0.37	42.24 \pm 17.42	204.32 \pm 97.34	7.45 \pm 5.54
		治疗后	72.95 \pm 16.21 ^a	1.92 \pm 0.20	1.58 \pm 0.29	42.18 \pm 15.34	198.89 \pm 89.34	9.37 \pm 3.96

注:对照组给予基础治疗加金天格胶囊,观察组在对照组基础上给予肾炎康复片;Cr 为肌酐,25-(OH) D 为 25-羟维生素 D,iPTH 为全段甲状旁腺激素;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

2.2 治疗前后 Klotho 蛋白、FGF-23、BAP、TRAP5b 及 BMD 比较 两组治疗前各指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组 FGF-23、BAP 和 TRAP5b 与治疗前比较均降低 ($P < 0.05$) ,且观察组

低于对照组 ($P < 0.05$) ;治疗后两组 Klotho 蛋白和 BMD 与治疗前比较均升高 ($P < 0.05$) ,且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组糖尿病肾病治疗前后 Klotho 蛋白、FGF-23、BAP、TRAP5b 及 BMD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Klotho 蛋白 (U/L)	FGF-23 (pg/ml)	BAP (U/L)	TRAP5b (U/L)	BMD (g/cm^2)
观察组	52	治疗前	94.97 \pm 15.94	126.95 \pm 23.29	103.68 \pm 17.34	9.52 \pm 1.37	0.79 \pm 0.18
		治疗后	132.04 \pm 17.53 ^{ac}	86.30 \pm 15.95 ^{ac}	80.05 \pm 10.70 ^{ac}	5.18 \pm 1.25 ^{ac}	1.15 \pm 0.27 ^{ac}
对照组	52	治疗前	95.04 \pm 16.17	127.34 \pm 23.37	103.37 \pm 17.54	9.70 \pm 1.74	0.80 \pm 0.17
		治疗后	113.30 \pm 12.89 ^a	100.78 \pm 14.46 ^a	93.97 \pm 11.16 ^a	7.50 \pm 1.47 ^a	0.98 \pm 0.18 ^a

注:对照组给予基础治疗加金天格胶囊,观察组在对照组基础上给予肾炎康复片;FGF23 为成纤维细胞生长因子 23 ,BAP 为骨特异性碱性磷酸酶,TRAP5b 为抗酒石酸性磷酸酶 5b ,BMD 为骨密度;与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

2.3 不良反应情况 两组治疗过程中均未出现不良反应情况,全部顺利完成本研究。

3 讨论

DN 是严重影响老年生命安全的 DM 慢性并发症,其发病机制尚未完全明确,可能与多元醇通道亢进、肾血流动力学异常、凝血功能障碍及细胞因子等因素有关^[6]。DN 肾小球滤过膜通透性增加,维生素 D 调节复杂变化,体内钙、磷代谢失衡等因素均作用于骨代谢,钙、磷代谢紊乱及其引起继发性甲状旁腺功能亢进等进一步加重骨损害^[7]。CKD-MBD 是由于 CKD 患者钙、磷代谢紊乱及长期透析继发的骨代谢异常,不仅可导致骨骼损坏,而且还可以导致血管钙化及心血管事件的增加,影响 CKD 患者的预后。FGF23 是由骨细胞和成骨细胞合成的具有内分泌功能的蛋白质,主要功能为抑制肾脏对磷酸盐的重吸收,促进尿磷排泄。FGF23 在骨-肾-甲状旁腺轴中起重要作用,参与调控骨矿物质代谢^[8-9]。FGF23 通过与靶组织上的成纤维细胞生长因子受体

(FGFRs) 结合,进而激活下游信号通路,介导其生物学活性。FGF23 与 FGFRs 结合时需要 Klotho 参与,Klotho 蛋白是体内 FGF23 介导受体活化所必需的辅助因子^[10]。

有证据显示,在维生素 D、FGF23 及 Klotho 之间存在某种内在的相互联系,形成一个内分泌调节轴。正常情况下,由肾脏 1 α 羟化酶催化合成的活性维生素 D 与维生素 D 受体相互作用下抑制肾素的生成;在 RAAS 系统不被激活的情况下,Klotho 作为 FGF23 的辅助因子发挥正常功能,而 FGF23 作为 1 α 羟化酶合成的负调节因子发挥正常的调节功能。某些异常情况下,由于 1 α 羟化酶减少导致活性维生素 D 的合成减少,低水平的活性维生素 D 又使肾素生成增加,激活 RAAS 系统,导致 Klotho 表达减少,就引起 FGF23 水平升高;进而抑制 1 α 羟化酶的活性,进一步降低活性维生素 D 的水平。这种反馈环就导致维生素 D 缺乏,RAAS 系统激活,FGF23 升高及 Klotho 分泌减少^[11]。现已证实,甲状旁腺组织表达 Klotho 和 FGFRs。FGF23 与甲状旁腺上的

FGFRs-Klotho 复合物结合,通过活化丝裂原活化蛋白激酶旁路发挥对甲状旁腺合成的调控作用^[12]。在 CKD 透析患者血浆中 FGF23 水平明显升高,增高的 FGF23 与血磷和 PTH 水平呈正相关^[13],CKD 患者继发性甲状旁腺功能亢进的成因可能与 FGF23-Klotho 轴失衡密切相关。

BAP 是成骨细胞分泌活动的标志物,分子量为 80 kD,主要在骨形成及矿化过程中发挥作用,肾功能减退和透析滤过不影响其血清浓度,易于检测,且与 iPTH 及骨组织形态学相关性较好^[14]。当人体钙营养不良时血钙下降,iPTH 上升,促进肾脏合成 1,25-羟维生素 D₃,后者可使静止的成骨细胞活动性增强,合成大量的 BAP 释放进入血液^[15]。BAP 能够快速、准确地评价钙的营养状况,可以早期反映骨转换改变^[16]。TRAP5b 主要存在破骨细胞中,在成骨细胞含量少^[17]。血液中 TRAP5b 主要来源于骨吸收过程中破骨细胞的释放,TRAP5b 值越高,BMD 值越低,骨质疏松越重^[18]。TRAP5b 可以作为较敏感的骨吸收指标,是反映破骨细胞活性和骨吸收状态的特异性指标^[19]。

肾炎康复片为中药制剂,药物组成为西洋参、白花蛇舌草、杜仲、人参、丹参、土茯苓、生地黄等。其中人参、西洋参具有降血糖,调血脂,改善肾脏血液流变学指标作用;丹参具有改善血液循环、增加肾血流作用,可减少蛋白尿,延缓肾功能恶化;杜仲、白花蛇舌草、土茯苓可改善肾脏微循环,抗炎,改善糖代谢,增加肾脏血流灌注,免疫调节及减轻尿蛋白作用^[20-21]。生地黄可降低血糖,改善微循环,增加肾血流量,改善糖代谢紊乱,减少尿蛋白,保护肾脏,减轻炎症。实验研究表明,肾炎康复片可减少肾病大鼠肾脏细胞外基质的沉积,有降低毛细血管通透性、抗炎、利尿作用^[22]。金天格胶囊以人工虎骨粉为主要成分,具有镇痛、抗炎、抗骨质疏松等功效,其含有丰富的骨胶原、钙、磷等,均为参与骨形成的重要物质。其中多种镇痛肽、糖类及各种骨骼生长因子,可促进骨形成,增加骨密度及强度,且抑制骨吸收。

本研究结果表明,肾炎康复片联合金天格胶囊可以改善骨代谢,提高骨密度,增强骨矿化,推测其作用机制与影响维生素 D-FGF23-Klotho 内分泌轴有关,至于其具体作用途径则需通过进一步分子机制验证,为深入研究 CKD-MBD 提供了思路。

[参考文献]

- [1] Reutens A T, Atkins R C. Epidemiology of diabetic nephropathy [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 170(1): 1-7.
- [2] Shi Y X, Si W, Liu J D, *et al.* Development and evaluation of the psychometric properties of the CKD-MBD knowledge and behavior questionnaire (CKD-MBD-KB) for patients with chronic kidney disease [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(3): 557-568.
- [3] Kinoshita Y. Inhibition of FGF23 activities as a possible new treatment for patients with FGF23-related hypophosphatemic diseases [J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(2): 233-239.
- [4] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1448-1461.
- [5] Kageyama G. The Diagnosis and Treatment of Osteoporosis [J]. *Rinsho Byori*, 2015, 63(5): 570-579.
- [6] Kume S, Koya D. Autophagy: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(6): 451-460.
- [7] 陈帅, 乔虹. 维生素 D 对 2 型糖尿病及糖尿病肾病的影响 [J]. *临床荟萃*, 2014, 29(7): 838-840.
- [8] Olauson H, Vervloet M G, Cozzolino M, *et al.* New insights into the FGF23-Klotho axis [J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(6): 586-597.
- [9] 徐丰博, 刘惠兰, 孙懿, 等. 成纤维细胞生长因子 23 与血液透析患者血磷和甲状旁腺激素浓度的关系 [J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(3): 450-453.
- [10] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, *et al.* Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 770-774.
- [11] de Borst M H, Vervloet M G, ter Wee P M, *et al.* Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9): 1603-1609.
- [12] Ben Dov I Z, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 4003-4008.
- [13] Isakova T, Xie H L, Barchi-Chung A, *et al.* Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(11): 2688-2695.
- [14] Tanabe R, Kawamura Y, Tsugawa N, *et al.* Effects of Fok-I polymorphism in vitamin D receptor gene on serum 25-hydroxyvitamin D, bone-specific alkaline phosphatase and calcaneal quantitative ultrasound parameters in young adults [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(2): 329-335.
- [15] Chen L, Ling Y S, Lin C H, *et al.* High Dose ESAs Are Associated with High iPTH Levels in Hemodialysis Patients with End-Stage Kidney Disease: A Retrospective Analysis [J]. *Front Public Health*, 2015, 3: 258.
- [16] Sato R, Onda K, Kato H, *et al.* An evaluation of the effect of age and the peri-parturient period on bone metabolism in dairy cows as measured by serum bone-specific

- alkaline phosphatase activity and urinary deoxyripyridino-line concentration [J]. *Vet J*, 2013, 197(2): 358-362.
- [17] Sarvari B K, Sankara Mahadev D, Rupa S, *et al.* Detection of bone metastases in breast cancer (BC) patients by serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b), a bone resorption marker and serum alkaline phosphatase (ALP), a bone formation marker, in lieu of whole body skeletal scintigraphy with technetium-99m MDP [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(1): 66-71.
- [18] Lv Y, Wang G, Xu W, *et al.* Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear κ B ligand [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 143-146.
- [19] Moghaddam A, Muller U, Roth H J, *et al.* TRACP 5b and CTX as osteological markers of delayed fracture healing [J]. *Injury*, 2011, 42(8): 758-764.
- [20] 王新华, 熊重祥, 路建饶, 等. 羟苯磺酸钙胶囊联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病的临床效果观察 [J]. *中国综合临床*, 2013, 29(11): 1191-1194.
- [21] 李玉君. 缬沙坦联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. *吉林医学*, 2011, 32(12): 2343-2344.
- [22] 董科, 田晓, 徐湜潺, 等. 肾炎康复片联合贝那普利治疗大鼠糖尿病肾病实验研究 [J]. *中医药导报*, 2013, 19(8): 32-33, 36.
- (收稿时间: 2016-05-29 修回时间: 2016-07-04)

(上接 31 页) 察时间再进行探讨其是否为治疗重症膝骨关节炎的最佳方案。

[参考文献]

- [1] Rousseau J C, Sornay-Rendu E, Bertholon C, *et al.* Serum periostin is associated with prevalent knee osteoarthritis and disease incidence/progression in women: the OFELY study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(10): 1736-1742.
- [2] Sanchez-Ramirez D C, Malfait B, Baert I, *et al.* Biomechanical and neuromuscular adaptations during the landing phase of a stepping-down task in patients with early or established knee osteoarthritis [J]. *Knee*, 2016, 23(3): 367-375.
- [3] 施桂英. 关节炎概要 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 339-342.
- [4] 黄乐春, 胡惠民, 梁宇翔, 等. 膝关节功能评分量表评述 [J]. *中国医药科学*, 2016, 6(13): 50-53.
- [5] 王庆祥. 膝关节镜在膝关节骨关节炎治疗中的疗效探讨 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(8): 1095-1096.
- [6] 梅莉, 徐金东, 王刚, 等. PainVision 法评估妇科腹腔镜手术后疼痛程度的可靠性: 与 VAS 评分的比较 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(6): 708-710.
- [7] 胡谦, 官晓红, 练颖, 等. 双醋瑞因和玻璃酸钠联合洛索洛芬钠治疗骨关节炎疗效比较 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(3): 312-313.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 198.
- [9] 彭云海, 王琳, 刘太运, 等. 退行性膝骨关节炎的影像学对比分析 [J]. *中国现代医生*, 2012, 50(27): 97-98, 101.
- [10] 孙圣凯, 刘天盛, 王景贵, 等. 不同关节腔穿刺方法注射透明质酸钠治疗膝骨关节炎疗效观察 [J]. *武警后勤学院学报: 医学版*, 2012, 21(7): 513-515.
- [11] 周海江, 徐福. 不同温针灸量治疗膝骨关节炎的疗效对比研究 [J]. *上海针灸杂志*, 2016, 35(3): 326-328.
- [12] 王丽华, 王丽霞, 任翠平, 等. 非药物和药物综合治疗膝骨关节炎临床观察 [J]. *中国医药*, 2013, 8(3): 369-370.
- [13] 袁长深, 梅其杰, 段戡, 等. 双醋瑞因联合股四头肌锻炼改善中老年膝骨关节炎症状的疗效 [J]. *广东医学*, 2011, 32(20): 2707-2709.
- [14] 王繁盛, 吴启富, 戚晶敏, 等. 强骨关节冲剂联合双醋瑞因治疗膝骨关节炎临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 779-781, 792.
- [15] 苏晓川, 王义生. 电针联合玻璃酸钠注射对膝骨关节炎患者关节液中 IL-1 β 、TNF- α 的影响及其疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(15): 2546-2548.
- [16] 陈辉, 王群, 燕双喜, 等. 不同剂量玻璃酸钠关节腔内注射辅助关节镜下关节清理术治疗膝骨关节炎的临床效果分析 [J]. *中国医药*, 2015, 10(5): 676-679.
- [17] 陈默, 黄玲, 熊洋, 等. 中医手法加中药外敷、内服治疗老年性膝骨关节炎的临床疗效 [J]. *中医临床研究*, 2013, 5(11): 99, 101.
- [18] 李标, 吴飞. 中医手法加中药外敷内服治疗老年性膝骨关节炎临床观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2011, 23(5): 421-422.
- [19] 王骥. 中医药疗法治疗膝骨关节炎研究进展 [J]. *中国临床医生*, 2015, 43(3): 36-39.
- (收稿时间: 2016-06-25 修回时间: 2016-07-24)